

单时相 GnRH 激发试验对不同体重指数女童 中枢性性早熟诊断价值的研究

王伟 王一凡 肖雅 张红如 孙俊 史文慧 李锦波

(郑州大学第三附属医院/河南省妇幼保健院儿科, 河南郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨单时相促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 激发试验对不同体重指数 (body mass index, BMI) 女童中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 的诊断价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月—2023 年 8 月在郑州大学第三附属医院就诊的 7.5 岁前出现乳房发育的 760 例女童数据。根据 GnRH 激发试验结果和临床表现综合诊断, 分为 CPP 组 ($n=297$) 和非 CPP 组 ($n=463$)。再根据体重指数 (body mass index, BMI) 分为正常体重组 ($n=540$)、超重组 ($n=116$) 及肥胖组 ($n=104$)。采用受试者操作特征曲线分析单时相 GnRH 激发试验对不同 BMI 女童 CPP 的诊断价值。**结果** GnRH 激发后 30 min 黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) /卵泡刺激素诊断 CPP 的曲线下面积为 0.985, 高于 0、60、90 min LH/卵泡刺激素的曲线下面积 ($P<0.05$)。30 min 与 60 min LH 诊断价值相当 ($P>0.05$)。30 min LH 与 BMI 及 BMI-Z 值呈负相关 ($P<0.05$)。30 min LH 在正常体重、超重、肥胖女童中诊断 CPP 的曲线下面积分别为 0.952、0.965、0.954 ($P<0.05$)。**结论** 30 min GnRH 激发试验对不同 BMI 女童 CPP 均有较好的诊断价值, 有望替代传统的 GnRH 激发试验, 但应注意 BMI 对 LH 水平的影响。
[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (6): 592–598]

[关键词] 中枢性性早熟; 体重指数; 黄体生成素; 促性腺激素释放激素激发试验; 女童

Value of single-phase gonadotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosis of central precocious puberty in girls with different levels of body mass index

WANG Wei, WANG Yi-Fan, XIAO Ya, ZHANG Hong-Ru, SUN Jun, SHI Wen-Hui, LI Jin-Bo. Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University/Henan Maternal and Child Health Hospital, Zhengzhou 450052, China (Email: weiwang169@126.com)

Abstract: Objective To investigate the value of single-phase gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test in the diagnosis of central precocious puberty (CPP) in girls with different levels of body mass index (BMI). **Methods** A retrospective analysis was performed for the data of 760 girls with breast development before 7.5 years of age who attended the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2017 to August 2023. According to the results of GnRH stimulation test and clinical manifestations, they were divided into a CPP group (297 girls) and a non-CPP group (463 girls). According to the values of BMI, the girls were divided into a normal weight group (540 girls), an overweight group (116 girls), and an obese group (104 girls). The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to investigate the value of single-phase GnRH stimulation test in the diagnosis of CPP in girls with different levels of BMI. **Results** Luteinizing hormone (LH)/follicle-stimulating hormone at 30 minutes after GnRH stimulation had an area under the curve (AUC) of 0.985 in the diagnosis of CPP, which was higher than the AUC at 0, 60, and 90 minutes ($P<0.05$). LH at 30 minutes had a similar diagnostic value to LH at 60 minutes ($P>0.05$). LH at 30 minutes was negatively correlated with BMI and BMI-Z value ($P<0.05$). The AUC for diagnosing CPP in normal weight, overweight, and obese girls at 30 minutes LH was 0.952, 0.965, and 0.954, respectively ($P<0.05$). **Conclusions** The 30-minute GnRH stimulation test has a good value in the diagnosis of CPP in girls with different levels of BMI and is expected to replace the traditional GnRH stimulation test, but the influence of BMI on LH level should be taken seriously.
[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(6): 592–598]

[收稿日期] 2023-12-04; **[接受日期]** 2024-04-01

[作者简介] 王伟, 女, 博士, 主任医师, 教授。Email: weiwang169@126.com。

Key words: Central precocious puberty; Body mass index; Luteinizing hormone; Gonadotropin-releasing hormone stimulation test; Girl

中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 是一种性发育进程提前的疾病, 其根本原因是由于下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA) 功能的提前激活, 导致性腺发育分泌性激素, 从而引起患儿第二性征提前出现, 骨骺提前闭合, 如不及时治疗可影响部分患儿终身高及心理健康^[1]。目前, 早期诊断CPP的金标准是促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 激发试验^[1]。但传统的GnRH激发试验需要多次采血, 耗时较长。目前已有研究探讨简化激发试验的可行性, 单时相GnRH激发试验亦有较好的诊断价值, 但不同研究报道的最佳采血时相不一, 因此需要更多的数据进一步阐明^[2-5]。2009年研究发现, 青春期肥胖女童睡眠期间的黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 分泌脉冲频率及上升幅度均较正常体重者降低^[6]。此外, 体重指数 (body mass index, BMI) 会影响CPP女童GnRH激发试验中的LH峰值水平^[7]。然而, BMI对CPP女童单时相GnRH激发试验的LH、LH/卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 水平及诊断界值是否会产生影响, 目前尚未有相关研究报道。故本研究旨在分析单时相GnRH激发试验的促性腺激素水平对不同BMI女童CPP的诊断价值, 为临床诊断提供更为便捷和高效的诊断方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

回顾性纳入2017年1月—2023年8月于郑州大学第三附属医院儿童内分泌门诊就诊的7.5岁前出现乳房发育且进行GnRH激发试验的女童760例为研究对象。纳入标准: (1) 7.5岁前出现乳房发育; (2) 已完成GnRH激发试验; (3) 未出现月经初潮; (4) 根据Tanner分期标准^[8], 就诊时乳房发育为B2或B3期。排除标准: (1) 可影响HPGA功能的器质性病变, 包括垂体肿瘤和卵巢囊肿等; (2) 就诊前服用可能影响HPGA药物者; (3) 合并肝、肾、甲状腺或其他系统慢性疾病者; (4) BMI低于同年龄女童BMI第5百分位数者; (5) 临床数据不完整者。根据GnRH激发试验结果和临床表现综合诊断是否为CPP, 分为CPP组和非CPP组。CPP根据《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识

(2022)》诊断^[1]: (1) 女童7.5岁前出现乳房发育; (2) 性腺增大, 即盆腔B超显示女童子宫、卵巢容积增大, 卵巢内可见多个直径 ≥ 4 mm的卵泡; (3) HPGA功能启动, GnRH激发试验示LH峰值 ≥ 5.0 U/L且LH峰值/FSH峰值 ≥ 0.6 ; (4) 多有骨龄提前, 骨龄超过实际年龄 ≥ 1 岁; (5) 有线性生长加速。再根据2009年发布的2~18岁儿童肥胖、超重筛查BMI界值^[9], 进一步分为正常体重组、超重组和肥胖组。本研究通过我院医学伦理委员会批准 (2023-226-01), 并豁免知情同意。

1.2 临床资料

所有纳入女童均由专业儿科内分泌医师采用视诊和触诊法评估乳房分期, 两侧乳房发育分期不一致时, 记录发育较成熟的一侧。由专人测量身高、体重并计算BMI值。根据2009年中国0~18岁儿童、青少年体块指数的生长曲线使用LMS法计算BMI-Z值^[9]。

1.3 实验室及辅助检查

所有女童均于上午8:00—9:00采集基础值 (0 min) 血样, 随后皮下注射戈那瑞林 ($2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$, 最大 $100 \mu\text{g}$) (马鞍山丰原制药有限公司, 国药准字H10960063), 分别于注射后30、60、90 min时采集血样, 并通过电化学发光法检测LH、FSH水平。所有纳入女童均拍摄左手正位X线片 (包括腕骨及桡尺骨下端), 由专业儿科内分泌医师根据Greulich-Pyle图谱法评估骨龄; 常规行子宫附件超声、肝肾功能、垂体磁共振成像等检查, 以排除其他内分泌疾病、颅内占位病变等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 27.0软件进行统计学分析。非正态分布计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用Wilcoxon秩和检验。相关性分析采用Spearman秩相关。诊断价值评估采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC曲线), 并采用Z检验比较曲线下面积 (area under the curve, AUC) 的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

共纳入760例女童, 其中CPP组297例

(39.1%)，非 CPP 组 463 例 (60.9%)。CPP 组年龄、身高、体重、骨龄、基础 LH、30 min LH、60 min LH、90 min LH、LH 峰值、基础 FSH、基础 LH/FSH、30 min LH/FSH、60 min LH/FSH、90 min LH/FSH、LH 峰值/FSH 峰值均高于非 CPP 组，CPP 组 90 min FSH、FSH 峰值低于非 CPP 组 ($P<0.05$)。两组 BMI、BMI-Z 值、30 min FSH、60 min FSH 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 CPP 组与非 CPP 组女童临床和实验室特征比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	非 CPP 组 (n=463)	CPP 组 (n=297)	Z 值	P 值
年龄 (岁)	7.0(6.5, 7.8)	7.7(7.0, 8.0)	-8.311	<0.001
身高 (cm)	127.5(121.8, 131.5)	131.2(126.8, 135.2)	-7.354	<0.001
体重 (kg)	26.0(22.6, 29.0)	27.0(24.0, 31.6)	-4.338	<0.001
BMI (kg/m ²)	15.9(15.0, 17.4)	15.9(14.7, 17.8)	-0.220	0.826
BMI-Z 值	0.6(-0.1, 1.3)	0.5(-0.3, 1.5)	0.490	0.624
骨龄 (岁)	8.8(7.0, 9.0)	10.0(9.0, 10.0)	-11.206	<0.001
基础 LH (IU/L)	0.2(0.1, 0.3)	0.5(0.3, 1.0)	-13.574	<0.001
30 min LH (IU/L)	4.1(2.9, 5.7)	12.5(8.6, 19.8)	-20.952	<0.001
60 min LH (IU/L)	4.2(3.0, 5.5)	11.5(8.4, 19.4)	-20.621	<0.001
90 min LH (IU/L)	3.9(2.7, 5.2)	11.4(7.0, 18.2)	-19.190	<0.001
LH 峰值 (IU/L)	4.5(3.4, 6.1)	13.3(9.2, 21.5)	-21.347	<0.001
基础 FSH (IU/L)	2.1(1.5, 3.0)	3.1(2.0, 4.5)	-7.644	<0.001
30 min FSH (IU/L)	9.6(7.3, 12.2)	9.4(7.6, 12.0)	-0.422	0.673
60 min FSH (IU/L)	12.3(9.3, 15.5)	11.3(9.2, 14.8)	-1.243	0.214
90 min FSH (IU/L)	13.7(10.4, 17.0)	12.2(9.6, 16.0)	-2.560	0.010
FSH 峰值 (IU/L)	14.1(10.6, 17.6)	12.6(9.9, 16.4)	-2.531	0.011
基础 LH/FSH	0.08(0.06, 0.15)	0.16(0.10, 0.29)	-10.923	<0.001
30 min LH/FSH	0.5(0.3, 0.6)	1.3(0.9, 2.0)	-22.588	<0.001
60 min LH/FSH	0.4(0.3, 0.5)	1.0(0.7, 1.6)	-22.128	<0.001
90 min LH/FSH	0.3(0.2, 0.4)	0.9(0.6, 1.3)	-21.264	<0.001
LH 峰值/FSH 峰值	0.3(0.2, 0.5)	1.0(0.8, 1.7)	-22.917	<0.001

注：[BMI] 体重指数；[LH] 黄体生成素；[FSH] 卵泡刺激素。

2.2 GnRH 激发试验各时相 LH 与 LH 峰值、LH/FSH 与 LH 峰值/FSH 峰值的相关性

Spearman 秩相关分析表明，基础 LH、30 min LH、60 min LH、90 min LH 与 LH 峰值呈正相关（分别 $r_s=0.527$ 、 0.985 、 0.979 、 0.915 ， $P<0.001$ ），其中 30 min LH 与 LH 峰值相关性最强。基础 LH/FSH、30 min LH/FSH、60 min LH/FSH、90 min LH/FSH 与 LH 峰值/FSH 峰值呈正相关（分别 $r_s=0.472$ 、 0.972 、 0.959 、 0.928 ， $P<0.001$ ），其中 30 min LH/FSH 与 LH 峰值/FSH 峰值相关性最强。

2.3 GnRH 激发试验各项指标对 CPP 诊断的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析表明，30 min LH 诊断 CPP 的 AUC 高于基础 LH、90 min LH 的 AUC（分别 $Z=9.297$ 、 3.932 ， $P<0.001$ ），低于 LH 峰值的 AUC（ $Z=-3.238$ ， $P=0.001$ ），与 60 min LH 的 AUC 比较差异无统计学意义（ $Z=1.457$ ， $P=0.145$ ）。30 min LH/

FSH 诊断 CPP 的 AUC 高于基础 LH/FSH、60 min LH/FSH、90 min LH/FSH 的 AUC（分别 $Z=14.169$ 、 2.880 、 4.936 ，分别 $P<0.001$ 、 $P=0.004$ 、 $P<0.001$ ），低于 LH 峰值/FSH 峰值的 AUC（ $Z=-3.087$ ， $P=0.002$ ）。30 min LH 诊断 CPP 的界值为 6.845 IU/L，灵敏度为 88.2%，特异度为 88.1%。30 min LH/FSH 诊断 CPP 的界值为 0.783，灵敏度为 96.0%，特异度为 92.9%。见表 2。

2.4 CPP 组女童 GnRH 激发试验各项指标与 BMI 及 BMI-Z 值的相关性分析

Spearman 秩相关性分析表明，CPP 组女童的 30 min LH、60 min LH、90 min LH、LH 峰值与 BMI、BMI-Z 值呈负相关（ $P<0.05$ ）。基础 LH、基础 LH/FSH、30 min LH/FSH、60 min LH/FSH、90 min LH/FSH、LH 峰值/FSH 峰值与 BMI、BMI-Z 值无相关性（ $P>0.05$ ）。见表 3。

表2 GnRH激发试验各项指标对CPP的诊断价值

指标	AUC	95%CI	界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	P值
基础LH (IU/L)	0.788	0.754~0.822	0.325	62.6	87.7	0.503	<0.001
基础LH/FSH	0.735	0.699~0.770	0.092	81.1	55.9	0.370	<0.001
30 min LH (IU/L)	0.950	0.936~0.964	6.845	88.2	88.1	0.763	<0.001
30 min LH/FSH	0.985	0.979~0.992	0.738	96.0	92.9	0.889	<0.001
60 min LH (IU/L)	0.943	0.966~0.984	6.680	87.5	87.0	0.745	<0.001
60 min LH/FSH	0.975	0.975~1.000	0.602	91.9	93.3	0.852	<0.001
90 min LH (IU/L)	0.912	0.891~0.934	5.705	85.2	82.3	0.675	<0.001
90 min LH/FSH	0.957	0.943~0.970	0.566	83.5	96.5	0.832	<0.001
LH峰值 (IU/L)	0.958	0.946~0.970	7.430	89.2	88.8	0.800	<0.001
LH峰值/FSH峰值	0.992	0.987~0.997	0.600	100	97.0	0.970	<0.001

注：[AUC] 曲线下面积；[95%CI] 95%置信区间；[LH] 黄体生成素；[FSH] 卵泡刺激素。

表3 CPP组女童各时相LH值、LH/FSH值与BMI及BMI-Z值的相关性分析

指标	BMI		BMI-Z值	
	r_s 值	P值	r_s 值	P值
基础LH	-0.040	0.496	-0.100	0.400
30 min LH	-0.228	<0.001	-0.228	<0.001
60 min LH	-0.194	0.001	-0.200	0.001
90 min LH	-0.149	0.010	-0.157	0.007
LH峰值	-0.214	<0.001	-0.217	<0.001
基础LH/FSH	0.004	0.949	-0.018	0.760
30 min LH/FSH	-0.107	0.066	-0.113	0.056
60 min LH/FSH	-0.066	0.256	-0.083	0.156
90 min LH/FSH	-0.053	0.363	-0.070	0.228
LH峰值/FSH峰值	-0.097	0.095	-0.112	0.055

注：[BMI] 体重指数；[LH] 黄体生成素；[FSH] 卵泡刺激素。

2.5 不同体重女童CPP组与非CPP组各时相LH水平比较

根据BMI水平，正常体重540例（CPP组207例，非CPP组333例），超重116例（CPP组44例，非CPP组72例），肥胖104例（CPP组46例，非CPP组58例）。不同体重女童中，CPP组的基础LH、30 min LH、60 min LH、90 min LH、LH峰值均高于非CPP组（ $P<0.001$ ）。见表4。

表4 不同体重女童CPP组与非CPP组各时相LH水平比较 [M (P_{25} , P_{75}), IU/L]

组别	例数	基础LH	30 min LH	60 min LH	90 min LH	LH峰值
正常体重						
非CPP组	333	0.2(0.1, 0.3)	4.2(2.9, 5.9)	4.3(3.0, 5.7)	4.0(2.7, 5.4)	4.6(3.3, 6.4)
CPP组	207	0.5(0.3, 1.0)	13.5(9.2, 20.7)	12.7(8.9, 20.2)	12.0(7.7, 18.9)	14.8(9.9, 22.7)
Z值		-11.559	-17.665	-17.406	-16.132	-17.990
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
超重						
非CPP组	72	0.2(0.1, 0.3)	4.4(3.5, 5.3)	4.2(3.5, 5.1)	3.9(3.1, 5.2)	4.7(3.6, 5.6)
CPP组	44	0.4(0.2, 1.1)	9.9(7.3, 16.5)	9.5(7.2, 17.4)	9.8(6.2, 16.0)	12.2(7.8, 19.2)
Z值		-5.168	-8.379	-8.071	-7.514	-8.524
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肥胖						
非CPP组	58	0.2(0.1, 0.3)	4.0(2.4, 4.7)	3.6(2.6, 4.7)	3.2(2.1, 4.2)	4.1(2.8, 5.1)
CPP组	46	0.4(0.2, 0.8)	9.2(7.0, 18.5)	9.7(7.2, 17.0)	9.4(5.8, 14.0)	11.2(7.8, 20.2)
Z值		-4.698	-7.929	-7.779	-7.442	-8.126
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：[LH] 黄体生成素。

2.6 不同体重女童各时相 LH 水平对 CPP 诊断的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示, 正常体重女童中, 30 min LH 诊断 CPP 的 AUC 高于基础 LH、90 min LH 的 AUC (分别 $Z=7.779$ 、 3.372 , 分别 $P<0.001$ 、 $P=0.001$), 低于 LH 峰值的 AUC ($Z=-2.861$, $P=0.004$), 与 60 min LH 的 AUC 比较差异无统计学意义 ($Z=1.158$, $P=0.247$)。超重女童中, 30 min LH 诊断 CPP 的 AUC 高于基础 LH ($Z=4.002$, $P<0.001$), 与 60、90 min 的 LH 及 LH 峰值的 AUC 比

较差异无统计学意义 (分别 $Z=1.099$ 、 1.882 、 -1.234 , $P=0.272$ 、 0.060 、 0.217)。肥胖女童中, 30 min LH 诊断 CPP 的 AUC 高于基础 LH ($Z=3.966$, $P<0.001$), 与 60、90 min 的 LH 及 LH 峰值的 AUC 比较差异无统计学意义 (分别 $Z=0.768$ 、 1.348 、 -1.732 , $P=0.443$ 、 0.178 、 0.083)。30 min LH 在正常体重、超重、肥胖女童中诊断 CPP 的界值分别为 6.825、6.435、5.165 IU/L, 灵敏度分别为 91.8%、88.6%、97.8%, 特异度分别为 85.6%、90.3%、81.0%。见表 5。

表 5 不同体重女童各时相 LH 水平对 CPP 的诊断价值

指标	AUC	95%CI	界值 (IU/L)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	P 值
正常体重							
基础 LH	0.792	0.751~0.833	0.325	65.2	87.5	0.526	<0.001
30 min LH	0.952	0.936~0.968	6.825	91.8	85.6	0.774	<0.001
60 min LH	0.945	0.927~0.963	6.680	89.9	85.3	0.752	<0.001
90 min LH	0.913	0.887~0.938	7.845	74.9	93.4	0.683	<0.001
LH 峰值	0.960	0.946~0.974	8.170	90.3	90.4	0.807	<0.001
超重							
基础 LH	0.783	0.696~0.871	0.325	56.8	88.9	0.457	<0.001
30 min LH	0.965	0.938~0.992	6.435	88.6	90.3	0.789	<0.001
60 min LH	0.948	0.905~0.991	5.870	95.5	86.1	0.816	<0.001
90 min LH	0.917	0.861~0.973	5.335	90.9	81.9	0.728	<0.001
LH 峰值	0.973	0.950~0.996	6.315	97.7	86.1	0.838	<0.001
肥胖							
基础 LH	0.767	0.673~0.860	0.335	56.5	89.7	0.462	<0.001
30 min LH	0.954	0.921~0.988	5.165	97.8	81.0	0.788	<0.001
60 min LH	0.945	0.907~0.984	5.420	89.1	86.2	0.753	<0.001
90 min LH	0.926	0.876~0.977	4.410	93.5	79.3	0.728	<0.001
LH 峰值	0.965	0.938~0.993	5.440	97.8	82.8	0.806	<0.001

注: [AUC] 曲线下面积; [95%CI] 95% 置信区间; [LH] 黄体生成素。

3 讨论

CPP 的早期诊断和干预对改善患儿终身高至关重要^[10]。GnRH 激发试验是目前诊断 CPP 的主要依据^[1], 但需多次采血, 患儿依从性差。因此, 临床应用中亟须一种更简便高效的诊断方法。

本研究发现 CPP 组女童 GnRH 激发试验中 4 个时相的 LH、LH/FSH 水平明显高于非 CPP 组。同时, GnRH 激发后 30、60、90 min 的 LH 与 LH 峰值、LH/FSH 与 LH 峰值/FSH 峰值的相关性均大于 0.9, 提示单时相激发试验与传统的激发试验具有较高的一致性。本研究 ROC 曲线分析表明, GnRH 激发后 30、60、90 min 的 LH、LH/FSH 用于女童

CPP 诊断的 AUC 均在 0.9 以上。其中, 30 min LH/FSH 的诊断价值最高, 其诊断 CPP 的 AUC 为 0.985, 界值为 0.783 IU/L, 灵敏度为 96.0%, 特异度为 92.9%, 表明单时相 GnRH 激发试验在 CPP 诊断中具有可行性。在比较不同时相 LH 的诊断价值时, 发现 30 min 与 60 min 的 LH 对 CPP 的诊断价值相当。其中的潜在机制可能是由于垂体对 LH 的释放呈双相反应, 一部分是可快速释放的初始反应, 在输注黄体生成素释放激素 30~60 min 内, LH 水平迅速升高至相对稳定的水平或较前降低; 另一部分是反应较慢的储备反应, LH 在输注黄体生成素释放激素 90~120 min 内再次缓慢升高, 直至 4 h 后停止给药^[11]。这意味着在快速反应阶段 LH 水平有

可能已经达到了相对较高水平,满足对CPP诊断的需求。然而Cao等^[2]在1492例女童中发现GnRH类似物激发后60 min的LH、LH/FSH对CPP的综合诊断价值最高,这可能是由于GnRH类似物激发试验的LH峰值常出现在60~120 min^[1],而GnRH激发试验的峰值多出现在30~60 min^[3],从而对最佳采血时相造成了影响;另外,此研究采用的检测方法是免疫化学发光法,而本研究则采用的是电化学发光法,不同的检测方法也可能会对最佳采血时相造成影响^[12]。

肥胖与性早熟有密切联系且会影响青春期激素水平^[13]。Lee等^[14]研究发现,在CPP女童中,超重导致GnRH激发后LH峰值降低。周雪莲等^[15]研究发现,BMI与GnRH激发试验LH峰值呈负相关。本研究中GnRH激发后30、60、90 min的LH水平与LH峰值有极强的相关性,且激发后30、60、90 min的LH水平和LH峰值均与BMI、BMI-Z值呈负相关。这可能是由于肥胖在CPP早期可在一定程度上抑制HPGA功能,从而对GnRH分泌产生影响^[16]。既往有研究发现随着BMI增加,瘦素水平也随之增加,并刺激下丘脑弓状核内的kisspeptin神经元激活,引起青春期发育提前,导致性早熟发生^[17]。也有研究发现肥胖患儿容易出现瘦素抵抗,瘦素信号的反馈调节减弱,从而减少LH分泌^[18]。此外,肥胖相关的高胰岛素血症可促使血清睾酮向雌激素加速转化^[15]。长期高水平雌激素使得HPGA的敏感性降低,并通过负反馈机制引起GnRH刺激后LH水平的降低^[19-20]。上述研究^[14-20]表明BMI升高可能会引起LH水平降低,进而影响CPP的诊断界值。本研究中,GnRH激发后30 min和60 min的LH对不同BMI女童均有较好的诊断价值,但考虑到时间效率,30 min LH是更理想的选择。30 min LH在正常体重、超重、肥胖女童中诊断CPP的界值分别为6.825 IU/L、6.435 IU/L、5.165 IU/L,灵敏度分别为91.8%、88.6%、97.8%,特异度分别为85.6%、90.3%、81.0%,进一步证明了BMI水平对诊断界值的影响。有研究发现BMI增加与Tanner B2期和B3期LH峰值水平降低有关,而该关联在B4期女童中不存在^[21]。故本研究只纳入了B2和B3期女童。然而,Zhao等^[22]研究发现,在Tanner B2期,BMI-标准差积分与LH峰值呈负相关;而在B3期BMI-标准差积分与LH峰值存在阈值关系,且阈值接近诊断肥胖的界值。故未来需要更多大样本和更深入的研究来验证这些发现,

并探究BMI对GnRH激发试验后LH水平的影响。

尽管单时相GnRH激发试验的诊断效能略低于传统GnRH激发试验,但本研究仍为不同BMI女童CPP的诊断提供了相对有效的诊断依据,但需要注意的是不能仅靠性腺激素水平异常就诊断CPP,判读结果时仍需结合患儿性发育状态及性征进展情况等综合分析。此外,在未来研究中,可以考虑将单时相GnRH激发试验与其他检查手段相结合,以进一步提升诊断的准确性和可靠性。

综上所述,30 min GnRH激发试验对不同BMI女童CPP均有较好的诊断价值,有望替代传统的GnRH激发试验,但在临床应用中,应考虑到BMI对LH水平的影响。

作者贡献声明:王伟负责研究指导、论文修改;王一凡负责数据分析、论文撰写;肖雅、张红如负责整理数据、数据分析;孙俊、史文慧、李锦波负责收集数据。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华儿科杂志编辑委员会.中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)[J].中华儿科杂志,2023,61(1):16-22. PMID: 36594116. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220802-00693.
- [2] Cao R, Liu J, Fu P, et al. The diagnostic utility of the basal luteinizing hormone level and single 60-minute post GnRH agonist stimulation test for idiopathic central precocious puberty in girls[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 713880. PMID: 34456870. PMCID: PMC8387794. DOI: 10.3389/fendo.2021.713880.
- [3] Yeh SN, Ting WH, Huang CY, et al. Diagnostic evaluation of central precocious puberty in girls[J]. Pediatr Neonatol, 2021, 62(2): 187-194. PMID: 33388255. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.12.001.
- [4] Kandemir N, Demirebilek H, Özön ZA, et al. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2011, 3(1): 12-17. PMID: 21448328. PMCID: PMC3065310. DOI: 10.4274/jcrpe.v3i1.03.
- [5] Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. The diagnostic value of a brief GnRH analogue stimulation test in girls with central precocious puberty: a single 30-minute post-stimulation LH sample is adequate[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2008, 21(12): 1113-1118. PMID: 19189683. DOI: 10.1515/jpem.2008.21.12.1113.
- [6] Bordini B, Littlejohn E, Rosenfield RL. Blunted sleep-related

- luteinizing hormone rise in healthy premenarcheal pubertal girls with elevated body mass index[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1168-1175. PMID: 19190110. PMCID: PMC2682481. DOI: 10.1210/jc.2008-1655.
- [7] 章建伟, 赵宁宁, 彭伟, 等. 性早熟肥胖女童促性腺激素释放激素激发试验促黄体生成素峰值切点的分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(8): 591-594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.08.008.
- [8] Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1986, 15(3): 411-451. PMID: 3533329. DOI: 10.1016/s0300-595x(86)80005-6.
- [9] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国0~18岁儿童、青少年体块指数的生长曲线[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 493-498. PMID: 19951508. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.07.004.
- [10] Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91(6): 357-372. PMID: 31319416. DOI: 10.1159/000501336.
- [11] Bremner WJ, Paulsen CA. Two pools of luteinizing hormone in the human pituitary: evidence from constant administration of luteinizing hormone-releasing hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974, 39(5): 811-815. PMID: 4608924. DOI: 10.1210/jcem-39-5-811.
- [12] Choi R, Kwon A, Oh Y, et al. Time points for gonadotropin-releasing hormone stimulation test results in Korean children[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 252. PMID: 33445515. PMCID: PMC7826683. DOI: 10.3390/jcm10020252.
- [13] Tenedero CB, Oei K, Palmert MR. An approach to the evaluation and management of the obese child with early puberty[J]. *J Endocr Soc*, 2021, 6(1): bvab173. PMID: 34909516. PMCID: PMC8664756. DOI: 10.1210/jendso/bvab173.
- [14] Lee HY, Lee YJ, Ahn MB, et al. The effect of overweight on the luteinizing hormone level after gonadorelin stimulation test in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 23(4): 215-219. PMID: 30599483. PMCID: PMC6312921. DOI: 10.6065/apem.2018.23.4.215.
- [15] 周雪莲, 傅君芬, 金菊花, 等. 肥胖对中枢性性早熟女童 GnRH 激发试验促黄体生成素峰值及相关激素的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(8): 763-768. PMID: 26287335. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.08.001.
- [16] Calcaterra V, Magenes VC, Hruby C, et al. Links between childhood obesity, high-fat diet, and central precocious puberty [J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(2): 241. PMID: 36832370. PMCID: PMC9954755. DOI: 10.3390/children10020241.
- [17] Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1056871. PMID: 36465655. PMCID: PMC9716129. DOI: 10.3389/fendo.2022.1056871.
- [18] Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 585887. PMID: 34084149. PMCID: PMC8167040. DOI: 10.3389/fendo.2021.585887.
- [19] Lee JM, Wasserman R, Kaciroti N, et al. Timing of puberty in overweight versus obese boys[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(2): e20150164. PMID: 26817933. DOI: 10.1542/peds.2015-0164.
- [20] 王伟, 曹姐姐, 肖雅, 等. 黄体生成素基础值联合子宫体积对不同 Tanner 分期女童中枢性性早熟早期诊断价值的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(2): 159-165. PMID: 36854692. PMCID: PMC9979391. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2208204.
- [21] Lee HS, Yoon JS, Hwang JS. Luteinizing hormone secretion during gonadotropin-releasing hormone stimulation tests in obese girls with central precocious puberty[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016, 8(4): 392-398. PMID: 27215137. PMCID: PMC5197996. DOI: 10.4274/jcrpe.3091.
- [22] Zhao Y, Hou L, Gao HJ, et al. Independent relationship between body mass index and LH peak value of GnRH stimulation test in ICPP girls: a cross-sectional study[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(4): 556-562. PMID: 28786058. DOI: 10.1007/s11596-017-1772-2.
- (本文编辑: 王颖)
- (版权所有©2024中国当代儿科杂志)