

论著 · 临床研究

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

王祖芳 李桂军

(嘉兴市妇幼保健院/市立三一医院检验科,浙江 嘉兴 314051)

[摘要] **目的** 探讨卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、LH/FSH 比值在辅助鉴别诊断女童性早熟中的临床价值。**方法** 220 例假性性早熟和 61 例真性性早熟女童均进行促性腺激素释放激素(GnRH)兴奋试验。统计实验前和实验后 30 min、60 min FSH、LH 检测结果并计算 LH/FSH 比值。ROC 曲线分析 FSH、LH、LH/FSH 比值用于诊断性早熟的敏感度并确定最佳诊断截点。**结果** 通过 LH、LH/FSH 比值判别性早熟 ROC 曲线下面积为 0.90 和 0.95。LH 峰值截点为 10.15 IU/L,敏感度、特异性分别为 0.92 和 0.89;LH/FSH 比值截点为 0.60,漏诊率为 6.0%,特异性为 0.91。若患者检测结果满足 LH 峰值 >10.15 TU/L、LH/FSH 比值 >0.60 两个条件中任何一个即诊断为真性性早熟,则敏感度、特异性分别为 0.97、0.94;若两个条件同时满足才诊断为真性性早熟,则特异性为 1.00,敏感度为 0.85。**结论** LH 峰值 >10.15 IU/L 且 LH/FSH 比值 >0.60 时,可鉴别诊断为真性性早熟,若两个条件中仅一者满足,为防止漏诊或误诊,应进一步随访观察,以明确诊断。

[中国当代儿科杂志,2012,14(6):441-444]

[关键词] 性早熟;卵泡刺激素;黄体生成素;鉴别诊断;女童

[中图分类号] R725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)06-0441-04

Value evaluation of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in the diagnosis of precocious puberty in girls by ROC curve analysis

WANG Zu-Fang, LI Gui-Jun. Clinical Laboratory, Jiaxing Maternal and Child Health Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314051, China (Email: 13957393611@163.com)

Abstract: Objective To study the value of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and LH/FSH ratio in the diagnosis of precocious puberty in girls by ROC curve analysis. **Methods** Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation test was performed on 220 girls with pseudo-sexual precocity and 61 girls with true sexual precocity. Blood LH and FSH levels were measured before and after 30 and 60 minutes of taking the GnRH test. The ratio of LH to FSH was calculated. Sensitivity and best point for the diagnosis of precocity according to LH, FSH and LH/FSH ratio were analyzed by ROC curve analysis. **Results** The area under the ROC curve was 0.90 and 0.95 according to LH level and LH/FSH ratio respectively for the diagnosis of precocity. The best point for diagnosis by LH was 10.15 IU/L, with a sensitivity of 0.92 and specificity of 0.89. The best point for diagnosis by LH/FSH ratio was 0.60, with a missed diagnosis rate of 6.0% and specificity of 0.91. When true sexual precocity was diagnosed based on one index between LH >10.15 IU/L and LH/FSH ratio >0.60, sensitivity was 0.97 and specificity was 0.94. When the diagnosis of true sexual precocity was diagnosed based on both LH >10.15 IU/L and LH/FSH >0.60, sensitivity was 0.85 and specificity was 1.00. **Conclusions** True sexual precocity can be diagnosed when both LH >10.15 IU/L and LH/FSH ratio >0.60. Only one of the two indexes for the diagnosis of true sexual precocity is presented, further observation is necessary to decrease missed diagnosis and misdiagnosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (6):441-444]

Key words: Precocious puberty; Follicle stimulating hormone; Luteinizing hormone; Differential diagnosis; Girl

促性腺激素释放激素(GnRH)兴奋试验已被临床广泛用于辅助鉴别儿童性早熟类型并指导合理治疗^[1]。儿童性早熟类型可分为中枢性即真性性早熟和外周性即假性性早熟两类,研究认为,GnRH 激发后黄体生成素(LH)峰值 >11.00 IU/L 且 LH/卵泡刺激素(FSH)比值 >1.00,可判别为真性性早熟^[2]。但临床工作中发现,部分患儿与此标准并不完全符合。为进一步分析 FSH、LH、LH/FSH 值在辅助鉴别女童性早熟类型中的价值并选择最佳辅助诊断截点,本研究回顾性统计 281 例性早熟女童经

[收稿日期]2011-12-18;[修回日期]2012-02-23
[作者简介]王祖芳,女,本科,主管技师。

GnRH 兴奋试验前和试验后 30 min、60 min 的 FSH、LH 水平及 LH/FSH 比值,并对其辅助鉴别诊断性早熟类型的临床价值进行了 ROC 曲线分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009 年 6 月至 2011 年 9 月间因乳房发育而有性早熟倾向来我院性早熟门诊就诊的女童 281 例。所有患儿经随诊 B 超检查、骨龄测定、激素检测等综合分析,确诊为假性性早熟患儿 220 例,年龄 5.9 ± 1.1 岁;真性性早熟患儿 61 例,年龄 5.8 ± 1.4 岁;所有患儿均进行 GnRH 兴奋试验。于试验前和试验后 30 min、60 min 进行 FSH、LH 水平检测并计算 LH/FSH 比值。性早熟的诊断标准参照文献^[3]。

1.2 方法

所有患儿在 GnRH 兴奋试验前和试验后 30 min、60 min 分 3 次采集静脉血并立即分离血清,于当日经免疫化学发光法(MEIA)检测 FSH、LH 水平。所用仪器为雅培公司生产的 ARCHITECT i2000 全自动免疫化学发光仪,试剂为所用仪器配套试剂。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计

量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本的 t 检测, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。FSH、LH、LH/FSH 的诊断价值采用非参数法,以(1 - 特异性)为横坐标,敏感度为纵坐标绘制 ROC 曲线,曲线下面积(AUC) < 0.7 时,诊断价值较差;AUC 在 $0.7 \sim 0.9$ 时,诊断价值中等;AUC > 0.9 时诊断价值较高。诊断截点的确定为选择 ROC 曲线上最靠左上方的点,根据统计结果中各可能的敏感度和特异性,计算 Youden 指数,并选择其最大的切点用为诊断截点。误诊率(假阳性率)按 1 - 特异性计算,漏诊率(假阴性率)按 1 - 敏感度来计算。

2 结果

2.1 两组 GnRH 兴奋试验前后血清 FSH、LH 水平及 FSH/LH 比值比较

GnRH 兴奋试验激发前,真性和假性性早熟组两组间血清 FSH 峰值差异无统计学意义,但真性性早熟组血清 LH 值、LH/FSH 比值高于假性性早熟组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GnRH 兴奋试验激发后,真性性早熟组血清 FSH、LH 值及 LH/FSH 比值高于假性性早熟组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 两组 GnRH 兴奋试验前后血清 FSH、LH 值及 LH/FSH 比值的比较 ($\bar{x} \pm s$)							
分组	例数	FSH(IU/L)		LH(IU/L)		LH/FSH	
		试验前	试验后	试验前	试验后	试验前	试验后
真性性早熟组	61	3.3 ± 1.7	18.2 ± 3.6	1.9 ± 1.0	15.6 ± 4.6	0.6 ± 0.1	0.8 ± 0.3
假性性早熟组	220	2.4 ± 0.7	9.3 ± 4.6	0.5 ± 0.2	4.0 ± 2.6	0.2 ± 0.1	0.5 ± 0.2
χ^2 值		3.12	173.27	5.78	203.21	4.58	13.44
P 值		0.08	< 0.001	0.02	< 0.001	0.03	< 0.001

注:试验后数据为试验后 30 min、60 min 两次血样中各激素水平的平均值。

2.2 试验前 LH 及 LH/FSH 基础值在鉴别真性性早熟敏感度的 ROC 曲线分析

试验前 LH、LH/FSH 基础值在两组间差异具有

统计学意义,但 ROC 分析 LH 及 LH/FSH 基础值 AUC 仅为 0.63 和 0.72,对辅助鉴别诊断性早熟类型敏感度较差。见图 1。

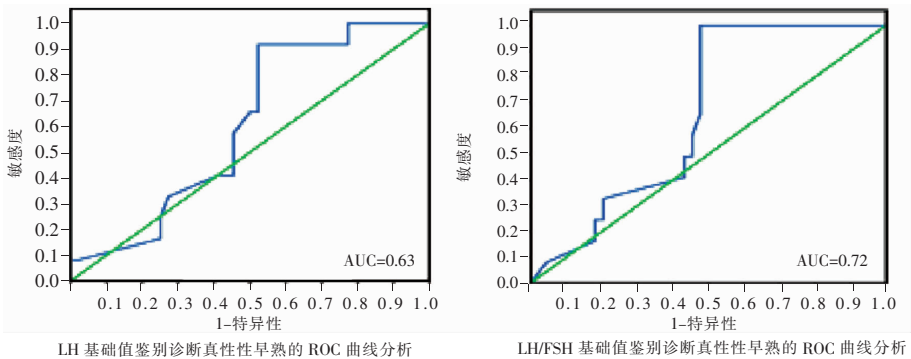


图 1 LH 及 LH/FSH 基础值鉴别诊断真性性早熟敏感度的 ROC 曲线分析 注:AUC 为曲线下面积。

2.3 试验后 FSH 峰值辅助鉴别诊断真性性早熟的 ROC 曲线分析

GnRH 兴奋试验后,FSH 峰值在两组间差异有统计学意义,但经 ROC 曲线分析其 AUC 仅为 0.71。当 FSH 峰值 >8.15 IU/L 时,其辅助鉴别诊断真性性早熟的敏感度最佳,但其敏感度、特异度也仅为 0.78 和 0.71。见图 2。

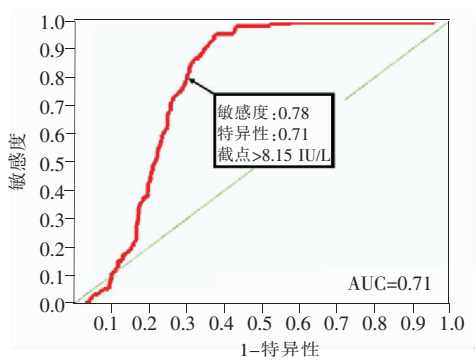


图2 FSH 峰值鉴别诊断真性性早熟的 ROC 曲线分析
注:AUC 为曲线下面积。

2.4 试验后 LH 峰值及 LH/FSH 比值辅助鉴别诊断真性性早熟的 ROC 曲线分析及诊断截点的确定

GnRH 兴奋试验后,LH 峰值及 LH/FSH 比值在两组间差异有统计学意义,经 ROC 曲线分析 AUC 也分别达到 0.90 和 0.95。但同时也发现,当 LH 峰值截点取 11.00 IU/L 时,其特异性虽然高达 0.98,但敏感度只有 0.74,漏诊率高达 26.0%;但当截点取 10.15 IU/L 时,其敏感度高达 0.92,特异性也达 0.89。LH/FSH 值截点取 1.00 时,漏诊率为 18.0%;但取 0.60 时,漏诊率为 6.0%,特异性也高达 0.91。见图 3。

281 例患儿用 LH 峰值与 LH/FSH 比值经不同组合诊断校正后发现,若当临床检测 LH 峰值 >10.15 IU/L 或 LH/FSH 比值 >0.60 时即诊断为真性性早熟,则其 AUC 为 0.97,敏感度、特异性分别为 0.97、0.94,漏诊、误诊率分别为 3.0% 和 6.0% (图 4A);若当临床检测 LH 峰值 >10.15 IU/L 且 LH/FSH 比值 >0.60 时即诊断为真性性早熟,则其 AUC 为 0.92,特异性为 1.00,但敏感度却为 0.85,漏诊率为 15.0%。进一步分析发现,漏诊的部分患者的 LH 峰值均在 10.15 ~ 11.00 IU/L 之间(图 4B)。

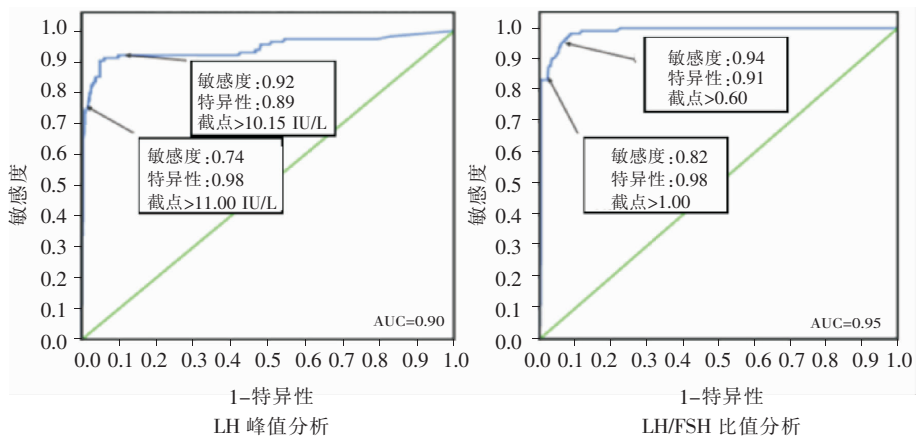


图3 LH 峰值 LH/FSH 比值鉴别诊断真性性早熟的 ROC 曲线分析及诊断截点的确定 注:AUC 为曲线下面积。

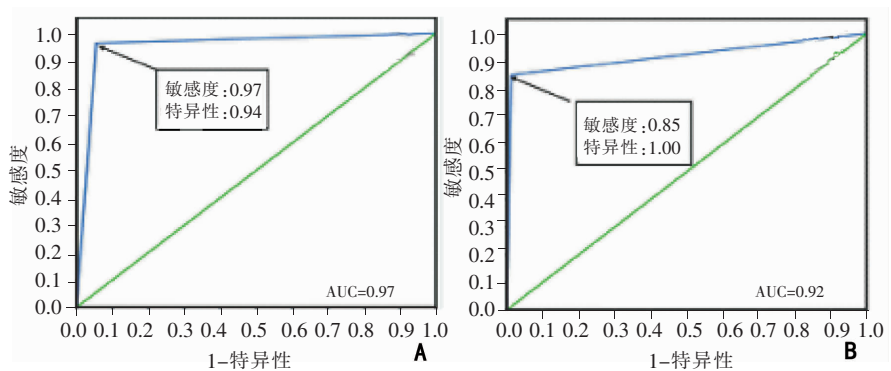


图4 LH、LH/FSH 值鉴别诊断真性性早熟价值的 ROC 曲线分析 A:患者满足 LH 峰值 >10.15 IU/L、LH/FSH 比值 >0.60 两个条件中的任何一个;B:患者同时满足 LH 峰值 >10.15 IU/L、LH/FSH 比值 >0.60 两个条件。AUC 为曲线下面积。

3 讨论

儿童性早熟疾病是常见的内分泌疾病之一,主要影响儿童的成年身高并危害儿童心理健康^[4]。按病理机制不同,可分为 GnRH 依赖性(真性)性早熟,非 GnRH 依赖性(假性)性早熟等^[5]。本组资料发现,GnRH 兴奋试验激发前,真性和假性性早熟两组间 FSH 基础值差异无统计学意义,说明 FSH 基础值检测对性早熟类型辅助鉴别诊断无价值^[6]。本研究结果显示,虽然 LH、LH/FSH 基础值在两组间差异有统计学意义,但 ROC 曲线分析 AUC 仅为 0.63 和 0.72,对性早熟类型辅助鉴别诊断敏感度较差。有研究发现仅检测血清 FSH、LH 基础值,其在多种原因所致乳房早发育的性早熟病例中出现明显重叠,故对真性性早熟辅助鉴别诊断价值不大^[7]。

外源性 GnRH 激发试验目前已被广泛用于明确性早熟的病因和指导治疗,激发后 LH 峰比值 >11.00 IU/L、LH/FSH 比值 >1.00 可辅助鉴别诊断为真性性早熟^[3]。此外也有文献报道激发后女童 LH 峰值 >12.00 IU/L、LH/FSH 比值为 0.60 ~ 1.00 可作为辅助鉴别诊断真性性早熟的实验室标准^[8]。但临床工作中我们发现,部分患儿与此标准并不完全符合。本组资料显示,LH 峰值截点取 11.00 IU/L 时,其诊断真性性早熟的特异性虽然高达 0.98,但漏诊率却高达 26.0%;LH/FSH 比值截点取 1.00 时,漏诊率为 18.0%。而当 LH 峰值截点取 10.15 IU/L 时,其诊断真性性早熟的敏感度高达 0.92,特异性也达 0.89。LH/FSH 比值截点为 0.60 时,漏诊率为 6.0%,特异性也高达 0.91。因此提示将 LH 峰值诊断真性性早熟截点取 10.15 IU/L、LH/FSH 比值截点取 0.60 较截点取 11.00 IU/L 及 1.00 更能提高辅助鉴别诊断的敏感度。本研究进一

步分析发现,将 GnRH 试验激发后 LH 峰值 >10.15 IU/L、LH/FSH 比值 >0.60 作为鉴别诊断真性性早熟的两个条件,若两者满足其一即诊断为真性性早熟,则 ROC 曲线分析 AUC 为 0.97,漏诊、误诊率分别为 3.0% 和 6.0%;若当两者均需满足才能诊断为真性性早熟,则 ROC 曲线分析 AUC 为 0.92,特异性虽为 1.00,但漏诊率为 15.0%,漏诊部分患者的 LH 峰值均在 10.15 ~ 11.00 IU/L 之间。

通过分析,本研究认为患者在行 GnRH 兴奋试验激发后,临床检测 LH 峰值 >10.15 IU/L 且 LH/FSH 比值 >0.60 时,可诊断为真性性早熟,但当两个条件中仅满足其一时,尤其 LH 峰值在 10.15 ~ 11.00 IU/L 之间的患儿,为防止漏诊或误诊,应进一步随访观察,以明确诊断。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢组. 对中枢性(真性)性早熟诊断和治疗的建议[J]. 中华儿科杂志,2003,41(4): 272.
[2] 颜纯,王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2006:316.
[3] 张以文,马良坤,周京,张德永. 简化促性腺激素释放激素兴奋试验在女性同性性早熟症诊断中的应用[J]. 中华妇产科杂志,2004,39(6):378-381.
[4] 陈少科,范歆,唐晴. GnRHa 治疗中枢性性早熟女童对终身高的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(5):374-376.
[5] 蔡德培. 性早熟与青春期发育延迟[M]. 上海:上海科学技术出版社,2005:16.
[6] 马华梅,杜敏联,苏喆,李燕虹,陈江珊,何肖华. GnRHa 激发试验对性早熟的诊断价值探讨[J]. 中国实用儿科学杂志,2002,17(5): 290-293.
[7] 李虎,林士霞. 单次促性腺激素水平诊断性早熟的临床意义[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(9):2048.
[8] 陈凤生,王伟. 儿科内分泌遗传代谢性疾病[M]. 北京:人民军医出版社,2002:95-96.

(本文编辑:万静)