

• 论 著 •

女童中枢性性早熟预测模型的建立及评价*

汤陈璐, 马世奇, 李 章, 陈春莉, 束 进[△]
镇江市第四人民医院儿科, 江苏镇江 212001

摘 要:目的 构建基于实验室指标、超声参数及临床因素的女童中枢性性早熟(CPP)预测模型。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 4 月该院收治的 103 例性早熟女童作为研究对象, 其中单纯乳房早发育(IPT)组 62 例, CPP 组 41 例。比较两组基线资料、超声参数(子宫容积、卵巢容积、 >4 mm 卵泡数), 以及血清促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)峰值、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP-3)、25-羟维生素 D[25-(OH)D]水平。采用 Logistic 回归分析 CPP 的影响因素, 构建 Logistic 回归模型, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估其对 CPP 的预测价值。结果 CPP 组激素类食品饮食、营养滋补品饮食比例、LH 峰值、血清 IGF-1 水平高于 IPT 组, 子宫容积、卵巢容积、 >4 mm 卵泡数大于 IPT 组, 25-(OH)D 水平低于 IPT 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, 激素类食品饮食、营养滋补品饮食、子宫容积、卵巢容积、 >4 mm 卵泡数、LH 峰值、血清 IGF-1、25-(OH)D 水平是 CPP 发生的影响因素($P<0.05$)。构建的风险预测模型: $\text{Logit}(P) = -12.857 + \text{激素类食品饮食} \times 0.423 + \text{营养滋补品饮食} \times 0.530 + \text{子宫容积} \times 0.971 + \text{卵巢容积} \times 0.885 + \text{卵泡数} \times 0.772 + \text{LH 峰值} \times 1.145 + \text{IGF-1} \times 0.736 - \text{25-(OH)D} \times 0.681$ 。ROC 曲线分析显示, $\text{Logit}(P) > 0.5$ 时, 模型预测 CPP 发生的曲线下面积(AUC)为 0.859, 诊断灵敏度为 70.92%, 特异度为 84.16%。结论 CPP 发生与子宫容积、卵巢容积、 >4 mm 卵泡数、LH 峰值、血清 IGF-1、25-(OH)D 水平以及激素类食品、营养滋补品饮食情况有关, 据此构建的 Logistic 回归模型对 CPP 的预测价值较高, 可为临床决策提供参考。

关键词: 中枢性性早熟; 超声参数; 促卵泡激素; 黄体生成素; 女童

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.013 **中图法分类号:** R725.8; R446.1

文章编号: 1673-4130(2023)10-1214-05

文献标志码: A

Establishment and evaluation of prediction model of central precocious puberty in girls*

TANG Chenlu, MA Shiqi, LI Zhang, CHEN Chunli, SHU Jin[△]

Department of Pediatrics, Zhenjiang Fourth People's Hospital, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China

Abstract: **Objective** To construct a prediction model of central precocious puberty (CPP) in girls based on laboratory indicators, ultrasonic parameters and clinical factors. **Methods** A total of 103 girls with precocious puberty in this hospital from January 2020 to April 2022 were selected as research objects, including 62 cases of simple premature breast development (IPT group) and 41 cases of CPP (CPP group). The clinical baseline data, ultrasound parameters (uterine volume, ovarian volume, number of >4 mm follicles), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) peak, serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin growth factor binding protein (IGFBP-3) and 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] were compared between the two groups. The influencing factors of CPP were analyzed by Logistic regression model, and the predictive value of CPP was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The proportion of hormone food diet, nutritional supplements diet, LH peak and serum IGF-1 level in CPP group were higher than those in IPT group, the uterine volume, ovarian volume and number of >4 mm follicles were higher than those in IPT group, and the 25-(OH)D level was lower than those in IPT group, with statistical significance ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that hormone food diet, nutritional supplements diet, uterine volume, ovarian volume, number of >4 mm follicles, LH peak, serum IGF-1, 25-(OH)D levels were the influencing factors for CPP ($P<0.05$). The risk prediction model constructed was as follows: $\text{Logit}(P) = -12.857 + \text{hormone food diet} \times 0.423 + \text{nutritional tonic diet} \times 0.530 + \text{uterine volume} \times 0.971 + \text{ovarian vol-}$

* 基金项目: 江苏省镇江市社会发展项目(SH2021072)。

作者简介: 汤陈璐, 女, 主治医师, 主要从事儿科疾病临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: zjshujin@163.com。

ume $\times 0.885 + \text{number of } >4 \text{ mm follicles} \times 0.772 + \text{LH peak} \times 1.145 + \text{IGF-1} \times 0.736 - 25\text{-(OH)D} \times 0.681$. ROC curve analysis showed that when $\text{Logit}(P) > 0.5$, the AUC of the model predicted the occurrence of CPP was 0.859, the diagnostic sensitivity was 70.92% and the specificity was 84.16%. **Conclusion** The occurrence of CPP is related to uterine volume, ovarian volume, the number of $>4 \text{ mm}$ follicles, LH peak, serum IGF-1, 25-(OH)D levels, hormone foods and nutritional supplements. The established Logistic regression model has high predictive value for CPP, and may provide reference for clinical decision-making.

Key words: central precocious puberty; ultrasound parameters; follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone; girls

性早熟指儿童青春期前出现身体与年龄不相适应的生理现象,性早熟儿童相较于同龄儿童身高突长、性征及生殖器官发育趋向成熟,近些年随社会、环境等因素影响,其患病率呈逐年增长趋势,已成为常见儿童内分泌疾病之一^[1-2]。根据发病机制可将性早熟分为外周性性早熟和中枢性性早熟(CPP),其中女童性早熟约 80% 为 CPP^[3]。单纯乳房早发育(IPT)与 CPP 早期症状均为 8 岁前乳房发育, IPT 无其他性发育征象,只需要密切随访,不用特殊干预^[4],而 CPP 是以青春期骨龄快速成熟、生长加速、发育提前为特征的疾病,心智未成熟前过早出现第二性征可能引起儿童焦虑、自卑、恐惧等,甚至可带来严重精神负担及社会问题^[5]。因此,早期准确鉴别诊断 CPP 与 IPT 至关重要。本研究分析实验室指标、超声参数特征及相关临床因素与 CPP 的关系,并构建 CPP 预测模型,旨在为临床更有效地防治性早熟提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究获得患者知情同意并经本院伦理委员会审核批准。对 2020 年 1 月至 2022 年 4 月就诊于本院的 103 例性早熟女童临床资料进行回顾性分析,将其分为 IPT 组(62 例)和 CPP 组(41 例)。纳入标准: CPP 组经骨龄检测、MRI 或 B 超检查证实,符合《中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)》^[6]中 CPP 诊断标准,出现腋毛、阴毛生长及乳房发育; IPT 组除乳房发育外未出现其他第二性征,实际年龄与骨龄相当或相差 ≤ 1 岁。排除标准:语言、智力及感觉功能障碍;特殊药物应用史或慢性病史;第二性征发育次序异常;外源性或肾上腺腺造成的外周性性早熟;存在影响下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)的器质性疾病。IPT 组年龄 3 岁 10 个月至 8 岁,平均(6.05 $\pm$ 0.87)岁; CPP 组年龄 4 岁 2 个月至 8 岁,平均(6.21 $\pm$ 0.76)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 查阅病历,收集并记录两组年龄、身高、骨龄、体重、母亲初潮年龄、喂养方式,以及是否经常服用激素类食品、海产品饮食、营养滋补

品(≤ 1 次/周为偶尔, > 1 次/周为经常)。

1.2.2 实验室指标检测 (1)性激素检测:抽血前 1 d 禁止剧烈运动,戈那瑞林注射前及注射后 30、60、90 min 空腹采集两组血液标本 2 mL,分离血清,采用全自动化学发光免疫分析仪(德国西门子 ADVIA Centaur CP)及配套试剂盒测定促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)峰值。(2)血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP-3)及 25 羟维生素 D[25-(OH)D]检测:抽取两组空腹静脉血 2 mL,静置 30 min,离心(3 000 r/min, 10 min),分离血清,采用全自动免疫分析仪(德国西门子 Immulite 2000)及配套试剂盒检测血清 IGF-1、IGFBP-3、25-(OH)D 水平。

1.2.2 超声检查 仪器:超声诊断仪(飞利浦 iu22 型),充盈膀胱,仰卧位,探头频率 7.5 MHz,于下腹正中耻骨联合上方观察内生殖器,测量卵泡横径、卵巢横径、纵径及子宫厚度,长径、宽径,记录直径 $> 4 \text{ mm}$ 卵泡数,并计算子宫容积和卵巢容积,子宫容积 $= 1/2 \times \text{长径} \times \text{宽径} \times \text{子宫厚度}$,卵巢容积 $= 1/2 \times \text{横径}^2 \times \text{纵径}$ 。

1.3 观察指标 (1)比较两组基线资料、超声参数及血清 FSH、LH、IGF-1、IGFBP-3、25-(OH)D 水平。(2)分析 CPP 发生的影响因素。(3)构建预测模型并评价。(4)绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析预测模型对 CPP 的预测价值。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS25.0 处理数据,计数资料以例数或率描述,采用 χ^2 检验;计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验;影响因素采用 Logistic 回归分析, Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合度,采用 ROC 曲线分析预测模型对 CPP 的预测价值,获取曲线下面积(AUC)。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料、超声参数及血清 FSH、LH、IGF-1、IGFBP-3、25-(OH)D 水平比较 两组年龄、身高、骨龄、体重、母亲初潮年龄、喂养方式、海产品饮食

情况及 FSH 峰值、血清 IGFBP-3 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CPP 组激素类食品饮食、营养滋补品饮食情况、子宫容积、卵巢容积、 $>4\text{ mm}$ 卵泡数、LH 峰值及血清 IGF-1、25-(OH)D 水平与 IPT 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 CPP 发生的多因素分析 以 CPP 为因变量(赋值:是=1,否=0),表 1 中差异有统计学意义的项目为自变量进行多因素分析。激素类食品饮食、营养滋

补品饮食赋值:经常=1,偶尔=0;子宫容积、卵巢容积、 $>4\text{ mm}$ 卵泡数、LH 峰值、IGF-1、25-(OH)D 赋值:以均值为界, $<$ 均值=1, $\geq$ 均值=2。将各因素纳入 Logistic 回归模型,结果显示,激素类食品饮食、营养滋补品饮食、子宫容积、卵巢容积、 $>4\text{ mm}$ 卵泡数、LH 峰值、血清 IGF-1、25-(OH)D 水平均为 CPP 的影响因素($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组基线资料、超声参数及血清 FSH、LH、IGF-1、IGFBP-3、25-(OH)D 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	CPP 组($n=41$)	IPT 组($n=62$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	6.21 ± 0.76	6.05 ± 0.87	0.960	0.340
身高(cm)	115.78 ± 3.82	114.65 ± 4.38	1.347	0.181
骨龄(岁)	7.15 ± 0.94	6.86 ± 1.02	1.457	0.148
体重(kg)	25.31 ± 4.25	24.89 ± 3.74	0.528	0.599
母亲初潮年龄(岁)			0.130	0.876
≤ 13	18(43.90)	25(40.32)		
> 13	23(56.10)	37(59.68)		
喂养方式			0.007	0.995
母乳	9(21.95)	15(24.19)		
奶粉	25(60.98)	35(56.45)		
混合	7(17.07)	12(19.35)		
激素类食品饮食			7.895	0.005
偶尔	24(58.54)	19(30.65)		
经常	17(41.46)	43(69.35)		
海产品饮食			0.039	0.844
偶尔	25(60.98)	39(62.90)		
经常	16(39.02)	23(37.10)		
营养滋补品饮食			8.223	0.004
偶尔	22(53.66)	16(25.81)		
经常	19(46.34)	46(74.19)		
超声参数				
子宫容积(mL)	0.98 ± 0.43	0.52 ± 0.28	6.581	<0.001
卵巢容积(mL)	1.03 ± 0.37	0.57 ± 0.32	6.708	<0.001
$>4\text{ mm}$ 卵泡数(个)	2.34 ± 0.51	1.65 ± 0.46	7.135	<0.001
实验室指标				
FSH 峰值(mIU/mL)	11.75 ± 4.38	10.81 ± 3.54	1.199	0.233
LH 峰值(mIU/mL)	12.24 ± 4.13	4.52 ± 1.31	13.740	<0.001
IGF-1(ng/mL)	478.42 ± 98.57	216.23 ± 74.50	15.350	<0.001
IGFBP-3($\mu\text{g/mL}$)	5.68 ± 0.96	5.39 ± 0.84	1.620	0.108
25-(OH)D(nmol/L)	37.21 ± 8.35	52.59 ± 10.63	7.804	<0.001

2.3 构建预测模型并评价 将上述因素纳入 Logistic 回归分析,构建回归模型: $\text{Logit}(P)=-12.857+$ 激素类食品饮食 $\times 0.423+$ 营养滋补品饮食 $\times 0.530+$ 子宫容积 $\times 0.971+$ 卵巢容积 $\times 0.885+$ $>$

4 mm 卵泡数 $\times 0.772+$ LH 峰值 $\times 1.145+$ IGF-1 $\times 0.736-$ 25-(OH)D $\times 0.681$ 。对 CPP 的 Logistic 回归诊断模型进行评价,似然比 $\chi^2=142.58$, $df=11$, $P<0.001$,即模型建立有统计学意义;Wald $\chi^2=$

131.64, $df=7$, $P<0.001$, 即回归方程的系数差异有统计学意义, 提示 Logistic 多因素回归诊断模型构建有效。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示模型拟合效果较好, $\chi^2=6.435$, $df=6$, $P=0.512$ 。

2.4 模型对 CPP 的预测价值 采用 Logistic 回归模

型统计分析数据, 得到 CPP 的诊断概率 $\text{Logit}(P)$ 。按照诊断概率 $\text{Logit}(P)$ 绘制预测 CPP 的 ROC 曲线, 当 $\text{Logit}(P) > 0.5$ 时, AUC 为 0.859 (95% CI: 0.814~0.905), 诊断灵敏度为 70.92%, 特异度为 84.16%。

表 2 CPP 发生的多因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
激素类食品饮食	0.423	0.208	4.142	0.021	1.527	1.243~1.876
营养滋补品饮食	0.530	0.242	4.793	0.012	1.699	1.415~2.039
子宫容积	0.971	0.415	5.474	0.005	2.641	2.152~3.240
卵巢容积	0.885	0.361	6.009	<0.001	2.423	1.853~3.168
>4 mm 卵泡数	0.772	0.320	5.827	0.003	2.165	1.647~2.846
LH 峰值	1.145	0.434	6.960	<0.001	3.142	2.312~4.271
IGF-1	0.736	0.263	7.833	<0.001	2.088	1.718~2.537
25-(OH)D	-0.681	0.211	10.416	<0.001	0.506	0.321~0.798

3 讨 论

目前 CPP 与 IPT 发生机制仍未完全明确, 已有研究表明其与遗传、环境、地域、营养结构等关系密切^[7]。CPP 与 IPT 治疗及预后明显不同, IPT 早期基本不需要治疗, 随访即可, 而 CPP 需予以促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物治疗, 推迟初潮, 抑制过早发育^[8]。因此, 积极探究各因素与 CPP、IPT 的相关性, 早期制订针对性治疗、预防措施有助于降低性早熟的危害。

超声是一种方便易行的影像学诊断技术, 能避免脂肪组织影响, 准确呈现女性内生殖器及乳腺结构、大小。有研究表明, 利用盆腔超声观测子宫、卵巢大小与容积, 能间接判断 HPG 轴是否活跃和启动, 有效鉴别 CPP 与 IPT^[9]。本研究发现, CPP 组子宫容积、卵巢容积、>4 mm 卵泡数高于 IPT 组, 与上述研究一致, 提示超声观测子宫、卵巢容积与 >4 mm 卵泡数可作为一种有效的 CPP 和 IPT 鉴别手段。本研究还发现, 经常服用激素类食品、营养滋补品与 CPP 发生有关。分析认为, 经常食用营养滋补品、激素类食品, 如蜂王浆、牛初乳、燕窝、人参与快餐食品、反季节蔬果、人工饲养的鸡、甲鱼等, 易造成儿童营养过剩, 脂肪过多, 加速性腺激素及脂肪细胞瘦素分泌, 破坏性腺激素平衡, 促进性早熟, 并且营养滋补品、激素类食品中促早熟物质经食物链蓄积可能影响 HPG 轴活性, 从而导致性早熟^[10]。

人类生殖功能维持及发育受 HPG 轴控制, 其控制 GnRH 通过脉冲方式作用于垂体, 介导垂体 LH、FSH 的合成及分泌, LH、FSH 再刺激性腺, 促进性激素合成, 作用于靶器官, 产生生物学效应^[11-12]。随着

儿童身体不断发育, GnRH 脉冲式分泌, 促进 LH、FSH 释放, 一般青春前期主要为 FSH 水平升高, 而青春期主要为 LH 水平升高^[13]。LH/FSH>1 时, 完全启动 HPG 轴中枢调控, 性激素水平增加^[14-15]。本研究 CPP 女童 LH 峰值高于 IPT 女童, 而二者 FSH 峰值差异无统计学意义 ($P>0.05$)。分析认为 CPP 儿童的 HPG 轴启动, 外源性 GnRH 注射后 FSH、LS 水平均升高, 且主要为 LH 水平升高, 而 IPT 儿童因 HPG 轴未启动, 故无 LH 水平显著升高表现。因此检测 LH 峰值对鉴别诊断 CPP、IPT 有积极意义。IGF-1 是一种刺激软骨细胞、成骨细胞增殖、分裂的重要因子, 研究认为 HPG 轴与 IGF-1 系统有明显相互作用^[16]。另有研究指出, 维生素 D 能一定程度调节生殖功能, 其状态和月经初潮时间有关^[17]。本研究结果显示, CPP 女童 IGF-1 水平高于 IPT 女童, 25-(OH)D 水平低于 IPT 女童。分析认为, 女童表现为 CPP 时已提前激活启动 HPG 轴, 致使生长激素分泌异常, 从而刺激生长激素 IGF 轴, 增加 IGF-1 水平^[18]。25-(OH)D 是维生素 D 循环过程中主要表达形式, 既往研究证实, 维生素 D 受体不仅广泛分布于肾脏、肠道等人体组织细胞, 还存在于大脑垂体、男性睾丸、女性卵巢与子宫中, 影响 HPG 轴激素调节及分泌^[19]。因此, 检测 IGF-1、25-(OH)D 能为临床鉴别诊断 CPP、IPT 提供一定指导。

PAN 等^[20]学者通过机器学习算法构建了诊断预测 CPP 的 random forest 模型和 XGBoost 模型, 纳入了 LH、FSH、IGF-1 等 19 个预测因子。多个预测因子虽能为模型预测价值提供保障, 但也带来了一定不便, 其他学者也难以验证该模型。除上述定量预测因

子外,临床中如经常服用营养滋补品、激素类食品等,也极易诱发性早熟。由此本研究根据常规 Logistic 统计方法并综合临床实际因素建立多因素预测模型: $\text{Logit}(P) = -12.857 + \text{激素类食品饮食} \times 0.423 + \text{营养滋补品饮食} \times 0.530 + \text{子宫容积} \times 0.971 + \text{卵巢容积} \times 0.885 + >4 \text{ mm 卵泡数} \times 0.772 + \text{LH 峰值} \times 1.145 + \text{IGF-1} \times 0.736 - 25 - (\text{OH})\text{D} \times 0.681$, AUC 为 0.859, 诊断灵敏度、特异度分别为 70.92%、84.16%。本研究结果表明,实验室指标、超声参数特征结合临床因素对 CPP 具有较高预测价值,有利于临床及早决策,如避免使用含激素类食品或药物,调整饮食习惯,减少营养滋补品摄入,从而避免 CPP 发生。

综上所述,实验室指标、超声参数特征及相关临床因素均可作为 CPP 预测因子,据此构建的 Logistic 回归模型对其诊断价值较高,能为临床早期决策提供一定指导。但是本研究属于单中心、小样本研究,可能使参数预测不稳定,且临床因素为回顾性调查,准确性可能存在偏差,之后仍需选择准确的临床因素评估方法,进行大样本、前瞻性研究,从而明确 CPP 与膳食结构的因果关系,以更好地预防 CPP。

参考文献

- [1] 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): e0267.
- [2] FARELLO G, ALTIERI C, CUTINI M, et al. Review of the literature on current changes in the timing of pubertal development and the incomplete forms of early puberty[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7(5): 147.
- [3] 薄婷婷, 杨萃, 王艳, 等. 天津市滨海新区 1 260 名小学生性早熟流行病学调查及相关因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(9): 1715-1718.
- [4] 刘珍珍, 徐露莲, 蒋莉, 等. 特发性中枢性性早熟对比单纯乳房发育女童垂体发育及性激素表达临床差异性分析[J]. *中国性科学*, 2019, 28(3): 103-106.
- [5] AGUIRRE R S, EUGSTER E A. Central precocious puberty: from genetics to treatment[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32(4): 343-354.
- [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共识(2015)[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(6): 412-418.
- [7] 陈瑾, 林蕴, 周一凝, 等. 乳房早发育女童的临床转归及中枢性性早熟危险因素分析[J]. *浙江医学*, 2020, 42(8): 811-814.
- [8] SAHIN N M, OZCAN H N, YILMAZ A A, et al. The effect of GnRH stimulation on AMH regulation in central precocious puberty and isolated premature thelarche[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(11): 1385-1391.
- [9] 袁博, 皮亚雷, 张亚男, 等. 特发性中枢性性早熟和单纯乳房早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.
- [10] 王琰华, 赵忻, 刘冀琴. 天津市女童单纯乳房早发育及特发性中枢性性早熟发病危险因素的分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(4): 444-447.
- [11] KLETTER G B, KLEIN K O, WONG Y Y. A pediatrician's guide to central precocious puberty[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2015, 54(5): 414-424.
- [12] 倪娜, 苏恒, 孔祥阳. 浅谈中枢性性早熟的发病机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(6): 727-732.
- [13] NAM H K, KIM H R, RHIE Y J, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in precocious puberty girls according to stage of GnRH agonist treatment[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(3): 475-479.
- [14] LI P, LI Y, YANG C L. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(27): e260.
- [15] 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.
- [16] BIRO F M, HUANG B, WASSERMAN H, et al. Pubertal growth, IGF-1, and windows of susceptibility: puberty and future breast cancer risk[J]. *J Adolesc Health*, 2021, 68(3): 517-522.
- [17] LAGOWSKA K. The relationship between vitamin D status and the menstrual cycle in young women: a preliminary study[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1729.
- [18] 董国庆, 李明珠, 黄秒, 等. 特发性中枢性性早熟女童血清骨形成标志物的变化及意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(3): 273-277.
- [19] 孙菊娣. 血清维生素 D 水平与女童特发性中枢性性早熟的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1): 86-89.
- [20] PAN L, LIU G, MAO X, et al. Development of prediction models using machine learning algorithms for girls with suspected central precocious puberty: retrospective study[J]. *JMIR Med Inform*, 2019, 7(1): e11728.

(收稿日期: 2022-09-12 修回日期: 2023-01-21)