DOI：10. 13288/j. 11-2166/r. 2024. 05. 017

标准与规范

儿童性早熟中西医结合诊疗指南（2023版）

中国中西医结合学会儿科专业委员会内分泌工作组，上海市中西医结合学会儿科专业委员会

临床流行病学调查显示，世界范围内儿童青春期发育时相逐渐前移，性早熟的发病率逐年增加，儿童性早熟已成为发病率较高的小儿内分泌疾病，短期会对儿童的体格生长及心理健康产生不良影响；远期则可能会危害成年期生殖健康，是乳腺癌及代谢性疾病等的高危因素[1-2]。2011年、2012年我国先后发布了性早熟相关西医诊疗指南[3]、中医诊疗指南[4]，但缺少一部整合的、实用性较强的中西医结合诊疗指南。本指南工作组按照循证临床实践指南制定的标准方法与步骤（见附件1，请扫描本文二维码获取），制定了《儿童性早熟中西医结合诊疗指南(2023版)》，供临床医生参考使用。本指南已在国际实践指南注册平台（International Practice Guideline Re-gistry Platform， http：//www. guidelines-registry. cn）注册，注册号：IPGRP-2021CN318。

1 诊断与分型

1.1 定义和术语

性早熟（precocious puberty，PP）是指儿童在特定年龄界限之前出现青春期发育征象，具体的年龄界定因国家、地区而异，一般定义为比该国家或地区正常人群青春期启动年龄的中值或平均值低2～2.5标准差（<-2～-2.5 SD）[2,5]。《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识（2022）》将中枢性性早熟诊断年龄修订为女童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[6]。

1.2 病因和分类

根据下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal，HPG）轴功能是否提前启动，临床上通常将性早熟分为中枢性性早熟（central precocious puberty，CPP）、外周性性早熟（peripheral precocious puberty，PPP）和部分性性早熟（不完全性性早熟）。CPP又称促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）依赖性、完全性或真性性早熟，PPP又称非GnRH依赖性、外周性或假性性早熟[5,7]，从发病机制的角度分析，也可把部分性性早熟归为中枢性性早熟的变异[3,8]。

1.2.1 中枢性性早熟 CPP根据发病原因又分为特发性性早熟和继发性性早熟。特发性性早熟又称体质性性早熟，具体原因不明，女童多见，约占女童CPP的80%以上[9-10]。继发性性早熟多见于：1）中枢神经系统疾病，如感染、占位性病变、外伤或者先天发育异常；2）由外周性性早熟转化而来；3）少数未经治疗的原发性甲状腺功能减退症患儿。

1.2.2 外周性性早熟 女童：1）同性性早熟：见于基因突变导致的卵巢功能异常如McCune-Albright综合征；卵巢良性占位病变，如自律性卵巢囊肿、分泌雌激素的肾上腺皮质肿瘤或卵巢肿瘤；异位分泌人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，HCG）的肿瘤以及外源性雌激素暴露等。2）异性性早熟：见于先天性肾上腺皮质增生症、分泌雄激素的肾上腺皮质肿瘤或卵巢肿瘤，以及外源性雄激素暴露等。

男童：1）同性性早熟：见于先天性肾上腺皮质增生症（较常见）、肾上腺皮质肿瘤或睾丸间质细胞瘤、异位分泌HCG的肿瘤，以及外源性雄激素暴露等。2）异性性早熟：见于产生雌激素的肾上腺皮质肿瘤或睾丸肿瘤、异位分泌HCG的肿瘤以及外源性雌激素暴露等。

1.3 症状与体征

女童性提前发育的征象表现为乳房增大，乳晕、乳头发育，阴唇发育，外阴色素沉着，阴道分泌物增多，阴毛、腋毛生长以及月经来潮；男童出现睾丸增大，阴茎增粗、增长，阴毛、腋毛发育以及出现胡须、喉结，甚至变声、遗精现象。患儿可

基金项目：上海市科学技术委员会-2018年度医学引导类(中医)科技支撑项目(18401902300)；复旦儿科中西医结合旗舰医院建设[ZY(2021-2023)-0205-03]

伴有线性生长加速。

1.4 诊断

1.4.1 中枢性性早熟诊断标准 1）女童7.5岁前出现第二性征，10岁前月经初潮；男童9岁前出现第二性征。2）线性生长加速，年生长速率高于正常儿童。3）骨龄超前，骨龄超过生理年龄1岁及以上。4）性腺发育，女童盆腔B超显示子宫、卵巢容积增大且卵巢内可见多个直径≥4 mm卵泡；男童睾丸容积≥4 ml；性腺发育评估也可用于CPP与部分性性早熟的辅助鉴别方法之一。5）HPG轴功能启动，血清促性腺激素及性激素水平达到青春期水平[6-7]。

特发性性早熟是CPP最为常见的临床类型，根据第二性征发育进展速度以及成年终身高是否受损，临床上将特发性中枢性性早熟分为快速进展型CPP和缓慢进展型CPP。快速进展型CPP：性发育分期进展到下一期的时间＜6个月；骨龄成熟加速，骨龄变化/实足年龄增长＞1（一般以6个月为观察期）；身高线性生长加速；HPG轴启动；预测成年终身高受损。缓慢进展型CPP：性发育分期稳定；骨龄进展无加速；预测成年终身高无受损；HPG轴功能启动[11-13]。

评估HPG轴功能是否启动：1）基础血清黄体生成素（luteinizing hormone，LH）可作为诊断性早熟的参考指标，血清中LH≥0.83 IU/L（免疫化学发光法，简称ICMA法）可明确为青春期，0.3 IU/L＜LH＜0.83 IU/L，提示可能是青春期前，也可能是青春期，需要进行GnRH或促性腺激素释放激素拟似剂（Gonadotropin-releasing hormone analog，GnRHa）激发试验；而LH＜0.2 IU/L，可认为还处于青春期前[14]（ICMA法），继续随访观察。尿中LH值与血清中LH基础值和GnRH激发试验后LH峰值呈正相关，可作为CPP诊断、筛查与临床疗效的评价指标的参考[15-16]。2）GnRH激发试验是诊断CPP的“金标准”。GnRH激发试验的药物通常为GnRH（常用戈那瑞林），剂量为2.5 μg/（kg·次），最大剂量为0.1 mg，静脉注射后0、30、60和90 min测定血清LH和卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）水平。LH峰值≥5 IU/L（ICMA法），且满足LH（峰值）/FSH（峰值）≥0.6，提示HPG轴功能已启动[7]。如戈那瑞林不可得，可用GnRHa，常用曲普瑞林作为替代药物，皮下注射剂量为0.1 mg/m^2，于注射后0、30、60 min测定血清FSH和LH浓度[17]。GnRHa的激发作用比天然GnRH强数十倍，有条件的实验室应建立自己的诊断临界值[17-18]。

1.4.2 外周性性早熟诊断标准 依据《性早熟诊疗指南（试行）》[3]和《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识（2022）》[6]：1）男童在9岁前，女童在7.5岁前呈现第二性征；2）性征发育不按正常发育程序进展；3）性腺大小在青春期前水平；4）促性腺激素在青春期前水平。PPP儿童由于长期处于高性激素状态易转变为CPP[19]。

1.4.3 部分性性早熟诊断标准 部分性性早熟包括单纯乳房早发育、单纯性肾上腺功能早现、单纯月经早初潮，多属排他性诊断，明确诊断之前应充分评估排除其他原因导致的乳房早发育、肾上腺功能早现以及月经早初潮等。1）单纯乳房早发育：仅有单侧或双侧的乳核发育，无其他性征发育的表现，不伴有生长加速以及卵巢子宫的发育，血性激素检查多正常，病程呈自限性可于数月或数年内回缩，或持续存在，或部分可转化为中枢性性早熟[20-21]。2）单纯性肾上腺功能早现：由于肾上腺源性的雄激素提前增多导致阴毛和（或）腋毛、体臭等提前出现，而女童不伴有乳房卵巢发育，男童不伴有睾丸阴茎的发育，骨龄多无明显超前，可有身高增长加速，需排除外源性的雄激素暴露或肾上腺肿瘤以及晚发性先天性肾上腺皮质增生症（CAH）[22-23]。3）单纯性月经早初潮：女童提前出现的阴道出血[24-25]，可能出现单次发作或少于3次的周期性出血，不伴有其他的发育表现，并有正常的青春期发育，对成年身高没有影响。

1.5 鉴别诊断

性早熟既可以是单独出现的疾病，也可以是代谢性疾病、神经认知障碍及生长发育异常等疾病中的一部分伴发临床表型。约20%的＜6岁的CPP女童以及半数以上的CPP男童有神经系统异常或肿瘤等器质性原因[26-27]，对＜6岁的CPP女童以及所有CPP男童均应常规进行头颅MRI检查，6～8岁的CPP女童有神经系统表现或快速进展型亦应行头颅MRI检查[28]。基因突变如Kiss1、KissR、MRKN3以及DLK1等基因突变与CPP的发病密切相关，McCune-Albright综合征、家族性男性高睾酮血症出现的PPP也是由于基因突变导致的，因此完善基因以及染色体相关检查有助于进一步的病因诊断[9,29]。甲状腺功能三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T3）、甲状腺素（thyroxine，T4）、促甲状腺素（thyroid stimulating hormone，TSH）的检查有助于排除先天性甲状腺功能减退伴性早熟；性腺肿瘤患

儿血睾酮以及雌激素水平显著增高；17-OH孕酮、促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone，ACTH）、雄烯二酮、脱氢表雄酮检查可辅助排除先天性肾上腺皮质增生症；人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，β-HCG）和甲胎蛋白（alpha fetoprotein，AFP）可辅助排除生殖细胞瘤。

1.6 中医病机与辨证分型

1.6.1 中医病机 中医学认为，性早熟病位在“肾、肝”，肾阴亏虚、相火偏旺是性早熟的基本病机[4,30]。肾为先天之本，藏精主生殖；肝藏血，主疏泄；肝肾二脏共居下焦，乙癸同源；乳房为足厥阴肝经所过，肝经通过与任脉、冲脉、督脉交汇联系胞宫，影响男女性发育以及女子月事。小儿乃稚阴稚阳之体，易虚易实，且“肾常虚、肝常有余”，患儿或因体禀“阴虚火旺”易感体质，或起居失衡，饮食失调，或喜食膏粱厚味，或平素接触环境类激素等污染物，可过培肾气，耗阴动火，致肾之阴阳失衡，相火早炎，天癸早至[31]。

1.6.2 中医辨证分型 阴虚火旺证、肝郁化火证和痰湿内蕴证是性早熟常见的三种临床证型，但临床上多以复合证型的方式存在，其中阴虚火旺证是最主要、最常见的证型，肝郁化火和痰湿内蕴多作为兼证与阴虚火旺证同时存在[32-33]。各证型辨证要点如下，一般具备2或3个症状、体征即可诊断。

阴虚火旺证：患儿提前出现性征发育的表现，同时可伴有怕热，盗汗，大便干结，五心烦热，寐少或喜荤少素，舌红或舌尖红、苔薄黄或少苔，脉细数。

肝郁化火证：患儿提前出现性征发育的表现，同时可伴有烦躁易怒，口苦咽干，胸胁胀闷不舒，舌红苔黄，脉弦。

痰湿内蕴证：患儿提前出现性征发育的表现，同时可伴有多食肥甘，形体肥胖，肢体困重，多静少动，口中黏腻，舌红苔厚腻，脉滑数。

2 治疗

性早熟病因不同治疗也有所不同，并非所有的性早熟都需要治疗。性早熟的诊断涉及病因、类型以及发育程度的诊断，详细的病史采集以及体格检查之外仍需要必要的实验室辅助检查。治疗手段因病因以及类型而不同，具体见附图1（扫描本文二维码获取）。总的治疗原则为：抑制性发育进程；延缓骨骺过快成熟、改善骨龄超前导致的成年终身高受损；减少或避免由于过早发育引起心理行为及社会问题[6,8]。中医治疗上需要辨证与辨病结合，对于非器质性病因的性早熟病例，可以单纯采用中医药辨证论治，若进展过快、单纯中医药治疗效果不理想者，可采用西医或中西医结合治疗。

2.1 病因治疗

积极治疗原发病，肿瘤引起的应根据部位进行外科干预或化疗、放疗；甲状腺功能减退所致者应给予甲状腺素制剂治疗原发病；先天性肾上腺皮质增生症者需采用肾上腺皮质激素替代治疗。外源性的性激素暴露而诱发性早熟者，停止暴露后，性早熟表现多数可自行消退，或可采用中药辨证治疗[34]（证据等级：Ⅳ；推荐级别：E）。

2.2 西医临床分型结合中医药治疗

部分性性早熟可采用中医方案治疗，防止部分性性早熟向中枢性性早熟转化，定期随访监测[35-36]（证据等级Ⅱ：推荐级别：C）。

缓慢进展型性早熟也可按照中医辨证，采用中医药干预的手段处理[36-39]（证据级别：Ⅱ；推荐级别：C）。

快速进展型性早熟预测成年终身高未受损而性发育进程过快者，可以参考中医辨证治疗，并密切随访（证据级别：V；推荐级别：E）。

2.3 中医辨证论治

儿童性早熟的根本病机在于肝肾阴虚，相火妄动。患儿年幼，体禀稚阴稚阳，容易受各种致病因素影响，导致肾之阴阳失衡，相火妄动，甚至天癸早至，发育提前。无论是阴虚火旺、肝郁化火或者痰湿内蕴，最终均致肾之阴阳失调，相火偏旺。故临床多以滋肾阴泻相火为主要治则，对于兼有肝郁化火则可清肝泻火，痰湿内蕴则辅以化痰除湿。辨证需透过现象看清本质，掌握核心病机，分清主次证候，才可取得良好的效果。

2.3.1 阴虚火旺证 治法：滋阴补肾、清泻相火。

方剂：知柏地黄丸[36,40-41]加减（证据级别：Ⅱ；推荐级别：C）。

常用药：知母、生地黄、黄柏、炙龟甲、牡丹皮、泽泻、玄参、茯苓。五心烦热者，可加竹叶、莲子心清心除烦；盗汗者加地骨皮、白薇养阴清热；阴道分泌物多者，可加椿皮健脾燥湿。

中成药推荐：知柏地黄丸（证据级别：Ⅱ；推荐级别：C）。口服，每服剂量：3~6岁 1.5 g，每日3次；＞6岁 3 g，每日2次。大补阴丸[42-43]（证据级别：Ⅱ；推荐级别：C）。口服，每服剂量：＜3

岁2 g、3~6岁4 g、>6岁6 g，每日2次。中成药优先推荐利于儿童服用的剂型，如浓缩丸、口服液等。

2.3.2 肝郁化火证 治法：疏肝解郁、清肝泻火。

方剂：丹栀逍遥散加减[38,44-45]（证据级别：Ⅱ；推荐级别：C）。

常用药物：柴胡、龙胆草、夏枯草、白芍、栀子、生地黄、当归、黄芩、牡丹皮、泽泻、茯苓、香附、枳壳、甘草。乳房胀痛明显者，可加香附、郁金疏肝理气；带下色黄量多者可加黄柏、龙胆草清热化湿；口臭可加黄连清热。

中成药推荐：丹栀逍遥丸。口服，每服剂量：3~6岁4 g，>6岁6 g，每日2次。

2.3.3 痰湿内蕴证 治法：健脾燥湿、化痰散结。

方剂：二陈汤加减治疗[39,46-47]（证据级别：Ⅱ；推荐级别C）。

常用药物：清半夏、陈皮、茯苓、枳壳、炒苍术、泽泻、黄芩、黄柏、知母、薏苡仁、瓜蒌、车前子。乳房硬结明显者，可加橘核、浙贝母、麦芽、皂角刺；

阴道分泌物多者，加椿皮、芡实；外阴瘙痒者，加地肤子、白鲜皮、椿皮。

2.4 GnRHa治疗[5-7,48-50]（证据等级：Ⅱ；推荐级别：C）

应用指征：1）快速进展型CPP：患儿骨骼成熟和第二性征发育加速显著；2）CPP预测成年终身高受损者：预测成年终身高<第3百分位数或<遗传靶身高；3）CPP出现与性早熟直接相关的心理行为问题；4）快速进展型青春期骨龄进展迅速，可影响成年终身高者。

治疗方案：常用GnRHa药物为亮丙瑞林或曲普瑞林缓释剂，剂量通常采用3.75 mg/次，每4周注射1次；对于体重30 kg以下的儿童可减量治疗，或1.88 mg，每4周注射1次。近几年GnRHa药物不断更新，长效制剂种类更加丰富，每12周（3个月）一次的长效抑制剂国内也开始使用。

使用GnRHa后若生长速率下降（<5 cm/年或连续3个月<0.5 cm/月），生长潜力受损，预测成年终身高小于-2 SD者，符合生长激素的用药指征，排除禁忌症后，可加用生长激素以改善身高增长，需密切临床随访[51-53]（证据级别：Ⅱ；推荐级别C）；GnRHa联用生长激素对中枢性性早熟儿童身高有益，联合治疗后儿童身高、预测成年终身高、依据骨龄的身高标准差评分（HtSDS-BA）显著增加，治疗持续超过12个月的获益更大[54-55]。当生长速率小于2 cm/年，或男童骨龄>16岁，女童骨龄>14岁，可停用生长激素[56-57]。联用时仍需要定期进行血清胰岛素样生长因子-1（IGF-1）、性发育抑制情况等的监测。由于IGF-1水平在青春期迅速增加，青春期阶段检测结果的判读根据骨龄更客观可靠[58-62]。

2.5 中西医结合治疗

若中枢性性早熟进展速度较快，但由于各种原因无法使用GnRHa，可采用中西医结合治疗方案。甲地孕酮负反馈抑制性腺轴的原理曾应用于女性特发性性早熟的治疗，但单用不能有效控制骨龄，目前已不推荐单用[63-64]。有临床研究发现，中药联合甲地孕酮可有效延缓特发性性早熟的性征发育及骨龄超前，若中枢性性早熟无法使用GnRHa，可考虑甲地孕酮联合中药治疗[64-65]，并定期随访（证据级别：Ⅱ；推荐级别：C）。

2.6 治疗评价及随访

2.6.1 监测随访[3,7] 应每3个月监测性发育情况、身高体重增长情况、身高标准差积分、性激素水平、参考超声检查女童子宫、卵巢，男童睾丸容积以判断性腺轴功能抑制状况等，每6个月复查1次骨龄。对疗效不佳者需仔细评估原因，调整治疗方案。诊断明确而未进行临床干预的患儿也建议定期监测生长速率、性征发育情况、骨龄等的变化并进行评估；GnRHa治疗者还应注意观察有无用药的局部不良反应；中药及中成药治疗者应定期随访肝肾功能以及血尿常规。

2.6.2 治疗有效的标准[7,48] 生长速率正常或下降；女童增大的乳腺、子宫、卵巢组织回缩或未继续增大；男童睾丸容积减小或未继续增大；骨龄进展延缓；HPG轴处于受抑制状态。

2.6.3 停止治疗的时机[7,48-49] 特发性中枢性性早熟治疗停药应个体化，需综合考虑患儿近期的生长速度、预测身高的满意度、治疗依从性、生活质量以及性发育与同龄人同期发育的需求等等因素，不单独取决于骨龄。以改善身高为目的治疗，疗程较长，女童骨龄超过12.5岁、男童骨龄超过14岁，治疗改善身高的获益较小[48]。部分性性早熟无明显骨龄超前，预测成年终身高无明显受损者，第二性征消退后即可停药。

3 心理干预

在青春期发育提前的同时，部分性早熟患儿会

存在一定的心理、行为异常。研究表明，有效治疗性早熟有助于缓解患儿的心理、行为异常表现[66-68]（证据等级：Ⅲ；推荐级别：Ⅳ）。同时必要的宣教和及时有效的心理干预也是防治性早熟患儿心理行为异常的必要手段：1）对患儿及家长要说明性早熟的发生原因，以及适当治疗对患儿预后的重要性，解除其思想顾虑；2）对患儿要做好青春期教育和心理辅导，提醒家长注意培养儿童自我保护意识，防止出现精神心理疾病；3）对已有心理、行为问题的患儿，由心理医生介入进行心理干预。

工作组组长：俞建

工作组成员：汪永红、孙雯、孙艳艳、张亦群、和婧伟

秘书：孙艳艳

专家顾问组：时毓民、蔡德培、王雪峰、郑健

共识专家组成员（按姓氏拼音排序）：

艾斯（福建中医药大学附属人民医院）、蔡建新（武汉市中医医院）、曹松霞（厦门市中医院）、曹霞（重庆市中医院）、陈辉（云南省昆明市儿童医院）、陈晶（厦门大学附属妇女儿童医院）、陈竹（贵州中医药大学第二附属医院）、崔霞（北京中医药大学第三附属医院）、葛振华（江苏省南通市第四人民医院）、韩光玺（浙江萧山医院）、何平（云南中医药大学第一附属医院）、黄蓉（厦门市妇幼保健院）、江淑爱（江西省上饶市人民医院）、姜永红（上海中医药大学附属龙华医院）、李岚（浙江省中医院）、李辉（江苏省中医院）、李静（长春中医药大学附属医院）、李英（湖南中医药大家第一附属医院）、梁陵（安徽医科大学第四附属医院）、刘英（江西中医药大学附属医院）、柳静（首都医科大学附属北京儿童医院）、罗雁红（重庆医科大学附属儿童医院）、毛玉燕（无锡市中医医院）、潘宇琛（首都医科大学附属北京儿童医院）、仇艳（宁波市海曙区中医医院）、沈健（上海中医药大学附属岳阳医院）、时毓民（复旦大学附属儿科医院）、孙凤平（河南省儿童医院郑州儿童医院）、孙雯（复旦大学附属儿科医院）、唐彦（云南中医药大学第一附属医院）、王爱珍（泰州市中医院）、王明月（山东中医药大学第二附属医院）、王庆生（安徽省安庆市中医医院）、汪永红（复旦大学附属儿科医院）、向红（成都中医药大学附属医院）、熊菲（四川大学华西第二医院）、熊小丽（武汉儿童医院）、徐辉甫（武汉市中西医结合医院）、许立军（厦门市妇幼保健院）、徐海霞（上海市中医医院）、薛征（上海市中医医院）、杨昆（成都中医药大学附属医院）、杨丽珍（黑龙江中医药大学附属第一医院）、杨文庆（福建中医药大学附属第二人民医院）、叶进（江苏省中医院）、俞建（复旦大学附属儿科医院）、赵鋆（上海中医药大学附属曙光医院）、张桂菊（山东中医药大学第一临床医学院）、张雪荣（湖北省中医院）、张宇（温州市人民医院、温州市妇女儿童医院）、郑宏（河南中医药大学第一附属医院）、朱永琴（浙江省中医院）。

证据评价组：孙雯、孙艳艳、何媛媛、韩兴绘

外审组：王雪峰、崔红、罗飞宏、柳静、叶进、郑宏、薛征

执笔者：俞建✉，孙雯，孙艳艳

✉通讯作者：yuj@shmu.edu.cn

利益冲突声明

所有工作人员及专家组成员与本指南内容不存在任何利益冲突。

参考文献

[1]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 [J]. JAMA Pediatr, 2020, 174 (4): e195881.

[2]STANLEY T, MISRA M. Endocrine conditions in pediatrics: a practice guideline [M/OL]. (2021-05-01) [2023-12-06]. https://link. springer. com/book/10. 1007/978-3-030-52215-5.

[3]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,2011,19(4):390-392.

[4]中华中医药学会. 中医儿科常见疾病诊疗指南:性早熟[M]. 北京:中华中医药出版社,2012:107-112.

[5]吴洁,朱丽萍,吴久玲,等. 女性性早熟的诊治共识[J]. 中国妇幼健康研究,2018,29(2):135-138.

[6]中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 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.

[7]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.

[8]申昆玲,桂永浩. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2021:312-314.

[9]AGUIRRE RS, EUGSTER EA. Central precocious puberty: from genetics to treatment [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32(4): 343-354.

[10]BRANDLEY SH, LAWRENCE N, STEELE C, et al.

Precocious puberty[J]. BMJ,2020, 368: 1-7. doi: 10.1136/bmj. l6597.

[11]KLETTER GB, KLEIN KO, WONG YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty [J]. Clin Pediatr (Phila),2015,54(5):414-424.

[12]GUARALDI F, BECCUTI G, GORI D, et al. Management of endocrine disease: long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty [J]. Eur J Endocrinol,2016,174(3):R79-R87.

[13]孙曼青,陆文丽,王伟,等. 女童快速进展型中枢性性早熟早期预警及随访标志物的多中心研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(4):312-316.

[14]HARRINGTON J, PALMERT MR, HAMILTON J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty[J]. Arch Dis Child,2013,99(1):15-20.

[15]DEMIR A, VOUTILAINEN R, STENMAN UH, et al. First morning voided urinary gonadotropin measurements as an alternative to the GnRH Test[J]. Horm Res Paediatr, 2016,85(5):301-308.

[16]ZHAN S, HUANG K, WU W, et al. The use of morning urinary gonadotropins and sex hormones in the management of early puberty in Chinese girls[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(11): e4520-e4530.

[17]马华梅,杜敏联,苏喆,等. GnRHa激发试验对性早熟的诊断价值探讨[J]. 中国实用儿科杂志,2002,17(5):290-294.

[18]FREIRE AV, ESCOBARVM E, GRYNGARTEN MG, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013,78(3):398-404.

[19]陈瑞敏. 儿童外周性性早熟鉴别诊断及其处理[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(10):734-739.

[20]PASQUINO AM, PUCARELL I, PASSERI F, et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty[J]. J Pediatr,1995,126(1):11-14.

[21]朱顺叶,杜敏联,林爱华. 单纯性乳房早发育向完全性中枢性性早熟转化的相关因素分析[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(3):174-176.

[22]VOUTILAINEN R, JAASKELAINEN J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 145: 226-236. doi: 10. 1016/j. jsbmb. 2014. 06. 004.

[23]NOVELLO L, SPEISER PW. Premature adrenarche[J]. Pediatr Ann,2018,47(1):e7-e11.

[24]李嫔. 儿科内分泌典型病例诊疗解析[M]. 上海:上海交通大学出版社,2021:100.

[25]陈适,潘慧,朱慧娟,等. 协和内分泌综合征临床速查[M]. 2版. 北京:中国协和医科大学出版社,2021:230.

[26]CHALUMEAU M, CHEMAITILLY W, TRIVIN C, et al. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities[J]. Pediatrics,2002,109(1):61-67.

[27]NG SM, KUMAR Y, CODY D, et al. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty [J]. Arch Dis Child,2003,88(5):414-418.

[28]KAPLOWITZ P, BLOCH C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty[J]. Pediatrics,2016, 137(1):1-6.

[29]ROBERTS SA, KAISER UB. Geneticis in endocrinology: genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes[J]. Eur J Endocrinol, 2020,183(4): R107-R117.

[30]林甦,杨文庆,俞建. 中医儿科临床诊疗指南:性早熟(修订)[J]. 中医儿科杂志,2016,12(3):1-5.

[31]王雪峰,郑健,王力宁,等. 中西医结合儿科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2016:360.

[32]陆超元,赵鋆,朱盛国,等. 500例上海地区性早熟女童中医证型分布特点的多中心研究[J]. 中华全科医学,2020,18(5):843-845.

[33]孙艳艳,黄蓉,俞建,等. 200例青春期启动提前女童中医证候的临床调查[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(6):770-773.

[34]蔡德培,芦军萍. 中药对环境内分泌干扰物的拟雌激素活性拮抗作用[J]. 上海医药,2013,34(4):33-36.

[35]SUN W, HAN X, WANG Y, et al. Effectiveness of Ziyin Xiehuo granules and Zishen Qinggan granules on partial precocious puberty in girls: a multicenter, randomized, single-blind, controlled trial [J]. J Tradit Chin Med, 2018,38(5):740-745.

[36]俞建,时毓民,蔡德培,等. 中医药治疗女童性早熟68例随机双盲对照试验[J]. 中医杂志,2005,16 (7): 516-519.

[37]孙雯,何媛媛,韩兴绘,等. 多中心随机对照评价中医药治疗特发性性早熟轻型疗效[J]. 中华中医药杂志,2017,32(9):4292-4295.

[38]景晓平,邹亚,许丽雅,等. 复方逍遥合剂治疗肝郁化火证及复方地黄合剂治疗阴虚火旺证女童特发性性早熟临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(7): 167-172.

[39]赵鋆,陈伟斌,林洁,等. 早熟方治疗痰热型女童性早熟140例临床研究[J]. 世界中医药,2016, 11(1): 65-70.

[40]卢金淼,曹迪,高璇,等. 滋阴类中药治疗女童性早熟有效性及相关临床指标的Meta分析与疗效比较[J]. 中成药,2014,36(3):485-491.

[41]时毓民,曹莲华. 滋阴泻火法治疗女童性早熟症[J]. 辽宁中医杂志,1981(1):31.
[42]刘瑾,李卫芹. 大补阴丸口服联合生活方式干预治疗女童性早熟临床研究[J]. 光明中医,2021,36(6):923-925.
[43]梁家红,陈炯炯,叶俊丽. 大补阴丸添加治疗儿童中枢性性早熟疗效 Meta 分析[J]. 海峡药学,2017,29(2):89-91.
[44]成丽君,董勤. 早熟 1 号治疗特发性性早熟(肝郁化火型)245 例疗效观察[J]. 中医儿科杂志,2017,13(2):49-52.
[45]曾玉珍. 丹栀逍遥散加减治疗假性性早熟 68 例[J]. 江西中医学院学报,2013,25(6):37-39.
[46]叶进,韩新民,吴艳明,等. 抗早颗粒剂治疗痰热互结证特发性中枢性性早熟的疗效观察[J]. 山东医药,2011,51(17):66-68.
[47]陈祺,王玲. 中药早熟 2 号颗粒治疗女童特发性性早熟(痰热互结型)的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2011,29(1):91-94.
[48]BANGALORE KK, FUQUAJ S, ROGOL AD, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium [J]. Horm Res Paediatr,2019,91(6):357-372.
[49]CHEUICHE AV, DA SL, DE PAULA L, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review[J]. Eur J Pediatr,2021,180(10):3073-3087.
[50]储昭乐,江辉,吴倩. 促性腺激素释放激素类似物治疗对中枢性性早熟和快速进展型青春期患儿成年终身高改善的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志,2021,23(11):1161-1168.
[51]GU Q, LUO Y, YE J, et al. Comparative efficacy and safety of three current clinical treatments for girls with central precocious puberty: a network meta-analysis [J]. Endocr Pract,2019,25(7):717-728.
[52]LI P, LI Y, YANG CL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore),2014,93(27): e260.
[53]LIU S, LIU Q, CHENG X, et al. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a meta-analysis[J]. J Endocrinol Invest,2016,39(10):1167-1178.
[54]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]. Clin Endocrinol (Oxf),2021,94(5):786-796.
[55]PUCARELLI I, SEGNI M, ORTORE M, et al. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution [J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2003,16(7):1005-1010.
[56]闫洁. 儿童矮身材诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(23):1778-1782.
[57]梁雁. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. 中华儿科杂志,2013,51(6):426-432.
[58]INOUE-LIMA TH, VASQUES GA, SCALCOR C, et al. IGF-1 assessed by pubertal status has the best positive predictive power for GH deficiency diagnosis in peripubertal children[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2019,32(2):173-179.
[59]ALLEN DB, CUTTLER L. Clinical practice. Short stature in childhood: challenges and choices[J]. N Engl J Med,2013,368(13):1220-1228.
[60]朱俊. 儿童 IGF-1 浓度与骨龄及年龄的相关性研究[J]. 交通医学,2019,33(6):636-637.
[61]GUO JY, ZHANG YQ, LI Y, et al. Comparison of the difference in serum insulin growth factor-1 levels between chronological age and bone age among children[J]. Clin Biochem,2021, 96:63-70. doi: 10. 1016/j. clinbiochem. 2021. 07. 008.
[62]CARELLI J, MATTOS C, MORAIS ND, et al. Correlation between insulin-like growth factor Ⅰ and skeletal maturity indicators[J]. Glob Pediatr Health, 2021, 8:1-6. doi: 10. 1177/2333794X211011305.
[63]蔡德培. 性早熟治疗及药物作用机制的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志,2005,20(6):502-505.
[64]蔡德培,季志英,时毓民. 滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗女性特发性性早熟的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(10):732-735.
[65]韩兴绘,孙艳艳,汪永红,等. 滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗快进展型性早熟女童 61 例随机对照研究[J]. 中医杂志,2023,64(13):1336-1342.
[66]郑斐,朱红,蒋优君,等. 特发性中枢性性早熟女童 GnRHa 治疗前后心理行为的变化[J]. 浙江大学学报(医学版),2008,37(3):289-294.
[67]莫珊,李伟元,邓丽莎,等. 痰火型特发性真性性早熟女孩心理行为及中医药治疗临床观察[J]. 新中医,2012,44(9):42-44.
[68]MENK T, INACIO M, MACEDO DB, et al. Assessment of stress levels in girls with central precocious puberty before and during long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist treatment: a pilot study[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2017,30(6):657-662.

(收稿日期: 2022-09-16; 修回日期: 2023-11-06)
[编辑: 焦 爽]