Modern Practical Medicine, July 2025, Vol.37, No.7

·基层园地·

血清 IGF-1 与黄体生成素/促卵泡生成素的交互作用及对快进展型中枢性性早熟的影响

徐云霞，张玉军

【关键词】 快进展型中枢性性早熟；胰岛素样生长因子-1；黄体生成素；促卵泡生成素
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.025
【中图分类号】 R742.89 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)07-0750-03

快进展型中枢性性早熟（rapidly progressive central precocious puberty，RP-CPP）是性发育异常的常见类型，发病后可诱使患儿骨骺提前闭合，干预不及时可能影响患儿成年后身高，甚至导致患儿出现相应心理问题[1-2]。RP-CPP 的病理机制主要涉及下丘脑-垂体-性腺轴的提前激活和快速发展[3]。血清胰岛素样生长因子-1（insulin like growth factor-1，IGF-1）可调控生殖系统发育及生长发育，或能成为RP-CPP发病的预警指标[4]。黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、促卵泡生成素（follicle stimulating hormone，FSH）通过协同作用、负反馈机制共同维持生殖系统的正常生理功能，下丘脑-垂体-性腺轴启动后可能使LH、FSH 水平发生波动[5]。因此，本研究通过分析血清 IGF-1 与 LH/FSH 的交互作用，并探讨其对 RP-CPP 的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2023 年 1 月至 2024 年 12 月海盐县人民医院收治的 60 例 RP-CPP 女童作为观察组，另选取同期 60 例缓慢型中枢性性早熟女童作为对照组。纳入标准：（1）观察组女童确诊为 RP-CPP[6]，且乳房发育为 Tanner II 期或 III 期；（2）观察组女童骨龄至少大于实际年龄 1 岁；（3）对照组女童确诊为缓慢型中枢性性早熟。排除标准：（1）外周性性早熟或中枢神经系统病变引起的 RP-CPP；（2）合并甲状腺功能、肝肾功能、免疫功能异常或染色体异常；（3）合并恶性肿瘤或急慢性感染。本研究获得海盐县人民医院伦理委员会批准，所有研究者均有法定代理人签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 IGF-1、性激素水平检测 于门诊日采集受试者空腹静脉血，采用化学发光免疫分析仪测定血清标本中 IGF-1、LH、FSH、雌二醇（estradiol，E2）水平，并计算 LH/FSH。

1.2.2 临床资料收集 包括骨龄、乳房发育年龄、卵巢容积、宫颈长径及宫体长径。

1.3 统计方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据，计量资料均数±标准差表示，组间比较采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验。影响因素采用 Logistic 回归分析，采用 GMDRv0.7 软件构建交互作用模型。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 与对照组比较，观察组骨龄较高（$P < 0.05$），IGF-1、E2 水平及 LH/FSH 较高（$P < 0.05$），见表 1。

2.2 RP-CPP 发病影响因素 多因素 Logistic 回归分析显示，骨龄、IGF-1、LH/FSH 及 E2 均为 RP-CPP 发病的独立影响因素（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.3 IGF-1 与 RP-CPP 发病影响因素的交互作用 IGF-1 与 LH/FSH、E2 存在交互作用（均 $P < 0.05$），见表 3。

2.4 IGF-1 与 LH/FSH 的相乘交互作用对 RP-CPP 发病风险的影响 校正混杂因素后，模型显示 IGF-1、LH/FSH、E2 均对 RP-CPP 发病有影响（均 $P < 0.05$），而 IGF-1 与 LH/FSH 无相乘交互作用（$P > 0.05$），见表 4。

作者单位： 314300 浙江省海盐，海盐县人民医院
通信作者： 徐云霞，Email：476371042@qq.com

2.5　IGF-1 与 LH/FSH 的相加交互作用对 RP-CPP 发病风险的影响　以 IGF-1、LH/FSH、E2 大于平均值为暴露，反之为非暴露。IGF-1 与 LH/FSH、IGF-1 与 E2 同时暴露时，RP-CPP 发病风险分别高于 IGF-1 与 LH/FSH、IGF-1 与 E2 单独暴露风险之和（均 $P<0.05$），见表 5。

3　讨论

RP-CPP 是儿科常见的内分泌疾病之一，其发生机制未有明确定论，营养结构、遗传、环境等因素均可激活下丘脑-垂体-性腺轴，促使性激素分泌，进一步调动性发育。LH、FSH 是垂体分泌的促性腺激素，其中 LH 水平与性腺周期关联紧密，FSH 可调控性成熟、生殖系统发育。既往研究表明，RP-CPP 女童 LH、FSH 水平明显高于缓慢型中枢性性早熟女童[7]。本研究以缓慢型中枢性性早熟女童作为对照组，发现与对照组比较，观察组骨龄较大，IGF-1、E2 水平及 LH/FSH 较高，提示性激素异常可能是 RP-CPP 的诱因。

游离状态下的 IGF-1 可促进细胞增殖、骨骼生长，其浓度在青春期达到峰值。也有研究[8]认为，IGF-1 可反映生长激素分泌功能，评估 IGF-1 水平有望作为儿童内分泌疾病的预警指标。本研究发现，高 IGF-1 水平是 RP-CPP 发病的独立危险因素（$P<0.05$）。顾轩欣等[9]认为，高 IGF-1 是单纯乳房早发育转化为中枢性性早熟的危险因素；He 等[10]研究发现，RP-CPP 女童经促性腺激素释放激素类似物治疗后，IGF-1 水平显著低于治疗前。上述结果证实 IGF-1 在 RP-CPP 发病过程中占据重要位置。IGF-1 主要由生长激素调控，生长激素增加可刺激肝脏分泌更多的 IGF-1，IGF-1 又可作用于下丘脑促性腺激素释放激素神经元，加速性腺发育和性激素的产生；而在

表 1　两组基线资料比较

指标	对照组（n=60）	观察组（n=60）	t 值	P 值
年龄（岁）	9.50±1.00	9.80±1.20	1.49	＞0.05
BMI（kg/m²）	17.20±1.00	17.50±1.02	1.63	＞0.05
骨龄（岁）	9.85±0.50	11.09±0.80	10.18	＜0.05
乳房发育年龄（岁）	8.00±1.20	7.65±1.00	1.74	＞0.05
右侧卵巢容积（ml）	2.10±0.20	2.25±0.18	1.25	＞0.05
左侧卵巢容积（ml）	2.20±0.28	2.30±0.30	1.89	＞0.05
宫颈长径（mm）	19.80±1.85	20.10±2.00	0.85	＞0.05
宫体长径（mm）	26.80±2.95	27.00±3.20	0.36	＞0.05
IGF-1（ng/ml）	225.50±15.20	467.40±20.50	73.42	＜0.05
LH/FSH	0.22±0.03	0.55±0.08	29.92	＜0.05
E2（pg/ml）	7.80±0.85	14.20±2.00	22.81	＜0.05

注：BMI 为体质量指数，IGF-1 为胰岛素样生长因子-1，LH/FSH 为黄体生成素/促卵泡生成素，E2 为雌二醇

表 2　影响 RP-CPP 的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β 值	SE 值	Waldχ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
常数项	−40.106	0.825	25.22	＜0.05		
骨龄	0.540	0.321	5.12	＜0.05	1.152	1.022～2.129
IGF-1	0.582	0.402	5.48	＜0.05	1.442	1.127～2.432
LH/FSH	0.518	0.352	5.19	＜0.05	1.259	1.063～2.085
E2	0.559	0.385	5.13	＜0.05	1.242	1.015～2.095

注：IGF-1 为胰岛素样生长因子-1，LH/FSH 为黄体生成素/促卵泡生成素，E2 为雌二醇

表 3　IGF-1 与 RP-CPP 发病影响因素的交互作用

自变量	β 值	SE 值	Waldχ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
骨龄	0.340	0.221	0.622	＞0.05	1.152	0.422～1.129
LH/FSH	1.818	0.452	10.185	＜0.05	4.259	2.263～12.085
E2	2.059	0.485	10.126	＜0.05	3.242	2.015～10.095

注：LH/FSH 为黄体生成素/促卵泡生成素，E2 为雌二醇

表 4　IGF-1 与 LH/FSH 的相乘交互作用对 RP-CPP 发病风险的影响

自变量	模型 1		模型 2	
	OR（95%CI）	P 值	OR（95%CI）	P 值
IGF-1	5.324（3.025～8.524）	＜0.05	4.852（2.157～7.652）	＜0.05
LH/FSH	5.128（2.854～8.426）	＜0.05	4.622（2.057～6.852）	＜0.05
E2	4.992（2.627～6.902）	＜0.05	3.115（1.825～6.127）	＜0.05
IGF-1×LH/FSH	1.245（0.527～3.152）	＞0.05	1.224（0.815～1.759）	＞0.05
IGF-1×E2	1.625（0.625～3.456）	＞0.05	1.026（0.775～1.325）	＞0.05

注：模型 1 未调整其他变量，模型 2 调整骨龄；IGF-1 为胰岛素样生长因子-1，LH/FSH 为黄体生成素/促卵泡生成素，E2 为雌二醇

表 5　IGF-1 与 LH/FSH 的相加交互作用对 RP-CPP 发病风险的影响

交互项	观察组	对照组	模型 1		模型 2	
	（n=60）	（n=60）	OR（95%CI）	P 值	OR（95%CI）	P 值
高 IGF-1/高 LH/FSH						
−/−	6	23	1.000		1.000	
−/+	15	16	4.257（2.854 ～ 7.562）	＜ 0.05	3.150（2.051 ～ 5.274）	＜ 0.05
+/−	19	6	5.258（3.052 ～ 8.524）	＜ 0.05	4.527（2.154 ～ 6.852）	＜ 0.05
+/+	20	15	13.524（8.368 ～ 16.005）	＜ 0.05	12.205（8.241 ～ 15.640）	＜ 0.05
高 IGF-1/高 E2						
−/−	4	28	1.000		1.000	
−/+	17	11	5.128（3.258 ～ 8.462）	＜ 0.05	3.050（2.052 ～ 5.057）	＜ 0.05
+/−	17	3	5.015（3.029 ～ 8.257）	＜ 0.05	3.258（2.158 ～ 5.258）	＜ 0.05
+/+	22	18	12.225（8.0157 ～ 15.258）	＜ 0.05	10.108（7.625 ～ 13.527）	＜ 0.05

注：模型 1 未调整其他变量，模型 2 调整骨龄；IGF-1 为胰岛素样生长因子-1，LH/FSH 为黄体生成素/促卵泡生成素，E2 为雌二醇

RP-CPP 中，下丘脑-垂体-性腺轴提前启动，性激素水平升高，进一步促进生长激素分泌，IGF-1 水平随之升高。由此可见，IGF-1 不仅参与性腺轴的调控，还与生长轴存在双向作用。

在生殖内分泌领域，LH/FSH 较 LH、FSH，更能直观地反映下丘脑-垂体-性腺轴的协调性和功能状态，尤其在评估 RP-CPP、多囊卵巢综合征、卵巢储备功能方面具有重要价值。本研究结果显示，观察组 LH/FSH 高于对照组，高 LH/FSH 的女童 RP-CPP 发病风险更高，其亦是 RP-CPP 发病的独立危险因素（P ＜ 0.05）。在事件危险因素的探究中，交互作用有助于临床识别在特定因素组合下更易受影响的人群，其中相乘交互作用侧重点在于联合效应是否显著偏离单独效应的乘积。本研究结果显示，对于 RP-CPP 发病风险，IGF-1 与 LH/FSH 无相乘交互作用，提示 IGF-1、LH/FSH 在 RP-CPP 发病的生物学机制上是独立的，它们可能通过不同的途径共同影响 RP-CPP 的发生。结合上述结果分析，可以初步认定 IGF-1 通过调控生长轴、LH/FSH 通过调控性腺轴参与 RP-CPP 发病过程。进一步分析发现，高水平 IGF-1 与高 LH/FSH 存在相加交互作用，同时暴露可增加 RP-CPP 发病风险，可见 IGF-1、LH/FSH 存在“补充效应”，即它们在乘法模型下无显著协同作用，但在加法模型下仍可通过不同的机制共同增加 RP-CPP 发病风险。因此，检测血清 IGF-1、LH/FSH 可为临床诊断 RP-CPP 提供重要参考。

综上所述，血清 IGF-1 与 LH/FSH 在 RP-CPP 发病风险中存在相加交互作用，同时暴露可增加 RP-CPP 发病风险。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] BRITO V N, CANTON A P M, SERAPHIM C E, et al. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty[J]. Endocr Rev, 2023, 44(2): 193-221.

[2] STATHORI G, TZOUNAKOU A M, MASTORAKOS G, et al. Alterations in appetite-regulating hormones in girls with central early or precocious puberty[J]. Nutrients, 2023, 15(19): 4306.

[3] MONTENEGRO L, SERAPHIM C, TINANO F, et al. Familial central precocious puberty due to DLK1 deficiency: Novel genetic findings and relevance of serum DLK1 levels[J]. Eur J Endocrinol, 2023, 189(3): 422-428.

[4] 陈瑾，林蕴，王英姿，等.基础性激素水平和盆腔 B 超检测对快进展型中枢性性早熟诊断的预测价值[J].浙江医学，2022，44(21)：2269-2273.

[5] SHOKRI B, HEIDARIANPOUR A, SHOKRI E. Effect of exercise and detraining on signs of puberty and selected inflammatory markers in girls with precocious puberty[J]. Med Sci Sports Exerc, 2023, 55(7): 1133-1142.

[6] 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.

[7] KIM M R, JUNG M K, YOO E G. Slower progression of central puberty in overweight girls presenting with precocious breast development[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2023, 28(3): 178-183.

[8] POSTMA M R, VAN BEEK A P, VAN DER KLAUW M M, et al. IGF-1 as screening tool for acromegaly and adult-onset growth hormone deficiency in the Netherlands[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2024, 100(3): 260-268.

[9] 顾轩欣，邹小卫，徐玉兰，等.中枢性性早熟患儿血清 IGF-1、25(OH)D3、FINS 水平及联合诊断效能分析[J].实用预防医学，2024，31(6)：736-738.

[10] HE J, KANG Y, ZHENG L. Correlation of serum levels of LH, IGF-1 and leptin in girls with the development of idiopathic central precocious puberty[J]. Minerva Pediatr (Torino), 2023, 75(3): 381-386.

收稿日期：2025-02-24

（本文编辑：吴迪汉）