

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)

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

通信作者:傅君芬,浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,杭州 310052, Email: fjf68@zju.edu.cn; 罗小平,华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科,武汉 430030, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 随着对儿童中枢性性早熟发病机制、流行病学以及临床谱系认识的不断深入,如何对该病进行正确的评估、诊断和治疗日益引起儿科临床医生的关注。促性腺激素释放激素类似物是中枢性性早熟治疗的标准药物,但治疗的目的、方法、监测需进一步规范。现由中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组和中华儿科杂志编辑委员会组织有关专家讨论,在参考国内外最新研究成果和诊疗指南的基础上,结合国内的临床经验,制订中枢性性早熟诊断与治疗专家共识。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2701900);浙江省科技厅重点研发项目(2020C03121)

Expert consensus on the diagnosis and treatment of central precocious puberty(2022)

The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Fu Junfen, Department of Endocrinology, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China, Email: fjf68@zju.edu.cn; Luo Xiaoping, Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)是由于下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA)功能提前启动、促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)增加,导致性腺发育并分泌性激素,使内、外生殖器发育和第二性征呈现,可导致患儿生长潜能受损及心理健康受影响。不同种族 CPP 的发病率和患病率各不相同,但全球多国均呈现青春发育启动年龄提前, CPP 发病率逐年提高的趋势^[1-4]。随着对疾病的进一步认识和深入了解,亟需对 CPP 诊治过程中发现的问题和误区进行新一轮的梳理和阐明,中华医学

会儿科学分会内分泌遗传代谢学组和中华儿科杂志编辑委员会组织专家进行讨论,历时近 2 年,对“中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)”进行了新的修订^[5],希望能对 CPP 的规范化诊疗提供指导。

一、CPP 的诊断

(一)诊断标准

根据患儿出现性征的时间、症状、体征及实验室检查结果诊断性早熟,由于青春发育启动年龄呈现普遍提前趋势,此次将女童性早熟诊断年龄进行了重新界定。在确定患儿为性早熟后,再根据 HPGA 功能是否提前启动分为中枢性性早熟(GnRH 依赖性、真性、完全性性早熟)、外周性性早

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220802-00693

收稿日期 2022-08-02 本文编辑 苗时雨

引用本文: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专家共识(2022) [J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(1): 16-22. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220802-00693.



中华医学会儿科学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



熟(非 GnRH 依赖性、假性性早熟)和不完全性性早熟(部分性性早熟)。

1. CPP 诊断标准:(1)性征提前出现,即女童 7.5 岁前出现乳房发育或 10.0 岁前出现月经初潮,男童 9.0 岁前出现睾丸增大;(2)性腺增大,即盆腔 B 超示女童子宫、卵巢容积增大且卵巢内可见多个直径 ≥ 4 mm 的卵泡,男童睾丸容积 ≥ 4 ml;(3)血清促性腺激素及性激素达青春期水平;(4)多有骨龄提前,骨龄超过实际年龄 ≥ 1 岁;(5)有线性生长加速,年生长速率高于同龄健康儿童。

2. CPP 诊断年龄:青春期开始年龄范围在不同种族中存在差异,性早熟的年龄界定也应有不同国家、不同种族的诊断标准,把性早熟的年龄界定放于正常人群的 P_3 或 $-2s$ 更为合适^[4]。大量证据支持青春发育启动年龄有普遍提前趋势,以女性乳房发育为例,大约每 10 年提前 3 个月^[4]。近期我国 13 个省、自治区、直辖市 218 185 名健康儿童体格发育的横断面调查显示中国城镇女童出现乳房发育和男童出现睾丸发育 P_3 年龄分别为 6.30 和 7.72 岁^[3],尽管人群普遍青春发育启动年龄提前,但最终成年身高并未受到影响。此次共识修订将 CPP 诊断年龄界值修订为女童 7.5 岁前出现乳房发育或 10.0 岁前出现月经初潮,男童不变仍为 9.0 岁前出现睾丸发育。

3. 性腺发育的评估:女童盆腔 B 超检测显示子宫长度 3.4~4.0 cm,卵巢容积 1~3 ml(卵巢容积=长 \times 宽 \times 厚 \times 0.523 3),并可见多个直径 ≥ 4 mm 的卵泡;男童睾丸容积 ≥ 4 ml(睾丸容积=长 \times 宽 \times 厚 \times 0.71)或睾丸长径 > 2.5 cm,提示青春期启动^[5]。近期研究显示,子宫宫体长度在诊断 CPP 中的价值超过卵巢相关影像指标,以宫体长度 > 3.2 cm 作为诊断 CPP 的界值,其灵敏度和特异度分别达到为 81.8% 和 82.0%,如将界值增加到 > 3.7 cm,其特异度达到 95%,但灵敏度稍差^[6-7]。但盆腔超声检查单一指标不能诊断 CPP^[8]。

4. HPGA 评估:促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)升高是 HPGA 启动的重要生化标志,现多用免疫化学发光法测定。但由于 LH 呈脉冲式分泌,且受到昼夜节律、不同 Tanner 分期等多种因素的影响,基础血 LH 水平在诊断上的意义受限^[5]。2019 年促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)应用国际专家建议中提到 LH 基础值 > 0.2 U/L 可作为筛选性发育启动的指标,但 LH 基础值 < 0.2 U/L 并

不能完全排除 CPP,需结合临床分析,必要时进行激发试验^[8]。GnRH 激发试验较基础 LH 水平检测更为准确,也是鉴别 CPP 和外周性性早熟的重要依据, GnRH 剂量为 $2.5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,最大剂量 $100 \mu\text{g}$ 。LH 峰值 ≥ 5.0 U/L 且 LH 峰值与卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)峰值的比值 ≥ 0.6 提示性腺轴启动^[5]。快进展型 CPP 患儿的 LH 峰值/FSH 峰值较高,但不应单纯以 LH 峰值/FSH 峰值 ≥ 0.6 作为 CPP 诊断标准^[5]。GnRHa 的激发作用比天然 GnRH 强数十倍,峰值在 60~120 min 出现,广泛用于 CPP 的诊断,但建议各实验室应有自己的剂量及实验标准^[5,9]。以曲普瑞林为例,使用 $0.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ ($\leq 0.1 \text{ mg}$) 或固定剂量 0.1 mg 后 60 min LH 切点值可选择 4.4~6.0 U/L^[10-11]。在判断结果时,必须结合患儿性发育状态及进展速度、性腺发育情况、身高和骨龄的变化等进行综合分析,不能单纯以激发试验结果作出 CPP 诊断^[5]。同时也应严格掌握激发试验指征,避免过度检查。

5. 头颅影像学检查:年龄越小,头颅影像学异常的概率越高。荟萃分析表明在 CPP 患儿中有 6.3% 的女童和 16.3%~38.0% 的男童患有颅内病变^[12-13]。因此,建议所有男童及 6 岁以下女童诊断 CPP 时应进行头颅磁共振成像等以排除颅内病变;6 岁以上的 CPP 女童如出现性发育快速进展征象或神经精神异常表现时也应该考虑行头颅影像学检查^[5]。

(二)病因诊断及鉴别诊断

CPP 应注意与不完全性性早熟及外周性性早熟相鉴别。同时,应进行 CPP 的病因诊断,区分原发性 CPP 和继发性 CPP(继发于中枢神经系统异常、继发于外周性性早熟)。

1. 单纯乳房早发育:为女童不完全性性早熟最常见类型,即除乳房发育外,不伴有其他性发育的征象,无生长加速和骨骼发育提前,不伴有阴道出血,中国女童患病率约为 4.8%^[14]。部分患儿在 GnRH 激发试验中 LH 水平可轻度上升,因此不宜单纯以 LH 峰值鉴别单纯乳房早发育和 CPP。需要重视的是有 13%~18% 的患儿会发展成 CPP,故应动态追踪观察^[8]。

2. 先天性肾上腺皮质增生症:21-羟化酶缺乏症为本病最常见类型,亦是导致男童外周性性早熟的最常见原因。男性化表现为阴茎增大、增粗,阴囊色素沉着,睾丸容积不大或与阴茎发育水平不一致,早期生长加速,骨龄提前。血 17-羟孕酮、硫酸

脱氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮水平升高。部分患儿，尤其是长期未正确治疗者可继发 CPP^[15]。

3. McCune-Albright 综合征:多见于女性,是由于GNAS基因变异所致^[16],本病以性早熟、皮肤牛奶咖啡斑、多发性骨纤维发育不良三联征为特点。但可仅表现为一种或两种体征。其性发育过程与CPP不同,常先有阴道流血发生;乳头、乳晕着色深;血雌激素水平增高而促性腺激素水平低下;GnRH激发试验显示为外周性性早熟特点。随病程进展,部分可转化为CPP。

4. 中枢神经系统异常:多种中枢神经系统疾病如下丘脑错构瘤病及具有内分泌功能的肿瘤或其他占位性病变,可导致或并发CPP。下丘脑错构瘤病是胎儿发育过程中发生的先天性非渐进性病变,患病率为1/1 000 000~1/500 000,临床表现除CPP外还可伴有癫痫发作和发育迟缓^[17]。其他肿瘤或占位如胶质瘤、生殖细胞瘤、囊肿以及外伤、颅内放疗化疗等均有可能导致CPP发生。

5. 原发性甲状腺功能减低症:甲状腺功能减低时,下丘脑分泌促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)增加,由于分泌促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)的细胞与分泌泌乳素、LH、FSH的细胞具有同源性,TRH不仅促进垂体分泌TSH增多,同时也促进泌乳素和LH、FSH分泌。也有认为FSH和TSH的糖蛋白受体结构相似,血清高浓度TSH导致FSH受体激活^[18]。患

儿可出现性早熟的临床表现,但不伴有线性生长加速及骨龄增长加快等。

6. 性发育相关基因变异:2013年家族性CPP患儿MKRN3基因变异的鉴定标志着遗传性CPP认知的转折,研究已经明确MKRN3基因失活变异是家族性CPP最常见的原因^[7]。家族性男性限性性早熟是由于LH受体激活变异所致^[19],患儿2~3岁时出现睾丸增大,睾酮水平明显增高,骨龄明显增速,但LH对GnRH刺激无反应,表现为外周性性早熟,随病程进展可转变为CPP。其他CPP相关基因变异包括DLK1基因、KISS1和KISS1R基因、Lin28b基因等,建议有CPP家族史患儿进行基因检测指导精准化诊治^[7]。

二、CPP的治疗

CPP简易诊治流程见图1。器质性和继发性CPP确诊后首先应进行病因治疗。GnRHa为CPP患儿标准药物。其作用机制是与垂体前叶促性腺细胞的GnRH受体结合,使LH、FSH和性腺激素分泌减少,有效控制CPP患儿性发育进程,延迟骨骼成熟、改善最终成年身高(final adult height, FAH),避免心理行为问题。GnRH拮抗剂目前也在临床试验中,有望在今后进入临床应用。

(一)GnRHa治疗指征

GnRHa治疗指征为(1)快进展型CPP:患儿骨骼成熟和性征发育加速显著,超过线性生长加快程度,根据骨龄预测成年身高<人群平均身高P₃或

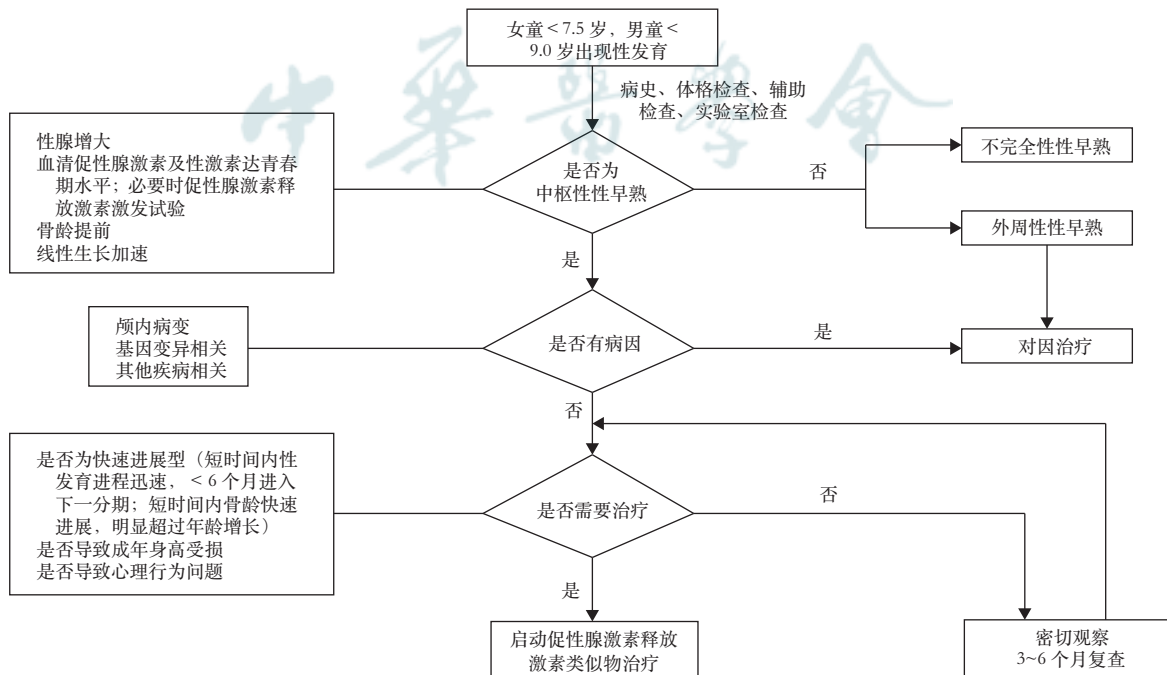


图1 中枢性性早熟诊治简明流程图

遗传靶身高 P_3 ; (2) 出现与 CPP 直接相关的心理行为问题^[5]; (3) 快进展型青春期: 在界定年龄后开始出现性发育, 但性发育进程及骨骼成熟迅速, 影响 FAH。

CPP 患儿的 GnRHa 治疗需强调个体化原则, 小年龄且性发育快速进展, 尤其是初诊时已呈快速线性生长加速的患儿, 应及时采用 GnRHa 治疗; 如初诊时不能确认为快速进展的, 建议观察 3~6 个月, 明确是否为快速进展; 如性发育进展缓慢, 骨龄虽然提前, 但生长速率高于正常, 预测 FAH 无明显受损的 CPP 患儿, 无需立即治疗, 但应定期监测, 反复评估治疗的必要性, 并注意与患儿及家长进行充分沟通。骨龄越大, 剩余的生长潜能越少, 可增加的成年身高也越少, 因此 GnRHa 对大骨龄儿童的 FAH 改善作用有限, 女童骨龄超过 12.5 岁, 男童骨龄超过 14.0 岁, 不宜单独使用 GnRHa^[8, 20], 避免过度医疗^[21-22]。此外, GnRHa 对除 CPP 外其他疾病如生长激素缺乏症、特发性矮身材等患儿的身高改善作用研究数据有限, 不推荐常规应用。

研究认为青少年和成年期抑郁症状的发生率和初潮年龄早相关^[23], GnRHa 治疗后, 儿童行为量表和儿童抑郁量表得分均显著好转, 但由于心理变化存在个体差异性, 因此在治疗前后需进行充分评估^[8]。

(二) GnRHa 治疗方案

GnRHa 有曲普瑞林、亮丙瑞林和戈舍瑞林等多种药物, 其药效是天然 GnRH 的 15~200 倍^[8]。制剂有 3.75 mg 的缓释剂(每 4 周肌内注射或皮下注射)、11.25 mg 的长效缓释剂(每 12 周注射 1 次)等, 国内以 3.75 mg 的曲普瑞林和亮丙瑞林缓释剂常用。GnRHa 缓释剂的常规初始剂量是 3.75 mg, 此后剂量 80~100 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot 4 \text{周})$; 或采用通用剂量 3.75 mg 每 4 周 1 次^[5, 8], 根据性腺轴抑制情况调整用量。国内 12 周剂型和 6 月剂型两种缓释剂型应用较少, 尚未获得大规模临床数据。

GnRHa 的疗程对 FAH 的改善甚为重要, 建议持续治疗 2 年以上。停药应考虑到身高的满意度、生活质量以及与同龄人同期性发育的需求, 但尚缺乏相应固定的停药指征。特别注意单以骨龄评价治疗后身高的获益并不可靠。

(三) GnRHa 治疗监测

GnRHa 治疗过程中, 建议每 3 个月监测性发育情况、生长速率等; 每半年监测 1 次骨龄^[5]。治疗过程中需监测促性腺激素和性激素水平, 以评估

HPGA 抑制情况^[5, 8]。治疗有效的指标包括: 生长速率正常或下降、女童乳腺组织回缩或未继续增大、男童睾丸容积减小或未继续增大、骨龄进展延缓、HPGA 处于受抑制状态^[5, 8]。应注意 GnRHa 通过减缓软骨细胞增殖, 抑制骨龄增长, 实现骨生长和成熟的正平衡, 从而延长生长年限, 改善 FAH。因此不宜错误地将患儿以骨龄提前为“代价”所致的快速生长回落至青春前期速度视作为“生长减速”, 并视作为 GnRHa 的药物不良反应^[20], 但如出现严重生长迟滞, 则需考虑是否伴有其他疾病。阴毛出现或进展通常代表肾上腺功能初现, 并不一定意味治疗失败^[5, 8]。

GnRHa 治疗对 HPGA 的抑制作用已获得公认, 但关于 GnRHa 改善不同年龄 CPP 患儿终身高及身高获益的报道不一^[24-25]。普遍认为 6 岁以前开始 GnRHa 治疗的 CPP 女童身高获益明显, 6~8 岁女童亦有所获益, 但 8 岁以后的女童的 FAH 改善作用有限^[8]。

(四) GnRHa 不良反应

GnRHa 治疗过程中偶尔出现皮疹、潮红、头痛, 但通常短暂轻微, 不影响治疗, 10%~15% 的患儿可出现局部反应, 过敏反应罕见^[26]。此外, 零星报道的不良反应还包括抽搐、Q-T 间期延长、股骨头滑脱及垂体卒中等^[8], 但 GnRHa 的长期治疗安全性良好^[26]。

1. “点火”效应: 部分患儿首次应用 GnRHa 治疗 3~7 d 后可出现少量阴道出血, 与 GnRHa 应用后导致短暂雌激素水平增高、滤泡生长、囊泡形成有关, 一般会持续 1~2 周, 可自发缓解, 无需进一步治疗^[5]。

2. 无菌性脓肿: 多个研究也陆续报道了 CPP 患儿接受 GnRHa 治疗后出现无菌性脓肿的案例^[27], 但仍缺乏大规模临床研究报告明确其发生率。其发生可能与注射方式以及可降解生物聚合物的抗体引发超敏反应相关, 在更换或停用药物后基本能自愈, 必要时可选择引流等局部对症处理, 极个别患儿可能遗留皮肤瘢痕。

3. 生殖系统功能: 研究认为 GnRHa 治疗不影响卵巢功能及生殖功能, 停药后 HPGA 功能迅速恢复, 停药后 2~61 个月(一般 12~16 个月)出现月经来潮, 且 60%~90% 的患儿月经周期规律, 成年后生育情况与正常人群相似^[28-29]。GnRHa 对男性 CPP 患儿生殖功能长期影响的研究数据有限, 仍需进一步研究。



4. 肥胖:普遍认为 GnRHa 不会引起肥胖。流行病学显示女童早发育或性早熟与超重、肥胖相关,而 GnRHa 治疗不会加重肥胖趋势,在停止 GnRHa 治疗后体质指数(body mass index, BMI)回复正常水平^[30]。

5. 多囊卵巢综合征:关于 CPP 女童 GnRHa 治疗后高雄激素及多囊卵巢综合征的发生文献报道不一,但大样本横向研究显示 GnRHa 治疗和多囊卵巢综合征发生可能无关,而多囊卵巢综合征患者则存在 GnRH 分泌异常^[26, 31]。

6. 骨密度:在 GnRHa 治疗期间,由于卵巢功能受抑制可导致骨矿物质沉积受限,但骨密度没有出现持续下降。一些研究指出,在 GnRHa 治疗期间,按年龄或身高矫正的骨密度并没有变化;在停止治疗后 2 年内,骨密度基本恢复正常^[31]。

三、CPP 诊治中需注意的问题

1. 性发育的顺序和进程:CPP 性发育的顺序与正常儿童基本一致。女童青春期发育顺序为乳房发育,阴毛生长、外生殖器的改变,腋毛生长,月经来潮。男童性发育首先表现为睾丸容积增大,继而阴茎增长增粗,阴毛、腋毛生长及声音低沉、胡须生长,出现遗精。性发育顺序异常需警惕外周性早熟。性发育一般持续 3~4 年,每个 Tanner 分期的进展历时约 1 年,但存在明显个体差异。性发育进程速度对临床诊治的判定尤为重要^[32],包括(1)慢进展型:性发育过程及骨龄进展缓慢,线性生长亦保持在相应百分位数,对此部分患儿应坚持随访,必要时每半年复查骨龄,发现异常及时给予干预;(2)快进展型:性发育进程迅速,从一个发育分期进展到下一分期(特别是从 Tanner II 期到 III 期、III 期到 IV 期)的时间较短(<6 个月)。生长速率增加、骨骼成熟迅速,短期内出现骨龄进展明显超过实际年龄增长,骨骺过早闭合导致 FAH 受损,此部分患儿应考虑 GnRHa 治疗^[5, 32]。

2. 体重与青春发育的关系:多项多中心流行病学调查数据证实了肥胖与性早熟患病率呈正相关^[33],女童的青春发育启动年龄、初潮年龄均与 BMI 相关^[34],BMI 的增加可能是促进青春期启动和进展的重要因素之一。但部分肥胖儿童青春期的身体变化可能是暂时的,若进展缓慢,最终仍可达到正常 FAH^[8]。此外,BMI 与 GnRH 激发试验的 LH 峰值呈负相关,在诊断 CPP 时需要考虑到 BMI 对 LH 峰值的影响^[35]。

3. 尿 LH 水平在 HPGA 功能评估中的作用:韩

国一项研究提示随机尿 LH 水平可用于 CPP 女童的筛查^[36]。我国一项横断面研究也证实 CPP 患儿尿 LH 水平及 LH/FSH 与性发育程度正相关,与激发试验中血 LH 峰值呈正相关^[37]。尿 LH 水平可能在将来用于 CPP 诊断和疗效监测,但尚缺乏多中心大样本的高质量研究。

4. GnRHa 联用重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)对身高的改善:2019 年 Lazar 等^[38]再次探讨了 rhGH 和 GnRHa 的联合治疗对 FAH 的改善作用,认为两药联用可以增加患儿的 FAH,改善作用优于单独 GnRHa 治疗,但该结论仍有争议,可能与研究对象选择和样本量相关^[39]。我国一项全国多中心研究也追踪了 CPP 及青春期快速进展女童成年身高,结果也显示两药联用身高改善更多,但并非所有患儿均有身高获益,初始治疗时身高受损越严重者获益越大^[25]。因此不推荐常规联合用药,强调反复评估 CPP 对身高的影响程度、遗传身高、患儿及家长对身高的接受程度以及药物经济学因素等,并和患儿及家长进行充分沟通和解释,再决定是否联合用药。

总之, CPP 的诊断需结合患儿的年龄、症状、体征、实验室及影像学检查等综合判断,需要注重视病因学诊断。器质性和继发性 CPP 首先应进行病因治疗, GnRHa 是抑制性发育的首选药物,但并非所有患儿均需要 GnRHa 治疗。GnRHa 治疗应严格掌握指征,采用个体化治疗方案,并在治疗过程中密切关注性发育进程、生长情况及安全性指标。

(黄轲 傅君芬 执笔)

参加本共识制定的专家名单(按单位及姓名拼音排序):北京大学第一医院(熊晖、杨艳玲);成都市妇女儿童中心医院(程昕然);重庆医科大学附属儿童医院(熊丰、朱岷);复旦大学附属儿科医院(陆炜、罗飞宏);福建医科大学附属福州儿童医院(陈瑞敏);广西医科大学第二附属医院(陈少科);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰);贵阳市妇幼保健院(刘毓);哈尔滨医科大学附属第一医院(崔岚巍);海南省妇女儿童医学中心(黄晓燕);河北医科大学第二医院(张会丰);河南省儿童医院(卫海燕);华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁雁、罗小平);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(姚辉);吉林大学第二医院(邢杰);吉林大学第一医院(杜红伟);江西省儿童医院(谢理玲、杨玉);解放军总医院第五医学中心(何玺玉);空军军医大学西京医院(成胜权);南京医科大学第二附属医院(王安茹);内蒙古自治区人民医院(刘炎洁);青岛大学附属青岛妇儿医院(李堂);山东省立医院(李桂梅、孙妍);山西省儿童医院(宋文惠);上海交通大学医学院附属儿童医院(郭盛、李嫔);上海交通大学医学院附属瑞金医院(董治亚、王伟);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(王秀敏);上海交通大学医学院附属新华医院(顾学范、张惠文);深圳市妇幼保健院(董国庆);首都儿科研究所附属儿童医院(陈晓波、李辉);首都医



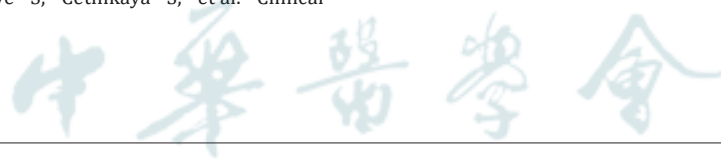
科大学附属北京儿童医院(巩纯秀);四川大学华西第二医院(俞丹);苏州大学附属儿童医院(陈临琪);天津市儿童医院(孟英韬);天津医科大学总医院(刘戈力、郑荣秀);新疆医科大学第一附属医院(米热古丽·买买提);云南省第一人民医院(李利);浙江大学医学院附属第一医院(梁黎、王春林);浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬、黄轲);郑州大学第三附属医院(王伟);中国医科大学附属盛京医院(辛颖、赵云静);中国医学科学院北京协和医院(马明圣);中南大学湘雅二医院(张星星);中山大学附属第一医院(杜敏联、李燕虹、马华梅);中山大学孙逸仙纪念医院(梁立阳)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula L, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(10): 3073-3087. DOI: 10.1007/s00431-021-04022-1.
- [2] Liu Y, Yu T, Li X, et al. Prevalence of precocious puberty among Chinese children: a school population-based study [J]. *Endocrine*, 2021, 72(2): 573-581. DOI: 10.1007/s12020-021-02630-3.
- [3] 濮佳琦, 章建伟, 陈瑞敏, 等. 中国城镇儿童不同 Tanner 分期身高体重现况调查[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(12): 1065-1073. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210525-00453.
- [4] Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(4): e195881. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.5881.
- [5] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.06.004.
- [6] Nguyen NN, Huynh L, Do MD, et al. Diagnostic accuracy of female pelvic ultrasonography in differentiating precocious puberty from premature thelarche: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 735875. DOI: 10.3389/fendo.2021.735875.
- [7] Maione L, Bouvattier C, Kaiser UB. Central precocious puberty: recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(4):542-555. DOI: 10.1111/cen.14475.
- [8] Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91(6):357-372. DOI: 10.1159/000501336.
- [9] Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(3): 398-404. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04517.x.
- [10] Poomthavorn P, Khlairit P, Mahachoklertwattana P. Subcutaneous gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) test for diagnosing precocious puberty[J]. *Horm Res*, 2009, 72(2): 114-119. DOI: 10.1159/000232164.
- [11] 马华梅, 杜敏联, 陈红珊, 等. 促性腺激素释放激素类似物简易激发试验对性早熟诊断的评价[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(4): 300-304. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2002.04.018.
- [12] Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):e29829. DOI: 10.1371/journal.pone.0029829.
- [13] Wang J, Zhan S, Yuan J, et al. The incidence of brain lesions in central precocious puberty: the main cause for Chinese boys was idiopathic[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(2): 303-307. DOI: 10.1111/cen.14462.
- [14] Zhang J, Xu J, Liu L, et al. The prevalence of premature thelarche in girls and gynecomastia in boys and the associated factors in children in Southern China[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 107. DOI: 10.1186/s12887-019-1426-6.
- [15] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(11): 4043-4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865.
- [16] Corica D, Aversa T, Pepe G, et al. Peculiarities of precocious puberty in boys and girls with McCune-Albright syndrome[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 337. DOI: 10.3389/fendo.2018.00337.
- [17] Suh J, Choi Y, Oh JS, et al. Management of central precocious puberty in children with hypothalamic hamartoma[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(8): 711. DOI: 10.3390/children8080711.
- [18] Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(3): 637-639. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.043.
- [19] Qiao J, Han B. Diseases caused by mutations in luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 161: 69-89. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.09.007.
- [20] 杜敏联, 傅君芬. 对生长迟缓和生长追赶的再认识[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(3): 173-176. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210903-00736.
- [21] 梁雁, 罗小平. 进一步规范中枢性性早熟的诊疗[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(6): 405-408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.06.002.
- [22] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童体格发育评估与管理临床实践专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(3): 169-174. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210116-00050.
- [23] Mendle J, Ryan RM, McKone K. Age at Menarche, depression, and antisocial behavior in adulthood[J]. *Pediatrics*, 2018, 141(1): e20171703. DOI: 10.1542/peds.2017-1703.
- [24] Bereket A. A critical appraisal of the effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on adult height of girls with central precocious puberty[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9(Suppl 2):33-48. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S004.

- [25] Fu J, Zhang J, Chen R, et al. Long-term outcomes of treatments for central precocious puberty or early and fast puberty in Chinese girls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): dgz027. DOI: 10.1210/clinem/dgz027.
- [26] Allen NG, Krishna KB, Lee PA. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2021, 33(4): 442-448. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001026.
- [27] Lee JW, Kim HJ, Choe YM, et al. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 19(3): 135-140. DOI: 10.6065/apem.2014.19.3.135.
- [28] Martinerie L, de Mouzon J, Blumberg J, et al. Fertility of women treated during childhood with triptorelin (depot formulation) for central precocious puberty: the PREFER study[J]. *Horm Res Paediatr*, 2020, 93(9-10): 529-538. DOI: 10.1159/000513702.
- [29] Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, et al. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1445-1451. DOI: 10.1210/jc.2014-3748.
- [30] Sinthuprasith P, Dejkharnon P, Wejaphikul K, et al. Near final adult height, and body mass index in overweight/obese and normal-weight children with idiopathic central precocious puberty and treated with gonadotropin-releasing hormone analogs[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(12): 1369-1375. DOI: 10.1515/jpem-2019-0136.
- [31] Faienza MF, Brunetti G, Acquafredda A, et al. Metabolic outcomes, bone health, and risk of polycystic ovary syndrome in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues[J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 87(3): 162-169. DOI: 10.1159/000456546.
- [32] Çiçek D, Savas-Erdeve S, Cetinkaya S, et al. Clinical follow-up data and the rate of development of precocious and rapidly progressive puberty in patients with premature thelarche[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 31(3):305-312. DOI: 10.1515/jpem-2017-0247.
- [33] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults[J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2627-2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- [34] 许晓琴, 章建伟, 陈瑞敏, 等. 中国儿童体质指数与性发育水平的关系[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(4): 311-316. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210906-00754.
- [35] Fu JF, Liang JF, Zhou XL, et al. Impact of BMI on gonadorelin-stimulated LH peak in premenarcheal girls with idiopathic central precocious puberty[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23(3): 637-643. DOI: 10.1002/oby.21010.
- [36] Shim YS, An SH, Lee HJ, et al. Random urinary gonadotropins as a useful initial test for girls with central precocious puberty[J]. *Endocr J*, 2019, 66(10): 891-903. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0071.
- [37] Zhan S, Huang K, Wu W, et al. The use of morning urinary gonadotropins and sex hormones in the management of early puberty in chinese girls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): e4520-e4530. DOI: 10.1210/clinem/dgab448.
- [38] Lazar L, Levy S, Oron T, et al. The beneficial effect of combined GH/GnRHa therapy in increasing adult height outcome in children with ISS[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8):3287-3295. DOI: 10.1210/jc.2019-00233.
- [39] Liu, S, Liu, Q, Cheng, X, et al. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a meta-analysis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(10): 1167-1178. DOI: 10.1007/s40618-016-0486-9.



· 作者须知 ·

关于中华儿科杂志启用新版远程稿件管理系统的通知

2019年1月7日起,中华儿科杂志启用新版远程稿件管理系统。以下4种方式均可进入远程稿件管理系统。

1. 中华医学学会杂志社远程稿件管理系统网址: <http://cmaes.medline.org.cn>, 作者可随时查阅到稿件处理情况。
2. 中华儿科杂志网址: <http://www.cmaped.org.cn>, 导航

栏的“投稿/审稿”栏目接受投稿。

3. 中华医学网网址: <http://medline.org.cn>, 首页的“中华医学学会系列期刊投审稿系统”版块接受投稿。
4. 中华医学学会网址: <http://www.cma.org.cn>, 首页“在线服务”下的“期刊在线投/审稿”版块接受投稿。

