

## · 论著 ·

## 血清胰岛素样生长因子-1联合性激素在RPP女童中的早期诊断价值\*

王莉君\* 刘晶 李强

周口市妇幼保健院(市儿童医院)临床基因扩增实验室(河南周口 466000)

**【摘要】目的** 探讨血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)联合性激素在将快进展型青春期(RPP)女童中的早期诊断价值。**方法** 将2021年3月至2023年3月期间于我院就诊的43例RPP女童作为观察组,将同期于我院接受健康体检的健康女童41例作为对照组。对两组的年龄、体重、身高、出生史资料、性激素水平以及血清IGF-1水平进行对比,并绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析IGF-1、黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)在RPP女童中的诊断价值。**结果** 两组年龄、出生史相关资料、父母矮身材情况、母亲孕期疾病史的等一般资料组间比较差异无统计学意义( $P < 0.05$ );观察组患儿体重、身高水平均较对照组高( $P < 0.05$ );与对照组相比,观察组血清IGF-1、LH以及FSH水平更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清IGF-1、LH、FSH与联合诊断RPP的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)值分别为0.764、0.673、0.768、0.884,与单一指标诊断比较,联合诊断ROC曲线的AUC值更高( $P < 0.05$ ), IGF-1 246.69  $\mu\text{g/L}$ 、LH 0.595 U/L、FSH 2.94 U/L为预测RPP的最佳截断值。**结论** 血清IGF-1、LH和FSH在RPP女童中处于较高水平,且IGF-1、LH、FSH水平联合检测对RPP女童的早期预测价值较高,有望成为早期RPP的临床诊断指标。

**【关键词】** 血清胰岛素样生长因子-1; 促卵泡生成素; 促卵泡生成素; 快进展型青春期

**【中图分类号】** R446.11

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 2020年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200764)

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.046

## Early Diagnostic Value of Serum Insulin-like Growth Factor-1 Combined Sex Hormone in Girls with RPP\*

WANG Li-jun\*, LIU Jing, LI Qiang.

Clinical Gene Amplification Laboratory, Zhoukou Maternal and Child Health Hospital (Children's Hospital), Zhoukou 466000, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To investigate the value of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) combined with sex hormones in early diagnosis of rapidly-progressive puberty (RPP) girls. **Methods** A total of 43 RPP girls who received medical treatment in our hospital from March 2021 to March 2023 were selected as the observation group, and 41 healthy girls who received physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Age, weight, height, birth history, sex hormone levels and serum IGF-1 levels were compared between the two groups, and receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the diagnostic value of IGF-1, luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in RPP girls. **Results** There was no significant difference between the two groups in age, birth history, short stature of parents and maternal disease history during pregnancy ( $P < 0.05$ ). The weight and height of children in observation group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the serum levels of IGF-1, LH and FSH in the observation group were higher, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The area under curve (AUC) values of serum IGF-1, LH, FSH and combined diagnosis RPP were 0.764, 0.673, 0.768 and 0.884, respectively, and the AUC value of combined diagnosis ROC curve was higher than that of single indicator diagnosis ( $P < 0.05$ ). IGF-1 246.69  $\mu\text{g/L}$ , LH 0.595 U/L, FSH 2.94 U/L were the best cut-off values for predicting RPP. **Conclusion** Serum IGF-1, LH and FSH levels are high in RPP girls, and the combined detection of IGF-1, LH and FSH levels has a high value in the early prediction of RPP girls, and is expected to become a clinical diagnostic indicator for early RPP.

**Keywords:** Serum Insulin-like Growth Factor-1; Follicle-stimulating Hormone; Follicle-stimulating Hormone; Fast-progressing Puberty

青春期生殖能力趋于成熟的重要阶段,在此阶段内儿童的生理、内分泌、心理和行为处于突变状态,各项生理功能日趋完善。按照青春期的进展速度可将其划分为慢进展型和快进展型,其中快进展型青春期(RPP)可引起骨骼成熟加速、性发育进程加速,最终导致患儿出现生理和心理的功能性障碍,影响其正常生活<sup>[1]</sup>。现阶段,临床上对RPP患儿常采用的诊断方式有骨龄生长速率监测、子宫B超检查、性激素激发试验等,但部分患儿对持续的检查 and 生长检测存在排斥,依从性较差,而性激素激发试验可能存在“点火效应”,临床使用具有一定的限制。故上述监测手段在RPP预警反面效果不理想,容易使患儿错过最佳的干预时机,对其生长发育情况产生影响。故探寻一种更为有效且接受度高的预警指标具有重要意义。既往研究发现,血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)可对机体的生长和生殖系统的发育进行调控,可作为青春期启动的信号指标,或能够成为RPP的预警指标<sup>[2-3]</sup>。基于此,本研究对IGF-1、性激素在女童RPP早期预警中的应用价值进行探究,旨在为临床诊断方案的优化提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将2021年3月至2023年3月期间来我院就诊的43例RPP女童作为研究组。

纳入标准:符合《中枢性性早熟诊断与治疗共识》<sup>[4]</sup>中RPP的诊断标准,且体格检查发现有第二性征(乳房结节)出现;来院就诊时盆腔B超提示卵巢、子宫容积增大明显者;年龄范围8~9岁;就诊时的骨龄检查提示实际年龄和骨龄相仿。排除标准:存在先天性甲状腺功能异常、中枢神经系统障碍等刺激引起的第二性征出现;存在小青春期病史者。另选取同期于我院接受健康体检的健康女童41例作为对照组。纳入标准:体质量和身高在同龄、同种族女童 $\pm 1\text{SD}$ 范围内;未见第二性征发育;排除标准:合并感染性疾病者;伴有甲状腺功能减退、子宫卵巢发育异常、恶性肿瘤、等器质性病变者;存在小青春期病史者。本研究已取得患儿家属知情同意并签署书面知情同意书,且经我院医学伦理委员会审批通过。

**1.2 方法** 嘱受试者空腹,于上午8:00~9:00期间留取静脉血液标本3mL,离心(转速:3000r/min,离心时间10min)后留取上层清液,并保存于-80℃环境中。选择全自动化学发光免疫分析仪

**【第一作者】** 王莉君,女,主管技师,主要研究方向:医学检验。E-mail: 18839411990@163.com

**【通讯作者】** 王莉君

(西门子(美国), 型号: ADVIA Centaur XPT)对两组患儿的血清IGF-1、黄体生成素(LH)以及促卵泡生成素(FSH)水平进行检测。检测流程严格遵照说明书进行, 并定期对检测仪器进行质控检测。

**1.3 观察指标** 对两组患者血清IGF-1水平、基础LH和FSH水平进行比较, 并对IGF-1水平、基础LH和FSH预测RPP以及联合预测情况进行ROC曲线分析。

**1.4 统计学方法** 本研究选择SPSS 22.0软件对数据进行统计学处理, 计数资料(出生方式、喂养方式、以及父母矮身材情况)以例数和百分率[n(%)]描述, 采用 $\chi^2$ 检验, 计量资料(年龄、体重、血清IGF-1、LH和FSH水平等)均符合正态分布, 用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间对比采用独立样本t检验,  $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。使用ROC曲线分析IGF-1水平、LH和FSH对RPP的预测价值, 曲线下面积(AUC) $> 0.7$ 代表预测价值良好。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料对比** 两组年龄、出生史相关资料、父母矮

**表1 两组一般资料对比 (/n)**

指标	观察组(n=43)	对照组(n=41)	$\chi^2/t$	P
年龄(岁)	8.52±0.44	8.46±0.42	0.639	0.524
体重(kg)	30.12±2.66	25.64±2.72	7.627	<0.001
身高(cm)	35.80±3.51	127.94±3.86	9.750	<0.001
出生史资料				
出生体重(kg)	3.21±0.54	3.24±0.34	0.306	0.760
出生方式				
剖宫产(例/%)	26(60.47)	23(56.10)	0.165	0.685
顺产(例/%)	17(39.53)	18(43.90)		
母亲孕期疾病史				
有(例/%)	4(9.30)	1(2.44)	0.753	0.386
无(例/%)	39(92.70)	40(97.56)		
父母矮身材情况				
母亲偏矮	7(16.28)	8(19.51)	1.330	0.722
父亲偏矮	10(23.26)	9(21.95)		
父母双方均偏矮	7(16.28)	8(19.51)		
父母双方均偏高	9(20.93)	5(12.20)		
父母双方身高均正常	10(23.26)	11(26.83)		

注: 父母的身高情况的判断参考《中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线》, 表中百分率经四舍五入处理。

身材情况、母亲孕期疾病史的等一般资料组间比较差异无统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患儿体重、身高水平均较对照组高( $P < 0.05$ ), 见表1。

**2.2 两组血清IGF-1、LH和FSH水平对比** 与对照组相比, 观察组血清IGF-1、LH以及FSH水平更高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表2。

**2.3 IGF-1、LH、FSH以及联合诊断的ROC曲线分析** 通过ROC曲线分析IGF-1、LH、FSH以及三种血清指标联合诊断RPP的价值, 血清IGF-1的 ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.764, 最佳截断值为246.69 $\mu$ g/L, 该界值下的敏感度和特异度分别为0.721、0.756; 血清LH ROC曲线的 AUC为0.673, 最佳截断值为0.595 U/L, 该界值下的敏感度和特异度分别为0.605、0.732; 血清FSH ROC曲线的 AUC为0.884, 最佳截断值为2.94 U/L, 该界值下的敏感度和特异度分别为0.791、0.683; 三种血清指联合标诊断的ROC曲线的 AUC值为0.884, 与单一指标诊断比较, 联合诊断ROC曲线的 AUC值更高( $P < 0.05$ ), 见表3、图1。

**表2 两组血清IGF-1、LH和FSH对比**

组别	IGF-1( $\mu$ g/L)	LH(U/L)	FSH (U/L)
观察组(n=43)	254.08±5.01	0.61±0.04	3.00±0.05
对照组(n=41)	248.98±15.29	0.51±0.17	2.76±0.13
t	2.034	3.671	11.066
P	0.047	0.001	0.000

**表3 IGF-1、LH、FSH以及联合诊断效能**

指标	AUC值	SE	P值	截断值	95%CI	特异度	敏感度
IGF-1	0.764	0.052	<0.001	246.69 $\mu$ g/L	0.663 - 0.866	0.756	0.721
LH	0.673	0.059	0.006	0.595 U/L	0.557 - 0.789	0.732	0.605
FSH	0.768	0.051	<0.001	2.94 U/L	0.668 - 0.869	0.683	0.791
联合	0.884	0.035	<0.001	0.815-0.953	0.947	0.732	0.884

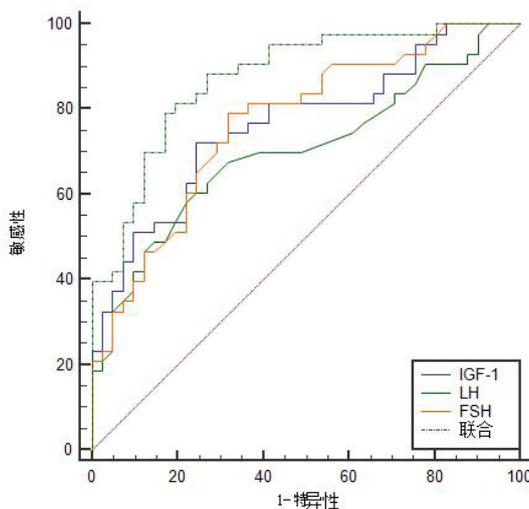


图1 IGF-1、LH、FSH以及三者联合诊断的ROC曲线

### 3 讨论

青春期在人类的生长发育过程中占有重要地位,该时期的启动以及进展过程是复杂程度较高的神经内分泌过程,第二性征的出现是青春期启动的标志,月经初潮的出现提示女性生殖系统的发育走向成熟。在社会经济水平、环境等因素的作用下,儿童青春期的启动、月经初潮年龄逐渐提前,导致该现象的主要病理原因为性发育进程过快、性早熟。RPP是性发育异常的类型之一,此类患儿的发育进程快,可在短期内出现骨龄快速增加和生长加速,使骨垢板愈合提前,干预不及时可最终导致成年身高受影响<sup>[5]</sup>。现阶段,随着促性腺激素释放激素类似物(GnRH-A)的推广,部分性早熟儿童的治疗已取得较大进展,但如何进行青春期进程的早期有效预警仍是亟待解决的难题。目前,临床上常用的诊断方式包括子宫B超、骨龄监测以及性激素激发试验,其中性激素激发试验的使用具有一定的限制,在临床推广过程中存在一定的局限性,而子宫B超、骨龄监测的使用可受患儿依从性的限制。临床上RPP的早期诊断工作的开展受到受限,增加RPP患儿错过最佳治疗时机的风险。故探究一种准确度高、易于接受的早期诊断方式对RPP患儿的诊疗和预后具有重要临床意义。

FSH和LH的本质均为糖蛋白,源于垂体前叶的嗜碱性细胞,二者分别作用于相应受体,共同促进雌激素的生成和分泌、卵泡的发育以及成熟卵子的排出。在青春期以前,儿童的下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)相对静止,其体内的FSH和LH处于低表达状态,当儿童的机体发育进入青春期时,其HPG被唤醒,GnRH的生成随之增加,进入增加FSH和LH的分泌。既往的研究发现,性激素基础水平的上升在中枢性性早熟患儿的诊断中特异性较高<sup>[6]</sup>。高水平的性激素可使儿童出现乳腺、外阴发育,阴道分泌物增加,推进青春期的进展。有研究表明,IGF-1水平可随着HPG功能的启动而上升,同时,IGF-1对生长轴和性腺轴具有双向调控作用,可导致青春期提前启动,加速青春期的进展<sup>[7]</sup>。本研究对IGF-1、性激素LH和FSH在RPP女童中的表达情况进行分析,以期对RPP的早期诊断提供新方向。

在本研究中,观察组患儿身高和体重水平较对照组水平高,这可能与RPP女童的体内激素分泌旺盛,脂肪存储增加,生长速率加快有关。同时,与对照组相比,观察组血清IGF-1、LH以及FSH水平明显均较高,提示在RPP女童中,血清IGF-1、LH、FSH表达活跃。可能是因为IGF-1能够对下丘脑的促性腺激素释放激素(GnRH)神经元产生作用,促进血清LH、FSH的表达,当高水平的LH、FSH作用于卵巢和子宫后,促性腺激素的生成增加,可加速子宫卵巢的发育,最终推进青春期的进展。同时,IGF-1能够使雌二醇对LH产生的负反馈作用进行抑制,使LH的生理功能进一步强化,导致青春期的进展速度加快<sup>[8-9]</sup>。因此,血清IGF-1的高表达可能是RPP早期诊断的重要标志。张丹丹等学者在其研究中对700余名在遗传代谢科就诊的女童的临床资料进行分析发现,IGF-1在RPP女童中的表达显著高于正常未发育的女童<sup>[10]</sup>。结合本研究结果,推测将IGF-1作为RPP女童的早期诊断表示,评估其青春期进展速度是可行的。

华晓星等学者通过多因素Logistic回归分析发现,血清LH、IGF-1是性早熟快速进展的早期危险因素,血清LH、IGF-1可以作为女童性早熟进展快慢的早期预测指标<sup>[11]</sup>。本研究对血清IGF-1、LH、FSH以及联合诊断进行ROC曲线分析发现,血清IGF-1、

LH、FSH三者联合诊断的AUC值较三者单独诊断的AUC值更高。提示联合诊断在RPP女童早期诊断中的价值更高,可用于该疾病的临床早期诊断,为疾病治疗提供指导。

本研究虽得出了相关结果,但仍存在一定的局限性。首先,本研究为单中心的小样本研究,研究对象均来自同一地区,同一种族,研究结果可能存在一定的偏倚;其次,本研究的研究时间较短,患儿的远期生长发育数据相对缺乏;此外,入组的样本均为女性儿童,男性RPP儿童的早期诊断方法尚需进一步探究。目前,诊断RPP的相关方式尚处于探索阶段,在后期的研究中,应当对研究设计进行进一步完善,并扩大研究样本,延长随访观察时间,进一步验证GF-1、LH和FSH在RPP女童早期诊断中的应用价值。

综上所述,血清IGF-1、LH和FSH在RPP女童中处于较高水平,且IGF-1、LH、FSH水平联合检测对RPP女童的早期预测价值较高,有望成为早期RPP的临床诊断指标。

### 参考文献

- [1]陈平平.早期预测女童RPP的探索及GnRha治疗初潮后ICPP/RPP的临床观察[D].苏州大学,2022.
- [2]田华,吴济桦,许小花.快进展型青春期女童血清IGF-1,DHEAS,AMH水平变化及临床意义[J].中国医师杂志,2021,23(12):1866-1868.
- [3]张建,周红娟,吴艳.中枢性性早熟女童身体质量指数与骨龄、胰岛素样生长因子1、血清25-羟维生素D的相关性分析[J].安徽医药,2023,27(12):2452-2455.
- [4]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.
- [5]孙玉晶,宋方,赵汉庆.亮丙瑞林联合rhGH对快进展型青春期女童骨龄发育的影响[J].中外医疗,2023,42(19):25-28.
- [6]陈瑾,林蕴,王英姿,等.基础性激素水平和盆腔B超检测对快进展型中枢性性早熟患儿的预测价值[J].浙江医学,2022,44(21):2269-2273.
- [7]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.
- [8]Papadimitriou A.,Marakaki C.,Papadimitriou D.T.Growth variations with opposite clinical outcomes and the emerging role of IGF-1[J].Trends Endocrinol Metab,2022,33(5):359-370.
- [9]刘华,张梦莹,宋庆.晨血促黄体生成素联合胰岛素样生长因子1对儿童青春期启动的筛查效能[J].中国学校卫生,2022,43(9):1383-1387.
- [10]张丹丹,谢蓉蓉,吴海琪,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.
- [11]华晓星,江莲英.血清黄体生成素、胰岛素样生长因子-1、硫酸脱氢表雄酮在女童快速进展型中枢性性早熟早期评估中的应用价值[J].吉林医学,2022,43(4):949-951.

(收稿日期:2024-01-25)

(校对编辑:翁佳鸿)