

中枢性性早熟女性儿童指标检测及其危险因素分析

胡姝雯, 李佳, 白改改

西安市儿童医院内分泌遗传代谢科, 陕西 西安 710003

【摘要】 目的 检测中枢性性早熟女性儿童各项指标, 探讨影响性早熟的各相关危险因素。方法 选取西安市儿童医院在 2017 年 12 月至 2019 年 1 月收治的 120 例女性中枢性性早熟患儿作为观察组, 另随机选取同时期同龄的正常女性儿童 120 例作为对照组。分别对两组儿童进行性早熟各项指标检测[包括瘦素、促黄体生成素(LH)、血清卵泡刺激性素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)、垂体催乳素(PRL)及血清骨钙素(BGP)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP-3)], 比较各项指标差异及两组儿童子宫容积、卵巢容积及卵泡数(直径>4 mm)情况。采用本院自制的问卷调查影响中枢性性成熟的相关危险因素。**结果** 240 例儿童均完成研究; 观察组和对照组儿童的身高[(129.56±12.76) cm vs (118.31±12.46) cm]、体质量[(30.78±7.76) kg vs (22.23±4.54) kg]、BMI [(24.27±2.38) kg/m² vs (21.35±2.23) kg/m²]、骨龄[(9.82±3.32)岁 vs (7.73±2.24)岁]比较, 观察组明显高于或重于对照组, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05); 观察组和对照组儿童的 LH [(3.31±3.88) mIU/mL vs (1.58±0.21) mIU/mL]、FSH [(4.76±3.01) mIU/mL vs (2.45±2.98) mIU/mL]、E₂ [(69.38±24.15) pg/mL vs (26.33±14.16) pg/mL]、PRL [(9.46±2.01) ng/mL vs (6.75±2.98) ng/mL]水平比较, 观察组明显高于对照组, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05); 观察组和对照组儿童的 T 水平[(0.90±0.44) ng/mL vs (1.21±0.52) ng/mL]比较, 观察组明显低于对照组, 血清瘦素[(7.88±3.15) ng/mL vs (3.83±2.16) ng/mL]、BGP [(23.38±18.23) μg/L vs (8.36±3.16) μg/L]、IGF-1 [(353.31±130.08) μg/L vs (207.58±38.25) μg/L]、IGFBP-3 [(5 332.46±960.67) μg/L vs (4 085.75±441.07) μg/L]浓度比较, 观察组明显高于对照组, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05); 观察组患儿的子宫体积、卵巢体积明显大于对照组, 直径>4 mm 的卵泡数量明显多于对照组, 差异均有统计学意义(*P*<0.05); 多因素 Logistic 回归分析显示, 母亲初潮年龄<13 岁、父母兄弟姐妹具有性早熟、家庭父母关系不和睦、经常使用塑料制品、居住区域处于城市、居住区域具有污染性工厂、经常饮用饮料、经常运动、使用成年洗漱用品、喜爱情感类电视书籍等、偏食、经常食用动物性或高蛋白食品、经常食用洋快餐和服用营养滋补品均是中枢性性早熟的高度危险因素(*P*<0.05)。**结论** 检测儿童的性激素指标可有效判定患儿早熟情况, 了解儿童性成熟的相关危险因素有助于临床更好地预防和治疗性早熟现象。

【关键词】 中枢性性早熟; 女性儿童; 性激素; 危险因素; 瘦素

【中图分类号】 R725 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)07-0885-05

Indicators detection and risk factors analysis of female children with central precocious puberty. HU Shu-wen, LI Jia, BAI Gai-gai. Department of Endocrine and Genetics, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To detect the indicators of female precocious puberty and to explore the related risk factors of precocious puberty. **Methods** A total of 120 children with central precocious puberty were enrolled in Xi'an Children's Hospital from December 2017 to January 2019. A total of 120 normal female children of the same age were randomly selected as the control group. The precocious puberty indicators were tested in both groups, including leptin, luteinizing hormone (LH), serum follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T), estradiol (E₂), pituitary prolactin (PRL), and serum osteocalcin (BGP), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin growth factor binding protein (IGFBP-3). The differences in various indicators and the uterine volume, ovarian volume, and follicles (diameter>4 mm) in the two groups were compared. The self-made questionnaire was used to investigate the risk factors affecting central sexual maturity. **Results** All 240 children completed the study. The height, body weight, body mass index (BMI), bone age in the observation group were significantly higher or heavier than those in the control group (*P*<0.05): (129.56±12.76) cm vs (118.31±12.46) cm, (30.78±7.76) kg vs (22.23±4.54) kg, (24.27±2.38) kg/m² vs (21.35±2.23) kg/m², (9.82±3.32) years vs (7.73±2.24) years. LH, FSH, E₂, PRL in the observation group were significantly higher than those in the control group (*P*<0.05): (3.31±3.88) mIU/mL vs (1.58±0.21) mIU/mL, (4.76±3.01) mIU/mL vs (2.45±2.98) mIU/mL, (69.38±24.15) pg/mL vs (26.33±14.16) pg/mL, (9.46±2.01) ng/mL vs (6.75±2.98) ng/mL. T level in the observation group was significantly lower than that in the control group (*P*<0.05): (0.90±0.44) ng/mL vs (1.21±0.52) ng/mL. Serum leptin, BGP, IGF-1, IGFBP-3 in the observation group were significantly higher than those in the control group (*P*<0.05): (7.88±3.15) ng/mL vs (3.83±2.16) ng/mL, (23.38±18.23) μg/L vs (8.36±3.16) μg/L, (353.31±130.08) μg/L vs (207.58±38.25) μg/L, (5 332.46±960.67) μg/L vs (4 085.75±441.07) μg/L. The uterine volume and ovarian volume in the

observation group were significantly larger than those in the control group, and the number of follicles > 4 mm in diameter was significantly more than that in the control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the following were the high risk factors for central precocious puberty ($P < 0.05$): the age of the women's menarche < 13 years, sexual precocity of the parents/brothers/sisters, unharmonious parental relationship, using plastic products frequently, living in the city, living area with polluting factories, drinking beverages frequently, regular exercise, use of adult toiletries, affectionate TV or books, partial eclipse, regular consumption of animal or high protein foods, found of snacks, and nutritious products. **Conclusion** Detecting children's sex hormone indicators can effectively determine the precocity of children, and understanding the risk factors of children's sexual maturity is helpful to prevent and treat precocious puberty better.

【Key words】 Central precocious puberty; Female children; Sex hormones; Risk factors; Leptin

性早熟是由于儿童内分泌引起的,在进入青春期前,身体出现与年龄不相适应的生理症状,与同龄儿童相比体格突长、生殖器官及性征发育明显趋向成熟^[1]。随着社会经济的发展,人们生活水平的提高,性早熟的发病问题日益严重。目前,性早熟临床中主要有中枢性性早熟及外周性性早熟,中枢性性早熟又包括特发性中枢性性早熟、部分性中枢性性早熟及由中枢神经系统病变或原发性甲状腺功能异常引起的性早熟现象^[2]。性早熟问题不仅严重威胁着儿童当前的学习、生活状态,也会对成年的工作、生活带来不可逆转的损害,给患者带来严重的心理负担,越来越得到家长及相关专业人员的重视^[3-4]。因此,本研究欲通过对中枢性性早熟女性儿童性激素各项指标检测,分析性早熟的发病特点及作用机制,探讨引起性早熟的各相关危险因素,更好的预防和治疗性早熟现象。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取西安市儿童医院 2017 年 12 月至 2019 年 1 月收治的 120 例女性儿童中枢性性早熟患儿作为观察组。纳入标准:①观察组儿童均经 B 超检查或 MRI、骨龄检测等检查确诊为中枢性性早熟,女性儿童于 8 岁前出现乳房发育、阴、腋毛生长,10 岁前出现月经初潮现象;②均无感觉、智力或语言功能障碍。排除标准:①垂体 MRI 排除中枢神经系统器质性病变等引起的中枢性性早熟现象;②由肾上腺或外源性导致的外周性性早熟现象;③具有肾上腺甲状腺等疾病。另随机选取同时期同龄的正常女性儿童 120 例作为对照组。观察组儿童年龄 6~12 岁,平均(7.88±1.76)岁;对照组儿童年龄 7~12 岁,平均(8.91±1.81)岁。两组儿童的年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿及其家属均知情并签署同意书。

1.2 检测方法 (1)瘦素检测:采用放射性免疫法检测,凌晨取两组受检儿童空腹静脉血,进行高速低温离心后取血清,置于-20℃环境保存待检。(2)性激素指标检测:分别对两组受检儿童空腹抽取 2 mL 静脉

血,分离血清后采用德国西门子公司 ADVIA Centaur CP 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂检测黄体生成素(LH)、促卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)、催乳素(PRL)六项指标。(3)血清骨钙素(BGP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP-3)检测:抽取受试者空腹静脉血 3 mL,静置 30 min,而后以 3 000 r/min 进行离心处理,约 15 min,分离血清,在 2 h 内采用放射性免疫法测定血清 BGP 浓度,酶联免疫吸附法测定 IGF-1、IGFBP-3 浓度情况。(4)子宫容积、卵巢容积及卵泡数量检测:采用以 Hitachi EUB40 型二维超声诊断仪,分别测量两组儿童子宫容积、卵巢容积,直径 > 4 mm 卵泡数量情况;

1.3 评价指标 比较两组儿童的骨龄、身高、体质量及体质量指数(BMI)情况;比较两组瘦素、LH、FSH、T、E₂、PRL、BGP、IGF-1、IGFBP-3 各项指标差异及子宫容积、卵巢容积及卵泡数(直径 > 4 mm)情况。

1.4 中枢性性成熟的危险因素调查 采用本院自制调查问卷调查影响中枢性性成熟的影响因素。调查问卷由本院统一训练的专业儿科医生根据临床现状以及国内外参考文献确定相关影响因素,问卷内容包括 14 个问题,分别为父母兄弟姐妹是否具有性早熟、母亲初潮年龄是否 < 13 岁、父母关系是否和睦、家庭是否使用塑料制品、居住区域处于农村或城市、是否具有污染性工厂、是否经常饮用饮料、是否经常运动、是否使用成年洗漱用品、是否喜爱情感类电视书籍等、是否偏食、是否服用营养滋补品、是否经常食用动物性食品或高蛋白饮食、是否经常食用洋快餐等遗传、家庭、社会因素。问卷由家长据实填写,调查人员告知调查问卷的目的及保密情况。问卷收集完毕,随机抽查 5%,补填漏项,使问卷合格率达 95%。

1.5 统计学方法 应用 SPSS24.0 软件进行数据统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,影响性早熟的相关因素

分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组儿童的一般资料比较 观察组儿童的身高、体质量、BMI、骨龄明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组儿童的性激素水平比较 观察组儿童的血清瘦素、LH、FSH、 E_2 、和 PRL 水平明显高于对照组, T 水平明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组儿童的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	身高(cm)	体质量(kg)	BMI (kg/m ²)	骨龄(岁)
观察组	120	129.56±12.76	30.78±7.76	24.27±2.38	9.82±3.32
对照组	120	118.31±12.46	22.23±4.54	21.35±2.23	7.73±2.24
t 值		6.910 1	10.470 3	9.807 5	5.716 6
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组儿童的血清 BGP、IGF-1、IGFBP-3 浓度比较 观察组患儿 BGP、IGF-1、IGFBP-3 浓度明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组儿童的性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	瘦素(ng/mL)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	T (ng/mL)	E_2 (pg/mL)	PRL (ng/mL)
观察组	120	7.88±3.15	3.31±3.88	4.76±3.01	0.90±0.44	69.38±24.15	9.46±2.01
对照组	120	3.83±2.16	1.58±0.21	2.45±2.98	1.21±0.52	26.33±14.16	6.75±2.98
t 值		11.615 7	4.877 2	5.974 3	4.985 3	16.845 4	8.258 9
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组儿童的血清 BGP、IGF-1、IGFBP-3 浓度比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	例数	BGP	IGF-1	IGFBP-3
观察组	120	23.38±18.23	353.31±130.08	5 332.46±960.67
对照组	120	8.36±3.16	207.58±38.25	4 085.75±441.07
t 值		8.892 9	11.773 9	12.919 5
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组儿童的子宫体积、卵巢容积和卵泡数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	子宫容积(mL)	卵巢容积(mL)	卵泡数(>4 mm, 个)
观察组	120	3.56±1.23	2.48±1.67	4.41±2.68
对照组	120	1.36±0.16	1.22±0.32	3.75±1.50
t 值		19.429 6	8.117 4	2.354 1
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 两组儿童的子宫体积、卵巢容积和卵泡数比较 观察组儿童的子宫容积、卵巢容积明显高于对照组,卵泡直径>4 mm 数量明显多于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组儿童的暴露因素比较 观察组与对照组儿童性早熟的相关暴露因素比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.6 影响中枢性性成熟的危险因素 多因素

Logistic 回归分析显示,母亲初潮年龄<13 岁、父母兄弟姐妹具有性早熟、家庭父母关系不和睦、经常使用塑料制品、居住区域处于城市、居住区域具有污染性工厂、经常饮用饮料、经常运动、使用成年洗漱用品、喜爱情感类电视书籍等、偏食、经常食用动物性或高蛋白食品、经常食用洋快餐、服用营养滋补品均是中枢性性早熟的高度危险因素($P < 0.05$),见表 6。

表 5 两组儿童的暴露因素比较[例(%)]

暴露因素	观察组(n=120)	对照组(n=120)	χ^2 值	P 值
父母兄弟姐妹具有性早熟	81 (67.50)	65 (54.17)	4.476 8	<0.05
母亲初潮年龄<13 岁	92 (76.67)	55 (45.83)	24.033 4	<0.05
家庭父母关系和睦	35 (29.17)	75 (62.50)	26.853 1	<0.05
家庭经常使用塑料制品	88 (73.33)	63 (52.50)	11.161 5	<0.05
居住区域处于城市	68 (56.67)	45 (37.50)	8.846 8	<0.05
居住区域具有污染性工厂	79 (65.83)	37 (30.83)	29.432 7	<0.05
经常饮用饮料	89 (74.17)	58 (48.33)	16.870 7	<0.05
经常运动	54 (45.00)	89 (74.17)	21.195 3	<0.05
使用成年洗漱用品	96 (80.00)	64 (53.33)	19.200 0	<0.05
喜爱情感类电视书籍等	102 (85.00)	75 (62.50)	15.690 1	<0.05
偏食	103 (85.83)	68 (56.67)	24.917 4	<0.05
服用营养滋补品	112 (93.33)	78 (65.00)	29.204 2	<0.05
经常食用动物性或高蛋白食品	109 (90.83)	57 (47.50)	52.829 7	<0.05
经常食用洋快餐	97 (80.83)	45 (37.50)	46.634 1	<0.05

表 6 影响中枢性性早熟的危险因素 Logistic 回归分析

危险因素	B 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
母亲初潮年龄<13 岁	2.207	3.237	3.914	0.011	3.364 (1.321~8.565)
父母兄弟姐妹具有性早熟	1.721	1.462	6.483	0.000	5.294 (1.665~7.394)
家庭父母关系不和睦	1.977	3.149	4.952	0.009	4.059 (1.468~11.220)
经常使用塑料制品	4.024	1.493	4.611	0.002	4.931 (1.665~7.394)
居住区域处于城市	3.223	3.345	5.786	0.001	5.867 (1.774~5.061)
居住区域具有污染性工厂	2.176	1.193	3.945	0.000	5.443 (1.274~3.681)
经常饮用饮料	2.733	2.817	3.551	0.004	7.789 (1.058~6.769)
经常运动	2.145	1.222	3.134	0.000	6.588 (2.757~15.747)
使用成年洗漱用品	1.721	4.462	6.483	0.009	9.871 (4.445~5.061)
喜爱情感类电视书籍等	3.977	3.149	4.952	0.000	5.566 (1.274~3.681)
偏食	3.024	4.476	4.008	0.001	7.899 (1.058~6.769)
经常食用动物性或高蛋白食品	3.223	2.345	5.701	0.006	8.700 (1.234~21.916)
经常食用洋快餐	4.134	5.193	3.321	0.000	13.967 (1.774~18.653)
服用营养滋补品	1.713	2.137	3.351	0.007	5.443 (1.274~30.266)

3 讨论

性早熟作为一种儿童于青春期前出现,以第二性征为标志的生长发育异常表现,女性儿童临床表现为 8 岁前出现乳房发育、阴毛及腋毛生长,10 岁前可能出现月经初潮现象,男性儿童在 9 岁前出现睾丸及阴茎增大、阴毛、阴茎勃起甚至排精等性发育现象^[5-6]。性早熟随着生活水平的提高,发病率逐年提升,尤其女性儿童多于男性儿童^[7]。根据临床资料显示,性早熟以中枢性性早熟居多,约占 92%,性早熟发生的年龄也逐渐提前^[8]。由于性早熟会导致儿童性激素提前分泌,生长期较短,增加肿瘤等疾病风险,同时也引起身体发育速度加快,身高、体质量等高于同龄儿童,但由于骨骼等成熟时间提前,闭合时间也提前,儿童成人后又导致身高普遍矮于同龄儿童,易导致矮小症,影响正常生活、工作及学习,加大心理压力,甚至产生严重的心理疾病^[9]。因此,为了稳定患儿的生长发育,避免第二性征提前出现,从而延缓骨骼闭合时间,改善患儿体格变化,及时对性早熟儿童各项性激素进行检测,并分析相关危险因素,对于临床指导具有重要意义^[10-11]。

根据下丘脑-垂体-性腺轴的情况可分为中枢性性早熟和外周性性早熟两大类,中枢性性早熟是在下丘脑-垂体-性腺轴提前启动,使儿童性征发育提前,生长发育与年龄不相匹配,骨龄增长提前,尤其在女性儿童中子宫容积、卵巢内膜以及较大卵泡发育数量均受此影响而增大、增多^[12]。其中部分性中枢性性早熟也区别于特发性中枢性性早熟,通常仅具有的阴毛等表面症状提前发育而无其他明显性征现象,这与下丘脑稳定的负反馈抑制相关,中枢性性早熟与 LH、FSH、T、E₂、PRL 等各项激素表达相关。

本研究结果显示这证实了上述理论,通过对性早熟女性儿童及正常儿童进行身高、体质量、BMI 及骨龄的测量,发现性早熟患儿的各项指标明显高于正常儿童。这提示性激素促进了性早熟儿童的生长发育,使其身高、体质量、BMI 等明显高于同龄儿童。另外,本研究结果还显示性早熟患儿瘦素、LH、FSH、T、E₂及 PRL 水平明显高于正常同龄儿童。根据瘦素是肥胖基因的蛋白产物,通常是由肥胖组织分泌出来的循环激素,能够采纳结合中枢神经的瘦素受体调节体内平衡及其他内分泌循环^[12-13]。结合性早熟患儿的体质量通常高于正常儿童,其肥胖组织分泌激素较多,从而使瘦素异常增多,内分泌紊乱,同时影响着性早熟儿童的造血及生殖功能。结果提示性早熟患儿 LH、FSH 水平异常,可能在于 LH、FSH 是垂体分泌的主要促性腺激素,主要作用于女性排卵功能中,当性早熟患儿下丘脑-垂体-性腺轴的提前启动时引起其水平提高;同时生殖器官成熟引起 T、E₂及 PRL 水平提高,代表着第二性征的出现。

本研究结果还显示,性早熟患儿相比正常儿童具有较高浓度的 BGP、IGF-1、IGFBP-3。根据血清 BGP、IGF-1、IGFBP-3 可用于检测儿童生长发育状况,可以通过作用长骨末端的生长板,从而促进骨细胞增殖,保证骨骼正常纵向生长。BGP 可以反映出骨组织的转化情况,IGF-1 和 IGFBP-3 能够促进软骨生长,两者均反映体内内分泌状况。研究结果提示性早熟患儿的性类固醇激素和生长激素升高,从而促进 BGP、IGF-1、IGFBP-3 浓度提升。

本研究通过自制问卷调查结果显示,性早熟患儿通常受遗传因素、家庭因素、社会因素、生活方式及饮食因素等影响,使得下丘脑神经内分泌功能异常,中

枢神经的兴奋性因素起作用,促进性早熟协同发生。本研究调查结果显示,父母兄弟姐妹中具有性早熟现象以及母亲初潮年龄早于13岁的儿童通常受其影响也会具有性早熟倾向;塑料制品的大量长期使用会使得暴露接触的儿童因其中的添加剂更易性早熟;家庭关系的和睦与否也影响着儿童的心理状况;发达的经济地区相比较欠发达地区儿童更容易性早熟,因此城镇儿童性早熟现象多于农村地区;同时受居住环境的影响,污染性工厂排放的各类激素对儿童性早熟具有促进作用^[4]。另外在饮食因素中,偏食儿童尤其喜爱刺激性饮料、洋快餐、富含激素类等营养滋补品以及动物类高蛋白食品,常常导致儿童脂肪过多、营养过剩,促进脂肪细胞瘦素以及性腺激素的分泌,破坏儿童正常性腺激素的平衡状态,从而导致性早熟。不良的生活习惯如不爱运动,导致脂肪堆积,刺激激素增加;经常使用洗漱用品,促进皮肤吸收化妆品的性激素;喜爱看情感类电视、书籍等带来强烈的心理刺激,促进性早熟。因此,本研究结果证实儿童性早熟与多种影响因素相关,通过调查分析危险因素,提供针对性的措施,家长对儿童生活习惯、生理及心理教育进行合理引导,从而促进儿童身心健康发展。

综上所述,通过对儿童性激素指标的检测及时判定儿童性早熟的病情状况,为临床治疗及疗效评估提供重要依据,分析性成熟的相关危险因素,指导儿童正确认识性发育,减少性行为问题的产生。

参考文献

[1] 罗小娟, 曹科. 性早熟女童EEDs暴露及表观遗传学发病机制研究进展[J]. 海南医学, 2017, 28(1): 122-123.
[2] 程双喜, 郭涛波, 陈霭信. 儿童性早熟诊断中性激素检测的临床应

用分析[J]. 中国医学创新, 2016, 13(6): 116-119.

- [3] 杨玉, 黄慧, 杨利, 谢理玲. 性早熟儿童流行特征以及相关危险因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(30): 4713-4716.
[4] 易永红, 易静, 汪红玲, 等. 儿童性早熟危险因素的调查与干预[J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(6): 666-667.
[5] 易兰芬, 文红霞, 邱梅, 等. 特发性性早熟女童心脏自主神经功能分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(12): 1239-1242.
[6] BRITO VN, SPINOLA-CASTRO AM, KOCHI C, et al. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management [J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60(2): 163-172.
[7] AGUIRRE RS, EUGSTER EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32(4): 343-354.
[8] BULUŞ AD, AŞCI A, ERKEKOGLU P, et al. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty [J]. Toxicol Mech Methods, 2016, 26(7): 493-500.
[9] 徐璟, 陈亚楠, 楼正渊, 等. 儿童性早熟与生活方式及家族因素相关性分析[J]. 中国学校卫生, 2017, 38(6): 882-884.
[10] 刘月影, 马亚萍, 金社延, 等. 家庭环境和教养方式对女童特发性中枢性性早熟的影响[J]. 中国学校卫生, 2016, 37(9): 1406-1408.
[11] GRANDONE A, CIRILLO G, SASSO M, et al. MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study [J]. Endocrine, 2018, 59(1): 203-208.
[12] 修桂英, 王斌. 肥胖儿童血清瘦素指标检测及其与中枢性性早熟女童青春期发育关系的探讨[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(30): 4317-4318.
[13] LEKA-EMIRI S, CHROUSOS GP, KANAKA-GANTENBEIN C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP) [J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(8): 789-802.
[14] 柯江维. 性早熟和性早熟危险因素研究进展[J]. 实验与检验医学, 2012, 30(3): 243-247.

(收稿日期: 2019-07-19)