

论著 · 临床研究

血清促性腺激素基础值在性早熟女童诊断中的价值

梁进涛

(南京医科大学附属苏州医院儿科,江苏 苏州 215002)

[摘要] **目的** 探讨血清促性腺激素基础值在性早熟女童诊断中的价值。**方法** 以促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验结果作为性早熟诊断的金标准,将77例性早熟女童分为中枢性性早熟(CPP, $n=45$)和单纯性乳房早发育(IPT, $n=32$)两组,分别比较两组黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)基础值及LH/FSH比值的差异;并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析LH、FSH基础值及LH/FSH比值诊断性早熟的准确性。**结果** CPP组患儿血清基础LH、FSH水平及LH/FSH比值均高于IPT组($P<0.01$);两组患儿LH基础值与GnRH激发试验中LH峰值存在正相关;LH、FSH和LH/FSH比值诊断CPP的曲线下面积(AUC)进行比较, AUC_{LH} 大于 AUC_{FSH} 和 $AUC_{LH/FSH}$ (均 $P<0.05$),而 AUC_{FSH} 和 $AUC_{LH/FSH}$ 之间比较差异无统计学意义。当血清LH基础值为0.62 IU/L时,敏感度为0.778,特异度为0.906,Youden指数最大(0.684);当切割值为1.5 IU/L时,诊断敏感度下降为0.311,但特异度为1.0。**结论** 血清LH基础值诊断CPP的价值优于LH/FSH比值及FSH基础值,可用于性早熟女童门诊的初步诊断,但存在一定的误诊和漏诊率;对于LH基础值大于1.5 IU/L的患儿,结合临床表现可明确诊断,无需另行GnRH激发试验。

[中国当代儿科杂志,2012,14(12):942-945]

[关键词] 性早熟;黄体生成素;卵泡刺激素;ROC曲线;女童
[中图分类号] R725.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)12-0942-04

Value of basal serum gonadotropin levels in the diagnosis of precocious puberty in girls

LIANG Jin-Tao. Department of Pediatrics, Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215002, China (Email: jiliang0571@gmail.com)

Abstract: Objective To study the value of basal serum gonadotropin levels in the diagnosis of precocious puberty (PP) in girls. **Methods** A total of 77 girls with PP were divided into central PP (CPP) ($n=45$) and isolated premature thelarche (IPT) groups ($n=32$) based on the results of gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test, which was considered the gold standard for diagnosis of PP. The two groups were compared with respect to basal serum luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) levels and LH/FSH ratio. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the accuracy of basal LH and FSH levels and LH/FSH ratio in the diagnosis of PP. **Results** The basal serum LH and FSH levels and LH/FSH ratio in the CPP group were significantly higher than in the IPT group ($P<0.01$). The basal serum LH level was positively correlated with peak LH level in the GnRH stimulation test in both groups. For diagnosis of CPP, the area under the ROC curve (AUC) for basal serum LH level was larger than for basal serum FSH level and LH/FSH ratio ($P<0.05$), and there was no significant difference in the AUC value between basal serum FSH level and LH/FSH ratio. When the basal serum LH level was 0.62 IU/L, there was a maximum Youden index (0.684), with 77.8% sensitivity and 90.6% specificity. When the basal serum LH level reached 1.5 IU/L, the sensitivity decreased to 31.1%, but with the highest specificity (100%). **Conclusions** Basal serum LH level is superior to LH/FSH ratio and basal serum FSH level in the diagnosis of CPP, and can be used for preliminary diagnosis of PP in girls in the out-patient department, but there is some misdiagnosis and missed diagnosis. When basal serum LH level is higher than 1.5 IU/L the diagnosis of CPP can be confirmed in combination with clinical manifestation, without the need for an additional GnRH stimulation test.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(12):942-945]

Key words: Precocious puberty; Luteinizing hormone; Follicle-stimulating hormone; Receiver operating characteristic curve; Girl

[收稿日期]2012-06-15;[修回日期]2012-07-21
[作者简介]梁进涛,男,博士,主治医师。

随着环境和生活方式的改变,儿童第二性征的出现时间有提前趋势,性早熟患儿亦逐年增多,对儿童的身心发育造成严重影响^[1-2]。性早熟是以下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamus-pituitary-gonad axis, HPGA)启动为标志,可分为中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)和周围性性早熟(peripheral precocious puberty, PPP)两种类型^[3-4]。临床区分 CPP 和 PPP 的金标准是促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)激发试验^[5-6],但 GnRH 激发试验通常需住院进行,其采血次数多,占用时间长,患儿依从性差,费用昂贵^[6-8]。理论上,作为 HPGA 功能启动标志的血清黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)分泌幅度及脉冲频率在 CPP 儿童青春期前均明显增加,且门诊单次测定 LH、FSH 方便快捷并节省费用;但由于传统的放射免疫(radioimmunoassay, RIA)及免疫放射分析技术(immunoradiometric assay, IRMA)缺乏足够的灵敏度,青春期前和青春期的促性腺激素基础值之间有较多的重叠,使得促性腺激素基础值的临床应用一直受到限制^[9]。随着第三代促性腺激素检测方法—免疫化学发光测定技术(immunochemiluminometric assay, ICMA)的临床应用,检测灵敏度较传统检测手段明显提高,可通过促性腺激素基础值将青春期前和青春期状态有效区分开来^[8, 10]。本研究旨在探讨血清促性腺激素基础值在性早熟女童诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007 年 11 月至 2011 年 6 月,因 8 岁以前出现乳房发育在南京医科大学附属苏州医院儿童内分泌专科就诊并住院行 GnRH 激发试验的女童 77 例,其中 CPP 组 45 例,平均年龄 7.4 ± 1.2 岁;单纯性乳房早发育(isolated premature thelarche, IPT)组 32 例,平均年龄 6.9 ± 1.3 岁。

诊断标准:激发试验 LH 峰值 >5.0 IU/L、LH/FSH 比值 >0.6 ;盆腔 B 超卵巢容积 >1 mL,并可见多个直径 >4 mm 的卵泡者诊断为 CPP^[11]。不符合 CPP 特点者诊断为 IPT。乳房发育程度依据 Tanner 分期。

排除标准:患先天性肾上腺皮质增生及肾上腺皮质肿瘤、甲状腺功能低下、肝肾功能异常、颅内占位、HCG 生殖细胞瘤者均剔除本研究。

1.2 方法

1.2.1 常规检查 所有病例均由儿童内分泌专科医师检查性征(乳房、阴毛和外生殖器);拍左手腕部正位片,Greulich-Pyle 法评估骨龄;盆腔 B 超检查子宫、卵巢发育情况;通过检测甲状腺功能、肝肾功能、促肾上腺皮质激素、皮质醇、 17α -羟孕酮以排除甲状腺、肝肾以及肾上腺疾病;通过测定 β 人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)和甲胎蛋白(AFP)以排除分泌 HCG 生殖细胞瘤;通过下丘脑、垂体 MRI 检查以排除颅内占位性病变。

1.2.2 GnRH 激发试验 所有患儿于清晨空腹静脉注射戈那瑞林(安徽新力药业有限公司,国药准字 H10960064) $2.5 \mu\text{g/kg}$,分别于注射前及注射后 30 min、60 min 和 90 min 采集静脉血 2 mL 用于检测^[11]。

1.2.3 激素测定 血清 FSH 及 LH 浓度由 Beckman DxI800 全自动化学发光免疫分析仪测定,检测试剂盒由美国贝克曼库尔特有限公司提供。所有检测均严格按照仪器操作规程和试剂说明书进行。LH 和 FSH 检测的灵敏度均为 0.01 IU/L,批间差异均小于 8%。

1.2.4 诊断 HPGA 启动的受试者工作特征曲线分析 受试者工作特征(ROC)曲线使用 MedCalc v 11.4.2.0 软件绘制。灵敏度(HPGA 启动的真阳性比例) = 真阳性例数 / (真阳性例数 + 假阴性例数);特异度(HPGA 启动的真阴性比例) = 真阴性例数 / (真阴性例数 + 假阳性例数)^[12];Youden 指数 = (灵敏度 + 特异度) - 1。以 Youden 指数最大的切点为临界点,确定诊断 HPGA 启动的最佳切割值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数间比较采用 t 检验,单因素相关分析采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 MedCalc 11.4.2.0 软件行 ROC 曲线分析,曲线下面积比较采用 Z 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

45 例 CPP 患儿中,乳房发育 Tanner II 期 35 例, Tanner III 期 10 例;32 例 IPT 患儿中,乳房发育 Tanner II 期 30 例, Tanner III 期 2 例。

2.2 两组患儿血清基础促性腺激素水平比较

CPP 组女童血清基础 LH、FSH 浓度及 LH/FSH

比值均高于 IPT 组女童,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

表1 两组患儿血清基础促性腺激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	LH/FSH 比值
IPT	32	0.26 ± 0.29	3.1 ± 1.3	0.09 ± 0.10
CPP	45	1.29 ± 1.05	5.5 ± 3.3	0.23 ± 0.14
<i>t</i> 值		5.38	3.95	4.71
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 LH 基础值与 GnRH 激发试验 LH 峰值的相关性

77 例性早熟女童 LH 基础值与 GnRH 激发试验 LH 峰值呈正相关($r = 0.79, P < 0.01$)。

2.4 LH、FSH、LH/FSH 比值诊断 CPP 的 ROC 曲线分析

通过绘制 ROC 曲线,曲线下面积(AUC)越大诊断效果越好。以 LH 诊断 CPP 的 AUC_{LH} 大于以 FSH 及 LH/FSH 比值诊断 CPP 的 AUC_{FSH} 和 $AUC_{LH/FSH}$ (分别 $Z = 2.699, P = 0.007; Z = 2.366, P = 0.018$),而 AUC_{FSH} 与 $AUC_{LH/FSH}$ 之间比较差异无统计学意义($Z = 0.595, P = 0.551$)。提示 LH 用于诊断 CPP 的价值明显优于 LH/FSH 比值及 FSH。见图1。

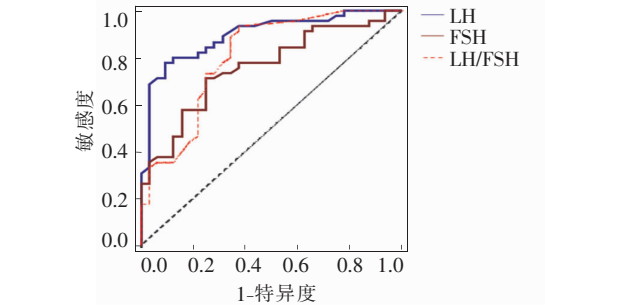


图1 LH、FSH 及 LH/FSH 比值诊断 CPP 的 ROC 曲线

以 Youden 指数最大的切点为临界点,确定 LH 诊断 CPP 的最佳临界值为 0.62 IU/L,该点敏感度为 0.778,特异度为 0.906,Youden 指数为 0.684;当 LH 切割值为 1.50 IU/L 时,诊断 CPP 的特异度达 1.0,而敏感度下降为 0.311,Youden 指数也降低。见表2。

LH 切割值 (IU/L)	敏感性 (%)	特异性 (%)	Youden 指数
0.62	77.8	90.6	0.684
0.83	64.4	96.9	0.613
1.50	31.1	100	0.311

3 讨论

婴儿在出生后数月,因胎盘分泌的类固醇性激素急剧下降,改变了下丘脑所释放的 GnRH 与类固醇性激素负反馈之间的平衡,血液中的 LH、FSH 浓度会短暂升高;HPGA 经过此短暂的活跃期后,就进入一段较长的静止期,直至进入青春性征开始发育,血清 LH、FSH 浓度才会显著升高。青春期启动的关键在于 GnRH、LH、FSH 脉冲释放频率及强度的改变,伴随青春发育进展,LH、FSH 脉冲释放频率及强度会显著增加^[3, 13-14]。本研究亦显示 CPP 组与 IPT 组血清 LH、FSH 之间比较存在显著差异。不过由于 LH、FSH 呈脉冲式分泌,传统的 RIA 及 IRMA 检测方法缺乏足够的灵敏度,青春期前和青春期基础值之间有更多的重叠,临床应用一直受到限制^[8]。第三代免疫化学发光分析法 ICMA 最低检测浓度为 0.01 IU/L,分析灵敏度较 IRMA 提高了十倍,可将青春期前和青春期状态区分开来,使得基础血清 LH 用于性早熟诊断成为可能^[10, 13]。

Neely 等^[9]研究发现 LH 基础值大于 0.1 IU/L 用于诊断性早熟的敏感性为 94%,特异性为 88%;若以 0.3 IU/L 作为诊断截点,则诊断敏感性下降,但特异性达 100%。Houk 等^[8]则报告 LH 基础值以 0.83 IU/L 作为诊断截点,其诊断性早熟的敏感性为 93%,特异性为 100%。而 Resende 等^[13]认为若 LH 基础值大于 0.2 IU/L,结合临床表现和骨龄提前即可认为 HPGA 已启动。本研究表明 LH 基础值与 GnRH 激发试验中 LH 峰值呈显著正相关;且 ROC 曲线分析显示,LH 基础值诊断 CPP 具有重要的临床意义。依据本研究的 ROC 曲线分析结果,以 LH 基础值大于 0.62 IU/L 作为临界值诊断性早熟,Youden 指数最大,诊断准确性达到最高。若以 Houk 等^[8]报告中 LH 基础值大于 0.83 作为切割点时,则本研究中敏感性和特异性均低于 Houk 的报告^[8],这可能与研究对象 Tanner 分期不尽相同有关。

需要注意的是,LH 基础值用于性早熟诊断也有一定的局限性,若临床完全以此去区分真性与假性性早熟,存在部分的假阳性和假阴性。对于假阳性的单纯乳房发育者,鉴于其本身即有可能转化为真性性早熟,临床误诊的负面影响并不大,同时还提高了医生对真性性早熟的警惕;但对于假阴性的女童,则可能因漏诊而延误诊治;因此凡是与临床表现明显不符的(性征发育快、骨龄进展快,身高增长加速)的假阴性个体均应列为可疑对象,不能据此作

出临床诊断,需进一步作 GnRH 激发试验并密切随访。不过若 LH 基础值大于 1.5 IU/L 时,其诊断 CPP 特异性为 100%;因此对于这部分 LH 基础值已明显升高的患儿则可结合临床表现作出 CPP 诊断,无须行 GnRH 激发试验。

此外,虽然本研究中 CPP 组与 IPT 组间 FSH 及 LH/FSH 比值比较有显著差异,但二者 ROC 曲线下面积均低于 LH;这可能是一方面因为 FSH 本身存在比较大的变异范围,青春期前与青春期之间存在较多的重叠;另一方面青春期前促性腺激素以 FSH 占优势,而青春期以 LH 占优势;因此 LH/FSH 比值的变化更多的是源于 LH 的升高所引起^[5, 15]。相对于 LH,FSH 及 LH/FSH 比值并不能提供更多有用的信息,不适合用于 CPP 的诊断^[16]。

总之,血清 LH 基础值可用于性早熟女童门诊的初步诊断,但存在一定的误诊和漏诊率;对于 LH 基础值超过 1.5 IU/L 的患儿,结合临床表现可明确诊断,无须行 GnRH 激发试验。

[参 考 文 献]

[1] Ma HM, Du ML, Luo XP, Chen SK, Liu L, Chen RM, et al. Onset of breast and pubic hair development and menses in urban chinese girls[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(2): e269-e277.

[2] Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 1393-1401.

[3] Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(4): e752-e762.

[4] Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999, 28(4): 901-918.

[5] Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, Ozon A, Kandemir N.

Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(1): 126-130.

[6] Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 56(2): 129-148.

[7] Poomthavorn P, Khlairit P, Mahachoklertwattana P. Subcutaneous gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) test for diagnosing precocious puberty[J]. *Horm Res*, 2009, 72(2): 114-119.

[8] Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(6): e1059-e1063.

[9] Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty[J]. *J Pediatr*, 1995, 127(1): 47-52.

[10] Pandian MR, Odell WD, Carlton E, Fisher DA. Development of third-generation immunochemiluminometric assays of follitropin and lutropin and clinical application in determining pediatric reference ranges[J]. *Clin Chem*, 1993, 39(9): 1815-1819.

[11] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性(真性)性早熟诊治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(6): 426-427.

[12] 马华梅,杜敏联,陈红珊,李燕虹,苏喆. 促性腺激素释放激素类似物简易激发试验对性早熟诊断的评价[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(4): 300-304.

[13] Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4): 1424-1429.

[14] Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2009, 1(4): 164-174.

[15] Kandemir N, Demirbilek H, Ozon ZA, Gönc N, Alikasifoglu A. 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.

[16] 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.

(本文编辑:万静)