

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.23.007

中枢性性早熟女童内分泌代谢指标分析

马祎喆, 舒 豪, 林士霞, 张晓燕, 刘桂华[△]

江苏省江阴市人民医院儿科, 江苏江阴 214400

摘要:目的 探讨中枢性性早熟(CPP)女童内分泌代谢指标变化。方法 选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月在该院儿科住院诊断为 CPP 的 54 例女童为 CPP 组,并选取 30 例单纯性乳房发育的女童为对照组,分析体质量指数(BMI)、BMI 标准差评分(SDS)、甲状腺功能(促甲状腺激素、游离甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸)及血脂(总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油)等代谢指标差异,并根据黄体生成素(LH)/促卵泡激素(FSH)将 CPP 组分为快进展组及慢进展组,比较两组代谢指标差异。结果 CPP 组女童和对照组女童相比,BMI、BMI SDS、肥胖占比差异均无统计学意义($P>0.05$)。CPP 组三酰甘油水平明显高于对照组($P<0.05$),游离甲状腺素水平明显低于对照组($P<0.05$)。快进展组和慢进展组相比,甲状腺功能指标、血脂等代谢指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 血脂、甲状腺功能变化可能与青春期启动异常密切相关。临床上对 CPP 儿童进行血脂、甲状腺功能的早期筛查与定期监测具有重要意义。

关键词: 中枢性性早熟; 甲状腺功能; 脂代谢

中图分类号: R725.8

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)23-3384-04

Analysis of metabolic indexes in girls with central precocious puberty

MA Yizhe, SHU Hao, LIN Shixia, ZHANG Xiaoyan, LIU Guihua[△]

Department of Pediatrics, Jiangyin People's Hospital, Jiangyin, Jiangsu 214400, China

Abstract: **Objective** To investigate the metabolic indexes in girls with central precocious puberty (CPP). **Methods** A total of 54 girls diagnosed as CPP (CPP group) and 30 girls with simple premature breast development (control group) from Oct. 2019 to Oct. 2020 were analyzed. Anthropometric parameters including body mass index (BMI) and BMI standard deviation score (SDS) were documented. Thyroid function (thyroid-stimulating hormone, free triiodothyronine and free thyroxine level) was evaluated by laboratory determination. Blood lipid included total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and triglyceride were also tested. According to the level of luteinizing hormone/ follicle stimulating hormone, CPP girls were divided into faster development group and slower development group. In addition, the metabolic indexes were also compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in BMI, BMI SDS and prevalence of obesity between CPP group and the control group ($P>0.05$). Triglyceride level in CPP group was significantly higher and free thyroxine level was significantly lower than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in thyroid function, body lipid and other metabolic indexes between faster development group and slower development group ($P>0.05$). **Conclusion** Lipid metabolism and thyroid function may be closely related to the onset of puberty. Early screening and regular monitoring of blood lipid profile and thyroid function in children with precocious puberty may be important.

Key words: central precocious puberty; thyroid function; lipid metabolism

性早熟是一种儿童青春发育异常提前的疾病,近年来性早熟发病率呈增高趋势,已成为最常见的儿童内分泌疾病之一。以往研究者认为性早熟发病率为 1/5 000~1/10 000^[1],然而这个数据仅仅是美国相关研究者在 20 世纪 80 年代通过诊治的性早熟病例估

计得出的结果。国内一项在 2009—2010 年进行的多中心、多地区大样本量抽样调查发现,中国儿童性早熟患病率为 0.43%,女童发病率高于男童^[2]。

既往观点认为,性早熟主要引起生殖系统发育过早、骨骺融合提前,使最终的成人身高受到影响,且常

作者简介:马祎喆,女,医师,主要从事小儿内分泌代谢病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: drguihua163@163.com。

本文引用格式:马祎喆,舒豪,林士霞,等. 中枢性性早熟女童内分泌代谢指标分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3384-3386.

导致青少年抑郁、行为异常等问题^[3]。最新研究提出,女性月经初潮年龄提前与代谢性疾病包括肥胖、心血管疾病、甲状腺疾病患病风险增加有关^[3-5],但目前国内外尚缺乏对性早熟女童的脂代谢、甲状腺功能等相关代谢指标改变的研究。本研究拟通过比较中枢性性早熟(CPP)和单纯性乳房发育女童的甲状腺功能、血脂等内分泌代谢指标,为临床性早熟以及青春发育相关的肥胖、心血管疾病等疾病的防治提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 10 月至 2020 年 10 月本院儿科收治的诊断为 CPP 的 54 例女童(CPP 组)的临床资料,根据中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组 2015 年制定的《中枢性性早熟诊断与专家共识》规定纳入标准:女孩 8 岁前出现乳房发育;卵巢容积大于 1 mL,并可见多个直径 ≥ 4 mm 的卵泡;促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验中黄体生成素(LH)峰值 > 5 U/L、LH/促卵泡激素(FSH) ≥ 0.6 ;骨龄提前 1 年以上。根据 LH/FSH 将 CPP 组分为快进展组(LH/FSH > 1)及慢进展组(LH/FSH ≤ 1)。选取同期诊断为单纯性乳房发育的女童 30 例为对照组。本研究采用体质指数(BMI)的标准参考《2005 年中国九省市七岁以下儿童体格发育调查》^[6],BMI 标准差评分(SDS)根据实际 BMI 和标准 BMI 差值除以 BMI 的 SD 得出。根据《学龄儿童青少年超重与肥胖筛查:WS/T 586-2018》标准^[7],判断研究对象是否存在肥胖。排除标准:有激素类药物、减肥药物、降脂药物或其他对性腺轴有影响的药物服用史,伴有甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退、中枢神经系统疾病或其他严重系统性疾病者。

1.2 方法 研究对象入院后于清晨 8:00 空腹由专人按照标准测量方法测量身高和体质量,数值精确到小数点后一位,并采集静脉血,静置 30 min 后 3 000

r/min 离心 15 min,留取上层血清通过免疫化学发光法(罗氏 Cobas E602 全自动电化学发光分析仪)检测雌二醇(E2)、LH、FSH 水平。采用化学发光免疫法检测试剂盒(Beckman Coulter AU5800 全自动生化仪)检测总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG);采用电化学免疫发光法检测促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)。并进行 GnRH 激发试验,通过静脉注射 GnRH 类似物曲普瑞林 100 μ g,注射后 30、60、90、120 min 取血液标本测 LH 和 FSH。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CPP 组和对对照组女童代谢指标比较 CPP 组和对对照组女童的年龄、BMI、BMI SDS、肥胖占比差异均无统计学意义($P > 0.05$),CPP 组 LH、FSH、LH/FSH、E2 水平显著高于对照组($P < 0.05$);CPP 组女童 TG 水平明显高于对照组($P < 0.05$),而 TC、LDL-C 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);同时,CPP 组 FT4 水平明显低于对照组($P < 0.05$),而 TSH 和 FT3 水平与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 快进展组与慢进展组 CPP 女童代谢指标比较 根据 LH/FSH 结果,快进展组 18 例,慢进展组 36 例。两组年龄、BMI、BMI SDS 差异无统计学意义($P > 0.05$),甲状腺功能指标(TSH、FT3、FT4)及血脂指标(TC、LDL-C、TG)差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 CPP 组及对对照组相关临床指标比较

组别	n	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	BMI SDS (分, $\bar{x} \pm s$)	肥胖 [$n(\%)$]	LH [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	FSH [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	LH/FSH [$M(P_{25}, P_{75})$]
CPP 组	54	8.13 $\pm$ 0.09	17.23 $\pm$ 0.32	1.00 $\pm$ 0.16	10(18.5)	7.70(6.58, 15.78)	13.90(10.38, 17.45)	0.63(0.49, 1.26)
对照组	30	7.86 $\pm$ 0.18	16.81 $\pm$ 0.51	0.79 $\pm$ 0.26	8(26.7)	3.60(2.65, 4.43)	11.35(8.50, 12.53)	0.30(0.26, 0.38)
P		0.120	0.460	0.480	0.380	< 0.001	0.001	< 0.001
组别	n	E2[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	TC[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	LDL-C[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	TSH[mU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	FT3[pmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	FT4 (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)
CPP 组	54	10.00(5.00, 32.50)	3.84(3.46, 4.26)	2.15(1.90, 2.55)	0.72(0.62, 1.01)	2.68(2.00, 4.00)	6.65(6.35, 7.02)	16.45 $\pm$ 0.29
对照组	30	5.00(5.00, 13.50)	4.00(3.35, 4.18)	2.40(1.88, 2.60)	0.61(0.52, 0.79)	2.41(1.74, 3.55)	6.80(6.50, 7.32)	18.04 $\pm$ 0.35
P		0.040	0.800	0.930	0.030	0.390	0.150	0.001

表 2 快进展组与慢进展组 CPP 儿童相关临床指标比较

组别	<i>n</i>	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	BMI SDS[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
快进展组	18	8.18±0.21	17.54±0.54	0.95(0.21, 1.71)	3.78±0.14	2.09±0.13
慢进展组	36	8.02±0.11	17.08±0.40	0.75(0.04, 1.86)	3.98±0.12	2.33±0.09
<i>P</i>		0.46	0.50	0.60	0.32	0.16

组别	<i>n</i>	TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	TSH[mU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	FT3(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FT4(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)
快进展组	18	0.80(0.65, 1.05)	2.58(2.11, 3.63)	6.92±0.16	16.10±0.51
慢进展组	36	0.70(0.57, 0.99)	2.81(2.00, 4.00)	6.66±0.12	16.63±0.35
<i>P</i>		0.14	0.68	0.21	0.39

3 讨 论

本研究发现,与对照组相比, CPP 组女童检测时即表现出更高的 TG 水平,而 TC 和 LDL-C 水平差异无统计学意义($P>0.05$),提示与 TG 相关的脂代谢可能与青春发育提前启动密切相关。既往研究证实,能量代谢调节系统参与调控青春期发育,青春期启动需要足够生长和生殖所需的能量积累。儿童肥胖与青春期发育密切相关,肥胖女童常出现青春发育提前,动物实验也已证明高脂饮食导致的肥胖能诱发雌性小鼠出现青春提前^[8]。在女性青春期的启动过程中脂肪的积累是一个决定性的条件,只有体脂达到最低阈值才能维持正常的月经周期和触发青春期,但脂肪代谢调控青春启动和维持的具体机制仍不完全清楚。

IBANEZ 等^[9]也发现 CPP 女童腰臀比、腹部脂肪质量百分比与对照组相比更高,伴有较高的空腹胰岛素水平,与中心脂肪含量密切相关,这些改变可能与成年后代代谢性疾病的发生密切相关。国外相关 Meta 分析结果也提示月经初潮年龄提前与代谢性疾病包括肥胖、2 型糖尿病及心血管疾病患病风险增加有关^[3,5]。动脉粥样硬化是一个渐进的过程, TG 水平每升高 1 mmol/L,心血管疾病发生风险就增加 13%^[10],提示即使本研究中 CPP 女童表现出正常的 TG 水平,她们的心血管疾病发病风险仍高于正常发育的女童。

在发生继发性血脂异常的患者中,甲状腺功能异常是常见病因。既往观点认为,以三碘甲状腺原氨酸(T₃)和甲状腺素(T₄)降低、TSH 升高为特点的临床甲状腺功能减退症,因 T₃、T₄ 对血脂谱和血管内皮的调节作用减弱,导致血脂异常和动脉粥样硬化性心血管疾病发生风险增加^[11]。研究发现,甲状腺功能从儿童期进入青春期时发生动态变化,并且甲状腺功能指标存在年龄、性别差异,但各个研究结论并不一致^[12]。甲状腺激素是由甲状腺组织合成、储存和释放的一类激素,包括 T₄ 和 T₃, FT₃、FT₄ 是甲状腺激素游离状态,且不受甲状腺素结合球蛋白影响。T₄ 可以使 LDL-C 受体表达增加,进而导致 LDL-C 和 TC 水平降低。KOTOPOULI 等^[13]针对成年亚临床甲减女性的回顾性研究发现,亚临床甲减女性月经初潮年龄明显早于正常对照组。本研究发现, CPP 女童 FT₄ 水平低于对照组,提示甲状腺功能有一定下降,甲状

腺激素可能参与调控青春期启动,可能和 CPP 女童的血脂变化有关。同时, JUNG 等^[14]也发现 CPP 女童 FT₄ 水平低于对照组,但他们的结果提示 CPP 女童 TSH 水平显著高于对照组,可能与该项研究和本研究样本量差异有关,并且该研究没有排除患有甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症的患儿。

本研究进一步根据 LH/FSH 将 CPP 组分为快进展组及慢进展组,发现 TG 和 FT₄ 水平在两组间差异无统计学意义($P>0.05$),提示 TG 和 FT₄ 这两个指标与青春期进程无关。目前性早熟治疗的唯一方法是使用促性腺激素释放类似剂(GnRHa),这些药物会导致下丘脑-垂体-性腺轴(HPG 轴)的初始激活,有文献报道, GnRHa 可能会增加性早熟女童成年后多囊卵巢综合征的患病风险,性早熟女童胰岛素敏感性在 GnRHa 治疗 1 年内并没有得到改善^[15]。虽然目前认为 GnRHa 能够抑制青春发育、改善性早熟患儿成年终身高,但其使用似乎并不能改善青春期异常提前相关的代谢性疾病的患病风险。因此,研究脂代谢在内的内分泌代谢改变在性早熟起病和疾病进展中的调控作用,对于理解性早熟的发病机制以及女性性早熟相关代谢性疾病的防治有着重要意义。

综上所述,本研究发现 CPP 女童存在脂代谢指标异常以及甲状腺功能受损,提示脂代谢、甲状腺功能变化可能与青春发育启动异常密切相关,但其中的具体机制仍有待进一步探索。提示临床上对 CPP 患儿进行血脂、甲状腺功能的早期筛查与定期监测,可能对降低这部分人群成年后发生心血管疾病的风险有重要意义。本研究因样本量受限,仍需要进行更大样本量、多中心地区的研究来进一步探讨 CPP 患儿的内分泌代谢变化。

参考文献

- [1] CAREL J C, LEGER J. Clinical practice. Precocious puberty[J]. N Engl J Med, 2008, 358(22): 2366-2377.
- [2] 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, 42(4): 396-402.
- [3] SORIANO-GUILLEN L, ARGENTE J. Central precocious puberty, functional and tumor-related [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(3): 101262.
- [4] GILL D, SHEEHAN N A, WIELSCHER M, et al. Age at menarche and lung function: a Mendelian(下转第 3390 页)

- statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28.
- [3] SHAO Y, SUN X, HE Y, et al. Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast Cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0133830.
- [4] PATEL O, CLYDE D, CHANG M, et al. Pro-GRP-derived peptides are expressed in colorectal cancer cells and tumors and are biologically active in vivo[J]. Endocrinology, 2012, 153(3):1082-1092.
- [5] MOLINA R, FILELLA XAUGE J M. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer[J]. Clin Biochem, 2004, 37(7):505-511.
- [6] WOJCIK E, KULPA J K. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) as a biomarker in small-cell lung cancer diagnosis, monitoring and evaluation of treatment response[J]. Lung Cancer (Auckl), 2017, 8:231-240.
- [7] LI L, YIN X, MENG H, et al. Increased Progastrin-Releasing Peptide Expression is Associated with Progression in Gastric Cancer Patients[J]. Yonsei Med J, 2020, 61(1):15-19.
- [8] GIOVANELLA L, FONTANA M, KELLER F, et al. Circulating pro-gastrin releasing peptide (ProGRP) in patients with medullary thyroid carcinoma[J]. Clin Chem Lab Med, 2021, 59(9):1569-1573.
- [9] QI W, LI X, KANG J. Advances in the study of serum tumor markers of lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10 Suppl:C95-C101.
- [10] TOZZOLI R, D'AURIZIO F, FALCOMER F, et al. Serum Tumor Markers in Stage I - II Breast Cancer[J]. Med Chem, 2016, 12(3):285-289.
- [11] LI Q, SANG S. Diagnostic Value and Clinical Significance of Combined Detection of Serum Markers CYFRA21-1, SCC Ag, NSE, CEA and ProGRP in Non-Small Cell Lung Carcinoma[J]. Clin Lab, 2020, 66(11):191243.
- [12] YU M, YANG C, WANG S, et al. Serum ProGRP as a novel biomarker of bone metastasis in prostate cancer[J]. Clin Chim Acta, 2020, 510:437-441.
- [13] WU S G, HE Z Y, ZHOU J, et al. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer[J]. Breast, 2014, 23(1):88-93.
- [14] LI X, DAI D, CHEN B, et al. Clinicopathological and Prognostic Significance of Cancer Antigen 15-3 and Carcinoembryonic Antigen in Breast Cancer: A Meta-Analysis including 12 993 Patients[J]. Dis Markers, 2018, 2018:9863092.
- [15] LI J, LIU L, FENG Z, et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study[J]. Breast Cancer, 2020, 27(4):621-630.
- (收稿日期: 2021-02-16 修回日期: 2021-07-11)
- (上接第 3386 页)
- randomization study[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(8):701-710.
- [5] PRENTICE P, VINER R M. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Obes (Lond), 2013, 37(8):1036-1043.
- [6] 九市儿童体格发育调查协作组, 首都儿科研究所. 2005 年中国九省市七岁以下儿童体格发育调查[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(8):609-614.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 学龄儿童青少年超重与肥胖筛查: WS/T 586-2018[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- [8] TAKAHASHI L, DOS S F F, BENEDET J, et al. Influence of sexual maturation status on the relationship between body adiposity indicators and age: a cross-sectional study[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1):61.
- [9] IBANEZ L, ONG K, DE ZEGHER F, et al. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 58(3):372-379.
- [10] LIU J, ZENG F F, LIU Z M, et al. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies[J]. Lipids Health Dis, 2013, 12:159.
- [11] GIANNAKOPOULOS A, LAZOPOULOU N, PERVA NIDOU P, et al. The Impact of Adiposity and Puberty on Thyroid Function in Children and Adolescents[J]. Childhood Obesity, 2019, 15(6):411-415.
- [12] CAMPBELL P J, BROWN S J, KENDREW P, et al. Changes in Thyroid Function Across Adolescence: A Longitudinal Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(4):dqz331.
- [13] KOTOPOULI M, STRATIGOU T, ANTONAKOS G, et al. Early menarche is independently associated with subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2019, 38(1):hmbci-2018-0079.
- [14] JUNG G, OH S B, LEE W Y, et al. Thyroid function in girls with central precocious puberty[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 24(2):124-128.
- [15] SORENSEN K, MOURITSEN A, MOGENSEN S S, et al. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(8):3736-3744.
- (收稿日期: 2021-02-18 修回日期: 2021-06-09)