

· 综述 ·

促性腺激素释放激素脉冲泵治疗的应用及进展

杨绍玲 李鸿

【摘要】 促性腺激素释放激素 (GnRH) 脉冲泵是一种皮下埋植的可编程便携式微量输注装置。其通过连续脉冲式输注 GnRH 类似物,模拟下丘脑 GnRH 生理性脉冲模式,促进性腺发育及配子形成。目前,GnRH 脉冲泵治疗已成为低促性腺激素性性腺功能减退症的重要治疗方案,并列入指南。近年来其在功能性下丘脑性闭经和多囊卵巢综合征的治疗中亦有所应用。主要的不良反应表现为局部皮肤硬结和多囊卵巢。

【关键词】 促性腺激素释放激素;脉冲泵;低促性腺激素性性腺功能减退症

Application and progress of pulsatile gonadotropin-releasing hormone pump Yang Shaoling, Li Hong. Department of Endocrinology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Li Hong, Email: lihong_endo@tongji.edu.cn.

【Abstract】 The pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pump is a programmable micro infusion device. By subcutaneously injecting the GnRH analogue in an intermittent pattern, it simulates the physiological pulsatile secretion pattern of GnRH to regulate the gonadal development and gametogenesis. The GnRH pump has gradually become an important treatment of hypogonadotrophic hypogonadism and is listed in the guidelines now. It has also been used in the treatment of functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovarian syndrome in recent years. The main adverse reactions included local skin scleroma and polycystic ovary.

【Key words】 Gonadotropin-releasing hormone; Pulsatile pump; Hypogonadotrophic hypogonadism

促性腺激素释放激素 (GnRH) 又称促黄体激素释放激素 (LHRH), 是一种由下丘脑 GnRH 神经元分泌的十肽激素。天然 GnRH 呈脉冲式分泌, 半衰期仅有 2~4 min, 在成年男性约间隔 1~2 h 一次脉冲, 女性则随月经周期而发生变化^[1]。GnRH 的这种间歇性分泌模式对于维持促性腺激素和性激素的正常合成、分泌至关重要。生理情况下, 性腺发育依赖于下丘脑-垂体-性腺轴调节。下丘脑神经元合成并分泌 GnRH, 调控促性腺激素及性激素的分泌, 促进性腺发育, 激素分泌又通过负反馈形式相互制约。GnRH 脉冲泵通过连续脉冲输注 GnRH 类似物, 模拟生理性 GnRH 脉冲分泌, 发挥下丘脑-垂体-性腺轴调节机制。自 1980 年起, GnRH 脉冲泵开始在临床上逐渐应用于治疗特发性低促性腺激素性性腺功能减退症 (IHH)、继发性闭经等, 其有效性和安全性

已经得到证实。

1 GnRH 脉冲泵治疗的生理基础

Belchetz 等^[2] 在恒河猴身上首次发现了 GnRH 分泌频率为 90~120 min。此后, 国内、外学者先后证实了 GnRH 呈脉冲式分泌的特点。GnRH 脉冲分泌的模式在各年龄期各不相同, 同时也受性激素反馈影响。在儿童时期, GnRH 的分泌呈低幅、低频 (3~4 h), 而在青春期成熟时明显增加。GnRH 泵脉冲式给药方式正是基于这一生理基础。

2 GnRH 脉冲泵的发展

20 世纪 70 年代, 外源性 GnRH 主要采用间歇性人工静脉或皮下注射方式, 操作繁琐且易发生感染。自 20 世纪 80 年代起, 国内、外陆续出现各类微量输注脉冲泵。德国 Zyklomat 泵具有调整脉冲时间和剂量的功能, 但未进行正式临床应用注册, 仅提供临床研究使用。英国 CRONO FE 泵及法国 Lutrepulse 泵是已注册的微量脉冲输注泵。但因其注射器外接, 体积大, 便携性差, 价格昂贵而使用局限。我国 YED-1 型自动注射脉冲泵及上海市内分泌研究所研

制的脉冲泵,也存在体积大、换药繁琐且输注剂量不够精确的缺陷。2010 年,上海瑞金医院与微创生命医学科技有限公司联合研发的微量脉冲输液泵(型号:LF-S-1-1),是国内唯一专利授权并获得批准上市的新型 GnRH 脉冲泵,目前已在全国逐渐推广使用。

3 GnRH 脉冲泵的应用

GnRH 脉冲治疗适用于 GnRH 脉冲分泌异常,且垂体-性腺储备功能完好的患者。

3.1 IHH IHH 是由于先天性下丘脑 GnRH 合成、分泌或作用障碍,进而引起性腺功能不足的一组疾病。临床以青春期无启动或发育迟缓,成年后呈现性幼稚或性腺功能减退、促性腺激素和性激素水平降低为主要特点。根据是否合并嗅觉障碍分为嗅觉正常者(nIHH)和伴有嗅觉障碍的 Kallmann 综合征^[3]。

Hoffman 和 Crowley^[4]首次使用 GnRH 泵治疗 IHH。在对 6 例男性 IHH 患者经 GnRH 泵($25 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 120 \text{ min}^{-1}$)治疗 1 周后,所有患者促性腺激素达到了正常成年水平,治疗 12 周后,所有患者的黄体生成素(LH)、睾酮水平均有明显升高并趋于稳定,其中 4 例患者的睾丸体积有一定增大。治疗 43 周时,在 3 例患者的精液中检出了精子。

张桂元等^[5]首次应用国产 YED-1 型自动注射泵脉冲式皮下注射 LHRH($5 \text{ } \mu\text{g}/90 \text{ min}$)治疗 4 例男性 IHH 患者。第二性征均出现明显改善,性激素水平明显提高,睾丸体积增大,其中 2 例达到正常成年男子水平,并产生成熟精子。

孙首悦等^[6]应用垂体微量泵治疗 31 例 IHH 患者(男性 25 例,女性 6 例),起始剂量和频率为 $10 \text{ } \mu\text{g}/90 \text{ min}$,治疗 12 周时,所有男性患者血清睾酮水平达正常成年水平。治疗 24 周后,男性患者睾丸体积较治疗前明显增加,其中 7 例患者有精液产生,6 例患者有精子产生。对于女性 IHH 患者,治疗 12 周后,5 例患者出现月经初潮,24 周后,随着卵巢、子宫体积的明显增大,内膜增厚,卵泡数量增加,月经周期逐渐规律。

在男性 IHH 患者,约 3%~20% 的患者在 GnRH 脉冲治疗过程中可能发生逆转,即下丘脑-垂体-性腺轴功能恢复正常^[7]。基础 LH 水平、曲普瑞林兴奋试验 LH 水平、相对较大的基础睾丸体积是发生逆转的重要指标^[8]。基因突变类型也对逆转的发生存在影响^[9]。

3.2 功能性下丘脑性闭经(FHA) FHA 属于中枢性继发性闭经。患者存在 GnRH 脉冲分泌异常,促性腺激素处于极低水平^[10]。Mattle 等^[11]对 120 例女性 FHA 患者应用 GnRH 脉冲泵($20 \text{ } \mu\text{g}/90 \text{ min}$)治疗以诱导排卵。在治疗的第 1 个周期(80 d)中,所有患者均出现 LH 水平升高、排卵及黄体成熟。而在第 2 个治疗周期中,仅 1/6 出现排卵,余 5/6 退回至治疗前水平,考虑与黄体功能不全有关。

孙首悦等^[12]首次采用 GnRH 脉冲泵治疗 1 例中枢性继发性闭经患者,患者自然受孕并足月顺利分娩。FHA 患者在接受 GnRH 脉冲泵治疗的第 6 个周期,累积妊娠率可达 70%~100%,且发生并发症及多胎妊娠的概率很低^[13]。

一项回顾性研究在 27 例 FHA 患者和 40 例合并多囊卵巢的患者中比较 GnRH 脉冲泵治疗的影响。发现在同等 GnRH 剂量下,两组排卵率相近。在过度反应、持续妊娠、流产、多胎妊娠及生化妊娠方面未见明显差异^[14]。Dumont 等^[15]研究结果也表明,GnRH 脉冲泵治疗是 FHA 合并多囊卵巢患者诱导排卵的有效方法。

3.3 多囊卵巢综合征(PCOS) Gill 等^[16]对 41 例 PCOS 患者采用 GnRH 脉冲泵治疗 [$75 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (60 \sim 240 \text{ min})^{-1}$]。结果显示,患者周期排卵率及妊娠率分别为 53% 和 12%,且未见严重不良反应,初步认为 GnRH 脉冲泵用于治疗 PCOS 以诱导排卵是安全有效的。贾慧英等^[17]采用 GnRH 脉冲泵治疗 1 例非肥胖 PCOS 的不孕症患者,成功获得月经规律来潮、自然受孕,并产下健康男婴。

目前,国内、外 GnRH 脉冲泵治疗技术在 IHH、中枢性继发性闭经等疾病的治疗方面都有所应用,并且都取得了一定疗效。但对 PCOS 等疾病的治疗,目前相关资料较少,尚无成熟且统一意见。

4 GnRH 脉冲泵的使用方法

由于戈那瑞林达峰时间短(2 min)、半衰期短(20 min)、安全有效、价格低廉,成为中国医师协会指南推荐的 GnRH 制剂^[18]。目前,指南推荐的 GnRH 初始剂量、频率为 $10 \text{ } \mu\text{g}/90 \text{ min}$ 。注射部位:腹部脐周旁 2~3 cm 之外范围,每 3~5 天更换注射部位^[17]。如治疗 3~5 d 后血清卵泡刺激素(FSH)或 $\text{LH} \geq 1 \text{ IU/L}$,则说明 GnRH 脉冲初步治疗有效,否则提示垂体前叶促性腺激素细胞缺乏或功能严重受损,治疗预后不佳。此后需每 1~3 个月随访 1 次,定期监测性激素水平、性腺超声、第二性征

发育情况以及患者的主观反映,以调整 GnRH 的剂量和评价疗效。指南中还提出了终止治疗的时机,建议女性患者在妊娠满 2 个月内及时终止 GnRH 脉冲治疗;所有患者通过 GnRH 脉冲治疗成功生育后,无再生育意愿者,可终止 GnRH 脉冲治疗,改为性激素替代维持。

5 与传统治疗方案对比

与促性腺激素治疗相比,GnRH 泵治疗从下丘脑-垂体-性腺轴的上游进行调控,减轻了促性腺激素及性激素对该轴的负反馈作用。相比而言,GnRH 脉冲泵治疗能获得更大的睾丸体积,生精更早^[19-20]。另有研究发现,促性腺激素治疗获得更高的睾酮和雌激素水平,从而易过度刺激雌激素水平升高而引起男性乳房发育,提示促性腺激素治疗可能存在更大的不良反应^[21]。

但在二者不良反应方面意见仍不统一,目前仍没有直接证据表明某一治疗方案明显优于其他方案,临床医生可以根据具体实际情况选择相应治疗方案。

6 影响 GnRH 脉冲泵治疗的相关因素

GnRH 脉冲泵对于 IHH 治疗的有效性已被认可。但患者对于 GnRH 脉冲泵治疗的反应不尽相同,目前认为主要因素包括:治疗前睾丸体积较大(>4 ml),LH 水平较高,具有一定程度的青春期发育,基线血清抑制素 B > 60 ng/L,无隐睾病史,使用促性腺激素预处理的患者治疗效果更好^[22-24]。此外,患者的基因型也是影响预后的重要因素,尤其是携带卡尔曼综合征基因 1(KAL1)基因突变的个体由于存在下丘脑-垂体-性腺轴多个水平的异常,产生不良预后的可能性更大^[23]。具有染色质解旋酶 DNA 结合蛋白 7(CHD7)、KAL1、速激肽 3 和速激肽受体 3(TACR3)基因突变的女性 IHH 患者预后较好,而具有促性腺激素释放激素受体(GNRHR)、原肌球蛋白 2(PROKR2)和成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)基因突变的患者易出现垂体抵抗^[25]。

当患者出现治疗反应不佳时,排除机器故障或操作失误等,推测原因可能与 GnRH 受体基因突变、体内抗 GnRH 抗体形成或患者同时存在原发性垂体或睾丸功能障碍有关^[18]。对于出现垂体抵抗的患者,增加 GnRH 剂量或脉冲频率可能会有所改善^[25-26]。部分患者初始经 GnRH 脉冲治疗有效,后出现对治疗反应差,促性腺激素及性激素逐渐回到治疗前水平。如张桂元等^[5]研究中 1 例患者经 4 个

月治疗后出现了耐药现象,血清睾酮水平降到治疗前水平,阴茎停止勃起,推测可能与出现 LHRH 抗体有关。Christiansen 和 Skakkebaek^[27]对 11 例 IHH 患者使用 GnRH 脉冲泵治疗,对于反应不佳的患者,治疗方案改为 GnRH + 人绒毛膜促性腺激素(HCG, 3 例)或 HCG + 人绝经期促性腺激素(1 例)或 HCG + 重组 FSH(1 例)。1 例患者初始治疗时睾酮水平反应良好,而后退回到治疗前水平,增加 GnRH 剂量也无法改善。当调节 GnRH 脉冲泵的剂量和脉冲频率也无法改善时,可尝试 GnRH 脉冲泵联合 HCG 间断治疗。

7 GnRH 脉冲泵治疗的不良反应

在 GnRH 脉冲泵治疗过程中,主要的不良反应为局部皮肤感染、破溃及过敏,多表现为皮肤丘疹、硬结等,这些可以通过局部消毒、增加更换针头的频率、更换埋针位置加以改善。

在女性患者,由于下丘脑-垂体-性腺轴的正负反馈机制,过大的 GnRH 剂量可能导致卵巢过度刺激,出现多囊卵巢和多胎妊娠的风险。Mattle 等^[11]发现,120 例下丘脑性闭经患者在连续治疗过程中,有 6 例出现了高雄激素血症及多囊卵巢。研究者认为,确实存在少部分女性在正常的 GnRH 脉冲促垂体刺激下出现高雄激素血症,但这一比例与正常人群中女性发生高雄激素血症的比例大致相等。因此,GnRH 脉冲泵治疗起始剂量不宜过高,需定期随访监测性激素水平、性腺超声以调整 GnRH 的剂量。

综上所述,GnRH 脉冲泵治疗模拟了正常生理状态下 GnRH 脉冲分泌的模式,在促进性腺发育及配子产生方面获得了良好的效果。但 GnRH 脉冲泵治疗尚缺乏大规模的临床资料和证据支撑,仍需临床经验的不断丰富和累积。

参 考 文 献

- [1] Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, et al. GnRH pulses-the regulators of human reproduction [J]. Trans Am Clin Climatol Assoc, 1993, 104: 31-46.
- [2] Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, et al. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone [J]. Science, 1978, 202(4368): 631-633.
- [3] Kim SH. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and kallmann syndrome: past, present, and future [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2015, 30(4): 456-466. DOI: 10. 3803/EnM. 2015. 30. 4. 456.
- [4] Hoffman AR, Crowley WF Jr. Induction of puberty in men by

- long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone[J]. *N Engl J Med*, 1982, 307 (20): 1237-1241. DOI:10.1056/NEJM198211113072003.
- [5] 张桂元,贾孟春,颜文青,等. 脉冲式注射 LHRH 诱发特发性低促性腺激素型性腺功能低下患者的精子发生[J]. *生殖与避孕*, 1989, 9(4): 10-13.
- [6] 孙首悦,王卫庆,蒋怡然,等. 微量泵脉冲输注戈那瑞林治疗特发性低促性腺激素性腺功能减退症[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(8): 654-658. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.08.011.
- [7] 中华医学会内分泌学会性腺学组. 特发性低促性腺激素性腺功能减退症诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(8): 739-744. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.08.021.
- [8] Mao JF, Xu HL, Duan J, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a cohort study in Chinese patients[J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(3): 497-502. DOI:10.4103/1008-682X.145072.
- [9] Laitinen EM, Tommiska J, Sane T, et al. Reversible congenital hypogonadotropic hypogonadism in patients with CHD7, FGFR1 or GNRHR mutations[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39450. DOI:10.1371/journal.pone.0039450.
- [10] Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, et al. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(11): 1049-1056. DOI:10.1007/s40618-014-0169-3.
- [11] Mattle V, Bilgicildirim A, Hadziomerovic D, et al. Polycystic ovarian disease unmasked by pulsatile GnRH therapy in a subgroup of women with hypothalamic amenorrhea[J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(2): 404-409. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.02.063.
- [12] 孙首悦,贾慧英,朱巍,等. 促性腺激素释放激素皮下微量脉冲输注治疗中枢性继发性闭经一例临床研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(3): 197-200. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.03.005.
- [13] Gronier H, Peigné M, Cateau-Jonard S, et al. Ovulation induction by pulsatile GnRH therapy in 2014: literature review and synthesis of current practice[J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014, 42(10): 732-740. DOI:10.1016/j.gyobfe.2014.07.017.
- [14] Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, et al. Does polycystic ovarian morphology influence the response to treatment with pulsatile GnRH in functional hypothalamic amenorrhea? [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14(1): 24. DOI:10.1186/s12958-016-0159-8.
- [15] Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, et al. Comparison between pulsatile GnRH therapy and gonadotropins for ovulation induction in women with both functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovarian morphology[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(12): 999-1004. DOI:10.1080/09513590.2016.1191462.
- [16] Gill S, Taylor AE, Martin KA, et al. Specific factors predict the response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in polycystic ovarian syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6): 2428-2436. DOI:10.1210/jcem.86.6.7538.
- [17] 贾慧英,孙首悦,王卫庆,等. GnRH 脉冲治疗非肥胖多囊卵巢综合征患者的不孕症[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(6): 528-529. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.06.013.
- [18] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 促性腺激素释放素(GnRH)脉冲治疗专家共识(草案)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(8): 628-633. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.08.002.
- [19] Gong C, Liu Y, Qin M, et al. Pulsatile GnRH is superior to hCG in therapeutic efficacy in adolescent boys with hypogonadotropic hypogonadism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7): 2793-2799. DOI:10.1210/jc.2015-1343.
- [20] 黄炳昆,茅江峰,徐洪丽,等. GnRH 脉冲输注与 HCG/HMG 联合肌注对男性 IHH 患者生精治疗效果比较[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(20): 1568-1571. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.20.005.
- [21] Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(6): 731-737. DOI:10.1111/j.1365-2265.2009.03746.x.
- [22] Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, et al. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9): 4128-4136. DOI:10.1210/jc.2002-020518.
- [23] King TF, Hayes FJ. Long-term outcome of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19(3): 204-210. DOI:10.1097/MED.0b013e328353565b.
- [24] Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): E1790-E1795. DOI:10.1210/jc.2013-2518.
- [25] Abel BS, Shaw ND, Brown JM, et al. Responsiveness to a physiological regimen of GnRH therapy and relation to genotype in women with isolated hypogonadotropic hypogonadism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): E206-E216. DOI:10.1210/jc.2012-3294.
- [26] Seminara SB, Beranova M, Oliveira LM, et al. Successful use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) for ovulation-induction and pregnancy in a patient with GnRH receptor mutations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(2): 556-562. DOI:10.1210/jcem.85.2.6357.
- [27] Christiansen P, Skakkebaek NE. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. *Horm Res*, 2002, 57(1-2): 32-36. DOI:10.1159/000057944.