

儿童特发性中枢性性早熟的新型诊断及中西医治疗进展

丁一诚^{1,2}, 王海^{2*}, 包木龙³, 谷胜男¹

1. 黑龙江中医药大学研究生院, 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院儿科, 哈尔滨 150040

3. 黑龙江中医药大学附属第二医院推拿科, 哈尔滨 150001

摘要 儿童健康是中国现阶段重点关注的问题。中国性早熟发病率为2%, 是威胁儿童身心健康的重要疾病, 特发性中枢性性早熟(ICPP)为最常见类型。综述了ICPP的临床研究现状、最新成果, 及前沿趋势。最新《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)》将中枢性性早熟的年龄界限由8岁提至7.5岁, 基因诊断方法是辅助诊断ICPP的新方法, 建议对有性早熟家族史的患儿进行基因检测。GnRH激动剂(GnRHa)是ICPP的金标准治疗方案, 有利于抑制骨龄发育、增加患儿的最终成年身高, 降低身体质量指数, 改善脑功能等。ICPP的中医治疗是现阶段的研究热点, 包括中药内治法, 及耳穴贴压法、推拿法等外治法, 中药治疗ICPP的疗效优于GnRHa, 安全性可能更佳。中医或中西医结合联合有望成为ICPP的有效治疗方案。

关键词 儿童健康; 特发性中枢性性早熟; 基因诊断; GnRH激动剂; 中医治疗; 中西医结合

性早熟(precocious puberty)是威胁儿童身心健康的重要疾病, 定义为儿童的任何一个第二性征出现的年龄低于人群平均年龄的2个标准差, 中国卫生部于2021年发行的《性早熟诊疗指南》中认为女童在8岁以前, 男童在9岁以前出现第二性征发育即为儿童性早熟^[1-2]。近年来, 随着社会的加快发展, 性早熟发病率呈增高趋势^[3]。据统计, 丹麦女

童的性早熟患病率为0.2%, 男童<0.05%^[4], 而来自中国的流行病学调查则显示其患病率可达2%^[1]。性早熟已成为中国常见儿科疾病, 备受社会群体、医学领域及各界的关注。

早发现、早诊断、早干预是防治儿童性早熟的重点环节。特发性中枢性性早熟(idiopathic precocious puberty, ICPP)是儿童性早熟中最常见的类

收稿日期: 2022-12-03; 修回日期: 2023-03-29

基金项目: 黑龙江中医药大学科研基金项目(2019XY05)

作者简介: 丁一诚, 博士研究生, 研究方向为中医药调治小儿常见病, 电子信箱: dingyicheng2022@126.com; 王海(通信作者), 主任医师, 研究方向为中医药调治小儿常见病, 电子信箱: 782955547@qq.com

引用格式: 丁一诚, 王海, 包木龙, 等. 儿童特发性中枢性性早熟的新型诊断及中西医治疗进展[J]. 科技导报, 2023, 41(20): 89-96; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.20.010

型^[2,5-6]。中医认为性早熟属“乳癖”“月经先期”“天癸早萌”等范畴,中医及中西医结合治疗性早熟也可获得良好疗效。

1 性早熟概述

根据发病机制的不同,性早熟可分为中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)和外周性性早熟(peripheral precocious puberty, PPP)^[5]。CPP较为常见,指由于下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA)功能提前启动、促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)增加所导致的性腺发育,引发性激素分泌,使儿童的内、外生殖器(第一性征)和第二性征呈现提前发育的疾病。CPP中80%以上为特发性性早熟^[2,6],指无器质性病而发生的原发性CPP。

性早熟对患儿的生理、心理健康及远期预后均具有显著的影响。据报道,初潮过早与肥胖、高血压、II型糖尿病、缺血性心脏病、中风、雌激素依赖性癌症和心血管疾病死亡的风险增加有关^[7]。提前分泌的性激素使骨龄提前,骨骺提早闭合,导致患儿成人期身高矮小。另有研究表明,性早熟的儿童在成年期的性行为 and 犯罪行为可能有所增加,心理障碍者更多^[7]。一项关于ICPP的健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQoL)的研究显示,ICPP患儿的HRQoL的若干方面评分显著低于对照组,说明ICPP可严重影响患儿生活质量^[8]。在新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)流行期间的调查发现,ICPP在女童中的患病率升高了2倍^[9]。可见,儿童性早熟已发展至不容小觑的严峻程度。

2 ICPP的诊断

ICPP是CPP的最常见类型,指由于HPGA功能提前启动而导致的性早熟现象,是性早熟最常见的发病机制之一。ICPP的诊断要点与CPP一致,需综合临床表现(临床诊断)、激素水平(生化诊断)及影像学结果(影像学诊断)^[10],在CPP诊断明确的基

础之上,进一步排除中枢性疾病所导致的继发性CPP。

2.1 ICPP的临床诊断进展

目前,中国儿科领域更新了关于CPP的诊断标准。最新的《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)》(简称2022《共识》)基于中国大型流行病学调查的结果,将CPP诊断中的年龄进行了重新界定,其中最显著的区别是将女童性早熟的年龄从《中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015年)》(简称2015年《共识》)中的8岁提至7.5岁^[3]。2022《共识》中CPP的临床诊断为^[3]:(1)女童7.5岁前出现乳房发育或10.0岁前出现月经初潮,男童9.0岁前出现睾丸发育(双侧睾丸增大,体积>4 mL,或长度>2.5 cm^[8,11])。此外,CPP还表现出骨龄加速生长,身高生长快,骨龄超前实际年龄1岁或1岁以上,甚至骨骺提前闭合等临床表现^[11,8,11]。在CPP诊断明确后,达到ICPP的临床诊断前尚需结合神经系统、皮肤,内分泌专科检查,以便排除McCune-Albright综合征、神经纤维瘤、结节性硬化症等引起的继发性CPP^[8]。Tanner分期可用评估ICPP患儿的第二性征发育情况^[1]。

性发育与人种、遗传背景、环境、肥胖等因素有关^[12-13],因此,有研究人员建议应根据不同地区、种族等因素划定性早熟的诊断年龄界限。一项比利时研究显示,虽然该国在过去的50年中女童的月经初潮年龄的中位数(13岁)并未提前,但有约10%的儿童在9岁之前就已开始了青春期发育^[12],其年龄较中国地区黄种人(汉族人)有提前的趋势。女童较低年龄的乳房发育似乎并不是由于GnRH释放引起,而是与内分泌、营养状况等因素有关^[8]。美国Lawson Wilkins儿科内分泌学会建议将性早熟的年龄界定为:高加索人种女童<7岁,非洲人种女童<6岁,但这尚存争议^[10,14]。

2.2 ICPP的生化诊断

ICPP的生化诊断包括GnRH激发试验、促性腺激素和性激素水平等检测。GnRH激发试验是诊断CPP的金标准,用于判断性早熟患儿的HPGA是否提前启动。当给与外源性GnRH或GnRH激动剂刺激后,测量机体的促性腺激素(包括黄体生成

素(luteinizing hormone, LH), 卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH))的水平用以评估HPGA功能。GnRH激发试验中,若(1) LH峰值/FSH峰值 ≥ 0.6 , (2) LH峰值 ≥ 5.0 , 即判断为HPGA启动^[10, 15]。此外,ICPP的生化诊断还包括促性腺激素和性激素水平检测。值得注意的是,由于检测方法不同,激素水平的诊断范围及其敏感性也有所差异,例如,年龄小于2~3岁幼儿的促性腺激素的水平通常较高^[8]。最近的研究显示,性激素水平虽然对CPP或ICPP的诊断有一定的辅助作用,但其特异性较差^[16-17]。因此,需对上述激素的生化检测结果进行谨慎解释^[8]。

2021年的一项临床研究评估了GnRH激发试验后不同时间点结果及患儿基础LH水平对ICPP的诊断效力^[18],结果显示,在GnRH激发试验后60 min时,ICPP患儿基础LH水平与LH峰值之间的相关性达到最强($r=0.986, P<0.001$),且LH/FSH的一致性最高,该研究认为基础LH >0.535 mIU/L、或单次激发后60 min的LH和LH/FSH值可作为ICPP的新型诊断依据^[18]。

2.3 ICPP的影像学诊断

ICPP的影像学诊断主要包括骨骼发育和骨龄评估、盆腔超声检查以及脑部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查。

手部X光平片可用于评估患儿骨龄,常用方法为Greulich-Pyle atlas和Tanner-Whitehouse 3 (TW3)方法^[19]。性早熟患儿的骨龄一般比实际年龄提前1~2岁以上,低于正常人群的2~2.5个标准差^[8, 19-20]。由于早期CPP的骨龄发育可不明显^[21],因此,骨龄检查正常者仍不能排除CPP及ICPP的可能性。

盆腔超声检查可快速、无创地评估女童子宫发育和卵巢体积以及检查有无卵巢囊肿等情况。正常情况下,儿童时期尚未进行性发育之前的卵巢体积小于 2 cm^3 ,卵泡小于 9 mm ,子宫长度小于 4 cm ,子宫直径小于 1.5 cm ^[19]。子宫底和子宫颈具有相似的宽度,呈管状排列,子宫底与子宫颈的比例约为1。青春期时子宫逐渐增大,变得比子宫颈宽,并呈现出典型的梨形形状^[22-23]。2022《共识》中,

CPP女童的盆腔超声诊断标准为性腺增大,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^[3]。除2022《共识》之外,盆腔超声下的宫颈厚度和子宫内膜厚度,也可用于辅助诊断性早熟^[24]。研究还发现,子宫动脉低搏动水平可能对性早熟具有更高的诊断价值^[19, 25]。2022《共识》中, CPP男童的超声诊断标准为男童睾丸容积 $\geq 4\text{ mL}$ ^[3]。需注意,超声诊断的界值范围较大,敏感性较低, CPP及ICPP需综合临床诊断、生化诊断及超声诊断等辅助检查结果。

脑部MRI可发现因中枢神经系统器质性病变所继发的CPP。CPP中排除继发性CPP后,才能最终确诊ICPP。据报道,40%~90%的男童CPP患儿存在因中枢系统器质性病变所致的继发性CPP,对于未超过6岁的女童CPP患儿,其大多存在中枢神经系统的器质性病变^[8, 26-27]。因此,主张对于男童CPP患儿和未超过6岁的女童CPP患儿行脑部MRI以进一步明确诊断^[8, 10]。

2.4 鉴别诊断

ICPP的诊断是一种排除性诊断,应在CPP诊断明确的基础之上,进一步排除其他原因导致的继发性CPP。

首先, CPP的诊断需与PPP相鉴别。PPP指相对于中枢而言(垂体、下丘脑),由于摄入激素类药物,或因卵巢、睾丸、肾上腺皮质等性腺本身的疾病所导致的性激素分泌异常所引发的性早熟。PPP患儿外周性激素增多,可抑制LH分泌脉冲,因此虽然临床上有明显的第二性征,但无性腺实质性的成熟,即无精子生成和排卵。另外,PPP患儿的性发育顺序可能出现异常,表现为单纯性乳房早发育、肾上腺功能早现、单纯性阴毛早现和单纯性早潮^[10]。乳房早发育定义为乳房组织的孤立发育,没有其他青春期特征等表现,通常发生在蹒跚学步的女童身上,并且会在几个月内消退^[28],盆腔超声检查可作为CPP与乳腺早发育PPP女童的辅助鉴别诊断方法之一^[10]。肾上腺功能早现表现为进行性的阴毛或腋毛生长,原因是肾上腺源性雄激素水平的增高,患儿可能存在骨龄提前,但没有乳房发育或睾丸增大的表现^[8, 29]。

其次,在 CPP 诊断明确的基础之上需排除继发性 CPP,才能最终诊断为 ICPP。传统的鉴别方法为神经系统检查,如脑部 MRI 检查,可帮助鉴别患儿是否为中枢神经系统肿瘤、损伤、发育异常等器质性原因所导致的继发性 CPP。此外,对于尚未确诊为性早熟但是性发育异常的患儿应注意长期随访^[8]。

2.5 新型诊断策略

研究显示,基因、血清学标志物、肠道微生物群特点等可作为辅助诊断 ICPP 的方法之一^[30-35]。

2013 年家族性 CPP 患儿 *MKRN3* 基因变异的鉴定标志着遗传性 CPP 认知的转折,研究已经明确 *MKRN3* 基因失活变异是家族性 CPP 最常见的原因^[34]。其他 CPP 相关基因变异包括 *DLK1* 基因、*KISS1* 和 *KISS1R* 基因和 *Lin28b* 基因等^[34]。现阶段发现的与 ICPP 发病相关的基因包括 *GABRA1*、*NPYR1*、*Kisspeptin* 和 *KISS1R*、*LIN28B*、*Leptin* 和 *LEPR*、*TAC3/TACR3*、*Estrogen receptor α (ER α)*、*Thyroid transcription factor 1 (TTF1)*、*enhanced at puberty (EAP1)*、*MKRN3*、*delta-like 1 homolog (DLK1)* 等^[30, 32, 34-35]。2022《共识》中建议对有 CPP 家族史的患儿进行基因检测,以进一步指导精准化诊治^[3]。

由 P1NP、 β -CTX、维生素 D 和雌二醇组成的血清学生物标志物模型可能对 ICPP 具有辅助诊断价值^[31]。但是,这些机制研究结果向临床转化仍有一段距离,需进一步探索和验证。

3 ICPP 的西医治疗进展

ICPP 的金标准治疗方案主要是使用 GnRH 激动剂 (gonadotropin-releasing hormone analogs, GnRHa)^[8]。GnRHa 于 1980 年首次被合成,它可持续刺激垂体,导致受体脱敏从而使 LH 释放减少,同时最小程度地释放 FSH^[36-38]。GnRHa 治疗可使青春期症状消退或稳定发展,减缓患儿生长速度至正常青春期前水平,并延缓骨龄进展^[17]。

使用 GnRHa 治疗 ICPP 应注意药品适应征、治疗期间检测的指标、治疗的有效性和停药时机,但国内外对于 GnRHa 的用药方案和剂量尚缺乏统一

标准。中国的 2015 年《共识》列出了以下 GnRHa 治疗指征^[10],同样适用于 ICPP。(1) CPP 快速进展型:性早熟患儿骨骼和第二性征发育加速显著;(2) 预测成人身高受损者:预测成人身高 < 3 百分位数或 < 遗传靶身高,骨龄身高 < 身高的 2 个标准差;(3) 快速进展型青春期:在性早熟界定年龄后开始出现性发育,但性发育进程及骨骼成熟迅速,可影响最终成人身高;(4) 出现与性早熟直接相关的心理行为问题。

2022《共识》中强调了 GnRHa 在治疗 CPP 中的个体化原则^[3],(1) 年龄小、性发育进展迅速,尤其是初诊时已呈现生长加速的患儿,应及时采用 GnRHa 治疗;(2) 如初诊时不能确认是否为快速进展期的患儿,建议观察 3~6 个月以待进一步明确;(3) 如性发育进展缓慢(骨龄虽然提前,但生长速率高于正常,预测最终成年身高 (FAH) 无明显受损)的 CPP 患儿,无需立即治疗,但应定期监测来评估 GnRHa 治疗的必要性。

使用 GnRHa 治疗期间应检测患儿的性发育情况、生长速度、身高标准差积分、雌二醇和睾酮浓度等激素水平^[8, 10]。治疗有效者表现为生长速度正常或下降;乳腺组织回缩或未继续增大;睾丸容积减小或未继续增加;骨龄进展延缓;HPGA 处于受抑制状态^[10]。既往研究认为将 LH 抑制到 4.5 IU/L 以下是 GnRHa 的治疗目标^[39]。GnRHa 的停药时机主要评估患儿实际年龄与骨骼成熟度。可在女童的 12~13 岁骨龄、男童的 13~13.5 岁骨龄时停药^[8, 10]。

最近的研究集中在 GnRHa 对 ICPP 的长期疗效和安全性方面。2020 年的一项荟萃分析纳入了 98 项使用 GnRHa 治疗 ICPP 的研究,共计 5475 例患儿,结果显示 GnRHa 治疗可增加患儿最终成年身高、降低 ICPP 女童的身体质量指数 (BMI),且不影响未来罹患多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 的风险,在循证医学层面上证明了 GnRHa 治疗 ICPP 具有良好的疗效及预后,尤其是女童 ICPP 患儿接受 GnRHa 治疗的获益较大^[40]。2020 年的一项临床研究显示,每月注射 3.75 mg GnRH 类似物醋酸亮丙瑞林对大多数 ICPP 女童的疗效确切,但是对于体重 ≥ 36 kg 或 BMI-标准差评

分(BMI-standard deviation scores, BMI-SDS) ≥ 1.6 的患儿,可能需要更高的初始剂量^[41]。长期使用 GnRHa 治疗 ICPP 的总体安全性良好,但是亦有研究显示 GnRHa 可能会影响体重正常女童的 BMI-SDS,但该影响是可逆的,且 GnRHa 对超重/肥胖女童的 BMI-SDS 并无影响^[42]。现阶段,关于 GnRHa 对男童 CPP 的研究较少,2021 年韩国的一项研究结果显示,GnRHa 可抑制 ICPP 的骨龄进展,治疗结束时 ICPP 男童的骨龄/实足年龄较治疗前显著下降至 1.12 ± 0.1 ,最终其 FAH 达到 172.0 ± 4.8 cm,显著超过其目标身高(171.0 ± 4.0 cm)^[43]。近年的研究还发现,长期使用 GnRHa 治疗 ICPP 可有利于患儿的记忆和视觉相关的脑功能^[44]。总之,上述研究均表明 GnRHa 无论用于治疗女童还是男童 ICPP 均带来较大益处。2022《共识》建议 GnRHa 治疗至少需持续治疗 2 年以上,以达到改善 FAH 的疗效,但并不推荐将其与其他药物进行常规联合用药^[1]。

4 ICPP 的中医诊疗

4.1 中医辨证

中医在 ICPP 的治疗上亦发挥一定作用。性早熟在中医学里当属“乳癖”“月经先期”“天癸早萌”等范畴^[45]。小儿为稚阴稚阳之体,具有“肝常有余、肾常不足”的生理特点,病机上易出现阴阳平衡失调,肾虚肝旺,导致“天癸早萌”。中医多从脏腑辨证,主要涉及肾肝脾三脏^[45]。中医治疗 ICPP 主要包括内治法和外治法^[6]。

4.2 ICPP 的中医治疗

ICPP 的内治法主要包括滋阴补肾、疏肝解郁、化痰散结类药物^[6]。滋阴补肾法常用知柏地黄丸、大补阴丸等作为基础方。陆玉廷等在张氏儿科的基础上自拟滋阴泻火方,由制龟甲、夏枯草、知母、黄柏、茯苓、柴胡、郁金、焦栀子、延胡索、玄参、紫草组成^[46]。黄田田拟定九味楮实方治疗阴虚火旺型性早熟女童^[47]。疏肝解郁法以柴胡疏肝散、丹栀逍遥丸、龙胆泻肝汤为代表方剂^[48-49]。化痰散结以健脾祛湿为法^[50-51]。这些中药疗法均取得了明显的临床疗效,而且安全性良好。

ICPP 的外治法包括耳穴贴压法和推拿法。耳穴贴压法与早熟方联合使用其疗效常优于单独使用早熟方^[52]。褚艾妮等以运内八卦、推四横纹、清肝经、补脾经、补肾经等推拿手法,结合中药辨证治疗女童乳房早发育的有效率高达 97%^[53]。此外,研究显示内外合治法治疗 ICPP 可明显减慢患儿骨骼生长,提高预期身高^[54]。

4.3 ICPP 的中西医结合治疗

有研究报道中西医结合对 ICPP 疗效^[55-57],例如,知柏地黄汤联合醋酸亮丙瑞林微球治疗阴虚火旺证 ICPP 女童,有效率达 94.23%^[55];曲普瑞林联合知柏地黄丸治疗 ICPP 女童 6 个月后的总有效率为 90.91%^[56];疏肝解郁、清热散结之法结合西药治疗肝郁化火型 ICPP 患儿的总有效率达 96.15%^[57];这些研究显示中西医结合疗法临床效果显著,优于单一的 GnRHa 疗法。

2020 年发表的一项荟萃分析比较了中医或西医 GnRHa 疗法对 ICPP 的疗效,共纳入了 9 项随机对照临床试验,包括了 650 名 ICPP 患儿,结果显示中草药组的血清 LH 水平、雌二醇水平、骨龄指数,子宫体积均显著低于 GnRHa 组(曲普瑞林注射),且中草药组的不良事件发生率较 GnRHa 组有降低趋势,说明中草药对 ICPP 的疗效更佳、安全性良好^[58]。中医或中西医结合联合治疗有望成为未来 ICPP 治疗研究的新热点。

5 结论

中国儿童性早熟发病率较高,已成为威胁儿童健康的常见疾病之一。习近平总书记在全国卫生与健康大会上强调,要重视少年儿童健康,全面加强儿童健康工作,加强健康知识宣传力度,保障儿童生长发育。2021 年 9 月国务院印发了《中国儿童发展纲要(2021—2030 年)》,对儿童生理、心理健康等方面提出新要求,其中提到“至 2030 年,要使儿童常见疾病和恶性肿瘤等严重危害儿童健康的疾病得到有效防治,要使得儿童性健康服务可及性明显提高”。现阶段,儿童健康是党中央、国务院重点关注的问题。

ICPP是儿童性早熟的最常见类型。近年来的研究在ICPP诊断、治疗方面取得了巨大的进步。基因诊断方法是ICPP的新型诊断技术,应对有家族遗传背景的ICPP患儿进行基因检测的精准诊疗。GnRH激动剂(GnRHa)是ICPP的金标准治疗方案,现阶段的循证医学证据表明GnRHa具有良好的疗效及预后,有利于抑制骨龄发育、增加患儿的最终成年身高,降低BMI,改善脑功能等。近年来,ICPP的中医治疗成为了研究热点之一,包括中药内治法,及耳穴贴压法、推拿法等外治法。目前,已有循证医学证据表明中药治疗ICPP的疗效显著,其疗效优于GnRHa,但安全性可能更佳。中医治疗为ICPP提供了中国策略,中医或中西医结合联合治疗有望成为ICPP的前沿治疗方案。

现阶段关于ICPP的研究仍有若干需要完善之处。第一,ICPP潜在的发病机制仍需进一步挖掘和探讨,尤其是ICPP的中医辨证。第二,ICPP的中医治疗属于当下研究热点,中药治疗ICPP的疗效和安全性可能优于GnRHa,然而,目前报道的临床研究较有限,相当一部分为初期临床研究结果,尚需更多高质量研究来为ICPP中医治疗提供高等级的循证医学证据。第三,现阶段关于ICPP中医治疗与GnRHa疗效对比的研究比较有限,未来需RCT或前瞻性纵向临床研究来进一步明确ICPP的最佳治疗模式。

参考文献(References)

- [1] 石良艳,熊丹妮,黄丽娟,等. 女性性早熟中国诊治共识解读[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(9): 1-6.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊疗指南(试行)(卫办医政发(195)号)[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 19(4): 390-392.
- [3] 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.
- [4] Teilmann G, Pedersen C B, Jensen T K, et al. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: An epidemiologic study based on national registries[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(6): 1323-1328.
- [5] Colaco P. Precocious puberty[J]. *Indian Journal of Pediatrics*, 1997, 64(2): 165-175.
- [6] 张婷,曹松霞. 特发性性早熟现代中西医治疗进展[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(12): 857-860.
- [7] Acar S, Ozkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: Preliminary results of a tertiary center study[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 2022, 35(2): 249-251.
- [8] Latronico A C, Brito V N, Carel J C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty[J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2016, 4(3): 265-274.
- [9] Yang H, Luo S, Liang X, et al. The association between family impact and health-related quality of life of children with idiopathic central precocious puberty in Chongqing, China[J]. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2021, 19(1): 171.
- [10] 梁雁,杜敏联,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.
- [11] Chen M, Eugster E A. Central precocious puberty: Update on diagnosis and treatment[J]. *Paediatric Drugs*, 2015, 17(4): 273-281.
- [12] Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium[J]. *Annals of Human Biology*, 2009, 36(6): 680-694.
- [13] Biro F M, Greenspan L C, Galvez M P, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(6): 1019-1027.
- [14] Kaplowitz P B, Oberfield S E. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society[J]. *Pediatrics*, 1999, 104: 936-941.
- [15] Carretto F, Salinas-Vert I, Granada-Yvern M L, et al. The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls[J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2014, 46(13): 959-963.
- [16] Carel J C, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 358(22): 2366-2377.
- [17] Carel J C, Eugster E A, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(4): e752-762.
- [18] Cao R, Liu J, Fu P, et al. The diagnostic utility of the basal luteinizing hormone level and single 60-minute post GnRH agonist stimulation test for idiopathic central precocious puberty in girls[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 713880.
- [19] Cheuiche A V, Da Silveira L G, De Paula L C P, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: An updated review[J]. *European Journal of Pediatrics*

- rics, 2021, 180(10): 3073–3087.
- [20] Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta D. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: An Indian perspective [J]. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2015, 19(2): 228–235.
- [21] Soriano–Guillen L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor–related[J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, 33(3): 101262.
- [22] Ziereisen F, Guissard G, Damry N, et al. Sonographic imaging of the paediatric female pelvis[J]. *European Radiology*, 2005, 15(7): 1296–1309.
- [23] De Vries L, Phillip M. Role of pelvic ultrasound in girls with precocious puberty[J]. *Hormone Research in Paediatrics*, 2011, 75(2): 148–152.
- [24] 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[J]. *Medicine*, 2018, 97(10): e0092.
- [25] Paesano P L, 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[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2019, 213(2): 451–457.
- [26] Mogensen S S, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty[J]. *PloS One*, 2012, 7(1): e29829.
- [27] Pedicelli S, Alessio P, Scire G, et al. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, 99(12): 4455–4461.
- [28] Khokhar A, Mojica A. Premature thelarche[J]. *Pediatric Annals*, 2018, 47(1): e12–e15.
- [29] Rosenfield R L. Normal and premature adrenarche[J]. *Endocrine Reviews*, 2021, 42(6): 783–814.
- [30] Leka–Emiri S, Chrousos G P, Kanaka–Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: Genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP) [J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2017, 40(8): 789–802.
- [31] Zhang J, Gao R, Jiang Y, et al. Novel serological biomarker models composed of bone turnover markers, vitamin D, and estradiol and their auxiliary diagnostic value in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. *Bone*, 2022, 154: 116221.
- [32] Lee H S, Kim K H, Hwang J S. Association study of *DLKI* in girls with idiopathic central precocious puberty [J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2020, 33(8): 1 045–1049.
- [33] Dong G, Zhang J, Yang Z, et al. The Association of gut microbiota with idiopathic central precocious puberty in girls[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10: 941.
- [34] Maione L, Bouvattier C, Kaiser U B. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach[J]. *Clinical Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(4): 542–555.
- [35] Liu M, Fan L, Gong C X. A novel heterozygous *MKRN3* nonsense mutation in a Chinese girl with idiopathic central precocious puberty: A case report[J]. *Medicine*, 2020, 99(38): e22295.
- [36] De Sanctis V, Soliman A T, Di Maio S, et al. Long–term effects and significant Adverse Drug Reactions (ADRs) associated with the use of Gonadotropin–Releasing Hormone analogs (GnRHa) for central precocious puberty: A brief review of literature[J]. *Acta bio–medica: Atenei Parmensis*, 2019, 90(3): 345–359.
- [37] Newton C L, Riekert C, Millar R P. Gonadotropin–releasing hormone analog therapeutics[J]. *Minerva Ginecologica*, 2018, 70(5): 497–515.
- [38] Aguirre R S, Eugster E A. Central precocious puberty: From genetics to treatment[J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018, 32(4): 343–354.
- [39] Badaru A, Wilson D M, Bachrach L K, et al. Sequential comparisons of one–month and three–month depot leuprolide regimens in central precocious puberty[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91(5): 1862–1867.
- [40] Luo X, Liang Y, Hou L, et al. Long–term efficacy and safety of gonadotropin–releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta–analysis[J]. *Clinical Endocrinology*, 2021, 94(5): 786–796.
- [41] Vuralli D, Alikasifoglu A, Iyigun I, et al. Treatment with depot leuprolide acetate in girls with idiopathic precocious puberty: What parameter should be used in deciding on the initial dose?[J]. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2020, 12(1): 37–44.
- [42] Vuralli D, Ozon Z A, Gonc E N, et al. Long–term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 2020, 33(1): 99–105.
- [43] Cho A Y, Ko S Y, Lee J H, et al. Effects of gonadotropin–releasing hormone agonist treatment on final adult height in boys with idiopathic central precocious puberty [J]. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2021, 26(4): 259–265.
- [44] Chen T, Yu W, Xie X, et al. Influence of gonadotropin

- hormone releasing hormone agonists on interhemispheric functional connectivity in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11: 17.
- [45] 宋连成, 张桂菊. 特发性性早熟的中西医研究进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(17): 1673-7210.
- [46] 陆玉廷, 肖琦, 陈锴. 自拟滋阴泻火方治疗女童性早熟临床体会[J]. *中医儿科杂志*, 2019, 15(6): 77-79.
- [47] 黄田田. 九味楮实方治疗女童中枢性性早熟(阴虚火旺证)的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [48] 陈松鹤, 林恩余, 陈烨. 调肝法治疗早期儿童特发性性早熟临证体会[J]. *中医药临床杂志*, 2019, 31(2): 281-283.
- [49] 汤瑶瑶, 叶进. 叶进从肝论治女童性早熟经验[J]. *浙江中医药大学学报*, 2017, 41(9): 765-767.
- [50] 任娟. 中药抗早 2 号方治疗痰湿壅滞型中枢性性早熟女童临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [51] 任娟, 叶进. 叶进基于脾肾互赞理论辨治性早熟经验[J]. *山东中医杂志*, 2019, 38(10): 970-973.
- [52] 赵黎. 耳穴压丸联合早熟方治疗女童性早熟临床研究[J]. *世界中医药*, 2018, 13(1): 190-194.
- [53] 褚艾妮, 林静. 小儿推拿结合中药治疗幼女乳房早发育临床观察[J]. *吉林中医药*, 2013, 33(9): 943-944.
- [54] 李伟元, 邓丽莎, 莫珊, 等. 耳穴贴压法配合滋阴降火中药对真性性早熟女童生长的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2007(10): 2118-2119.
- [55] 仇艳, 乌海华. 知柏地黄汤联合醋酸亮丙瑞林微球治疗女童特发性性早熟阴虚火旺证 52 例临床观察[J]. *中医儿科杂志*, 2020, 16(4): 56-59.
- [56] 沈玉祥. 知柏地黄丸加减辅助治疗女童特发性性早熟 44 例临床观察[J]. *中医儿科杂志*, 2018, 14(2): 64-67.
- [57] 刘瑜. 柴胡疏肝散加减辅助治疗女童中枢性性早熟肝郁化火型 26 例临床观察[J]. *中医儿科杂志*, 2019, 15(2): 52-55.
- [58] Lee Y B, Lee J A, Lee H L. Herbal medicine for idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2020, 26(11): 976-999.

Advances in new diagnosis and current treatment of idiopathic central precocious puberty with Western medicine and Traditional Chinese medicine

DING Yicheng^{1,2}, WANG Hai^{2*}, BAO Mulong³, GU Shengnan¹

1. Graduate School, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China
2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China
3. Department of Massage, the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Abstract Children's health is a key concern in China at present. The incidence rate of precocious puberty in China is 2%, which is an important disease threatening children's physical and mental health. Idiopathic central precocious puberty (ICPP) is the most common type. This article reviews the current clinical research status, latest achievements, and cutting-edge trends of ICPP. The latest "Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Central Sexual Precocity (2022)" up-dates the age limit of central sexual precocity from 8 to 7.5 years old. Gene diagnosis is a new method to assist in the diagnosis of ICPP, and the "2022 Consensus" suggests that children with the family history of precocious puberty should undergo gene testing. GnRH agonists (GnRHa) are the gold standard treatment regimen for ICPP, which are beneficial for inhibiting bone age development, increasing the final adult height of children, reducing body mass index, and improving brain function. The traditional Chinese medicine treatment of ICPP is currently a research hotspot, including traditional Chinese medicine internal treatment, as well as external treatment methods such as ear acupoint pressing and massage, it has a significant therapeutic effect on ICPP, with its efficacy superior to GnRHa, and its safety may be better. Traditional Chinese medicine or a combination of traditional Chinese and Western medicine is expected to become a cutting-edge treatment option for ICPP.

Keywords child health; idiopathic central precocious puberty; gene diagnosis; GnRH agonists; Traditional Chinese medicine treatment; integrated Traditional Chinese and Western Medicine ●



(责任编辑 傅雪)