

联合激素治疗低促性腺激素性腺功能低下青春期发育迟滞

王 羽, 范宇平, 胡 焯, 黄文强, 滕晓明(同济大学附属第一妇婴保健院生殖医学中心, 上海 200040)

[摘要] 目的 探讨生长激素联合促性腺激素治疗男性低促性腺激素性腺功能低下而引起青春期发育迟滞的临床应用价值。方法 回顾性分析2010年6月~2012年5月我院门诊就诊男性青春期发育迟滞患者28例, 年龄(15.25 ± 1.11)岁, 经明确诊断后予生长激素、卵泡刺激素、人绒毛膜促性腺激素联合治疗。比较治疗前后患者性激素水平、身高、睾丸体积等发育情况变化。结果 28例患者治疗后均得到随访, 3个月内随访未出现近期并发症。治疗前后患者身高和睾酮水平均有显著升高($P < 0.05$); 睾丸体积、卵泡刺激素和黄体生成素水平有极显著升高($P < 0.01$)。结论 生长激素、卵泡刺激素、人绒毛膜促性腺激素联合治疗方案对男性低促性腺激素性腺功能低下引起青春期发育迟滞有一定疗效, 是临床可行的安全的治疗方案。

[关键词] 青春期发育迟滞; 促性腺激素性腺功能低下症; 生长激素; 促性腺激素

[中图分类号] R585 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)05-0357-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.05.010

Therapy on male delayed puberty caused by hypogonadotropic hypogonadism by combination of growth hormone and gonadotropin

WANG Yu, FAN Yu-ping, HU Ye, HUANG Wen-qiang, TENG Xiao-ming (Reproductive Medicine Center, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tong-jii University School of Medicine, Shanghai 200040, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the value and safety of combined therapy of growth hormone and gonadotropin on male delayed puberty caused by hypogonadotropic hypogonadism. **Methods** A retrospective analysis was undergoing in Shanghai First Maternity and Infant Hospital from 2010 Jun to 2012 May. 28 cases with male delayed puberty caused by hypogonadotropic hypogonadism were enrolled. The average age was (15.25 ± 1.11) years. All the cases were given a combined therapy of human chorionic gonadotrophin, follicle stimulating hormone and growth hormone. After 3 months therapy, the growth condition such as sexual hormone levels, height, and volume of testis were recorded to inspect the treatment effect. **Results** All 28 cases had a follow-up visit. No short term complications occurred. The height and testosterone level was higher than which before therapy ($P < 0.05$). And the volume of testis, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone level were significantly higher than before the therapy. **Conclusion** Combined therapy of human chorionic gonadotrophin, follicle stimulating hormone and growth hormone could be a safe and effective method to treat male delayed puberty caused by hypogonadotropic hypogonadism.

[Key words] male delayed puberty; hypogonadotropic hypogonadism; growth hormone; gonadotropin

男性自出生后, 其睾丸在组织学上虽然具备了完整的结构, 但并不具备完整的功能, 要经过十年多的长期抑制才出现青春期发育。睾丸发育成熟后, 才具有生殖功能和成熟的内分泌功能, 身体也出现骤长, 形成男性型体格。

青春期发育迟滞指青春期第二性征出现的时间推迟, 其年龄超过正常青春期开始年龄平均值的2个标准差以上, 常由于下丘脑或垂体功能障碍引起, 临床表现为性器官、第二性征发育不良及不育。对于青春期发育迟滞, 为改善性征及心理感受, 可以人工诱导青春期发育, 一般治疗应在14岁之后开始。

本研究对低促性腺激素性腺功能低下症(hypogonadotropic hypogonadism, HH)的青春期发育迟滞患者进行联合激素治疗, 观察其疗效和特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对2010年6月~2012年5月期间于我院男性科门诊就诊的28例HH青春期发育迟滞患者进行治疗、随访及回顾性分析。患者年龄14~18岁, 平均(15.25 ± 1.11)岁。入组标准包括: 明确青春期发育迟滞诊断; 两次以上性激素检测促性腺激素低于正常水平; 排除染色体异常及其他先天性疾病; 排除分娩产伤史; 排除家族史; 排除新生儿期、儿童期营养不良及慢性疾病史。

1.2 性激素检测 患者于上午8:00~10:00抽取静脉血, 使用德国DiaSorin公司LIAISON全自动

[作者简介] 王 羽(1972-), 女, 本科, 主管技师. Tel:18017745658, E-mail:wangyutea7121@sina.com.

[通讯作者] 滕晓明. E-mail:tengxiaoming@hotmail.com.

免疫分析仪进行化学发光法检测。男性卵泡雌激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 正常值: 1.27 ~ 19.26 mIU/ml; 男性黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 正常值: 1.24 ~ 8.62 mIU/ml; 男性睾酮 (testosterone, T) 正常值: 1.75 ~ 7.81 pg/ml。

1.3 青春期性征发育分期 (Tanner 分期) I 期: 青春期前状态, 无阴毛, 睾丸长径 < 2.5 cm; II 期: 睾丸开始长大, 长径 > 2.5 cm, 阴囊亦长大, 肤色变红; III 期: 阴茎开始生长, 增长、增粗, 睾丸和阴囊进一步生长; IV 期: 龟头开始发育, 阴茎、睾丸和阴囊进一步生长, 阴囊皮肤皱褶, 色素加深; V 期: 生殖器的大小和形态如成人。

1.4 药物治疗方案 予患者人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, HCG) 2 000 IU 肌肉注射, 每周 2 次、FSH 75 IU 肌肉注射, 每周 3 次、重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 0.15 U/kg, 每晚睡前皮下注射。治疗期间停用其他相关药物。治疗期为 3 个月, 门诊随访, 复查性征发育情况和性激素。

1.5 统计方法 所有数据使用 SPSS13.0 统计分析软件进行分析, 采用 *t* 检验, 检验标准为 $P = 0.05$ 。

2 结果

经治疗后, 28 例患者均主诉为性征发育不良或逾青春性征不发育, 表现小阴茎、小睾丸、阴毛稀少或无阴毛生长。其中 3 例伴有嗅觉减退 (10.71%); 8 例有乳房发育 (28.57%); 3 例伴有隐睾, 均为单侧 (10.71%)。

28 例患者均得到随访, 随访时间为 3 个月, 所有患者未发现近期并发症。治疗前患者均无遗精, 治疗过程中发生遗精现象 6 例 (21.43%)。3 例隐睾患者有 1 例药物治疗后睾丸下降入阴囊, 另 2 例于 3 月后外院行隐睾下降固定术。入组患者治疗前后 Tanner 分期变化见表 1。治疗前后患者身高和 T 水平均有显著升高 ($P < 0.05$); 睾丸体积、FSH 和 LH 水平有极显著升高 ($P < 0.01$), 见表 2。治疗后身高变化按不同年龄段分别比较, 见表 3。

表 1 28 例患者治疗前后 Tanner 分期变化

	I	II	III	IV	V
治疗前	14	9	4	1	0
治疗后	3	11	8	5	1

3 讨论

男性青春期发育机制目前仍未完全清楚, 可能是多因素调节的综合机制, 与大脑多种神经核与下丘脑神经内分泌细胞间相互作用的结果有关, 并受

环境和代谢因素的影响。

表 2 28 例患者睾丸体积、身高、FSH、LH、T 治疗前后的比较

	睾丸体积 (ml)	身高 (cm)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	T (pg/ml)
治疗前	2.39 ± 0.16	139.75 ± 1.06	0.74 ± 0.06	0.64 ± 0.06	0.55 ± 0.06
治疗后	3.60 ± 0.27	144.07 ± 1.37	1.70 ± 0.09	1.64 ± 0.10	0.75 ± 0.06
<i>P</i>	< 0.01	0.02	< 0.01	< 0.01	0.03

表 3 28 例患者治疗前后按年龄段身高的比较 (cm, $\bar{x} \pm s$)

年龄 (岁)	<i>n</i>	治疗前	治疗后
14	8	137.5 ± 5.55	141.75 ± 7.50
15	10	139.2 ± 6.09	146.2 ± 5.31
16	6	141.83 ± 3.66	150.83 ± 8.75
17	3	139.33 ± 6.43	141.0 ± 3.61
18	1	139.0 ± 0	139.0 ± 0

下丘脑-垂体-性腺轴参与男性青春期发育过程中至关重要的内分泌调控。当病变发生在下丘脑或垂体层面, 则促性腺激素水平低下, 外周性腺发育迟缓和功能减退, 即称之为 HH。

3.1 促性腺激素对 HH 的治疗作用 下丘脑合成及脉冲式分泌促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 作用于垂体, 使之合成和分泌 FSH 和 LH。FSH 作用于在男性唯一能表达 FSH 受体的睾丸 Sertoli 细胞, LH 则作用于睾丸间质的 Leydig 细胞。Sertoli 细胞为精子发生提供营养场所, 还通过相邻 Sertoli 细胞间的紧密连接形成血睾屏障, 为生殖细胞发育提供免疫豁免和良好保护的环境。FSH 与 Sertoli 细胞上的受体结合, 一定程度上参与控制曲细精管内精子发生的启动和维持。而 LH 调控 Leydig 细胞内 T 的生成。可见 FSH 和 LH 在性成熟、生殖和内分泌方面都有非常重要的调控作用。而 HH 患者促性腺激素水平和 T 水平均低于正常, 相应的治疗即可分为促性腺激素补充治疗和睾酮替代治疗。

目前 HH 的治疗尚缺乏规范, 有的患者过早、过量使用雄激素治疗, 致使性腺轴的负反馈抑制, 导致睾丸生精功能抑制, 反而影响生育力^[1]。国内已有类似治疗方法, 采用 HCG 联合 FSH 治疗 HH 有一定疗效^[2]。另有研究^[3]显示单用 HCG 治疗睾丸增大远不及 HCG + FSH 治疗组, 血清 T 水平升高也不及后者。而促性腺激素治疗相对睾酮替代治疗显然具有更高的安全性^[4]。

隐睾, 尤其是双侧睾丸患者, 其对精子的发生存在相对大的损害, 往往导致不育, 即使手术固定后也常引起低生育力。本研究中 3 例隐睾患者, 有 1 例在治疗后睾丸自行下降入阴囊, 说明该治疗方法可能同

(下转第 395 页)

3 讨论

从结果看,我院门急诊处方基本合格,存在的主要问题是书写不规范和用药不适宜。书写不规范处方产生的原因主要是部分医生对电脑系统不够熟悉;其次是医师没有养成良好的处方习惯,容易造成处方缺项。用药不适宜处方产生的原因,一方面是医生对一些药物的临床应用指征掌握不够全面;另一方面是药师对用药不适宜处方的判断能力有限,对处方的审查不够严格。

我院从《处方管理办法》实施以来一直坚持每月点评处方,并对处方存在的问题进行上报,医务科根据点评情况做出相应处理,这大大改进了处方质量,虽然现在仍然存在不少问题,但有相当一部分是书写不规范,随着医院信息系统的完善以及门诊流程的规范化,这方面的问题将会逐渐减少。临床医师应根据药品信息安全、有效、经济的原则使用药物,避免不合理用药和滥用药物,此外,可在开具处

方时进行必要的检查,确保处方的规范性和正确性。而药师更应该全面掌握药学知识,认真严肃地审核处方,及时纠正不合理处方,加强与临床医生的配合,促进合理用药,降低医疗费用。

【参考文献】

- [1] Tomson G. Pilot study of drug use indicators in sweden[J]. IN-RUD News,1992,3(1):3 [2012-07-25]. <http://www.inrud.org/documents/upload/INRUD-News-v3i1-August-1992.pdf>.
- [2] 李洋,颜虹. 处方信息的分析和利用[J]. 中国医院统计 2005.12(1):19.
- [3] 殷凯生. 实用抗感染药物治疗学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2011:143.
- [4] Ahrens D, Chenot JF, Behrens G, et al. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66:1265.

[收稿日期]2012-09-22

[修回日期]2013-01-21

(上接第358页)

样对睾丸的生殖功能有保护和损伤恢复的作用。这一观点需要进一步随访患者的生育力加以验证。

3.2 GH对HH的治疗作用 GH的基本生理功能是刺激所有机体组织的发育,增加体细胞的体积和数目,它影响几乎所有的组织类型。GH控制胰岛素样生长因子-I (insulin-like growth factors-I, IGF-I)的水平,由IGF-I直接作用于靶细胞,介导GH的生物效应。

在人睾丸的Sertoli、Leydig和原始精母细胞上都可以发现IGF-I。小鼠体内缺乏IGF-I会导致Leydig细胞不能成熟从而出现激素水平下降^[5]。睾丸生成IGF-I的合成受促性腺激素的调控,体内和体外实验发现,FSH和LH可以增加睾丸IGF-I分泌。外源性给予GH会引起睾丸上LH受体浓度增加,GH可以提高睾丸对促性腺激素治疗的反应,促进睾丸Leydig细胞合成T。GH除通过IGF-I作用于Leydig细胞影响性激素合成外,还可以直接作用于Leydig细胞上GH受体,促进性激素合成^[6]。GH还可以直接或通过Sertoli细胞作用于睾丸,影响精子活动力^[7]。由此可见,GH对睾丸的内分泌功能和生殖功能都存在影响,因而本研究在目前认可的促性腺激素治疗基础上加用rhGH,结果显示这一治疗方案安全且有一定疗效。

本研究选择的样本年龄段为14~18岁,因为HH早期处理的治疗转归更好。而正是由于这个年

龄段的男性正在生长发育旺盛的阶段,本研究中发现一些身高低于同龄标准的患者治疗后,身高较治疗前显著增加,说明rhGH同时对身体发育起作用,从理论上讲,rhGH的应用对睾丸的生殖功能和内分泌功能都存在提高作用,其疗效需要进一步随访。

【参考文献】

- [1] Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. Hypogonadotropic hypogonadism[J]. Semin Reprod Med, 2002, 20(4):327.
- [2] 杨念钦,王国民. HCG-FSH联合治疗低促性腺激素性腺功能减退症29例报告[J]. 中国男科学, 2009, 23(12):39.
- [3] 狄福松,崔毓桂,贾悦. 促性腺激素治疗男性低促性腺激素性腺功能减退症的疗效评估[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(11):836.
- [4] Wang GM, O'Shaughnessy PJ, Chubb C, et al. Effects of insulin like growth factor-I on steroidogenic enzyme expression levels in mouse Leydig cells[J]. Endocrinology, 2003, 144(11): 5058.
- [5] Warne DW, Decosterd G, Okada H, et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin[J]. Fertil Steril, 2009, 92:594.
- [6] Kanzaki M, Morris PL. Growth hormone regulates steroidogenic acute regulatory protein expression and steroidogenesis in Leydig cell progenitors[J]. Endocrinology, 1999, 140(4):1681.
- [7] Zheng JX, Liu ZZ, Yang N. Deficiency of growth hormone receptor does not affect male reproduction in dwarf chickens[J]. Poult Sci, 2007, 86(1):112.

[收稿日期]2013-05-03

[修回日期]2013-07-31