

• 论 著 •

血清维生素 D、IGF-1 水平在单纯乳房早发育向特发性中枢性性早熟转化中的临床价值*

崔海静¹, 王霞¹, 张蔷², 刘征燕³, 刘雪超⁴

河北省儿童医院: 1. 儿童保健科/心理行为科; 2. 内分泌遗传代谢科; 3. 病理科; 4. 医学检验科, 河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨血清维生素 D、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平在单纯乳房早发育(PT)向特发性中枢性性早熟(ICPP)转化中的临床价值。方法 选取 2014 年 3 月至 2019 年 1 月于该院就诊的 195 例 PT 女童为研究对象,随访至 2021 年 5 月,根据随访期间 PT 是否转化为 ICPP 将女童分为转化组(53 例)和非转化组(142 例)。记录受试女童骨龄、乳房 Tanner 分期等一般资料。采用酶联免疫吸附试验检测 IGF-1 水平,采用电化学发光法检测血清维生素 D 水平及黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)峰值。采用超声诊断仪检测卵巢容积、子宫长径、子宫横径、卵泡最大径。按发育乳房消退情况将女童分为完全消退组(135 例)、反复增大组(39 例)、持续不退组(21 例),比较 3 组 PT 转化为 ICPP 的转化率。分析转化组血清维生素 D、IGF-1 水平与 LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值及超声指标的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清维生素 D、IGF-1 单独和联合检测对 PT 向 ICPP 转化的预测价值,采用多因素 Logistic 回归模型分析 PT 向 ICPP 转化的影响因素。结果 与非转化组比较,转化组卵巢容积较大,子宫长径、卵泡最大径较长,LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值、乳房 Tanner 分期 BⅢ期患者比例、血清 IGF-1 水平较高,维生素 D 水平较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。转化组血清维生素 D 水平与 LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值、卵巢容积、子宫长径、卵泡最大径、乳房 Tanner 分期、IGF-1 均呈负相关($r < 0, P < 0.05$),IGF-1 水平与 LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值、卵巢容积、子宫长径、卵泡最大径、乳房 Tanner 分期均呈正相关($r > 0, P < 0.05$)。完全消退组、反复增大组、持续不退组间 PT 转化为 ICPP 的转化率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。维生素 D、IGF-1 单独和联合检测预测 PT 转化为 ICPP 的 ROC 曲线下面积分别为 0.846、0.861、0.911,特异度别为 72.5%、83.1%、69.7%,灵敏度分别为 84.9%、75.5%、94.3%。低水平维生素 D、高水平 IGF-1 及反复增大或持续不消退乳房是 PT 转化为 ICPP 的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 低水平维生素 D、高水平 IGF-1 及反复增大或持续不消退乳房是 PT 转化为 ICPP 的独立危险因素,维生素 D、IGF-1 对 PT 转化为 ICPP 有一定预测价值。

关键词:单纯乳房早发育; 特发性中枢性性早熟; 转化; 维生素 D; 胰岛素样生长因子-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.005

中图法分类号:R725.8

文章编号:1673-4130(2022)22-2711-06

文献标志码:A

Clinical value of serum levels of vitamin D and IGF-1 in the transformation from premature thelarche development to idiopathic central precocious puberty*

CUI Haijing¹, WANG Xia¹, ZHANG Qiang², LIU Zhengyan³, LIU Xuechao⁴

1. Department of Child Health/Department of Psychological Behavior; 2. Department of Endocrine and Genetic Metabolism; 3. Department of Pathology; 4. Department of Medical Laboratory, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum levels of vitamin D and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the transformation from premature thelarche (PT) development to idiopathic central precocious puberty(ICPP). **Methods** A total of 195 girls with PT who were treated in this hospital from March 2014 to January 2019 were selected as the research subjects, and they were followed up until May 2021. According to whether PT was converted into ICPP during the follow-up period, the girls were divided into the transformation group (53 cases) and the non-transformation group (142 cases). The general information of the girls such as bone age and breast Tanner staging were recorded. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the level of IGF-1, and electrochemiluminescence method was used to detect the serum level of

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20190800)。

作者简介:崔海静,女,主治医师,主要从事儿童心理保健方面的研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20221010.1152.004.html\(2022-10-11\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20221010.1152.004.html(2022-10-11))

serum vitamin D and the peak value of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). Ultrasonic diagnostic instrument was used to detect ovarian volume, uterine long diameter, uterine transverse diameter and maximum follicle diameter. The girls were divided into the complete regression group (135 cases), the repeated enlargement group (39 cases) and the persistent non-recession group (21 cases) according to the regression of developing breasts. The transformation rates of PT into ICPP among the three groups were compared. The correlations of serum levels of vitamin D and IGF-1 with LH peak, LH peak/FSH peak and ultrasound indicators in the transformation group were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the single and combined detection of serum vitamin D and IGF-1 for the predictive value of the transformation of PT to ICPP. Multivariate logistic regression model was used to analyze the influencing factors of the transformation of PT to ICPP. **Results** Compared with the non-transformation group, the transformation group had larger ovarian volume, longer uterine length and maximum follicle diameter, higher LH peak, LH peak/FSH peak, proportion of breast Tanner stage BⅢ stage patients and serum level of IGF-1, lower level of vitamin D, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum level of vitamin D in the transformation group was negatively correlated with LH peak, LH peak/FSH peak, ovarian volume, uterine length, maximum follicle diameter, breast Tanner stage and IGF-1 ($r < 0, P < 0.05$). The serum level of IGF-1 was positively correlated with LH peak, LH peak/FSH peak, ovarian volume, uterine length, maximum follicle diameter and breast Tanner stage ($r > 0, P < 0.05$). There were statistically significant differences in the comparison of transformation rate of PT into ICPP among the complete remission group, the repeated enlargement group and the persistent non-regression group ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of vitamin D and IGF-1 alone and in combined detection to predict the transformation of PT to ICPP was 0.846, 0.861 and 0.911, the specificity was 72.5%, 83.1% and 69.7%, and the sensitivity was 84.9%, 75.5% and 94.3%, respectively. Low level of vitamin D, high level of IGF-1 and repeated enlargement or persistent non-regression of breasts were independent risk factors for the transformation of PT into ICPP ($P < 0.05$). **Conclusion** Low level of vitamin D, high level of IGF-1 and repeated enlargement or persistent non-regression of breasts are independent risk factors for the transformation of PT to ICPP, and vitamin D and IGF-1 have certain predictive values for the transformation of PT to ICPP.

Key words: premature thelarche; idiopathic central precocious puberty; transformation; vitamin D; insulin-like growth factor-1

性早熟即女童 8 岁、男童 9 岁之前出现性器官及第二性征发育征象^[1]。单纯乳房早发育(PT)指仅有乳房发育而无其他第二性特征成熟体征出现,是部分性中枢性性早熟的常见类型^[2]。而研究显示,PT 最终可能会转化为特发性中枢性性早熟(ICPP)^[2]。PT 和 ICPP 的临床治疗差异较大,因此需早期诊断^[3]。维生素 D 是一种类固醇激素,其水平异常可能与儿童性早熟有关^[4]。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)分布于人体多种组织,主要介导下丘脑-垂体的生长^[5]。本研究通过检测 PT 女童初诊时血清维生素 D、IGF-1 水平,探讨二者在 PT 女童转化为 ICPP 女童与非转化 PT 女童中的水平差异,为预测转化及进一步探究二者在性早熟中的作用机制提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月至 2019 年 1 月就诊于本院的 195 例 PT 女童为研究对象,每半年门诊随访 1 次,随访至 2021 年 5 月(期间所有女童均未失访)。根据随访期间 PT 是否转化为 ICPP 将女童分为转化组(53)例和非转化组(142 例)。纳入标准:(1)符合 PT 诊断标准或 PT 向 ICPP 转化诊断标准。PT

诊断要点为单侧或双侧乳房不同程度增大,影像学提示性腺正常,无其他第二性征,或伴有既往激素类食品食用史、雌激素类药物治疗史等,发病年龄 < 8 岁,且不符合 ICPP 诊断标准。PT 向 ICPP 转化诊断标准为乳房持续或反复增大,且促性腺激素释放激素试验再激发符合《中枢性性早熟性诊断与治疗共识(2015)》中的诊断标准^[6]。(2)无误服含雌激素食品或避孕药史。排除标准:(1)生殖细胞瘤、中枢神经系统肿瘤等引起的乳房发育者;(2)外周性性早熟者;(3)有咖啡牛奶斑者;(4)有超声、核磁共振等影像学检查禁忌证者。收集整理初诊时所有女童一般资料,包括年龄、骨龄(拍左手腕的正位 X 线片,依据 G-P 图谱评价骨龄)、体质量指数(BMI)、乳房 Tanner 分期等。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试女童家长均知晓本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及保存 抽取受试女童初诊时清晨空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 转速、15 cm 离心半径离心 5 min,收集血清,将血清置于一 80 ℃ 冰箱保存待检。

1.2.2 实验室指标水平测定 采用电化学发光法及瑞士 Roche 公司电化学发光免疫分析仪(型号:E170)检测血清维生素 D 水平;采用美国 ThermoFisher Scientific 全自动酶标仪(型号:FC)及江西艾博因生物科技有限公司 IGF-1 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号:IB-E10032)检测血清 IGF-1 水平;进行促性腺激素释放激素试验,采用电化学发光法检测黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)峰值,计算 LH 峰值/FSH 峰值。

1.2.3 子宫及附件超声检查 采用荷兰 Philips 公司超声诊断仪(型号:iU22)对女童行超声检查。检查时探头置于女童小腹耻骨联合上,局部放大 2~3 倍,在宫角平面略下处测量子宫横径,同时测量宫颈内口到子宫底外缘长度(子宫长径);于卵巢长轴最大切面测量卵巢前后径及长径,反转探头 90°测量横径,卵巢容积=前后径×长径×横径×0.52,有明显卵泡时,测量卵泡最大径(卵泡大小)。

1.2.4 不同乳房消退女童分组 按发育乳房消退情况,将初诊后乳房完全消退的 135 例女童作为完全消

退组,乳房消退后 8 岁前反复增大的 39 例女童作为反复增大组,乳房持续不消退的 21 例女童作为持续不退组。

1.3 统计学处理 利用 SPSS25.0 统计软件分析数据。计量资料经正态性检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清维生素 D、IGF-1 单独和联合检测对 PT 转化为 ICPP 的预测价值;采用多因素 Logistic 回归模型分析 PT 转化为 ICPP 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 转化组与非转化组一般资料、LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值及超声指标结果比较 转化组与非转化组年龄、骨龄、BMI、子宫横径比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与非转化组比较,转化组卵巢容积较大,子宫长径、卵泡最大径较长,LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值及乳房 Tanner 分期 BⅢ期患者比例较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 转化组与非转化组一般资料、LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值及超声指标结果比较

组别	<i>n</i>	初诊年龄	骨龄	BMI	LH 峰值	LH 峰值/FSH 峰值	
		($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	($\bar{x} \pm s$, mIU/mL)	($\bar{x} \pm s$)	
转化组	53	6.35±1.64	6.07±2.10	15.12±1.76	12.73±2.08	1.01±0.14	
非转化组	142	6.46±1.42	5.92±2.03	15.03±1.72	2.56±0.24	0.22±0.07	
t/χ^2		0.461	0.455	0.323	57.491	52.139	
P		0.645	0.650	0.747	<0.001	<0.001	

组别	<i>n</i>	卵巢容积	子宫长径	子宫横径	卵泡最大径	乳房 Tanner 分期[<i>n</i> (%)]	
		($\bar{x} \pm s$, cm ³)	($\bar{x} \pm s$, cm)	($\bar{x} \pm s$, cm)	($\bar{x} \pm s$, mm)	BⅡ期	BⅢ期
转化组	53	1.74±0.43	2.78±0.54	1.70±0.41	0.69±0.21	17(32.08)	36(67.92)
非转化组	142	1.10±0.32	2.29±0.41	1.62±0.37	0.22±0.06	136(95.77)	6(4.23)
t/χ^2		11.263	6.784	1.304	23.722	92.667	
P		<0.001	<0.001	0.194	<0.001	<0.001	

2.2 转化组与非转化组血清维生素 D、IGF-1 水平比较 与非转化组比较,转化组血清 IGF-1 水平较高,维生素 D 水平较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 转化组血清维生素 D、IGF-1 水平与 LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值及超声指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示,转化组血清维生素 D 水平与 LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值、卵巢容积、子宫长径、卵泡最大径、乳房 Tanner 分期、IGF-1 均呈负相关($r < 0$, $P < 0.05$),IGF-1 水平与 LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值、卵巢容积、子宫长径、卵泡最大径、乳房 Tanner 分期均呈正相关($r > 0$, $P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不同乳房消退女童 PT 转化为 ICPP 的转化率比较 完全消退组、反复增大组、持续不退组间 PT 转

化为 ICPP 的转化率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 转化组与非转化组血清维生素 D、IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	维生素 D(nmol/L)	IGF-1(ng/mL)
转化组	53	61.79±11.42	207.94±50.36
非转化组	142	82.46±15.13	129.48±40.22
t		9.027	11.287
P		<0.001	<0.001

2.5 血清维生素 D、IGF-1 单独和联合检测预测 PT 向 ICPP 转化的价值 以血清维生素 D、IGF-1 水平单独检测值及二者预测概率值为检验变量绘制 ROC

曲线,结果显示,维生素 D、IGF-1 单独和联合检测预测 PT 向 ICPP 转化的曲线下面积分别为 0.846 (95%CI:0.790~0.902)、0.861 (95%CI:0.803~0.919)、0.911(95%CI:0.869~0.952),特异度分别为 72.5%、83.1%、69.7%,灵敏度分别为 84.9%、75.5%、94.3%。见图 1。

表 3 转化组女童血清维生素 D、IGF-1 与 LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值、超声指标等的相关性

指标	LH 峰值		LH 峰值/FSH 峰值		卵巢容积		子宫长径	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
维生素 D	-0.513	0.005	-0.497	0.009	-0.502	0.003	-0.491	0.009
IGF-1	0.498	0.009	0.501	0.009	0.504	0.008	0.491	0.008

指标	卵泡最大径		乳房 Tanner 分期		IGF-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
维生素 D	-0.492	0.006	-0.510	0.004	-0.504	0.002
IGF-1	0.510	0.004	0.492	0.010	—	—

注:—表示无此项。

表 4 不同乳房消退女童 PT 转化为 ICPP 的转化率比较

组别	<i>n</i>	转化例数(<i>n</i>)	转化率(%)
完全消退组	135	21	15.56
反复增大组	39	17	43.59 ^a
持续不退组	21	15	71.43 ^{ab}
χ^2			35.297
<i>P</i>			<0.001

注:与完全消退组比较,^a*P*<0.05;与反复增大组比较,^b*P*<0.05。

2.6 PT 向 ICPP 转化影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以 PT 是否转化为 ICPP 作为因变量,以维生素 D、IGF-1、HLH 峰值、L 峰值/FSH 峰值、卵巢容积、子宫长径、卵泡最大径、乳房 Tanner 分期、乳房消退情况为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型,分析结果显示,低水平维生素 D、高水平 IGF-1 及反复增大或持续不消退乳房是 PT 转化为 ICPP 的独立危

险因素(*P*<0.05)。见表 5。

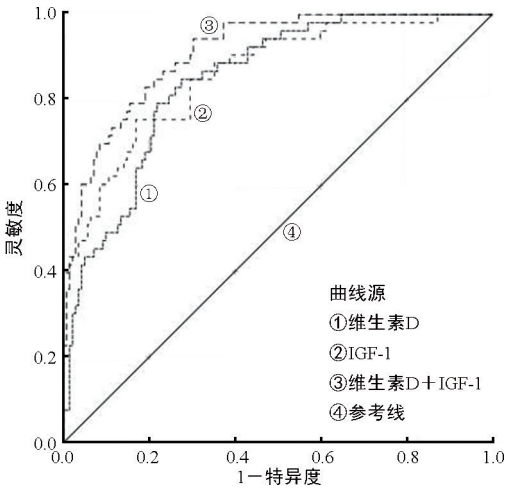


图 1 血清维生素 D、IGF-1 单独和联合检测预测 PT 向 ICPP 转化的 ROC 曲线

表 5 PT 向 ICPP 转化影响因素的多因素 Logistic 回归模型分析

自变量	β	SE	Wald	OR	OR 的 95%CI	<i>P</i>
维生素 D	-0.165	0.010	271.836	0.848	0.832~0.865	<0.001
IGF-1	1.025	0.245	17.490	2.786	1.724~4.503	<0.001
LH 峰值	0.212	0.334	0.402	1.236	0.642~2.379	0.526
LH 峰值/FSH 峰值	0.128	0.109	1.387	1.137	0.918~1.408	0.239
卵巢容积	0.314	0.452	0.483	1.369	0.564~3.320	0.487
子宫长径	0.139	0.228	0.371	1.149	0.735~1.796	0.542
卵泡最大径	0.093	0.087	1.132	1.097	0.925~1.301	0.287
乳房 Tanner 分期	0.362	0.379	0.912	1.436	0.683~3.018	0.340
乳房消退情况	1.079	0.351	9.446	2.941	1.478~5.852	0.002

3 讨 论

临床中 PT 确诊儿童部分易转化为 ICPP^[7]。ICPP 主要是因下丘脑-垂体-性腺轴功能提前启动,下丘脑分泌和释放促性腺激素释放激素加快,激活并刺

激垂体释放促性腺激素,加速性腺发育,性激素分泌增多致使生殖器发育,导致儿童第二性特征过早出现^[8-9]。作为儿科常见内分泌疾病,ICPP 不仅影响儿童智力和性心理,而且还会引发各类社会问题^[10]。目

前第二性特征发育状况是评估及诊断 ICPP 的主要依据,但尚缺乏早期预测 ICPP 的实验室检查指标。

维生素 D 在骨健康、钙磷代谢中是一个十分重要的调节剂,维生素 D 缺乏将增加肥胖、心血管疾病等慢性疾病的发病率,维生素 D 缺乏已成为全球性公共健康问题^[11]。研究表明,长期缺乏维生素 D 可导致儿童身材矮小、发育迟缓、佝偻病等^[12]。钟龙青等^[13]研究显示,健康女童维生素 D 水平高于性早熟女童,血清维生素 D 变化可能影响性早熟发病。本研究中转化组血清维生素 D 水平低于未转化组($P<0.05$),推测维生素 D 缺乏可能与 PT 转化为 ICPP 有关。国内研究结果显示,维生素 D 水平与 ICPP 女童 LH 峰值/FSH 峰值、骨龄等呈负相关^[14],与本研究结果部分一致。IGF-1 属于促生长多肽,具有促进细胞生长、增殖的作用,且在骨骼生长中发挥至关重要的作用^[15-16]。HE 等^[17]研究显示,ICPP 女童 IGF-1 水平显著高于正常健康女童;张丹丹等^[18]研究中表明,初诊时高水平 IGF-1 可能是快进展型青春期的重要标志之一。本研究中转化组血清 IGF-1 水平高于未转化组($P<0.05$),提示青春期中性激素协同影响下丘脑-垂体-性腺轴功能,促进 PT 转化及 IGF-1 分泌;进一步研究显示,转化组维生素 D 与 IGF-1 呈负相关($P<0.05$),且低水平维生素 D 及高水平 IGF-1 均是 PT 转化为 ICPP 的独立危险因素($P<0.05$)。梁珍花等^[14]研究表明,维生素 D 缺乏的 ICPP 女童 IGF-1 水平更高,与本研究结果具有一致性;ZHAO 等^[19]研究显示,维生素 D 可能与 ICPP 发病风险相关,佐证了本研究中的多因素分析结果。推测维生素 D 缺乏可能影响相关激素表达,促使下丘脑-垂体-性腺轴功能提前启动,下丘脑刺激垂体释放促性腺激素,加速性腺发育和性激素分泌,加速青春期进展,促进 IGF-1 分泌。除维生素 D、IGF-1 外,本研究中乳房消退情况也是 PT 转化 ICPP 的影响因素,提示临床上要密切随访初诊时血清维生素 D、IGF-1 异常且乳房反复增大或持续不消退的 PT 女童,通过血清维生素 D、IGF-1 预测 PT 向 ICPP 转化的风险,以便及时发现 ICPP。

综上所述,低水平维生素 D、高水平 IGF-1 及反复增大或持续不消退乳房是 PT 转化为 ICPP 的独立危险因素,临床上需重视此类 PT 女童,预防 PT 转化为 ICPP。

参考文献

[1] LUO X P, LIANG Y, HOU L, et al. Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94(5): 786-796.

[2] 袁博, 皮亚雷, 张亚男, 等. 特发性中枢性性早熟和单纯乳房发育女童乳腺和盆腔超声比对研究[J]. 河北医科大

学学报, 2020, 41(11): 1311-1316.

[3] LEE H L, LEE Y B, CHOI J Y, et al. Herbal medicine for idiopathic central precocious puberty: a protocol for a systematic review of controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(13): 267-270.

[4] 钟龙青, 刘志强, 杨利, 等. 中枢性性早熟女童维生素 D 浓度变化的研究[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(2): 28-30.

[5] SHAO P, WANG Y, ZHANG M, et al. The interference of DEHP in precocious puberty of females mediated by the hypothalamic IGF-1/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 181(1): 362-369.

[6] 梁雁, 杜敏联, 罗小平. 中枢性性早熟诊断与治疗共识: 2015[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.

[7] 余月, 刘德云, 杨琍琦, 等. 特发性中枢性性早熟女童糖脂代谢指标、维生素 D 和性激素水平分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(22): 3079-3083.

[8] Dong G Q, Zhang J Y, Yang Z Y, et al. The association of gut microbiota with idiopathic central precocious puberty in girls[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 10(1): 941-966.

[9] 白敏, 韩宜姚, 李珍, 等. 醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童疗效及对下丘脑-垂体-性腺轴激素水平的影响[J]. 重庆医学, 2020, 49(7): 1128-1131.

[10] TEMELTURK R D, EKICI G L, BEBEROGLU M, et al. Managing precocious puberty: a necessity for psychiatric evaluation[J]. Asian J Psychiatr, 2021, 58(1): 102617-102630.

[11] MANSON J, BASSUK S S, COOK N R, et al. Vitamin D, marine n-3 fatty acids, and primary prevention of cardiovascular disease current evidence[J]. Circ Res, 2020, 126(1): 112-128.

[12] THAKUR M. Familial vitamin D-dependent rickets type 2A: a report of two cases with alopecia and oral manifestations[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2019, 23(1): 130-133.

[13] 钟龙青, 刘志强, 杨利, 等. 中枢性性早熟女童维生素 D 浓度变化的研究[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(2): 183-185.

[14] 梁珍花, 戴艺, 陶美娇, 等. 血清维生素 D 水平与女童 ICPP 的相关性研究[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(2): 5-8.

[15] CHANG H P, YANG S F, WANG S L, et al. Associations among IGF-1, IGF2, IGF-1R, IGF-2R, IGFBP-3, insulin genetic polymorphisms and central precocious puberty in girls[J]. BMC Endocr Disord, 2018, 18(1): 66-78.

[16] RACINE H L, SERRAT M A. The actions of IGF-1 in the growth plate and its role in postnatal bone elongation[J]. Curr Osteoporos Rep, 2020, 18(3): 210-227.

[17] HE J, KANG Y, ZHENG L. Serum levels of LH, IGF-1 and leptin in girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP) and the correlations with the development of ICPP[J]. Minerva Pediatr, 2018, 24(1): 1-13. (下转第 2721 页)

宫内膜癌中可能发挥抑癌作用。

综上所述,子宫颈内膜癌组织中 MUC4、CUEDC2 高表达,miR-193a-5p 低表达,它们均与肿瘤肌层浸润深度、FIGO 分期、淋巴结转移有关。特异性阻断 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 的病理效应有望成为子宫颈内膜癌治疗的新方法,可能为靶向治疗药物开发提供依据。

参考文献

[1] JIA M,JIANG P,HUANG Z,et al. The combined ratio of estrogen,progesterone,Ki-67,and P53 to predict the recurrence of endometrial cancer[J]. J Surg Oncol, 2020, 122(8):1808-1814.

[2] 张宇靖,腾红,周炫妤. 子宫颈内膜癌组织 E-cadherin、TM-PRSS4 表达变化及其临床意义[J]. 山东医药,2020,60(10):66-69.

[3] 刘鑫宇,贺彦宇,彭创,等. 黏蛋白 3 和黏蛋白 4 在结石相关肝胆管细胞癌中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志,2018,27(2):193-198.

[4] WANG A,LI J,ZHOU T,et al. CUEDC2 contributes to cisplatin-based chemotherapy resistance in ovarian serious carcinoma by regulating p38 MAPK signaling[J]. J Cancer,2019,10(8):1800-1807.

[5] 阳丽君,李远明,黄瑾,等. 子宫颈内膜癌组织中 miR-367 的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健,2019,34(5):1171-1174.

[6] 李曼曼,杨召聪,卢洲,等. miR-193a-5p 促进人胰腺癌细胞体外迁移和侵袭作用的研究[J]. 中国细胞生物学学报,2019,41(8):1534-1542.

[7] 潘蓓,王旭鸿,王书奎,等. 循环 microRNA-193 簇对乳腺癌的筛查价值[J]. 临床检验杂志,2019,37(8):574-578.

[8] LI X,CHENG Y,WANG Z,et al. Calcium and TRPV4 promote metastasis by regulating cytoskeleton through the RhoA/ROCK1 pathway in endometrial cancer [J]. Cell Death Dis,2020,11(11):1009.

[9] 刘明翠,张婧,许海莺. 子宫颈内膜癌中 microR-125b 和高迁移率族蛋白 A1 的表达水平及临床意义[J]. 中国妇幼保健,2019,34(12):2843-2847.

[10] 赵营,赵光日,吴蕴瑜,等. 子宫颈内膜癌组织残疾病基因同源物 2、核连蛋白-2、黏蛋白 4 的表达及与预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展,2021,21(4):754-758.

[11] 林轩,王浩,崔云甫. 黏蛋白-4 在胰腺癌中的研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志,2019,31(11):695-700.

[12] 程海东,孙佳鑫,莎仁高娃,等. CUEDC2 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤学杂志,2019,25(8):707-711.

[13] LIN Y H,HSIAO Y H,WU W J,et al. Relationship of genetic variant distributions of WW domain-containing oxidoreductase gene with uterine cervical cancer[J]. Int J Med Sci,2018,15(10):1005-1013.

[14] 丁丽娟,陈晨,张金伟,等. 黏蛋白在宫颈鳞状细胞癌与宫颈高级别上皮内瘤变中的表达差异研究[J]. 中国妇幼保健,2019,34(2):428-431.

[15] 石小哲,马宏丰,赵先兰. 黏蛋白 4 在子宫颈内膜癌中的表达及临床意义[J]. 实用肿瘤杂志,2020,35(1):65-68.

[16] 李彦姝,高云玲,张红艳,等. CUEDC2 通过活化 PI3K/Akt 信号通路促进乳腺癌细胞的生长[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(2):183-185.

[17] 胡时栋,胡子龙,邹贵军,等. CUE 结构域 2 表达与结直肠癌淋巴结转移的关系探讨[J]. 解放军医学院学报,2017,38(5):399-401.

[18] 马永静,马洁. microRNA-205 靶向抑制 PHLPP2 促进子宫颈内膜癌细胞增殖侵袭[J]. 现代妇产科进展,2020,29(12):931-935.

[19] YANG Z,CHEN J S,WEN J K,et al. Silencing of miR-193a-5p increases the chemosensitivity of prostate cancer cells to docetaxel[J]. J Exp Clin Cancer Res,2017,36(1):178.

[20] 吴天玉,刘湘鄂,许海. LncRNA H19、miR-29b、miR-124 在子宫颈内膜癌组织中的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床,2019,16(11):1483-1487.

[21] 郭永东,靳晶,李利敏,等. 微 RNA-193a-5p 在食管癌中的表达及作用研究[J]. 肿瘤,2019,39(10):784-794.

[22] 李燕玮,刘艺薇. miR-34a 通过靶基因 Notch1 调控子宫颈内膜癌细胞的增殖和凋亡[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(1):26-29.

[23] YANG Y,ZHOU L,LU L,et al. A novel miR-193a-5p-YY1-APC regulatory axis in human endometrioid endometrial adenocarcinoma[J]. Oncogene,2013,32(29):3432-3442.

[24] LUO K,GENG J,ZHANG Q,et al. LncRNA CASC9 interacts with CPSF3 to regulate TGF-β signaling in colorectal cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res,2019,38(1):249.

[25] 王婷婷,王芳. LncRNA CASC9 和 MiR-193a-5p 在子宫颈内膜癌组织中的表达及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(1):65-70.

(收稿日期:2021-11-11 修回日期:2022-07-15)

(上接第 2715 页)

[18] 张丹丹,谢蓉蓉,吴海瑛,等. 血清胰岛素样生长因子-1、硫酸脱氢表雄酮、抗苗勒管激素及骨形态发生蛋白 6 在快进展型青春期女童中的早期预警价值[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(2):94-99.

[19] ZHAO Y, LONG W, DU C, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. Front Med,2018,12(2):174-181.

(收稿日期:2021-11-11 修回日期:2022-08-04)