【探讨&交流】

促性腺激素释放激素脉冲治疗一例女性垂体 Rathke 囊肿术后低促性腺激素性性腺功能减退症

王　念，李　娜，严　率，赵　立，王育璠*，彭永德
（上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科，上海 201620）

摘要：本文报道 1 例促性腺激素释放激素（GnRH）脉冲治疗 Rathke 囊肿术后低促性腺激素性性腺功能减退症（HH）患者，治疗 6 个月，评估性激素水平、子宫和卵巢的形态及月经情况。治疗后，患者性激素水平显著升高，子宫及卵巢体积增大，子宫内膜增厚，并出现成熟卵泡，月经自然来潮。本例报道提示 GnRH 脉冲治疗垂体手术后 HH 患者可促进第二性征发育，使月经自然来潮，有效重建下丘脑 - 垂体 - 性腺轴。

关键词：促性腺激素释放激素（GnRH）；低促性腺激素性性腺功能减退症（HH）；下丘脑综合征
中图分类号：R584；R977.1^{+}2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2018）02-0125-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.02.010

Clinical result of pulsatile gonadotropin-releasing hormone in the female patient with hypogonadotropic hypogonadism postoperative of Rathke cleft cyst

WANG Nian, Li Na, YAN Shuai, ZHAO Li, WANG Yu-fan*, PENG Yong-de
(*Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201620, China*)

Key words: gonadotropin-releasing hormone（GnRH）; hypogonadotropic hypogonadism（HH）; hypothalamus syndrome

Rathke 囊肿是一种少见的先天性疾病，为起源于垂体 Rathke 囊的良性上皮肿瘤，又称垂体囊肿或 Rathke 袋囊肿。Rathke 囊肿最常见的症状为头痛、视觉障碍和内分泌功能失调，手术治疗后，大部分患者的头痛和视觉障碍症状能够得到改善，但是内分泌功能失调症状很难恢复[1]。下丘脑综合征是 Rathke 囊肿术后出现的常见内分泌功能紊乱，该病由多种病因累及下丘脑所致，主要临床表现为内分泌代谢功能失调、自主神经功能紊乱、失眠、体温调节和性功能障碍、尿崩症、肥胖多食或厌食消瘦、精神异常和癫痫等症候群。下丘脑综合征导致的性腺轴功能障碍属于低促性腺激素性性腺功能减退症（HH），其主要治疗方案有性激素替代治疗，促性腺激素治疗和皮下脉冲输注促性腺激素释放激素（GnRH）治疗[2]。GnRH 脉冲治疗可以模拟青春发育过程，使患者第二性征发育，并获得生育能力，是符合下丘脑 - 垂体 - 性腺轴生理调节机制的理想治疗方法。本文报道 1 例垂体 Rathke 囊肿术后出现下丘脑综合征的女性患者，接受 GnRH 脉冲治疗 6 个月后，患者性激素水平升高，第二性征发育，月经来潮。本文回顾该病例的诊治过程，结合相关文献，总结

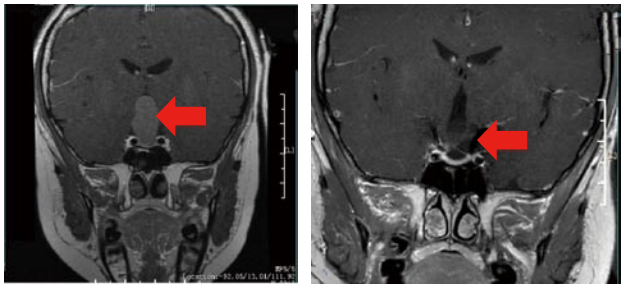
收稿日期：2017-11-09；**修回日期**：2017-11-29
作者简介：王　念，住院医师，研究方向：妊娠期间糖代谢异常及产后转归情况。
通信作者：王育璠，主任医师，硕士生导师，研究方向：妊娠期内分泌疾病及产后随访、筛查与干预的相关研究。目前担任中华医学会内分泌学分会中青年委员、中华医学会糖尿病学分会血糖监测学组成员和上海市医学会内分泌分会秘书等。以第一负责人承担国家自然科学基金等 9 项课题，以第一作者或通信作者发表论文三十余篇，其中 SCI 收录 8 篇。
基金项目：上海市浦江人才计划项目（编号：15PJD032）。

GnRH 脉冲治疗在女性垂体 Rathke 囊肿术后下丘脑综合征中的运用。

1 病例资料

患者，女，15 岁，学生，2015 年 3 月晨起突发头晕、黑矇，头颅磁共振成像（MRI）提示鞍区占位（3 cm×2 cm×2 cm，图 1 左），皮质醇、促肾上腺皮质激素（ACTH）及甲状腺功能检查均无异常，性激素检查提示促卵泡刺激素（FSH）、促黄体生成素（LH）及雌激素（E_2）水平偏低（LH：3.74 IU/L，FSH：2.28 mIU/L，E_2：8.38 pg/ml）。患者于 2015 年 4 月 14 日行鞍区占位切除术，术后病理提示 Rathke 囊肿。患者因术后自觉尿量增多、皮肤干燥，伴乏力和皮肤色素减退等主诉于 2015 年 6 月 4 日入住我院内分泌代谢科。询问病史患者为足月顺产，出生体重 3 kg，既往无特殊药物使用史，无特殊疾病史。自幼较同龄人生长缓慢，未有月经来潮，成绩为班上中等水平。入院体格检查：身高 149 cm，体重 60 kg，体质量指数（BMI）27.03 kg/m^2，上部量 78 cm，下部量 71 cm，指尖距 149 cm，体型偏胖。全身皮肤色素减退，甲状腺无肿大。女性第二性征发育低下（乳房发育 Tanner 分期为 2 期，外阴发育 Tanner 分期为 1 期）。生化检查提示，丙氨酸氨基转移酶 42.20 U/L（正常范围 0 ～ 40 U/L），血尿酸 536.00 μmol/L（正常范围 155 ～ 428 μmol/L），总胆固醇 5.64 mmol/L（正常范围＜ 5.2 mmol/L），甘油三酯 2.63 mmol/L（正常范围＜ 1.7 mmol/L），各项指标均超出正常参考范围。葡萄糖耐量试验（OGTT）提示，糖耐量异常，空腹血糖 4.32 mmol/L，2 h 血糖 9.64 mmol/L。术后 GnRH 兴奋试验提示 HH 疾病可能，且病变出现在下丘脑，皮质醇水平降低，ACTH 兴奋试验皮质醇可被兴奋，甲状腺功能未见异常；外周血染色体核型分析为（46, XX）；禁饮结合血管加压素试验结果显示：禁饮后患者尿量仍多，尿比重＜ 1.005，注射垂体后叶素尿比重上升至 1.01，尿量减少至 35 ml/h。提示患者为中枢性尿崩症。其余检查未见异常。

入院后影像学检查：子宫及双附件超声显示，子宫大小 23 mm×12 mm×25 mm，左卵巢大小 26 mm×15 mm×18 mm，内见 4 个以上卵泡，最大 7 mm×4 mm×6 mm，右卵巢大小 18 mm×13 mm×25 mm，内见 4 个以上卵泡，最大 6 mm×3 mm×5 mm，子宫内膜厚度 1.5 mm。关节 X 线摄片显示，除腕关节外，其余关节骨骺均基本闭合。垂体 MRI 显示，垂体柄居中，鞍内可见脑脊液信号影，垂体受压萎缩、变薄，厚度约 1.8 mm；鞍旁未见异常信号影，视交叉未见受压；双侧海绵窦结构清晰；空蝶鞍，垂体变薄（图 1 右）。



注：图 1 左：鞍区可见一肿块影，约 16 mm×32 mm×18 mm，边界光整，垂体受压变扁、下移，垂体柄及视交叉显示不清，肿块上达鞍池；图 1 右：垂体柄居中，鞍内可见脑脊液信号影，垂体受压萎缩、变薄，厚约 1.8 mm，空蝶鞍。

图 1 术前头颅 MRI（左）及术后垂体 MRI（右）
Figure 1 The brain MRI before operation (left) and the pituitary MRI after operation (right)

2 诊疗经过

患者入院后诊断为垂体 Rathke 囊肿术后；下丘脑综合征；原发性闭经（下丘脑性）；中枢性尿崩症；糖耐量异常；混合型高脂血症；高尿酸血症；脂肪肝，肝功能异常。予醋酸可的松（早 25 mg，晚 12.5 mg）、醋酸去氨加压素片（弥凝）（0.1 mg，一日 2 次）、盐酸二甲双胍缓释片（美哒灵）（0.5 g，一日 3 次）、非诺贝特胶囊（力平之）、苯溴马隆片（立加利仙）和双环醇片（百赛诺）治疗。

性腺轴针对性治疗方案：戊酸雌二醇片（补佳乐）（1 mg，一日 1 次）治疗 3 个月，子宫内膜厚度达到 10 mm 后，开始戊酸雌二醇片联合地屈孕酮片

（达芙通）周期疗法。周期疗法治疗后患者月经来潮，停用周期疗法。1 个月后开始接受 GnRH 脉冲治疗。GnRH 脉冲泵由上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科与微创上海生命医学科技有限公司联合研发的“火凤凰”微量输液泵。具体方法：戈那瑞林 600 μg 溶于 3 ml 生理盐水中，抽吸入储液器并置于 GnRH 脉冲泵中，连接输液管和皮下输注装置，设置脉冲泵 90 min 一次脉冲，每次 10 μg 皮下输注，约 3 d 补充 1 次药物。注射部位：首选腹部，避开腹中线和脐周至少 2 ～ 3 cm，避开经常受到摩擦的部位，治疗开始后的第 3 天以及治疗 1、2、3 及 6 个月定期随访监测，观察指标：体检第二性征发育情况；监测性激素水平：促性腺激素节律测定（从 6 : 00 脉冲注射开始，分别测定注射后 0、15、30、60、90、120 和 180 min 的血清 LH 和 FSH），其中 0 min 及 180 min 测定性激素全套［包括 LH、FSH、E_2、孕激素 (P)、雄激素 (T) 及催乳素 (PRL)］；超声检查观察子宫和卵巢大小以及子宫内膜厚度变化情况；询问月经来潮情况。

GnRH 脉冲治疗 6 个月，患者性激素水平显著升高（表 1），血清 LH 及 FSH 呈现脉冲波动变化（图 2），子宫及卵巢体积增大，子宫内膜增厚，并出现成熟卵泡（表 2），第二性征逐渐发育（乳房发育 Tanner 分期为 3 期，外阴发育 Tanner 分期为 2 期），患者于 2016 年 10 月月经自然来潮，月经周期约 35 d，经期约 7 d，量中等。

3　讨论

垂体 Rathke 囊肿可造成内分泌功能紊乱，即使经过手术治疗，其内分泌功能也较难恢复，垂体 Rathke 囊肿术后对内分泌功能的重新评估和选择合适的治疗手段对患者至关重要。各种原因引起下丘脑 GnRH 合成和 /（或）分泌减少，均会导致性腺功能减退，即 HH，此外垂体 Rathke 囊肿较大者也可导致 HH。有关 HH，传统的性激素替代治疗只能够维持患者的第二性征和性功能，促进患者第二性征发育的效果差，且无法诱导卵泡发育，不能恢复患者的生育功能。人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 联合人尿促性腺激素 (hMG) 治疗女性特发性 HH(IHH) 患

表 1　GnRH 脉冲治疗 6 个月内性激素基础值变化

Table 1　Changes of sex hormone after GnRH pump therapy during six months

时间	FSH/mIU·ml^{-1}	LH/IU·L^{-1}	E_2/pg·ml^{-1}	P/ng·ml^{-1}	T/ng·dl^{-1}	PRL/ng·ml^{-1}
治疗前	1.98	2.30	20.51	0.32	2.91	13.23
治疗第 3 天	3.72	1.49	15.30	0.05	8.84	16.72
治疗 1 个月	10.17	6.16	15.37	0.15	48.72	26.55
治疗 2 个月	7.90	6.85	25.61	1.27	31.28	30.15
治疗 3 个月	4.72	8.71	19.51	0.32	14.80	33.86
治疗 6 个月	2.38	2.88	186.59	0.90	22.60	36.24

表 2　GnRH 脉冲治疗 6 个月内子宫及卵巢变化

Table 2　Changes of uterus and ovaries after GnRH pump therapy during six months

时间	子宫大小/mm^3	子宫内膜厚度/mm	左卵巢/mm^3	右卵巢/mm^3
治疗前	32×25×33	呈线状	26×17×21（可见小于 10 个卵泡）	27×19×29（可见小于 10 个卵泡）
治疗 1 个月	34×25×30	3	35×20×20（可见 12 个以上小卵泡，其中内径为 2～4 mm 的约 10 个）	34×15×22（可见 12 个以上小卵泡，其中内径为 2～4 mm的约 10 个）
治疗 3 个月	43×31×41	14	25×14×24（可见散在卵泡，最大卵泡内径为 5×4 mm）	24×13×25（可见散在卵泡，最大卵泡内径为 4×2 mm）
治疗 6 个月	44×33×45	12	30×19×24（卵泡最多切面见 7 个卵泡，最大卵泡内径为 8×6×7 mm）	34×29×30（卵泡最多切面见 10 个卵泡，最大卵泡内径为 23×19×24 mm，可见成熟卵泡）

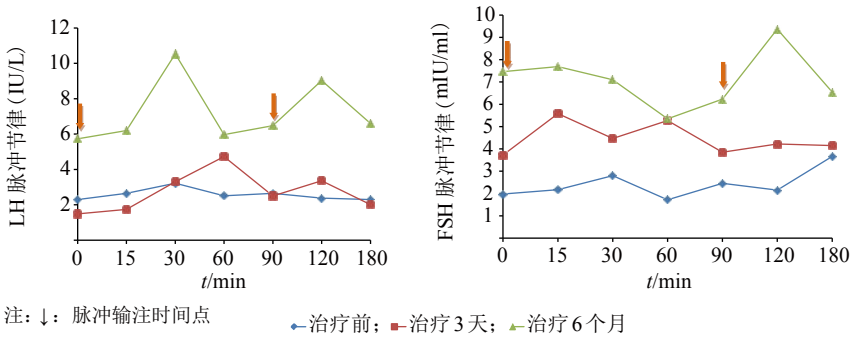


图 2 GnRH 脉冲治疗 6 个月血清 LH、FSH 变化

Figure 2 Changes of LH and FSH after GnRH pump therapy during six months

者，在促进第二性征发育方面，同样效果不佳[3]。此类患者若有生育要求，往往需要依靠人工辅助生殖，然而该技术费用昂贵，成功率不高，并且在促排卵过程容易引起卵巢过度刺激综合征等并发症[4]。

GnRH 是下丘脑脉冲式分泌的十肽激素，周期 90 ～ 120 min，生理状态下青春期启动是以下丘脑脉冲式释放 GnRH 为标志，刺激垂体分泌 LH 和 FSH，进而促进性腺激素的分泌及卵泡发育，从而形成下丘脑 - 垂体 - 性腺轴反馈系统。GnRH 脉冲治疗是利用人工智能控制的微型 GnRH 输入装置，通过脉冲式皮下注射 GnRH，模拟下丘脑 GnRH 生理性脉冲式分泌模式，从而有效刺激垂体分泌促性腺激素，该方法能促使性腺及第二性征发育，分泌性激素及促使卵泡发育最终获得生育能力[3]。GnRH 脉冲治疗方法并发症少，与传统促性腺激素治疗相比，患者卵巢过度刺激综合征及多胎妊娠的发生率低[5-6]。GnRH 脉冲泵操作简便，携带方便，持续皮下泵入的治疗方式极大减轻患者多次注射的痛苦，几乎不影响患者的日常生活。提示，GnRH 脉冲治疗是理想的符合生理机制的治疗方法。

本文报道的患者术前查体提示女性第二性征发育低下（乳房发育 Tanner 分期为 2 期，外阴发育 Tanner 分期为 1 期），LH、FSH 及 E_2 水平偏低，患者术前未予进一步 GnRH 兴奋试验评估，但结合垂体 Rathke 囊肿病史，且囊肿较大，故考虑患者术前原发性闭经为 Rathke 囊肿导致。患者术后全面评估发现垂体肾上腺轴和垂体性腺轴均存在功能减退，术后 GnRH 兴奋试验显示，LH、FSH 可被兴奋，故可明确病变部位在下丘脑，结合肥胖、糖耐量异常、高脂血症及高尿酸血症等代谢紊乱，该患者诊断为 Rathke 囊肿术后下丘脑综合征所致 HH。鉴于患者性腺、内外生殖器均未发育，故先使用雌激素治疗促进子宫内膜生长，后采用 GnRH 脉冲治疗 6 个月后，患者第二性征逐渐发育，性激素水平显著升高，子宫及卵巢体积增大，子宫内膜增厚，并出现成熟卵泡，月经自然来潮。提示，GnRH 脉冲治疗可有效治疗垂体 Rathke 囊肿术后下丘脑综合征。

目前，国外 GnRH 脉冲治疗已应用于 IHH、下丘脑 - 垂体功能减退、继发性闭经及不孕症等多种疾病。研究显示，32 例下丘脑 - 垂体功能减退的女性患者采用 GnRH 脉冲治疗后，有 21 例患者成功怀孕，并且随访未发现卵巢过度刺激综合征[7]。另一项纳入 292 例无排卵性闭经患者的研究表明，在采用 GnRH 治疗后，75% 的患者出现排卵，并有 18% 的患者成功怀孕[5]。国内的 GnRH 脉冲治疗大多用于治疗 IHH[6-8]。孙首悦等[4] 曾报道 1 例 GnRH 脉冲治疗中枢性继发性闭经的病例，该患者治疗 8 周后月经恢复来潮，最终自然受孕并成功分娩婴儿。贾慧英等[9] 曾报道 GnRH 脉冲治疗非肥胖型多囊卵巢综合征的不孕患者，该患者治疗 16 d 后月经恢复

来潮，治疗 8 个月后成功受孕并顺利分娩婴儿。

虽然 GnRH 脉冲治疗在临床取得良好的治疗效果，但有关 GnRH 脉冲治疗在手术后 HH 患者中的应用报道较少，本文探讨原发性闭经、垂体 Rathke 囊肿术后 HH 患者接受 GnRH 脉冲治疗的临床疗效，结果发现，GnRH 脉冲治疗能促进该患者的性腺及内外生殖器发育，促进性激素分泌及卵泡形成，且治疗过程中，患者无卵巢过度刺激综合征的发生，无过敏等其他不良反应发生，治疗安全有效，但仍需更多临床研究、更长久的随访观察来验证这一方法的优越性。另外，本例患者手术后垂体 MRI 提示空蝶鞍，可能导致继发性空泡蝶鞍综合征 (ESS)，ESS 是指鞍隔扩大或缺如，鞍上蛛网膜下腔和脑脊液疝入蝶鞍内，导致蝶鞍扩大、垂体受压变形而产生的一组症候群，主要表现为头痛、视力及视野障碍和内分泌功能紊乱，随着时间推移，空泡蝶鞍体积可能不断扩大，会导致垂体功能进一步受损，因此，需要更长时间的随访来评估本例患者的垂体功能。

4　结语

GnRH 脉冲治疗青少年女性垂体手术后下丘脑综合征所致 HH，能有效重建下丘脑 - 垂体 - 性腺轴，诱导青少年的青春期启动，恢复排卵月经来潮，

参考文献：

[1]　Zhong W, You C, Jiang S, *et al.* Symptomatic Rathke cleft cyst[J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(4): 501-508.

[2]　中华医学会内分泌学分会性腺学组. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(8): 739-744.

[3]　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.

[4]　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.

[5]　Filicori M, Flamigni C, Dellai P, *et al*. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(4): 1215-1220.

[6]　刘兆祥, 茅江峰, 伍学焱, 等. GnRH 泵治疗女性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症的有效性和安全性[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(42): 3432-3435.

[7]　Marci R, Dessole S, Senn A, *et al*. Follow-up of 32 hypothalamo-hypopituitary patients treated with pulsatile gonadotropin-releasing hormone or human menopausal gonadotropin[J]. Gynecol Endocrinol, 1999, 13(6): 375-381.

[8]　孙首悦, 王卫庆, 王毅峰, 等. GnRH 脉冲输注治疗低促性腺激素性发育不全症[C]. 中华医学会第二届糖尿病及性腺疾病学术会议论文集, 扬州, 2012.

[9]　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.

（责任编辑：雷　玲）

