

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.001

论著·临床研究

基础血清黄体生成素水平对女孩中枢性早熟诊断价值的探讨

欧阳力雪 杨凡

(四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 评价基础血清黄体生成素(LH)对女性中枢性早熟(CPP)的诊断价值。**方法** 以279例女性性早熟患儿为研究对象,其中CPP 175例、单纯乳房早发育(PT) 104例,均行体格生长评价、骨龄测定以及基础LH、卵泡刺激素(FSH)检测和性激素激发试验等。采用受试者工作曲线(ROC)分析基础LH、FSH及其峰值对诊断CPP的意义,并分析基础LH与LH峰值的相关性。**结果** CPP组的骨龄,基础LH、FSH,以及LH和FSH峰值,LH/FSH峰值之比均较PT组升高($P<0.01$)。以基础LH和LH峰值诊断效果较好。基础LH对骨龄7.0~9.0岁,9.0~11.0岁,>11.0岁3个CPP亚组的诊断价值以>11.0岁组的曲线下面积(AUC)最大。基础LH在0.45 IU/L时 Youden 指数最大,灵敏度为0.667、特异度为0.8;LH峰值在9.935 IU/L时 Youden 指数最大,灵敏度为0.748、特异度为1。基础LH与LH峰值成正相关($r=0.440$ 、 $P<0.01$)。**结论** 基础LH可作为诊断CPP的初筛指标,在不同骨龄阶段均有一定的诊断价值,并可作为疗效监测指标。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 729-733]

[关键词] 基础黄体生成素; 中枢性性早熟; ROC曲线; 女童

Diagnostic value of baseline serum luteinizing hormone level for central precocious puberty in girls

OU-YANG Li-Xue, YANG Fan. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Chengdu 610041, China (Ou-Yang L-X, Email: 279783243@qq.com)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of baseline serum luteinizing hormone (LH) level for central precocious puberty (CPP) in girls. **Methods** A total of 279 girls with precocious puberty were subjected to assessment of growth and development, bone age determination, baseline LH test, and follicle-stimulating hormone (FSH) test, gonadotropin-releasing hormone stimulation test, and other related examinations. Of the 279 patients, 175 were diagnosed with CPP and 104 with premature thelarche (PT). The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of baseline LH and FSH levels and their peak levels for CPP, and the correlation between the baseline LH level and the peak LH level was analyzed. **Results** The CPP group had significantly higher bone age, baseline LH and FSH levels, peak LH and FSH levels, and ratio of peak LH level to peak FSH level than the PT group ($P<0.01$). The ROC curve proved that baseline LH level and peak LH level had good diagnostic values for CPP. Among the three bone age subgroups in the CPP group (7.0-9.0 years, 9.0-11.0 years, and >11.0 years), baseline LH level showed the best diagnostic value in the >11.0 years subgroup, with the largest area under the ROC curve. At a baseline LH level of 0.45 IU/L, the Youden index reached the peak value, and the sensitivity and specificity were 66.7% and 80% respectively, for the diagnosis of CPP. At a peak LH level of 9.935 IU/L, the Youden index reached the peak value, and the sensitivity and specificity were 74.8% and 100% respectively, for the diagnosis of CPP. The baseline LH level was positively correlated with the peak LH level ($r=0.440$, $P<0.01$). **Conclusions** Baseline LH level can be used as a primary screening index for the diagnosis of CPP. It has a certain diagnostic value for CPP at different bone ages, and may be used as a monitoring index during the treatment and follow-up.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(7): 729-733]

Key words: Baseline luteinizing hormone; Central precocious puberty; Girl

[收稿日期] 2017-01-20; [接受日期] 2017-04-11

[作者简介] 欧阳力雪, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 杨凡, 女, 主任医师。

中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)是指由下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA)功能提前启动而导致女孩在8岁前,男孩9岁前出现内外生殖器官快速发育及第二性征的一种内分泌疾病,女性发病率为男性的10倍^[1]。目前对CPP诊断虽已达成了专家共识,但对于诊断标准尚存在一些争议。过去认为基础黄体生成素(luteinizing hormone, LH)对女性CPP并无诊断价值^[2]。随着检测方法的进步,免疫化学发光法(immunochemiluminometric assays, ICMA)相比免疫荧光分析法(immunofluorometric assay, IFMA)能更精确地检测到正常青春期前低水平的LH和卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)^[3]。因此,近年来认为基础LH检测对于女性CPP诊断具有一定的意义,特别是作为初筛手段时^[4]。但不同文献报道的基础血清LH截点值各不相同。本研究旨在探讨基础血清LH对女性CPP的诊断价值及其截点值,为CPP诊疗工作提供一定的理论参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取四川大学华西第二医院儿科2014~2015年诊断性早熟并行基础性激素检测及性激素激发试验的女性患儿279例,其中CPP 175例,按照确诊时骨龄又将CPP组分为3个亚组:骨龄7.0~9.0岁的25例,9.0~11.0岁的122例,>11.0岁的28例;诊断为单纯乳房早发育(premature thelarche, PT)的104例。

女性CPP的诊断符合以下标准^[5]:(1)女性8岁前出现第二性征发育;(2)线性生长加速即年生长速率高于正常;(3)骨龄超过实际年龄1岁或以上;(4)盆腔B超显示子宫、卵巢容积增大,且卵巢内可见多个直径>4 mm的卵泡;(5)HPGA功能启动,血清促性腺激素及性激素达青春期水平。

PT即8岁前出现乳房发育等青春期开始的症状,不伴有其他性发育征象,无生长加速和骨龄提前,不伴有阴道流血,血清促性腺激素水平尚达不到诊断CPP的水平^[5]。

排除标准如下:肿瘤或占位性病变,如下丘

脑错构瘤、囊肿、肉芽肿;中枢神经系统感染;获得性损伤,如外伤、术后、放疗或化疗;先天发育异常,如脑积水、视中隔发育不全等;先天性肾上腺皮质增生症、McCune-Albright综合征等外周性性早熟,先天性甲状腺功能减低症等。

1.2 检测方法

所有患儿均行体格生长评价,并确定乳房、阴毛分期;行骨龄检查,以及子宫及其附件B超和下丘脑垂体MRI;均于早晨8:00~10:30静息30 min后空腹抽取静脉血,采用ICMA方法检测基础血清LH、FSH以及泌乳素、人绒毛膜促性腺激素、雌激素、游离甲状腺素、促甲状腺素等激素水平,以及甲胎蛋白含量。

参照《小儿内分泌学》^[6]进行促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验:患儿清晨清醒、空腹状态静脉注射戈那瑞林(gonadorelin, 2.5 µg/kg,不超过100 µg),于注射前及注射后30 min、60 min、90 min、120 min抽血,采用ICMA法测定LH和FSH值。

1.3 统计学分析

采用统计学软件SPSS 21.0进行数据处理。偏态分布计量资料用中位数四分位数 $[P_{50}(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney *U*检验;计数资料用例数表示,组间比较采用卡方检验;采用Spearman秩相关分析;采用ROC曲线确定基础血清LH、FSH值,以及GnRH激发试验的LH峰值、FSH峰值对CPP的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CPP组与PT组的骨龄和激素水平比较

CPP组的骨龄,基础LH、FSH,以及LH峰值、FSH峰值、LH/FSH峰值较PT组明显升高($P<0.01$),见表1。

2.2 CPP组基础LH、FSH以及LH峰值、FSH峰值的ROC曲线分析

CPP组基础LH的曲线下面积(AUC)为0.758(95%CI: 0.613~0.898),FSH的AUC为0.592(95%CI: 0.435~0.748);LH峰值的AUC为0.913(95%CI: 0.842~0.983),FSH峰值的AUC为0.510(95%CI: 0.305~0.715),以基础LH和LH

峰值诊断效果较好。见图1。基础LH在0.45 IU/L时 Youden 指数最大, 灵敏度为0.667、特异度为

0.80, 见表2; LH峰值在9.935 IU/L时 Youden 指数最大, 灵敏度为0.748、特异度为1。

表1 CPP组与PT组的骨龄和激素水平比较 [P_{50} (P_{25} , P_{75})]

组别	例数	骨龄(岁)	基础LH(IU/L)	基础FSH(IU/L)	LH峰值(IU/L)	FSH峰值(IU/L)	LH/FSH
PT	104	10(8,10)	0.1(0.1,0.1)	2.6(1.8,4.0)	4(3,5)	15(12,23)	0.2(0.2,0.4)
CPP	175	10(10,11)	0.8(0.2,1.8)	3.9(2.4,5.7)	15(9,27)	13(10,16)	1.1(0.8,1.8)
Z值		-5.837	-10.620	-4.092	-12.379	-4.101	-13.529
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: [CPP] 中枢性早熟; [PT] 单纯乳房早发育; [LH] 黄体生成素; [FSH] 卵泡刺激素。

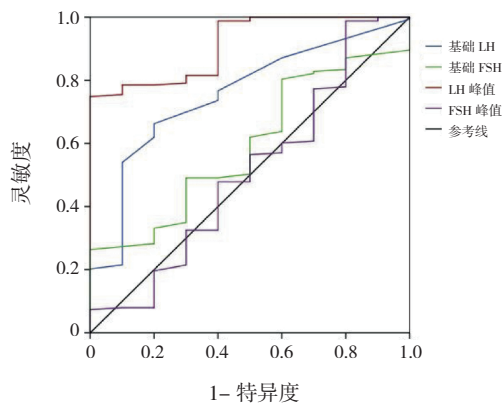


图1 CPP组基础LH、FSH以及LH峰值、FSH峰值的ROC曲线

表2 基础LH诊断CPP的灵敏度和特异度

临界点(IU/L)	灵敏度	1-特异度	Youden 值
0.05	0.994	1	-0.006
0.45	0.667	0.20	0.467
0.85	0.503	0.1	0.403
1.25	0.376	0.1	0.276

2.3 基础LH在CPP不同骨龄亚组的ROC曲线分析

CPP按照确诊时骨龄分为7.0~9.0岁, 9.0~11.0岁, >11.0岁3个亚组, 各亚组基础LH的AUC分别为0.815、0.731、0.971(95%CI分别为0.607~1.000, 0.563~0.899和0.903~1.000), 均大于0.7, 以骨龄>11.0岁组的AUC最大, 见图2~4。骨龄7.0~9.0岁组在LH为0.25 IU/L时 Youden 指数最大(0.609), 灵敏度为0.609、特异度为1; 骨龄9.0~11.0岁组在LH为0.45 IU/L时 Youden 指数最大(0.424), 灵敏度为0.646、特异度为0.778; 骨龄>11.0岁组在LH为0.95 IU/L时 Youden 指数最大(0.923), 灵敏度为0.923、

特异度为1。

2.4 基础LH值与LH峰值的相关性分析

基础LH值与LH峰值成正相关($r=0.440$, $P<0.01$), 见图5; 基础LH截断值(>0.45 IU/L)与LH峰值截断值(>9.935 IU/L)的诊断阳性率比较提示, 基础LH与LH峰值对于CPP诊断的阳性率相同($P>0.05$), 见表3。

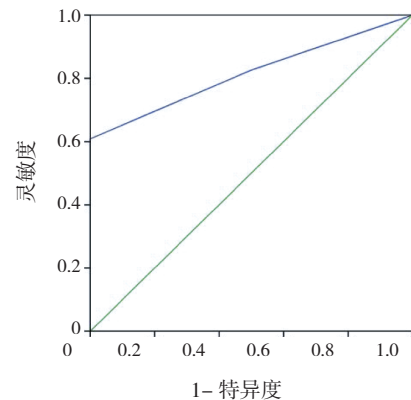


图2 骨龄7.0~9.0岁CPP亚组基础LH的ROC曲线

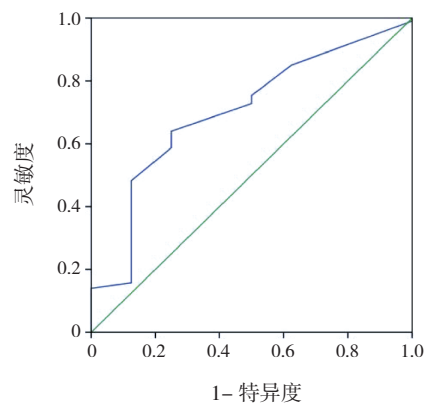


图3 骨龄9.0~11.0岁CPP亚组基础LH的ROC曲线

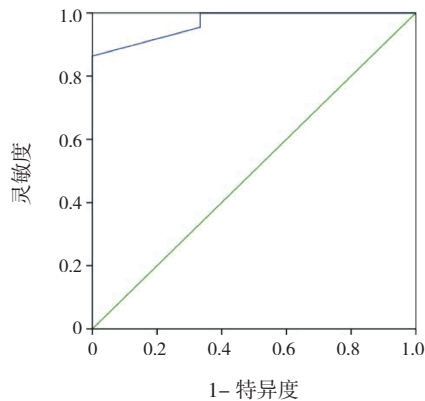


图4 骨龄>11.0岁CPP亚组基础LH的ROC曲线

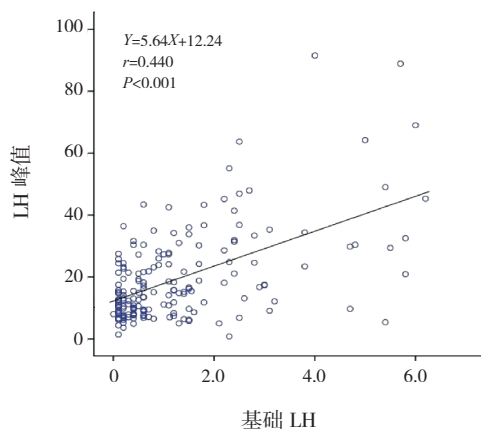


图5 基础血清LH与LH峰值的Spearman秩相关散点图

表3 基础LH与LH峰值的阳性检出情况比较 (例)

基础LH	LH峰值		合计
	+	-	
+	88	24	112
-	36	27	63
合计	124	51	175

3 讨论

黄体生成素是腺垂体嗜碱性粒细胞分泌的一种促性腺激素,为下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)重要的中间环节,可与卵泡刺激素协同作用维持卵巢的正常月经周期、促进排卵及黄体形成,也受下丘脑促性腺激素释放激素的调节,从而维持正常的性腺功能。HPGA提前启动导致CPP,而HPGA启动可通过GnRH激发试验的LH峰值及LH/FSH峰值之比反映出来。GnRH激发试验是目前诊断女性CPP的关键,但需要多次抽血,繁

琐、耗时,患儿及家长依从性差,临床应用受到限制。CPP虽为下丘脑-垂体-性腺轴的提前启动,但其实质发育进程与正常青春期发育进程一致。Neely等^[3]曾指出,基础LH随青春期的发育进程逐步升高,青春前期女性的基础LH<0.15 IU/L,11~13岁的青春晚期女孩基础LH>0.3 IU/L。Junqueira等^[7]指出,基础血清LH≥0.2 IU/L即提示下丘脑-垂体-性腺轴的启动。Uçar等^[8]指出生长速度和基础血清LH≥0.3 IU/L对于评价青春期是否提前有意义。因此,基础LH对诊断CPP具有一定的意义。Neely等^[9]研究表明,基础LH>0.1 IU/L时,对CPP诊断的灵敏度和特异度可达94%和88%,提示基础LH可以作为GnRH激发试验的筛选依据。Lee等多名学者^[10-13]的研究也得出相似结论。梁进涛等^[14]研究还证实,基础LH值对于CPP的诊断价值大于基础FSH及LH峰值/FSH峰值。本研究采用ICMA法检测基础LH、FSH,并与GnRH激发试验的LH峰值、FSH峰值进行对照,探讨其对女性CPP的诊断价值及其诊断截点。结果显示,CPP组的基础LH、FSH,以及LH峰值、FSH峰值、LH/FSH峰值之比较PT组明显升高,以基础LH和LH峰值诊断效果较好,并且基础LH在0.45 IU/L时Youden指数最大,灵敏度为0.667、特异度为0.80;LH峰值在9.935 IU/L时Youden指数最大,灵敏度为0.748、特异度为1。提示基础LH可作为诊断女性CPP的重要线索。结果还显示,基础LH对于骨龄>11.0岁女性CPP患儿的AUC诊断价值较大,其次为骨龄7.0~9.0岁组。提示对于这两个骨龄段的疑似CPP患儿,可以采用相应的基础LH辅助诊断。中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组^[5]强调,仅仅依据LH/FSH>0.6,而忽略LH峰值≥5 IU/L,易造成女性CPP的误诊。本研究结果LH峰值截点取值在9.935 IU/L时诊断价值高,与之相符。而且结果还显示基础LH与LH峰值呈正相关,基础LH与LH峰值对于CPP诊断的阳性率相同,进一步说明基础LH对于CPP诊断的价值,并可作为女性CPP治疗随访的指标。

值得注意的是,基础LH、FSH在夜间分泌,随着青春期进展逐步发展为24小时分泌^[1];而Carel等^[15]提出,50%左右Tanner II期女性的基础LH值在青春期前水平。因此,根据基础LH进

行CPP初筛需谨慎结合临床症状及其他相关检查。

综上所述,基础LH可以作为诊断CPP的初筛指标,在不同骨龄阶段均有一定的诊断价值,并可作为治疗随访的指标。

【参考文献】

- [1] Tirumuru SS, Arya P, Latthe P, et al. Understanding precocious puberty in girls[J]. Obstet Gynaecol, 2012, 14(14): 121-129.
- [2] 马华梅, 杜敏联, 苏喆, 等. GnRHa 激发试验对性早熟的诊断价值探讨[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(5): 290-294.
- [3] Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal range for immunochemilumimetric gonadotropin assays[J]. J Pediatr, 1995, 127(1): 40-46.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊疗指南(试行)[卫办医政发(195)号][J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 390-392.
- [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.
- [6] 朱逞. 内分泌实验室检查及其在临床诊断中的应用[M]//颜纯. 小儿内分泌学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 774.
- [7] Junqueira FR, Lara LA, Martins WP, et al. Gonadotropin and estradiol levels after leuprolide stimulation tests in Brazilian girls with precocious puberty[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2014, 28(5): 313-316.
- [8] Uçar A, Saka N, Baş F, et al. Is premature thelarche in the first two years of life transient[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2012, 4(3): 140-145.
- [9] Neely EK, Wilson DM, Lee PA, et al. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty[J]. J Pediatr, 1995, 127(1): 47-52.
- [10] Lee HS, Park HK, Ko JH, et al. Utility of basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls[J]. Horm Metab Res, 2012, 44(11): 851-854.
- [11] Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty[J]. Arch Dis Child, 2014, 99(1): 15-20.
- [12] 李雪宁, 赵亚茹, 陶旭炜, 等. 基础血清促性腺激素值在诊断女童性早熟中的临床价值[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(2): 131-134.
- [13] 王祖芳, 李桂军. ROC 曲线分析卵泡刺激素及黄体生成素辅助诊断女童性早熟的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(6): 441-444.
- [14] 梁进涛. 血清促性腺激素基础值在性早熟女童诊断中的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(12): 942-945.
- [15] Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children[J]. Pediatrics, 2009, 123(4): 752-762.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

2017 年全国新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑超声检查诊断技术,北京大学第一医院儿科按计划于2017年8月22~26日举办为期5天的新生儿颅脑超声诊断学习班。本班属国家级教育项目,授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予10学分。主要授课内容包括:中枢神经系统解剖;颅脑超声检查方法;新生儿不同颅脑疾病超声诊断;胎儿中枢神经系统的超声诊断;鉴别诊断等。招收学员对象:儿科新生儿专业医师,超声专业医师及技师。学费:1800元。报名截止日期2017年8月8日(上课前2周)。2017年8月21日(星期一)白天正式报到。

报名方法:点击<http://b1y8f04d.eventdove.com> 报名,填写正确信息保存即可。或联系北京大学第一医院儿科颅脑超声室,索要正式通知。

联系人:王红梅,刘黎黎。电话:010-83573461 或 83573213。Email: bdy2002@163.com。邮编 100034。我们将在开班前2个月寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科
2017年3月1日