

• 综 述 •

维生素 D 缺乏与儿童中枢性性早熟关系研究进展

刘小琪^{1,2}, 王琨蒂², 王君², 李泽斌³

1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中日友好医院儿科, 北京 100029; 3. 中日友好临床医学研究所

摘 要: 中枢性性早熟(CPP)是由于下丘脑-垂体-性腺轴功能提前启动,导致促性腺激素释放激素脉冲分泌增强,使内外生殖器发育和第二性征呈现的儿童内分泌疾病。研究发现维生素 D 缺乏可能与 CPP 的发病有关,维生素 D 可能会受到日照时间的影响、作用下丘脑-垂体-性腺轴上的神经元及神经递质、促进肥胖形成、影响胰岛素样生长因子-1 的表达水平这 4 个因素参与 CPP 的发生发展,维生素 D 联合促性腺激素释放激素类似物治疗 CPP 的总体效果显著。本文就维生素 D 缺乏与 CPP 的相关性以及可能的作用机制做一综述,以期为研究者提供一定的理论依据。

关键词: 维生素 D; 中枢性性早熟; 儿童

中图分类号:R725.8 文献标识码:A 文章编号:1008-6579(2024)01-0059-05 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0209

Research progress in the relationship between vitamin D deficiency and central precocious puberty in children

LIU Xiaoqi^{1,2}, WANG Kundi², WANG Jun², LI Zecheng³

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Pediatrics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 3. China-Japan Friendship Institute of Clinical Medicine
Corresponding author: WANG Kundi, E-mail: kundi523@163.com

Abstract: Central precocious puberty (CPP) is an endocrine disease of children due to the early onset of hypothalamic-pituitary-gonadal axis function. This leads to increased secretion of gonadotropin release impulse, causing the development of internal and external genitalia and the presentation of secondary sex characteristics. Studies have found that the onset of CPP in children may be related to vitamin D deficiency. Vitamin D, affected by sunlight duration, acts on neurons and neurotransmitters in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, promotes obesity and affects the expression level of insulin-like growth factor-1, which are four factors involved in the occurrence and development of CPP. The overall effect of vitamin D combined with gonadotropin-releasing hormone analogues on CPP is significant. This article reviews the correlation between vitamin D deficiency and CPP, as well as the possible mechanism of action, in order to provide some theoretical basis for researchers.

Keywords: vitamin D; central precocious puberty; child

性早熟是指女童 7.5 岁前、男童 9 岁前出现第二性征发育,或者女童 10 岁前出现月经的儿童内分泌疾病,按照下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA)功能是否提前启动可分为中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)、外周性性早熟和不完全性性早熟。CPP 是指 HPGA 功能过早激活,导致促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)脉冲分泌增强,使内外生殖器发育和第二性征呈现的疾病^[1]。近年来青春期启动年龄普遍提前, CPP 发病率呈上升趋势^[2]。CPP 患儿骨骼生长加速致骨骺提前闭合及第二性征提前出现会对患儿成年身高和心理发育造成不良影响。维生素 D 在钙磷代谢和骨代谢中

发挥重要生物学效应,近年来大量的临床研究证实维生素 D 除了与骨骼疾病密切相关外,还与儿童内分泌疾病^[3]、自身免疫性疾病^[4]、心血管疾病^[5]及肿瘤^[6]等疾病密切相关。2020 年国外一项荟萃分析研究发现维生素 D 缺乏的儿童更有可能患性早熟^[7]。2021 年国内一项 Meta 分析显示维生素 D 与 CPP 具有相关性,维生素 D 缺乏是 CPP 发病的危险因素^[8]。但是,维生素 D 水平降低在 CPP 的发病机制中的作用及补充维生素 D 制剂能够改善 CPP 等问题尚不明确,本文拟将近 5 年的研究进展进行综述,以期为全面了解维生素 D 与 CPP 的关系以及进一步的维生素 D 干预治疗提供一定借鉴。

作者简介: 刘小琪(1996-),女,山西人,在读硕士研究生,主要研究方向为儿童内分泌疾病。

通信作者: 王琨蒂, E-mail: kundi523@163.com

1 维生素 D 在 CPP 发病机制中的研究进展

目前认可的 CPP 发病机制有单基因突变致病(*KISS1* 基因、*KISS1R* 基因、*MKRN3* 基因、*DLK1* 基因)、表观遗传修饰的调节作用、环境内分泌干扰物的促进作用、肠道微生物群的影响 4 个方面^[9-10]。近些年的研究显示维生素 D 可能通过会受到日照时间的影响、作用于 HPGA 上的神经元及神经递质、促进肥胖形成、影响胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)的表达水平这 4 个因素参与 CPP 的发生发展。

1.1 日照时间通过影响维生素 D 水平间接影响 CPP 研究表明纬度与初潮年龄具有一定的相关性。Grivas 等^[11]研究显示中纬度青少年的初潮年龄均值小于低纬度青少年,且生活在纬度 $<30^{\circ}$ 的青少年,其初潮年龄随着纬度的升高而降低。推测在纬度 $<30^{\circ}$ 时,随着纬度升高日照时间相对减少,导致维生素 D 缺乏,促使初潮时间提前。法国一项研究显示纬度在 $43^{\circ}\sim 51^{\circ}$ 范围内,纬度每增加 1° ,初潮年龄增加 0.04 岁,且最新研究证明中纬度范围内卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)随着纬度的增高而降低^[12-13]。推测中纬度范围内初潮年龄不仅受光照因素的影响,还与 FSH 的作用有关。低纬度初潮年龄与 FSH 关系目前尚缺乏研究。低纬度地区维生素 D 缺乏症患病率达 $50\%\sim 97\%$,该纬度虽然光照充足,但维生素 D 水平受纬度和皮肤色素沉着影响,仍无法获得足够的维生素 D^[14]。综上,日照时间可能通过影响维生素 D 水平间接影响性发育,但其机制尚不明确。

1.2 维生素 D 通过影响 HPGA 参与 CPP 发生发展 HPGA 是调控人类生殖和性行为的主要内分泌系统。GnRH 神经元在 kisspeptin/神经激肽/强啡肽(kisspeptin/neurokinin B/dynorphin, KNDy)神经元的调控下,脉冲式释放 GnRH, GnRH 作用于垂体前叶,促进垂体合成和分泌黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和 FSH,这两种促性腺激素作用于性腺,促进性激素的释放、性腺发育、内外生殖器发育和第二性征呈现。研究表明维生素 D 对 GnRH 神经元有调控作用,可能与 HPGA 启动有关^[15]。维生素 D 可能通过影响 HPGA 中的神经元、神经递质、激素等在性发育中发挥重要作用。

1.2.1 维生素 D 与神经元、神经递质 维生素 D 大多数作用是由维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)介导的, VDR 通过与靶基因上的特定 DNA 反应元件(vitamin D responsive element, VDRE)

结合后调节基因表达来介导维生素 D 的不同生物学作用。研究发现在 GnRH1 基因启动子区域存在 VDRE,推测维生素 D 可能参与调节 GnRH mRNA 的表达、GnRH 肽的合成以及 GnRH 神经元的功能^[16]。N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体和红藻氨酸受体属于 GnRH 神经元的兴奋性神经递质受体,已被证明具有调控 HPGA 作用。Bhattarai 等^[17]首次证实维生素 D₃可以降低由 NMDA 诱导的突触后电流频率,抑制内向电流,表明维生素 D₃可以抑制 NMDA 和红藻氨酸受体介导的 GnRH 神经元活性,进而抑制 CPP。推测维生素 D₃缺乏可能会促进 GnRH 神经元的兴奋,需要研究来证实。GnRH 神经元表达的 L 型钙通道受到 VDR 的调控^[18],研究发现维生素 D 可以通过非基因组作用调节 Ca²⁺介导的信号转导和神经化学参数^[19],推测维生素 D 可能通过影响 L 型钙通道效应来影响 GnRH 神经元活性及节律性分泌。某些神经递质如神经肽 Y、谷氨酸、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)等在 KNDy 神经元上游调控着 kisspeptin 分泌,其中 GABA 可以抑制 GnRH 释放,有研究发现 25-羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D]缺乏与 GABA 缺乏也具有一定相关性^[20]。

1.2.2 维生素 D 与激素 瘦素是由脂肪组织分泌的一种激素,瘦素可以通过作用于下丘脑弓状核区域的 KISS-1 神经元,促进 *KISS1* 基因表达 kisspeptin 蛋白, kisspeptin 蛋白与 G 蛋白偶联受体 54 (GPR54)结合形成 KISS1/GPR54 系统刺激 GnRH 神经元释放 GnRH^[21-22],从而调控 HPGA。有研究表明 1,25-二羟维生素 D₃[1,25-dehydroxyvitamin D, 1,25-(OH)₂D₃]可以抑制人体网膜脂肪组织中瘦素的 mRNA 水平和分泌,而下调 VDR 可以阻断 1,25-(OH)₂D₃对瘦素分泌的抑制作用^[23]。其机制可能是 1,25-(OH)₂D₃通过位于瘦素基因顺势调控模块的-28 kb 上的 VDRE 实现对瘦素的调控^[24]。也有研究发现瘦素与 25-(OH)D 浓度之间存在负相关^[25],且瘦素和 25-(OH)D 之间的相互联系仅在女性中存在^[26]。推测维生素 D 缺乏可能会减弱对瘦素的抑制作用,进而导致瘦素高表达促进 CPP 的发生。除了瘦素之外,维生素 D 缺乏也会影响性激素水平。有研究表明维生素 D 水平与 LH/FSH 比值呈负相关^[27],维生素 D 缺乏可促进 CPP 患儿乳房发育年龄提前^[28]。

1.3 维生素 D 通过影响 IGF-1 水平,促使青春期提前启动 IGF-1 是由 70 个氨基酸组成的单链多肽,

主要由肝脏细胞合成和分泌,其合成和分泌受血液中生长激素(growth hormone, GH)调控,作为 GH 的介导因子发挥促进器官组织等生长作用。IGF-1 可能通过作用于 GnRH 参与青春期的启动和发展^[29]。IGF-1 可以通过激活胰岛素样生长因子受体/胰岛素受体底物-1 复合物,导致蛋白激酶 B 磷酸化,蛋白激酶 B 激活使结节性硬化复合物蛋白 2 的下游磷酸化,从而降低对脑 Ras 同源蛋白的抑制作用,脑 Ras 同源蛋白的增加诱导雷帕霉素靶蛋白的磷酸化,从而刺激 kisspeptin 和 GnRH 的合成和释放^[30]。体外研究表明 IGF-1 可直接刺激 GT1-7 细胞分泌 GnRH^[31], IGF-1 可能参与了大脑 GnRH 神经元的发育。临床研究显示 CPP 女童体内 IGF-1 水平较高^[32],提示 IGF-1 与 CPP 相关,国内研究梁珍花等^[33]发现维生素 D 缺乏的受试者表现出高水平 IGF-1,与国外 Marwaha 等^[34-35]研究一致。维生素 D 可能通过某种作用影响 IGF-1 间接参与 CPP 发生。

1.4 维生素 D 缺乏的肥胖患儿更易患 CPP 多项研究表明肥胖是 CPP 的危险因素^[36-37]。体质指数(body mass index, BMI)是衡量肥胖的有力指标,研究发现儿童乳房发育、阴毛发育、睾丸发育的中位年龄随着 BMI 的增加而降低^[38]。既往研究证明肥胖与 CPP 的相关机制可能与瘦素、遗传多态性^[39]等有关,近两年研究发现肥胖还会增加下丘脑中神经酰胺的水平,通过调节卵巢交感神经,刺激卵巢早熟^[40]。p53 被认为是控制青春期的基因网络的中心枢纽,在代谢变化和青春期调节之间起中介作用。动物研究发现,高脂饮食诱导的肥胖小鼠下丘脑 p53 表达增加, p53 可能通过 c-Myc/Lin28/let-7 系统加速 HPGA 的激活,有研究显示通过 pifithrin- α 抑制 p53 表达后青春期出现推迟^[41]。肥胖儿童中维生素 D 缺乏症的患病率较高^[5],这部分儿童更容易出现 CPP^[42]。低维生素 D 水平通过调节基因表达或通过调节甲状旁腺激素、钙和瘦素的作用影响脂肪组织分化和生长导致肥胖^[43]。在 CPP 与维生素 D 缺乏的研究中发现患儿维生素 D 水平与 BMI 的部分代谢参数相关^[44],推测维生素 D 缺乏可能通过促进肥胖间接影响 CPP。

2 补充维生素 D 是提高 CPP 疗效的有效策略

维生素 D 属于固醇类衍生物,既能稳定患儿血清钙磷浓度的平衡,还可以调节神经元细胞及肌细胞的代谢,维持血清性激素水平的平衡,抑制 CPP。促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin relea-

sing hormone agonist, GnRHa)是治疗 CPP 最常用的药物,如亮丙瑞林、曲普瑞林、组氨瑞林^[45]。CPP 患儿的骨骼成熟加速,对维生素 D 需求量大,有研究表明在应用 GnRHa 治疗过程中维生素 D 水平也会降低^[46]。针对这一临床问题,有学者采用 GnRHa 和维生素 D 联合给药,充分发挥二者优势和协同作用,改善患儿的维生素 D 水平,从而增强临床疗效^[47]。研究表明维生素 D 联合 GnRHa 治疗显著降低 CPP 患儿 FSH 峰值、雌二醇(estradiol, E2)及 LH,效果优于曲普瑞林^[47-49]。骨代谢旺盛是 CPP 患儿的另一个显著特征,研究发现维生素 D 联合曲普瑞林治疗可以显著降低 CPP 患儿的骨形成指标,降低碱性磷酸酶、骨碱性磷酸酶,抑制骨骼代谢^[48-49],延缓骨龄的发育。此外,维生素 D 联合 GnRHa 可以有效降低 CPP 患儿的卵巢容积与子宫容积,有效减缓 CPP 患儿性器官的成熟^[47-48]。总之,采用维生素 D 联合 GnRHa 治疗 CPP 的总体效果显著,且安全性较高^[50],充分体现了 GnRHa 联合维生素 D 的治疗优势和临床价值。

CPP 是儿童常见的一种内分泌疾病,会对患儿体格发育和心理健康造成危害。CPP 的高危因素主要有母亲初潮年龄过早、饮食、观看情感类电视书籍、服用营养滋补品、使用化妆品、父母关系不和、环境等。多项研究表明儿童 CPP 与维生素 D 缺乏具有相关性,维生素 D 缺乏与儿童 CPP 相关的机制可能与日照时间、HPGA、IGF-1、肥胖等有关。维生素 D 联合 GnRHa 治疗 CPP 的总体效果显著。但维生素 D 缺乏与 CPP 存在怎样的因果关系目前仍不明确,IGF-1 与维生素 D 的关系目前也存在争议。本次研究发现维生素 D 与男童 CPP 相关性的研究较少,后期可以增加一些对 CPP 男童与维生素 D 关系的临床研究,也可以设计相关试验探索维生素 D 是否通过作用于某些神经递质及受体、GnRH 神经元、性激素等调节 HPGA 促进 CPP 的发生。临床上注意 CPP 患儿维生素 D 水平的监测以及管理,早发现早补充,后期也可以设立前瞻性临床实验探究青春期前适当补充维生素 D 是否可以降低 CPP 的发病率等,但维生素 D 最适合的补充年龄及最佳补充量仍需要进一步探索。

参考文献

- [1] 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.
The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board, Chinese Journal of Ped-

- iatrics. Expert consensus on the diagnosis and treatment of central precocious puberty (2022)[J]. *Chin J Pediatr*, 2023, 61(1): 16-22. (in Chinese)
- [2] 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.
- [3] Savastio S, Cinquatti R, Tagliaferri F, et al. Vitamin D effects and endocrine diseases[J]. *Minerva Pediatr*, 2020, 72(4): 326-339.
- [4] Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, et al. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 103.
- [5] Censani M, Hammad HT, Christos PJ, et al. Vitamin D deficiency associated with markers of cardiovascular disease in children with obesity [J]. *Glob Pediatr Health*, 2018, 5: 2333794x17751773.
- [6] Bueno AC, Stecchini MF, Marrero-Gutiérrez J, et al. Vitamin D receptor hypermethylation as a biomarker for pediatric adrenocortical tumors[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(5): 573-585.
- [7] Liu S, Zhu X, Wang Y, et al. The association between vitamin D levels and precocious puberty: A Meta-analysis[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(3): 427-429.
- [8] 程艳,冯艳静,黄爽,等.血清维生素 D 水平与女童中枢性性早熟相关性的 Meta 分析[J]. *中国性科学*, 2021, 30(7): 129-133.
- Cheng Y, Feng YJ, Huang S, et al. The association between serum vitamin D level and central precocious puberty in girls: A Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2021, 30(7): 129-133. (in Chinese)
- [9] 倪娜,苏恒,孔祥阳.浅谈中枢性性早熟的发病机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(6): 727-732.
- Ni N, Su H, Kong XY. Discussion on the pathogenesis of central precocious puberty[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2021, 37: 727-732. (in Chinese)
- [10] Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, et al. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(2): 193-221.
- [11] Grivas TB, Vasiliadis E, Mouzakis V, et al. Association between adolescent idiopathic scoliosis prevalence and age at menarche in different geographic latitudes[J]. *Scoliosis*, 2006, 1(1): 1-12.
- [12] Dossus L, Kvaskoff M, Bijon A, et al. Latitude and ultraviolet radiation dose in the birthplace in relation to menarcheal age in a large cohort of French women[J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42(2): 590-600.
- [13] Khalid A, Qaisar R, Hussain MA, et al. Circulating follicle stimulating hormone levels influence body growth in premenarcheal girls in a latitude-dependent manner[J]. *Helvion*, 2023, 9(4): e15293.
- [14] Bandeira F, Griz L, Dreyer P, et al. Vitamin D deficiency: A global perspective[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006, 50(4): 640-646.
- [15] Bonjour JP, Chevalley T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life[J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(5): 820-847.
- [16] Nicholas C, Davis J, Fisher T, et al. Maternal vitamin D deficiency programs reproductive dysfunction in female mice offspring through adverse effects on the neuroendocrine axis[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(4): 1535-1545.
- [17] Bhattarai P, Bhattarai JP, Kim MS, et al. Non-genomic action of vitamin D3 on N-methyl-D-aspartate and kainate receptor-mediated actions in juvenile gonadotrophin-releasing hormone neurons[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2017, 29(6): 1231-1238.
- [18] Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons [J]. *PloS One*, 2011, 6(3): e17553.
- [19] Zanatta L, Goulart PB, Gonçalves R, et al. $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D(3) mechanism of action: Modulation of L-type calcium channels leading to calcium uptake and intermediate filament phosphorylation in cerebral cortex of young rats[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(10): 1708-1719.
- [20] Radwan RA, Abuelezz NZ, Abdelraouf SM, et al. Decreased serum level of gamma-amino butyric acid in egyptian infertile females with polycystic ovary syndrome is correlated with dyslipidemia, total testosterone and 25(OH) vitamin D levels[J]. *J Med Biochem*, 2019, 38(4): 512-518.
- [21] Dedes I. Kisspeptins and the control of gonadotrophin secretion[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2012, 58(3): 121-128.
- [22] Roa J, Castellano JM, Navarro VM, et al. Kisspeptins and the control of gonadotropin secretion in male and female rodents[J]. *Peptides*, 2009, 30(1): 57-66.
- [23] Nimitphong H, Guo W, Holick MF, et al. Vitamin D inhibits adipokine production and inflammatory signaling through the vitamin D receptor in human adipocytes[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2021, 29(3): 562-568.
- [24] Kaneko I, Sabir MS, Dussik CM, et al. $1, 25$ -dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: Implication for behavioral influences of vitamin D[J]. *FASEB J*, 2015, 29(9): 4023-4035.
- [25] Hajimohammadi M, Shab-Bidar S, Neyestani TR. Vitamin D and serum leptin: A systematic review and Meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(10): 1144-1153.
- [26] Karonova T, Belyaeva O, Jude EB, et al. Serum 25(OH)D and adipokines levels in people with abdominal obesity[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 175: 170-176.
- [27] Karimi E, Arab A, Rafiee M, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between vitamin D and ovarian reserve[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16005.
- [28] 孙菊娣.血清维生素 D 水平与女童特发性中枢性性早熟的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1): 86-89.
- Sun JD. Correlation between serum vitamin D level and idiopathic central precocious puberty in girls[J]. *Journal of*

- Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 86-89. (in Chinese)
- [29] Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, et al. Vitamin D and growth hormone in children; a review of the current scientific knowledge[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 87.
- [30] Dees WL, Hiney JK, Srivastava VK. IGF-1 influences gonadotropin-releasing hormone regulation of puberty[J]. Neuroendocrinology, 2021, 111(12): 1151-1163.
- [31] Cannarella R, Paganoni AJ, Cicolari S, et al. Anti-müllerian hormone, growth hormone, and insulin-like growth factor 1 modulate the migratory and secretory patterns of GnRH neurons[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2445.
- [32] Escagedo PD, Deal CL, Dwyer AA, et al. Insulin-like growth factor 1, but not insulin-like growth factor-binding protein 3, predicts central precocious puberty in girls 6-8 years old: A retrospective study[J]. Horm Res Paediatr, 2021, 94(1-2): 44-51.
- [33] 梁珍花, 戴艺, 陶美娇, 等. 血清维生素 D 水平与女童 ICPP 的相关性研究[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(2): 5-8. Liang ZH, Dai Y, Tao MJ, et al. The correlation between serum vitamin D level and ICPP in girls[J]. China Health Standard Management, 2020, 11(2): 5-8. (in Chinese)
- [34] Marwaha RK, Garg MK, Gupta S, et al. Association of insulin-like growth factor-1 and IGF binding protein-3 with 25-hydroxy vitamin D in pre-pubertal and adolescent Indian girls[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(3): 289-295.
- [35] Gannagé-Yared MH, Chahine E, Farah V, et al. Serum insulin-like growth factor 1 in lebanese schoolchildren and its relation to vitamin D and ferritin levels[J]. Endocr Pract, 2017, 23(4): 391-398.
- [36] Liu G, Guo J, Zhang X, et al. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: A case-control study[J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 509.
- [37] 李艳辉, 董彬, 邱爱明, 等. 男生营养状况与青春期启动的关联性[J]. 中国学校卫生, 2020, 41(6): 807-810. Li YH, Dong B, Qiu AM. Association between nutritional status and puberty onset in boys[J]. Chin J Sch Health, 2020, 41(6): 807-810. (in Chinese)
- [38] Deardorff J, Reeves JW, Hyland C, et al. Childhood overweight and obesity and pubertal onset among Mexican-American boys and girls in the CHAMACOS longitudinal study[J]. Am J Epidemiol, 2022, 191(1): 7-16
- [39] Li D, Zhang B, Cheng J, et al. Obesity-related genetic polymorphisms are associated with the risk of early puberty in Han Chinese girls[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 96(3): 319-327.
- [40] Heras V, Castellano JM, Fernandois D, et al. Central ceramide signaling mediates obesity-induced precocious puberty[J]. Cell Metab, 2020, 32(6): 951-966.
- [41] Chen T, Chen C, Wu H, et al. Overexpression of accelerates puberty in high-fat diet-fed mice through system[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(1): 66-71.
- [42] Liu S, Zhu X, Wang Y, et al. The association between vitamin D levels and precocious puberty: A Meta-analysis[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(3): 427-429.
- [43] Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, et al. Vitamin D and obesity: Current evidence and controversies[J]. Curr Obes Rep, 2021, 10(2): 162-180.
- [44] Zhao Y, Long W, Du C, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. Front Med, 2018, 12(2): 174-181.
- [45] 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.
- [46] 陈华琴, 邓肖君, 伍金华. 中枢性性早熟女童治疗过程中维生素 D 浓度的变化及意义[J]. 中国当代医药, 2018, 25(20): 107-109. Chen HQ, Deng XJ, Wu JH. Changes and significance of vitamin D in the treatment of girls with central precocious puberty[J]. China Modern Medicine, 2018, 25(20): 107-109. (in Chinese)
- [47] 郑洁华. GnRHa 联合维生素 D₃ 治疗性早熟患儿的疗效探讨[J]. 中国处方药, 2021, 19(7): 85-86. Zheng JH. Discussion on the efficacy of GnRHa combined with vitamin D₃ in the treatment of patients with precocious puberty[J]. Journal of China Prescription Drug, 2021, 19(7): 85-86. (in Chinese)
- [48] 张荣华, 孙志豪, 谢小燕. 维生素 D 联合曲普瑞林对性早熟女童的治疗效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(34): 87-91. Zhang RH, Sun ZH, Xie XY. Therapeutic effect of vitamin D combined with triptorelin on girls with precocious puberty[J]. China Modern Medicine, 2019, 26(34): 87-91. (in Chinese)
- [49] 孙燕, 曹佳妍, 杨洁. 维生素 D 联合 GnRHa 对特发性性早熟患儿的促生长素轴与生长速度的影响[J]. 中国性科学, 2021, 30(7): 137-140. Sun Y, Cao JY, Yang J. Effects of vitamin D combined with GnRHa on the growth promoting hormone axis and growth rate of children with idiopathic precocious puberty[J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2021, 30(7): 137-140. (in Chinese)
- [50] 毛静媛, 李明, 潘聪, 等. 维生素 D 与促性腺激素释放激素类似物联合治疗特发性中枢性性早熟的效果及安全性分析[J]. 北方药学, 2021, 18(4): 84-86. Mao JY, Li M, Pan C, et al. Efficacy and safety analysis of combination of vitamin D and gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of idiopathic central precocious puberty[J]. Journal of North Pharmacy, 2021, 18(4): 84-86. (in Chinese)

收稿日期: 2023-03-05 修回日期: 2023-06-12 本文编辑: 李少闻