# 促黄体生成素对青少年抑郁障碍严重程度及自杀风险的阈值效应：一项回顾性队列研究

孙 颖[1]，杨 再[1]，文炳龙[1]，童邵楠[1]，贾 敏[1]，范翔宇[3]，郭熠洁[1,2*]（[1]西安交通大学第一附属医院精神心理卫生科，西安 710061；[2]西安交通大学第一附属医院脑科学研究中心；[3]西安交通大学医学部；*通讯作者，E-mail：yijie_guo@163.com）

**摘要：** 目的 探讨青少年抑郁障碍患者血清中促黄体生成素（LH）水平与其抑郁症状严重程度及自杀风险之间的关系。方法 采用回顾性队列研究设计，共纳入512例青少年抑郁障碍患者。使用HAMD-17、HAMA-14及CGI量表评估临床症状严重程度，并使用电化学发光法检测血清性激素谱。在性别分层基础上，运用多元回归及限制性立方样条（RCS）模型分析LH与抑郁严重程度的关系。通过多因素logistic回归筛选自杀风险的独立预测因素，并建立临床预警模型。 结果 性别分层后，LH与抑郁严重程度的关联仅在女性患者（$n$=366）中具有统计学意义。在女性队列中，多元回归分析未发现LH水平与抑郁严重程度之间存在线性关联（$P$>0.05），而RCS分析揭示二者之间呈现显著的非线性阈值效应（$P_{非线性}$=0.006），该效应在15岁以下女性患者中表现更为突出。在症状维度层面，LH与体质量减轻（$P_{非线性}$=0.029）及睡眠障碍（$P_{非线性}$=0.032）因子之间存在显著的非线性关联，提示LH选择性影响躯体代谢和睡眠节律相关症状。多因素logistic回归分析提示LH升高（OR=1.44，95% CI：1.06~1.97）、睡眠障碍（OR=1.18，95% CI：1.05~1.34）和精神运动性阻滞（OR=1.13，95% CI：1.01~1.28）是青少年女性抑郁患者自杀风险的独立危险因素。基于上述预测因子构建的预警模型具有较好的校准度和临床净获益。 结论 青少年女性抑郁障碍患者的抑郁严重程度受LH水平的非线性阈值效应调节，该效应并非均匀作用于所有症状维度，而是主要波及躯体代谢与睡眠节律。在常规临床评估中引入LH等客观内分泌指标，有助于在临床早期识别存在高自杀风险的女性青少年抑郁个体，为精准分层干预提供可量化的辅助工具。

**关键词：** 青少年；抑郁障碍；促黄体生成素；自杀风险；躯体代谢；睡眠节律

**中图分类号：** R749.4 **文献标识码：** A **文章编号：** 1007-6611(2026)08-0951-09 **DOI：**10.13753/j.issn.1007-6611.2026.08.012

**Threshold effect of luteinizing hormone on severity and suicide risk in adolescent major depressive disorder: a retrospective cohort study**

SUN Ying[1], YANG Zai[1], WEN Binglong[1], TONG Shaonan[1], JIA Min[1], FAN Xiangyu[3], GUO Yijie[1,2*] ([1]*Department of Psychiatry, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China*; [2]*Brain Science Research Center, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University*; [3]*School of Medicine, Xi'an Jiaotong University*; [*]*Corresponding author, E-mail: yijie_guo@163.com*)

**Abstract:** *Objective* To investigate the association between serum luteinizing hormone (LH) level and the severity of depressive symptoms and suicide risk in adolescents with major depressive disorder. *Methods* A retrospective cohort study was conducted, enrolling 512 adolescents diagnosed with major depressive disorder. Clinical symptom severity was assessed using the HAMD-17, HAMA-14, and CGI scales. Serum sex hormone profiles were measured by electrochemiluminescence immunoassay. After sex stratification, multiple regression models and restricted cubic spline (RCS) analysis were applied to examine the relationship between LH and depression severity. Multivariable logistic regression analysis was conducted to screen independent predictors of suicide risk for construction of a clinical warning model. *Results* After sex stratification, the association between LH and depression severity was statistically significant in the female cohort ($n$=366). In this female cohort, multiple regression result showed no linear association between LH levels and depression severity ($P$>0.05); however, RCS analysis results demonstrated a significant nonlinear threshold effect ($P_{non\text{-}linear}$=0.006), which was more pronounced in female patients aged under 15 years. At the symptom-dimension level, LH exhibited significant non-linear associations with weight loss ($P_{non\text{-}linear}$=0.029) and sleep disturbance ($P_{non\text{-}linear}$=0.032), suggesting that LH selectively affects somatic-metabolic and sleep-rhythm-related symptoms. Multivariate logistic regression result identified elevated LH (OR=1.44, 95% CI: 1.06-1.97), sleep disturbance (OR=1.18, 95% CI: 1.05-1.34), and psychomotor retardation (OR=1.13, 95% CI: 1.01-1.28) as independent risk factors for suicide risk in female adolescent patients. The prediction model based on the above factors demonstrated favorable calibration and net clinical benefit. *Conclusion* The severity of depressive symptoms in female adolescent patients is modulated by a nonlinear threshold effect of LH level, which does not uniformly affect all symptom dimensions but primarily involves somatic-metabolic and sleep-rhythm-related symptoms. Incorporating objective endocrine indicators such as LH into routine clinical

**基金项目：**陕西省自然科学基础研究计划面上项目（2025JC-YBMS-850）；国家自然科学基金面上项目（82571711）

**作者简介：**孙颖，女，1996-01生，硕士，住院医师，E-mail：sunying@xjtu.edu.cn

**收稿日期：**2026-05-06

assessment may facilitate early identification of adolescent females with high suicide risk, offering a quantifiable tool for precision risk stratification and targeted intervention.

**Keywords**: adolescents; depressive disorder; luteinizing hormone; suicide risk; somatic metabolism; sleep rhythm

抑郁障碍已成为全球范围内日益严峻的一项公共卫生挑战，并且其发病人群年龄结构正不断展现出年轻化趋势。在我国，青少年群体的临床检出率已经攀升到15.7%~29%[1,2]；且女性患病率几近男性的两倍之多[3]。此外，抑郁发作是导致青少年自杀的关键危险因素。在临床上，约半数的自杀干预案例中，患者最终被确诊为抑郁发作[3,4]。然而目前，针对高危人群的早期筛查仍高度依赖患者的主观量表汇报；基于上述局限，当前临床诊断亟需纳入客观生物学指标以提升整体风险识别效能。

在青春期发育的过程中，机体的下丘脑-垂体-性腺轴（hypothalamic-pituitary-gonadal axis，HPG）也进入了活跃期；在此期间，大脑内与情绪调节密切相关的区域会大量表达性激素以及促激素受体[5-7]。而促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）作为该内分泌轴中的关键激素，其浓度的异常波动会直接波及到中枢神经系统，促使神经可塑性发生相应的改变，最终参与青少年抑郁障碍的病理进程[8]。

目前，既往临床探讨多局限于抑郁障碍患者与健康人群之间的激素浓度差异[9]，鲜有研究深入探究性激素变化对已确诊患者病情严重程度的具体影响。近年来，关于LH等内分泌指标与青少年抑郁关联程度的研究，现有结论尚存争议。部分临床研究发现，在伴有内分泌波动的年轻女性群体中，LH浓度的异常升高与高抑郁评分之间存在显著的正向独立关联[10]；然而，针对青春期激素水平的系统评价却未能证实这一确切联系，甚至发现抑郁患者与健康对照之间的内源性激素绝对水平并无显著差异[11]。导致这种临床异质性的关键原因之一，可能在于以往研究大多数建立在严格的线性假设之上，未能充分考虑生物体在内分泌调节中普遍存在的阈值效应或非线性的剂量-反应规律[12]。此外，抑郁障碍在临床上涵盖认知损害、躯体化、睡眠障碍及精神运动性阻滞等一系列复杂的因子症状[5]；单一的线性假设极易掩盖LH在特定病理阶段对具体临床表型的真实影响路径。目前，性激素与抑郁障碍之间的非线性剂量-效应关系仍缺乏充分的临床证据。

因此，本研究采用回顾性队列设计，深入剖析青少年抑郁障碍患者体内的性激素谱，及其与抑郁严重程度和自杀风险之间的关联；并以此为基础筛选独立危险因素来构建自杀风险预警模型，以期为抑郁障碍的临床评估与个体化干预提供客观依据。

## 1　对象与方法

### 1.1　研究对象与设计

本研究采用回顾性队列设计，共连续地筛选纳入2021年10月至2024年1月间于西安交通大学第一附属医院精神心理科就诊的青少年抑郁症患者512例。

入组标准：①年龄12~18岁；②由精神科医师经结构化临床访谈，符合《精神障碍诊断与统计手册》第5版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V）抑郁症诊断标准[13]；③汉密尔顿抑郁量表17项（17-item Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-17）评分≥7分[14]；④首次发病且未接受过抗抑郁系统治疗，或既往曾服药但入组前已完成至少2周的药物洗脱期；⑤患者及其法定监护人对本研究内容全面知情并签署知情同意书。

排除标准：①HPG轴及原发性内分泌疾病；②入组前3个月内使用过激素类药物；③合并有精神分裂症谱系障碍、双相情感障碍及其他器质性精神障碍；④严重躯体疾病或妊娠。

本研究遵循《赫尔辛基宣言》[15]，且通过西安交通大学第一附属医院伦理委员会的批准（伦理批号：No.XJTU1AF2022LSK-171）。

### 1.2　一般资料与量表评估

入组后，由统一培训的研究人员收集患者人口学及临床基线信息，并测量腰围、臀围、身高、体质量、血压等指标，计算体质指数。由两名经标准化培训的精神科医师采用盲法独立评估临床症状。采用HAMD-17量化抑郁严重程度及自杀风险，依据总分划分为轻度（8~17分）、中度（18~24分）及重度（≥25分）[16]。HAMD-17的5项因子为：焦虑/躯体化、体质量减轻、认知障碍、阻滞及睡眠障碍[16]。自杀风险依据HAMD-17第3项判定，得分≥1分定义为存在自杀风险。同时纳入汉密尔顿焦虑量表14项（14-item Hamilton Anxiety Scale, HAMA-14）[17]，并提取精神性焦虑与躯体性焦虑两项因子分进行分析[16]。采用临床总体印象-严重程度量表（Clinical

Global Impression-Severity，CGI-S）及改善量表（Clinical Global Impression-Improvement，CGI-I）作为整体病情辅助评估工具[18]。

### 1.3 实验室指标检测

所有患者于入院次日清晨（8:00~10:00）空腹采静脉血，离心分离血清后于-80 ℃保存。采用电化学发光法检测血清LH、促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、雌二醇（estradiol，E2）、孕酮（progesterone，P）、睾酮（testosterone，T）、催乳素（prolactin，PRL）及硫酸脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone sulfate，DHEAS）。由于临床病历系统中并未常规且连续地记录采血时女性患者具体月经周期阶段；因此，本研究中的单次性激素测定主要反映患者在疾病发作期中，排除了清晨昼夜节律波动后的随机自然内分泌状态。

### 1.4 统计学分析

所有统计分析及图表绘制使用R软件（4.5.2）完成[19]，研究设计与报告遵循STROBE声明[20]，预测模型遵循TRIPOD指南[21]。对于存在缺失的变量，采用基于极速随机森林的非参数机器学习插补法进行填补[22]。

连续变量先进行正态性与方差齐性检验：正态且方差齐者以均数±标准差（$\bar{X}\pm S$）表示，组间比较采用$t$检验或常规单因素方差分析；正态但方差不齐者采用Welch's $t$检验或Welch's ANOVA；偏态分布者以中位数（四分位数间距）表示，采用Wilcoxon秩和检验或Kruskal-Wallis $H$检验分析。分类变量以频数（百分比）表示，采用$\chi^2$检验分析。对HAMD各因子分计算$Z$分数后绘制多维雷达图，比较高、低LH组间的因子分布。建模前对偏态变量进行自然对数转换。采用多元线性回归与二元logistic回归评估主效应，并引入限制性立方样条（restricted cubic spline，RCS）分析探讨剂量-反应关系[23]，计算总体及非线性$P$值。基于年龄和体质指数（body mass index，BMI）进行亚组分析，采用似然比检验评估交互作用。

通过单因素及多因素logistic回归筛选变量，构建自杀风险预警列线图[24]。采用1 000次Bootstrap重抽样绘制校准曲线评估拟合优度，应用决策曲线分析临床净获益[24]。所有检验为双侧，$P$<0.05表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线特征与性别差异

本研究纳入512例青少年抑郁障碍患者，其中女性366例（71.5%），男性146例（28.5%）。全人群的基线特征详见表1。男、女患者在年龄、BMI、自杀风险、HAMD-17评分及性激素水平上存在显著差异（$P$<0.05）。

### 2.2 女性队列的临床与内分泌特征

男性亚组内不同抑郁程度患者的LH等性激素指标均未见统计学差异，因此，后续统计主要分析女性亚组（$n$=366）。

**表1 不同性别青少年抑郁障碍患者基线特征的比较**

**Table 1 Comparison of baseline between male and female adolescents with depressive disorder**

| 变量 | 女性（$n$=366） | 男性（$n$=146） | $P$ |
|---|---|---|---|
| 年龄（岁） | 15.1±1.7 | 16.0±1.4 | <0.001 |
| 腰围（cm） | 75.8±10.8 | 81.7±11.4 | <0.001 |
| 臀围（cm） | 79.5±12.7 | 85.4±12.2 | <0.001 |
| 体质指数（kg/m$^2$） | 20.8±3.8 | 22.0±4.3 | 0.003 |
| 舒张压（mmHg） | 72.9±8.2 | 76.7±8.5 | <0.001 |
| 收缩压（mmHg） | 105.7±10.5 | 117.4±12.4 | <0.001 |
| 入院时间（月） | 12.0（8.0，24.0） | 12.0（6.0，36.0） | 0.684 |
| HAMD-17总分（分） | 25.2±7.1 | 23.4±6.8 | 0.009 |
| HAMD-14总分（分） | 21.8±8.8 | 20.5±7.4 | 0.100 |
| CGI-S量表（分） | 5.0（4.0，5.0） | 5.0（4.0，5.0） | 0.895 |
| CGI-I量表（分） | 1.8±1.9 | 2.0±1.9 | 0.435 |
| 自杀风险[例（%）] | | | <0.001 |
| 是 | 262（71.6） | 80（54.8） | |
| 否 | 104（28.4） | 66（45.2） | |
| 脱氢表雄酮（μg/dL） | 4.9±2.7 | 7.2±3.2 | <0.001 |
| 睾酮（ng/dL） | 0.9（0.6，1.4） | 21.1（16.3，27.2） | <0.001 |

（续表1）

| 变量 | 女性（$n$=366） | 男性（$n$=146） | $P$ |
|---|---|---|---|
| 促卵泡激素（IU/L） | 4.5（2.8，5.9） | 3.2（2.3，4.0） | <0.001 |
| 促黄体生成素（IU/L） | 6.9（3.8，11.2） | 6.1（4.9，7.5） | 0.048 |
| 泌乳素（ng/mL） | 32.0（22.5，44.4） | 24.9（18.8，31.0） | <0.001 |
| 孕酮（ng/mL） | 1.1（0.6，8.2） | 0.8（0.4，1.1） | <0.001 |
| 雌二醇（pg/mL） | 261.4（161.3，471.5） | 139.7（115.6，179.4） | <0.001 |

注：由于部分指标存在数据缺失，其实际初始样本量存在差异，后续所有建模分析均已采用随机森林插补法处理为全样本数据。符合正态分布的连续变量以$\bar{X}\pm S$表示，采用独立样本$t$检验（方差不齐时采用Welch′s $t$检验）；偏态分布的连续变量以$M(Q_1,Q_3)$表示，采用Wilcoxon秩和检验；分类变量以例（%）表示，采用四格$\chi^2$检验。

根据HAMD-17评分，366例青少年女性抑郁患者被划分为轻度（44例，12.0%）、中度（136例，37.2%）和重度（186例，50.8%），各组的临床症状及内分泌特征详见表2。随着病情加重，患者的5项HAMD因子分、HAMA-14总分及其精神性/躯体性焦虑因子分、CGI-S分以及自杀风险评分均随抑郁程度加重呈现出一致性的显著升高（均$P$<0.001），而平均发病年龄则随之递减（$P$=0.008）。而在性激素谱中，仅有LH水平在不同抑郁程度组间的差异具有统计学意义（$P$=0.037）。

**表2　不同抑郁严重程度女性青少年抑郁障碍患者临床特征的比较**

**Table 2　Characteristics of clinical data between female adolescents with different depression severity**

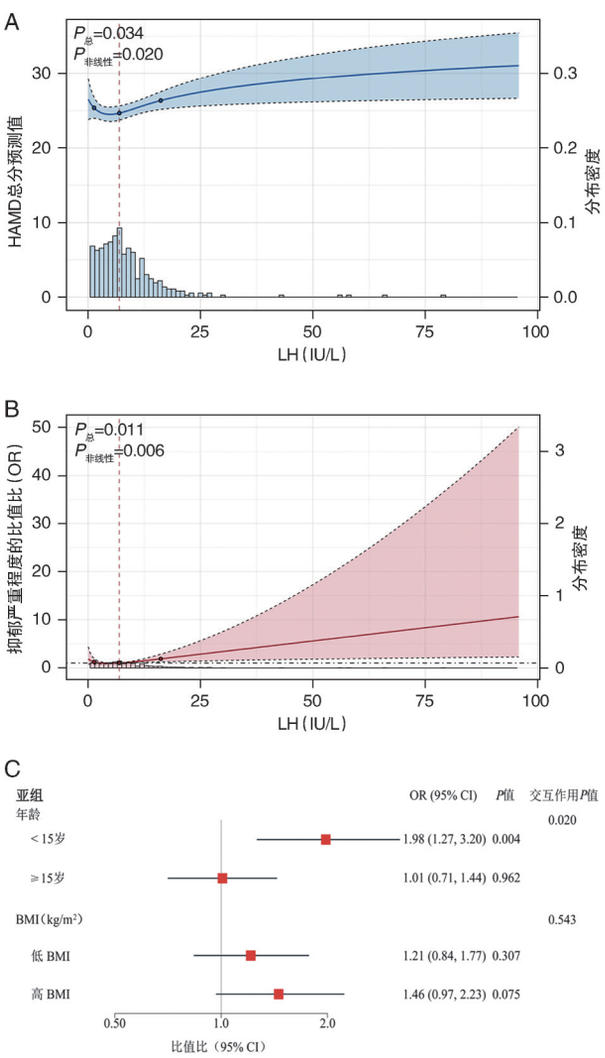
| 特征 | 轻度（$n$=44） | 中度（$n$=136） | 重度（$n$=186） | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| 年龄（岁） | 15.8±1.6 | 15.1±1.6 | 14.9±1.7 | 0.008 |
| 腰围（cm） | 77.4±12.0 | 75.4±10.5 | 75.7±10.8 | 0.592 |
| 臀围（cm） | 79.8±14.3 | 78.7±12.4 | 80.1±12.6 | 0.629 |
| 体质指数（kg/m$^2$） | 21.6±4.8 | 21.0±3.6 | 20.5±3.7 | 0.173 |
| 舒张压（mmHg） | 73.6±7.7 | 73.1±8.0 | 72.5±8.5 | 0.635 |
| 收缩压（mmHg） | 107.1±10.6 | 105.9±10.2 | 105.3±10.7 | 0.551 |
| 入院时间（月） | 24.0（6.5，24.0） | 12.0（8.0，36.0） | 12.0（8.0，24.0） | 0.932 |
| HAMD焦虑（分） | 3.1±1.7 | 5.8±2.3 | 9.6±3.0 | <0.001 |
| HAMD体质量减轻（分） | 0.3±0.5 | 0.5±0.7 | 0.8±0.9 | <0.001 |
| HAMD认知障碍（分） | 2.7±1.5 | 3.5±1.6 | 5.7±2.0 | <0.001 |
| HAMD阻滞（分） | 6.0±1.8 | 7.1±1.7 | 8.9±1.8 | <0.001 |
| HAMD睡眠障碍（分） | 2.6±2.0 | 4.5±1.6 | 5.6±1.7 | <0.001 |
| HAMA-14总分（分） | 11.4±4.8 | 18.6±6.8 | 26.6±7.6 | <0.001 |
| HAMA精神性焦虑（分） | 9.7±3.6 | 13.7±4.3 | 17.5±3.9 | <0.001 |
| HAMA躯体性焦虑（分） | 1.8±2.4 | 4.9±3.9 | 9.2±4.8 | <0.001 |
| CGI-S（分） | 4.0（4.0，5.0） | 5.0（4.0，5.0） | 5.0（5.0，5.0） | <0.001 |
| CGI-I（分） | 2.1±1.8 | 1.8±1.9 | 1.7±1.9 | 0.467 |
| 自杀风险[例（%）] | | | | <0.001 |
| 　是 | 28（63.6） | 81（59.6） | 153（82.3） | |
| 　否 | 16（36.3） | 55（40.4） | 33（17.7） | |
| 脱氢表雄酮（μg/dL） | 5.0±3.4 | 5.0±2.6 | 4.8±2.7 | 0.676 |
| 睾酮（ng/dL） | 1.0（0.6，1.4） | 0.9（0.5，1.4） | 0.9（0.5，1.5） | 0.841 |
| 促卵泡激素（IU/L） | 4.6（3.2，5.8） | 4.2（2.7，5.7） | 4.6（2.6，6.0） | 0.481 |
| 促黄体生成素（IU/L） | 6.6（5.3，10.9） | 5.9（3.2，9.7） | 7.1（3.8，12.4） | 0.037 |
| 泌乳素（ng/mL） | 29.9（18.3，45.0） | 32.6（23.4，42.5） | 32.2（21.9，44.8） | 0.868 |
| 孕酮（ng/mL） | 1.0（0.5，5.4） | 1.0（0.6，5.8） | 1.3（0.6，8.5） | 0.494 |
| 雌二醇（pg/mL） | 229.7（156.6，477.4） | 280.5（146.4，476.6） | 261.4（171.8，464.1） | 0.448 |

注：由于部分指标存在数据缺失，其实际初始样本量存在差异，后续所有建模分析均已采用随机森林插补法处理为全样本数据。符合正态分布的连续变量以$\bar{X}\pm S$表示，采用单因素方差分析（ANOVA）；符合正态分布但方差不齐的连续变量采用Welch′s校正检验；偏态分布的连续变量以$M(Q_1,Q_3)$表示，采用Kruskal-Wallis秩和检验。

### 2.3 女性群体促黄体生成素与抑郁风险的非线性关联

在校正年龄与BMI后，多元回归模型结果显示女性LH与HAMD-17总分（$P$=0.219）及HAMA总分（$P$=0.301）之间无显著线性相关性；同时，二元logistic回归也提示其线性主效应无法有效预测重度抑郁的发生风险（OR=0.79，95% CI：0.51~1.21，$P$=0.282）。

RCS分析表明，女性LH对HAMD-17总分（$P_{总体}$=0.034，$P_{非线性}$=0.020）和重度抑郁的发生风险（$P_{总体}$=0.011，$P_{非线性}$=0.006）均存在显著的非线性关联（见图1）。除此之外，亚组分析结果发现，该非线性阈值效应与年龄之间存在显著的交互作用（$P_{交互}$=0.021）；在<15岁亚组中，LH水平升高与重度抑郁风险增加呈显著正相关（OR=1.98，95% CI：1.27~3.20，$P$=0.004）；而在≥15岁亚组中则未观察到显著相关性（OR=1.01，95% CI：0.71~1.44，$P$=0.962）。此外，基于BMI中位数分层的亚组分析显示，高BMI组与低BMI组中LH的分布特征相似，未发现BMI对LH存在显著的非线性影响（$P_{交互}$=0.543）。




注：A. LH与HAMD-17总分的RCS分析；B. LH与抑郁严重程度的RCS分析；C. 基于年龄与BMI分层的交互作用森林图。图中模型已对非正态分布的自变量进行ln($x$+1)转换；A，B图中横坐标保留原始测定值。

图1 女性青少年抑郁障碍患者LH与抑郁程度的RCS及亚组森林图分析

Figure 1 Restricted cubic spline and subgroup forest plot analysis of luteinizing hormone and depressive severity in female adolescents with major depressive disorder

### 2.4 促黄体生成素对抑郁因子分的影响

雷达图显示，高LH组患者的HAMD五项核心因子（焦虑、体质量减轻、认知障碍、阻滞及睡眠障碍）的标准化$Z$分数均大于0，且明显高于低LH组患者（见图2A），具有更重的疾病负担。

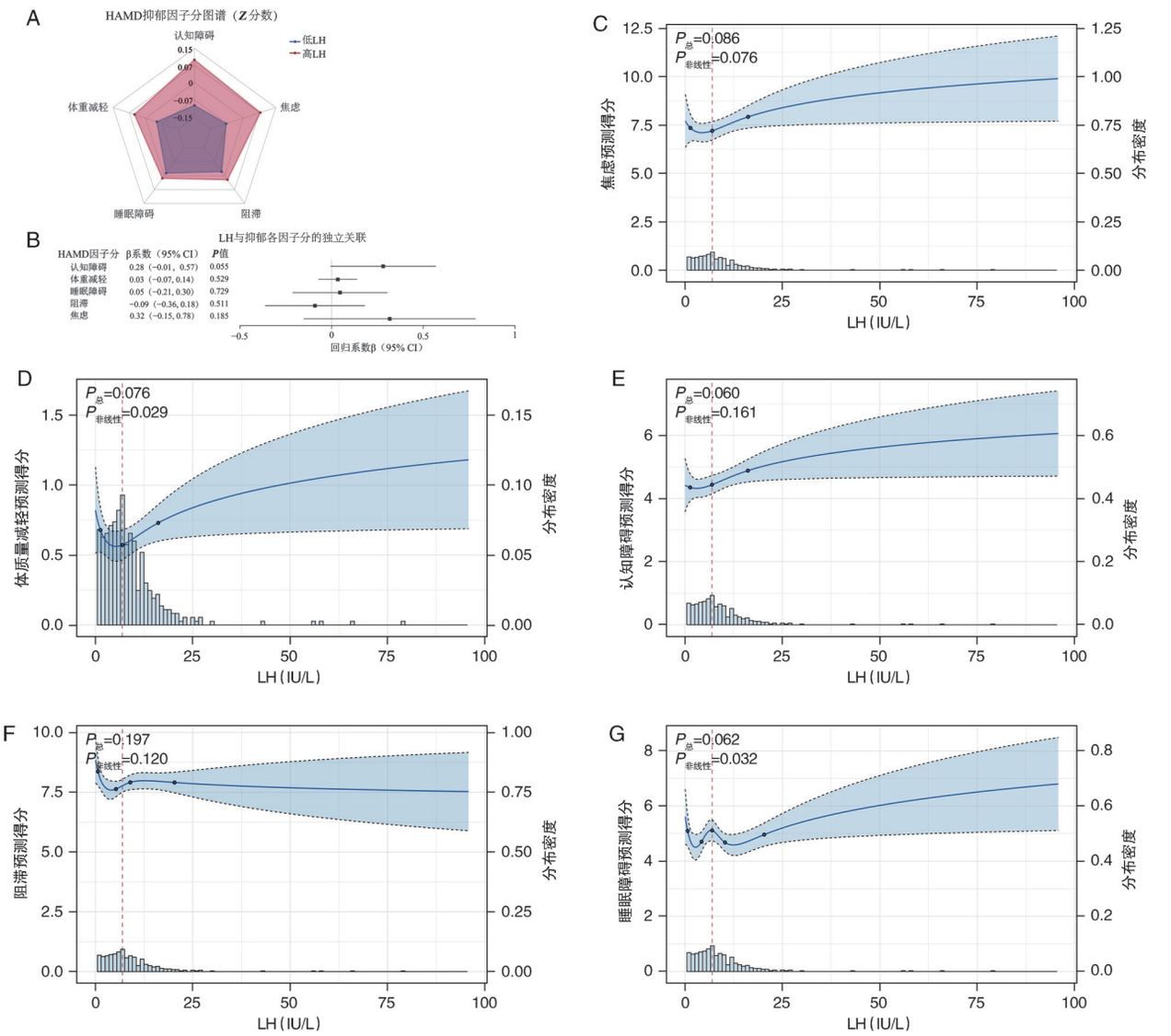
在控制年龄和BMI等混杂因素后，本研究进一步分析LH对各个因子的影响。线性回归模型结果中仅有“认知障碍”这一因子随LH升高呈现出边缘显著的正向线性趋势（$\beta$=0.28，95% CI：-0.01~0.57，$P$=0.055，见图2B）；RCS分析结果显示LH水平仅与体质量减轻（$P_{总体}$=0.076，$P_{非线性}$=0.029）及睡眠障碍（$P_{总体}$=0.062，$P_{非线性}$=0.032）存在显著的非线性关联，而与焦虑（$P_{非线性}$=0.076）、认知障碍（$P_{非线性}$=0.161）和阻滞（$P_{非线性}$=0.120）因子均无显著关联（见图2C-G）。

### 2.5 自杀预警列线图的构建与验证

本研究根据基线特征的差异初步筛选预测变量以构建自杀风险个体化预警模型，但由于作为结局指标的“自杀风险”直接由HAMD量表第3项界定，该条目本身在量表结构上从属于认知障碍因子。因此，本研究在建模前已排除认知障碍变量。

单因素及多因素logistic回归分析结果显示，校正年龄和BMI后，LH水平（OR=1.44，95% CI：1.06~1.97，$P$=0.022）、HAMD睡眠障碍（OR=1.18，95% CI：1.05~1.34，$P$=0.008）及HAMD阻滞（OR=1.13，95% CI：1.01~1.28，$P$=0.036）均为青少年女性抑郁患者自杀风险的独立预测因子（见表3）。

本研究基于上述独立预测因子绘制了量化个体自杀风险的临床预警列线图（见图3A）。内部验证的校准曲线提示该模型的预测概率与实际发生率吻合度较好（见图3B）；决策曲线分析（DCA）也表明，在较宽的阈值概率区间内，该模型可辅助临床早期识别并获得确切的净获益（见图3C）。




注：A. 高、低LH组间HAMD各因子分的标准化Z分数雷达图；B. LH与HAMD各因子分的独立关联森林图；C–G. LH水平与HAMD各因子分（焦虑、体质量减轻、认知障碍、阻滞及睡眠障碍）的RCS拟合图。图中模型已对非正态分布的自变量进行ln($x$+1)转换；C–G中横坐标保留原始测定值。

图2　女性青少年抑郁障碍患者LH与HAMD因子分关联的雷达图谱、森林图及限制性立方样条分析

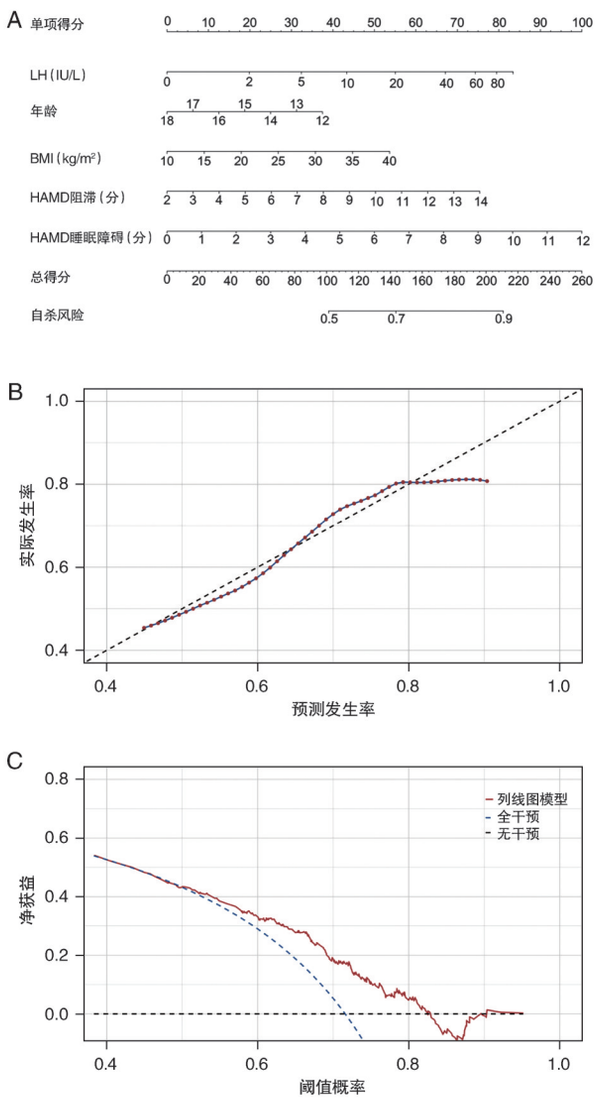
Figure 2　Radar plots, forest plots and restricted cubic spline analysis of association between luteinizing hormone and HAMD factors in female adolescents with major depressive disorder

**表3　单因素及多因素logistic回归分析筛选自杀风险预警因子**

**Table 3　Univariate and multivariate logistic regression analysis for screening predictors of suicide risk**

| 变量 | 单因素logistic回归 | | 多因素logistic回归 | |
|---|---|---|---|---|
| | OR（95% CI） | $P$ | OR（95% CI） | $P$ |
| 促黄体生成素（IU/L） | 1.37（1.02~1.85） | 0.039 | 1.44（1.06~1.97） | 0.022 |
| 年龄（岁） | 0.87（0.76~1.00） | 0.047 | 0.88（0.76~1.02） | 0.087 |
| 体质量指数（kg/m$^2$） | 1.02（0.96~1.08） | 0.575 | 1.04（0.97~1.11） | 0.273 |
| HAMD睡眠障碍（分） | 1.19（1.06~1.34） | 0.004 | 1.18（1.05~1.34） | 0.008 |
| HAMD阻滞（分） | 1.15（1.03~1.29） | 0.016 | 1.13（1.01~1.28） | 0.036 |

注：表中模型已对非正态分布的自变量进行ln($x$+1)转换。




注：A.自杀风险预警列线图；B.校准曲线；C.决策曲线分析。鉴于原始LH的非正态分布特征，图A中的回归模型已预先对自变量进行了ln(LH+1)转换以保证统计效能，但为便于临床直观应用，LH轴刻度已反向转换为原始浓度值(IU/L)。

图3 自杀风险预警列线图模型的性能评价与临床净获益验证

Figure 3 Performance evaluation and clinical net benefit validation of a suicidal risk warning nomogram model

## 3 讨论

目前，青少年抑郁障碍的临床评估与自杀风险干预高度依赖患者的主观量表汇报，极易产生评估偏差[4]；而性激素与抑郁障碍之间的非线性剂量-效应关系[12]，目前仍缺乏确切的临床证据。基于此，本研究通过回顾性队列设计，揭示了LH与青少年女性抑郁障碍之间的非线性阈值关联。亚组分析提示LH与重度抑郁风险的关联集中于15岁以下的青春期早期女性群体；并且LH的非线性影响在症状维度上具有特异性，其仅仅与“体质量减轻”“睡眠障碍”存在明显关联。本研究进一步整合LH与其他临床特征构建了针对青少年女性自杀风险的预警列线图，期望为女性人群的早期自杀风险评估工作提供一项客观的参考工具。

在现有的样本规模下，HPG轴功能与抑郁发作严重程度之间的联系具有显著的性别差异，具体表现为：仅在女性青少年抑郁障碍患者中观察到性激素水平与临床症状严重程度之间具备明确的统计学意义。尽管本研究未在男性群体中观察到抑郁障碍与性激素之间的显著关联，但这并不能否认HPG轴在男性抑郁障碍发病进程中的潜在影响，反而提示HPG轴功能异常在青少年抑郁障碍的病理生理机制中可能存在性别特异性的作用路径。而这也与青春期大脑神经发育的轨迹高度契合[3]。既往研究指出，处于青春期的女性在应对心理应激状态时，其脆弱程度明显高于男性[6]。这或许是由于女性大脑的情绪调节中枢(例如边缘系统)在青春期中不但会经历更为剧烈的网络重构，而且还会对性激素以及上游的促激素所发生的波动展示出具有特异性的高敏感度[8]。而LH水平的异常波动仅仅在女性患者中展现出与抑郁严重程度显著关联，既往理论认为“青春期女性大脑对内分泌紊乱具有更高易感性”[6-8]，而本研究中LH水平的异常波动仅在女性患者中展现出显著关联，为该理论补充了客观的临床证据。这些结果都提示着LH水平的波动在青少年女性抑郁的整个病理进程中或许具有介导临床症状加重的作用，而不仅仅是单纯的内分泌伴随改变。相比之下，本研究在男性队列当中并没有发现HPG轴指标与抑郁严重程度之间存在显著联系。该阴性结论有可能是受制于146例的男性样本规模，并且目前的证据还不足以彻底排除并否认内分泌系统在男性患病过程中所造成的影响，但这依然提示青少年在抑郁病理机制上可能存在显著的性别差异。既往证据表明，男性抑郁的病理进程可能更多地受到了睾酮及其代谢亚型的影响，亦或是通过其他神经生物学途径进行调控与代偿[25]；同时，考虑到男性青春期的大脑发育以及HPG轴激活的生理时序往往晚于女性[26]，而这在很大程度上能够解释为何在本研究设定的年龄段内未能观察

到男性的显著关联。

RCS分析结果显示，在女性队列中，LH水平与抑郁严重程度之间表现出非线性的剂量-反应特征，而常规的线性回归并没有捕捉到二者间存在显著的线性关系。这种现象与内分泌系统中普遍存在的非线性调节规律高度契合[12]。在正常的生理状态下，LH所具备的脉冲式分泌对维持内分泌稳态起到了至关重要的作用；但只要LH的浓度超过了生理阈值，往往预示着HPG轴的反馈调节功能发生了失代偿变化[27]。已有文献也证实，中枢神经系统对内分泌激素的波动具备一定缓冲作用[28]，在一定的范围内可以通过代偿机制稳定情绪调节网络；而一旦LH水平出现异常升高现象并且突破了生理阈值，这种代偿机制就有可能失效，进而造成情绪调节功能的失衡。归根结底，正是神经内分泌稳态所受到的这种损害，构成了LH与抑郁严重程度之间非线性关联的病理生理基础[29]。

亚组分析结果显示，LH与重度抑郁风险之间的关联效应存在着显著的年龄差异，主要体现在小于15岁的青春期早期女性中。既往研究提出青春期激素对抑郁症状所起到的调节可能存在特定的发育窗口期[6]，而本研究结果恰好印证这一理论。女性个体在小于15岁时正处于HPG轴激活的初期阶段，其体内激素水平波动比较剧烈；此时中枢神经系统相关的内分泌反馈调节机制尚未发育健全，表现出更高的内分泌易感性[8]。而随着年龄的增长，中枢神经系统可能会逐渐对长期的激素暴露产生神经适应或发生受体下调的情况，从而减弱LH异常波动对加重抑郁严重程度所造成的影响[8]。

既往多数临床评估常以量表总分为观察指标，而这可能会掩盖生物标志物对各个抑郁因子所产生的差异化影响。研究发现，LH所导致的非线性效应并没有波及到所有的抑郁因子，而是主要体现在“体质量减轻”以及“睡眠障碍”因子上。其潜在机制可能与下丘脑-垂体轴在维持能量稳态及调节昼夜节律方面发挥的功能密切相关：一是下丘脑弓状核等核心区域本身具有调控食欲与代谢的功能，一旦其出现内分泌异常，就可能对相关通路产生干扰，进而造成体质量的改变[30]；二是促激素的分泌与视交叉上核所介导的昼夜节律之间存在交互作用[31]，因此当LH水平发生异常波动时，就极易打破机体原有的节律，最终干扰正常的睡眠周期。由此可见，LH的异常波动对抑郁症状的干扰不具备全局效应，其更可能通过特异的神经内分泌通路选择性地作用于维持躯体代谢与睡眠节律的生物通路。

根据多因素logistic分析结果，LH水平、睡眠障碍以及精神运动性阻滞，构成了评估女性人群自杀风险的独立预测因子。有研究证实，严重的睡眠障碍或伴随的过度觉醒状态可削弱患者的冲动控制能力，进而成为提升自杀风险的关键因素[32,33]；此外，精神运动性阻滞往往反映出相对严重的精神功能损害或深度抑郁状态，这同样与自杀倾向密切相关[34]。在临床实践中，青少年患者在配合常规问卷筛查时由于受到病耻感、认知发育限制以及自身抗拒心理等多种因素的干扰，常刻意隐瞒真实的自杀念头，导致传统主观量表在评估敏感度上受限。基于此，本研究通过将客观性激素指标与临床评估相结合构建自杀风险预警列线图，以望减小由于单纯依赖患者主观陈述而导致的评估偏差；而内部验证结果提示模型展现出了较好的校准度以及临床净获益情况，提示结合神经内分泌特征的多维评估手段在辅助早期识别自杀高危个体方面具有一定的临床转化潜力。

另外，本研究为回顾性研究，无法在临床病历中精准获取女性患者采血时的月经周期信息。尽管较大的样本量在一定程度上稀释随机误差，但LH的生理性波动仍可能引入混杂偏倚，未来需要前瞻性队列并在统一的卵泡期进行规范化采样以验证本结论。

综上所述，本研究发现LH在青少年女性抑郁障碍中表现出独特的非线性阈值效应，其异常波动与躯体代谢、睡眠节律的紊乱以及重度抑郁风险的增加密切相关。通过整合LH与相关临床表型构建的自杀风险预警列线图展现出良好的预测效能与临床净获益。将此类客观内分泌标志物纳入常规临床评估，有助于精神科医师在早期更精准地识别存在高自杀风险的青少年女性患者。

**参考文献：**

[1] 黄顺森，罗玉晗，来枭雄，等.中国青少年抑郁的核心症状及性别、抑郁程度间的比较：基于网络分析方法[J].心理科学，2022，45(5)：1115-1122.

[2] Zhou J, Liu Y, Ma J, *et al*. Prevalence of depressive symptoms among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2024, 18(1): 150.

[3] 陆林.沈渔邨精神病学[M].6版.北京：人民卫生出版社，2018：4894-5455.

[4] 苏丽娟,冀紫阳,王清溪,等.青少年抑郁症患者自杀意念相关因素调查[J].国际精神病学杂志,2025,52(3):783-786.
[5] 程海威,孟震宇,孙鑫,等.青少年心理健康症状的网络分析[J].中国临床心理学杂志,2025,33(3):608-614.
[6] Hulubă IP, Crecan-Suciu BD, Păunescu R, *et al*. The link between sex hormones and depression over a woman′s lifespan[J]. Biomed Rep, 2025, 22(4): 71.
[7] Donovan A, Assari S, Grella C, *et al*. Neuroendocrine mechanisms in the links between early life stress, affect, and youth substance use: a conceptual model for the study of sex and gender differences[J]. Front Neuroendocrinol, 2024, 73: 101121.
[8] Gotlib IH, Uy JP, Buthmann JL, *et al*. Psychobiological mechanisms underlying the association between early life stress and depression in adolescence[J]. Mol Psychiatry, 2026, 31(2): 1085-1094.
[9] Xavier CMR, Faustino LV, Paiva KM, *et al*. Synaptic remodeling and the female depression exposome: a mini-review of neuroendocrine, epigenetic, and social determinants[J]. Front Neurosci, 2026, 20: 1783855.
[10] Wang L, Su S, Xiong T, *et al*. Prevalence and associated risk factors for depression symptoms in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a hospital-based cross-sectional study[J]. Front Public Health, 2024, 12: 1454415.
[11] Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, *et al*. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: a systematic review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2020, 118: 669-680.
[12] Calabrese EJ, Baldwin LA. U-shaped dose-responses in biology, toxicology, and public health[J]. Annu Rev Public Health, 2001, 22(1): 15-33.
[13] Vanwoerden S, Stepp SD. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, alternative model conceptualization of borderline personality disorder: a review of the evidence[J]. Personal Disord, 2022, 13(4): 402-406.
[14] Hamilton M. A rating scale for depression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960, 23(1): 56.
[15] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects[J]. Bull World Health Organ, 2001, 79(4): 373-374.
[16] 张明园,何燕玲.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,2015:152-212.
[17] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating[J]. Br J Med Psychol, 1959, 32(1): 50-55.
[18] Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology[M]. Rockville: National Institute of Mental Health, 1976: 179-192.
[19] R Core Team. R: a language and environment for statistical computing[CP]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2025. https://www.R-project.org/.
[20] von Elm E, Altman DG, Egger M, *et al*. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. J Clin Epidemiol, 2008, 61(4):344-349.
[21] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, *et al*. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement[J]. BMJ, 2015, 350:g7594.
[22] Schwarz DF, König IR, Ziegler A. On safari to random jungle: a fast implementation of random forests for high-dimensional data[J]. Bioinformatics, 2010, 26(14): 1752-1758.
[23] Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research[J]. Stat Med, 2010, 29(9): 1037-1057.
[24] Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. Med Decis Making, 2006, 26(6):565-574.
[25] 傅佳敏,郭琪,陈小雨.睾酮在男性抑郁症中的作用研究进展[J].中国医学科学院学报,2025,47(2):274-280.
[26] Dworsky-Fried M, Tchida JA, Krnel R, *et al*. Enduring sex-dependent implications of pubertal stress on the gut-brain axis and mental health[J]. Front Behav Neurosci, 2024, 17: 1285475.
[27] Goodman RL, Herbison AE, Lehman MN, *et al*. Neuroendocrine control of gonadotropin-releasing hormone: pulsatile and surge modes of secretion[J]. J Neuroendocrinol, 2022, 34(5): e13094.
[28] Gunkaya OS, Tekin AB, Bestel A, *et al*. Is polycystic ovary syndrome a risk factor for depression and anxiety? A cross-sectional study[J]. Rev Assoc Med Bras, 2024, 70(3): e20230918.
[29] 李鑫,孙妍,陈薇,等.甲状腺激素、性激素、皮质醇水平对评估首发女性抑郁障碍严重程度的临床意义[J].中华全科医学,2024,22(5):828-832.
[30] Mingardi J, Giovenzana M, Nicosia N, *et al*. Sex and circadian rhythm dependent behavioral effects of chronic stress in mice and modulation of clock genes in the prefrontal cortex[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13): 6410.
[31] da Silva Mansano N, Lieu CV, Abizaid A. Food and the brain: neural and endocrine control of feeding, metabolism, and reproduction[J]. J Neuroendocrinol, 2026, 38(1): e70104.
[32] Teresi GI, Davis M, Williamson AA, *et al*. Sleep disturbances are associated with depressive symptoms and suicidality among adolescents in pediatric primary care[J]. JAACAP Open, 2024, 3(3): 589-600.
[33] Baldini V, Gnazzo M, Rapelli G, *et al*. Association between sleep disturbances and suicidal behavior in adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Psychiatry, 2024, 15: 1341686.
[34] Fritze S, Reinhard I, Nöhles VB, *et al*. Psychomotor slowing as a predictor of treatment outcomes in major depressive disorder with acute suicidality: insights from the OASIS-D study[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2026, 110: 112878.

（责任编辑:阮爱萍）