

• 科研论著 •

Kisspeptin 对鉴别下丘脑-垂体-性腺轴启动与否的价值

欧阳力雪^{1,2}, 且迪^{1,2}, 杨凡^{1,2}

1. 四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 探讨 kisspeptin 在鉴别下丘脑-垂体-性腺轴 (HPGA) 启动与否中的作用, 以期简化性早熟的诊断流程。**方法** 选取四川大学华西第二医院儿科门诊 2021 年 6 月—2023 年 6 月初诊以乳房发育为主诉的 54 名女童作为研究对象, 进行体格检查、实验室检查和影像学检查等, 采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒检测 kisspeptin 水平。采用受试者工作特征曲线 (ROC) 确定 kisspeptin 在鉴别 HPGA 启动与否中的价值。**结果** 中枢性性早熟 (CPP) 组、快进展型青春前期 (RPP) 组以及单纯乳房早发育 (PT) 组的 kisspeptin 水平差异有统计学意义 ($H=14.147, P=0.003$)。Spearman 相关性分析结果显示, kisspeptin 水平与身高、体重、骨龄、基础黄体生长素 (LH)、基础卵泡刺激素 (FSH)、促性腺激素释放激素 (GnRH) 激发试验的 LH 峰值以及 LH/FSH 峰值比呈正相关 ($P<0.05$), 其中与 LH 峰值 ($r_s=0.479$) 及 LH/FSH 峰值比 ($r_s=0.507$) 的相关系数最大; ROC 曲线结果显示, kisspeptin 的曲线下面积 (AUC) 为 0.702 (95% CI: 0.570~0.834), 当截点值为 310.38 ng/mL 时, Youden 指数最大 (0.418), 此时的敏感度和特异度分别为 81.8% 和 60.0%。**结论** Kisspeptin 在鉴别 HPGA 启动与否中有一定的诊断意义, 可以作为 HPGA 启动与否的辅助诊断指标或初筛指标, 为今后简化性早熟的诊断提供一定的参考和方向。

关键词: kisspeptin; 中枢性性早熟; 快进展型青春前期; 下丘脑-垂体-性腺轴; ROC 曲线

中图分类号: R725.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2024)11-1196-05 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2024-0325

Value of serum levels of kisspeptin in distinguishing the activation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis

OUYANG Lixue^{1,2}, QIE Di^{1,2}, YANG Fan^{1,2}

1. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041,

China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of

Education, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Corresponding author: YANG Fan, E-mail: yangfanfan163163@163.com

Abstract: **Objective** To explore the role of kisspeptin in identifying the activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPGA), in order to simplify the diagnostic process for precocious puberty. **Methods** A total of 54 girls who presented with breast development as the main complaint in the pediatric outpatient clinic of West China Second Hospital from June 2021 to June 2023 were selected as the study subjects. Physical examination, laboratory tests, and imaging examinations were conducted. The level of kisspeptin was detected using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit. The diagnostic value of kisspeptin in discerning the initiation of HPGA was determined via receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Significant differences in kisspeptin levels were observed among central precocious puberty (CPP), rapidly progressive puberty (RPP), and premature thelarche (PT) groups ($H=14.147, P=0.003$). Spearman correlation analysis revealed positive correlations between kisspeptin level and parameters such as height, weight, bone age, basal luteinizing hormone (LH), basal follicle-stimulating hormone (FSH), peak LH in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation test, and LH/FSH peak ratio ($P<0.05$), with the largest correlation coefficients for LH peak ($r_s=0.479$) and LH/FSH peak ratio ($r_s=0.507$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of kisspeptin was 0.702 (95% CI: 0.570 - 0.834). When the cut-off value was 310.38 ng/mL, the Youden index was maximized (0.418), with a sensitivity and specificity of 81.8% and 60.0%, respectively. **Conclusion** Kisspeptin has diagnostic significance in differentiating the initiation of HPGA, and it can be used as an auxiliary diagnostic indicator or preliminary screening indicator, which can provide certain references and direction for simplifying the diagnosis procedure of precocious puberty in the future.

Keywords: kisspeptin; central precocious puberty; rapidly progressive puberty; hypothalamic-pituitary-gonadal axis; ROC curve

基金项目: 四川大学科研项目经费 (22H1545)

作者简介: 欧阳力雪 (1991-), 女, 硕士学位, 主治医师, 主要研究方向为儿童生长发育及相关障碍性疾病。

通信作者: 杨凡, E-mail: yangfanfan163163@163.com

青春期是继婴儿期之后生长发育的第二个高峰,在此期间,儿童的生理及心理会出现一系列复杂的变化,如生长加速、骨骺愈合、性成熟等,也是儿童过渡为成人的关键阶段。众所周知,青春期的启动由下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA)进行调控,下丘脑脉冲分泌促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)作用于垂体,使垂体分泌黄体生成素(luteinizing hormone, LH)及卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)进一步刺激性腺成熟并且维持性征。

青春期启动的具体分子机制不明。相关研究表明,青春期的启动与下丘脑受到刺激因子和抑制因子的交互作用有关,青春期启动开始,刺激因子对GnRH作用增强、抑制因子减弱甚至撤退,GnRH脉冲分泌增加从而触发了HPGA的启动^[1]。Kisspeptin是目前研究较为明确的刺激因子之一,由下丘脑弓状核和视前区合成,与其受体GPR54(galanin-like G protein-coupled receptor 54)相结合发挥作用^[2-3]。青春期启动开始之前,kisspeptin分泌开始增多,结合GPR54以后可以刺激GnRH的分泌,从而导致HPGA的启动^[4]。

青春期的启动容易受遗传、感染、肿瘤、神经系统发育异常或疾病、辐射或环境内分泌干扰物等因素影响^[5-7],出现青春期启动异常或进程异常疾病,如中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)、快进展型青春期(rapidly progressive puberty, RPP)。目前,CPP及RPP的诊断及鉴别诊断较为复杂,需结合患儿的年龄、症状和体征、实验室及影像学检查等综合判断。其中,GnRH激发试验对HPGA启动与否的判定起着重要的作用。但是,该试验过程较为复杂、抽血次数较多,易造成患儿及家长依从性差,从而影响对疾病的判断,且基层医院无法进行该试验,易致诊断延误。另外,频繁采血及影像学检查等容易给患儿及家庭造成心理、经济负担。

鉴于以上现状,本研究拟基于既往基础研究的结果,通过检测CPP、RPP以及单纯乳房早发育(premature thelarche, PT)女童的kisspeptin水平差异,验证kisspeptin在鉴别HPGA是否启动中的作用,以期能准确、简便地鉴别HPGA启动与否,进一步减轻患儿的心理负担及家庭、社会的经济负担。

1 对象和方法

1.1 对象 选取四川大学华西第二医院儿科门诊2021年6月—2023年6月间以“乳房发育”为主诉、初诊的女童作为研究对象,共54名女童知情同意并

签署知情同意后纳入本研究。本研究获得四川大学华西第二医院伦理委员会的批准(2017005)。

1.1.1 纳入标准 CPP的诊断需满足以下标准^[8]:

1)女童7.5岁前出现乳房发育或10.0岁前出现月经初潮;2)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;3)血清促性腺激素及性激素达青春期水平;4)骨龄提前,骨龄超过实际年龄 ≥ 1 岁;5)线性生长加速,年生长速率高于同龄健康儿童。

RPP的诊断需满足以下标准^[9]:7.5岁以后才出现第二性征的发育,但性发育的进程迅速,从一个发育分期进展到下一发育分期的时间较短(< 6 个月),生长速率加快,骨骼成熟迅速,短时间内出现骨龄明显超过实际年龄,子宫卵巢容积增大,可查见发育期卵泡,促性腺激素及性激素水平短时间内迅速升高。

PT的诊断需满足以下标准^[8-9]:7.5岁以前出现乳房发育,不伴有其他性发育的征象,无线性生长加速,无骨龄发育提前,不伴有阴道出血,促性腺激素及性激素水平尚达不到HPGA启动的水平,雌二醇(estradiol, E2)和FSH等可以有轻度增高。

1.1.2 排除标准 1)继发性性早熟患者:中枢神经系统占位性病变或感染,如错构瘤、囊肿、肉芽肿等,外伤、放化疗等获得性损伤,脑积水、视中隔发育不全等先天发育异常,先天性肾上腺皮质增生症,McCune-Albright综合征,甲状腺功能异常,生殖系统肿瘤等;2)已诊断为CPP,正在进行促性腺激素释放激素受体激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)治疗者;3)身材矮小、生长迟缓、营养不良及超重、肥胖等生长发育异常者;4)家长或患者拒绝参与本次研究者。

1.2 方法 所有入组者需行以下检查:1)体格生长评价,由同一位儿科医生进行体格测量及检查,包括身高、体重、体质量指数(body mass index, BMI),乳房和阴毛的Tanner分期;2)实验室检查:静息30min后抽取空腹静脉血采用免疫化学发光法(immunochemiluminometric assays, ICMA)进行基础血清LH、FSH、E2、泌乳素、人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白、促甲状腺激素、游离甲状腺素的检测;3)kisspeptin的检测:采用Elabscience公司的人体ELISA试剂盒进行检测,该试剂盒检测范围为125~8000pg/mL,批间变异系数及批内变异系数均小于10%;4)影像学检查:子宫及双侧附件彩超, MRI蝶鞍扫描及骨龄。骨龄(bone age, BA)评价采用TW2法(中国南方人群标准),并经两位放射科医生进行重复读片以保证读片结果的一致性;5)GnRH激发试验:试验当天清晨在清醒、空腹状态静脉注射戈那

瑞林(2.5μg/kg,最大量不超过 100μg),分别于注射前及注射后 30、60、90、120min 抽血采用 ICMA 法以分别测定激发前后的 LH 和 FSH 值。

1.3 统计学方法 采用软件 Curve expert 1.4 对 ELISA 结果进行分析,采用统计学软件 SPSS 26.0 对数据进行处理,正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料采用中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,正态分布的计量资料组间比较采用单因素方差分析,偏态分布的计量资料采用 Kruskal-Wallis H 检验,相关性分析采用 Spearman 秩相关,采用受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)确定 kisspeptin 对鉴别 HPGA 是否启动的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CPP 组、RPP 组以及 PT 组一般情况比较 CPP 组、RPP 组以及 PT 组的 kisspeptin、BA、骨龄与实际年龄差值(the difference of bone age minus chronological age,BA-CA)、E2、基础 LH 及 FSH 水平的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。GnRH 激发试验结果显示,三组之间 LH 峰值与 LH/FSH 峰值比的差异具有统计学意义($P < 0.05$),但 FSH 峰值的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。CPP 组、RPP 组及 PT 组的 kisspeptin 水平分布见图 1。

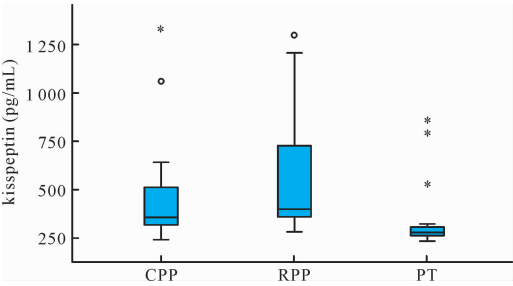
2.2 Kisspeptin 水平的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示,kisspeptin 的水平与身高、体重、

表 1 CPP 组、RPP 组和 PT 组 kisspeptin 水平及一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 General characteristics and kisspeptin levels among CPP group,RPP group and PT group($\bar{x} \pm s$)

指标	CPP($n=20$)	RPP($n=13$)	PT($n=21$)	F/H 值	P 值
CA(岁)	8.12±0.90	9.86±0.43	7.16±1.2		
身高(cm)	135.93±6.57	142.89±7.04	127.95±7.61		
体重(kg)	29.53±4.79	34.23±6.38	26.41±6.49		
BMI(kg/m ²)	15.89±1.54	16.62±1.69	16.03±2.53	0.928	0.402
BA(岁)	10.3(9.6,10.9)	11.5(11.0,12.1)	9.3(8.0,10.1)	30.227	<0.001
BA-CA	2.04±0.62	1.65±0.62	1.77±0.99	15.699	<0.001
E2(pg/mL)	27.20(22.08,44.73)	39.30(30.40,69.50)	17.05(15.95,28.25)	14.117	0.003
基础 LH(U/L)	0.4(0.10,0.78)	0.80(0.25,1.95)	0.10(0.10,0.10)	27.831	<0.001
基础 FSH(U/L)	4.45(2.78,5.30)	4.35(2.63,6.05)	2.10(1.00,2.95)	20.286	<0.001
LH 峰值(U/L)	20.35(8.93,32.25)	14.40(12.15,44.85)	3.30(1.90,4.20)	23.573	<0.001
FSH 峰值(U/L)	19.73±7.49	15.60±4.63	18.67±6.88	1.149	0.328
LH/FSH 峰值比	1.10(0.45,1.77)	1.42(0.79,2.41)	0.14(0.11,0.21)	24.163	<0.001
kisspeptin(pg/mL)	359.11(319.82,536.27)	400.39(336.65,925.21)	283.23(263.41,315.15)	14.147	0.003

注:CA(chronological age,实际年龄);BMI(body index mass,体质指数);BA(bone age,骨龄);E2(estradiol,雌二醇);LH(luteinizing Hormone,黄体生成素);FSH(follicle-stimulating hormone,卵泡刺激素)。



注:○示离群值,*示极端值。

图 1 CPP、RPP 以及 PT 组 kisspeptin 水平分布

Fig. 1 Distribution of levels of kisspeptin among CPP, RPP and PT group

BA、基础 LH、基础 FSH、GnRH 激发试验的 LH 峰值以及 LH/FSH 峰值比呈正相关($P < 0.05$),与 BMI、BA-CA、雌二醇水平、GnRH 激发试验的 FSH 峰值无相关关系($P > 0.05$)。其中,kisspeptin 的水平与 GnRH 激发试验的 LH 峰值及 LH/FSH 峰值比的相关系数最大,提示 kisspeptin 水平与 LH 峰

值及 LH/FSH 峰值比的相关密切程度最高。见表 2。

表 2 Kisspeptin 水平的 Spearman 相关性分析

Tab. 2 Spearman correlation analysis of kisspeptin level and physical indicators

指标	kisspeptin	
	r_s 值	P 值
身高	0.366	0.007
体重	0.295	0.032
BMI	0.119	0.396
BA	0.343	0.006
BA-CA	-0.069	0.593
E2	0.107	0.425
基础 LH	0.377	0.003
基础 FSH	0.383	0.003
LH 峰值	0.479	0.002
FSH 峰值	-0.041	0.803
LH/FSH 峰值比	0.507	0.001

2.3 Kisspeptin 用于鉴别 HPGA 启动与否的 ROC 曲线分析 由于 CPP 和 RPP 都为 HPGA 已经启

动,故将 CPP 与 RPP 合并为 HPGA 启动组,PT 为未启动组,采用 ROC 曲线明确 kisspeptin 在鉴别 HPGA 启动与否中的意义。结果显示,曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.702 (95% CI: 0.570 ~ 0.834), 当 kisspeptin 的截点值为 310.38ng/mL 时,Youden 指数最大 (0.418),此时的敏感度和特异度分别为 81.8%和 60.0%。见图 2。

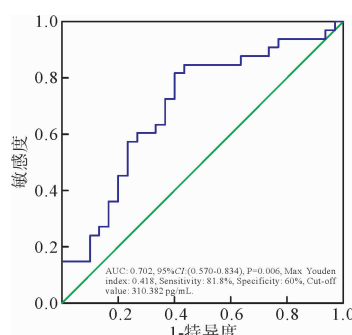


图 2 Kisspeptin 用于鉴别 HPGA 启动与否的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of kisspeptin in distinguishing the activation of HPGA

3 讨论

3.1 疾病概述及目前诊断现状 CPP 是目前儿童期最常见的内分泌疾病之一,女童发病率为男童的 5~10 倍,该病是由于 HPGA 提前启动导致 GnRH 分泌增加,致性腺发育并分泌性激素,使得内外生殖器官快速发育、第二性征过早呈现的疾病^[8]。RPP 是青春期发育的一种变异,虽该病的 HPGA 并未提前启动,但青春期发育进程快于普通儿童^[9-10],最终仍会导致终身高受损或出现心理疾患。PT 是儿童期过程中的一种变异,除有乳房发育外,不伴有其他性发育征象,PT 患儿的 HPGA 未启动,故无生长加速以及骨骼发育提前等青春期发育表现^[8],是 CPP 及 RPP 患者的合理对照。

临床上,鉴别 HPGA 启动与否是一件复杂、个体化的事情,需要体格检查、实验室检查及影像学检查的全面评估。目前,GnRH 激发试验在诊断中起着不可或缺的作用。但是,很多基层医院由于条件所限,尚不能开展该试验,且该试验繁琐、耗时、多次采血,导致患者及家属依从性较差,限制了其临床应用。若能找寻到简易、方便、经济、痛苦少的方式来准确地鉴别 HPGA 的启动,就能减轻青春期发育异常患儿的痛苦、时间消耗及经济负担,也能为临床简化诊断 CPP 等疾病提供强有力的手段。

3.2 Kisspeptin 的重要作用及相关研究基础 如前所述,kisspeptin 参与正常青春期启动的过程,在青春期开始之前,kisspeptin 的水平逐渐增加,从而刺激 GnRH 的分泌,进一步导致 HPGA 的启

动^[4,11]。在对 CPP 患者的基因研究中发现,编码 kisspeptin 的 *KISS1* 基因和其受体 *GPR54* 基因的突变是一部分患者导致 CPP 的原因^[12-13],上述基因突变导致 kisspeptin 的分泌增加,从而引起 HPGA 的启动,进入青春期,导致 CPP 的发生。

本研究结果显示,HPGA 已启动的 CPP 组和 RPP 组中的 kisspeptin 的水平明显高于 HPGA 未启动的 PT 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。这一结果与 kisspeptin 的作用机制及既往相关人群研究结果一致,CPP 女童中的 kisspeptin 水平与 PT 或者对照组相比较^[14-16],证实了 kisspeptin 在 HPGA 启动与未启动女童中的水平差异。

3.3 Kisspeptin 的临床应用探讨 既往对于 kisspeptin 在人群中的研究多集中 CPP 与 PT 或者正常女童中水平差异的探讨,很少有研究将目光集中于 kisspeptin 的临床应用方面,可能与目前不同试剂盒、不同实验室做出的水平差异有关,很难做到统一标准。本研究发现,kisspeptin 与 GnRH 激发试验的 LH 峰值及 LH/FSH 峰值比的相关系数较大,GnRH 激发试验作为目前鉴别 HPGA 启动与否的金标准,提示 kisspeptin 也可能作为潜在的指标来鉴别 HPGA 启动与否。Xue 等^[17]在 2020 年提出,kisspeptin 在青春期异常疾病的辅助诊断、鉴别诊断、治疗、预后等方面具有独特意义,但其未用 ROC 曲线对最终数据进行进一步检验。随后 2023 年 Vuralli 等^[16]提出了相同的观点,首次提出了 kisspeptin 可以作为区别诊断 CPP 与 PT 的指标。本研究的 ROC 曲线结果与上述研究结果一致,kisspeptin 的 AUC 为 0.702,提示 kisspeptin 有一定的诊断效能,当检测到 CPP 或者 RPP 患者的 kisspeptin 的值高于 310.38ng/mL 时,可以提示 HPGA 的启动。众所周知,ROC 曲线的 AUC 值在 0.5~1 之间,越接近 1,其诊断价值越好,虽然 kisspeptin 的 AUC 未明显接近于 1,但是该结果也明确提示其在辅助及鉴别诊断中的作用。本研究作为单中心的研究,样本量虽较小,但可以为今后 CPP、RPP 诊断方式的更新提供方向,未来仍需要进行大规模、多中心的研究,以建立统一的标准,便于更早期、简易、准确地诊断性早熟儿童。

综上所述,kisspeptin 在鉴别 HPGA 启动与否中有一定的诊断意义,可以作为 HPGA 启动与否的辅助诊断指标或初筛指标,为今后简化性早熟的诊断提供一定的参考和方向。

参考文献

- [1] Ojeda SR, Lomniczi A. Puberty in 2013: Unravelling the mystery of puberty[J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(2): 67-69.
- [2] Teles MG, Silveira LF, Tusset C, et al. New genetic factors

- implicated in human GnRH-dependent precocious puberty: The role of kisspeptin system[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 346(1-2):84-90.
- [3] Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, et al. *KISS-1*, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(23):1731-1737.
- [4] Cortés ME, Carrera B, Riosco H, et al. The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: A mini-review[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015, 28(5):286-291.
- [5] Gajdos ZK, Henderson KD, Hirschhorn JN, et al. Genetic determinants of pubertal timing in the general population[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 324(1-2):21-29.
- [6] Gajdos ZK, Hirschhorn JN, Palmert MR. What controls the timing of puberty? An update on progress from genetic investigation[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16(1):16-24.
- [7] Neely EK, Crossen SS. Precocious puberty[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2014, 26(5):332-338.
- [8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 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.
The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the society of Pediatrics. Expert consensus on the diagnosis and treatment of central precocious puberty(2022)[J]. *Chin J Pediatr*, 2023, 61(1):16-22. (in Chinese)
- [9] 罗小平. 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.
Luo XP. Consensus on diagnosis and treatment of central precocious puberty(2015)[J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(6):412-418. (in Chinese)
- [10] Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, et al. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(5):2090-2094.
- [11] Ilahi I, Haq TU. MINI REVIEW: Role of Kisspeptin-GPR54 system in regulation of reproductive functions in human and other mammals[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(1):177-184.
- [12] Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, et al. Mutations of the *KISS1* gene in disorders of puberty[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5):2276-2280.
- [13] Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(7):709-715.
- [14] Cintra RG, Wajnsztein R, Trevisan CM, et al. Kisspeptin levels in girls with precocious puberty: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Horm Res Paediatr*, 2020, 93(11-12):589-598.
- [15] Parlak M, Türk kahraman D, Ellidağ HY, et al. Basal serum neurokinin B levels in differentiating idiopathic central precocious puberty from premature thelarche[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9(2):101-105.
- [16] Vurali D, Ciftci N, Demirbilek H. Serum kisspeptin, neurokinin B and inhibin B levels can be used as alternative parameters to distinguish idiopathic CPP from premature thelarche in the early stages of puberty[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2023, 98(6):788-795.
- [17] Xue J, Song W, Si M, et al. Serum kisspeptin and AMH levels are good references for precocious puberty progression[J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020:3126309.

收稿日期:2024-03-25 修回日期:2024-06-04 本文编辑:王悦

(上接第 1172 页)

- [18] Turkalj M, Gospić AM, Džidić IV, et al. Food Allergen Immunotherapy in the Treatment of Patients with IgE-Mediated Food Allergy[J]. *Medicina*, 2024, 60(1):121.
- [19] Al-Hede M, Sarhan L, Alshrouf MA, et al. Perspectives on Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy in Pediatrics: A review of current evidence and guidelines[J]. *J Asthma Allergy*, 2023, 14:16:279-291.
- [20] Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5):1114-24.
- [21] Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: An update[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7):2086.
- [22] Leech SC, Ewan PW, Skypala IJ, et al. BSACI 2021 guideline for the management of egg allergy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51:1262-1278.
- [23] Hicks A, Fleischer D, Venter C. The future of cow's milk allergy-milk ladders in IgE-mediated food allergy[J]. *Front Nutr*, 2024, 28:11:1371772.
- [24] Yang F, Zhao X, Liu W, et al. Positive rate of wheat allergens in the Chinese allergic population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):10579.
- [25] Patel N, Samant H. Wheat Allergy[M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2024.
- [26] Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, et al. Wheat allergy in children: A comprehensive update[J]. *Medicina*, 2019, 55(7):400.
- [27] Warren CM, Aktas ON, Manalo L, et al. The epidemiology of multi-food allergy in the United States-A population-based study[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130(5):637-648.
- [28] Meyer R, de Koker C, Dziubak R, et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2014, 27(3):227-235.
- [29] Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, et al. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26(2).
- [30] Crespo JB, Domingo MV, Arauzo NH, et al. Real life study of the use of omalizumab for pediatric patients with multiple food allergies[J]. *Allergol Immunopathologia*, 2021, 49(2):15-22.
- [31] Maslin K, Dean T, Arshad SH, et al. Fussy eating and feeding difficulties in infants and toddlers consuming a cows' milk exclusion diet[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 26(6):503-508.
- [32] Marrs T, Jo JH, Perkin MR, et al. Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(2):613-621.
- [33] Maslin K, Venter C, Mackenzie H, et al. Comparison of nutrient intake in adolescents and adults with and without food allergies[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2018, 31(2):209-217.
- [34] Sicherer SH, Warren CM, Dant C, et al. Food allergy from infancy through adulthood[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(6):1854-1864.
- [35] Golding MA, Batac Ayel LR, Gunnarsson NV, et al. The burden of food allergy on children and teens: A systematic review[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(3):e13743.

收稿日期:2024-10-09 修回日期:2024-10-14 本文编辑:王悦