

基础LH独立和联合超声指标对女童中枢性性早熟的诊断价值

阮谢妹, 赵瑞芳, 顾凡磊, 赵晓斐, 张碧颖, 沈燕丽, 潘嫣雯, 吴 哈*

国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院核医学科, 上海

收稿日期: 2023年3月29日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月14日

摘 要

目的: 探讨多项基础指标在女童中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)筛查中的独立诊断价值及联合应用时的增益价值。方法: 回顾性分析78名初诊性早熟女童的身体质量指数(body mass index, BMI)、骨密度(bone mineral density, BMD)、骨龄、脑垂体MR、盆腔B超以及基础黄体生成素(basal luteinizing hormone, B-LH)、卵泡刺激素(basal follicle-stimulating hormone, B-FSH)、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor-binding protein 3, IGF-BP3)、睾酮(testosterone, TES)、雌二醇(estradiol, E2)、性激素结合蛋白(sex hormone-binding protein, SHBG)、垂体泌乳素(pituitary prolactin, PRL)、人绒毛膜促性腺激素(human chorion Gonadotropin, HCG)等资料。根据垂体促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)激发试验结果分为CPP组(病例组)及对照组, 分析两组间各指标水平的差异、以及单独或联合应用时的诊断效能。结果: 在78例女童中GnRH激发试验阳性56例(56/78, 71.79%), 阴性22例(22/78, 28.21%)。骨龄与实际年龄的差值、LH、FSH、SHBG、IGF-1、卵巢长径、卵巢体积和子宫体积在病例组和对照组之间的差异具有统计学意义(P 值均 < 0.05), 其中独立诊断价值中, 实验室检查指标基础LH诊断价值最高(LH > 0.43 时, 诊断敏感性75.00%, 特异性95.50%, AUC = 0.89, 约登指数0.70); 影像学检查指标卵巢长径诊断价值最佳(AUC = 0.73, 约登指数0.39, 当 >25.00 mm时, 诊断敏感性67.92%, 特异性71.43%)。联合LH + 卵巢长径两项指标计算其诊断灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值分别为87.50%、77.8%、85.14%、92.45%和66.67%。结论: 单项指标筛查CPP女童时, LH筛查价值最高; 影像学筛查中以超声测量卵巢直径诊断价值最佳; 二者联合可更好地筛查出CPP。

关键词

中枢性性早熟, 黄体生成素, GnRH激发试验

*通讯作者。

The Diagnostic Value of Basic LH Independent and Combined Ultrasound Index for Central Precocious Puberty in Girls

Xiemei Ruan, Ruifang Zhao, Fanlei Gu, Xiaofei Zhao, Biying Zhang, Yanli Shen, Yanwen Pan, Ha Wu*

Department of Nuclear Medicine, Children's Hospital of Fudan University, National Children's Medical Center, Shanghai

Received: Mar. 29th, 2023; accepted: Jun. 7th, 2023; published: Jun. 14th, 2023

Abstract

Object: To study the value of multiple basic indicators in the screening of girls with central precocious puberty (CPP) and the value of their combined application. **Methods:** Retrospective analysis medical records of 78 girls who was newly diagnosed precocious puberty, including body mass index (BMI), bone mineral density (BMD), bone age, pituitary MR, pelvic ultrasound and bascal luteinizing hormone (B-LH), bascal follicle-stimulating hormone (B-FSH), Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGF-BP3), testosterone (TES), estradiol (E2), sex hormone-binding protein (SHBG), pituitary prolactin (PRL), human chorion Gonadotropin (HCG) and other information. According to the results of pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation test, they were divided into central precocious puberty group (case group) and control group. The differences of each index level between the two groups and the diagnostic efficacy of single or combined application were analyzed. **Results:** GnRH stimulation test was positive in 56 cases (56/78, 71.79%) and negative in 22 cases (22/78, 28.21%). The differences between bone age and chronological age, LH, FSH, SHBG, IGF-1, ovarian length diameter, ovarian volume and uterine volume between the case group and the control group were statistically significant (all $P < 0.05$). Among these indicators, LH was the most valuable index in the diagnostic (LH > 0.43 , with the sensitivity was 75.0%, specificity was 95.5%, AUC was 0.89, Yoden index was 0.70). Ovarian length had the best diagnostic value (AUC = 0.73, Youden index 0.39, diagnostic sensitivity 67.92% and specificity 71.43% when >25.00 mm). Combined diagnosis of the two indexes calculated that the diagnostic sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value were 87.50%, 77.8%, 85.14%, 92.45%, and 66.67%, respectively. **Conclusion:** LH is the most valuable indicator for the screening of CPP girls; when two or more indicators were abnormal, especially LH and ultrasound measurement of ovarian diameter, the combination of them can be better screened.

Keywords

Central Precocious Puberty, Luteinizing Hormone (LH), GnRH Stimulation Test

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来性早熟发病率显著提升,已成为儿童常见的内分泌疾病之一[1]。性早熟主要表现为青春期提前,即女孩8岁,男孩9岁之前出现第二性征。而第二性征提前出现、初潮过早、性生理与心理发育成熟度不匹配以及骨骺过早闭合等将会引起患儿行为异常,身材矮小等一系列问题,不利于患儿健康成长[2]。GnRH 激发试验是诊断中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)的金标准(LH 峰值大于 5 U/L 或 LH/FSH 峰值比大于 0.6) [3],但其操作过程繁琐,耗时长,患儿配合度较低,而在初诊病例中执行 GnRH 激发试验也并非首要考虑,常常是先对基本指标进行分析后再做进一步的决策。有研究表明基础 LH 测定适用于 CPP 女童的筛查[4],然而性早熟内分泌机体调节过程较为复杂,对单一指标的认识不足或影响其价值发挥,而临床医生在选择何时执行 GnRH 激发试验时也常产生困惑。本研究将通过多指标评估 CPP,以期获取最优方式用于女童早期 CPP 筛查。

2. 资料和方法

2.1. 研究对象

纳入标准: Tanner 分期 8 岁前出现乳房发育, 10 岁前出现月经, 骨龄超实际年龄 1 岁或以上, 无其他内分泌系统疾病; 未使用激素治疗者。

排除标准:

- 1) 非初诊患者;
- 2) 生化及相关影像学检查结果不完整者;
- 3) 伴有其它内分泌系统疾病和(或)使用激素治疗者;
- 4) 伴有其它系统慢性疾病, 如癫痫、哮喘、慢性肾病等。

所有患儿均进行体格检查, 测量身高、体重, 计算身体质量指数(BMI); 接受骨密度(BMD)、骨龄、脑垂体 MR、腹盆部 B 超检查; 测定血清各项激素: 基础黄体生成素(B-LH)、基础卵泡刺激素(B-FSH)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGF-BP3)、睾酮(TES)、雌二醇(E2)、性激素结合蛋白(SHBG)、垂体泌乳素(PRL)、人绒毛膜促性腺激素(HCG), 并进行 GnRH 激发试验。根据 GnRH 激发试验结果分为 CPP 组(病例组, GnRH 激发试验阳性者)及对照组(GnRH 激发试验阴性者)。本研究获得了复旦大学附属儿科医院伦理委员会的审查和批准[审批号: (2021) 489]。

身高、体重、BMI: $BMI = \text{体重}/\text{身高}^2$, 单位: kg/cm^2 。

第二性征:

骨密度: 双能 X 线法测量全身骨密度(Lunar OsteoSys EXA3000, 美国), BMD 以 Z 值表示。Z 值由机器自带后处理软件计算获得, 正常参考范围: $-1 < Z < 1$ 。

骨龄: 由本院放射科拍摄左手正位片(左腕关节、左手掌及左手手指), 根据 TW3 骨龄评测系统进行评估, 骨龄超实际年龄 1 岁及以上为异常。

垂体 MRI: 由本院放射科完成, 磁共振(GE Discovery 750 3.0T), 常规 T₁WI、T₂WI 序列扫描

腹盆腔 B 超: 由本院超声科完成, 机器型号 Voluson 730。卵巢和子宫体积计算公式长径*横径*短径*0.5233, 卵巢体积取两侧平均值, 卵巢和卵泡长径取最大值(单侧); 各径长度单位: mm; 体积单位: cm^3 。

2.2. 血清激素水平测定

安静情况下, 抽取清晨空腹静脉血, 化学发光法检测各项激素水平: B-LH、B-FSH、TES、E₂、HCG、PRL 及 GnRH 激发试验(贝克曼 DXI 800 化学发光仪及原装试剂盒, 美国); IGF-1、IGF-BP3 (西门子

Immulite2000 化学发光仪及原装试剂盒, 德国); SHBG (AutoLumo A2000 Plus 化学发光仪及原装试剂盒, 中国)。GnRH 激发试验: 在抽取静脉血后立即静脉注射促性腺激素释放激素类似物(戈那瑞林, 马鞍山丰原制药有限公司) 2.5 ug/kg, 总量不超过 100 ug, 并分别于 0、30、60、90、120 min 后抽取 3 ml 静脉血测定 LH 和 FSH 浓度[5]。

各项激素参考范围: 性激素结合蛋白 30~178.1 nmol/L; IGF-1: 57~316 ug/L; IGF-BP₃: 1.4~6.1 ug/ml。

2.3. 统计与分析

SPSS 25.0 软件统计分析, 所有数据采用 K-S 正态性分布检验; 正态分布数据以均值 \pm 标准差表示, 数据采用 t 检验; 连续非正态定量资料用中位数(上下四分位数)表示, 即 $M (P_{25}, P_{75})$; 数据应用 Mann-Whitney U 秩和检验, $P < 0.05$ 有统计学意义; Medcalc 软件勾画 ROC 曲线, 分析各有统计学意义的指标并对比其诊断效能; 分析并计算联合指标的诊断灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值。

3. 结果

3.1. 一般结果

K-S 检验结果, 身高、骨龄、DV、BMD 符合正态分布; 年龄、体重、BMI、雌二醇、基础 LH、基础 FSH、IGF-1、IGF-BP₃、TES、HCG、PRL、卵泡直径、子宫长径、卵巢体积、子宫体积符合非正态分布。

78 名女童年龄 7.40 (7.00, 7.93) 岁, 最小 5 岁, 最大 8.9 岁; 体格检查: 身高 132.64 ± 6.57 cm; 体重: 28.45 (25.95, 35.00) kg; BMI: 16.75 (15.15, 18.98) kg/cm²; Tanner 分期(乳房): B1 期 4 人; B2 期 44 人; B3 期 28 人; B4 期 2 人; 有阴道不规则流血: 6 人。影像学检查: 所有女童脑垂体 MRI 正常, 盆腔及腹部 B 超均无异常占位; 其中 4 人因盆腔气体较多无法获取卵巢体积和卵泡直径, 余 74 人超声测量卵巢长径 26.15 (23.08, 29.75) mm; 卵巢体积 2.11 (1.61, 3.05) cm³; 卵泡直径 3.95 (3.28, 4.73) mm; 子宫长径 26.05 (23.38, 28.43) mm; 子宫体积 2.08 (1.51, 3.36) cm³。骨龄 9.49 ± 1.33 岁, 骨龄与实际年龄差值(difference value, DV): 2.17 ± 1.01 岁。BMD: 2.07 ± 1.08 为。GnRH 激发试验阳性(CPP) 56 例(56/78, 71.79%), 阴性 22 例(22/78, 28.21%)。

3.2. 病例组与对照组各指标的对比分析如下表(表 1)所示

Table 1. Comparison of non-normal distribution indexes between case group and control group
表 1. 病例组与对照组非正态分布指标对比情况表

| 指标 | 病例组 | 对照组 | Z | P |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------|------|
| BMI | 17.27 (15.45, 19.30) | 16.08 (14.81, 16.87) | -1.92 | 0.06 |
| E ₂ | 75.50 (39.86, 140.50) | 50.42 (24.50, 91.00) | -1.87 | 0.06 |
| B-LH | 0.80 (0.43, 1.49) | 0.16 (0.07, 0.31) | -5.34 | 0.00 |
| B-FSH | 4.09 (2.68, 5.16) | 1.95 (1.27, 3.14) | -4.12 | 0.00 |
| SHBG | 55.72 (44.47, 76.18) | 74.83 (58.54, 99.23) | -2.53 | 0.01 |
| IGF-1 | 287.50 (234.00, 381.00) | 226.00 (200.25, 281.75) | -3.21 | 0.00 |
| IGF-BP ₃ | 5.30 (4.57, 6.02) | 4.93 (4.38, 5.35) | -1.58 | 0.11 |

Continued

| | | | | |
|------|------------------------|-------------------------|-------|------|
| TES | 0.57 (0.09, 0.89) | 0.21 (0.00, 1.01) | -1.23 | 0.22 |
| HCG | 0.13 (0.05, 0.20) | 0.13 (0.00, 0.20) | -0.36 | 0.72 |
| PRL | 125.65 (93.80, 209.49) | 117.10 (104.27, 173.24) | -0.06 | 0.96 |
| 卵泡直径 | 4.00 (3.40, 4.95) | 3.80 (3.10, 4.45) | -1.53 | 0.13 |
| 卵巢长径 | 27.10 (23.70, 31.10) | 24.30 (20.55, 26.40) | -3.10 | 0.00 |
| 卵巢体积 | 2.42 (1.68, 3.29) | 1.71 (1.32, 2.39) | -2.48 | 0.01 |
| 子宫长径 | 26.20 (23.23, 29.23) | 25.50 (23.70, 27.25) | -0.96 | 0.34 |
| 子宫体积 | 2.22 (1.58, 3.78) | 1.88 (0.83, 2.35) | -2.04 | 0.04 |

如图 1 所示, 对两组间差异具有统计学意义实验室检查和影像学检查指标(B-LH、B-FSH、IGF-1、SHBG、DV、卵巢长径、卵巢体积和子宫体积)进行 ROC 曲线分析, 其中, 实验室检查指标基础 LH 曲线下面积最大, 诊断效能最好(AUC = 0.89, 约登指数 0.70, 当 >0.43 时, 诊断敏感性 75.0%, 特异性 95.5%)。影像学指标中以超声测量的卵巢长径曲线下面积最大, 诊断效能最佳。

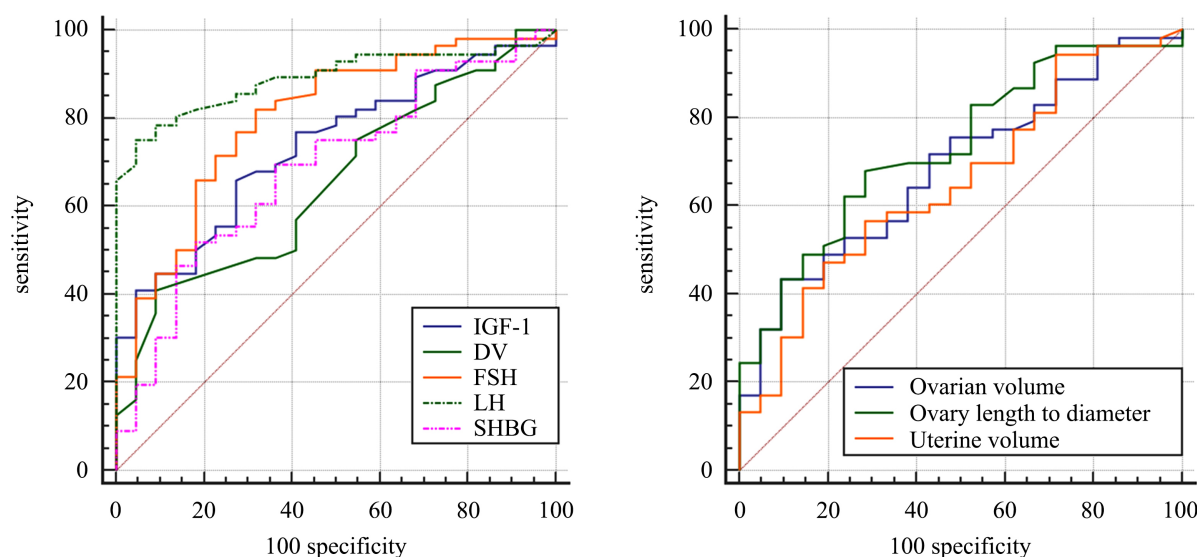


Figure 1. ROC curve analysis of precocious puberty indicators

图 1. 性早熟各显著指标 ROC 曲线分析

LH: AUC = 0.89, 约登指数 0.70, 当 >0.43 时, 诊断敏感性 75.0%, 特异性 95.5%; FSH: AUC = 0.80, 约登指数 0.50, 当 >2.31 时, 诊断敏感性 82.1%, 特异性 68.2%; IGF-1: AUC = 0.74, 约登指数 0.39, 当 >252 时, 诊断敏感性 66.1%, 特异性 72.7%; SHBG: AUC = 0.69, 约登指数 0.34, 当 ≤55.88 时, 诊断敏感性 51.8%, 特异性 81.8%; DV: AUC = 0.66, 约登指数 0.32, 当 >2.5 时, 诊断敏感性 41.1%, 特异性 90.9%; 卵巢长径: AUC = 0.73, 约登指数 0.39, 当 >25.00 mm 时, 诊断敏感性 67.92%, 特异性 71.43%; 卵巢体积: AUC = 0.69, 约登指数 0.34, 当 >2.79 时, 诊断敏感性 43.40%, 特异性 90.48%; 子宫体积: AUC = 0.65, 约登指数 0.28, 当 >2.44 时, 诊断敏感性 47.17%, 特异性 80.95%。

3.3. 联合指标诊断分析

78 名女童中有 74 名女童超声下获得卵巢及子宫长径等数据,联合实验室检查指标基础 LH 分析计算灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值分别为 87.50%、77.8%、85.14%、92.45%和 66.67%。

4. 讨论

性发育成熟主要依赖于下丘脑 - 垂体 - 性腺轴(hypothalamic pituitary gonadal axis, HPGA)的调节和反馈,儿童生长发育是一个动态而复杂的过程。临床根据 HPG 功能是否提前发动将性早熟分为中枢性性早熟与外周性性早熟,二者临床表现具有一定相似性, GnRH 激发实验是鉴别性腺轴功能是否启动的金标准[6],但并非所有性早熟患儿都需要进行 GnRH 激发实验筛查。有研究表明骨龄、骨密度检查[4]以及性激素检测有助于中枢性性早熟的筛查和疾病评估。本研究通过对比性早熟女童的多项激素及骨龄、BMD 水平,发现 CPP 患儿骨龄、B-LH、B-FSH、IGF-1 水平明显升高,而 SHBG 水平较非 CPP 减低,表明骨龄与多项激素检测在筛查 CPP 方面有一定的诊断价值。

LH 由腺垂体细胞分泌,可促进胆固醇在性腺细胞内转化为性激素;FSH 由垂体前叶分泌,可促进卵泡的发育成熟以及雌二醇的合成[7]。二者为垂体分泌的主要促性腺激素,受雌二醇的反馈调节,同时,当其含量增多时也可作为 HPG 轴功能启动的标志,主要参与女性卵泡的成熟与排卵[8]。本研究中, CPP 女童 B-LH 和 B-FSH 明显升高,以 B-LH 升高显著,当 LH > 0.43 时,诊断的敏感性达 75.00%,特异性达 95.5%。这表明 B-LH 可以作为 CPP 的预测因子,且具有较高的特异性;但其呈脉冲分泌,缺乏相应的参考值,单一指标 LH 的诊断价值有限[9],需结合其它指标综合判断。

超声检查为无创检查,可重复性好,常用于性早熟的辅助诊断。研究显示[10] CPP 女童子宫和卵巢会明显增大,在性早熟诊疗中具有较好的评估价值。本研究中 GnRH 实验阳性女童子宫体积、卵巢体积和卵巢长径明显高于阴性女童,亦进一步佐证了超声检查在 CPP 女童中具有较高的应用价值。此外,本研究显示卵巢长径亦具有一定的诊断价值,因此在临床诊疗中,考虑到卵巢体积计算繁琐,可适当应用卵巢长径协助诊疗。

本研究中多名 CPP 患儿出现了实验室检查及影像学检查指标的异常(基于 B-LH、B-FSH、SHBG、IGF-1、DV、卵巢长径、卵巢体积和子宫长径),多指标联合诊断的敏感性较单一指标 B-LH 有了进一步提高(87.50% VS 75.0%),表明联合指标对 CPP 具有更好的甄别效果;因此对于出现 LH + 卵巢直径增大的 CPP 疑似病例应予以充分重视,建议及时执行 GnRH 激发试验明确诊断。

研究显示,青春前期女童 LH 分泌受 BMI 影响,肥胖者平均 LH 水平要低于正常 BMI 者[11]。本研究中, CPP 与非 CPP 女童 BMI 虽无显著差异,但本研究未对实验组 BMI 进行单独分析,因而可能对 LH 界值点的定值产生影响,这也是本研究的局限性所在,有待后续进一步研究。

综上所述,B-LH 作为单一指标对 CPP 诊断效能最佳,联合超声检查后可进一步提高 CPP 的诊断率,有助于临床医生考量是否选择和(或)及时执行 GnRH 试验。

基金项目

上海市中西医结合学会核医学专委会青年人才培养基金项目(shcim202103-5)。

参考文献

- [1] Spaziani, M., Tarantino, C., Tahani, N., Gianfrilli, D., Sbardella, E., Lenzi, A. and Radicioni, A.F. (2020) Hypothalmo-Pituitary Axis and Puberty. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **520**, Article ID: 111094. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111094>
- [2] Yang, D., Zhang, W., Zhu, Y., Liu, P., Tao, B., Fu, Y., Chen, Y., Zhou, L., Liu, L., Gao, X., Liu, X., Rubin, L.H.,

- Sweeney, J.A. and Yan, Z. (2019) Initiation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Young Girls Undergoing Central Precocious Puberty Exerts Remodeling Effects on the Prefrontal Cortex. *Frontiers in Psychiatry*, **10**, Article 332. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00332>
- [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.
- [4] Lee, H.S., Park, H.K., Ko, J.H., Kim, Y.J. and Hwang, J.S. (2012) Utility of Basal Luteinizing Hormone Levels for Detecting Central Precocious Puberty in Girls. *Hormone and Metabolic Research*, **44**, 851-854. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321905>
- [5] Cao, R., Liu, J., Fu, P., Zhou, Y., Li, Z. and Liu, P. (2021) 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. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 713880. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.713880>
- [6] Onat, P.Ş., Erdeve, Ş.S., Çetinkaya, S. and Aycan, Z. (2020) Effect of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment on Final Height in Girls Aged 6-10 Years with Central Precocious and Early Puberty. *Turkish Archives of Pediatrics*, **55**, 361-369.
- [7] Thompson, I.R. and Kaiser, U.B. (2013) GnRH Pulse Frequency-Dependent Differential Regulation of LH and FSH Gene Expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **385**, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.012>
- [8] Chen, T., Lu, Y., Wang, Y., Guo, A., Xie, X., Fu, Y., Shen, B., Lin, W., Yang, D., Zhou, L., Liu, X., Liu, P. and Yan, Z. (2019) Altered Brain Structure and Functional Connectivity Associated with Pubertal Hormones in Girls with Precocious Puberty. *Neural Plasticity*, **2019**, Article ID: 1465632. <https://doi.org/10.1155/2019/1465632>
- [9] Vatopoulou, A., Roos, E., Daniilidis, A. and Dinas, K. (2020) Long-Term Effects of Treatment of Central Precocious Puberty with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs Every Three Months. *Gynecological Endocrinology*, **36**, 1124-1126. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1770723>
- [10] 余佳, 曾雪莲, 张宗华, 等. 生殖系统超声检查在女童真性性早熟诊疗中的价值[J]. 临床超声医学杂志, 2021, 23(6): 450-453.
- [11] Roth, L.W., Bradshaw-Pierce, E.L., Allshouse, A.A., Lesh, J., Chosich, J., Bradford, A.P., Polotsky, A.J. and Santoro, N. (2014) Evidence of GnRH Antagonist Escape in Obese Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, E871-E875. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3598>