

“花朵”绽放——性发育相关疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002998

特发性中枢性性早熟女童血清骨形成标志物的变化及意义

董国庆, 李明珠, 黄 秒, 陆喜燕, 刘佩佩, 李坚旭, 钟丽华

(南方医科大学附属深圳妇幼保健院儿科, 深圳 518028)

【摘要】目的:观察特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)女童血清骨形成标志物 C 型利钠肽氨基末端(amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide, NT-proCNP)、骨型碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BAP)、骨钙素(osteocalcin, OC)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的变化,探讨其与 ICPP 的关系。**方法:**选取 ICPP 女童 100 例和正常对照组体检健康女童 100 例,ELISA 测定血清骨形成指标(NT-proCNP、OC、BAP 和 IGF-1),采用 SPSS 26.0 软件进行相关统计学分析。**结果:**①ICPP 组 NT-proCNP、OC、BAP 及 IGF-1 水平高于正常对照组(均 $P < 0.05$);血清 NT-proCNP 与 IGF-1 水平在 Tanner II 期较 III 期高($P < 0.05$)。②ICPP 女童骨龄与实际年龄差值 Δ_{BA-CA} 与 NT-proCNP 呈负相关,与 IGF-1 呈正相关。③ROC 曲线特征:血清 NT-proCNP、OC、BAP 和 IGF-1 对 ICPP 有一定的诊断价值,以 IGF-1 的敏感度及特异度最高。④促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗 6 个月后血 NT-proCNP、OC、BAP 和 IGF-1 浓度均较治疗前降低(均 $P < 0.05$),血 NT-proCNP、OC 和 IGF-1 浓度较正常对照组比较无差异,而血 BAP 浓度仍高于正常对照组。**结论:**血清 NT-proCNP、OC、BAP 及 IGF-1 水平可间接反映 ICPP 女童的生长发育状态,具有一定的诊断价值,可作为 ICPP 治疗效果的观察指标。

【关键词】特发性中枢性性早熟;骨形成标志物;C 型利钠肽氨基末端;骨钙素;胰岛素样生长因子-1

【中图分类号】R114

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-11-05

Study on serum markers of bone formation with idiopathic central precocious puberty in girls

Dong Guoqing, Li Mingzhu, Huang Miao, Lu Xiyan, Liu Peipei, Li Jianxu, Zhong Lihua

(Department of Pediatrics, Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital Affiliated to Southern Medical University)

【Abstract】Objective: To observe the changes of serum bone formation markers such as amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide (NT-proCNP), bone alkaline phosphatase (BAP), osteocalcin (OC) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP), so as to explore the relationship among them. **Methods:** A total of 100 ICPP girls and 100 healthy controls were collected in the study. The serum bone formation indicators (NT-proCNP, OC, BAP and IGF-1) were measured by ELISA. SPSS 26.0 was used for relevant statistical analysis. **Results:** ①The levels of NT-proCNP, OC, BAP and IGF-1 in the ICPP group were higher than those of the normal control group (all $P < 0.05$), and serum NT-proCNP and IGF-1 levels in Tanner II were higher than those in the stage III ($P < 0.05$). ②The difference between bone age and chronological age in girls with ICPP was negatively correlated with NT-proCNP and positively correlated with IGF-1. ③Characteristics of ROC curve showed that serum NT-proCNP, OC, BAP and IGF-1 had certain diagnostic value for ICPP, and IGF-1 had the highest sensitivity and specificity. ④After six months of treatment with GnRHa, the levels of NT-proCNP, OC, BAP and IGF-1 in ICPP were all lower than those before treatment (all $P < 0.05$). Compared with the normal control group, the concentrations of NT-proCNP, OC and IGF-1 in blood were not statistically different, while the concentration of BAP in blood was still higher in ICPP after six months of treatment with GnRHa. **Conclusion:** Serum levels of NT-proCNP, OC, BAP and IGF-1 can indirectly reflect the growth and development of girls with ICPP, so it is partly valuable for early diagnosis of ICPP. We suggest that these indexes may be used to observe the therapeutic effect of ICPP.

【Key words】idiopathic central precocious puberty; bone formation marker; amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide; osteocalcin; insulin-like growth factor-1

作者介绍: 董国庆, Email: szdonggq@163.com,

研究方向: 儿科内分泌遗传代谢。

基金项目: 深圳市三名工程资助项目 (编号: SZSM201812056)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20220330.1522.038.html>

(2022-04-01)

特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty,ICPP)是下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamus-pituitary-gonadal axis,HPGA)提前启动,导致第二性征提前发育和身高突增提前的一类生长发育疾病,有一部分患者不及时干预可导致成年终身高受损^[1]。近年来研究显示了骨骼有内分泌功能,长骨纵向生长受许多内分泌激素和细胞因子的调控^[2-4]。与骨骼生长相关骨形成标志物如 C 型利钠肽氨基末端(amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide,NT-proCNP)、骨型碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase,BAP)、骨钙素(osteocalcin,OC)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)逐渐受到关注^[5-7]。它们弥补了经典骨形成标志物的不足,已广泛应用于成人骨骼疾病的诊断、疗效监测及发病机制的研究^[8]。目前有关骨形成标志物与儿童性早熟关系的研究较少。本研究通过测定 ICPP 女童血清 NT-proCNP、OC、BAP 及 IGF-1 等骨形成标志物的水平,探讨其与性早熟的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2015 年 8 月在深圳市妇幼保健院儿科内分泌门诊及住院的 ICPP 女童 100 例。初诊年龄 4~9.2 岁,平均年龄(6.90 ± 1.38)岁,所有患儿经详细询问病史、体格检查、测定甲状腺功能、肝肾功能、垂体 MRI(平扫+增强)、盆腔(子宫、卵巢)、肝脏和肾上腺彩超及骨龄等检查,经过促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone,GnRH)激发试验均符合 ICPP 诊断标准^[1]。ICPP 女童根据 Tanner 分期,其中 II 期 65 例,III 期 33 例,IV 期 2 例。ICPP 患儿中有 30 例进行了 GnRH 类似物(GnRHa,曲普瑞林,德国辉凌制药有限公司)治疗:100 $\mu\text{g}/\text{kg}$,最大量 3.75 mg,每 28 d 肌注 1 次。随机选择同一时期在本院体检的健康女童 100 例为对照组,均未出现第二性征,生长发育正常,无慢性消耗性疾病,年龄 3.83~9 岁,平均年龄(6.62 ± 1.29)岁,ICPP 组与对照组的年龄差异无统计学意义($t=1.495, P=0.137$)。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 标本采集

所有研究对象均于清晨空腹采集静脉血 3 mL,分离血清后于 -70°C 储存,用于 ELISA 检测血 NT-proCNP、OC、BAP 和 IGF-1;接受促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-agonist, GnRHa)治疗的 ICPP 患儿分别于治疗前、治疗后 6 个月抽取静脉血检测血 NT-proCNP、OC、BAP 和 IGF-1。

1.3 实验方法

1.3.1 血清 NT-proCNP、OC、BAP 和 IGF-1 测定 采用 ELISA 测定,试剂盒由美国 R&D 公司提供,检测仪器为西门子公司 BEP III 全自动酶免分析仪。健康对照组儿童于清晨空腹采血检测。

1.3.2 血黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E2)等测定 采用美国 Beckman 公司生产的 Unicel DXI80 全自动荧光免疫分析系统测定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件包处理数据。正态计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。所有数据均进行正态性及方差齐性检验,符合正态分布且方差齐的 2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,非正态分布采用非参数检验,2 组数据相关性分析用 Pearson 相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血清 NT-proCNP、OC、BAP 及 IGF-1 水平

ICPP 组血清 NT-proCNP、OC、BAP 及 IGF-1 水平均高于正常对照组(均 $P<0.05$),具体见表 1。

2.2 血清 NT-proCNP、OC、BAP 及 IGF-1 在 Tanner 分期的动态变化

ICPP 患者血清 NT-proCNP 水平在 Tanner II 期较 III+IV 期高,血清 IGF-1 水平在 Tanner III+IV 期较 II 期高;但 BAP 及 OC 在两者之间差异无统计学意义($P>0.05$),具体见表 2。

2.3 ROC 曲线特征

血清骨形成标志物含量对特发性中枢性性早熟有一定的诊断价值,其中血清 IGF-1 的敏感度及特异度较 NT-proCNP、OC 与 BAP 为高(表 3,图 1)。

2.4 血清 NT-proCNP、OC、BAP、IGF-1 和骨龄与实际年龄差值($\Delta_{\text{BA-CA}}$)的 Pearson 相关性分析

ICPP 患者的骨龄与实际年龄差值($\Delta_{\text{BA-CA}}$)与 NT-proCNP

表 1 ICPP 组女童与对照组骨形成标志物的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NT-proCNP/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BAP/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	OC/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IGF-1/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
ICPP 组($n=100$)	54.02 ± 17.41	119.40 ± 56.23	5.81 ± 2.62	135.08 ± 42.00
对照组($n=100$)	48.30 ± 21.83	91.87 ± 26.80	3.34 ± 1.75	78.80 ± 23.64
t 值	2.057	4.099	7.844	11.676
P 值	0.042	0.000	0.007	0.001

呈负相关($r=-0.224, P=0.025$), 与 IGF-1 呈正相关分别为($r=0.253, P=0.011$), 而与 OC($r=0.158, P=0.117$)、BAP($r=0.182, P=0.070$)的相关性无统计学差异。血清 NT-proCNP 在 77 例($\Delta_{BA-CA}<2$ 岁)的浓度为(54.62 ± 18.08) pmol/L, 与 23 例($\Delta_{BA-CA} \geq 2$ 岁)的(52.01 ± 15.17) pmol/L 比较, 差异无统计学意义($t=0.629, P=0.531$); 血清 NT-proCNP 在骨龄 <6 岁(15 例)、6~9 岁(52 例)、 >9 岁(33 例)的水平分别为(57.55 ± 22.15) pmol/L、(56.60 ± 15.62) pmol/L、(48.35 ± 16.88) pmol/L, 3 组经比较, 差异也无统计学意义($F=2.718, P=0.071$)。

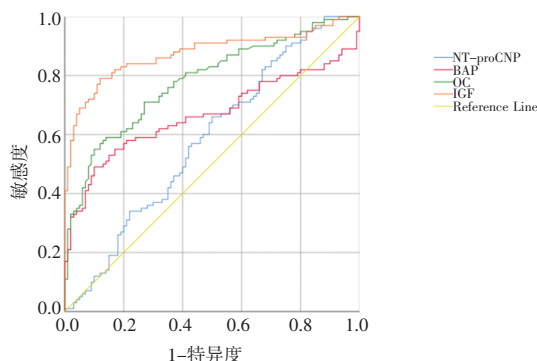


图 1 ICPP 女童血清骨形成标志物 ROC 曲线图

2.5 30 例 ICPP 女童接受 GnRHa 治疗前、治疗后 6 个月血 NT-proCNP、OC、BAP 和 IGF-1 浓度比较

治疗后血清 NT-proCNP、BAP、OC 及 IGF-1 水平均较治

疗前降低, 差异有明显统计学意义(均 $P<0.05$)。另外, 治疗后与正常对照组比较, 血 NT-proCNP、OC 和 IGF-1 浓度无统计学差异(分别为 $t=0.216, P=0.829$; $t=1.870, P=0.064$; $t=1.596, P=0.113$), 而血 BAP 仍高于正常组($t=3.338, P=0.000$)(表 4)。

3 讨论

ICPP 儿童可能出现骨骺提前闭合, 最终导致成年终身高不足, 临床上使用 GnRHa 治疗 ICPP 患儿可延缓骨龄进展, 改善成年终身高^[1,9]。但性发育加速长骨生长的机制目前不明确, 可能与雌激素通过配体依赖性反式激活与核受体结合雌激素受体(ER) α 和 β 对骨骼产生影响有关^[10-11]。有研究证实儿童身高增长是通过生长板不断产生软骨细胞, 而高水平的雌激素可促进生长板融合^[12]。骨代谢是指骨形成和骨吸收动态平衡过程。儿童的骨生长主要以骨形成为主。近年来, 有关骨代谢标志物研究成为热点, 对骨质疏松等疾病的诊断、治疗效果监测起重要作用^[5,8,13]。骨形成的不同阶段, 成骨细胞会先后产生一系列蛋白及酶, 如 NT-proCNP、BAP 和 OC 等, 以稳定的比例进入血循环, 很大程度上能反映骨形成情况。因此, 测定这些产物可了解成骨细胞功能状态, 但在青春

表 2 ICPP 女童 Tanner 各期血清骨形成标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	Tanner II 期 ($n=65$)	Tanner III+IV 期 ($n=35$)	t 值	P 值
NT-proCNP/(pmol·L ⁻¹)	56.79 $\pm$ 17.76 ^a	48.87 $\pm$ 15.72	2.212	0.029
BAP/(U·L ⁻¹)	112.02 $\pm$ 47.18	127.40 $\pm$ 69.70	-1.169	0.248
OC/(ng·mL ⁻¹)	5.54 $\pm$ 2.35	6.31 $\pm$ 3.03	-1.399	0.165
IGF-1/(ng·mL ⁻¹)	127.26 $\pm$ 43.35 ^a	149.59 $\pm$ 35.58	-2.609	0.011

注: a, 与 Tanner III 期比较, $P<0.05$; 因 IV 期病例少, 本研究将 Tanner III 期和 IV 期合并成一组进行统计

表 3 ICPP 女童血清骨形成标志物的诊断价值

指标	NT-proCNP/(pmol·L ⁻¹)	BAP/(U·L ⁻¹)	OC/(ng·mL ⁻¹)	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)
曲线下面积	0.582	0.667	0.781	0.875
标准误	0.040	0.040	0.032	0.026
P 值	0.045	0.000	0.000	0.000
95%CI	0.503~0.661	0.588~0.745	0.718~0.845	0.824~0.927
截取值	48.755	118.195	5.045	103.310
敏感度/%	65.0	55.0	59.0	79.0
特异度/%	50.0	83.0	86.0	88.0

表 4 ICPP 女童接受 GnRHa 治疗前后血清骨形成标志物变化 [$M_d(P_{25}, P_{75})$, $\bar{x} \pm s$]

组别	NT-proCNP/(pmol·L ⁻¹)	BAP/(U·L ⁻¹)	OC/(ng·mL ⁻¹)	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)
治疗前 ($n=30$)	56.31 (45.76, 74.39)	194.55 $\pm$ 64.01	4.83 $\pm$ 1.80	146.14 $\pm$ 26.59
治疗后 ($n=30$)	45.50 (41.68, 55.55)	124.58 $\pm$ 51.61	3.77 $\pm$ 0.83	86.48 $\pm$ 21.18
t/z 值	-2.396 ^a	4.661	2.918	9.611
P 值	0.017	0.000	0.006	0.000

注: a 代表 Z 值

期发育的研究较少^[3,14]。

NT-proCNP 是 C 型利钠肽前体蛋白催化裂解的一种稳定产物,生理作用主要是通过刺激生长板软骨细胞增殖与合成,致长骨生长^[15-16]。对于生长发育的儿童,其血中的 NT-proCNP 水平主要来自骨骼生长代谢,已作为一种新型的反映生长板活性的生化指标^[14,17]。IGF-1 是生长激素(growth hormone, GH)-IGF 轴的组成部分,在调节参与生长和性成熟的内分泌物中发挥重要作用^[2,18]。其不仅可以促进成骨细胞增殖和分化成熟,也可以促进破骨细胞骨吸收,从而促进骨转换。患有 ICPP 的女孩比没有性早熟的女孩具有更高的 IGF-1 血液水平^[19-20]。阎雪等^[21]认为性早熟患儿 NT-proCNP 水平升高,但与 IGF-1 无关。郑丕媚等^[6]认为女孩血清 NT-proCNP 水平随青春发育进程增高,且与血清雌二醇和 IGF-1 浓度平行。本研究发现 ICPP 女童在 Tanner II 期 NT-proCNP 水平增高最明显,IGF-1 水平在 Tanner III 期最高。同时显示血清 NT-proCNP 水平与骨龄与实际年龄差值呈负相关,提示骨龄进展越快血清 NT-proCNP 水平增高水平减慢。ICPP 进展的后果是骨龄加速提前,因此血清 NT-proCNP 水平增高可在一定程度上早期预测性早熟加速骨生长,并能在一定程度上反映骨龄加速的程度。进一步按骨龄及骨龄年龄差分组比较,发现血清 NT-proCNP 水平在各组间无统计学差异,需进一步扩大样本量及多中心证实。

BAP 是成骨细胞合成和分泌的一种细胞外酶,是参与骨骼生长发育的重要蛋白质,在成骨细胞骨形成阶段大量生成,当骨基质矿物化开始后 BAP 活性即减低。Vincent A 等^[11]认为血清 BAP 与 ICPP 女孩的身高增长显著相关。

OC 是一种由成骨细胞分泌并部分储存在骨基质中的小型非胶原蛋白,被描述为骨形成和重塑的标志物^[22-24]。最近研究发现,血清 OC 可能与女性青春期的启动有关^[7]。目前 OC 与青春期的关系研究数量较少^[25],需要更多的研究将 OC 定义为青春期发育或其相关疾病的标准标志物。本研究显示 ICPP 女童血清 BAP、OC 水平较健康女童明显增高,提示血清 BAP、OC 可能与女性性早熟启动有关。

因此,ICPP 女童血清 NT-proCNP 和 OC、BAP、IGF-1 水平随 Tanner 分期的变化规律与正常青春期

生长突增-衰减的规律相似,说明血清 NT-proCNP、OC、BAP 和 IGF-1 水平与青春期生长速度关系密切,可间接反映 ICPP 女童的生长发育状态。

本研究中 ICPP 女童血清 NT-proCNP、OC、BAP 及 IGF-1 的 ROC 曲线特征显示,血清 NT-proCNP、OC、BAP 及 IGF-1 对 ICPP 都有一定的诊断价值。但血清 NT-proCNP、OC 及 BAP 的 ROC 曲线下面积均小于 0.7,提示诊断准确度较低。而血清 IGF-1 的 ROC 曲线特征显示曲线下面积 0.904,提示诊断准确度较高,当截断值为 96.476 ng/mL 时,敏感度是 86.7%,特异度是 85.9%,提示血清 IGF-1 含量对辅助诊断女童特发性中枢性性早熟的敏感度和特异度都比较高。因此,血清骨形成标志物及 IGF-1 对评估 ICPP 女童骨骼生长有一定参考价值。

接受 GnRHa 治疗 6 个月的 ICPP 女童血清 NT-proCNP、BAP、OC 和 IGF-1 水平均较治疗前明显降低。临床试验证实 GnRHa 治疗 ICPP 女童后血清黄体生成素和促卵泡生成素、雌激素浓度明显降低^[26]。雌激素可与雌激素受体结合从而促进骨骼生长^[10],因此推测 GnRHa 治疗后 ICPP 女童骨形成标志物血清 NT-proCNP、BAP、OC 和 IGF-1 水平降低,可能与雌激素等性激素水平下降有关,具体机制需进一步研究。

综上所述,血清 NT-proCNP、OC 和 BAP 及 IGF-1 水平对特发性中枢性性早熟有一定的辅助诊断价值,以 IGF-1 的敏感度和特异度最高,测定血清骨形成标志物及 IGF-1 对评估 ICPP 女童骨骼生长有一定参考价值,可作为 ICPP 治疗效果的观察指标。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《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):412-418.
Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Consensus statement for the diagnosis and treatment of central precocious puberty[J]. Chin J Pediatr, 2015, 53(6):412-418.
- [2] Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty[J]. Endocr Rev, 2005, 26(1):114-146.
- [3] 陶德刚, 于风宾, 诸 晖, 等. 学龄前儿童血清骨形成标志物水平与体格发育的相关性分析[J]. 浙江实用医学, 2019, 24(6):440-442.

- Tao DG, Yu FB, Zhu H, et al. Analysis of correlation between serum bone formation markers and physical development in preschool children[J]. *Zhejiang Pract Med*, 2019, 24(6):440-442.
- [4] 葛晓琴, 赫荣波, 尚芳兰, 等. 内分泌代谢性疾病与骨转换标志物[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(2):206-214.
- Ge XQ, He RB, Shang FL, et al. Endocrine and metabolic diseases and bone turnover markers[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2018, 11(2):206-214.
- [5] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(6):781-796.
- Zhang MM, Zhang XZ, Deng WM, et al. Expert consensus on clinical application of biochemical indicators of bone metabolism(2020)[J]. *Chin J Osteoporos*, 2020, 26(6):781-796.
- [6] 郑丕媚, 马华梅, 苏喆, 等. 雌激素与 C 型利尿酸肽介导的青春期线性生长的关系[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(10):1832-1838.
- Zheng PM, Ma HM, Su Z, et al. Relationship between estrogen and C-type natriuretic peptide-induced pubertal linear growth[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2013, 29(10):1832-1838.
- [7] Lee WY, Jung G, Kim HR, et al. Serum osteocalcin levels in girls with central precocious puberty: relation to the onset of puberty[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2018, 245(4):239-243.
- [8] 陈德才, 廖二元, 徐苓, 等. 骨代谢生化标志物临床应用指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(4):283-293.
- Chen DC, Liao EY, Xu L, et al. Guidelines for clinical application of biochemical markers of bone metabolism[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2015, 8(4):283-293.
- [9] 马晓宇, 倪继红, 杨露露, 等. GnRHa 治疗对特发性中枢性早熟和快速进展型早发育儿童的远期影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1):58-62.
- Ma XY, Ni JH, Yang LL, et al. Long-term effects of GnRHa on central precocious puberty or early and fast puberty children[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2020, 36(1):58-62.
- [10] Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(1):135-187.
- [11] Vincent A, Souberbielle JC, Brauner R. Comparison of two bone markers with growth evolution in 74 girls with central precocious puberty[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1):224.
- [12] Juul A. The effects of oestrogens on linear bone growth[J]. *Hum Reprod Update*, 2001, 7(3):303-313.
- [13] 张萌萌, 张岩, 吴涤, 等. 骨代谢生化指标实验推荐方案[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(10):1405-1412, 1549.
- Zhang MM, Zhang Y, Wu D, et al. Recommended protocol for bone metabolism biochemical index experiment[J]. *Chin J Osteoporos*, 2021, 27(10):1405-1412, 1549.
- [14] Olney RC, Permuy JW, Prickett TCR, et al. Amino-terminal propeptide of C-type natriuretic peptide (NTproCNP) predicts height velocity in healthy children[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2012, 77(3):416-422.
- [15] Prickett TC, Lynn AM, Barrell GK, et al. Amino-terminal proCNP: a putative marker of cartilage activity in postnatal growth[J]. *Pediatr Res*, 2005, 58(2):334-340.
- [16] Prickett TC, Espiner EA. Circulating products of C-type natriuretic peptide and links with organ function in health and disease[J]. *Peptides*, 2020, 132:170363.
- [17] Espiner E, Prickett T, Olney R. Plasma C-type natriuretic peptide: emerging applications in disorders of skeletal growth[J]. *Horm Res Paediatr*, 2018, 90(6):345-357.
- [18] Chang HP, Yang SF, Wang SL, et al. Associations among IGF-1, IGF2, IGF-1R, IGF-2R, IGFBP-3, insulin genetic polymorphisms and central precocious puberty in girls[J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1):66.
- [19] Escameado 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.
- [20] Liu ZQ, Song QW, Chen XB, et al. The utility of serum inhibin B, anti-Müllerian hormone and insulin growth factor-1 in predicting a positive response to GnRH analogs for diagnosing central precocious puberty in girls[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(10):1257-1262.
- [21] 阎雪, 张亚男, 皮亚雷, 等. 特发性中枢性早熟女童血循环骨骼生长标志物 NTproCNP 水平测定[J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(4):303-305.
- Yan X, Zhang YN, Pi YL, et al. Determination of NTproCNP of the mark of bone growth in idiopathic central precocious puberty[J]. *Chin J Child Heal Care*, 2011, 19(4):303-305.
- [22] Shan C, Yue J, Liu W. Broadening the role of osteocalcin in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis[J]. *J Endocrinol*, 2021, 249(2):R43-R51.
- [23] Razzaque MS. Osteocalcin: a pivotal mediator or an innocent bystander in energy metabolism?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(1):42-45.
- [24] Li JQ, Zhang HY, Yang C, et al. An overview of osteocalcin progress[J]. *J Bone Miner Metab*, 2016, 34(4):367-379.
- [25] Schündeln MM, Bäder L, Kiewert C, et al. Plasma concentrations of osteocalcin are associated with the timing of pubertal progress in boys[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(2):141-147.
- [26] Calcatera V, de Filippo G, Albertini R, et al. Effectiveness of basal LH in monitoring central precocious puberty treatment in girls[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(1):45-50.

(责任编辑:唐秋姗)