

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.05.024

综述

## 中枢性性早熟对儿童体格及性发育的影响

赵兰 综述 钟燕 审校

(南华大学儿科学院 / 湖南省儿童医院儿童保健所, 湖南长沙 410007)

**[摘要]** 中枢性性早熟(CPP)是一种青春期发育异常,表现为第二性征提前、骨格成熟和体格提前发育,最终影响儿童的成年身高,甚至可能会产生如恐惧、不安等心理行为问题。目前国际上公认治疗最好的药物为促性腺激素释放激素类似物(GnRHa),其主要目的是改善儿童的最终成年身高;但与此同时,其对患儿的生长发育也存在一些不良反应。该文就CPP及GnRHa治疗对儿童体格及性发育的影响作一综述,以引起临床医师对此疾病及其安全用药的关注。  
[中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 555-559]

**[关键词]** 中枢性性早熟; 体格发育; 性发育; 促性腺激素释放激素类似物; 儿童

### Effects of central precocious puberty on physical and sexual development in children

ZHAO Lan, ZHONG Yan. Pediatric Academy of University of South China, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Email: zhongyan@163.com)

**Abstract:** As abnormal pubertal development, central precocious puberty (CPP) is manifested by the secondary sexual characteristics, skeletal maturation, and physical development in advance. It ultimately affects the adult height of children, even producing some psychological and behavioral problems such as fear and anxiety. Currently, gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) is recognized as the best medicine worldwide for treating CPP in order to increase children's final adult height; however, it has some adverse effects on the growth and development of children. This paper reviews the effects of CPP and GnRHa on children's physical and sexual development, with the aim of increasing physicians awareness of this disease and the safety of medication.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(5): 555-559]

**Key words:** Central precocious puberty; Physical development; Sexual development; Gonadotropin releasing hormone analogue; Child

中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)是儿科常见的内分泌疾病,其发病率呈逐年增加趋势,研究表明其发病率在1/5 000~1/1 000,女童高于男童<sup>[1-2]</sup>。对于女童而言,80%以上为特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP),男孩则反之,80%以上是由中枢器质性病变引起。中国沿海地区儿童的性早熟发病率为0.38%,其中女性性早熟发病率较高,为0.67%<sup>[3]</sup>,上海地区的性早熟发病率为100/万<sup>[4]</sup>。在中国内地,九江市儿童性早熟发病率为0.68%,其中女童高达1.25%,男童为0.11%<sup>[5]</sup>;在郑州地区,发病率高达0.74%<sup>[6]</sup>。近几年儿科内分泌专家根据

性早熟患儿性发育进程及生长速率又将ICPP分为快速进展型、缓慢变化型及生长相对迟缓型3种形式。除缓慢进展型CPP患儿外,因骨成熟加速的快速进展型和因性腺轴与生长轴分离的生长相对迟缓型CPP患儿若不及时诊治,将导致其成年终身高较低,造成学习、就业等诸多不便;但对于体重的影响尚不确定;而对于女童而言,过早出现第二性征,甚至月经来潮,会产生如不安和恐惧等心理行为问题<sup>[7]</sup>。另外,国内外学者通过长期观察发现它可提高某些疾病的风险性,如多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)<sup>[8]</sup>,现就目前CPP对儿童体格及性发育的影响进行综述。

[收稿日期] 2014-02-20; [接受日期] 2014-04-08

[作者简介] 赵兰,女,硕士研究生。

## 1 CPP与体格发育的关系

### 1.1 CPP对儿童身高的影响

CPP导致下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA)启动,儿童提前进入青春期,骨骼发育加速<sup>[9-10]</sup>,最终导致患儿骨骺过早闭合,生长时期缩短,从而影响患儿的成年身高。而造成骨骼成熟加速的原因可能与CPP患儿体内性激素、胰岛素生长因子1(insulin like growth factor 1, IGF-1)和胰岛素结合蛋白3(insulin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)等的水平升高密切相关<sup>[11]</sup>。Peamrudee等<sup>[12]</sup>发现CPP患儿成年身高明显低于预测成年身高(154.8±5.6 cm vs 157.2±9.8 cm)。且顾再研等<sup>[9]</sup>对CPP患儿随访,发现在月经初潮后其身高增长速率较正常发育的同龄儿明显下降。但随着研究的进一步深入,学者们发现并不是所有的CPP患儿的终身高均会受到影响,其中缓慢进展型的CPP,由于骨骼生长速率缓慢,对儿童身高的影响不大,而快速进展型因骨成熟加速,生长相对迟缓型因骨骼生长迟滞,性腺轴与生长轴呈现分离状态,导致患儿的身高受到很大的影响<sup>[13]</sup>。当然CPP对儿童的身高影响程度存在差异,其与发病年龄、骨龄超前程度、性激素、体质指数(body mass index, BMI)密切相关<sup>[14]</sup>。

### 1.2 CPP对儿童体重的影响

目前更多的证据表明肥胖是CPP的危险因素之一,因此学者们提出临界体脂学说,即只有体脂达到最低阈值才能维持正常的月经周期和触发青春期,尤其对于女童而言,根据Rosenfield等<sup>[15]</sup>调查发现,高BMI的女童月经初潮平均年龄为10.2岁,比正常BMI的女童要提早10个月。而学者们通过临床观察发现CPP女童的体重、BMI、脂肪量(fat mass, FM)及FM%较正常同龄正常儿童高<sup>[10]</sup>,且发育时间与BMI密切相关<sup>[16]</sup>。但肥胖对于男童性发育的影响尚存在争议性;多数学者研究认为肥胖会导致儿童性发育延迟<sup>[17]</sup>,但有学者提出了不同的意见,Laron<sup>[18]</sup>通过研究发现两者并无明显相关性,Kaplowitz等<sup>[19]</sup>发现肥胖男童的性发育启动时间有提前现象。与此同时,人们也发现与肥胖密切相关的体内激素—瘦素的水平在CPP患儿明显高于正常同龄儿<sup>[20]</sup>,有研究表明它

可能是青春期启动因子之一<sup>[20-21]</sup>。在青春期启动后,Kaplowitz等<sup>[19]</sup>提出因儿童体能够产生足够的性甾体类激素,可以促进脂肪的增加,所以使儿童体重明显增加也是有可能的。近来,学者们发现CPP患儿体内存在胰岛素抵抗的现象<sup>[22]</sup>,余丽蓉等<sup>[23]</sup>也证实ICPP患儿合并超重或肥胖者与胰岛素抵抗存在相关性, CPP患儿体内这一现象的存在是否会促进其体重的增加尚未明确。由于CPP和肥胖两者存在共同的神经内分泌调节,因此对于CPP对儿童体重的影响仍需要进一步深入的研究。

## 2 CPP对性发育的影响

CPP是引起儿童性发育异常最常见的疾病之一。由于CPP患儿体内HPGA轴提前启动,在促性腺激素释放激素的刺激下促性腺激素的释放使得性激素水平明显升高,女童主要为黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicular estrogen hormone, FSH)及雌二醇(estrogen, E2),尤其是LH水平;男童则表现为睾酮。正由于性激素的刺激,儿童内外生殖器和第二性征提前出现。虽然CPP患儿在青春期启动后发育规律同正常青春发育的儿童,但蔡德培等<sup>[24]</sup>提出由于性早熟患儿性发育时间较短,故其内生殖器官的发育可能较不成熟,容积也较小。此外,近年来有研究表明CPP出现如“多囊卵巢综合征”等疾病的可能性增大<sup>[8]</sup>,其原因可能与CPP患儿体内内分泌环境如IGF-I、胰岛素<sup>[22]</sup>、Kisspeptin<sup>[25]</sup>等水平增高, Ghrelin降低<sup>[26]</sup>,胰岛素抵抗的出现<sup>[22]</sup>等一系列改变相关;既往国外学者报道月经初潮过早出现会提高乳房肿瘤的发生<sup>[27]</sup>。

## 3 CPP治疗对体格、性发育的影响

促性激素释放激素类似物(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa)是国际上公认的治疗CPP最主要的药物,其应用开始于1980年,但并非所有的CPP均需要治疗,对于<9岁的男性患儿;<8岁有第二性征快速发育迹象的女性患儿,即线性生长、骨骼成熟和第二性征发育均加速者;预测成人身高低于正常2个标准差(standard

deviation, SDS) 的患者应进行治疗<sup>[28]</sup>;目前在临床上通过 LH、骨龄、生殖系统 B 超对治疗效果进行监测,但在监测过程中仍存在许多问题,因此治疗后监测的最优政策仍需长期研究<sup>[29]</sup>。而治疗效果的评价主要体现在对身高的改善程度,当然还应包括对儿童的体重、生殖功能及骨骼发育的影响。

### 3.1 对身高的影响

GnRHa 治疗能有效改善 CPP 儿童的成年身高是无可置疑的<sup>[12,29-31]</sup>,治疗的效果与治疗开始的年龄是密切相关的,其治疗的年龄越小,效果就越明显<sup>[28]</sup>。Allali 等<sup>[31]</sup>研究表明治疗后 CPP 患儿平均成年身高超过预测成年身高 2.2 cm;而在治疗过程中, Lee 等<sup>[32]</sup>发现患儿存在生长过度减速的情况,在治疗前、治疗后的第一年、第二年里其生长速率分别为 10.6、5~6、4~4.5 cm/年。Massart 等<sup>[33]</sup>也得到了相同的结论。Fuld 等<sup>[30]</sup>进一步提出在不同的剂量之下生长速率所受到的影响程度是不同的,在治疗的第一年,7.5 mg/月组的生长速率为  $6.1 \pm 1.7$  cm/年,11.25 mg/3月组为  $6.0 \pm 1.6$  cm/年,22.25 mg/3月组为  $5.4 \pm 1.8$  cm/年;第二年生长速率均有所下降,7.5 mg/月组为  $5.3 \pm 1.6$  cm/年,11.25 mg/3月组为  $5.1 \pm 1.9$  cm/年,22.25 mg/3月组为  $4.4 \pm 0.8$  cm/年。关于 GnRHa 引起生长过度减速的机制尚不明确,马华梅等<sup>[34]</sup>发现治疗第二年的生长速度与发病年龄、治疗开始及第一年末的骨龄、年龄负相关,提出其原因可能为长骨干骺端过度老化所致。而目前大多数学者们认为其可能机制是 GnRHa 治疗抑制性激素的产生,影响性激素对骨的直接促增殖作用有关。这一点在临床上也得到了验证,学者通过 GnRHa 与蛋白同化类固醇激素合用可有效改善生长减速情况<sup>[35]</sup>。随着越来越多的研究证实 HPGA 轴与下丘脑-垂体-生长激素-胰岛素样生长因子轴(GHRH-GH-IGF)存在相关作用, Brito 等<sup>[36]</sup>提出性激素被抑制后,可能影响了性激素间接对促生长轴的正性诱导作用,同时也影响肝脏生长激素受体及相关的生长激素结合蛋白的分泌。虽然在出现生长减速者并未发现明确的 GHRH-GH-IGF 轴的改变<sup>[37]</sup>,在临床上却发现运用 GnRHa 和重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGh)联合治疗可有效提高患儿的成年身高,改善生长减速的

现象<sup>[38]</sup>;但对于骨龄 $\geq 10$ 岁但 $<12$ 岁的患儿,单用 GnRHa 治疗和 GnRHa 联合 rhGh 的治疗效果差异并不明显<sup>[39]</sup>,因此对 ICCP 患儿按骨龄预测成年身高的评估需要慎重,尤其在停药时的预测容易被高估。

### 3.2 对体重的影响

GnRHa 治疗是否引起儿童肥胖尚存在争议,有学者在发现治疗后的部分儿童体重和 BMI 增加的现象<sup>[40]</sup>,且治疗的剂量、持续时间不同,体重增加的幅度也不同<sup>[30]</sup>, Chiocca 等<sup>[41]</sup>发现 GnRHa 治疗后可能引起的是中枢性肥胖和高脂血症。另一方面,部分学者提出了相反的意见,他们通过临床观察发现 CPP 患儿在 GnRHa 治疗后体重与 BMI 并无明显增加的现象<sup>[33]</sup>,但其 FM 有增加的趋势。患儿的基因、家庭及社会文化背景不同可能是产生这一分歧的原因之一<sup>[42]</sup>。而 Lee 等<sup>[43]</sup>提出,在 GnRHa 治疗前体重正常者相对超重的儿童其体重会有所增加,后者反而保持稳定。近来,学者们发现 CPP 患儿 GnRHa 治疗导致体重增加可能与其体内胰岛素抵抗的进一步增加有关<sup>[23]</sup>,但这一点仍待进一步大样本及基础实验研究证实。此外,在停药后, CPP 患儿的 BMI 水平并无明显增高<sup>[12]</sup>, Glab 等<sup>[44]</sup>研究发现虽然部分 CPP 患儿出现体重超重或者肥胖的可能性会增加,但与其与 GnRHa 治疗后性激素水平长期抑制并无明显相关性。

### 3.3 对骨骼发育的影响

GnRHa 治疗后虽有短暂性的骨密度下降的现象,可导致骨质疏松、骨折等,但补充钙剂后可有效改善此症状<sup>[45]</sup>。其原因目前认为是 GnRHa 抑制性激素,从而抑制骨骼的成熟所致。此外,治疗并不会影响骨骼长期的发育<sup>[46]</sup>。然而,近来有研究发现经过治疗的 CPP 患儿有股骨头滑脱的现象<sup>[46]</sup>,其原因仍待进一步研究。

### 3.4 对生殖功能的影响

GnRHa 通过抑制性腺轴,从而使得患儿体内性激素水平恢复到青春期前,致使性腺发育停止,甚至消失。但在 GnRHa 治疗过程中,部分患儿有阴道流血的现象出现,其发生率在不同的研究中为 5%~9% 甚至 16%~60%<sup>[47]</sup>,尤以已有月经初潮者更为常见。其出现的时间通常是在第一次注射后 2 周,少数出现在第二次注射后,个别半年后仍有此现象。持续时间通常为 3~5 d,小部分患者

甚至长达 11~13 d。既往认为是性激素撤退性的出血<sup>[48]</sup>。但随着 2007 年新的 GnRH 信号传导通路的发现<sup>[49]</sup>—GnRH 可刺激前列腺素 (prostaglandin, PG) 合成, 后者反过来抑制 GnRH 受体和 LH 受体的基因表达和激素分泌。学者们提出除上述原因外, 可能还存在另一种机制。Kauschansky 等<sup>[50]</sup>通过 GnRH 在正常子宫内膜的分布, 提出 GnRHa 导致阴道流血机制, 即 GnRHa 兴奋子宫内膜上的 GnRH 受体, 激活环氧化酶 2, 促进前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的合成, 导致阴道流血。在另一个方面, 在停药后, CPP 患儿成年后生殖器官及功能并未受到任何影响。Heger 等<sup>[51]</sup>通过追踪观察 46 名经过 GnRHa 治疗后的 CPP 女性 12.5±3.7 年后, 其中有 16 名女性有高雄激素血症的临床表现, 包括痤疮、多毛、胡须等, 但仅有 2 例较为严重; 89% 的女性月经周期规则; 仅有 1 名女性出现卵巢疾病和子宫疾病, 均未出现乳房疾病; 所有女性的生育功能均未受到影响, 且在已有孕或有孩子的女性中的怀孕过程中, 仅 2 名出现了早期流产, 其中 1 名怀孕年龄仅为 17 岁, 出生后的孩子均健康。近年来 Chiavaroli 等<sup>[52]</sup>学者报道发现在治疗后, CPP 患儿出现多囊卵巢综合征的发生率有所增高, 但目前无充足证据。

CPP 导致儿童体内多种激素异常变化, 导致青春期提前启动, 从而影响儿童的生长发育, 尤其表现在体格及性发育方面, 由于儿童的生长发育受到诸多因素的影响, 其中内分泌激素有直接作用, 并且 CPP 所致的人体神经内分泌激素的变化及其具体作用机制尚不清楚, 导致 CPP 对人体的体格及性发育等的影响仍存在疑问, 仍需进一步研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Soriano-Guillen L, Corripio R, Labarta JI, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(9): 4305-4313.
- [2] Massart F, Seppia P, Pardi D, et al. High incidence of central precocious puberty in a bounded geographic area of northwest Tuscany: an estrogen disrupter epidemic? [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2005, 20(2): 92-98.
- [3] 林峰, 郑昌华, 李桦, 等. 浙江沿海地区性早熟的调查与研究 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2004, 19(8): 640-642.
- [4] 蔡德培. 儿童性早熟的研究进展 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(6): 497-499.
- [5] 胡华燕, 汪辉龙, 黎娟娟, 等. 九江市城区 3~12 岁儿童性早熟流行病学调查 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2012, 20(11): 985-987.
- [6] 卫海燕, 陈永兴, 李春枝, 等. 郑州地区 3~12 岁儿童性早熟流行病学调查 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(20): 1568-1570.
- [7] 张星星, 易著文, 张建江, 等. 性早熟儿童及其父母心理卫生状况初步调查 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2005, 13(5): 348-349.
- [8] Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(4): 1185-1191.
- [9] 顾再研, 沈永年. 性早熟女童初潮后骨龄、身高增长随访观察 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2004, 12(2): 164-166.
- [10] Ko JH, Lee HS, Lim JS, et al. Changes in bone mineral density and body composition in children with central precocious puberty and early puberty before and after one year of treatment with GnRH agonist[J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 75(3): 174-179.
- [11] 汪治华, 闫晓莉, 李小青, 等. 性早熟女童血清 IGF-1、瘦素检测及其临床价值探讨 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(9): 811-813.
- [12] Preamrudee P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27(8): 524-528.
- [13] 朱志颖, 李嫫, 蔡德培. 三种不同类型性早熟女童骨生长及骨代谢变化研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2007, 125(12): 993-995.
- [14] Prete G, Couto-Silva AC, Trivin C, et al. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors[J]. *BMC Pediatrics*, 2008, 8(27): 1-8.
- [15] Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. The menarche, pubarche and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): 84-88.
- [16] Nar A, Demirtas E, Ayhan A, et al. Effects of bilateral ovariectomy and estrogen replacement therapy on serum leptin, sex hormone binding globulin and insulin like growth factor-I levels[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(12): 773-778.
- [17] 杨雪冰, 李建朝, 张丽娜, 等. 单纯性肥胖男童血清瘦素、性激素水平及其对性发育的影响 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(8): 593-594.
- [18] Laron Z. Is obesity associated with early sexual maturation? [J]. *Pediatrics*, 2004, 113(1): 171-172.
- [19] Kaplowitz BP. Link between body fat and the timing of puberty[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(3): 208-217.
- [20] Su PH, Yang SF, Yu JS, et al. Study of leptin levels and gene polymorphisms in patients with central precocious puberty[J]. *Pediatr Res*, 2012, 71(4): 361-367.
- [21] Donato J Jr, Cravo RM, Frazao R, et al. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons[J]. *Clin Invest*, 2011, 121(1): 355-368.
- [22] Sorensen K, Aksglaede L, Petersen JH, et al. Serum IGF1 and insulin levels in girls with normal and precocious puberty[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(5): 903-910.
- [23] 余丽蓉, 杨玉, 吴限, 等. 特发性中枢性早熟儿童治疗前后胰岛素抵抗相关性研究 [J]. *中国妇幼保健杂志*, 2013, 28(4): 623-625.

- [24] 蔡德培, 时毓民, 陆讷. 女性特发性性早熟下丘脑-垂体-卵巢轴功能及内生殖器官的发育规律[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1993, 9(1): 24-26.
- [25] Rhie YJ, Lee KH, Eun SH, et al. Serum kisspeptin levels in Korean girls with central precocious puberty[J]. Korean Med Sci, 2011, 26(7): 927-931.
- [26] Wolinska-Witort E, Martynska L, Chmielowska M, et al. The evaluation of estradiol and leptin action on the activity of the somatotrophic and gonadotropic axes in peripubertal female rats[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2012, 33(2): 138-148.
- [27] Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study[J]. Int J Cancer, 1990, 46(15): 796-800.
- [28] 梁雁, 应艳琴, 罗小平. 儿童性早熟诊断和治疗中应该重视的问题[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(6): 401-404.
- [29] Lewis KA, Eugster EA. Random luteinizing hormone often remains pubertal in children treated with the histrelin Implant for central precocious puberty[J]. J Pediatr, 2013, 162(3): 562-565.
- [30] Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty[J]. J Pediatr, 2011, 159(6): 982-987.
- [31] Allali S, Lemaire P, Couto-Silva AC, et al. Predicting the adult height of girls with central precocious puberty[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(6): 41-48.
- [32] Lee PA, Neely EK, Fuqu J, et al. Efficacy of leuprolide acetate 1-month depot central precocious puberty (CPP): growth outcomes during a prospective, longitudinal study[J]. Int J Pediatric Endocrinol, 2011, 2011(1): 1-7.
- [33] Massart F, Federico G, Harrel JC, et al. Growth outcome during GnRH agonist treatments for slowly progressive central precocious puberty[J]. Neuroendocrinology, 2009, 90(3): 307-314.
- [34] 马华梅, 杜敏联, 李燕虹, 等. GnRHa 治疗真性性早熟过程中生长速度的相关因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(5): 388-391.
- [35] 朱顺叶, 陈红珊, 马华梅, 等. 蛋白同化类固醇激素对 GnRHa 治疗后中枢性性早熟患儿生长的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 17(1): 51-53.
- [36] Brito VN, Latronico AC, Cukier P, et al. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin releasing hormone analogs[J]. Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(7): 2662-2669.
- [37] Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue[J]. Mol Cell Endocrinol, 2006, 25(254-255): 226-233.
- [38] 郑丕媚, 苏酷, 马华梅, 等. 生长激素对于 GnRHa 治疗中生长过度减速的特发性中枢性性早熟女孩的远期疗效观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(4): 287-291.
- [39] 王春林, 梁黎, 留佩宁, 等. 促性腺激素释放激素类似物联合重组人生长激素对中枢性性早熟女童身高的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 16(1): 25-30.
- [40] Taccilar ME, Bilir P, Akinçi A, et al. The effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment (leuprolide) on body fat distribution in idiopathic central precocious puberty[J]. Tur J Pediatric, 2011, 53(1): 27-33.
- [41] Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, et al. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height[J]. Neuroendocrinology, 2009, 89(4): 441-447.
- [42] Karamizadeh Z, Tabebordbar M, Saki F, et al. The side effects of gonadotropin-releasing hormone analog (diphereline) in treatment of idiopathic central precocious puberty[J]. Acta Medica Iranica, 2013, 51(1): 41-46.
- [43] Lee HS, Park HK, Ko JH, et al. Impact of body mass index on luteinizing hormone secretion in gonadotropin releasing hormone stimulation tests of boys experiencing precocious puberty[J]. Neuroendocrinology, 2013, 97(3): 225-231.
- [44] Glab E, Barg E, Wikiera B, et al. Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty[J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2009, 15(1): 7-11.
- [45] Park HK, Lee HS, Ko JH, et al. The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty[J]. Clin Endocrinol, 2012, 77(5): 743-748.
- [46] Inman M, Hursh BE, Mokashi A, et al. Occurrence of slipped capital femoral epiphysis in children undergoing gonadotropin releasing hormone agonist therapy for the treatment of central precocious puberty[J]. Horm Res Paediatr, 2013, 80(1): 64-68.
- [47] Seminara S, Nanni L, Generoso M, et al. Effect of treatment with cyproterone acetate on uterine bleeding at the beginning of GnRH analogue therapy in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. Horm Res Paediatr, 2010, 73(5): 386-388.
- [48] Seminara S, Nanni L, Generoso M, et al. Effect of treatment with cyproterone acetate on uterine bleeding at the beginning of GnRH analogue therapy in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. Horm Res Paediatr, 2010, 73(5): 386-389.
- [49] Naor Z, Jabbour HN, Naidich M, et al. Reciprocal cross talk between gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and prostaglandin receptors regulates GnRH receptor expression and differential gonadotropin secretion[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(2): 524-537.
- [50] Kauschansky A, Orvieto R, Yeshaya A, et al. Insight: prolonged vaginal bleeding during central precocious puberty therapy with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist: a proposed mechanism and management plan[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2011, 24(6): 365-367.
- [51] Heger S, Muller M, Ranke M, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function[J]. Mol Cell Endocrinol, 2006, 25(254-255): 217-220.
- [52] Chiavaroli V, Liberati MD, Antonio F, et al. GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 163(1): 55-62.

( 本文编辑: 邓芳明 )