

文章编号 1006-8147(2018)01-0032-04

论 著

# 促性腺激素及盆腔超声在中枢性性早熟女童诊断中的价值

王昭冉<sup>1</sup>, 刘戈力<sup>2</sup>, 杨箐岩<sup>2</sup>, 郑荣秀<sup>2</sup>, 姜丽红<sup>2</sup>, 魏莹<sup>2</sup>, 刘津梅<sup>3</sup>, 朱凯凯<sup>1</sup>

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津医科大学总医院儿科, 天津 300052; 3.天津医科大学总医院超声中心, 天津 300052)

**摘要** 目的:探索血清基础促性腺激素水平及盆腔超声在中枢性性早熟(CPP)女童中的诊断价值。方法:79例因乳腺发育就诊的女童,年龄2.6~10.0岁,平均(7.5±1.5)岁。行促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验分为CPP组和乳房早发育(PT)组,作ROC曲线来评估血清基础黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、基础LH/FSH比、雌二醇(E<sub>2</sub>)水平和盆腔超声参数的敏感度和特异度并测量曲线下面积。结果:基础LH临界值为0.19 IU/L,基础LH/FSH比为0.07,子宫长径2.27 cm,卵巢容积1.15 mL,诊断CPP的敏感度分别为80%、85%、87.5%、92.5%,特异度分别为84.6%、76.9%、48.7%、30.8%。结论:血清基础LH,基础LH/FSH比,子宫长径和卵巢容积可能是CPP可靠的预测因子。基础LH和基础LH/FSH比的临界值有较高的特异度。

**关键词** 中枢性性早熟;盆腔超声;促性腺激素

中图分类号 R725.8

文献标志码 A

## Value of gonadotropin and pelvic ultrasound in the diagnosis of central precocious puberty in girls

WANG Zhao-ran<sup>1</sup>, LIU Ge-li<sup>2</sup>, YANG Qing-yan<sup>2</sup>, ZHENG Rong-xiu<sup>2</sup>, JIANG Li-hong<sup>2</sup>, WEI Ying<sup>2</sup>, LIU Jin-mei<sup>3</sup>, ZHU Kai-kai<sup>1</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Pediatrics, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 3. Department of Ultrasound, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To explore the value of serum basal gonadotropin levels and pelvic ultrasound in the diagnosis of central precocious puberty (CPP) in girls. **Methods:** The gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation test was performed in the seventy-nine girls aged range from 2.6 to 10.0 years old, mean age: (7.5±1.5) years old, who stayed in hospital for breast development. They were divided into CPP group and premature thelarche (PT) group. Using receiver operating curves (ROCs), the sensitivity and specificity of serum basal luteinising hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), basal LH/FSH ratio, oestradiol (E<sub>2</sub>) levels and pelvic ultrasonic parameters were evaluated and the area under curve (AUC) was measured. **Results:** Basal LH cut-off values was 0.19 IU/L and a basal LH/FSH ratio was 0.07, the uterine length was 2.27 cm, the ovarian volume was 1.15 mL, the sensitivity were 80%, 85%, 87.5% and 92.5%, respectively. The specificity were 84.6%, 76.9%, 48.7% and 30.8%, respectively. **Conclusion:** Serum basal LH, basal LH/FSH ratio, uterine length and ovarian volume may be the predictors for CPP. Cut-off values of basal LH and the basal LH/FSH ratio have high specificity.

**Key words** central precocious puberty; pelvic ultrasound; gonadotropin

性早熟是女孩8岁前,男孩9岁前出现内外生殖器的快速发育且出现第二性征的常见儿科内分泌疾病。主要分为中枢性、外周性和不完全性性早熟。中枢性性早熟(CPP)是由于下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)功能的提前启动所致,是促性腺激素释放激素依赖性的。大约95%的CPP女童是特发性的,即特发性中枢性性早熟(ICPP)<sup>[1]</sup>。由于CPP与乳房早发育(PT)临床症状和体征相似,都表现为8岁前出现乳房发育,但两者治疗上差别较大,CPP用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗,PT初始无需治疗,但须密切随访观察。CPP由于骨骼成熟迅

速、生长加速可导致成年终身高减损,也会引起社会心理问题。因此准确区分两者十分重要。临床上鉴别CPP和PT的主要手段是通过促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验验证HPG轴是否启动。GnRH激发试验需要多次静脉采血,耗时、价格贵,最近有报道认为在结合临床的前提下基础促性腺激素水平的测定、盆腔超声检查可以区分HPG轴是否启动<sup>[2-5]</sup>。本研究旨在探索血清基础促性腺激素及盆腔超声对CPP女童的诊断价值。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 2015年3月-2017年3月因乳腺发育就诊于天津医科大学总医院儿科门诊女童79名,年龄2.6~10.0岁,平均(7.5±1.5)岁。根据GnRH

作者简介 王昭冉(1989-),女,硕士,研究方向:小儿内分泌;通信作者:刘戈力, E-mail: liugeli2001@126.com。

激发的发试验的血 LH 峰值和 LH 与 FSH 的峰值比将研究对象分为两组:CPP 组和 PT 组,遵守“知情同意、自愿参加”的原则,将治疗方案均告知患儿家长。

## 1.2 方法

1.2.1 临床资料 行 GnRH 激发试验评估患儿患 CPP 的可能,并除外其他疾病所致的性早熟。详细询问病史除外外源性类固醇激素摄入史。收集并记录患儿就诊时的一般情况,包括发病及就诊年龄、身高(cm)、体质量(kg)、体质指数(BMI)、性发育分期(Tanner 分期);骨龄(BA)的检测;子宫、卵巢 B 超及治疗和随访资料。身高测量取站立位,不穿鞋,测量精确到 0.1 cm。体质量测量时患儿穿轻衣服,测量值精确到 0.1 kg。BMI 计算公式:体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>),身高、体质量、BMI 均用标准差分值(SDS)表示,参考 2005 年我国九省/市儿童体格发育调查数据<sup>[6]</sup>。青春期发育及乳房分期根据 Tanner 分期评估<sup>[7]</sup>。骨龄评估采用 CHN 法<sup>[8]</sup>。

1.2.2 生化指标测定 GnRH 激发试验:空腹采血测定 LH、FSH、E<sub>2</sub> 水平,静脉注射 GnRH(戈那瑞林 2.5 μg/kg)后测 30、60、90 min 血 LH 和 FSH 水平。LH 峰为各时间点的 LH 最高值,FSH 峰为各时间点 FSH 最高值。ΔLH 是峰 LH 与基础 LH 水平的差值,ΔFSH 是峰 FSH 与基础 FSH 的差值。CPP 的诊断标准:女童 8 岁前乳房发育,LH 峰值>5 IU/L 且 LH 峰值/FSH 峰值>0.6<sup>[9]</sup>。患儿 LH 峰<5 IU/L,LH 峰值/FSH 峰值<0.6 分在 PT 组。

1.2.3 盆腔 B 超检查 采用飞利浦 IU22 彩色多普勒超声仪,探头频率 3.5~5.0 MHz。根据需要调节仪器增益、扫描及深度等参数。患儿取仰卧位,膀胱适度充盈。观察并记录其子宫的长径、横径、前后径,卵巢的纵径、横径、前后径,大于 4 mm 卵泡的数目及最大卵泡的直径。卵巢容积的计算按椭圆球体积计算公式( $V, V = \text{纵径} \times \text{横径} \times \text{前后径} \times 0.5233$ )。

1.2.4 骨龄指数计算公式 骨龄指数=骨龄/年龄。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统

计学处理,符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布数据用  $M(P_{25}-P_{75})$  表示。两组对照数据采用独立样本  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。用 ROC 曲线下面积评估促性腺激素水平、盆腔 B 超参数的灵敏度和特异度,用约登指数确定临界值。ROC 曲线下面积越接近左上角,其检测的准确性越高。

## 2 结果

2.1 两组独立样本  $t$  检验 79 例患儿行 GnRH 激发试验,40 例诊断为 CPP,37 例诊断为 PT。平均青春启动年龄为(7.0±1.2)岁。骨龄指数为(1.19±0.15),身高标准差分值(HtSDS)为 0.06±0.17,体质指数标准差分值(BMISDS)为 0.13±0.16。两组临床特点和激素水平见表 1。患儿就诊年龄,青春启动年龄,HtSDS,BMISDS 在两组中差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。骨龄指数在两组中差异无统计学意义( $P = 0.217$ )。此外,左卵巢容积(2.0±1.1)mL 和右卵巢容积(2.2±1.3)mL 相似。CPP 组的子宫长径、卵巢容积、最大卵泡直径、大于 4 mm 卵泡的个数均比 PT 组明显增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。40 例 CPP 患儿,80%在 GnRH 激发试验 30 min 血清 LH 峰大于 5 IU/L。CPP 组中基础 LH、基础 FSH、基础 LH 与 FSH 比、E<sub>2</sub>、LH 峰、LH 峰与 FSH 峰值比均明显高于 PT 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。CPP 组的 ΔLH 值[15.61(9.39~26.20)IU/L]高于 PT 组的 ΔLH 值[4.37(2.4~86.28)IU/L]。而两组的 FSH 峰、ΔFSH 相似,差异无统计学意义( $P$  分别为 0.508、0.124)。

2.2 促性腺激素水平、盆腔 B 超参数的 ROC 曲线 诊断 CPP 的基础 LH、基础 FSH、基础 LH 与 FSH 比的临界值分别是:0.19 IU/L、2.28IU/L、0.07IU/L,见图 1。临界值的灵敏度和特异度见表 2。子宫长径、卵巢容积也是诊断 CPP 的可靠指标。子宫长径临界值是 2.27 cm,卵巢容积的临界值是 1.15 mL,见图 2。对卵泡形态的评估中,CPP 组均可见直径大于 4 mm 的卵泡。PT 组(82%)可见直径大于 4 mm 的卵泡。

表 1 中枢性性早熟和乳房早发育组临床和生化指标

Tab 1 Clinical and biochemical parameters of patients with CPP and PT

组别	<i>n</i>	就诊年龄/岁	青春期启动年龄/岁	HtSDS	BMI SDS	骨龄指数	子宫长径/cm	卵巢容积/mL
CPP 组	40	8.4(7.7~8.9)	7.9(6.8~8.0)	0.19±0.15	0.18±0.17	1.25(1.10~1.30)	3.01±0.87	2.26±1.19
PT 组	39	7.0(6.3~7.8)	7.0(6.0~7.5)	0.07±0.08	0.09±0.16	1.20(1.10~1.30)	2.54±0.85	1.76±0.88
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.021	0.217	0.017	0.038

组别	<i>n</i>	基础 LH/(IU/L)	基础 FSH/(IU/L)	基础 LH/FSH	基础 E <sub>2</sub> /(pg/mL)	LH 峰/(IU/L)	FSH 峰/(IU/L)
CPP 组	40	0.71(0.20~1.54)	3.80(2.67~5.80)	0.20(0.08~0.37)	29.18(19.62~42.55)	16.76(9.49~29.00)	15.29(9.51~20.43)
PT 组	39	0.07(0.07~0.11)	2.08(1.38~4.13)	0.04(0.03~0.06)	20.10(11.80~27.30)	4.44(2.55~6.35)	15.8(12.70~22.10)
<i>P</i>		<0.001	0.028	<0.001	<0.001	<0.001	0.508

表 2 诊断 CPP 的 LH、FSH、E<sub>2</sub>、盆腔超声参数的 ROC 曲线临界值Tab 2 ROC cut-off values of LH, FSH, E<sub>2</sub>, pelvic ultrasonic parameters for diagnosing patients with CPP

激素水平	AUC(95%CI)	P	临界值	灵敏度	特异度
基础 FSH(IU/L)	0.701(0.582–0.821)	<0.001	2.28	87.5	56.4
基础 LH(IU/L)	0.887(0.813–0.961)	0.002	0.19	80.0	84.6
基础 LH/FSH	0.842(0.752–0.933)	<0.001	0.07	85.0	76.9
E <sub>2</sub> (pg/mL)	0.724(0.612–0.836)	0.001	28.75	52.5	84.6
子宫长径/cm	0.658(0.533–0.783)	0.016	2.27	87.5	48.7
卵巢容积/mL	0.649(0.527–0.771)	0.023	1.15	92.5	30.8
最大卵泡直径/mm	0.656(0.536–0.776)	0.017	6.50	47.5	74.4
大于 4 mm 卵泡的个数	0.740(0.627–0.853)	<0.001	2.50	90.0	53.8

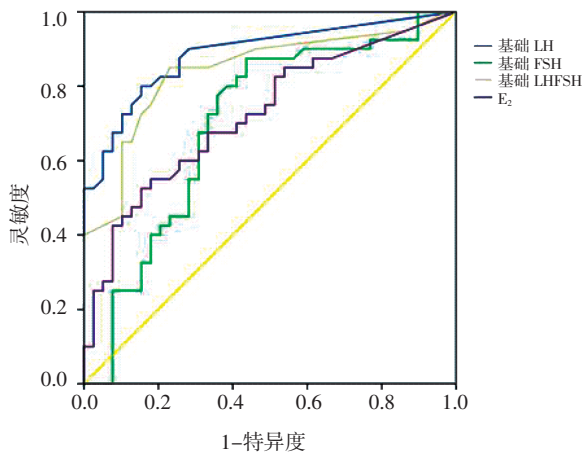


图 1 ROC 曲线评估基础促性腺激素和雌激素的灵敏度和特异度

Fig 1 ROC assessing the sensitivity and specificity of basal gonadotropin and oestradiol levels

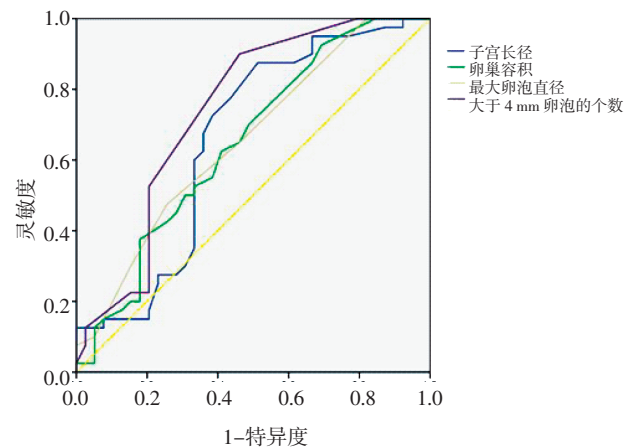


图 2 ROC 曲线评估子宫长径,卵巢容积,最大卵泡直径,大于 4 mm 卵泡个数的灵敏度和特异度

Fig 2 ROC assessing the sensitivity and specificity of uterine length, ovarian volume, maximum follicular diameter, the number of follicles greater than 4 mm in diameter

### 3 讨论

近年来,越来越多女童因乳腺发育就诊于儿科内分泌门诊。尽管 GnRH 激发试验是鉴别 CPP 和 PT 的金标准,但是它价格贵、耗时、多次采血使患儿不适。研究表明,CPP 的预测指标目前包括促性腺激素水平、盆腔超声,其可能优于 GnRH 激发试验<sup>[10-12]</sup>。

本研究中, CPP 组与 PT 组的就诊年龄分别为 8.4(7.7~8.9)岁和 7.0(6.3~7.8)岁,青春期启动年龄分别为 7.9(6.8~8.0)岁和 7.0(6.0~7.5)岁,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),由于典型的 PT 在 2 岁以下发病,非典型或变异型在 4~7 岁发病,故 PT 与 CPP 的就诊年龄和青春期启动年龄有差异可能与此有关。HtSDS 分别为  $0.19\pm 0.15$  和  $0.07\pm 0.08$ ,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),差异可能与 PT 不伴有生长加速有关。BMISDS 分别为  $0.18\pm 0.17$  和  $0.09\pm 0.16$ ,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),一些研究表明肥胖可导致青春期过早启动<sup>[13-15]</sup>,与本研究中 CPP 组的 BMISDS 高于 PT 组一致。然而,Ham 等<sup>[16]</sup>研究发现 CPP 组和

PT 组的年龄和 HtSDS 相似,但 CPP 组的 BMI 更低。Pr  t   等<sup>[10]</sup>认为 CPP 与青春期启动年龄、HtSDS、BMI SDS 无关。Atta 等<sup>[17]</sup>认为 CPP 组有较高的 HtSDS。

研究认为基础 LH 值与峰 LH 值显著相关,因此基础 LH 值也是区分 CPP 的有效指标<sup>[18]</sup>。  ath 等<sup>[19]</sup>报道基础 LH 临界值 0.1 IU/L 具有 71% 的敏感度和 64% 的特异度。而 Pasternak 等<sup>[3]</sup>研究发现基础 LH 临界值为 0.1 IU/L 时,其灵敏度和特异度分别为 64% 和 94%。Houk 等<sup>[4]</sup>认为基础 LH 临界值 0.83 IU/L 具有 93% 的敏感度和 100% 的特异度。本研究中,对具有乳腺发育的患儿进行评估,基础 LH 水平 0.19 IU/L、基础 LH/FSH 比 0.07,是提高 CPP 诊断准确性的临界值。在初步实验室筛查中,数据结果显示基础 LH 值  $>0.19$  IU/L 时具有较高的灵敏度和特异度,分别为 80% 和 84.6%。

尽管一些研究表明基础 FSH 和激发后的 FSH 峰值不能区分 CPP 和 PT,不推荐作为有效的诊断指标<sup>[4,15]</sup>。但 Nam 等<sup>[16]</sup>和 Lee 等<sup>[18]</sup>发现基础 FSH 水平



与 CPP 显著相关。本研究发现 CPP 组有更高的基础 FSH 水平。本研究中, CPP 患儿的基础 LH / FSH 比显著升高( $P < 0.001$ )。具体而言, 基础 LH / FSH  $> 0.07$  具有高灵敏度和特异性, 分别为 85% 和 76.9%, ROC 曲线下面积为 0.842 (95% CI 0.752–0.933)。因此, 基础 LH / FSH 值可能是 CPP 的可靠预测因子。

盆腔超声是一种无创、经济、可靠的检查手段, 可用于观测卵巢和子宫长径的变化。本研究发现 PT 患儿子宫长径、卵巢容积有增大, 但较 CPP 患儿小。导致这些差异主要与其发病机制有关, PT 患儿的 HPG 轴处于抑制或不完全提前启动状态, 而 CPP 患儿是由于 HPG 轴提前启动, 促性腺激素、性激素水平升高, 性腺亦增大。一些研究比较了超声和 GnRH 激发试验的诊断潜能, 显示超声检查提供了更敏感的 CPP 诊断<sup>[20–21]</sup>。有研究认为子宫长径的临界值在 3~5 cm 可预测 CPP<sup>[21–22]</sup>, 本研究认为子宫长度  $\geq 2.27$  cm 的敏感度为 87.5%, 特异度为 48.7%。然而, 子宫生长对于 CPP 不是特异的, 因为它是由雌激素刺激引起的。本研究认为平均卵巢容积  $\geq 1.15$  mL, 灵敏度和特异度分别为 92.5% 和 30.8%。由于超声检查可以重复测量子宫、卵巢、卵泡的各个径值, 其无创性、可重复性、方便等优势得到充分体现, 为诊断 CPP 提供了重要的诊断依据, 是 GnRH 激发试验后的补充, 也更容易被家长接受。

总之, 基础 LH 临界值为 0.19 IU/L, 基础 LH / FSH 比为 0.07, 对诊断 CPP 有较高的特异性。同时, 卵巢容积和子宫长径可作为 CPP 的可靠预测因子, 特别是在青春期的早期阶段。在 GnRH 激发试验后, 应进一步进行盆腔超声检查, 子宫长度  $\geq 2.27$  cm, 卵巢容积  $\geq 1.15$  mL, 有利于 CPP 诊断。

#### 参考文献:

- [1] Latronico A C, Brito V N, Carel J C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(3):265
- [2] Martins W P, Nastri C O. Ultrasonographic measurement of ovarian-volume in the diagnosis of central precocious puberty[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 34(4):484
- [3] 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
- [4] Houk C P, Kunselman A R, Lee P A. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(6):e1059
- [5] Yu J, Shin H Y, Lee S H, et al. Usefulness of pelvic ultrasonography for the diagnosis of central precocious puberty in girls[J]. *Ultrason Korean J Pediatr*, 2015, 58(5):294
- [6] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7):487
- [7] Marshall W A, Tanner J M. Variations in pattern of pubertal changes in girls[J]. *Arch Dis Child*, 1969, 44(235):291
- [8] 熊丰, 谢吉, 陈凤生, 等. 三种常用骨龄评价方法的比较[J]. *临床儿科杂志*, 2000, 18(5):273
- [9] 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
- [10] Pr  t   G, Couto-Silva A C, Trivin C, et al. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors[J]. *BMC Pediatr*, 2008, 8(27):1
- [11] Kim D, Cho S Y, Maeng S H, et al. Diagnosis and constitutional and laboratory features of Korean girls referred for precocious puberty[J]. *Korean J Pediatr*, 2012, 55(12):481
- [12] Lee S H, Joo E Y, Lee J E, et al. The diagnostic value of pelvic ultrasound in girls with central precocious puberty[J]. *Chonnam Med J*, 2016, 52(1):70
- [13] Chen C, Zhang Y, Sun W, et al. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(4):1
- [14] 朱铭强, 傅君芬, 梁黎, 等. 中国儿童青少年性发育现状研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2013, 4(24):396
- [15] Kili   A, Durmu   M S,   n  var E, et al. Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: preponderance in 7–8 years of age[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2012, 4(4):208
- [16] Nam H K, Rhie Y J, Son C S, et al. Factors to predict positive results of gonadotropin releasing hormone stimulation test in girls with suspected precocious puberty[J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(2):194
- [17] Atta I, Laghari T M, Khan Y N, et al. Precocious puberty in children[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2015, 25(2):124
- [18] Lee H S, Park H K, Ko J H, et al. Utility of Basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls[J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(11):851
- [19]   atlı G, Erdem P, Anık A, et al. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche[J]. *Turk Pediatr Ars*, 2015, 50(1):20
- [20] de Vries L, Phillip M. Role of pelvic ultrasound in girls with precocious puberty[J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 75(2):148
- [21] Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta D, et al. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: An Indian perspective[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015, 19(2):228
- [22] 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

(2017-06-01 收稿)