

· 妇幼保健 ·

性早熟女童糖脂代谢与性激素水平分析

陈冬婵, 金薇

湖州市妇幼保健院儿内科, 浙江 湖州 313000

摘要: **目的** 了解性早熟女童糖脂代谢与性激素水平, 为性早熟发病机制研究提供依据。**方法** 选择2019年5月—2021年5月在湖州市妇幼保健院治疗的性早熟女童110例为研究对象, 根据促性腺激素释放激素激发试验结果分为特发性中枢性性早熟组和单纯性乳房早发育组。检测两组女童促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、孕酮(P)、雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)、空腹胰岛素(FINS)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白B(ApoB)和脂蛋白(a)[Lp(a)]等指标。**结果** 特发性中枢性性早熟组70例, 单纯性乳房早发育组40例, 年龄分别为(7.62±1.13)岁和(7.42±1.04)岁, 体质指数分别为(16.30±2.21) kg/m²和(16.70±2.10) kg/m², 差异均无统计学意义(P>0.05)。特发性中枢性性早熟组女童FSH、LH、P、E₂、PRL、FINS、TG、LDL-C、ApoB和Lp(a)分别为(3.58±0.80) IU/L、(1.40±0.28) IU/L、(0.29±0.12) ng/mL、(23.28±4.23) pg/mL、(8.56±1.93) ng/mL、(13.24±2.54) U/L、(1.36±0.17) mmol/L、(3.10±0.44) mmol/L、(0.78±0.19) g/L和(252.45±52.10) mg/L, 均高于单纯性乳房早发育组的(2.22±0.75) IU/L、(0.25±0.12) IU/L、(0.18±0.08) ng/mL、(15.54±2.75) pg/mL、(6.54±1.50) ng/mL、(11.10±2.49) U/L、(1.21±0.27) mmol/L、(2.81±0.60) mmol/L、(0.71±0.14) g/L和(202.60±41.28) mg/L (均P<0.05)。**结论** 特发性中枢性性早熟女童性激素和糖脂代谢指标水平高于单纯性乳房早发育女童。

关键词: 特发性中枢性性早熟; 单纯性乳房早发育; 糖脂代谢; 性激素

中图分类号: R585 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2022) 09-0951-04

Detection of glucolipid metabolism and sex hormones among female children with precocious puberty

CHEN Dongchan, JIN Wei

Department of Pediatrics, Huzhou Maternity & Child Health Care Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China

Abstract: Objective To investigate glucolipid metabolism and sex hormone levels among female children with precocious puberty, so as to provide insights into the illustration of pathogenesis of precocious puberty. **Methods** A total of 110 female children with precocious puberty treated in Huzhou Maternity & Child Health Care Hospital during the period from May 2019 through May 2021 were enrolled and assigned into the idiopathic central precocious puberty (ICPP) group and the premature thelarche alone (PT) group according to the results of gonadotropin-releasing hormone stimulation tests. The follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone (P), estradiol (E₂), testosterone (T), prolactin (PRL), fasting insulin (FINS), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (ApoB) and lipoprotein-a [Lp (a)] levels were detected and compared in children between the ICPP and PT groups. **Results** There were 70 cases in the ICPP group, with a mean age of (7.62±1.13) years and a mean body mass index (BMI) of (16.30±2.21) kg/m² and 40 cases in the PT group, with a mean age of (7.42±1.04) years and a mean BMI of (16.70±2.10) kg/m² (both P>0.05). The FSH [(3.58±0.80) vs. (2.22±0.75) IU/L], LH [(1.40±0.28) vs. (0.25±0.12) IU/L], P [(0.29±0.12) vs. (0.18±0.08) ng/mL], E₂ [(23.28±4.23) vs. (15.54±2.75) pg/mL] and PRL [(8.56±1.93) vs. (6.54±1.50) ng/mL], FINS [(13.24±2.54) vs. (11.10±2.49) U/L], TG [(1.36±0.17) vs. (1.21±0.27) mmol/L], LDL-C [(3.10±0.44) vs. (2.81±0.60) mmol/L], ApoB [(0.78±0.19) vs. (0.71±0.14) g/L] and Lp (a) levels [(252.45±52.10) vs. (202.60±41.28) mg/L] were significantly higher in the ICPP group than in the PT group (all P<0.05). **Conclusion** The levels of sex hor-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.09.018

作者简介: 陈冬婵, 本科, 主治医师, 主要从事儿内科工作

mones and glucolipid metabolism parameters are significantly higher among female children with ICPP than among those with PT.

Keywords: idiopathic central precocious puberty; premature thelarche; glucolipid metabolism; sex hormone

近年来儿童青春期启动时间明显提前,性早熟发生率愈见升高^[1]。性早熟与内分泌系统密切相关,从病因学角度分为中枢性和外周性性早熟。中枢性性早熟与渐进性性早熟发育、生长加速、骨骼年龄提前等有关,女童发病率明显高于男童,其中有80%~90%的中枢性性早熟女童病因不明,为特发性中枢性性早熟^[2]。特发性中枢性性早熟主要表现为下丘脑-垂体-性腺轴功能过早启动,从而增加性腺轴激素分泌,刺激性腺快速成熟,加速骨骺融合,致使骨龄增长速率远超过身高增长速率,引起成年终身高减损,女童初潮年龄过早也可能诱发抑郁、自卑、社交退缩等一系列心理问题^[3-4]。单纯性乳房早发育是指女童在8岁前出现乳房发育而无其他第二性征发育,需与特发性中枢性性早熟鉴别诊断。

目前研究提示,性发育提前启动与高能量或过度加工饮食、基因突变及基因多态性、外源性激素及污染物作用、糖脂代谢异常等因素有关^[5]。性早熟女童雌激素分泌显著增加后,可能会出现摄食改变及体脂堆积,引发糖脂代谢变化,侧面反映内分泌代谢状况与性激素水平有关^[6-7]。本研究测定特发性中枢性性早熟与单纯性乳房早发育女童的糖脂代谢和性激素指标水平并进行比较,为性早熟发病机制研究提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2019年5月—2021年5月在湖州市妇幼保健院治疗的<18岁性早熟女童为研究对象,根据促性腺激素释放激素激发试验结果和《中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)》^[8]诊断标准,分为特发性中枢性性早熟组和单纯性乳房早发育组。排除标准:异性型性早熟;假性性早熟;患有原发疾病,如性腺肿瘤、先天性甲状腺功能减退、中枢神经系统器质性病变、肾上腺疾患等所致继发性性早熟等。本研究经湖州市妇幼保健院伦理委员会审查,审批号:2022-J-068。研究对象家长均知情同意。

1.2 方法 收集研究对象基本资料,包括年龄、身高和体重,计算体质指数(BMI)。采集研究对象肘静脉血8 mL,提取上清液后分成2份置于离心管中,-70℃保存备测。其中1份血样采用德国罗氏诊断有限公司生产的Cobas e601型电化学发光全自动

免疫分析仪及其配套试剂盒,检测促卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、孕酮(progesterone, P)、雌二醇(estradiol, E₂)、睾酮(testosterone, T)和泌乳素(prolactin, PRL)等性激素指标;另1份采用日本株式会社日立高新技术公司生产的7600-120型全自动生化分析仪及其配套试剂盒,检测空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A-I(apolipoprotein, ApoA-I)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)和脂蛋白(a)[lipoprotein-a, Lp(a)]等糖脂代谢指标。

1.3 统计分析 采用SPSS 26.0软件统计分析。定性资料采用相对数描述,组间比较采用 χ^2 检验;定量资料服从正态分布,采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用 t 检验;糖脂代谢指标与性激素指标的相关性分析采用Pearson相关。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况 纳入性早熟女童110例,其中特发性中枢性性早熟组70例,单纯性乳房早发育组40例。年龄分别为(7.62±1.13)岁和(7.42±1.04)岁,BMI分别为(16.30±2.21) kg/m²和(16.70±2.10) kg/m²。两组女童的年龄、身高、体重和BMI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组女童基本情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of general information between the idiopathic central precocious puberty (ICPP) group and the premature thelarche alone (PT) group ($\bar{x}\pm s$)

项目 Item	特发性中枢 性早熟组 ICPP (n=70)	单纯性乳房 早发育组 PT (n=40)	t值	P值
	年龄/岁 Age/Year	7.62±1.13		
身高 Height/cm	127.20±8.30	124.90±7.38	1.454	0.149
体重 Weight/kg	27.05±6.40	26.80±6.25	0.199	0.843
BMI/(kg/m ²)	16.30±2.21	16.70±2.10	0.930	0.355

2.2 性激素指标水平 特发性中枢性性早熟组女童FSH为(3.58±0.80) IU/L, LH为(1.40±0.28) IU/L, P

为 (0.29±0.12) ng/mL, E₂ 为 (23.28±4.23) pg/mL, PRL 为 (8.56±1.93) ng/mL, 均高于单纯性乳房早发育组女童 ($P<0.05$); 两组女童 T 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组女童性激素指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of sex hormone parameters between the idiopathic central precocious puberty (ICPP) group and the premature thelarche alone (PT) group ($\bar{x}\pm s$)

项目 Item	特发性中枢 性早熟组 ICPP (n=70)	单纯性乳房 早发育组 PT (n=40)	t 值	P 值
FSH/ (IU/L)	3.58±0.80	2.22±0.75	8.771	<0.001
LH/ (IU/L)	1.40±0.28	0.25±0.12	24.675	<0.001
P/ (ng/mL)	0.29±0.12	0.18±0.08	5.173	<0.001
E ₂ / (pg/mL)	23.28±4.23	15.54±2.75	10.377	<0.001
T/ (nmol/L)	0.58±0.17	0.59±0.16	0.303	0.762
PRL/ (ng/mL)	8.56±1.93	6.54±1.50	5.704	<0.001

2.3 糖脂代谢指标水平 特发性中枢性性早熟组女童 FINS 为 (13.24±2.54) U/L, TG 为 (1.36±0.17) mmol/L, LDL-C 为 (3.10±0.44) mmol/L, ApoB 为 (0.78±0.19) g/L, Lp(a) 为 (252.45±52.10) mg/L, 均高于单纯性乳房早发育组女童 ($P<0.05$); 两组女童 FBG、TC、HDL-C 和 ApoA-I 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组女童糖脂代谢指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of glucolipid metabolism parameters between the idiopathic central precocious puberty (ICPP) group and the premature thelarche alone (PT) group ($\bar{x}\pm s$)

项目 Item	特发性中枢 性早熟组 ICPP (n=70)	单纯性乳房 早发育组 PT (n=40)	t 值	P 值
FBG/ (mmol/L)	4.65±1.08	4.72±1.15	0.319	0.750
FINS/ (U/L)	13.24±2.54	11.10±2.49	4.281	<0.001
TC/ (mmol/L)	4.51±0.91	4.40±0.66	0.670	0.504
TG/ (mmol/L)	1.36±0.17	1.21±0.27	3.576	0.001
HDL-C/ (mmol/L)	1.37±0.30	1.34±0.28	0.517	0.606
LDL-C/ (mmol/L)	3.10±0.44	2.81±0.60	2.905	0.005
ApoA-I / (g/L)	1.24±0.18	1.25±0.17	0.286	0.776
ApoB/ (g/L)	0.78±0.19	0.71±0.14	2.034	0.044
Lp(a)/ (mg/L)	252.45±52.10	202.60±41.28	5.189	<0.001

3 讨论

近年来, 女童乳房早发育发生率逐渐上升, 根据发生原因可分为特发性中枢性性早熟和单纯性乳房早发育两类, 本质区别在于下丘脑-垂体-性腺轴是否提前启动, 主要以骨龄、生长速度和促性腺激素释放激素激发试验结果作为鉴别依据, 但区分两者的早期阶段较为困难^[9-10]。本研究选取的两组女童年龄、BMI 等一般资料无明显差异, 可避免研究结果受个体差异影响而出现偏倚。

青春期中发育过程中, 受负反馈作用和抑制性因素影响, 下丘脑刺激促性腺激素释放激素, 抑制其合成与分泌; 当中枢抑制解除后, 下丘脑-垂体-性腺轴功能激活, 致使促性腺激素释放激素大量分泌, 诱导 FSH、LH 合成, 调控生殖器官发育, 故性早熟女童体内的 FSH、LH 呈偏高状态^[11]。本研究中, 特发性中枢性性早熟组女童 FSH、LH、P、E₂ 和 PRL 水平均高于单纯性乳房早发育组, 与 YU 等^[12] 报道相似, 反映了特发性中枢性性早熟女童下丘脑-垂体-性腺轴功能的活化与启动, 但其自青春期前抑制静止状转变为青春期启动活化状, 具体激活机制尚未明确, 有待进一步探讨。

性早熟女童可能先出现性腺启动, 后出现摄食变化和体脂堆积, 继而诱发脂代谢改变^[13], 因此性早熟女童多伴有血清 TG 水平升高^[14]。还有研究指出, 中枢性性早熟女童存在明显脂代谢异常, 血清 TG 和 LDL-C 水平偏高, HDL-C 与 TC 的比值偏低^[15]。本研究结果显示, 特发性中枢性性早熟组女童 TG、LDL-C、ApoB 和 Lp(a) 水平均高于单纯性乳房早发育组, 与上述研究报道一致。此外, ARCARI 等^[16] 报道中枢性性早熟女童存在胰岛素抵抗。FURTADO 等^[17] 认为特发性中枢性性早熟女童多合并高胰岛素血症与胰岛素抵抗, 通过提高性激素生物利用度, 诱导硫酸脱氢表雄酮合成, 利于雌激素合成。本研究结果显示, 特发性中枢性性早熟组女童 FINS 水平高于单纯性乳房早发育组, 提示特发性中枢性性早熟女童与单纯性乳房早发育女童均出现高胰岛素血症, 而特发性中枢性性早熟女童程度更为严重。

性腺启动后雌激素水平上升, 加之饮食因素影响出现脂肪堆积, 诱发脂代谢异常和胰岛素分泌异常。提示糖脂代谢状况可能关系着性发育是否提前, 其具体机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] GANGAT M, RADOVICK S. Precocious puberty [J]. *Minerva Pediatric*, 2020, 72 (6): 491-500.
- [2] GOHIL A, EUGSTER E A. Delayed and precocious puberty: genetic underpinnings and treatments [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49 (4): 741-757.
- [3] HERAS V, CASTELLANO J M, FERNANDOIS D, et al. Central ceramide signaling mediates obesity-induced precocious puberty [J]. *Cell Metab*, 2020, 32 (6): 951-966.
- [4] 邢超, 徐来潮, 方益荣, 等. 绍兴市 2 所初中女生月经初潮年龄及影响因素 [J]. *预防医学*, 2017, 29 (2): 182-184.
XING C, XU L C, FANG Y R, et al. Menarcheal age of students in two secondary schools in Shaoxing City and its influencing factors [J]. *Prev Med*, 2017, 29 (2): 182-184.
- [5] 唐家彦, 黄娟, 黄连红, 等. 中枢性早熟女童血清 miR-125b 与维生素 D 联合检测的临床意义研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22 (9): 1047-1051.
TANG J Y, HUANG J, HUANG L H, et al. Clinical significance of combined detection of serum miR-125b and vitamin D in female children with central precocious puberty [J]. *Chin Gen Pract*, 2019, 22 (9): 1047-1051.
- [6] 孟凡顺, 湛丁艳, 吴宇, 等. 深圳市学龄女童膳食模式和性早熟的相关性研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41 (5): 738-742.
MENG F S, CHEN D Y, WU Y, et al. Study of relationship between dietary patterns and precocious puberty of school-age girls in Shenzhen [J]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41 (5): 738-742.
- [7] ALMUTLAQ N, O'NEIL J, FUQUA J S. Central precocious puberty in spina bifida children: guidelines for the care of people with spina bifida [J]. *J Pediatr Rehabil Med*, 2020, 13 (4): 557-563.
- [8] 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. 中枢性早熟诊断与治疗共识 (2015) [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53 (6): 412-418.
Chinese Society of Pediatrics, Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Diagnosis and treatment consensus on central precocious puberty (2015) [J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53 (6): 412-418.
- [9] 马晓宇, 倪继红, 杨露露, 等. GnRHa 治疗对特发性中枢性早熟和快速进展型早发育儿童的远期影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36 (1): 58-62.
MA X Y, NI J H, YANG L L, et al. Long-term effects of GnRHa on central precocious puberty or early and fast puberty children [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2020, 36 (1): 58-62.
- [10] 白敏, 韩宜姚, 李珍, 等. 醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢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.
BAI M, HAN Y Y, LI Z, et al. Therapeutic effect of triptorelin acetate on idiopathic central precocious puberty in girls and its effect on hormone levels of hypothalamus-pituitary-gonadal axis [J]. *Chongqing Med*, 2020, 49 (7): 1128-1131.
- [11] LIU S, ZHU X, WANG Y, et al. The association between vitamin D levels and precocious puberty: a meta-analysis [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33 (3): 427-429.
- [12] YU X, YANG X, ZHAO Y, et al. A comparison of the growth status, level of blood glucose, and lipid metabolism in small for gestational age and appropriate for gestational age girls with central precocious puberty: a retrospective study [J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10 (4): 783-789.
- [13] KLEIN K O, FREIRE A, GRYNGARTEN M G, et al. Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (10): 3660-3671.
- [14] DAYAL D, YADAV J, SEETHARAMAN K, et al. Etiological spectrum of precocious puberty: data from northwest India [J]. *Indian Pediatr*, 2020, 57 (1): 63-64.
- [15] RAMOS C O, CANTON A P M, SERAPHIM C E, et al. Anthropometric, metabolic, and reproductive outcomes of patients with central precocious puberty treated with leuprolide acetate 3-month depot (11.25 mg) [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34 (11): 1371-1377.
- [16] ARCARI A J, FREIRE A V, ESCOBAR M E, et al. One-year treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues does not affect body mass index, insulin sensitivity or lipid profile in girls with central precocious puberty [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32 (2): 181-186.
- [17] FURTADO C L M, IANNETTA R, FERRIANI R A, et al. Telomere length is not altered in girls with idiopathic central precocious puberty treated with a GnRH analog - leuprolide acetate [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36 (12): 1119-1123.

收稿日期: 2022-05-24 修回日期: 2022-07-06 本文编辑: 徐文璐