

# 临床与生化检测及超声检查在鉴别性早熟与乳房早发育中的应用

张婧 张晓 邓巍

**摘要 目的** 通过超声观察及相关激素水平的检测对女性性早熟(PP)与乳房早发育(PT)患儿进行鉴别诊断,为临床诊断提供证据。**方法** 本实验收集从2015~2016年因早期乳房增大(年龄<8岁)来笔者医院儿科就诊的女性患儿,按照诊断标准分为PP组与PT组。对所有患者进行乳房超声检查,并按照评判标准进行分级。同时检测两组间临床与各激素水平,进行组间比较。对差异性明显指标进行ROC分析。**结果** 本研究共纳入60例女性患儿,其中PP与PT患儿分别为30例。超声乳房分级与年龄、骨龄、乳腺芽直径、LH水平、FSH水平及E<sub>2</sub>水平呈正相关,但与骨龄和实际年龄无相关性。且PP与PT间乳房超声分级与乳房芽直径差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。比较两组间激素水平时发现,PP组患儿的基础LH与FSH、基础LH/FSH、LF与FSH峰值与LH/FSH峰值显著高于PT组患儿( $P < 0.05$ )。用ROC分析发现LH/FSH峰值比>0.25诊断PP的敏感度为100%且特异性为85%,基础LH>0.1的敏感度为72%且特异性为65%。两组间SHBG水平是唯一没有重叠的指标[PP:80.6(62.3~95.4)vs PT:114.5(107.6~121.5)]。kisspeptin、leptin与neurokinin B在两组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 乳房超声检查通过分级与乳房芽测量可有效评估女性性早熟患儿的乳房发育水平,但并不能鉴别PP与PT。研究发现SHBG浓度及LH/FSH峰值比可有效鉴别PP与PT,但kisspeptin、neurokinin B与leptin不足以鉴别PP与PT。

**关键词** 性早熟 乳房早发育 超声检查 性激素 神经肽

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.07.030

**Clinical and Laboratory Findings and Ultrasound Assessment in the Differential Diagnosis of Central Precocious Puberty and Premature The-larche.** Zhang Qian, Zhang Xiao, Deng Wei. Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

**Abstract Objective** The differential diagnosis of female precocious puberty (PP) and premature breast development (PT) was made by ultrasound and related hormone levels, so as to provide the basis for clinical diagnosis. **Methods** In this study, from 2015 to 2016 due to early breast enlargement (age < 8 years) to our hospital pediatric patients with children, according to the diagnostic criteria were divided into PP group and PT group. Ultrasonography was performed on all patients and graded according to the criteria. At the same time, the levels of clinical and hormones were compared between the two groups. ROC analysis was used to identify the significant differences. **Results** In this study, a total of 60 cases of female children, including PP and PT children were 30 cases. Ultrasonic breast grading was positively correlated with age, BA, BD, LH level, FSH level and E<sub>2</sub> level, but there was no correlation between BA/CA. There was no statistical difference between the breast ultrasound and the breast diameter ( $P < 0.05$ ). The levels of LH and FSH, basal LH/FSH, LF and FSH peak and LH/FSH peak in the PP group were significantly higher than those in the PT group ( $P < 0.05$ ). The ROC analysis found 100% sensitivity and 85% specificity for LH/FSH peak > 0.25 for diagnosis of PP, with a 72% sensitivity and a specificity of 65% for basal LH > 0.1 mIU/ml. The SHBG level was the only one that did not overlap [PP: 80.6 (62.3~95.4) vs PT: 114.5 (107.6~121.5)]. There was no significant difference in kisspeptin, leptin and neurokinin B between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Breast ultrasound by grading and measurement of breast buds can be effective in evaluating the development of female precocious puberty breast development, but can not identify PP and PT. The study found that SHBG concentration and peak ratio of LH/FSH can effectively identify PP and PT, but kisspeptin, neurokinin B and leptin is not enough to identify PP and PT.

**Key words** Precocious puberty; Premature thelarche; Ultrasonography; Sex hormone; Neuropeptide

性早熟(precocious puberty, PP)是指女童在8岁前下丘脑提前增加了促性腺激素释放激素(GnRH)

的分泌和释放,从而提前激活性腺轴功能,导致性腺发育和第二性征呈现<sup>[1]</sup>。PP将严重阻碍生长发育,并影响儿童心理健康,且与乳腺癌及代谢综合征等疾病密切相关<sup>[2]</sup>。乳房早发育(premature thelarche, PT)是指未伴有其他临床症状,骨龄与基础促性腺激

作者单位:430060 武汉大学人民医院儿科

通讯作者:张晓,副主任医师,电子信箱:herewego258@126.com

素处在青春前期水平的单纯乳房发育,且 PT 作为一种良性状态并不需要临床干预<sup>[3]</sup>。因此对 8 岁前乳房发育的女性患儿进行鉴别诊断,尽早鉴别出性早熟患儿并给予早期干预具有重要的临床意义。本实验将通过超声检查观察乳房发育水平,检测性激素含量及特殊激素(kisspeptin、neurokinin B 与 leptin)水平等 3 个层面对 PP 与 PT 进行鉴别诊断。

### 材料与方法

本实验收集从 2015~2016 年因早期乳房增大(年龄<8岁)来笔者医院儿科就诊的女性患儿。本实验已通过笔者医院伦理委员会的审查,且已获得患儿家属的知情同意。

本实验纳入单侧或双侧乳房 Tanner 评分≥2 的女性患儿。43 例女性患儿因不符合纳入标准被排除。其他排除标准包括:①随访发现乳房并没有进行性增大(排除乳房大小恢复者、误诊者及处在孤立性

肾上腺雄性激素增生期的患儿);②随访期间数据丢失者;③患有慢性疾病者、器质性疾病者、类固醇羟化酶缺乏症者或其他内分泌疾病者;④接受放疗或放疗的患儿。而在转诊时或 8 岁前被儿科内分泌医生诊断为性早熟的女性患儿,笔者对其进行进一步诊断。乳房 Tanner 分级≥2 且符合下列诊断指标的患儿被纳入到性早熟(PP)组:骨龄/实际年龄比>1, GnRH 检测中 LH 峰值>5IU/L 或基础 LH>1.1IU/L, 有阴毛及腋毛。若患儿只有乳房增大,骨龄≤实际年龄,LH 峰值<5IU/L, 随访期间乳房及骨龄没有进一步增加者纳入到乳房早发育组(PT)。本实验用(5~12)MHz 线性扫描探头对纳入患儿进行实时超声检测,且所有检测结果均由两名超声科医生汇总分析。笔者把超声乳房检测结果分成 5 个等级,具体依据见表 1。乳腺芽直径(BD)为超声影像下乳房纤维腺体回声区的最大直径。

表 1 乳腺超声分级的判断依据与女性乳房 Tanner 分期的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分级	Tanner 分期	超声分期
I	发育前期,仅有乳头突出	青春期前期;不明确的强回声极性组织
II	乳房萌出期,乳头隆起,乳房和乳晕单个小丘状隆起,乳晕增大	可触及乳晕下腺体升高;强回声极性结节及中心为星形或线性低回声区域
III	乳房、乳晕进一步增大,仍在同一丘状水平面上,乳晕色素增深	腺体明显增大及抬高;强回声腺体组织及中心为蛛网状的低回声极性区域
IV	乳头和乳晕突出于乳房丘面上,形成第二个小丘	瞬时乳晕丘状突起;乳晕周围低回声的纤维组织与明显的中央低回声结节及皮下脂肪组织
V	成熟期,乳房更大,乳晕与乳房回复到同一丘面上	乳房轮廓成熟;强回声腺体组织及皮下增加的脂肪组织,低回声中心结节消失

对符合纳入标准的患儿收集下列数据:乳房最早开始增大的时间、体重指数(BMI)、骨龄(BA)、骨龄/实际年龄比。并对所有患者进行促性腺激素释放素(GnRH)刺激试验,先静脉注射 GnRH(0.1mg)1min,之后在 30、60 及 90min 时抽取血液样本检测促黄体生成素(LH)峰值、卵泡生成素(FSH)峰值、LH/FSH 峰值比等指标。同时用化学荧光法检测基础 LH、基础 FSH、基础 LH/FSH 比值、促甲状腺激素(TSH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、性激素结合蛋白(SHBG)的水平。并用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清瘦素、神经激肽 B 和 kisspeptin(目录号:csb-e09143h, csb-el012373hu, cusabio)。

本实验用 SPSS 21.0 对所有数据进行整理分析。所有数据均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。计量资料采用独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 检验进行组

间差异性比较。用 Pearson 相关分析计算 BD、实际年龄、骨龄、LH、FSH 与乳房超声分级之间的相关性,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。对于 PP 与 PT 间差异性明显的指标进行 ROC 分析,并计算截点筛选出敏感度与特异性显著的指标。

### 结 果

本研究共纳入 60 例女性患儿,其中 PP 与 PT 患儿分别为 30 例。PP 组中患儿实际年龄与乳房初发育年龄都要大于 PT 组( $7.21 \pm 1.21$ 岁 vs  $6.62 \pm 1.38$ 岁,  $P = 0.062$ ;  $6.39 \pm 1.19$ 岁 vs  $6.27 \pm 1.64$ 岁,  $P = 0.473$ ),但两组间比较,差异并无统计学意义。PP 组中 3~7 岁的患儿有 14 例,7~8 岁的患儿有 19 例;而 PT 组中有 2 例患儿<3 岁,3~7 岁的患儿有 12 例,7~8 岁的患儿有 16 例,两组间年龄分布比较差异无统计学意义( $P = 0.072$ ),详见表 3。

所有纳入研究患儿的超声分级情况及激素水平见表2。60例患儿中超声乳房发育分级为I级的患儿有9例(15%);II级为24例(40%);III级为19例(31.7%);IV级为7例(11.7%);V级为1例(1.7%)。I级患儿中平均乳腺芽直径(BD)为0.5cm,II级为1.8cm,III级为2.9cm,IV级为3.9cm,V级为11.0cm。超声乳房分级与年龄( $P = 0.003$ , $r_s = 0.297$ );骨龄( $P = 0.008$ , $r_s = 0.237$ );乳腺芽直径( $P = 0.002$ , $r_s = 0.862$ );LH水平( $P = 0.001$ , $r_s = 0.477$ );FSH水平( $P = 0.001$ , $r_s = 0.497$ )及E<sub>2</sub>水平

( $P = 0.021$ , $r_s = 0.297$ )呈正相关,但与骨龄与实际年龄的差异无统计学意义( $P = 0.712$ )。说明乳房的超声分级与生长发育正相关,可直观的展现乳房的发育阶段。性早熟组中超声乳房发育分级为I级的患儿有3例,II级为13例,III级为8例,IV级为5例,V级为1例,而乳房早发育组中I级的患儿有6例,II级为11例,III级为11例,IV级为2例,两组间比较差异并无统计学意义( $P = 0.103$ ),提示单纯判断乳房发育状态并不能有效鉴别PP与PT,见表3。

表2 所有纳入研究患者的超声分级情况及激素水平

指标	I (n=9)	II (n=24)	III (n=19)	IV (n=7)	V (n=1)	P
CA(月)	96.3 ± 12.7	97.1 ± 12.9	98.9 ± 24.6	113.2 ± 12.7	105	0.003
BA(月)	99.8 ± 16.4	106.3 ± 12.8	105.9 ± 25.0	114.7 ± 11.7	123.1	0.008
BD(cm)	0.5 ± 0.2	1.8 ± 0.4	2.9 ± 0.6	3.9 ± 0.6	11	0.000
BA - CA(月)	2.5 ± 12.9	8.7 ± 9.9	5.4 ± 8.5	3.3 ± 10.8	17.6	0.684
LH(mIU/ml)	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.4	0.7 ± 0.5	2.2	0.000
FSH(mIU/ml)	1.7 ± 0.5	2.9 ± 3.0	3.5 ± 2.1	3.8 ± 1.3	6.5	0.000
E <sub>2</sub> (pg/ml)	16.3 ± 9.6	18.4 ± 9.7	24.3 ± 20.1	25.1 ± 14.7	86.0	0.014

CA. 实际年龄;BA. 骨龄;BD. 乳腺芽直径(基于超声测量结果);BA - CA. 骨龄与实际年龄的差异;LH. 促黄体生成激素;FSH. 卵泡刺激素;  
E<sub>2</sub>. 雌二醇

表3 比较PT与CPP患儿的临床检测、体格检测与实验室检测结果

指标	PP(n=30)	PT(n=30)	P
实际年龄(年)	7.21 ± 1.21	6.62 ± 1.38	0.062
乳房发育时间(年)	6.39 ± 1.19	6.27 ± 1.64	0.473
BMI SDS	0.42 ± 1.32	0.31 ± 0.83	0.423
骨龄(年)	8.93 ± 1.63	7.13 ± 1.64	0.000
BA/CA	1.25 ± 0.23	1.03 ± 0.18	0.000
超声检查分级	2.5 ± 1.2	2.7 ± 0.8	0.103
乳腺芽直径(cm)	2.7 ± 2.1	2.4 ± 0.7	0.473
基础LH(mIU/ml)	0.95 ± 1.12	0.17 ± 0.33	0.000
基础FSH(mIU/ml)	3.21 ± 1.65	1.63 ± 0.75	0.000
基础LH/FSH	0.29 ± 0.35	0.15 ± 0.45	0.000
LH峰值(mIU/ml)	14.02 ± 12.11	2.32 ± 1.28	0.000
FSH峰值(mIU/ml)	14.12 ± 5.02	11.75 ± 5.96	0.045
LH/FSH峰值	1.21 ± 1.02	0.21 ± 0.11	0.000
E <sub>2</sub> (pg/ml)	18.79 ± 17.9	23.87 ± 20.1	0.243
TSH(mIU/ml)	2.5 ± 0.4	2.6 ± 0.5	0.876
SHBG(mmol/ml)	80.6 ± 16.8	114.5 ± 12.2	0.005
kisspeptin(ng/ml)	1.21 ± 0.4	0.96 ± 0.7	0.121
leptin(pg/ml)	2.64 ± 1.2	2.65 ± 1.3	0.723
neurokinin B(pg/ml)	121.8 ± 11.3	101.2 ± 14.3	0.652

PP. 性早熟;PT. 乳房早发育;BMI. 体重指数;SDS. 标准偏差值;  
TSH. 促甲状腺激素;SHBG. 性激素结合球蛋白;kisspeptin. 吻素;leptin. 瘦蛋白;neurokinin B. 神经激肽

发现,PP组患儿的BMI SDS高于PT组,但两组间差异无统计学意义( $P = 0.423$ )。相反PP组患儿的BA与BA/CA比值显著高于PT组( $P < 0.05$ )。比较两组间激素水平时发现,PP组患儿的基础LH与FSH、基础LH/FSH、LF与FSH峰值与LH/FSH峰值显著高于PT组患儿( $P < 0.05$ ),见表3。用ROC曲线分析差异性显著的指标时发现LH/FSH峰值比(AUC = 0.971, $P = 0.000$ ),基础FSH(AUC = 0.759, $P = 0.001$ )与基础LH(AUC = 0.698, $P = 0.006$ )的曲线下面积最大。截点分析显示,LH/FSH峰值比>0.25诊断PP的敏感度为100%且特异性为85%,基础FSH>1.8的敏感度为70%且特异性为65%,基础LH>0.1的敏感度为72%且特异性为65%,FSH峰值>9.2的敏感度为82%且特异性为40%,基础LH/FSH>0.075的敏感度为61%且特异性为62%,见表4。

比较两组间患儿的SHBG发现,PP组的SHBG水平显著低于PT组( $P = 0.005$ ),且两组间SHBG水平是唯一没有重叠的指标[PP:80.6(62.3~95.4)vs PT:114.5(107.6~121.5)]。但比较两组间的E<sub>2</sub>与TSH水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。kisspeptin、leptin与neurokinin B在两组间比较,差异

比较PP组与PT组患儿的临床与体格检查指标

无统计学意义( $P > 0.05$ )，见表3。两组中 neurokinin B 水平与基础 LH、基础 FSH、FSH 峰值、kisspeptin 与 leptin 间无相关性( $P > 0.05$ )。

表4 通过ROC分析PT与CPP患儿中差异显著的实验室检测指标

指标	ROC 面积	SD	P	截点	敏感度(%)	特异性(%)
基础 LH(mIU/ml)	0.698	0.068	0.006	>0.1	72	65
基础 FSH(mIU/ml)	0.759	0.072	0.001	>1.8	70	65
FSH 峰值(mIU/ml)	0.652	0.074	0.027	>9.2	82	40
基础 LH/FSH	0.589	0.081	0.210	>0.075	61	62
LH/FSH 峰值	0.971	0.031	0.000	>0.25	100	85

LH. 促黄体生成激素; FSH. 卵泡刺激素

## 讨 论

女性性早熟儿童在乳房发育初期应尽早与乳房早发育鉴别，并积极给予干预防止晚期并发症的发生。基于以上目的，临幊上常采用多种生化检测、生长发育随访、骨龄测量及影像学检查等方法进行鉴别诊断。然而到目前为止并没有哪一种诊断方法可以明确地区分两者。本实验用乳房超声检查、常规激素检测及相关激素检测等3个层面进行组间比较，力求为临床诊断提供新证据。

临幊上 Tanner 分级常用来评估正常青春期女性儿童乳房发育水平<sup>[4]</sup>。但此分级法主要基于主观描述，并没有参考超声检查等客观数据，因此在肥胖儿童很容易误诊。乳房超声检查操作简单便捷，可以有效评估乳房纤维腺体增殖水平，进而对乳房发育进行直观且定量分级。本实验用 García 等的分级方法对研究儿童的乳房分级，发现分级结果与乳腺芽直径、年龄、骨龄和激素水平呈正相关。Calcaterra 等<sup>[5]</sup>报道过乳房超声分级与乳房体积呈正相关，但乳房体积测量较为复杂，还需要考虑乳房形态学变化，不如乳腺直径测量简单方便，且本实验证实乳腺发育等级与乳腺芽直径会随着儿童的发育逐渐增大。但比较 PP 与 PT 的超声分级与乳腺芽直径发现两者间比较，差异无统计学意义。说明评估乳房发育程度并不能有效鉴别下丘脑-垂体-性腺激活引起的乳房加速增殖与特发性乳房增大。

体侧指标一直是鉴别 PP 与 PT 的常规检测指标。Kilic 等<sup>[1]</sup>发现 PP 组患者的骨龄、身高 SDS、体重 SDS、BMI 及 BMI SDS 明显高于 PT 组。本实验发现两组间只有骨龄与骨龄/实龄比有差异，这可能与样本大小及患儿种族差异有关。Prete 等<sup>[6]</sup>发现 2% 的 PP 患儿在 3 岁前发病，38% 的患儿在 3~7 岁间发病且 67% 的患儿在 7~8 岁发病，本实验中两组的年

龄分布比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，说明基于发病年龄并不能鉴别 PP 与 PT。

检测下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴激素变化是诊断 PP 的常规方法。基础 LH 水平是判断青春期阶段的敏感度指标，但其诊断率较低，Lee 等<sup>[2]</sup>的研究发现有 55.6% 的 PP 患者基础 LH < 0.1IU/L 且对 GnRH 测试不敏感。但很多研究发现基础 LH 水平可有效鉴别 PP 与 PT，当基础 LH > 0.1IU/L 时其敏感度为 56.4%~94.7%，特异性为 64%~88.4%<sup>[7]</sup>。Suh 等<sup>[3]</sup>发现基础 LH > 0.22IU/L 时其敏感度为 87.8%，但特异性只有 20.9%，且发现基础 LH 水平与 GnRH 刺激后 LH 水平呈正相关( $r = 0.79$ )<sup>[8]</sup>。本实验中 PP 组的基础 LH 显著高于 PT 组，通过 ROC 分析发现基础 LH > 0.1IU/L 诊断 PP 的敏感度为 72%，特异性为 65%，进而再一次明确了基础 LH 在诊断 PP 中的价值。很多研究中，基础 LH/FSH 比的诊断价值备受争议。Lee 等<sup>[2]</sup>认为基础 LH/FSH 只能用来初筛 PP 患者，而有些研究发现基础 LH/FSH > 0.04 的敏感度为 54.4% 但特异性高达 93.7%<sup>[9]</sup>。本研究中发现 PP 组的基础 LH/FSH 显著高于 PT 组，但 ROC 分析发现其诊断能力较弱。GnRH 刺激下的 LH/FSH 峰值比一直被认为是诊断 PP 最可靠的指标。而有研究发现，LH/FSH 峰值 > 0.66 的敏感度为 96%，而特异性高达 100%，而本研究中 LH/FSH 峰值 > 0.25 的敏感度高达 100% 且特异性为 85%<sup>[10]</sup>。LH/FSH 峰值比的诊断价值毋庸置疑，但其截点还需要进一步研究。本研究中基础 FSH 与 GnRH 刺激下的 FSH 峰值并不是诊断 PP 的可靠指标。Pasternak 等<sup>[11]</sup>发现基础 FSH > 2.25IU/L 诊断 PP 的敏感度为 76%，特异性为 73%。本研究中基础 FSH > 1.9IU/L 的敏感度为 70%，特异性为 65%，而 FSH 峰值 > 9.2% 的敏感度为 82%，特异性只有

40%。尽管 ROC 分析发现基础 FSH 与 FSH 峰值是重要的变量,但因为较低的特异性限制了其在诊断 PP 中的应用价值。

本实验最有临床意义的是发现是 PP 组患儿中 SHBG 水平明显低于 PT 组,且两组间没有重叠。血液循环中的 SHBG 与雄激素水平负相关,且青春期前一直保持恒定水平但青春期后显著降低<sup>[12]</sup>。本实验虽然没有常规检测雄激素水平,但笔者可推测 PP 患儿中 SHBG 降低是由雄激素的增高引起的。本实验中 4 例接受 SHBG 检测的女性患儿雄激素水平较高并处在 Tanner 评分 2 级且长有阴毛。

kisspeptin、neurokinin B、dynorphin 是与 GnRH 释放相关的神经肽,病统称为 KNDy 神经肽<sup>[13]</sup>。已有研究证明 KNDy 神经肽参与 LH 脉冲式释放<sup>[14]</sup>。KNDy 的发现使我们完善了对 GnRH 脉冲式释放机制的理解并因此帮助我们明确了哺乳动物中青春期的开始时间<sup>[15]</sup>。leptin 是一种抑制食欲的脂肪素,leptin 产生与脂肪组织,并与 BMI 有明显的关联。leptin 在下丘脑-垂体-性腺轴的成熟中扮演重要的角色,并参与及管理女性儿童中 PP 的发生、发展。有研究<sup>[16]</sup>发现女性 PP 患儿中 leptin 的含量略高于正常儿童,但男性 PP 患儿与正常儿童间没有差异。本实验中对比 PP 组与 PT 组患儿的 KNDy 与 leptin 发现两组间比较,差异无统计学意义,说明三者虽然参与 PP 的形成,但不足以作为鉴别 PP 与 PT 的依据。

综上所述,乳房超声检查通过分级与乳房芽测量可有效评估女性性早熟患儿的乳房发育水平,但并不能鉴别早期性早熟与乳房早发育。本研究通过 ROC 分析发现 GnRH 刺激后的 LH/FSH 峰值比可有效鉴别 PP 与 PT,LH/FSH 峰值比 >0.25 时其诊断的敏感度为 100%,特异性为 85%,且 SHBG 浓度作为 PP 与 PT 间唯一没有重叠的指标可用来鉴别 PP 与 PT。kisspeptin、neurokinin B 与 leptin 虽然参与 PP 的发生、发展,但三者不足以鉴别 PP 与 PT。

#### 参考文献

- Kilic A, Durmus MS, Unuvar E, et al. Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: preponderance in 7–8 years of age [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2012, 4(4):208–212.
- Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, et al. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2013, 18(4):196–201.
- Suh J, Choi MH, Kwon AR, et al. Factors that predict a positive response on gonadotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosing central precocious puberty in girls [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2013, 18(4):202–207.
- Bock K, Duda VF, Hadji P, et al. Pathologic breast conditions in childhood and adolescence: evaluation by sonographic diagnosis [J]. J Ultrasound Med, 2005, 24(10):1347–1354, 1356–1357.
- Calcaterra V, Sampaolo P, Klerys C, et al. Utility of breast ultrasonography in the diagnostic work-up of precocious puberty and proposal of a prognostic index for identifying girls with rapidly progressive central precocious puberty [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 33(1):85–91.
- Prete G, Couto-Silva A C, Trivin C, et al. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors [J]. BMC Pediatr, 2008, 8:27.
- Lee HS, Park HK, Ko JH, et al. Utility of Basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls [J]. Horm Metab Res, 2012, 44(11):851–854.
- Neely EK, Wilson DM, Lee PA, et al. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty [J]. J Pediatr, 1995, 127(1):47–52.
- Supornsilchai V, Hiranrat P, Wacharasindhu S, et al. Basal luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio in diagnosis of central precocious puberty [J]. J Med Assoc Thai, 2003, 86 (Suppl 2):S145–S151.
- Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, et al. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71(5):1251–1258.
- Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, et al. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(2):295–299.
- Elmlinger MW, Kuhnel W, Ranke MB. Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults [J]. Clin Chem Lab Med, 2002, 40(11):1151–1160.
- Goodman RL, Lehman MN, Smith JT, et al. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B [J]. Endocrinology, 2007, 148(12):5752–5760.
- Hu G, Lin C, He M, et al. Neurokinin B and reproductive functions: "KNDy neuron" model in mammals and the emerging story in fish [J]. Gen Comp Endocrinol, 2014, 208:94–108.
- Merkley CM, Porter KL, Coolen LM, et al. KNDy (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin) neurons are activated during both pulsatile and surge secretion of LH in the ewe [J]. Endocrinology, 2012, 153(11):5406–5414.
- Verrotti A, Basciani F, Trotta D, et al. Serum leptin levels in girls with precocious puberty [J]. Diabetes Nutr Metab, 2003, 16(2):125–129.

(收稿日期:2016-11-13)

(修回日期:2016-11-16)