

# 中枢性性早熟女童早期诊断模型的建立及评价

郑琼洁, 余跃帅, 杨志锋

【关键词】 中枢性性早熟; 促性腺激素; 黄体生成素; 子宫容积; 诊断模型

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.015

【中图分类号】 R725.8 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)08-1040-03

性早熟为儿科常见的内分泌疾病, 中国 2022 年最新指南的定义是指女童在 7.5 岁前、男童 9 岁前出现第二性征发育, 或者女童 10 岁前出现月经<sup>[1]</sup>。按照下丘脑垂体性腺轴(hypothalamic pituitary gonadal axis, HPGA)功能是否提前启动分为中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)、外周性及不完全性性早熟(部分性性早熟)。女童单纯乳房早发育(premature thelarche, PT)属于部分性性早熟, 临床以密切随访为主; CPP即 HPGA 提前激活, 可导致患儿生长潜能、心理健康受影响, 故早期诊断尤为重要。目前促性腺激素释放激素(gonadotropinreleasing hormone, GnRH)激发试验是诊断 CPP 的“金标准”<sup>[1]</sup>, 但由于试验需要反复抽血化验, 同时可能会提前激活 HPGA, 从而产生“点火效应”。因此, 如何选择更简单、无创、低风险的检查来评估 HPG 轴是否激活是临床亟待解决的问题。本研究通过分析实验室指标、子宫 B 超参数及其他相关因素, 建立 CPP 女童诊断的早期诊断模型, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月慈溪市妇幼保健院诊断的 6~8.5 岁性早熟女童 153 例, 所有患者均根据病史或临床检查确定 7.5 岁前发生乳房发育, 但未出现月经来潮。根据 GnRH 激发试验结果, 将黄体生成素(luteinizing hormone, LH)  $\geq 5$  U/L 且黄体生成素与卵泡刺激素比值(LH/FSH)  $\geq 0.6$  的患儿归为 CPP 组(90 例), LH  $< 5$  U/L 或 LH/FSH  $< 0.6$  的女童归为 PT 组(63 例)。排除

标准:(1)患有中枢神经系统疾病(感染、炎症、肿瘤、脑积水及发育异常等);(2)由于甲状腺疾病或免疫系统疾病引起的性激素水平异常;(3)患有生殖系统肿瘤、发育异常、子宫畸形如纵隔子宫等疾病。本研究获得慈溪市妇幼保健院医学伦理委员会批准(LCKY2021-02-01), 豁免签署知情同意书。

1.2 方法 收集并记录患儿的临床资料, 包括年龄、体质量、身高、体质量指数(BMI)、遗传身高及乳房发育分期(Tanner 分期)。记录两组基础激素指标, 包括 LH、睾酮(T)、雌二醇(Estradiol, E2)及卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)。CPP 组除上述激素水平外, 另记录 GnRH 激发试验 45、60、90 及 120 min 时的 LH、FSH 水平。选择飞利浦超声诊断仪 EPIQ7 检测, 探头(频率设置为 3.5~5.5 MHz)经体表腹部测量女童的子宫及双侧卵巢的厚度、宽径、长径, 并对一个切面最大的卵泡直径进行测量, 卵巢容积=(长 $\times$ 宽 $\times$ 厚) $\times 0.5233$ , 子宫容积=(长 $\times$ 宽 $\times$ 厚) $\times 0.5233$ 。根据 G-P 图谱法评估骨龄, 骨龄差值(岁)=骨龄-实际年龄。

1.3 统计方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析, 正态分布的计量资料均数 $\pm$ 标准差表示, 采用  $t$  检验; 非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$ , 采用 Mann-Whitney  $U$  检验; 相关性分析采用 Spearman 秩相关分析; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。多因素分析采用 Logistic 回归分析, 并建立模型, Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合度, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测模型对 CPP 的预测价值, 获取曲线下面积(AUC)。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组女童一般资料比较 两组年龄、体质量、

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2021ZH040)

作者单位: 315300 浙江省慈溪, 慈溪市妇幼保健院

通信作者: 杨志锋, Email: 576000247@qq.com

BMI及遗传身高差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ); 两组身高、Tanner分期差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ), 见表1。

2.2 两组女童基础性激素水平、盆腔B超及骨龄比较 两组女童血清基础性激素水平、子宫及卵巢容积、子宫长径、骨龄差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ), 但卵泡直径、骨龄差值差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ), 见表2。

2.3 CPP的多因素分析 将两组单因素分析结果中有意义的变量纳入二元Logistic回归分析, 以CPP为因变量(是=1, 否=0), 结果显示LH基础值、子宫大小及Tanner分期为CPP的独立影响因素(均 $P < 0.05$ ), 见表3。

2.4 构建预测模型及评价 将回归分析中有统计学意义的基础LH、子宫容积、Tanner分期纳入Logistic回归分析, 构建回归模型:  $Y = -97 + LH \text{基础值} \times 1.975 + \text{子宫容积} \times 0.818 + \text{Tanner分期} \times 1.041$ 。对诊断模型进行评价, 模型似然比 $\chi^2 = 144.95, df = 3, P < 0.05$ 。霍斯默-莱梅肖检验拟合优度检验显示模型拟合效果

较好( $\chi^2 = 8.50, df = 8, P > 0.05$ )。

2.5 模型对CPP的预测价值 采用Logistic回归模型统计分析数据, 得到CPP的诊断概率Logit(P)。按照诊断概率Logit(P)绘制预测CPP的ROC曲线。截断值为0.605, 约登指数最大0.602, AUC为0.843 (95%CI: 0.781 ~ 0.905), 诊断灵敏度为74.4%, 特异度为85.7%, 见图1。

### 3 讨论

近年来, 世界各地的流行病学调查均显示性早熟患者人数有明显增多的趋势<sup>[2-3]</sup>, 激发试验相对繁琐, 难以在基层医院推广, 因此能否使用相对较简便的检查来早期预测CPP尤为重要。

青春期内分泌激素主要为LH水平升高<sup>[4]</sup>, LH基础值的诊断价值也得到了国内外研究的广泛认证<sup>[5-7]</sup>, 本研究结果中显示基础LH是影响CPP的危险因素( $P < 0.05$ )。2019年国际共识推荐青春期启动标准的基础LH截值为 $> 0.2 \text{ IU/L}$ ,  $> 0.83 \text{ IU/L}$ 为明确的青春期<sup>[7]</sup>, 国内有学者验证此截断值对应特异度高达100%<sup>[8]</sup>, 但敏感性偏低, 容易误诊, 故对于基础LH值低于截断值的患者仍需谨慎诊断。

LH值虽比较有诊断意义, 但在女童小年龄段CPP中, 基础LH值并不能完全反应其发育状况。子宫容积能够全面反映子宫的生长发育情况<sup>[9]</sup>, 且LH值和子宫大小并无相关性<sup>[10]</sup>。国内CPP专家共识中关于性

表1 两组一般资料比较

指标	CPP组(n=90)	PT组(n=63)	t值	P值
年龄(岁)	7.9±0.6	7.7±0.6	1.93	> 0.05
身高(cm)	131.81±5.76	129.52±7.37	2.15	< 0.05
体质量(kg)	29.61±5.06	28.54±5.68	1.23	> 0.05
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	16.98±2.05	16.77±2.05	0.62	> 0.05
遗传身高(cm)	158.62±4.14	158.39±5.22	0.28	> 0.05
Tanner分期	2.48±0.59	2.24±0.43	2.77	< 0.05

表2 两组激素水平、盆腔B超及骨龄比较

指标	CPP组(n=90)	PT组(n=63)	Z(t)[ $\chi^2$ ]值	P值
LH基础值			[37.91]	< 0.05
$\leq 0.2 \text{ IU/L}$	27(34.2)	52(65.8)		
$> 0.2 \text{ IU/L}$	54(85.7)	9(14.3)		
E2基础值(pg/ml)	6.65(4.0, 15.3)	4(4, 5.2)	3.47	< 0.05
FSH基础值(mIU/ml)	2.45(1.9, 3.52)	1.9(1.4, 2.6)	3.66	< 0.05
LH/FSH比值	0.111(0.076, 0.138)	0.04(0.040, 0.058)	5.18	< 0.05
子宫容积(cm <sup>3</sup> )	1.70(1.265, 2.480)	1.38(0.97, 1.0)	5.15	< 0.05
子宫长径(cm)	2.2(2.0, 2.5)	2.1(1.8, 2.2)	3.49	< 0.05
卵巢容积(m <sup>3</sup> )	1.6(1.14, 1.94)	1.28(1.15, 1.28)	2.42	< 0.05
卵泡直径(mm)	5.32±1.15	5.03±1.10	(1.57)	> 0.05
骨龄(岁)	9.3(9.0, 10.3)	9.3(8.3, 9.3)	2.18	< 0.05
骨龄差值(岁)	1.55±1.02	1.44±0.83	(0.74)	> 0.05

表3 影响CPP的多因素二元Logistic回归分析

变量	$\beta$ 值	标准误差	Wald $\chi^2$ 值	Exp(B)	95%CI	P值
基础LH值	1.975	0.450	19.25	7.204	2.982 ~ 17.405	< 0.05
Tanner分期	1.041	0.461	5.11	2.833	1.148 ~ 6.992	< 0.05
子宫容积	0.818	0.295	7.70	2.016	1.056 ~ 3.851	< 0.05

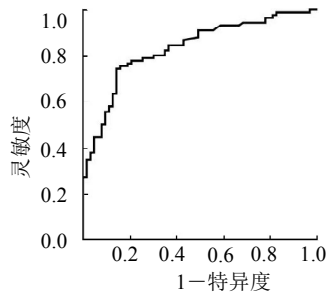


图1 回归预测 CPP 模型的 ROC 曲线

腺发育的评估标准为子宫长度 3.4 ~ 4.0 cm<sup>[1]</sup>,但未提及子宫容积,研究提示子宫容积也具有重要参考价值<sup>[11]</sup>。本研究显示子宫容积相对于长径更具有统计学意义。对于子宫容积最佳截断值的判断,国外报道当子宫体积为 1.8 ~ 2.0 cm<sup>3</sup>时,其敏感性和特异度约达到 90%<sup>[12-13]</sup>;唐大川等<sup>[14]</sup>研究显示子宫体积(> 2.72 cm<sup>3</sup>)时诊断价值最高。乳房发育是女童发育的首发症状,本研究亦显示 Tanner 分期对 CPP 有重要诊断价值,故需重视 Tanner 分期。

Pan 等<sup>[15]</sup>构建了 CPP 诊断预测的 XGBOOST 模型和 random forest 模型,模型主要纳入了年龄、LH 基础值、生长激素等 19 个预测因子,结果显示 AUC 为 0.88 ~ 0.90,灵敏度为 77.91% ~ 77.94%,特异度为 84.32% ~ 87.66%。预测灵敏度与特异度均较高,但纳入的因子较多,不易使用。本研究建立的女童 CPP 诊断预测模型, AUC 为 0.843, 诊断灵敏度为 74.4%,特异度为 85.7%,涉及因素也较容易得到,具有较高的参考价值。

综上所述,在小年龄女童中,基础性激素及盆腔子宫,特别是 LH、子宫容积及 Tanner 分期是判断女童 CPP 的良好指标,各具有一定的灵敏度和特异度; LH、子宫容积及 Tanner 分期的联合预测诊断价值更高,据此构建的 Logistic 回归模型能为临床早期决策提供一定指导作用,有助于基层医院的筛选及诊断,在实际工作中,判断女童是否 CPP,仍需要综合评估临床表现及检验指标,及时预判和干预 CPP。本研究存在一定局限性,首先,本研究在人群的选择上有一定的局限性和偏倚性,没有和正常女童进行对比,同时只选取了 6 ~ 8.5 岁女童;再次样本量偏少,未来需要大样本数据进行研究,提高 CPP 女童的早期诊断率。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 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. 中枢性早熟诊断与治疗专家共识(2022)[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(1): 16-22.
- [2] 冯凡, 曹卫平, 白玲, 等. 镇江市城区 4 ~ 10 岁儿童性早熟发育的现状调查及其危险因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(6): 651-653.
- [3] KIM S H, HUH K, WON S, et al. A significant increase in the incidence of central precocious puberty among Korean girls from 2004 to 2010[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0141844.
- [4] NAM H K, KIM H R, RHIE Y J, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in precocious puberty girls according to stage of GnRH agonist treatment[J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(3): 475.
- [5] DING Y, LI J, YU Y G, et al. Evaluation of basal sex hormone levels for activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(3): 323-329.
- [6] 王伟, 曹妞妞, 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.
- [7] BANGALORE KRISHNA K, FUQUA J S, ROGOL A D, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: Update by an international consortium[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 91(6): 357-372.
- [8] 林一凡, 张英娴, 付东霞, 等. 促性腺激素释放激素类似物应用国际共识(2019)推荐的促黄体生成素值对中国女童中枢性性早熟的诊断准确性研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2023, 18(2): 102-105.
- [9] BINAY C, SIMSEK E, BAL C. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 27(11/12): 1193-1199.
- [10] 汤茜. 探讨盆腔超声检查在儿童中枢性性早熟中的临床诊断价值[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(20): 56-57.
- [11] 刘智霞, 高若兰, 李红莹. 彩色多普勒超声联合促卵泡激素、促黄体生成素检测对女童性早熟的诊断价值[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(18): 79-83.
- [12] HABER H P, WOLLMANN H A, RANKE M B. Pelvic ultrasonography: Early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty[J]. Eur J Pediatr, 1995, 154(3): 182-186.
- [13] DE VRIES L, HOREV G, SCHWARTZ M, et al. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche[J]. Eur J Endocrinol, 2006, 154(6): 891-898.
- [14] 唐大川, 罗鸿昌. 盆腔超声对女童中枢性性早熟的诊断价值[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(2): 105-108.
- [15] 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.

收稿日期: 2024-01-18

(本文编辑: 吴迪汉)