doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2505007

论著·临床研究

GH峰值与IGF-1水平在单纯性乳房早发育女童中的表达及其对中枢性性早熟的预测价值

陈杰[1]　王琨蒂[1]　黄蓉[2]　刘书方[1]　杨琦[2]　杨丽[2]

（1.中日友好医院儿科，北京　100029；2.新疆生产建设兵团医院儿科，新疆乌鲁木齐　830002）

［摘要］**目的**　比较单纯性乳房早发育（isolated premature thelarche, IPT）女童与中枢性性早熟（central precocious puberty, CPP）女童的血清胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor-1, IGF-1）、生长激素（growth hormone, GH）峰值水平差异，构建IPT进展为CPP的预测模型，并分析模型诊断价值。**方法**　回顾性选择2022年1月—2023年8月于中日友好医院及新疆生产建设兵团医院诊断为IPT的111例女童为研究对象。根据随访结果将其分为CPP组（35例）和IPT组（36例）。多因素logistic回归分析构建进展为CPP的临床预测模型，并验证IGF-1、GH峰值对模型的贡献。采用限制性立方样条分析IGF-1、GH峰值与CPP的剂量-反应关系。决策曲线分析评估预测模型的临床价值。**结果**　CPP组IGF-1、GH峰值高于IPT组（P<0.05）。与模型1（未加入IGF-1、GH峰值）相比，模型2（加入IGF-1、GH峰值）的曲线下面积（area under the curve, AUC）、通过综合判别改善指数和重分类改善指标均显著提高（P<0.05）。且模型2（χ^2=6.054，P=0.889）较模型1（χ^2=7.717，P=0.634）拟合优度更理想。GH峰值、IGF-1与CPP存在非线性剂量-反应关系（$P_{总趋势}$<0.05，$P_{非线性检验}$<0.05）。决策曲线分析显示，IGF-1、GH峰值联合预测对CPP的总体净收益高于单独预测的净收益。**结论**　GH峰值、IGF-1与IPT女童进展为CPP密切相关。基于GH峰值与IGF-1构建的临床预测模型能提高对IPT女童进展为CPP的预测价值，并获得较高净收益。［中国当代儿科杂志，2025，27（11）：1360-1366］

［关键词］单纯性乳房早发育；中枢性性早熟；胰岛素样生长因子1；生长激素；预测模型；女童

Peak growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels in girls with isolated premature thelarche and their predictive value for central precocious puberty

CHEN Jie, WANG Kun-Di, HUANG Rong, LIU Shu-Fang, YANG Qi, YANG Li. Department of Pediatrics, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830002, China (Yang L, Email: flyyang@163.com)

Abstract: Objective　To compare serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and peak growth hormone (GH) levels between girls with isolated premature thelarche (IPT) and central precocious puberty (CPP), to construct a prediction model for progression from IPT to CPP, and to assess its diagnostic value. **Methods**　Girls diagnosed with IPT (n=111) between January 2022 and August 2023 at the China-Japan Friendship Hospital and the Xinjiang Production and Construction Corps Hospital were retrospectively included. According to follow-up outcomes, participants were categorized into a CPP group (35 cases) and an IPT group (36 cases). A clinical prediction model for progression to CPP was constructed by multivariable logistic regression, and the contributions of IGF-1 and peak GH were evaluated. Restricted cubic spline analysis was used to assess the dose-response relationships of IGF-1 and peak GH with CPP. Decision curve analysis was applied to evaluate clinical utility. **Results**　IGF-1 and peak GH were higher in the CPP group than in the IPT group (P<0.05). Compared with model 1 (without IGF-1 and peak GH), model 2 (with IGF-1 and peak GH) showed significantly higher area under the curve, integrated discrimination improvement, and net reclassification improvement (all P<0.05). Model 2 (χ^2=6.054, P=0.889) also demonstrated better goodness-of-fit than model 1 (χ^2=7.717, P=0.634). Nonlinear dose-response relationships were observed for peak GH and IGF-1 with CPP (P

［收稿日期］2025-05-05；［接受日期］2025-10-09
［基金项目］国家自然科学基金（42371429）。
［作者简介］陈杰，女，硕士研究生，副主任医师。
［通信作者］杨丽，女，主任医师。Email：flyyang@163.com。

for overall trend <0.05; *P* for nonlinearity <0.05). Decision curve analysis indicated that combined prediction using IGF-1 and peak GH provided greater net benefit than either biomarker alone. **Conclusions** Peak GH and IGF-1 are closely associated with progression from IPT to CPP in girls. A clinical prediction model incorporating peak GH and IGF-1 can improve prediction of progression to CPP and yield higher net benefit.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(11): 1360-1366]

Key words: Isolated premature thelarche; Central precocious puberty; Insulin-like growth factor 1; Growth hormone; Predictive model; Girl

单纯性乳房早发育（isolated premature thelarche, IPT）为不完全性性早熟，临床表现仅为单侧或双侧乳房发育[1]。在2~4岁之前出现的IPT可能与微小青春期有关。而6岁后出现的IPT则存在进展为中枢性性早熟（central precocious puberty, CPP）的风险[2]。性早熟可能会对儿童的身高发育及心理健康产生不良影响[3]。CPP的诊断标准为女童7.5岁前出现乳房发育或10岁前发生月经初潮[4]，其治疗目标是实现正常的青春期发育进程，提高成年终身高，并降低社会心理问题发生率[5]。

青春期发育阶段，性腺类固醇分泌增加会促使血清生长激素（growth hormone, GH）水平升高。胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor-1, IGF-1）依赖于前垂体腺脉冲式分泌的GH，是评估GH/IGF-1轴激活状态的重要标志物[6]。既往研究显示，CPP女童IGF-1水平显著高于IPT女童，且IGF-1与骨龄、黄体生成素（luteinizing hormone, LH）存在相关性[7-8]。目前研究多聚焦于IGF-1、GH水平在不同性早熟类型间的差异对比，对二者在IPT与CPP中的作用及应用价值探讨不足。本研究拟通过对比IPT女童及CPP女童间GH、IGF-1水平差异，明确二者在此过程中的变化趋势，并基于GH、IGF-1构建预测模型，旨在为CPP早期诊断提供新的量化依据与预测工具，助力临床及时干预，改善患儿预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选择2022年1月—2023年8月于中日友好医院及新疆生产建设兵团医院诊断为IPT的111例女童作为研究对象。纳入标准：（1）年龄4~8岁；（2）根据《中枢性性早熟诊断与专家共识（2022）》[4]，IPT女童的诊断标准：7.5岁之前乳房开始发育，不伴有其他性发育的征象，无生长加速及骨骼发育提前表现，且无阴道出血。同时LH、卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone, FSH）水平、骨龄检测结果、子宫卵巢彩超表现，以及促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone, GnRH）激发试验结果，均不符合CPP的诊断标准；（3）患儿家属签署知情同意书。排除标准：（1）甲状腺功能异常；（2）临床资料不完整；（3）肝肾及免疫功能异常；（4）合并肿瘤；（5）合并精神疾病；（6）不配合随访。本研究获得中日友好医院伦理委员会批准（2024-KY-086）。

1.2 IPT女童随访及分组

通过电话、门诊复诊进行随访工作。随访时间为1年，随访截止日期为2024年9月1日。依据女童性发育进展状况，评估其是否需要进行第2次GnRH激发试验，以此判断IPT是否进展。具体终点判定标准如下：通过1年内实施的第2次GnRH激发试验，明确患儿是否进展为CPP或青春早发育（7.1~9.2岁女童出现第二性征发育为青春早发育）。基于判定结果，剔除正常进入青春早发育的女童，最终根据纵向随访结果，在111例患儿中明确71例发生终点事件（仍为IPT或进展为CPP），将其分为CPP组（35例）和IPT组（36例）。

1.3 观察指标

通过医院电子病历系统记录患儿初诊时的临床资料，包括发病年龄、母亲初潮年龄、卵巢容积、子宫长径、体重指数（body mass index, BMI）的标准差评分、骨龄与实际年龄的比值，以及初诊时检测的血清LH、IGF-1、FSH、雌二醇（estrogen, E_2）、GH水平。

1.4 测定方法

采集患儿外周血5 mL，离心取上清，保存于−80℃待用。采用免疫化学发光法测定LH、FSH、E_2。采用酶联免疫吸附法测定血清IGF-1。GH激发试验采用化学发光法（美国贝克曼库尔特有限公司，ACCESS2免疫分析系统）测定，分析灵敏度为0.010 ng/mL。

1.5 统计学分析

统计学分析采用SPSS 27.0软件。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两样本t检验。使用多元线性回归分析探究IGF-1、GH峰值与性激素的相关性。采用多

因素 logistic 回归分析（使用逐步回归似然比检验向前法）探讨影响 CPP 的因素并构建模型。采用限制性立方样条分析 IGF-1、GH 峰值与 CPP 的剂量–反应关系。通过受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC 曲线）分析模型的诊断价值。通过综合判别改善指数（integrated discrimination improvement, IDI）和重分类改善指标（categorical net reclassification improvement, cNRI）验证 IGF-1、GH 峰值对模型的贡献，采用 Bootstrap 法验证 IDI、cNRI 改善情况。采用 Hosmer-Lemeshow 检验比较不同模型的拟合优度，P>0.05 表示拟合度良好。采用 ROC 曲线分析 IGF-1、GH 峰值单独及联合预测 CPP 的诊断价值，采用 DeLong 检验对曲线下面积（area under the curve, AUC）进行比较。基于决策曲线分析 GH 峰值、IGF-1 对 CPP 的临床价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组女童的临床特征比较

CPP 组 BMI 的标准差评分、卵巢容积、子宫长径、骨龄与实际年龄的比值、E_2、IGF-1、GH 峰值高于 IPT 组女童，病程长于 IPT 组（P<0.05），母亲初潮年龄小于 IPT 组（P<0.05），见表 1。

表 1 2组女童的临床特征比较

项目	IPT 组 (n=36)	CPP 组 (n=35)	χ^2/t 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	6.3 ± 0.8	6.4 ± 0.7	0.422	0.674
病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	3.7 ± 0.3	4.4 ± 0.5	7.202	<0.001
BMI 的标准差评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	0.49 ± 0.14	0.92 ± 0.26	8.710	<0.001
双侧乳腺发育 [例(%)]	16(44)	21(60)	1.721	0.190
母亲初潮年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	13.2 ± 1.7	12.1 ± 2.1	2.502	0.015
卵巢容积 ($\bar{x} \pm s$, cm^3)	1.46 ± 0.22	1.60 ± 0.31	2.199	0.031
子宫长径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	3.4 ± 0.3	4.0 ± 0.3	7.987	<0.001
骨龄与实际年龄的比值 ($\bar{x} \pm s$)	1.0 ± 0.8	1.4 ± 0.7	2.245	0.028
LH 基础值 ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	0.55 ± 0.13	0.62 ± 0.29	1.319	0.192
LH 峰值 ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	3.5 ± 1.2	4.0 ± 1.2	1.655	0.102
FSH 基础值 ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	3.6 ± 0.4	3.7 ± 0.8	0.707	0.482
FSH 峰值 ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	13 ± 5	14 ± 4	0.554	0.581
E_2 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	7.8 ± 1.9	20.7 ± 4.1	17.158	<0.001
IGF-1 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	231 ± 38	306 ± 56	6.641	<0.001
GH 峰值 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	9.1 ± 1.3	10.1 ± 1.7	2.907	0.005

注：［BMI］体重指数；［LH］黄体生成素；［FSH］卵泡刺激素；［E_2］雌二醇；［IGF-1］胰岛素样生长因子 1；［GH］生长激素。

2.2 IGF-1、GH 峰值与血清性激素水平的相关性

以两组女童为研究对象，在未校正任何因素之前，IGF-1、GH 峰值与血清性激素（LH 峰值、FSH 峰值、E_2）之间存在正相关关系（P<0.05）。校正其他因素后，IGF-1、GH 峰值与性激素的关系依然存在（P<0.05）。见表 2。

2.3 IPT 进展为 CPP 的多因素 logistic 回归分析

将表 1 中差异具有统计学意义的 7 个指标（病程、BMI 的标准差评分、母亲初潮年龄、卵巢容积、子宫长径、骨龄与实际年龄的比值、E_2）作为预测因子纳入 logistic 回归分析（不含 IGF-1、GH 峰值），以是否进展为 CPP 为结局变量（1=是，0=否），分析导致 IPT 女童进展为 CPP 的影响因素。结果显示，病程、BMI 的标准差评分、E_2 与 IPT 女童进展为 CPP 密切相关（表 3）。将影响因素纳入 $y=1-1/(1+e^{-x})$ 回归方程，获得预测模型 1，即 $P=1-1/(e^{-2.986+0.634\times\text{病程}+1.538\times\text{BMI 的标准差评分}+0.829\times E_2})$。进一步在多因素 logistic 回归分析中加入 IGF-1、GH 峰值，结果显示，病程、BMI 的标准差评分、E_2、IGF-1、GH 峰值与 IPT 女童进展为 CPP 密切相关（表 4），由此获得模型 2，即 $P=1-1/(e^{-2.531+0.536\times\text{病程}+1.005\times\text{BMI 的标准差评分}+1.116\times E_2+0.967\times\text{IGF-1}+1.302\times\text{GH 峰值}})$。

2.4 IGF-1、GH 峰值对预测模型的贡献

采用 ROC 曲线分析模型的诊断价值。结果显示，模型 1 的 AUC 为 0.769（95%CI：0.621~0.803），加入 IGF-1、GH 峰值后的模型 2 AUC 提高到 0.896

表2　IGF-1、GH峰值与血清性激素水平的多元线性回归分析

模型	IGF-1			GH峰值		
	β	*OR*(95%*CI*)	*P*	β	*OR*(95%*CI*)	*P*
未调整模型						
LH峰值	1.664	2.658(1.667~3.209)	0.045	1.337	2.169(1.557~4.624)	0.049
FSH峰值	2.046	4.120(3.007~5.127)	0.037	2.504	4.927(1.558~6.305)	0.002
E_2	2.457	5.667(5.135~6.292)	0.022	2.162	3.975(1.659~5.773)	0.025
调整模型1						
LH峰值	2.045	3.988(3.124~4.629)	0.025	2.435	2.039(1.339~3.121)	0.045
FSH峰值	1.969	2.216(1.552~4.016)	0.042	2.576	3.890(2.651~5.713)	0.022
E_2	2.440	4.076(2.855~5.037)	0.014	3.119	6.027(4.662~9.265)	0.007
调整模型2						
LH峰值	2.164	4.116(2.753~5.017)	0.012	3.020	5.123(2.379~7.025)	0.013
FSH峰值	2.333	4.195(2.460~6.223)	0.009	2.857	4.887(2.596~5.802)	0.016
E_2	3.176	7.886(4.267~10.045)	<0.001	3.994	6.295(5.923~9.511)	<0.001

注：模型1调整年龄、病程、双侧乳腺发育；模型2在模型1的基础上，调整BMI的标准差评分、骨龄与实际年龄的比值、母亲初潮年龄、卵巢容积、子宫长径。［LH］黄体生成素；［FSH］卵泡刺激素；［E_2］雌二醇；［IGF-1］胰岛素样生长因子1；［GH］生长激素。

表3　IPT女童进展为CPP的多因素logistic回归分析（不含IGF-1、GH峰值）

因素	β	*SE*	Waldχ^2	*P*	*OR*	95%*CI*
病程	0.634	0.239	7.048	0.008	1.886	1.181~3.013
BMI的标准差评分	1.538	0.483	10.136	0.001	4.657	1.806~12.007
母亲初潮年龄	–0.511	0.294	3.018	0.082	0.600	0.377~1.068
卵巢容积	0.492	0.296	2.763	0.096	1.635	0.916~2.921
子宫长径	0.834	0.472	3.112	0.060	1.303	0.846~2.068
骨龄与实际年龄的比值	0.550	0.355	2.399	0.121	1.737	0.864~3.478
E_2	0.829	0.344	5.831	0.016	2.292	1.168~4.497

注：［BMI］体重指数；［E_2］雌二醇。表中各因素均为连续型变量。

表4　IPT女童进展为CPP的多因素logistic回归分析（含IGF-1、GH峰值）

因素	β	*SE*	Waldχ^2	*P*	*OR*	95%*CI*
病程	0.536	0.177	9.170	0.019	1.947	1.502~2.343
BMI的标准差评分	1.005	0.254	15.655	<0.001	2.311	1.967~2.704
母亲初潮年龄	–0.732	0.457	2.566	0.135	0.956	1.655~1.237
卵巢容积	0.468	0.296	2.500	0.135	1.037	0.839~1.520
子宫长径	0.165	0.122	1.829	0.276	1.086	0.787~1.335
骨龄与实际年龄的比值	0.836	0.471	3.150	0.058	1.245	0.966~1.452
E_2	1.116	0.524	4.536	0.037	1.972	1.708~2.493
IGF-1	0.967	0.304	10.118	0.005	2.104	1.864~2.511
GH峰值	1.302	0.348	13.998	<0.001	2.331	2.009~3.714

注：［BMI］体重指数；［E_2］雌二醇；［IGF-1］胰岛素样生长因子1；［GH］生长激素。

（95%*CI*：0.802~0.950），差异有统计学意义（*Z*=–2.98，*P*=0.029）。为了进一步验证IGF-1、GH峰值对预测CPP的贡献，比较了两模型的IDI和cNRI。结果显示，与模型1相比，模型2对IDI和cNRI的提升差异具有统计学意义（*P*<0.001），其中IDI提高0.074（95%*CI*：0.051~0.098），cNRI提高0.609（95%*CI*：0.535~0.772）。

对CPP预测模型1的Hosmer-Lemeshow检验，提示拟合优度良好（χ^2=7.117，*P*=0.634）；对模型2的Hosmer-Lemeshow检验，提示拟合优度理想

（χ^2=6.054，P=0.889）。

2.5 不同年龄组GH峰值、IGF-1对CPP的预测价值

通过ROC曲线分析IGF-1、GH峰值单独及联合预测CPP的诊断价值。以患儿年龄作为分组依据，分为4~6岁组和7~8岁组。两个年龄分组中，联合预测的灵敏度、特异度、准确度、AUC均高于单独预测。4~6岁组IGF-1+GH峰值联合预测的灵敏度、特异度、准确度、AUC均高于7~8岁组。见表5。

表5 不同年龄组GH峰值、IGF-1对CPP预测能力比较

指标	灵敏度	特异度	准确度	AUC	P值	约登指数	最佳截断值
4~6岁组							
IGF-1	0.322	0.657	0.720	0.626	0.135	0.416	272.54 ng/mL
GH峰值	0.616	0.793	0.796	0.754	0.098	0.255	9.60 ng/mL
IGF-1+GH峰值	0.826	0.905	0.895	0.901	<0.001	0.608	–
7~8岁组							
IGF-1	0.304	0.612	0.646	0.587	0.087	0.370	263.94 ng/mL
GH峰值	0.492	0.804	0.702	0.639	0.092	0.394	9.52 ng/mL
IGF-1+GH峰值	0.611	0.836	0.797	0.855	<0.001	0.595	–

注：［IGF-1］胰岛素样生长因子1；［GH］生长激素；［AUC］曲线下面积。

2.6 GH峰值、IGF-1与CPP剂量–反应关系

GH峰值与CPP呈非线性剂量–反应关系（$P_{总趋势}$=0.004，$P_{非线性检验}$=0.027）。根据样条回归系数及赤池信息量准则，确定的3个节点分别为9.47、11.86、12.19。3个节点对应的OR分别为0.805（95%CI：0.735~0.933）、1.205（95%CI：1.001~1.272）、1.358（95%CI：1.146~1.858）（图1A）。IGF-1与CPP呈非线性剂量-反应关系（$P_{总趋势}$=0.021，$P_{非线性检验}$=0.045）。确定的3个节点分别为214.64、306.78、362.55。3个节点对应的OR分别为0.796（95%CI：0.703~0.952）、1.176（95%CI：1.002~1.285）、1.561（95%CI：1.211~1.795）（图1B）。

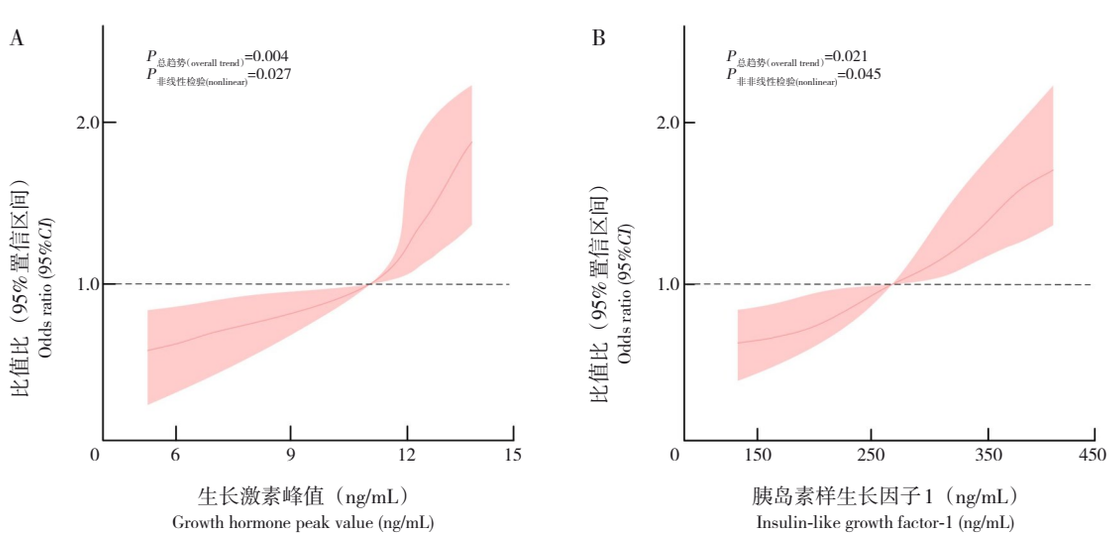


图1 GH峰值、IGF-1与CPP剂量反应关系 图A为GH峰值与CPP剂量反应关系，显示$P_{总趋势}$=0.004，$P_{非线性检验}$=0.027，两者为非线性剂量–反应关系；图B为IGF-1与CPP剂量反应关系，$P_{总趋势}$=0.021，$P_{非线性检验}$=0.045，两者为非线性剂量–反应关系；粉色实线表示IGF-1、GH峰值与CPP发生的剂量–反应关系；阴影表示剂量–反应关系的95%置信区间；黑色虚线为OR。

2.7 基于决策曲线分析 GH 峰值、IGF-1 对 CPP 的预测价值

当高风险阈值为0~1.0时，IGF-1、GH峰值联合预测净收益率>0，有临床意义，且高风险阈值越小，净收益率越大。IGF-1、GH峰值联合预测对CPP的总体净收益高于单独预测的净收益。见图2。

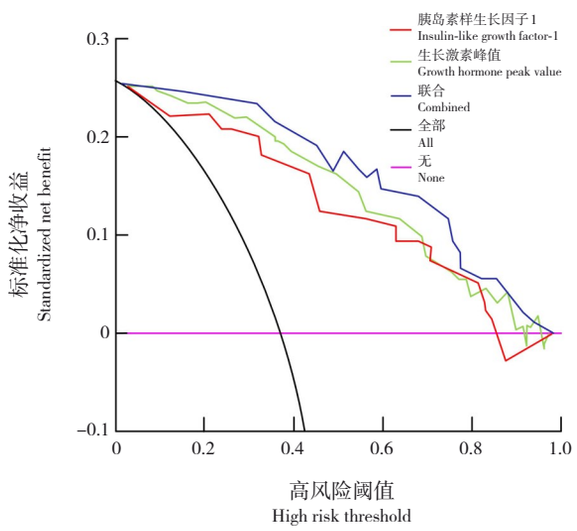


图2 IGF-1、GH峰值预测CPP的决策曲线 紫线表示对所有患儿均不进行干预，净收益为0；黑线表示对所有患儿均进行干预；红线表示IGF-1预测CPP的净收益；绿线表示GH峰值预测CPP的净收益；蓝线表示IGF-1与GH峰值联合预测CPP的净收益；红线、绿线、蓝线均高于黑线和紫线，表示三者均具有一定临床应用价值。

3 讨论

流行病学调查显示，全球性早熟儿童数量呈上升趋势[9]。儿童性早熟的核心临床特征为第二性征发育与实际年龄不匹配[10]。IPT是女童不完全性性早熟的特殊类型，多数患儿经规范生活方式干预后病情可改善，但部分患儿仍会进展为CPP。研究证实，IGF-1对CPP的诊断有一定的预测价值[11]，IGF-1对IPT转化为特发性CPP有一定预测价值[12]。本研究旨在通过对比IPT女童与CPP女童的IGF-1、GH水平差异，构建IPT女童进展为CPP的临床预测模型，并分析模型的诊断价值。本研究初期排除了甲状腺功能异常、肝肾功能异常、免疫功能异常及合并肿瘤的患儿。因甲状腺功能减退时IGF-1合成减少，甲状腺功能亢进时GH抵抗；肝脏是IGF-1合成的主要器官，肾脏参与IGF-1合成的降解，免疫疾病可通过炎症因子抑制GH分泌，并降低IGF-1循环水平，导致生长轴紊乱[13]；而垂体瘤等肿瘤可直接导致GH/IGF-1异常。

本研究多因素分析显示，病程、BMI的标准差评分、E_2、IGF-1、GH峰值是IPT女童进展为CPP的独立危险因素。IPT可能反映下丘脑–垂体–性腺轴的短暂或低水平激活，如微小青春期。若病程延长，GnRH持续分泌会促使疾病向CPP发展。肥胖是CPP的已知危险因素[14]，其与CPP的关联存在遗传学基础。人类全基因组关联研究已确定多个与BMI增加相关的等位基因，这些等位基因同时与初潮年龄提前有关。初潮和青春期启动年龄存在遗传关联，其中约80%的青春期启动时间差异可由遗传因素解释[15]。提示影响BMI和初潮年龄的遗传因素可能参与青春期启动进程调控。本研究中两组间母亲初潮年龄存在差异，表明遗传因素不仅影响个体的BMI和初潮时间，还可能通过家庭代际传递影响儿童期肥胖与CPP的发病风险，进一步印证了儿童期肥胖与CPP在遗传层面受共同调控[16]。IGF-1是GH的主要下游效应分子，其水平升高反映GH-IGF轴的活跃状态。青春期启动时，IGF-1通过促进骨骼生长和性腺发育推动青春期进程[17]。性激素（尤其是雌激素）通过促进生长板软骨细胞分化和凋亡，加速骨骺闭合，促使CPP患儿骨龄常超前。一项关于筛查青春期启动效能的研究显示，IGF-1是儿童青春期启动的良好预测指标[18]。本研究为探索IGF-1与性早熟的关系，通过相关性分析证实IGF-1水平与血清中性激素（LH、FSH、E_2）、GH峰值之间存在正相关关系，且IGF-1水平与CPP存在独立相关性。提示IGF-1既通过与性激素协同作用促进性早熟，又与生长激素轴协同参与性早熟进程。既往研究显示，IGF-1可促进GH及性腺激素分泌，并协同促进性腺成熟[19-20]，本研究结果与之相符。本研究进一步采用限制性立方样条分析发现，GH峰值、IGF-1与CPP存在非线性剂量–反应关系。

基于GH峰值与IGF-1在IPT女童进展为CPP中的重要价值，结合临床指标构建了IPT女童进展为CPP的多因素logistic预测模型。结果显示，纳入GH峰值、IGF-1的预测模型能有效提高模型的预测效能，且拟合度良好。ROC曲线分析亦提示IGF-1+GH峰值联合预测CPP的诊断效果最佳，且对于4~6岁患儿诊断效能突出。本研究结果有助于临床医生在疾病早期做出明确诊断，使患儿得到及时的关注和干预，避免预后不良。最后，本研究基于决策曲线分析发现，IGF-1、GH峰值联合预

测对CPP的总体净收益高于单独预测。本研究虽取得以上结果，但仍存在局限性。首先，样本量较小；其次，本研究患儿来源于不同地域的两家医院，遗传因素、生活习惯等因素可能会对结果产生影响；最后，未深入探究IGF-1、GH峰值在CPP发生中的交互作用。未来需通过扩大样本量、控制混杂因素、深化机制等方面进一步完善。

综上所述，GH峰值与IGF-1在IPT女童进展为CPP的过程中发挥关键作用。基于二者构建的预测模型对IPT女童进展为CPP具有一定预测价值，可在临床实践中辅助医生早期识别高进展风险患儿。

作者贡献声明：杨丽、陈杰拟定研究方向；陈杰、王琨蒂、杨琦、刘书方及黄蓉负责收集数据，撰写草稿；杨丽及陈杰负责检查并修订手稿。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Farello G, Altieri C, Cutini M, et al. Review of the literature on current changes in the timing of pubertal development and the incomplete forms of early puberty[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 147. PMID: 31139600. PMCID: PMC6519308. DOI: 10.3389/fped.2019.00147.

[2] Zheng X, Su H, Huang S, et al. Secondary oxidized di-2-ethylhexyl phthalate metabolites may be associated with progression from isolated premature thelarche to central precocious or early puberty[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 5560. PMID: 37019965. PMCID: PMC10076281. DOI: 10.1038/s41598-023-32768-1.

[3] Su H, Su Z, Pan L, et al. Factors affecting bone maturation in Chinese girls aged 4-8 years with isolated premature thelarche [J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 356. PMID: 32727432. PMCID: PMC7388507. DOI: 10.1186/s12887-020-02256-w.

[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专家共识（2022）[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(1): 16-22. PMID: 36594116. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220802-00693.

[5] Eugster EA. Treatment of central precocious puberty[J]. J Endocr Soc, 2019, 3(5): 965-972. PMID: 31041427. PMCID: PMC6486823. DOI: 10.1210/js.2019-00036.

[6] Chen H, Mo CY, Zhong LY, et al. Heterogeneity of IGF-1 levels in children with hCG-induced precocious puberty[J]. Int J Endocrinol, 2022, 2022: 1068896. PMID: 36425849. PMCID: PMC9681542. DOI: 10.1155/2022/1068896.

[7] Chung LY, Im M. THU196 insulin-like growth factor-1 as a screening tool for central precocious puberty[J]. J Endocr Soc, 2023, 7(Suppl 1): bvad114.1447. PMCID: PMC10554374. DOI: 10.1210/jendso/bvad114.1447.

[8] Toutoudaki K, Paltoglou G, Papadimitriou DT, et al. The role of SNPs in the pathogenesis of idiopathic central precocious puberty in girls[J]. Children (Basel), 2023, 10(3): 450. PMID: 36980008. PMCID: PMC10047240. DOI: 10.3390/children10030450.

[9] Han XX, Zhao FY, Gu KR, et al. Development of precocious puberty in children: surmised medicinal plant treatment[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113907. PMID: 36411607. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113907.

[10] 李卫芹, 杜悦新, 宋泮泮, 等. 性早熟女童家庭行为因素病例对照研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(6): 682-686. DOI: 10.11852/zgetbjzz2023-0706.

[11] 谢理玲, 张雨琴, 杨玉, 等. 血清IGF-1对特发性中枢性性早熟诊断的预测价值[J]. 实用临床医学, 2024, 25(3): 55-59. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2024.03.013.

[12] 崔海静, 王霞, 张蔷, 等. 血清维生素D、IGF-1水平在单纯乳房早发育向特发性中枢性性早熟转化中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(22): 2711-2715. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.005.

[13] Martín AI, Priego T, Moreno-Ruperez Á, et al. IGF-1 and IGFBP-3 in inflammatory cachexia[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (17): 9469. PMID: 34502376. PMCID: PMC8430490. DOI: 10.3390/ijms22179469.

[14] 杨玉, 张海萌, 黄慧, 等. 血清抗苗勒管激素和抑制素B在中枢性性早熟和快进展型早发育女童诊断中的价值[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(8): 595-602. DOI: 10.19538/j.ek2024080609.

[15] Tsinopoulou VR, Bacopoulou F, Fidani S, et al. Genetic determinants of age at menarche: does the *LIN28B* gene play a role? A narrative review[J]. Hormones (Athens), 2025, 24(1): 167-177. PMID: 39227549. DOI: 10.1007/s42000-024-00594-3.

[16] Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1056871. PMID: 36465655. PMCID: PMC9716129. DOI: 10.3389/fendo.2022.1056871.

[17] Banica T, Vandewalle S, Zmierczak HG, et al. The relationship between circulating hormone levels, bone turnover markers and skeletal development in healthy boys differs according to maturation stage[J]. Bone, 2022, 158: 116368. PMID: 35181575. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116368.

[18] 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. DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2022.09.025.

[19] 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. PMID: 34098553. PMCID: PMC8491484. DOI: 10.1159/000516361.

[20] 尹敏康, 陈瑾. 胰岛素样生长因子-1G蛋白偶联受体54及胃饥饿素在中枢性性早熟患儿中的水平及相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(19): 3491-3495. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.19.001.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）