

促性腺激素释放素 (GnRH) 脉冲治疗 专家共识(草案)

中国医师协会内分泌代谢科医师分会

一、促性腺激素释放素 (GnRH) 脉冲治疗概述

1. GnRH 脉冲治疗定义

GnRH 脉冲治疗是利用人工智能控制的微型 GnRH 输入装置,通过脉冲皮下注射 GnRH 类似物的方式,模拟下丘脑 GnRH 生理性脉冲分泌模式,从而达到有效刺激垂体分泌促性腺激素,进而促使性腺发育,分泌性激素及配子生成,获得生育能力的方法。

2. GnRH 脉冲治疗简介和发展趋势

2.1 GnRH 脉冲治疗的工作原理

青春期是儿童过渡到成人的必经阶段,是生物个体走向性成熟,获得生殖能力的过程。生理状态下青春期启动是以下丘脑睡眠期脉冲性释放 GnRH 为标志,逐步形成规律的 GnRH 脉冲峰,频率约 60~90 分钟/次,GnRH 脉冲分泌刺激垂体分泌促黄体素 (LH) 和卵泡刺激素 (FSH),进而促使性腺分泌性激素及配子生成,构成下丘脑-垂体-性腺轴反馈及负反馈系统。若 GnRH 脉冲分泌异常,则出现青春期延迟、性激素低下,乃至不孕不育。在先天性疾病中,以特发性低促性腺激素性性腺功能减退症 (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH) 最为常见。后天因素中,以女性继发性中枢性闭经多见^[1-2]。

GnRH 脉冲治疗由 GnRH 脉冲泵完成。该泵是人工智能控制的可调节微型脉冲泵,通过皮下输注 GnRH 药物,模拟下丘脑 GnRH 脉冲分泌,实现青春发育过程、促进性腺发育,最终获得生育能力,是最符合下丘脑-垂体-性腺轴生理调节机制的治疗方法^[3-4]。

GnRH 脉冲泵由 4 个部分构成:含有微电子芯片的人工智能控制系统、电池驱动的机械泵系统、储药器、与之相连的皮下输注装置。输液管前端可埋入患者的皮下,在工作状态下,泵机械系统接收控制系统的指令,驱动储药器内的活塞,按预定设置将 GnRH 类似物通过输液管输入皮下。

2.2 GnRH 脉冲治疗发展历史和应用现状

GnRH 脉冲治疗的临床应用始于 1982 年,主要用于 IHH 的治疗^[5]。同期,国产 GnRH 脉冲泵即被研制并试用于临床。受技术条件限制,在临床上无法推广应用。21 世纪初,具备微型马达技术和特殊研发的人工智能控制系统的新型脉冲泵体积明显缩小,并能定时、定量输注;频率、剂量可调;脉冲输注迅捷精准;操作方便,安全性高^[6]。

目前,国外唯一注册上市的是 CRONO FE 微量脉冲输注泵。其缺陷在于设备不易隐藏,便携性差。Zyklomat 微量脉冲输注泵,具有可以调整脉冲时间和剂量的功能,但仍处于临床研究阶段^[7]。2010 年,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,是目前国内唯一专利授权的获 SFDA 批准上市的新型 GnRH 脉冲泵^[6],已在全国约 40 家医疗机构推广应用。

3. GnRH 脉冲治疗临床证据

根据国内外文献报道^[1,8],传统人绒毛促性素 (hCG) 联合人尿促性素 (hMG) 治疗男性 IHH 患者 2 年生精率约在 30%~50%,但患者依从性差,且长期使用可能会出现继发性失效;治疗女性 IHH 患者,其促第二性征发育效果差。GnRH 脉冲治疗更符合生理模式^[4],在达标率和疗效方面显著优于传统治疗方式^[4,7,9-10]。

3.1 性腺组织改变

(1) 重建下丘脑-垂体-性腺轴,有效模拟青春期启动^[4,6];

(2) 男性睾丸体积明显增大^[4,6,11-13],可使隐睾下降至阴囊^[6,13];

(3) 女性卵巢体积明显增大,卵泡发育^[14-18]。

3.2 性腺功能改变

(1) 更高的精子生成率及质量^[10-11];

(2) 规律的排卵性月经周期^[18];

(3) 更高的受孕率^[4,6];

(4) 人工辅助生殖 (ART) 技术的有效补充^[16-17];

3.3 第二性征改变

(1) 表现为胡须毛发生长、喉结突出、骨骼粗大、声音低沉^[4];

(2) 女性乳房发育,皮肤细腻、皮下脂肪丰富、骨盆宽大、嗓音尖细^[14]。

3.4 生活质量(体能、骨密度、满意度等)

(1) 降低促排卵风险^[18];

(2) 减少不良反应;

(3) 提高依从性^[6,10];

(4) 提升患者体能、骨密度、性生活满意度。

二、GnRH 脉冲治疗的目标、适应证与禁忌证

1. GnRH 脉冲治疗目的

模拟下丘脑生理性 GnRH 脉冲分泌模式,人工给予 GnRH 类似物按一定的脉冲节律持续输注,达到重建下丘脑-垂体-性腺轴内分泌功能的目的。

2. GnRH 脉冲治疗目标

2.1 短期目标(≤6 个月):

(1) 女性恢复有排卵的月经周期及受孕;

(2) 青少年体质性青春发育延迟(constitutional delay of puberty, CDP)的确诊和诱发青春期启动^[19]。

2.2 长期目标(>6 个月):

(1) 促进并维持第二性征的发育

(2) 恢复生育能力

(3) 提高骨密度,预防骨质疏松

3. 适应证

作为一种持续皮下输注 GnRH 的装置,GnRH 脉冲治疗原则上适用于所有 GnRH 脉冲分泌异常,且垂体-性腺储备功能完好、有生育意愿的患者^[4,13]。

3.1 男性:

(1) 临床确诊为 IHH 的患者;

(2) CDP 的诊断和治疗。

3.2 女性:

(1) 临床确诊为 IHH 的患者

(2) CDP 的诊断和治疗

(3) 特发性中枢性继发性闭经,调整月经周期及促孕^[16];

(4) 非肥胖 PCOS 调整月经周期及促孕^[17]。

4. 禁忌证

(1) 原发性性腺功能不全;

(2) 垂体功能减退症;

(3) 对 GnRH 脉冲泵药物或输液管过敏的患者;

(4) 合并其它疾病,临床专科医生判定不宜治疗。

三、GnRH 脉冲治疗方法

1. GnRH 脉冲治疗使用的 GnRH 药物

戈那瑞林(分子式 $C_{55}H_{75}N_{17}O_{13}$)是化学合成的十肽 GnRH,静脉注射 2 分钟,血药浓度即达峰值,半衰

期为 20 分钟,非常适合模拟 GnRH 脉冲^[20-23]。

其它类型的长效 GnRH 类似物通常用来干扰下丘脑正常的 GnRH 分泌,故不推荐脉冲治疗使用。

2. GnRH 脉冲治疗初始设置

2.1 戈那瑞林药液配置与安装:

注射用戈那瑞林,以 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度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^[6]。

2.2 初始剂量、频率设定

设置脉冲泵每 90 分钟 1 次脉冲,每次 10 μg 皮下输注,24 小时共 16 次脉冲^[6]。

2.3 试戴期(3~5 天)^[6]:

(1) 不良反应观察:过敏、活动受限程度、患者接受程度;

(2) 疗效评估:如血清 LH 和(或)FSH 治疗后 $\geq 1 \text{ mIU}/\text{ml}$,提示 GnRH 脉冲有效。

(3) 期间应对患者进行脉冲治疗相关知识普及和操作培训。

3. GnRH 脉冲输注剂量调整^[6]:

剂量调整的原则是根据自我性体验(阴茎晨勃、勃起频率;手淫、遗精频率、性欲、性生活质量,生活质量评分)、体格检查(阴毛分布、睾丸、外生殖器发育、乳房发育 Tanner 评分)、性激素检查(FSH、LH、 E_2 、T、P、PRL)和性腺超声的结果进行动态调整,每 1~3 个月应随访一次,男性患者治疗 6 个月以上者还应参考精液常规检查。必须在专业医师指导下进行剂量调节,不轻易改变。

4. GnRH 脉冲输入频率调整

一般 GnRH 脉冲频率固定在 90 分钟,对所有男性患者及 80% 以上的女性患者可以有理想的治疗效果,不需要调整。

但对于少数女性 IHH 患者来说,固定频率的 GnRH 脉冲仅能促卵泡形成(LH、FSH、 E_2 在卵泡期正常范围,超声提示卵巢多囊结构,子宫内膜 $< 8 \text{ mm}$),无法诱导排卵及月经来潮。对于这类患者,如固定频率治疗 6 个月仍无排卵性月经周期,可考虑变频 GnRH 脉冲治疗^[24-25]。

5. GnRH 脉冲治疗前药物洗脱期

(1) GnRH 脉冲治疗前,应停用 HCG、HMG、雄激素或雌孕激素替代治疗至少 1 个月。

(2) GnRH 脉冲治疗期间,尽量避免使用干扰下丘脑-垂体-性腺轴的性激素相关药物。

6. 终止治疗

(1) 根据生理机制及临床使用经验,建议女性患者在妊娠满 2 个月内及时终止 GnRH 脉冲治疗^[16-17],

但目前尚缺乏循证医学证据;

(2) 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, 改为性激素替代治疗维持;

(3) 在使用 24 个月后仍无性腺发育的患者应停用 GnRH 脉冲治疗。

7. 儿童期 GnRH 脉冲治疗

由于儿童 IHH 患者临床报道较少, 故目前仍缺乏针对儿科患者的大样本临床干预研究报道。儿童青少年是一特殊的关键人群, 需更严格遵循科学规范的临床实践。目前临床体检和实验室检查尚缺乏较为科学的质控标准, 影响整体规范和分析数据的质量, 故需长期系统跟踪和随访, 对制定儿科合理治疗方案更有裨益^[26]。

8. GnRH 脉冲辅助治疗

在 GnRH 脉冲治疗期间, 应补充青春期发育所需的微量元素、合理膳食、适量运动, 保持良好的生活方式。

患者因缺乏正常青春期内分泌激素剧增的过程, 较易罹患骨量减少或骨质疏松症, 尤其是对于长期未治疗的患者。GnRH 脉冲治疗促使睾酮增加, 可显著增加骨密度。但需 3 年治疗时间才能将骨密度调整至正常, 时间长短因人而异。GnRH 脉冲治疗期间使用钙剂或维生素 D 制剂辅助可改善骨密度^[27-30]。

有文献报道, IHH 患者如若长时间未进行治疗, 较易罹患糖脂代谢紊乱, 进而增加心血管疾病的风险, 国内研究发现, IHH 男性患者胰岛素抵抗的发生率较高, 对此类患者除性激素替代治疗外, 必要时给予二甲双胍等改善胰岛素敏感性的药物^[31-32]。

部分患者就诊时存在自卑、焦虑、抑郁、抵触等情绪, 应及时进行心理干预, 帮助患者树立信心, 更好地配合治疗, 获得更好的效果。但在患者心理干预方面, 国内仍是空白, 需要心理医师的积极参与。

附件:

GnRH 泵标准化操作规范

1. GnRH 脉冲操作规范

1.1 输注和植入部位

首选腹部, 其次可依次选择上臂、大腿外侧、后腰、臀部等, 需避开腹中线、瘢痕、胰岛素注射硬结、腰带位置、妊娠纹和脐周 2~3 cm 以内, 距离疤痕至少 3 cm, 避开经常受到摩擦的部位。避开肌肉组织及皮下脂肪不够丰富的部位。

1.2 GnRH 脉冲泵的安装

GnRH 脉冲泵的安装应严格遵循所选用 GnRH 脉冲泵的说明书进行, 一般包含以下操作步骤:

- (1) 准备药品与材料
- (2) 清洁洗手防止感染
- (3) 抽取戈那瑞林填充储药器并排气泡
- (4) 连接输液管
- (5) 安装
- (6) 充盈
- (7) 埋置皮下输入装置
- (8) 开启 GnRH 脉冲

2. GnRH 脉冲报警的处理

当 GnRH 脉冲泵在输注药液的环节出现问题时会发出报警蜂鸣, 屏幕上出现相应的信息提示, 此时应立即仔细检查并及时解决问题。

(1) 当电池量小于满电压的 10% 时, 每 5 分钟报警一次, 并显示“请换电池”。处理方法: 更换新电池。

(2) 当药量小于 15 μg 时, 每 5 分钟报警一次, 并且首页面的药量闪烁。处理方法: 检查储液器内药液是否用完, 如已用完更换药液。

(3) 当脉冲泵处于停输状态时, 每 5 分钟报警一次, 并显示“停输”。

(4) 当管路阻塞时, 输注器管内压升高, 脉冲泵输注停止。每 5 分钟报警一次, 并显示“阻塞”。处理方法: 确认管路与人体断开, 检查耗材连接是否正常, 重新自动定位后再次手动定位, 看针头是否有药液滴出, 如有药液滴出, 请更换扎针位置。如无药液滴出, 请更换新的管路, 重新自动定位植入。

3. 疗效不佳, 需排除以下情况:

3.1 电池

电力不足或电池失效。

3.2 GnRH 脉冲泵不在工作状态

- (1) 关机后未开机或停机状态未恢复;
- (2) 报警未解除;
- (3) 泵本身故障。

3.3 输注管路

- (1) 更新输液管时未排气, 导致无药液输注;
- (2) 输液管裂缝或连接松动, 导致药液溢漏;
- (3) 输注管路是否使用时间过长。

3.4 储药器

- (1) 储药器内药液已用完;
- (2) 气泡阻塞储药器出口;
- (3) 储药器前端破裂, 药液漏出, 未能经输入导管进入人体。

3.5 输液管前端

- (1) 输液管前端皮下 GnRH 输注装置脱出, 药液

未输入人体;

(2) 输液管前端与输液管连接处松动或破裂造成药液漏出。

3.6 埋置部位

埋置部位感染、硬结、瘢痕、腰带位置及处在腰带摩擦处,药液未能被有效吸收。

3.7 药液杂质堵塞输液管或戈那瑞林失效

3.8 其他原因

皮下脂肪的多与少均会影响 GnRH 脉冲疗效;患者因各种原因持续戴泵治疗时间不足总时间的三分之二。

4. GnRH 脉冲耗材使用及护理规范

4.1 GnRH 脉冲需及时更换耗材

(1) 电池:平均寿命 20 ~ 30 天

(2) 螺旋活塞杆:1 ~ 2 年

(3) 转换接头:1 ~ 2 个月,如有渗裂应及时更换

(4) 防水塞:如塞柄断裂应及时更换转换接头并更换新的防水塞

(5) 储药器:用完即换

(6) 输液管:根据使用说明书在规定的时间内使用,通常 3 天

(7) 当储药器内药液用完后应更换新的储药器与新的输液管

4.2 GnRH 脉冲的日常护理

(1) 定期检查储药器内药液剩余量

(2) 每日检查管道系统至少 3 次

(3) 注射部位应经常轮换,建议 2 ~ 3 天轮换 1 次,如有硬结或疼痛要及时变更注射部位

(4) 注意每次更换输液管时必须先清洗双手,再消毒清洁皮肤,无菌操作并选择合适的注射部位

(5) 每日检查注射部位周围皮肤是否有皮肤改变:红肿、皮下脂肪萎缩、硬结等

(6) 通过注射针头视窗观察注射部位皮肤

(7) 检查输液管路有无裂缝或连接松动,药液有无溢漏

(8) 定期清洁 GnRH 脉冲泵:软布清洁

(9) GnRH 脉冲泵需避免静电、浸水、撞击和磁场

(10) 定期监测并记录性征变化

(11) 不断更新泵应用知识

4.3 GnRH 脉冲不良反应原因:

(1) 停泵、电力异常、药液量不足、管道输注系统堵塞和药液渗漏导致治疗中断等;

(2) 储药系统异常包括药液渗漏和药液量不足;管道输注系统堵塞和渗漏包括管道系统内气泡、管道打折、断裂和注射部位出现回血、过敏反应、针头脱落

或断裂等;

(3) 穿刺部位红肿硬块、脂肪液化影响药物吸收;

(4) 固定贴部位皮肤红肿红疹影响药物吸收;

(5) 戈那瑞林用作治疗时,偶有轻微潮热、头痛、女性阴道干燥等;

(6) 若排除以上因素仍效果不佳,应考虑是否存在 GnRH 受体基因突变、体内形成抗 GnRH 抗体或患者同时存在原发性垂体和(或)睾丸功能障碍。

5. 医院 GnRH 脉冲泵管理规范的制订

(1) 需制订 GnRH 脉冲泵的使用操作管理规范

(2) 专人保管 GnRH 脉冲泵,负责做好各项使用记录

(3) 定期检测 GnRH 脉冲泵的质量和在工作状态

(4) 定期对泵操作相关人员进行培训和考核

6. 个人 GnRH 脉冲泵管理规范

(1) 患者及家属或监护人需了解 GnRH 脉冲工作原理和注意事项

(2) 做好用泵前的物品准备

(3) 保证有备用的 GnRH 脉冲泵耗材

(4) 学习 GnRH 脉冲等相关知识

(5) 学习程序和输液管操作

(6) 学习 GnRH 脉冲泵报警处理流程

(7) 定期接受 GnRH 脉冲泵工作状态随访

(8) 定期到医院进行相关体格检查和实验室检查。

(9) 注意个人清洁卫生与皮肤清洁

(10) 每天需自检输液管系统 1 次

(11) 有皮肤感染的症状或其他问题,应及时就医

(12) 戈那瑞林需与室温同温

(13) 使用与 GnRH 脉冲泵匹配的储药器和输液管

7. GnRH 脉冲的基本技术指标

7.1 输注安全性:不发生过量输注,同时具有安全报警、安全自检、安全锁功能

7.2 贮存使用环境:

(1) 贮存温度: -10℃ ~ 55℃ (带包装);

(2) 贮存湿度: ≤93% (带包装);

(3) 使用温度: 5℃ ~ 40℃;

(4) 使用湿度: 20% ~ 80%;

7.3 规格及性能:

(1) 单次脉冲最大输注量设置范围: 1 ~ 50 μg

(2) 单次脉冲输注量设置范围: 输注药量 0 ~ 最大输注量

(3) 输注时刻: 00 : 00 分 ~ 23 : 45 分,步长 15 分钟

- (4) 输注药物浓度可选: 100、200、500 和 1 000 $\mu\text{g}/\text{ml}$
- (5) 输注精度: 每次输注量误差 $\leq \pm 5\%$
- (6) 输注记录: 记录、显示最近 16 天输注的日总量和最近 16 次的脉冲输注量;
- (7) 停输记录: 记录、显示最近 16 次停输时间及原因;
- (8) 输注力可调范围: 10 ~ 30
- (9) 报警提示: 低电压、药量小于 15 μg 、停输和管路阻塞时均有
- (10) 防水性: $\geq \text{IPX7}$
- (11) 电池寿命 ≥ 20 天

8. GnRH 脉冲泵售后服务规范

- (1) 需提供 24 小时免费服务电话;
- (2) 需提供 24 小时区域内服务: 直接服务于区域内患者, 组织患者培训和回访;
- (3) 免费提供及时的 GnRH 脉冲维修服务, 并在 GnRH 脉冲维修期间向患者免费提供替代 GnRH 脉冲。

参与共识讨论专家(按姓氏笔画顺序): 王卫庆、王伟、王桂侠、宁光、刘伟、伍学焱、孙首悦、苏青、李强、张帆、严励、陈璐璐、杨涛、顾卫琼、秦贵军、姬秋和、高政南、窦京涛、薛耀明

参 考 文 献

- [1] Tsutsumi R, Webster NJ. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction[J]. *Endocr J*, 2009, 56(6):729-737.
- [2] Marshall JC, Eagleson CA, McCartney CR. Hypothalamic dysfunction[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2001, 183(1-2):29-32.
- [3] Gossage A, Duncan S. The role of gonadotrophin releasing hormone in the investigation and treatment of hypogonadism[J]. *Postgrad Med J*, 1985, 61(713):195-200.
- [4] 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.
- [5] Hoffman AR, Crowley WF. 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.
- [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] Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? [J] *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03746.x. Epub 2009 Nov 11.
- [8] Petak SM, Nankin HR, Spark RF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients—2002 update[J]. *Endocr Pract*, 2002, 8(6):440-456.
- [9] Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, et al. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypophysial gonadotropin-releasing hormone[J]. *Science*, 1978, 202(4368):631-633.
- [10] 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.
- [11] de Waal HAD. Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism—diagnostic and therapeutic aspects[J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151 Suppl 3:U89-U94.
- [12] 狄福松, 崔毓桂, 贾悦, 等. 脉冲式皮下注射黄体生成素释放激素治疗男性促性腺激素缺乏症(附 14 例报道)[J]. *生殖医学杂志*, 2004, 13(1):1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2004.01.001.
- [13] 严肃, 徐伟珏, 张骏, 等. 皮下泵脉冲式释放 LHRH 治疗小儿隐睾症[J]. *上海医学*, 2001, 24(1):44-46. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9934.2001.01.014.
- [14] Homburg R, Eshel A, Armar NA, et al. One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinising hormone releasing hormone to induce ovulation[J]. *BMJ*, 1989, 298(6676):809-812.
- [15] Leyendecker G, Wildt L. Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH in women with hypothalamic amenorrhoea[J]. *J Reprod Fertil*, 1983, 69(1):397-409.
- [16] 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.
- [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, (6):528-529. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.06.013.
- [18] Martin KA, Hall JE, Adams JM, et al. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea [J] *Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77(1):125-129. DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jcem.77.1.8325934
- [19] Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9):3056-3067. DOI: 10.1210/jc.2012-1598.
- [20] 张桂元, 贾孟春. 脉冲式注射 LHRH 诱发特发性低促性腺激素型性功能低下患者的精子发生[J]. *生殖与避孕*, 1989, 9(4):10-13.
- [21] 张桂元, 贾孟春, 赵金来, 等. 正常男子及特发性低促性腺激素型性功能低下患者对自动脉冲注射 LHRH 的反应[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1987, 3(2):76-79.
- [22] 陆湘云, 邵敬於. 国产戈那瑞林对正常人与妇科病人兴奋垂体促性腺激素试验[J]. *生殖医学杂志*, 1998, 7(1):25-28.
- [23] 邵敬於. 国产促性腺激素和促性腺激素释放激素治疗不孕症的临床应用进展[J]. *世界临床药物*, 2008, 29(7):410-413.
- [24] Martin K, Santorot N, Hall J, et al. Clinical review 15: Management of ovulatory disorders with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(5):1081A-1081G. DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jcem-71-5-1081
- [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):E206-216. DOI: 10.1210/jc.2012-3294.
- [26] 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.
- [27] 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):E206-216. DOI: 10.1210/jc.2012-3294.
- [28] De Rosa M, Paesano L, Nuzzo V, et al. Bone mineral density and bone markers in hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadal men after prolonged testosterone treatment[J]. J Endocrinol Invest, 2001, 24(4):246-252. DOI: 10.1007/BF03343854.
- [29] Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1989, 69(4):776-783. DOI: 10.1210/jcem-69-4-776.
- [30] Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, et al. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism [J]. Ann Intern Med, 1987,106(3):354-361.
- [31] 陈敏, 窦京涛. 糖尿病与性腺疾病[J]. 中国实用内科杂志, 2011,31(4):260-262.
- [32] Doğan, Karakiliç, Tuna MM, et al. Effect of androgen replacement therapy on atherosclerotic risk markers in young-to-middle-aged men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015,82(3):422-428. DOI: 10.1111/cen.12617.

(收稿日期:2016-01-31)

(本文编辑:朱鋆达)

中华内分泌代谢杂志第七届编辑委员会 THE SEVENTH EDITORIAL BOARD OF CHINESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM (按姓氏拼音为序)

通讯编委 Corresponding Referees

蔡晓凌(北京)	曹亚南(上海)	常宝成(天津)	陈燕铭(广东)	陈燕燕(北京)
程 飞(北京)	谷伟军(北京)	顾燕云(上海)	何兰杰(宁夏)	侯为开(山东)
胡 承(上海)	胡耀敏(上海)	邝 建(广东)	李燕虹(广东)	刘福平(北京)
刘彦君(北京)	陆洁莉(上海)	马华梅(广东)	茅江峰(北京)	乔 洁(上海)
秦映芬(广西)	任 萌(广东)	任 艳(四川)	苏 恒(云南)	孙首悦(上海)
汪启迪(上海)	王 鸥(北京)	王爱红(北京)	王海宁(北京)	王育璠(上海)
温俊平(福建)	吴胜利(新疆)	徐向进(福建)	许 雯(广东)	严孙杰(福建)
杨 静(山西)	杨丽辉(西藏)	杨叶虹(上海)	叶红英(上海)	袁凌青(湖南)
曾天舒(湖北)	张 梅(江苏)	张 巧(贵州)	张 松(贵州)	张洪梅(上海)
张少玲(广东)	张志国(上海)	周 嘉(广西)	周 健(上海)	周嘉强(浙江)