

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.030

尿促性腺激素应用于女童性早熟诊治的研究进展*

张田综述,万乃君[△]审校

首都医科大学附属北京积水潭医院儿科,北京 100035

摘要:女童性早熟的发病率在逐年上升,影响了儿童的身高及心理健康。尿促性腺激素可反映机体某一时段内促性腺激素平均水平,目前国内外已有应用尿促性腺激素水平诊断中枢性性早熟、鉴别快速进展型青春期及应用 GnRHa 治疗过程中的相关研究报道,未来尿促性腺激素水平应用于儿童性早熟诊治中的价值仍值得期待,但尚需要多中心大样本的研究来确定尿促性腺激素水平的正常参考范围及诊断中枢性性早熟的阈值。

关键词:尿促性腺激素; GnRH 激发试验; 性早熟; 中枢性性早熟; 快速进展型青春期

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)10-1497-04

Research progress of urinary gonadotropin in diagnosis and treatment of precocious puberty in children*

ZHANG Tian, WAN Naijun[△]

Department of Pediatrics, Beijing Jishuitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100035, China

Abstract: The incidence rate of precocious puberty in girls is increasing year by year, which affects the height and mental health of children. Urinary gonadotropin can reflect the average level of gonadotropin in a certain period of time. At present, there have been relevant studies at home and abroad on the application of urinary gonadotropin level in the diagnosis of central precocious puberty, identification of rapidly progressing puberty and the application of GnRHa in the treatment process, and the value of urinary gonadotropin level in the diagnosis and treatment of childhood precocious puberty is worthy of expectation. However, multi-center and large sample studies are needed to determine the normal reference range of urinary gonadotropin levels and the threshold for the diagnosis of central precocious puberty.

Key words: urinary gonadotropin; GnRH excitation test; precocious puberty; central precocious puberty; rapidly progressing puberty

中枢性性早熟(CPP)是指由于下丘脑-垂体-性腺轴功能提前启动导致女童在 7.5 岁之前出现乳房发育、男童在 9 岁之前出现睾丸增大及第二性征发育提前,其中女孩的发病率是男孩的 5~10 倍^[1]。近年来,女童 CPP 的发病率逐年上升^[2-3],不仅影响患儿的成年终身高,同时对患儿的心理、生活质量也造成了影响^[1,4-8],已经越来越受到家长的重视。目前,女童 CPP 的诊断金标准为促性腺激素释放(GnRH)激发试验,需要多次采血进行相关激素指标的检测,治疗监测中也需要进行促性腺激素水平检测,具有采血次数多、操作复杂、费用较高的问题,既增加了患儿的痛苦,也增加了医疗资源的负担。与脉冲式分泌的血促性腺激素相比,尿促性腺激素可反映机体某一时段内促性腺激素平均水平^[9],与创伤性的反复多次血液标本采集方法相比,无创性的尿液标本采集方法可明显提高患儿及家长的依从性。目前,国内外已有应用尿

促性腺激素诊断 CPP、鉴别快速进展型青春期及应用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗过程中监测治疗效果的研究报道^[6-8]。本研究主要从尿促性腺激素水平的检测方法及其正常参考范围、尿促性腺激素诊断女童 CPP、尿促性腺激素监测女童 CPP 应用 GnRHa 治疗效果等方面展开讨论,探讨其最新研究进展,现作如下综述。

1 尿促性腺激素水平的检测方法及其正常参考范围

尿促性腺激素在正常儿童青春期前水平较低,国外研究结果显示,连续 30 d 检测未进入青春期儿童晨尿黄体生成素(LH)水平几乎没有变化,青春早期的儿童尿 LH 水平逐渐升高^[9]。尿液标本在 4℃ 以上条件下可保存 72 h,在-20℃ 条件下可保存长达 4 年,其尿促性腺激素水平不受影响^[10-11]。因此,尿促性腺激素为监测儿童性发育提供了一种无创的检测手段。尿促性腺激素的检测方法包括生物效价法、放

* 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320.6750.2020-6-86)。

[△] 通信作者, E-mail: wann6971@163.com。

射免疫分析法、免疫放射分析法、免疫荧光分析法(IFMA)和免疫化学发光法(ICMA)等,ICMA 检测重复性和灵敏度较高,在临床应用更普遍^[12]。目前,国内多数采用 ICMA 检测尿促性腺激素水平,并用肌酐校正。但国外有研究结果显示,未校正的晨尿促性腺激素与经肌酐校正的晨尿促性腺激素比较,与血促性腺激素水平相关性更高^[13]。同时也有研究报道在 CPP 组和乳房早发育组女童间未经校正的随机尿 LH 及促卵泡生成素(FSH)水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但经肌酐校正后两组间随机尿 LH 及 FSH 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),因此需注意肌酐过度校正的可能^[14]。ICMA 检测 LH 的下限值为 0.2 IU/L,其检出率较低,学龄前儿童尿促性腺激素水平随年龄增长呈下降趋势^[15-16]。关于女童尿促性腺激素正常参考范围的研究目前国内外较少,国内首次尿促性腺激素正常参考范围由浙江大学第一附属医院于 2020 年采集浙江省 1 472 例 6~11 岁的健康儿童晨尿进行检测而建立,该研究采用 Architect i4000SR 免疫检测系统检测尿 LH 和尿 FSH 水平,其 LH 检测下限值为 0.01 IU/L,FSH 分析灵敏度为 0.05 IU/L,最终该研究分别得出了 6~11 岁不同年龄段男童及女童尿 LH 及 FSH 的正常参考范围^[17]。但上述研究所采用的方法仅适用于特定实验室,且使用了一系列的检测,对今后临床推广应用存在一定困难。

2 应用尿促性腺激素水平诊断女童 CPP 及鉴别快进展型 CPP 和快进展型青春期

2.1 尿促性腺激素在诊断 CPP 方面的研究进展

尿促性腺激素与血清促性腺激素之间的相关性已经被多项研究验证,随着青春期的进展,尿促性腺激素水平逐渐升高,因此,尿促性腺激素水平有望成为无创的筛查 CPP 儿童的新手段在临床普及^[18-19]。国内外已有多项研究证实晨尿 LH、FSH、LH/FSH 比值,血基础 LH、FSH 与激发试验后 LH 峰值/FSH 峰值之间具有较高的相关性,并获得了诊断 CPP 的晨尿促性腺激素阈值^[20-26]。随机尿较晨尿在标本留取上更易获得,但目前相关研究较少。SHIM 等^[27]通过对 100 例 6.0~8.9 岁乳房 Tanner 分期为 II 期的女童进行 GnRH 激发试验,将其分为阳性组和阴性组,同时收集两组女童激发试验当天晨尿、随机尿促性腺激素水平,结果显示随机尿 LH、FSH、LH/FSH 比值与晨尿促性腺激素水平相关性良好,且诊断 CPP 具有较高的特异度和灵敏度。LEE 等^[14]通过对 55 例青春期早发育的女童随机尿进行 GnRH 激发试验的研究得出类似结果,但该研究发现随机尿 FSH 对诊断 CPP 没有价值。总之,晨尿及随机尿促性腺激素水平可应用于女童 CPP 的辅助诊断,未来仍需大样本多中心的研究确定合适的 CPP 诊断阈值。本文总结了近 10 年国内外关于应用尿促性腺激素水平诊断女童 CPP 的阈值及其研究,见表 1。

表 1 尿促性腺激素用于诊断女童 CPP 的阈值

尿 LH 阈值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	样本量(n/性别)	发表年份(年)	研究地区	检测方法	参考文献
晨尿 LH>1.75 IU/L	91.5	82.7	138/男童	2016	瑞典	夹心荧光免疫检测法	DEMIR 等 ^[20]
晨尿 LH > 1.20 IU/L	80.0	74.0	52/女童				
GnRH 激发试验后 4 h 内总尿 LH>3.27 IU	82.5	71.7	109/女童	2016	中国	双抗体夹心法、胶体金微粒子免疫层析技术、全定量免疫层析技术	陈焯等 ^[21]
晨尿 LH> 0.58 IU/L	91.9	63.2	100/女童	2019	韩国	电化学发光免疫检测法	SHIM 等 ^[27]
随机尿 LH > 0.20 IU/L	77.4	73.7					
晨尿 LH/FSH≥0.512	80.0	55.6	49/女童	2019	中国	全定量免疫层析技术	马晓宇等 ^[22]
晨尿 LH > 1.01 mIU/mL	92.3	100.0	68/女童	2020	土耳其	电化学发光法	YÜCE 等 ^[23]
晨尿 LH>1.74 IU/L	69.4	75.3	355/女童	2021	中国	ICMA	ZHAN 等 ^[24]
晨尿 LH>1.74 IU/L 联合晨尿 LH/FSH>0.400	65.5	86.6					
随机尿 LH>0.725 IU/L	65.4	63.6	55/女童	2021	韩国	夹心免疫检测法	LEE 等 ^[14]
随机尿 LH/FSH>0.057	65.4	68.2					
晨尿 LH≥2.12 IU/L	82.1	88.0	83/女童	2022	中国	化学发光免疫分析法	许媛媛等 ^[25]
晨尿 LH≥0.45 IU/L	77.0	99.0	130/女童	2023	意大利	化学发光免疫分析法	BRAMBILLA 等 ^[26]

2.2 尿促性腺激素在鉴别快进展型 CPP 及快进展型青春期方面的研究进展 我国 2022 年《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识》指出 GnRHa 治疗的指征如下:(1)快进型 CPP;(2)出现与 CPP 直接相关的心理问题;(3)快进展型青春期^[2]。临床诊断快进展型 CPP 及快进展型青春期需要定期评估生长速度、骨龄成熟度及监测血性激素水平,必要时可能重复进行 GnRHa 激发试验。ZUNG 等^[28]通过对 47 例 CPP 女童随访 6 个月提出当晨尿 LH 阈值取 1.16 IU/L 时鉴别快进展型 CPP 的灵敏度(83%)和特异度(72%)均较高。随着进一步研究,ZUNG 等^[29]对 93 例性早熟的女童病例进行回顾性分析,并收集连续 2 d 的晨尿进行促性腺激素分析发现,连续 2 d 的晨尿具有高度相关性,其中较高的晨尿 LH 与 GnRH 激发试验的 LH 峰值相关性更好,有助于鉴别快速进展型 CPP。国内也有研究证实晨尿促性腺激素水平对鉴别快进展型 CPP 有一定临床意义,但晨尿 LH 在两组间无明显差异,仍需更多研究验证^[30]。吴海瑛等^[31]通过对 65 例 8~9 岁青春早期的女童随访 6 个月至 1 年,根据其性发育程度、生长速度、骨龄成熟度分为快进展型青春期和缓慢进展型青春期,比较两组随访前后血清基础 LH 值、GnRH 激发试验 LH 峰值、晨尿 LH 值、GnRH 激发试验 2 h 后尿 LH 水平,结果显示,尿 LH 基础值及 GnRH 激发试验 2 h 后尿 LH 值在快进展型青春期明显升高。因此,晨尿 LH 水平作为一种无创检测方法,在鉴别快进展型 CPP 和快进展型青春期方面有较高的临床应用价值。

3 尿促性腺激素监测女童 CPP 应用 GnRHa 治疗效果

CPP 患者治疗过程中,在首次治疗 3 个月后再需要再次进行 GnRH 试验来评估 GnRHa 治疗的效果,同时治疗后期每 3 个月要定期监测性发育程度。目前关于应用尿促性腺激素水平监测 GnRHa 治疗效果的研究都是小样本研究,随访时间基本为半年。YÜCE 等^[23]通过对 56 例应用 GnRHa 治疗的 CPP 女童进行了为期 1 年的随访观察,每 3~4 个月对患儿进行一次治疗效果评估,结果显示经治疗性激素抑制不足的女童晨尿 LH 较抑制充足的女童明显升高,晨尿 LH 与血基础 LH 水平呈正相关,但治疗 1 年后这种相关性略减弱。我国 ZHAN 等^[24]对 20 例应用 GnRHa 治疗的 CPP 女童随访 6 个月结果也显示,虽然治疗 6 个月后患者的晨尿促性腺激素水平较治疗 3 个月稍有所升高,但较治疗前仍明显降低。LEE 等^[14]应用随机尿促性腺激素水平监测 55 例 CPP 治疗前后的变化,结果显示,经治疗 3、6 个月后患儿的随机尿 LH 及 FSH 较治疗前明显下降。ZUNG 等^[32]对 17 例接受 GnRHa 治疗的 CPP 进行了(22.5±9.1)个月的随访,经黄体生成素释放激素(LHRH)刺激试验及血基

础 LH 检测证明所有患儿激素水平抑制良好,但有 8% 的患儿晨尿 LH 水平高于青春期前的阈值。目前,国内外关于 GnRHa 治疗中应用尿促性腺激素水平评估治疗效果的研究均为小样本研究,随访时间较短,仍需进一步扩大样本量,延长随访时间进一步评估尿促性腺激素水平在 GnRHa 治疗监测中的应用价值。

4 结语与展望

尿促性腺激素作为一种无创的检测手段,与血清促性腺激素水平相关性良好,可作为女童 CPP 初步筛查的有效方法,同时对 GnRHa 疗效的监测也有一定作用,减少了患儿的痛苦和经济负担,可以提高患儿和家长对治疗的依从性。但目前尿促性腺激素的应用仍存在以下 3 方面的问题导致临床难以推广:(1)尿促性腺激素检测的方法多种,灵敏度高的检测方法对实验室要求高,导致难以临床普及;(2)国内外均缺乏多中心大样本的女童尿促性腺激素正常参考范围研究;(3)国内外均没有确定初步预测女童 CPP 的尿促性腺激素的阈值。在未来仍需进一步探索更灵敏、可广泛普及的检测方法,以推广该技术进行多中心大样本研究,从而获得普通人群可参考的女童尿促性腺激素正常参考范围及诊断女童 CPP 的阈值。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华儿科学杂志编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)[J]. 中华儿科学杂志,2023,61(1):16-22.
- [2] KIM Y J, KWON A, JUNG M K, et al. Incidence and prevalence of central precocious puberty in Korea: an epidemiologic study based on a National database[J]. J Pediatr, 2019, 208: 221-228.
- [3] PEINKHOFFER M, BOSSINI B, PENCO A, et al. Reduction in pediatric growth hormone deficiency and increase in central precocious puberty diagnoses during COVID 19 pandemics[J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1): 49.
- [4] 武华红, 李阳, 郭佳运, 等. 基于初潮时骨龄预测女童初潮后身高剩余生长潜力的横断面调查[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(2): 99-103.
- [5] MENDLE J, RYAN R M, MCKONE K M P. Age at menarche, depression, and antisocial behavior in adulthood[J]. Pediatrics, 2018, 141(1): e20171703.
- [6] NACINOVICH R, BUZI F B, OGGIANO S, et al. Body experiences and psychopathology in idiopathic central precocious and early puberty[J]. Minerva Pediatr, 2016, 68(1): 11-18.
- [7] XIE L L, YANG Y, XIONG X Y, et al. A clinical study of girls with idiopathic central precocious puberty and psychological behavior problems[J]. Clin Pediatr (Phila), 2023, 62(8): 914-918.
- [8] 付小平, 吴亚莉, 丁大为. 特发性中枢性性早熟女童的生

- 活质量及影响因素调查[J]. 中国中西医结合儿科学, 2023, 15(3): 241-246.
- [9] MAESAKA H, SUWA S, TACHIBANA K, et al. Monthly urinary LH and FSH secretory patterns in normal children and patients with sexual disorders[J]. *Pediatr Res*, 1990, 28(4): 405-410.
- [10] MA Y P, XU Z J, GU G X, et al. Effects of storage conditions on urinary LH and FSH measurement using immunochemiluminometric assay[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(5): 877-882.
- [11] SINGH G K S, JIMENEZ M, NEWMAN R, et al. Immuno-reactive LH in long-term frozen human urine samples[J]. *Drug Test Anal*, 2014, 6(4): 336-341.
- [12] 王咪露, 吴海瑛. 尿促性腺激素在评估性发育中的价值研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(9): 124-129.
- [13] SINGH G K S, BALZER B W R, DESAI R E, et al. Requirement for specific gravity and creatinine adjustments for urinary steroids and luteinizing hormone concentrations in adolescents[J]. *Ann Clin Biochem*, 2015, 52(Pt 6): 665-671.
- [14] LEE S Y, KIM J M, KIM Y M, et al. Single random measurement of urinary gonadotropin concentration for screening and monitoring girls with central precocious puberty[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 26(3): 178-184.
- [15] 杭懿, 杭胤, 马亚萍, 等. 学龄前儿童尿促性腺激素参考范围社区调查[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(20): 2506-2512.
- [16] 贲泽, 马亚萍, 陈春梅, 等. 0~6 岁儿童尿促性腺激素、性激素变化趋势及特点[J]. *中国公共卫生*, 2020, 36(7): 1068-1074.
- [17] YAO Y F, MAO S F, YUAN K, et al. First morning voided urinary gonadotropins in children: verification of method performance and establishment of reference intervals[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 60(9): 1416-1425.
- [18] MCNEILLY J D, MASON A, KHANNA S, et al. Urinary gonadotrophins: a useful non-invasive marker of activation of the hypothalamic pituitary-gonadal axis[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2012, 2012(1): 10.
- [19] TRIPATHY M, BALIARSINHA A K, CHOUDHURY A K, et al. The role of urinary LH and FSH in the diagnosis of pubertal disorders[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2021, 25(2): 110-120.
- [20] DEMIR A, VOUTILAINEN R, STENMAN U H, et al. First morning voided urinary gonadotropin measurements as an alternative to the GnRH test[J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 85(5): 301-308.
- [21] 陈焯, 王俊祺, 倪继红, 等. 定量测定尿促性腺激素判断女童性发育程度应用价值研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(3): 219-223.
- [22] 马晓宇, 陆文丽, 倪继红, 等. 尿促性腺激素全定量测定在预测女童乳房早发育类型中的应用价值[J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(3): 291-295.
- [23] YÜCE Ö, BIDEÇI A, ÇELİK N, et al. Diagnostic value of urinary luteinizing hormone levels in the monitoring of precocious puberty treatment[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2020, 64(2): 121-127.
- [24] ZHAN S M, HUANG K, WU W, et al. The use of morning urinary gonadotropins and sex hormones in the management of early puberty in Chinese girls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): e4520-e4530.
- [25] 许媛媛, 王婕, 汤勇泉, 等. 晨尿联合盆腔超声及血清基础促性腺激素水平在女童中枢性早熟初步诊断中的应用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(11): 1572-1577.
- [26] BRAMBILLA I, GUARRACINO C, PISTONE C, et al. Role of luteinizing hormone urinary levels in the diagnostic and therapeutic management of female central precocious puberty[J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1): 100.
- [27] SHIM Y S, AN S H, LEE H J, et al. Random urinary gonadotropins as a useful initial test for girls with central precocious puberty[J]. *Endocr J*, 2019, 66(10): 891-903.
- [28] ZUNG A, BURUNDUKOV E, ULMAN M, et al. The diagnostic value of first-voided urinary LH compared with GnRH-stimulated gonadotropins in differentiating slowly progressive from rapidly progressive precocious puberty in girls[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(5): 749-758.
- [29] ZUNG A, NACHMANY A, BURUNDUKOV E, et al. Reproducibility and refinement of urinary LH in the screening of progressive puberty in girls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(4): e1673-e1678.
- [30] 马晓宇, 杨媛艳, 陆文丽, 等. 晨尿促性腺激素全定量测定在前瞻性鉴别女童中枢性早熟进展类型中的应用价值[J]. *诊断学理论与实践*, 2020, 19(5): 516-520.
- [31] 吴海瑛, 陈秀丽, 张丹丹. 尿促性腺激素测定在快进展青春期女童中的诊断意义[J]. *华南预防医学*, 2019, 45(5): 453-456.
- [32] ZUNG A, BURUNDUKOV E, ULMAN M, et al. Monitoring gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) treatment in girls with central precocious puberty: a comparison of four methods[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(7/8): 885-893.