

# Progress in diagnosis of central precocious puberty in girls

Changda Li<sup>1</sup> Yan Wang<sup>2\*</sup>

1. Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Department of Pediatrics Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Recent studies have observed a steady increase in the incidence of pediatric precocious puberty, a trend that parallels ongoing socioeconomic development. Precocious puberty refers to the disease that occurs early in the puberty of children and prematurely develops secondary sexual characteristics before the normal developmental age. According to whether the hypothalamic-pituitary-gonadal axis function is initiated in advance, it is divided into central precocious puberty (CPP), peripheral precocious puberty (PPP) and incomplete precocious puberty (IPP). CPP not only leads to premature healing of children's bones and affects their adult height, but also causes a series of psychosocial problems such as depression, anxiety, low self-esteem, and low self-confidence. There are significant differences in the diagnosis and treatment of different types of precocious puberty. CPP can be evaluated as early as possible through clinical manifestations, serological indicators and imaging dimensions, which has important clinical and psychological significance for the prognosis of children with CPP.

## Keywords

central precocious puberty; serological indicators; imaging; evaluation

# 女童中枢性性早熟的诊断进展

李畅达<sup>1</sup> 王燕<sup>2\*</sup>

1 承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

2 承德医学院附属医院儿科, 中国·河北承德 067000

## 摘要

近些年随着社会经济的发展, 儿童性早熟的发病率逐年递增。儿童性早熟 (Precocious puberty, PP) 是指儿童青春期提前出现, 在正常发育年龄之前过早地出现第二性征发育的疾病。根据下丘脑-垂体-性腺轴 (HPGA) 功能是否提前启动分为中枢性性早熟 (CPP)、外周性性早熟 (PPP) 和不完全性性早熟 (IPP)。CPP 不仅导致儿童骨骼过早愈合, 影响其成年身高, 还会引起抑郁、焦虑、低自尊、低自信等一系列社会心理问题。不同类型的性早熟的诊疗差异显著, 能尽早通过临床表现、血清学指标及影像学多维度评估出 CPP, 对于 CPP 患儿预后具有重要的临床与心理意义。

## 关键词

中枢性性早熟; 血清学指标; 影像学; 评估

## 1 引言

CPP 是指下丘脑提前分泌促性腺激素释放激素 (GnRH), 激活下丘脑-垂体-性腺轴 (HPGA), 刺激性激素分泌, 导致性腺发育, 表现为女童 7.5 岁前出现乳房发育或 10.0 岁前出现月经初潮<sup>[1]</sup>。目前 CPP 诊断的纳入指标较多, 敏感度或特异度有限, 尚不能满足临床需求。本文讨论了女童的血清学指标、超声、骨龄、头颅 MRI 影像学在 CPP 诊断中的最新研究进展, 为未来精准诊断 CPP 提供准确和可靠的

依据。

## 2 中枢性性早熟的概述

伴随着世界经济和文化的发展, 儿童性早熟发病率逐年增加、发病年龄趋于幼龄。Camilla<sup>[2]</sup> 等人通过对全世界女孩性早熟中乳房发育情况的 meta 分析发现, 女童乳房发育期开始年龄平均每十年减少近 3 个月。我国学者刘一帆等<sup>[3]</sup> 研究发现我国 CPP 女童的发病率约为男童发病率的 4 倍, 提示 CPP 不同性别发病率不一, 女童占多数。有研究证实 CPP 女童会出现骨骼生长潜能受损, 具体表现为高浓度的雌二醇促使骨骺端过早愈合, 骨骼过早地停止发育对儿童骨骼健康和最终成年身高产生负面影响<sup>[4]</sup>。Song 等<sup>[5]</sup> 研究发现 CPP 是儿童肥胖的独立危险因素, 影响其成年后健康。大量研究发现 CPP 女童月经初潮提前会增加其成年后肥胖、高血压、II 型糖尿病、心血管疾病发病率<sup>[6]</sup>。研

【作者简介】李畅达 (1999-), 男, 中国湖南邵阳人, 本科, 住院医师, 从事儿童神经与内分泌方向。

【通讯作者】王燕 (1974-), 女, 满族, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事儿童神经与内分泌方向研究。

究显示 CPP 女童更容易有抑郁、焦虑、低自尊心、低自信、社交能力受限以及性认知方面的困扰等复杂心理现象<sup>[7]</sup>。

### 3 CPP 诊断

目前我国 CPP 诊断标准主要包括<sup>[1]</sup>：(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) 骨龄超过实际年龄  $\geq 1$  岁；(3) 身高呈线性生长加速，年生长速率大于同龄儿；(4) 性腺增大，盆腔 B 超提示女童子宫、卵巢容积增大且卵巢内可见多个直径  $\geq 4\text{mm}$  的卵泡；(5) 血清促性腺激素及性激素达青春期水平。

#### 3.1 临床评估

对于疑似性早熟儿童，首先详细询问个人病史和家族史，主要包括发病年龄、身体变化的进展速度、第二性征的发育，性类固醇、EDC 的接触、有无中枢神经系统疾病相关的证据，如（头痛、头晕、视力障碍、创伤、感染）、父母及兄弟姐妹青春期发育情况。全面体格检查对于记录儿童生长参数和评估是否存在痤疮、咖啡牛奶斑、乳房发育、腋毛、阴道粘膜雌激素化特别重要。Bradley 等<sup>[8]</sup>认为可以用生长图表追踪儿童纵向线性生长速率，生长速率大于同龄儿支持诊断 CPP。

#### 3.2 血清学指标评估

GnRH 刺激试验阳性是诊断 CPP 的金标准，表现为静脉注射 GnRH 剂量为  $2.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，最大剂量  $100\mu\text{g}$ ，多次采血，若血 LH 峰值  $\geq 5\text{IU/L}$ ，LH 峰值/FSH 峰值  $\geq 0.6$ ，提示 HPGA 启动<sup>[9]</sup>。Latronico 等<sup>[10]</sup>研究发现晨起基础 LH 水平诊断 CPP 的敏感性为 56%-100%，特异性为 64%-100%，具体取决于截断阈值和所使用的检测方法。儿科内分泌国际联盟<sup>[11]</sup>认为 LH 基础值  $>0.2\text{U/L}$  可作为筛选性青春期发育启动的指标，儿童存在性发育的情况下，LH 基础值  $< 0.2\text{U/L}$  并不能完全排除 CPP，须完善 GnRH 刺激试验明确诊断。目前研究<sup>[10]</sup>发现青春期早期 E2 呈间歇性分泌，单次检测易出现假阴性，E2 降低并不能排除女孩 CPP。胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 是一种 70 个氨基酸的多肽有丝分裂原，在儿童早期增加缓慢，在青春期明显增加<sup>[12]</sup>。大量研究发现 IGF1 影响成骨细胞和破骨细胞的功能，刺激儿童骨骼生长，骨龄提前，提示 IGF1 水平可以作为可靠的骨骼成熟度指标，预测次年身高速度，在 CPP 的诊断中具有重要价值<sup>[13]</sup>。Leite 等研究发现<sup>[14]</sup> CPP 女童血清 IGF1 水平和 IGF1 标准差 (IGF1-SDS) 均显著高于同年龄单纯乳房发育及健康组女童，分析出 IGF1 数值  $\geq 231\text{ ng/mL}$  (诊断 CPP 时可达 71.8% 灵敏度，97.7% 特异性)，IGF1-SDS  $\geq 1.44$  (诊断 CPP 时可达灵敏度 79.5%，90.7% 特异性)；IGF1 和 IGF1-SDS 水平在评估女童早期性发育中具有很高的应用价值，建议未来纳入 CPP 诊断流程。IGF 结合蛋白 3 (IGFBP3) 对 IGF 具有高亲和力，与 IGF1 共同作为生长激素轴的重要组成部分，分泌量与 GH 分泌呈定量

相关性，反映了儿童青春期生长发育情况<sup>[15]</sup>。Ouyang 等<sup>[16]</sup>研究发现 IGF1、IGFBP3 联合 LH 有助于 CPP 的诊断，联合分析下 AUC 为 0.978，提高了诊断效能。

#### 3.3 骨龄评估

骨龄，即骨骼的发育年龄，依据骨化中心的出现与愈合规律，可精确评估个体的骨骼成熟程度并预测其未来身高。以往临床上通过拍摄左手和手腕的 X 线片评估骨龄，国内最常应用 CHN 计分法，国际上最常用的方法是 Greulich 和 Pyle 图谱以及 Tanner-Whitehouse 3 (TW3) 方法。随着时代的发展，在 CPP 的诊疗进展中，手腕部超声检查的无创性、安全性和简易性使手腕部超声在临床实践中得以广泛应用，逐渐成为医师进行初步诊断的首要选择。Bilgili 等<sup>[17]</sup>开创性地为 0-6 岁小儿建立了基于 GP 法的超声骨龄标准，并在 97 名研究对象中，发现超声与 X 线测得的骨龄结果中，男、女一致率分别达到 71.1% 和 65.5。研究发现，MRI 是一种可替代传统方法的可靠骨龄评估手段，其有效性体现在：Widek 等<sup>[18]</sup>工作指出 MRI 与 X 线测量结果差异不显著 (平均误差 0.28 年)。近年来，深度卷积神经网络 (DCNN) 和人工智能 (AI) 被广泛应用于医学影像分析领域。Gao 等<sup>[19]</sup>研究表明，基于 DCNN 的自动化评估是骨龄分析的高效精准手段，在对超过 1.2 万例腕部 X 线平片的测试中，实现了平均绝对误差 (MAE) 约 10 个月 (9.997 个月) 的高精度，其表现优于多种常用方法。

#### 3.4 盆腔超声评估

盆腔超声作为一种高效、无创、经济实惠的影像学检查，在评估测量子宫发育、卵巢体积情况，了解有无卵巢囊肿、占位性病变，CPP 的诊断中具有重要价值。临床研究显示，与同龄健康女童相比，CPP 女童子宫内增厚、体积增大，卵巢中有成熟卵泡，容积增大<sup>[20]</sup>。Nguyen 等<sup>[21]</sup>通过 Meta 分析发现当子宫长径  $> 32\text{mm}$ ，诊断 CPP 的敏感性为 81.8%，特异性为 82.0%，OR 值为 19.62，是区分 CPP 和乳房早发育 (PT) 的可靠指标。Wen 等<sup>[22]</sup>研究发现，当子宫内膜厚度  $\geq 0.26\text{ cm}$ ，CPP 的诊断可达到 76.92% 的灵敏度，100% 的特异度，子宫内膜厚度是鉴别 CPP 与正常健康女童的一个重要超声参数。子宫脉动指数 (PI) 为子宫动脉收缩期峰值流量和舒张末期流量之间的差值除以平均流速，研究<sup>[23]</sup>发现当 PI 截断点为 2.5 至 4.6，诊断 CPP 的敏感度为 77%-94%，特异度为 85%-100%，低 PI 对 CPP 具有较高的早期诊断价值。Paesano 等<sup>[24]</sup>进一步研究发现，PI  $> 4.6$  且子宫长径  $< 35\text{mm}$ ，排除 CPP 时可达 91% 的敏感度、90% 的特异度。韩国学者 Song 等<sup>[25]</sup>为此构建一个盆腔超声参数融合部分临床指标的预测模型，AUC 值为 0.93，对 CPP 筛查具有累加价值，证明了预测模型在弥补传统诊断方法不足方面的优越性。近年来，研究人员开发了一种基于 AI 下的深度学习工具，用于在盆腔 MRI 上全自动测量盆腔的三维尺寸，发现与影像科医生测量结果的平均差异不大，

未来可能会大规模应用于临床诊断 CPP 流程中<sup>[26]</sup>。

### 3.5 头颅 MRI 评估

目前研究发现,与正常儿童相比, CPP 患儿右半球楔前叶区域的皮质厚度明显变厚,右侧额叶中皮层变薄,这提示过早激活的 HPG 轴似乎对大脑解剖结构产生重塑作用<sup>[27]</sup>。临床共识<sup>[1]</sup>建议,所有确诊 CPP 的男童及 6 岁以下女童,必须进行头颅 MRI 检查;对于 6 岁以上的 CPP 女童,若存在青春期进程加速或出现神经系统症状、体征,同样应将头颅 MRI 纳入检查中。Su 等<sup>[28]</sup>研究发现 CPP 组的垂体高度、垂体体积明显高于 PT 组、健康对照组,认为 CPP 的诊断应结合垂体指标、临床表现、实验室检查。因此 Zou 等<sup>[29]</sup>研究基于垂体 MRI 影像学特征,结合骨龄 X 线、盆腔超声与基础临床指标,构建了四种诊断 CPP 的机器学习模型,结果显示,综合多模态模型(融合所有特征)诊断效能最优, AUC 为 0.860。Chen 等<sup>[30]</sup>通过基于临床表现、性激素、影像学数据的机器学习(ML)模型的 meta 分析,发现 ML 模型是诊断 CPP 的优秀诊断工具,具有高灵敏度、特异性,提示其具有成为 CPP 临床诊断替代方法的潜力。

## 4 结语

青春期启动是一个复杂的过程, HPG 轴的提前启动是 CPP 发生的源动力。在儿科内分泌领域中, CPP 的精准诊疗一直是一项关键议题。面对这一涉及多因素、影响身心健康复杂疾病,我们建议整合影像、内分泌与超声等多学科知识与技术,以及 AI 诊断工具的应用,共同开发精简的 CPP 诊断流程。

### 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(01):16-22.
- [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. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 1;174(4):e195881.
- [3] Liu Y, Yu T, Li X, et al. Prevalence of precocious puberty among Chinese children: a school population-based study. *Endocrine.* 2021 May;72(2):573-581.
- [4] Knific T, Lazarević M, Žibert J, et al. Final adult height in children with central precocious puberty - a retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Dec 2;13:1008474.
- [5] Song Y, Kong Y, Xie X, et al. Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023 Aug 11;11:1226933.
- [6] Rakic R, Pavlica T, Havrljenko J, et al. Association of Age at Menarche with General and Abdominal Obesity in Young Women. *Medicina (Kaunas).* 2024 Oct 18;60(10):1711.
- [7] Xie LL, Yang Y, Xiong XY, et al. A clinical study of girls with

idiopathic central precocious puberty and psychological behavior problems[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2023, 62(8):914-918.

- [8] Bradley SH, Lawrence N, Steele C, et al. Precocious puberty. *BMJ.* 2020 Jan 13;368:l6597.
- [9] 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):412418.
- [10] Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar;4(3):265-274.
- [11] 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):357372.
- [12] Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14.
- [13] Yakar S, Werner H, Rosen CJ. Insulin-like growth factors: actions on the skeleton. *J Mol Endocrinol.* 2018 Jul;61(1):T115-T137.
- [14] Leite AL, Azevedo LF, Campos RA, et al. Insulin-like growth factor 1 as a diagnostic marker of progressive central precocious puberty: a prospective study. *Eur J Pediatr.* 2025 Jun 24;184(7):438.
- [15] Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015. Oct 01;29(5):701-711.
- [16] Ouyang L, Yang F. Combined diagnostic value of insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and baseline luteinizing hormone levels for central precocious puberty in girls. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 May 31;35(7):874-879.
- [17] Bilgili Y, Hizel S, Kara SA, et al. Accuracy of skeletal age assessment in children from birth to 6 years of age with the ultrasonographic version of the Greulich-Pyle atlas. *J Ultrasound Med.* 2003 Jul;22(7):683-90.
- [18] Widek T, Genet P, Ehammer T, et al. Bone age estimation with the Greulich-Pyle atlas using 3T MR images of hand and wrist. *Forensic Sci Int.* 2021 Feb;319:110654.
- [19] Gao Y, Zhu T, Xu X. Bone age assessment based on deep convolution neural network incorporated with segmentation. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2020 Dec;15(12):1951-1962.
- [20] Binay C, Simsek E, Bal C. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:1193-9.
- [21] Nguyen NN, Huynh LBP, Do MD, et al. Diagnostic Accuracy of Female Pelvic Ultrasonography in Differentiating Precocious Puberty From Premature Thelarche: A Systematic Review

- and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 1;12:735875.
- [22] Wen X, Wen D, Zhang H, et al. Observational study pelvic ultrasound a useful tool in the diagnosis and differentiation of precocious puberty in Chinese girls. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(10):e0092.
- [23] Cheuiche AV, Moro C, Lucena IRS, et al. Accuracy of doppler assessment of the uterine arteries for the diagnosis of pubertal onset in girls: a scoping review. *Sci Rep*. 2023 Apr 8;13(1):5791.
- [24] Paesano PL, Colantoni C, Mora S, et al. Validation of an Accurate and Noninvasive Tool to Exclude Female Precocious Puberty: Pelvic Ultrasound With Uterine Artery Pulsatility Index. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Aug;213(2):451-457.
- [25] Song K, Lee E, Lee HS, et al. Development of a simplified prediction model for diagnosing progressive central precocious puberty using clinical and pelvic ultrasound parameters. *PLoS One*. 2025 May 9;20(5):e0323549.
- [26] Mulliez D, Poncelet E, Ferret L, et al. Three-Dimensional Measurement of the Uterus on Magnetic Resonance Images: Development and Performance Analysis of an Automated Deep-Learning Tool. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 12;13(16):2662.
- [27] Yang D, Zhang W, Zhu Y, et al. Initiation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Young Girls Undergoing Central Precocious Puberty Exerts Remodeling Effects on the Prefrontal Cortex. *Front Psychiatry*. 2019 May 10;10:332.
- [28] Wu S, Yang Y, Wang Y, et al. Diagnostic value of pituitary volume in girls with precocious puberty. *BMC Pediatr*. 2020 Sep 5;20(1):425.
- [29] Zou P, Zhang L, Zhang R, et al. Development and Validation of a Combined MRI Radiomics, Imaging and Clinical Parameter-Based Machine Learning Model for Identifying Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls. *J Magn Reson Imaging*. 2023 Dec;58(6):1977-1987.
- [30] Chen Y, Huang X, Tian L. Meta-analysis of machine learning models for the diagnosis of central precocious puberty based on clinical, hormonal (laboratory) and imaging data. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 25;15:1353023.