

“花朵”绽放——性发育相关疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002986

女童快进展中枢性性早熟与血清抗米勒管激素和抑制素 B 水平相关性研究

杨 玉¹, 周祖旦¹, 杨 利¹, 谢理玲¹, 邹海英¹, 张东光¹, 黄 慧², 帅 霞²,
余 珍¹, 熊翔宇¹, 石 乔¹, 徐 磊¹

(南昌大学附属儿童医院/江西省儿童医院/江西省儿童遗传代谢性疾病临床研究中心)

1. 内分泌遗传代谢科; 2. 中心实验室, 南昌 330006)

【摘要】目的:探讨中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)女童血清抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)和抑制素 B(inhibin B, INHB)与进展快慢的相关性,为快进展 CPP(rapidly progressive CPP, RP-CPP)女童的诊疗提供新的方向。**方法:**选取 55 例在江西省儿童医院内分泌遗传代谢科专科门诊诊治的 CPP 女童纳入研究,根据进展指标分别将其中 32 例纳入 RP-CPP 组、23 例纳入慢进展 CPP(slowly progressive CPP, SP-CPP)组。同时纳入 30 例正常未发育女童作为正常对照组。**结果:**快进展 CPP 组、慢进展 CPP 组与正常对照组之间的血清 AMH 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。快进展 CPP 组和正常对照组及慢进展 CPP 组和正常对照组之间的 INHB 水平差异均有统计学意义($P<0.05$),快进展 CPP 组与慢进展 CPP 组差异无统计学意义($P>0.05$)。快进展 CPP 组 AMH 水平与黄体生成素(luteinizing hormone, LH)基础值、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)基础值、LH 峰值、FSH 峰值呈显著负相关。**结论:**AMH 和 INHB 与中枢性性早熟女童的病程进展快慢有关,AMH 和 INHB 是临床工作中快速识别女童 RP-CPP 的 2 项潜在实验室指标。

【关键词】抗米勒管激素;抑制素 B;中枢性性早熟;女童

【中图分类号】R725.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-29

Study on rapidly progressive central precocious puberty association with serum anti-Müllerian hormone and inhibin B levels in girls

Yang Yu¹, Zhou Zudan¹, Yang Li¹, Xie Liling¹, Zou Haiying¹, Zhang Dongguang¹, Huang Hui²,
Shuai Xia², Yu Zhen¹, Xiong Xiangyu¹, Shi Qiao¹, Xu Lei¹

(1. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism; 2. Central Laboratory, The Affiliated Children's Hospital of Nanchang University/Jiangxi Provincial Children's Hospital/Jiangxi Clinical Research Center of Childhood Genetic Metabolic Diseases)

【Abstract】Objective: To study the correlation and clinical significance of the serum anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin B (INHB) levels of girls with the progression of central precocious puberty (CPP), and point out new directions for the diagnosis and treatment of rapidly progressive CPP (RP-CPP) girls. **Methods:** A total of 55 girls with CPP who were diagnosed in Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism of Jiangxi Provincial Children's Hospital were included in our research. Then, 32 of them were divided into RP-CPP group ($n=32$) and 23 of them into SP-CPP group ($n=23$) according to the progressive index. Meanwhile, 30 immature and age-matched girls were collected as the normal control group. **Results:** The serum levels of AMH in RP-CPP, SP-CPP and control groups were significantly different ($P<0.05$). Significant differences were founded between RP-CPP group and control group and also between SP-CPP and control group ($P<0.05$), while no statistical differences were found between RP-CPP group and SP-CPP group ($P>0.05$). AMH levels of girls were significantly negatively correlated with basal-LH, basal-FSH, peak-LH, and peak-FSH in the RP-CPP group. **Conclusion:** Our results suggest that AMH and INHB are associated with the progress of RP-CPP girls,

meanwhile they are potential laboratory indicators to identify RP-CPP girls rapidly in clinical work.

【Key words】 anti-Müllerian hormone; inhibin B; central precocious puberty; girls

作者介绍: 杨 玉, Email: yangyu5168@126.com,

研究方向: 小儿内分泌遗传代谢。

基金项目: 江西省科技厅资助项目 (编号: 20121BBG70043)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1300.014.html>

(2022-04-01)

性早熟是指女童在 8 岁前和男童在 9 岁前出现第二性征,其中中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)指的是因下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA)提前启动所致的性早熟^[1]。CPP 女童的性发育进程及体格发育因为 HPGA 的启动而提前,但是患有快进展 CPP(rapidly progressive CPP, RP-CPP)与慢进展 CPP(slowly progressive CPP, SP-CPP)的女童在性发育进程及体格发育上不同。患有 RP-CPP 的女童,性发育及体格发育进展较快,使得骨骺过早融合,骨龄进展超过实际年龄,预测成年身高受损。而患有 SP-CPP 的女童性发育进展缓慢,骨龄进展与实际年龄相符,最终成年身高受损可能性较小^[2]。同时, RP-CPP 女童因为预测成年身高受损,以及性发育过早过快导致月经初潮提前,都可能造成患儿出现心理健康问题,需要对其进行干预治疗。通过研究 RP-CPP 女童、SP-CPP 女童及对照组的血清抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)与抑制素 B(inhibin B, INHB)水平,探讨 AMH、INHB 与 CPP 女童性发育进展的作用,为 RP-CPP 女童的个体化诊疗提供新的方向与思路。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例组 2019 年至 2020 年,共有 55 例在江西省儿童医院内分泌遗传代谢科专科门诊诊治的 CPP 女童纳入研究。纳入标准^[1]:①8 岁前有乳房发育等第二性征出现;②生长速度增加超过正常儿童;③骨龄超过实际年龄 1 岁或 1 岁以上;④性腺彩超:子宫长度>3.4 cm,卵巢可见多个直径大于 4 mm 的卵泡;⑤HPGA 功能启动:促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)激发试验黄体生成素(luteinizing hormone, LH)峰值 ≥ 5.0 U/L, LH 峰值/卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)峰值 ≥ 0.6 。排除标准^[1]:外周性性早熟以及甲状腺、肾上腺疾病,颅内病变、McCune-Albright 综合征等引起的继发性 CPP。

1.1.2 病例组分组 性发育持续存在并出现 1 条以上下列进展指标的 32 例女童分配至 RP-CPP 组,性发育持续存在但没有出现或仅出现 1 条下列进展指标的 23 例女童分配至 SP-CPP 组。随访 3~6 个月观察其进展指标:①性发育加速:

乳房 Tanner 分期增长 ≥ 1 期;②生长速度加快:生长速度标准差分值(实际生长速率/生长速率标准差) ≥ 2 ;③骨龄成熟迅速:骨龄增长与实际年龄增长的比值 >1 ^[1]。病例组中 32 例纳入 RP-CPP 组,23 例纳入 SP-CPP 组。

1.1.3 正常对照组 共计纳入 30 例同时期在江西省儿童医院健康体检的青春前期女童,纳入标准:①无第二性征发育的临床表现;②身高、体质量处于同年龄同性别人群正常范围内;③年龄与病例组相匹配(± 1 岁)。

本研究获江西省儿童医院医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

由专人测量并记录病例组与对照组的身高、体质量并计算体质指数(body mass index, BMI),按 Tanner 分期对乳房发育评估。由内分泌专科医生对病例组进行评估,包括乳房 Tanner 分期、按 G-P 标准图谱法评估骨龄、性腺彩超评估性腺发育。测定基础 LH、FSH、雌二醇水平,用生理盐水稀释戈那瑞林 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最大剂量 100 μg)后静脉注射行 GnRH 激发试验,于 GnRH 激发试验的 0 min、30 min 和 60 min 测定血清 LH 和 FSH 水平,得到 GnRH 激发试验后 LH 峰值、FSH 峰值与 LH 峰值/FSH 峰值比值。血清 AMH 与 INHB 水平采用 iFlash3000H 化学发光免疫试剂盒测定。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件进行统计学描述与分析。符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的数据以 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。符合正态分布的两样本均数比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的多样本比较采用 Kruskal-Wallis 非参数检验,不符合正态分布的两样本比较采用 Kruskal-Wallis 非参数检验。AMH 与 INHB 水平与其他因素的相关性采用 Spearman 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组生长发育及临床指标比较

RP-CPP 组、SP-CPP 组与正常对照组身高、体质量差异有统计学意义($P<0.05$);RP-CPP 组与正常对照组 BMI 差异有统计学意义($P<0.05$);RP-CPP 组与 SP-CPP 组骨龄差异有统计学意义($P<0.05$);RP-CPP 组与 SP-CPP 组子宫容积、卵巢容积差异无统计学意义($P>0.05$)。具体见表 1。

2.2 各组 LH 基础值、FSH 基础值、雌二醇、LH 峰值、FSH 峰值及血清 AMH 与 INHB 比较

RP-CPP 组与 SP-CPP 组 LH 基础值差异有统计学意义($P<0.05$);CPP 组 AMH、INHB 水平高于正常对照组,SP-CPP 组 AMH 高于 RP-CPP 组及正常对照组,RP-CPP 组 AMH 高

于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);RP-CPP 组 AMH 低于 SP-CPP 组,差异无统计学意义。RP-CPP 组、SP-CPP 组 INHB 水平高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),SP-CPP 组 INHB 水平低于 RP-CPP 组,差异无统计学意义($P>0.05$)。具体见表 2。

2.3 RP-CPP 组 AMH、INHB 水平与骨龄、性激素的相关性分析

RP-CPP 组 AMH 水平与 LH 基础值($r_s=-0.513$)、FSH 基础值($r_s=-0.496$)、LH 峰值($r_s=-0.511$)、FSH 峰值($r_s=-0.453$)呈显著负相关(表 3)。

3 讨论

个性化治疗 CPP 的关键之一是识别快速发展的 CPP,对于那些在第二性征出现之前没有定期体检而因“性早熟”前来就诊的女童,容易忽视体格生长加速或性发育进展的情况,没有及时给予干预。最近有文献报道,AMH 和 INHB 作为卵母细胞分泌因子,在血液中随着青春期下 HPGA 的启动和性腺

表 1 生长发育及临床指标比较

组别	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	BMI/(kg·m ⁻²)
RP-CPP组	8.37 (7.76, 8.83)	133.5 (130.0, 137.8)	29.8 (26.9, 33.7)	17.04 (15.54, 18.51)
SP-CPP组	8.08 (7.50, 8.50)	130.0 (125.0, 132.2)	27.0 (24.9, 28.5)	16.01 (14.90, 17.32)
正常对照组	7.96 (7.67, 8.20)	125.8 (121.7, 128.3) ^{a,b}	24.9 (23.0, 25.6) ^{ab}	15.19 (14.89, 15.64) ^a
H值	4.956	22.280	31.738	17.834
P值	0.080	0.000	0.000	0.000
组别	骨龄/岁	子宫容积/mL	左卵巢容积/mL	右卵巢容积/mL
RP-CPP组	10.5 (10.0, 11.0)	2.66 (1.99, 3.16)	2.12 ± 0.67	2.19 ± 0.69
SP-CPP组	9.0 (8.5, 9.5) ^c	2.42 (1.96, 2.91)	2.28 ± 0.64	2.29 ± 0.62
正常对照组	—	—	—	—
U 值	-0.355	-0.836	-1.224	-1.118
P 值	0.000	0.403	0.221	0.264

注:a, RP-CPP 组与正常对照组相比较, $P<0.05$; b, SP-CPP 组与正常对照组相比较, $P<0.05$; c, SP-CPP 组与 RP-CPP 组相比较, $P<0.05$

表 2 LH 基础值、FSH 基础值、雌二醇、LH 峰值、FSH 峰值及血清 AMH 与 INHB 比较

组别	LH 基础值/(IU·L ⁻¹)	FSH 基础值/(IU·L ⁻¹)	LH 峰值/(IU·L ⁻¹)	FSH 峰值/(IU·L ⁻¹)
RP-CPP组	0.76 (0.24, 1.32)	3.85 (2.30, 5.31)	16.24 (9.04, 31.63)	14.91 (12.90, 19.51)
SP-CPP组	0.39 (0.24, 0.52) ^a	3.31 (2.42, 4.10)	11.51 (7.36, 22.14)	17.71 (12.15, 19.92)
正常对照组	—	—	—	—
U值	-2.586	-1.058	-1.007	-0.478
P 值	0.010	0.290	0.314	0.633
组别	LH峰值与 FSH 峰值比	雌二醇/(ng·L ⁻¹)	AMH/(ng·L ⁻¹)	INHB/(pg·mL ⁻¹)
RP-CPP组	1.25 (0.66, 1.68)	30.23 ± 16.57	4.53 (2.88, 5.79)	43.10 (26.23, 66.06)
SP-CPP组	0.89 (0.49, 1.28)	31.51 ± 16.45	5.02 (4.29, 7.83)	36.50 (26.50, 52.30)
正常对照组	—	—	3.28 (2.19, 4.92) ^b	17.65 (17.40, 20.35) ^{cd}
U/H 值	-1.433	-0.307	10.168	43.353
P 值	0.152	0.759	0.006	0.000

注:a, RP-CPP 组与 RP-CPP 组相比较, $P<0.05$; b, RP-CPP 组、SP-CPP 组与正常对照组三组比较, $P<0.05$; c, RP-CPP 组与 SP-CPP 组相比较, $P<0.05$; d, SP-CPP 组与正常对照组相比较, $P<0.05$

表 3 RP-CPP 组 AMH、INHB 水平与骨龄、性激素的相关性分析

相关系数	骨龄	LH 基础值	FSH 基础值	雌二醇	FSH峰值	FSH峰值	LH峰值与 FSH 峰值比
AMH	-0.258	-0.513 ^a	-0.496 ^a	-0.246	-0.511 ^a	-0.453 ^a	-0.318
INHB	0.181	0.308	0.159	0.030	0.230	0.039	0.286

注:a, SP-CPP 组与正常对照组相比较, $P<0.05$

的发育发生显著变化。

AMH 和 INHB 由卵巢的颗粒细胞合成分泌, 同属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 家族^[4]。AMH 与 INHB 在正常健康女童体内有着特殊的分泌模式。出生后, 血清 AMH 与 INHB 水平会出现一个短暂高峰。在这之后进入婴儿期至儿童期, AMH 分泌水平呈稳定上升趋势, 进入青春前期 AMH 分泌水平达到最高。随着性发育进展, 在乳房 Tanner III 期时水平降至最低水平^[5]。与 AMH 不同, 在儿童时期, INHB 分泌水平仍然很低^[6]; 进入青春期前, INHB 水平开始上升; 进入青春后期, INHB 水平随性发育进展迅速上升, 在 Tanner IV 期 INHB 分泌水平最高^[7]。

本研究通过对比 RP-CPP 组、SP-CPP 组与正常对照组女童的血清 AMH 水平, 发现 RP-CPP 组 AMH 水平低于 SP-CPP 组而高于正常对照组。有研究发现血清中的 AMH 分泌水平与卵泡大小有关。卵泡直径为 2~9 mm 的小窦卵泡分泌 AMH 水平最高, 而在卵泡直径达到甚至超过 9 mm 时 AMH 分泌水平明显下降^[8]。RP-CPP 组由于过高的促性腺激素分泌水平与脉冲频率刺激使得卵巢发育更快, 卵泡在促性腺激素刺激下发育、成熟, 卵巢中能够分泌高水平 AMH 的小窦卵泡数量减少, 故 RP-CPP 组比 SP-CPP 组 AMH 水平更低。

本研究发现 RP-CPP 组与 SP-CPP 组的 AMH 水平都高于正常对照组。研究发现 AMH 通过旁分泌途径诱导卵泡细胞 miR-181a、miR-181b 两种 mRNA 表达, 前者参与负调控芳香化酶基因表达, 后者通过降低 cAMP 水平导致 FSH 敏感性降低和 FSH 信号传导抑制^[9]。这一结果说明 AMH 可以通过降低 FSH 敏感性和抑制 FSH 信号传导, 抑制 FSH 依赖性窦卵泡的募集与选择, 进而减少芳香化酶的表达, 雌二醇水平降低, 以避免 CPP 女童原始卵泡被大量募集。因此, RP-CPP 组与 SP-CPP 组通过分泌较高水平的 AMH 来发挥对原始卵泡的保护作用。

同时, 本研究测定了 INHB 在 RP-CPP 组、SP-CPP 组与正常对照组的水平, 发现 RP-CPP 组、SP-CPP 组的 INHB 水平明显高于正常对照组, 而 RP-CPP

组的 INHB 水平略高于 SP-CPP 组。有研究发现卵泡的小窦状卵泡分泌 INHB 的水平与其直径正相关, 在小窦状卵泡直径 9~10 mm 时分泌 INHB 水平最高, 随后分泌水平逐渐降低^[10]。而 CPP 女童由于卵巢提前发育, 原始卵泡被大量募集并发育至小窦状卵泡并分泌高水平 INHB 卵泡, 因此青春期提前发育的 CPP 女童 INHB 水平明显高于正常女童。与 AMH 作用类似, CPP 女童分泌高水平 INHB 可以抑制卵泡颗粒细胞 FSH 受体表达, 进而抑制 FSH 依赖性窦卵泡募集, 起到避免过多卵泡被募集的作用。

本研究还发现 RP-CPP 组 AMH 水平与基础促性腺激素和激发试验促性腺激素峰值水平呈显著负相关, 而 INHB 水平与基础促性腺激素和激发试验促性腺激素峰值水平呈正相关。AMH 与 INHB 作为性腺合成分泌的激素, 参与调控 HPGA 功能。外周 AMH 穿过血脑屏障在大脑正中隆起与 AMHR2 结合^[11], 诱导 GnRH 神经元激活^[12], 并通过“神经-血管”方式调节 GnRH 向垂体的分泌^[13-14], 促进促性腺激素分泌。而 INHB 能抑制 GnRH 受体转录, 进而抑制 FSH 和 LH 的合成与分泌^[15]。RP-CPP 组卵巢内分泌高水平 AMH 的小窦状卵泡数量减少, 分泌高水平 INHB 的小窦状卵泡数量增加, 降低的 AMH 与升高的 INHB 水平通过负反馈调节促性腺激素的合成分泌, 进而调控性发育的进展。

近来有一些研究发现 AMH 与 INHB 有助于识别女童 CPP。Jeong HR 等^[16]研究测定了 CPP 女童与正常年龄对照女童的血清 AMH 与 INHB 水平, 其 AMH 水平分别为 (7.73 ± 6.34) ng/mL 和 (6.90 ± 2.62) ng/mL, 二者差异无统计学意义 ($P=0.469$), INHB 水平分别为 (54.82 ± 48.65) pg/mL 和 (16.17 ± 7.01) pg/mL, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。同时, 另一项研究测定了处于 Tanner II 期的 CPP 女童与正常对照女童的血清 AMH 水平, 分别为 (4.72 ± 0.98) ng/mL 和 (5.10 ± 3.64) ng/mL, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)^[17]。这些研究提示血清 AMH、INHB 是区分 CPP 的潜在指标。然而, AMH 与 INHB 与 CPP 女童的病程进展快慢的研究却不多, 本研究结果提示 AMH 与 INHB 参与性发育进展的调控, 对于判别

CPP进展快慢,AMH 和 INHB 具有临床参考意义。

与此同时,本研究还发现 RP-CPP 组 LH 基础值、身高、体质量、骨龄高于 SP-CPP 组。可能是在 RP-CPP 组过高的促性腺激素分泌水平与脉冲频率刺激下,使得卵巢发育成熟更快,类固醇激素的分泌大量增加,促进体格发育、性发育及第二性征进展;同时,升高的雌二醇水平促使生长激素和胰岛素样生长因子-1 合成分泌增加,使得骨骼加速融合,生长速度增快,骨龄增长超过正常年龄,并导致预测成年身高减损。

综上所述,血清 AMH 与 INHB 与 CPP 女童的病程进展快慢有关。AMH 与 INHB 是临床工作中快速识别女童 RP-CPP 的 2 项潜在实验室指标。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,编辑委员会中华儿科杂志. 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.
- [2] Liang Y, Du ML, Luo XP, et al. Consensus on diagnosis and treatment of central precocious puberty[J]. China J Pediatr, 2015,53(6):412-418.
- [3] Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty[J]. Clin Pediatr(Phila), 2015,54(5):414-424.
- [4] Bradley SH, Lawrence N, Steele C, et al. Precocious puberty[J]. BMJ, 2020,368:l6597.
- [5] Zhang Y, Zhang H. Research advances in regulating mechanisms of mammalian ovarian folliculogenesis[J]. Sheng Li Xue Bao, 2020,72(1):63-74.
- [6] Jeffery A, Streeter AJ, Hosking J, et al. Anti-Müllerian hormone in children; a ten-year prospective longitudinal study (EarlyBird 39)[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015,28(9/10):1153-1162.
- [7] Bergadá I, Rojas G, Ropelato G, et al. Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 1999,51(4):455-460.
- [8] Sehested A, Juul AA, Andersson AM, et al. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women; relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000,85(4):1634-1640.
- [9] Depmann M, van Disseldorp J, Broer SL, et al. Fluctuations in anti-Müllerian hormone levels throughout the menstrual cycle parallel fluctuations in the antral follicle count; a cohort study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016,95(7):820-828.
- [10] Hayes E, Kushnir V, Ma XT, et al. Intra-cellular mechanism of Anti-Müllerian hormone (AMH) in regulation of follicular development[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016,433:56-65.
- [11] Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, et al. Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles[J]. Hum Reprod, 2010,25(5):1282-1287.
- [12] Cimino I, Casoni F, Liu XH, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion[J]. Nat Commun, 2016,7:10055.
- [13] Barbotin AL, Peigné M, Malone SA, et al. Emerging roles of anti-Müllerian hormone in hypothalamic-pituitary function[J]. Neuroendocrinology, 2019,109(3):218-229.
- [14] Chachlaki K, Garthwaite J, Prevot V. The gentle art of saying NO: how nitric oxide gets things done in the hypothalamus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017,13(9):521-535.
- [15] Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development[J]. Cell Mol Life Sci, 2021,78(1):1-16.
- [16] Namwanje M, Brown CW. Activins and inhibins; roles in development, physiology, and disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016,8(7):a021881.
- [17] Jeong HR, Lee HJ, Shim YS, et al. Inhibin B as a screening tool for early detection and treatment monitoring of central precocious puberty[J]. Gynecol Endocrinol, 2020,36(9):768-771.
- [18] 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.

(责任编辑:唐秋姗)