

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2405079

论著·临床研究

## 女童中枢性性早熟诊断模型构建、评分卡设计及外部验证

邱世超 汪治华 宋娜 赵婷 廉怡华 余佳 李玛丽 刘超

(国家儿童区域医疗中心/西安市儿童医院内分泌遗传代谢科, 陕西西安 710003)

**[摘要]** **目的** 建立高效和临床易用的女童中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 预测模型和评分卡, 并建立诊断预测应用程序。**方法** 纳入342例4~9岁性早熟女童, 其中CPP患儿216例, 单纯性乳房早发育患儿126例。使用Lasso回归筛选预测因子, 利用逻辑回归建立预测模型, 并借助证据权重分箱法构建评分卡。另外收集129例4~9岁性早熟女童数据对评分卡进行外部验证。**结果** 逻辑回归模型纳入5项预测因子: 年龄、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、血清促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)/FSH基础比值和子宫厚度, 计算公式为:  $\ln(P/1-P) = -8.439 + 0.216 \times \text{年龄 (岁)} + 0.008 \times \text{IGF-1 (ng/mL)} + 0.159 \times \text{FSH (mIU/mL)} + 9.779 \times \text{LH/FSH 基础比值} + 0.284 \times \text{子宫厚度 (mm)}$ 。该模型表现出良好的区分度 (曲线下面积=0.892) 及校准度 (Hosmer-Lemeshow检验  $P > 0.05$ )。基于该逻辑回归模型构建的评分卡在预测模型和外部验证数据集上均有良好的区分度, 曲线下面积分别为0.895和0.805。基于评分卡得分将人群划分为CPP高、中、低3个风险层。在高风险人群中, CPP患病率超过90%, 而在中低风险人群中这一比例较低。**结论** 该研究建立的4~9岁女童CPP诊断预测模型有良好的诊断性能。评分卡能够有效且快速简便地对CPP风险进行分层, 为临床决策提供有价值的参考。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (12): 1267-1274]

**[关键词]** 中枢性性早熟; 预测模型; 评分卡; 女童

### Construction of a diagnostic model and scoring system for central precocious puberty in girls, with external validation

QIU Shi-Chao, WANG Zhi-Hua, SONG Na, ZHAO Ting, LIAN Yi-Hua, YU Jia, LI Ma-Li, LIU Chao. Department of Endocrine Genetics and Metabolism, National Children's Regional Medical Center/Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China (Liu C, Email: Leo2599@126.com)

**Abstract: Objective** To establish an efficient and clinically applicable predictive model and scoring system for central precocious puberty (CPP) in girls, and to develop a diagnostic prediction application. **Methods** A total of 342 girls aged 4 to 9 years with precocious puberty were included, comprising 216 cases of CPP and 126 cases of isolated premature thelarche. Lasso regression was used to screen for predictive factors, and logistic regression was employed to establish the predictive model. Additionally, a scoring system was constructed using the evidence weight binning method. Data from 129 girls aged 4 to 9 years with precocious puberty were collected for external validation of the scoring system. **Results** The logistic regression model incorporated five predictive factors: age, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), serum follicle-stimulating hormone (FSH), the luteinizing hormone (LH)/FSH baseline ratio, and uterine thickness. The calculation formula was:  $\ln(P/1-P) = -8.439 + 0.216 \times \text{age (years)} + 0.008 \times \text{IGF-1 (ng/mL)} + 0.159 \times \text{FSH (mIU/mL)} + 9.779 \times \text{LH/FSH baseline ratio} + 0.284 \times \text{uterine thickness (mm)}$ . This model demonstrated good discriminative ability (area under the curve=0.892) and calibration (Hosmer-Lemeshow test  $P > 0.05$ ). The scoring system based on this logistic regression model showed good discrimination in both the prediction model and external validation datasets, with areas under the curve of 0.895 and 0.805, respectively. Based on scoring system scores, the population was stratified into three risk levels: high, medium, and low. In the high-risk group, the prevalence of CPP exceeded 90%, while the proportion was lower in the medium and low-risk groups. **Conclusions** The CPP diagnostic predictive model

[收稿日期] 2024-05-20; [接受日期] 2024-09-13

[基金项目] 西安市卫生健康委员会临床研究项目 (2020yb30)。

[作者简介] 邱世超, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 刘超, 男, 副主任医师。Email: Leo2599@126.com。

established for girls aged 4 to 9 years exhibits good diagnostic performance. The scoring system can effectively and rapidly stratify the risk of CPP, providing valuable reference for clinical decision-making.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(12): 1267-1274]

**Key words:** Central precocious puberty; Predictive model; Scoring system; Girl

性早熟是以第二性征发育较正常青春期提前发生为特征的一组青春期发育异常疾病<sup>[1]</sup>。性早熟通常可分为中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP)、外周性性早熟和不完全性性早熟。其中, CPP 是由于下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA) 功能过早启动、导致促性腺激素释放激素增加, 进而促使性腺发育并分泌性激素, 从而引发内外生殖器的发育和第二性征的出现<sup>[2]</sup>。统计数据显示, CPP 的发病率为 1/5 000~1/10 000, 其中女孩的发病率约为男孩的 5~10 倍<sup>[3]</sup>。对于无明确病因的特发性 CPP, 可能由于骨骺过早融合导致成年身高受限<sup>[4]</sup>, 同时还可能引发一系列不良心理行为问题<sup>[5]</sup>。因此, 对于表现出青春期早期症状的患儿, 及早诊断 CPP 显得尤为重要。单纯性乳房早发育 (isolated premature thelarche, IPT) 是女童中最常见的不完全性性早熟类型, 是临床上 CPP 重要的鉴别诊断疾病。

促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 激发试验是 CPP 鉴别诊断的重要依据。然而, 试验操作过程相对复杂, 通常需要住院, 且存在潜在的不良反应风险。特别是对于年幼患者, 其可行性往往受限。因此, 现行指南也强调, 应审慎把握激发试验的适应证, 避免过度检查<sup>[2]</sup>。因而, 临床实践中急需一种更为便捷且有效的诊断筛查方法, 仅筛选恰当的患儿进一步行 GnRH 激发试验。此外, 部分 IPT 患儿在 GnRH 激发试验中, 促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平也可能出现轻度上升<sup>[2]</sup>, 因而不能仅依赖 LH 峰值来区分 IPT 与 CPP。

既往多项研究探索了不依赖于 GnRH 激发试验来诊断 CPP 的方法。然而, 那些仅聚焦于单一指标的研究, 其诊断性能往往不尽如人意<sup>[6-7]</sup>。同时, 尽管构建 CPP 诊断模型的研究在某些方面取得了进展, 但由于涉及的因子众多、计算过程复杂, 这些模型在临床实践中难以直接应用<sup>[8-11]</sup>。移动医疗能为患者或医疗保健专业人员提供数据收集、医患沟通、保健服务和健康教育等功能。应用程序 (application program, APP) 在医疗活动中的普及, 使之成为新的研究热点, 但国内运用 APP

进行的临床研究仍较少。

鉴于此, 本研究旨在构建一个更易于在临床使用的 CPP 诊断模型, 并进一步设计简便易算的评分卡, 在保持模型性能的同时, 提高易用性, 从而为医生提供一种更为便捷、高效的 CPP 诊断工具。为进一步方便临床应用, 本研究基于模型建立了 4~9 岁女童 CPP 诊断预测 APP, 希望借此提高医生诊断 CPP 的便利性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究人群

回顾性纳入 2021 年 4 月—2022 年 4 月期间在我院就诊且病历资料较为完整的性早熟女孩中诊断为 CPP 或 IPT 者作为研究对象, 并对考虑为中枢神经系统异常 (肿瘤)、原发性甲状腺功能减退症、McCune-Albright 综合征、性发育相关基因变异所致性早熟者予以排除。共 342 例患儿纳入模型建立数据集, 其中 CPP 组 216 例 (63.2%), IPT 组 126 例 (36.8%)。另外收集 2022 年 7—12 月期间就诊的 129 例性早熟女孩作为外部验证, 其中 CPP 组 86 例 (66.7%), IPT 组 43 例 (33.3%)。

### 1.2 诊断标准

CPP 的诊断参照《中枢性性早熟诊断与治疗共识 (2015)》<sup>[3]</sup>, 即 (1) 第二性征提前出现: 8 岁前出现第二性征发育, 以出现乳房结节为首发表现; (2) 线性生长加速: 年生长速率高于正常儿童; (3) 骨龄超前: 骨龄超过实际年龄 1 岁或 1 岁以上; (4) 性腺增大: 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。

### 1.3 资料收集

通过查阅病历报告, 收集患儿首次诊断时的人口统计学、体格检查、实验室指标, 以及超声检查结果等资料。通过免疫化学发光法测定 LH 及促卵泡生成素 (follicle-stimulating hormone, FSH)。GnRH 激发试验使用戈那瑞林 2.5 μg/kg 静脉注射, 并在注射前及注射后 30、60、90 min 分别测定 LH、FSH。子宫长度 (宫体长径)、宽度 (子宫横径)、

厚度（子宫前后径）、体积，以及卵巢长、宽和最大卵泡直径均来自专业医师基于指南<sup>[12]</sup>做出的超声检查报告。

### 1.4 统计学分析

使用 R 语言（4.1.2 版）进行统计学分析。计量资料依据其正态性检验结果，使用均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数（四分位数间距） [ $P_{50}$  ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )] 描述，并使用两样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验进行两组间比较。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。使用多重插补法进行数据填充。

使用 Lasso 回归，通过在损失函数中添加一个正则化项来惩罚模型的复杂度进行特征选择。首先，所有候选预测因子经过标准化处理，以消除量纲影响。接着，通过 10 折交叉验证确定合适的惩罚系数  $\lambda$ ，使得模型在未知数据上的表现最佳。 $\lambda$  的选择基于 1 个标准误时的数值，以减少纳入的特征数，增加临床可用性。Lasso 回归分析后，那些系数被压缩至零的变量被排除，而系数非零的变量则被选为模型的预测因子。基于变量选择结果，使用逻辑回归构建预测模型。使用受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC 曲线）分析评价模型的区分度，计算曲线下面积（area under the curve, AUC）及其置信区间（confidence interval, CI）。使用校准度曲线和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型的校准

度。以最大化约登系数为标准选择模型阈值，并进一步计算模型的准确度、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。

为了构建 CPP 诊断评分卡，使用证据权重分箱法对预测因子进行离散化，设置最大箱数为 3。这一方法能够自动确定变量的最优分箱点，并为每个箱区间内的取值赋予相应的分数。分数的正负反映了变量对 CPP 风险的增加或减少作用。基于分箱结果及逻辑回归模型构建评分卡，该评分卡通过累加各预测因子的分数，为每位患者提供了一个总评分，从而实现了对 CPP 风险的快速分层。通过评估区分度来验证评分卡的性能。基于金字塔模式对 CPP 诊断评分进行分层：高风险 ( $\leq 55$  分)、中风险 (56~80 分)、低风险 ( $> 80$  分)。在外部验证数据集中验证评分卡的区分度及风险分层结果。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

纳入研究的病例基线资料见表 1。其中 1 例缺失左卵巢数据，3 例缺失最大卵泡直径数据，其他均无数据缺失。CPP 组和 IPT 组年龄、骨龄、身高、体重、IGF-1、LH、FSH、LH 峰值、子宫大小及卵巢大小的比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 1 CPP 组和 IPT 组基线资料情况及组间比较

指标	IPT 组 (n=126)	CPP 组 (n=216)	t/Z 值	P 值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	7.8 ± 0.9	8.2 ± 0.8	4.85	<0.001
骨龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	9.1 ± 1.1	9.7 ± 1.1	4.49	<0.001
骨龄年龄差 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	1.4 ± 0.9	1.5 ± 0.9	0.84	0.402
身高 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	130 ± 6	135 ± 7	6.50	<0.001
体重 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	28 ± 4	31 ± 5	5.40	<0.001
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	16.6 ± 1.8	17.0 ± 1.8	1.92	0.056
实验室指标				
IGF-1 [ $P_{50}$ ( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), ng/mL]	260(219, 306)	320(275, 391)	-7.87	<0.001
LH [ $P_{50}$ ( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), mIU/mL]	0.19(0.09, 0.32)	0.82(0.41, 1.72)	-9.85	<0.001
FSH [ $P_{50}$ ( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), mIU/mL]	2.49(1.69, 3.52)	3.59(2.64, 5.10)	-5.70	<0.001
LH 峰值 [ $P_{50}$ ( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), mIU/mL]	4.94(3.53, 6.75)	15.88(9.51, 23.32)	-15.29	<0.001
FSH 峰值 [ $P_{50}$ ( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), mIU/mL]	12.53(9.48, 16.38)	11.97(9.19, 14.84)	0.98	0.177
超声参数				
子宫长度 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	22 ± 6	26 ± 6	5.49	<0.001
子宫宽度 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	13 ± 3	16 ± 4	7.58	<0.001
子宫厚度 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	8.4 ± 2.1	11.6 ± 3.7	9.90	<0.001
子宫体积 [ $P_{50}$ ( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), mL]	1.20(0.79, 1.77)	2.17(1.52, 3.38)	-8.24	<0.001
左卵巢长度 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	23 ± 5	25 ± 5	4.20	<0.001

表 1 (续)

指标	IPT 组 (n=126)	CPP 组 (n=216)	t/Z 值	P 值
左卵巢宽度 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	10.5 ± 2.4	12.1 ± 2.8	5.72	<0.001
右卵巢长度 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	23 ± 6	25 ± 6	2.41	0.017
右卵巢宽度 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	10.7 ± 2.4	12.1 ± 2.9	4.68	<0.001
最大卵泡直径 [ $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ , mm]	4.0(3.0, 5.0)	4.0(3.0, 5.0)	-1.46	0.179

注: [BMI] 体重指数; [IGF-1] 胰岛素样生长因子-1; [LH] 促黄体生成素; [FSH] 卵泡刺激素; [CPP] 中枢性性早熟; [IPT] 单纯性乳房早发育。

## 2.2 CPP 诊断模型

基于 Lasso 的特征选择结果, 将年龄、IGF-1、FSH、LH/FSH 基础比值、子宫厚度作为预测因子构建逻辑回归模型, 参数见表 2。其中 IGF-1、LH/FSH 基础比值及子宫厚度为 CPP 的独立预测因素 ( $P$

<0.001)。逻辑回归模型公式为:  $\ln(P/1-P) = -8.439 + 0.216 \times \text{年龄 (岁)} + 0.008 \times \text{IGF-1 (ng/mL)} + 0.159 \times \text{FSH (mIU/mL)} + 9.779 \times \text{LH/FSH 基础比值} + 0.284 \times \text{子宫厚度 (mm)}$ 。

表 2 CPP 诊断预测模型回归参数

预测因子	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
年龄	0.216	0.173	1.556	0.212	1.241(0.881~1.746)
IGF-1	0.008	0.002	13.324	<0.001	1.008(1.004~1.013)
FSH	0.159	0.088	3.273	0.070	1.172(0.988~1.396)
LH/FSH 基础比值	9.779	1.704	32.916	<0.001	17 652.294(801.302~656 873.119)
子宫厚度	0.284	0.066	18.274	<0.001	1.328(1.172~1.522)
常数项	-8.439	1.613	27.360	<0.001	

注: [IGF-1] 胰岛素样生长因子-1; [FSH] 卵泡刺激素; [LH] 促黄体生成素; [CPP] 中枢性性早熟。各预测因子均为连续变量。

ROC 曲线分析显示, 模型的 AUC 为 0.892 (95%CI: 0.858~0.926), 显示了较好的区分度, 见图 1A。校准度分析显示, 模型的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验  $P$  值为 0.122, 显示了较好的模型校

准度, 见图 1B。模型的切分值为 0.703, 即预测概率大于 0.703 者为 CPP, 反之为 IPT。基于此, 模型的准确度为 0.789, 灵敏度为 0.727, 特异度为 0.897, 阳性预测值为 0.924, 阴性预测值为 0.657。

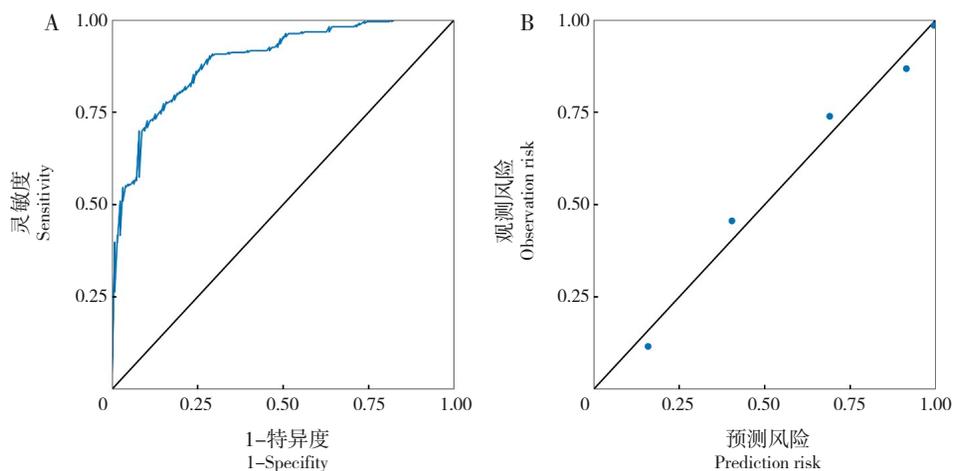


图 1 CPP 预测模型的 ROC 曲线及校准度曲线 A 为 ROC 曲线, 显示模型的 AUC 为 0.892, 区分度良好; B 为校准度曲线, 黑线代表理想曲线, 蓝色点代表预测风险与观测风险的组合, 位于理想曲线附近, 提示模型校准度良好。

### 2.3 CPP 诊断评分卡

使用证据权重分箱法对预测因子进行离散化，构建了 CPP 诊断评分卡。各预测因子在不同取值下对应的分数见表 3。CPP 诊断评分的计算方法为 (各项分数之和+345) /6。

表 3 CPP 诊断评分卡

特征	取值范围	分数
年龄 (岁)	<7.2	41
	7.2~8.6	3
	≥8.7	-35
IGF-1 (ng/mL)	<290	28
	290~409	-18
	≥410	-80
FSH (mIU/mL)	<2	38
	2~2.9	11
	≥3	-26
LH/FSH 基础比值	<0.1	90
	0.1~0.23	-14
	≥0.24	-117
子宫厚度 (mm)	<10.5	35
	10.5~12.9	-41
	≥13	-131

注：[IGF-1] 胰岛素样生长因子-1；[FSH] 卵泡刺激素；[LH] 促黄体生成素。

基于 CPP 诊断评分，我们将人群进一步划分为 CPP 高风险 (<55 分)、中风险 (56~80 分) 以及低风险 (>80 分)。在模型建立数据集，高、中、低风险的比例分别为 55.0% (188/342)、30.1% (103/342)、14.9% (51/342)。在外部验证数据集中，三者的比例分别为 41.1% (53/129)、40.3% (52/129)、18.6% (24/129)。

我们统计了基于评分卡评定的各风险分层的人群中 CPP 患儿的比例 (图 2)。在预测模型数据集中，基于评分卡评定为高、中、低风险 CPP 中，CPP 患儿占比分别为 91.0% (171/188)、41.7% (43/103)、13.7% (7/51)；在外部验证数据集中，基于评分卡评定为高、中、低风险 CPP 中，CPP 患儿占比分别为 90.6% (48/53)、61.5% (32/52)、29.2% (7/24)。

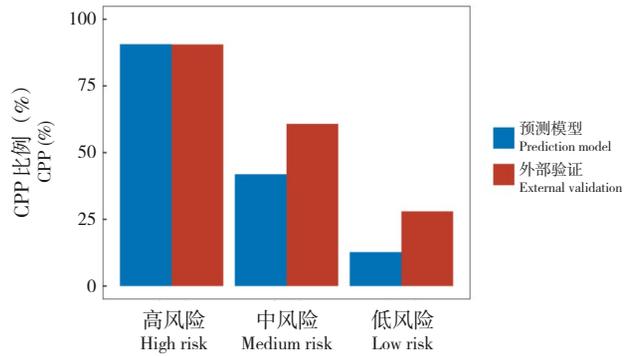


图 2 不同风险分层的人群中 CPP 患儿所占比例在预测模型和外部验证数据集中，高风险人群中 CPP 占比最高，中低风险人群中比例则较低。

### 2.4 模型及评分卡应用

针对模型及评分卡的临床应用需求，我们开发了一款专业的手机 APP。用户输入预测因子数据后，自动计算相应的诊断结果和风险分层并输出。图 3 展示了该 APP 的截图。该 APP 可通过 iOS 或安卓应用软件平台访问和下载。



图 3 应用程序截图

### 3 讨论

根据《中国中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)》<sup>[2]</sup>,当CPP患儿出现快进展型CPP、快进展型青春期,以及与CPP直接相关的心理行为问题时,需要接受GnRH类似物治疗。区分IPT和CPP,及时识别出患有CPP的女童,并为其提供全面评估和治疗,对提高其心理行为健康并预防成年终身高受损非常重要。在早期识别和筛查阶段,通常需要性激素、IGF-1、性腺超声、骨龄等基础检查对患儿性发育状况进行评估,根据评估结果,若临床判断HPGA未启动或已完全启动,可进行相应临床处置。若无法判断HPGA是否完全启动,且可能存在患儿成年终身高受损、早初潮引起心理障碍等情况,则需进一步进行GnRH激发试验进一步明确HPGA功能状态。如果可以减少不必要的GnRH激发试验等耗时、昂贵的检查,可以消除对患儿的潜在不良影响,并有利于减少医疗资源的浪费,降低医疗成本。因此,本研究旨在建立一个简单可靠的预测模型,用以诊断CPP,以便及时进行评估和治疗。模型纳入了5项预测因子:年龄、IGF-1、FSH、LH/FSH基础比值和子宫厚度,这些预测因子均为临床诊疗中常规采集的基础指标。该模型表现出良好的区分度、校准度及准确性。基于模型构建的评分卡同样展现出良好的区分度,并在外部验证集得到了较好的验证。本研究提供了针对不同场景的模型应用选择,评分卡适用于多数临床场景,便于进行快速风险分层,完整模型适用于程序化的计算,便于进行准确的风险预测。为进一步方便临床应用,我们基于模型建立了女童CPP诊断预测模型APP。

人工智能在医疗领域具有广泛的应用潜力。通过分析医学大数据,智能算法能够快速准确地诊断疾病,提供辅助决策支持,从而改善诊断的准确性和效率<sup>[13]</sup>。此外,人工智能还可以帮助医生进行个性化治疗规划,预测疾病风险,并提供实时监测和远程医疗服务,为患者提供更好的医疗体验和结果。这些应用有望提高医疗保健的质量、效率和可及性,推动医学领域的创新和进步。

目前我国优质儿童医疗资源相对比较匮乏,地区间服务水平差异大,资源布局不合理。儿童性早熟发病率逐年升高。不恰当的临床处置方式,不仅可能造成患者终身的遗憾,而且会造成医疗资源的浪费。移动健康或移动医疗是由移动设备

(如移动电话、病人监视设备、个人数字助理和其他无线设备)支持的医疗或公共健康的实践。它能为患者或医疗保健专业人员提供各种功能,包括数据收集、医患沟通、保健服务和健康教育等<sup>[14]</sup>。随着APP在医疗活动中的普及,成为新的研究热点,但国内运用APP进行的研究仍较少。

基于CPP的诊断标准, CPP的诊断指标包括性征提前出现,子宫、卵巢容积增大,卵巢内可见多个直径 $\geq 4$  mm的卵泡,血清促性腺激素水平升高,骨龄提前,以及线性生长加速等<sup>[3]</sup>。这些指标在既往研究中得到了良好的验证<sup>[8, 15-16]</sup>。本研究主要聚焦于HPGA功能启动的探讨,并基于《中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)》<sup>[3]</sup>来诊断CPP。值得注意的是,尽管我们采用了旧版共识作为诊断标准,但2023年发布的《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)》<sup>[2]</sup>与我们的诊断标准在核心内容上基本一致,只是将诊断年龄提前到了7.5岁。这表明,在更早的年龄阶段对HPGA功能启动进行筛查和评估可能变得尤为重要。因此,本研究的结果可能对基于《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)》<sup>[2]</sup>进行的性早熟诊断前的筛查和评估具有一定的参考价值。

在HPGA启动的过程中,基础LH和FSH水平都会升高,两者都是CPP常用的生物标志物。既往研究显示,基础LH、FSH及LH/FSH水平对CPP和IPT鉴别诊断都有较好的区分度,单独应用时,LH的区分度最高<sup>[17-18]</sup>。在本研究中,基础LH、FSH、LH/FSH水平在两组之间均有显著差异。LH/FSH基础比值和FSH均被纳入最终模型,并贡献了最大的预测能力。IGF-1通过促进生长和细胞增殖,在青春期发育中发挥重要作用。HPGA与IGF-1系统有明显相互作用。女童表现为CPP时已提前激活启动HPG轴,致使生长激素分泌异常,从而刺激生长激素-IGF轴,增加IGF-1水平<sup>[19]</sup>。既往研究也显示, CPP女童的IGF-1水平高于IPT女童,可用于CPP诊断模型<sup>[15]</sup>。女性盆腔超声检查是一种快速、非侵入性、低成本的检查方法,用于评估子宫和卵巢发育情况;可以与GnRH激发试验相辅相成,用作区分CPP和IPT<sup>[20-21]</sup>。子宫相关指标在诊断CPP中的价值超过卵巢相关影像指标<sup>[22]</sup>。研究表明,子宫长度、宽度、厚度、体积在中国人中也都可以用于性早熟的鉴别诊断<sup>[23]</sup>。与既往研究多纳入子宫长度不同,本研究中子宫厚度被选入最终的模型,提示子宫厚度可能较于

宫长度有更好的鉴别能力。在本研究中，骨龄年龄差在 CPP 和 IPT 组间的差异并不显著。因而，本研究人群代表了临床上难以鉴别的 CPP 和 IPT 患者。在此人群中，在未纳入骨龄的情形下，模型依然具有良好的诊断性能，这表明，在临床上，我们可能不必过分依赖骨龄超前作为区分 IPT 和 CPP 的唯一依据。

本研究使用证据权重分箱法对预测因子进行离散化，并采用逻辑回归模型构建评分卡。证据权重分箱法是通过衡量自变量与因变量之间关联程度进而进行预测变量离散化的方式，其离散化断点完全由算法得出，避免了人工判断可能造成的偏倚，同时由于计算时考虑到了与因变量的关系，更适用于评分卡的构建。

本研究中，评分卡在外验证数据集上的区分度较高，但低于模型建立数据集。这一方面是由于模型建立数据集的样本量有限，可能存在过拟合的情况。另一方面，由于外部验证数据集在收集时间上晚于模型建立数据集，CPP 和 IPT 的流行病学特征可能发生了变化。一项丹麦的全国性研究显示，过去 20 年，CPP 的发病率升高了 6 倍，IPT 的发病率升高了 33 倍<sup>[24]</sup>。这种时间变化趋势提示，我们在模型构建时应与时俱进，定期进行模型的校准或再次进行模型拟合。

本研究在模型构建时着重考虑其临床易用性，在预测变量的选择时以易获得为主要原则，因而结果更易服务于临床实践。本研究有以下主要优点：（1）本研究的检验检查的方法、临床评估、结果解读等方面具有高度一致性和可靠性；（2）本研究构建的预测模型仅纳入了临床诊疗实践中常规采集的检验检查指标，易于应用；（3）本研究在预测模型的基础上进一步构建了简单易用的评分卡，方便在更广泛的临床场景进行使用。

本研究包含以下局限性：（1）本研究为一项横断面研究，仅收集了就诊当次的常规诊疗数据，可能遗漏了生长速率<sup>[25]</sup>、饮食习惯等预测因素<sup>[15]</sup>；（2）本研究为一项单中心研究，其外部扩展性尚待进一步验证；（3）本研究的样本量较小。

作者贡献声明：邱世超负责数据统计分析和论文撰写；宋娜、赵婷负责样本采集；廉怡华、余佳、李玛丽负责数据收集整理；汪治华负责研究设计指导；刘超负责研究设计、论文修改、经

费支持。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] Eugster EA. Update on precocious puberty in girls[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2019, 32(5): 455-459. PMID: 31158483. DOI: 10.1016/j.jpag.2019.05.011.
- [2] 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.
- [3] 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共识 (2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418. PMID: 26310550. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.06.004.
- [4] Ying Y, Tang J, Chen W, et al. GnRH agonist treatment for idiopathic central precocious puberty can improve final adult height in Chinese girls[J]. Oncotarget, 2017, 8(65): 109061-109067. PMID: 29312590. PMCID: PMC5752503. DOI: 10.18632/oncotarget.22568.
- [5] López-Miralles M, Lacomba-Trejo L, Valero-Moreno S, et al. Psychological aspects of pre-adolescents or adolescents with precocious puberty: a systematic review[J]. J Pediatr Nurs, 2022, 64: e61-e68. PMID: 35033399. DOI: 10.1016/j.pedn.2022.01.002.
- [6] Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, et al. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(2): 295-299. PMID: 22084156. DOI: 10.1530/EJE-11-0720.
- [7] Wu S, Yang Y, Wang Y, et al. Diagnostic value of pituitary volume in girls with precocious puberty[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 425. PMID: 32891123. PMCID: PMC7487499. DOI: 10.1186/s12887-020-02283-7.
- [8] Yuan B, Pi YL, Zhang YN, et al. A diagnostic model of idiopathic central precocious puberty based on transrectal pelvic ultrasound and basal gonadotropin levels[J]. J Int Med Res, 2020, 48(8): 300060520935278. PMID: 32762408. PMCID: PMC7416140. DOI: 10.1177/0300060520935278.
- [9] Pan L, Liu G, Mao X, et al. Development of prediction models using machine learning algorithms for girls with suspected central precocious puberty: retrospective study[J]. JMIR Med Inform, 2019, 7(1): e11728. PMID: 30747712. PMCID: PMC6390190. DOI: 10.2196/11728.
- [10] Huynh QTV, Le NQK, Huang SY, et al. Development and validation of clinical diagnostic model for girls with central precocious puberty: machine-learning approaches[J]. PLoS One, 2022, 17(1): e0261965. PMID: 35061754. PMCID: PMC8782515. DOI: 10.1371/journal.pone.0261965.
- [11] Cleemann Wang A, Hagen CP, Johannsen TH, et al. Differentiation of idiopathic central precocious puberty from

- premature thelarche using principal component analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(2): 370-379. PMID: 37698163. DOI: 10.1210/clinem/dgad535.
- [12] 中国医师协会超声医师分会. 中国妇科超声检查指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [13] Rajpurkar P, Chen E, Banerjee O, et al. AI in health and medicine [J]. *Nat Med*, 2022, 28(1): 31-38. PMID: 35058619. DOI: 10.1038/s41591-021-01614-0.
- [14] Attwood S, Parke H, Larsen J, et al. Using a mobile health application to reduce alcohol consumption: a mixed-methods evaluation of the drinkaware track & calculate units application [J]. *BMC Public Health*, 2017, 17(1): 394. PMID: 28511698. PMCID: PMC5434584. DOI: 10.1186/s12889-017-4358-9.
- [15] 汤陈璐, 马世奇, 李章, 等. 女童中枢性性早熟预测模型的建立及评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(10): 1214-1218. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.013.
- [16] 吴文涌, 陈瑞敏, 袁欣. 女孩中枢性性早熟诊断预测模型的建立和验证[J]. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(2): 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2021.02.006.
- [17] Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacon M, et al. Clinical data and basal gonadotropins in the diagnosis of central precocious puberty in girls[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(2): 164-170. PMID: 33416514. PMCID: PMC7983482. DOI: 10.1530/EC-20-0651.
- [18] Li Pomi A, Scalini P, De Masi S, et al. Screening for central precocious puberty by single basal luteinizing hormone levels[J]. *Endocrine*, 2024, 85(2): 955-963. PMID: 38507183. PMCID: PMC11291536. DOI: 10.1007/s12020-024-03781-9.
- [19] 董国庆, 李明珠, 黄秒, 等. 特发性中枢性性早熟女童血清骨形成标志物的变化及意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(3): 273-277. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002998.
- [20] Lee SH, Joo EY, Lee JE, et al. The diagnostic value of pelvic ultrasound in girls with central precocious puberty[J]. *Chonnam Med J*, 2016, 52(1): 70-74. PMID: 26866003. PMCID: PMC4742613. DOI: 10.4068/cmj.2016.52.1.70.
- [21] Chen T, Zhang D. Basal gonadotropin levels combine with pelvic ultrasound and pituitary volume: a machine learning diagnostic model of idiopathic central precocious puberty[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 603. PMID: 38017451. PMCID: PMC10685612. DOI: 10.1186/s12887-023-04432-0.
- [22] Nguyen NN, Huynh LBP, Do MD, et al. Diagnostic accuracy of female pelvic ultrasonography in differentiating precocious puberty from premature thelarche: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 735875. PMID: 34539579. PMCID: PMC8442957. DOI: 10.3389/fendo.2021.735875.
- [23] Wen X, Wen D, Zhang H, et al. Observational study pelvic ultrasound a useful tool in the diagnosis and differentiation of precocious puberty in Chinese girls[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(10): e0092. PMID: 29517679. PMCID: PMC5882436. DOI: 10.1097/MD.00000000000010092.
- [24] Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, et al. Trends in the incidence of central precocious puberty and normal variant puberty among children in Denmark, 1998 to 2017[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10): e2015665. PMID: 33044548. PMCID: PMC7550972. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15665.
- [25] Chen YS, Liu CF, Sung MI, et al. Machine learning approach for prediction of the test results of gonadotropin-releasing hormone stimulation: model building and implementation[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(9): 1550. PMID: 37174942. PMCID: PMC10177471. DOI: 10.3390/diagnostics13091550.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)