

熟地黄对雌性中枢性性早熟大鼠下丘脑-垂体-IGF-1 轴影响的实验研究*

詹红艳 龙海旭 陆影 狄雯雯 李巧香

(湖南中医药大学附属第二医院儿科, 湖南 长沙 410005)

【摘要】 目的 探讨熟地黄对雌性中枢性性早熟(CPP)大鼠的治疗作用,并阐明其可能的作用机制。方法 将 48 只 SPF 级雌性 28 日龄 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照(亮丙瑞林 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)组和熟地黄低、中、高剂量(0.8、1.6、3.2 g/kg)组,每组 8 只。采用 N-甲基-DL-天冬氨酸(NMA)法建立 CPP 大鼠模型,造模期间同时给予亮丙瑞林或不同剂量熟地黄干预,每天 1 次;记录大鼠阴道开口时间及首个动情间期时间;HE 染色检测大鼠子宫内膜厚度及卵巢黄体个数;ELISA 检测大鼠血清中促黄体生成激素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E2)水平;Western blot 检测大鼠下丘脑中性腺激素释放激素(GnRH)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)及生长激素(GH)蛋白表达水平。结果 与正常组比较,模型组大鼠阴道开口及首个动情间期时间明显提前(均 $P < 0.05$);子宫壁厚度和卵巢黄体数显著增加,同时血清中 LH、FSH、E2 水平以及下丘脑组织中 GnRH、IGF-1、IGFBP-3、GH 蛋白表达水平显著升高(均 $P < 0.05$)。与模型组比较,阳性对照组及熟地黄各剂量组大鼠阴道开口时间及首个动情间期时间明显较长(均 $P < 0.05$);子宫壁厚度和卵巢黄体数显著减少,同时血清中 LH、FSH、E2 水平以及下丘脑组织中 GnRH、IGF-1、IGFBP-3、GH 蛋白表达水平显著降低(均 $P < 0.05$)。结论 熟地黄可降低 CPP 大鼠机体生长激素水平,抑制性早熟表现,其机制可能与延缓下丘脑-垂体-IGF-1 轴启动有关。

【关键词】 熟地黄;中枢性性早熟;下丘脑;垂体;胰岛素样生长因子-1

【中图分类号】 R-332 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.12.003

Experimental study on effect of rehmanniae radix praeparata on hypothalamic-pituitary-IGF-1 axis in female central precocious puberty rats

ZHAN Hongyan, LONG Haixu, LU Ying, DI Wenwen, LI Qiaoxiang

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410005, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the therapeutic effect of rehmanniae radix praeparata on female central precocious puberty (CPP) rats and elucidate its possible mechanism. **Methods** Forty-eight 28-day-old female SD rats were randomly divided into normal group, model group, positive control (leuprorelin 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) group, and low-, medium-, and high-dose rehmanniae radix praeparata (0.8, 1.6, 3.2 g/kg) groups, with 8 rats in each group. The CPP rat model was established by N-methyl-DL-aspartate (NMA) method, during the modeling period, the rats were treated with leuprorelin or different doses of rehmanniae radix praeparata, once a day until available. The time of vaginal opening and the first interestrus were recorded. HE staining was used to detect the endometrial thickness and the number of ovarian corpus luteum. The levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2) in serum were detected by ELISA. The protein expression levels of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and growth hormone (GH) in the hypothalamus of rats were detected by Western blot. **Results** Compared with normal group, the time of vaginal opening and first estrus interval in the model group was significantly shorter (all $P < 0.05$). The thickness of the uterine wall and the number of the corpus luteum of the ovary were significantly increased, while the levels of LH, FSH and E2 in serum and the

基金项目:湖南省中医药管理局中医药科研计划项目(B2023148)

引用本文:詹红艳,龙海旭,陆影,等.熟地黄对雌性中枢性性早熟大鼠下丘脑-垂体-IGF-1 轴影响的实验研究[J].西部医学,2024,36(12):1729-1733. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.12.003

protein expression levels of GnRH, IGF-1, IGFBP-3 and GH in hypothalamus were significantly increased (all $P < 0.05$). Compared with model group, the time of vaginal opening and first estrus interval in the positive control group and rehmanniae radix praeparata dose groups were significantly longer (all $P < 0.05$). The thickness of the uterine wall and the number of the corpus luteum of the ovary were significantly decreased, while the levels of LH, FSH and E2 in serum and the protein expression levels of GnRH, IGF-1, IGFBP-3 and GH in hypothalamus were significantly decreased (all $P < 0.05$). **Conclusion** Rehmanniae radix praeparata can reduce the growth hormone level in CPP rats and inhibit precocious puberty, the mechanism of which may be related to delaying hypothalamic-pituitary-IGF-1 axis activation.

【Key words】 Rehmanniae radix praeparata; Central precocious puberty; Hypothalamus; Hypophysis; Insulin-like growth factor-1

中枢性性早熟(Central precocious puberty, CPP)是因下丘脑在正常青春期发动年龄前,提前增加了促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)的分泌,促使丘脑-垂体-性腺轴功能亢进,进而导致性激素分泌和性腺发育,其中女童发病率更高^[1]。临床表现为第二性征过早出现,同时伴随身材矮小、月经来潮等表现,使患儿出现焦虑、恐惧、自卑等负面情绪,严重影响着儿童的身心健康^[2]。目前临床常用的 CPP 治疗药物多为促性腺激素类药物,但其潜在的药物不良反应众多,可能对疗效有所限制。近年来,相关文献^[3-4]报道中药对 CPP 疗效显著,且药性温和、副作用小,是 CPP 临床治疗的另一大方向。熟地黄是经加工蒸晒而成的地黄根茎,具有滋阴补血、益精填髓的功效,可用于月经不调、肾阴不足、精血两亏等病症的治疗。胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)因与胰岛素有一定的同源性而得名,但其主要功能是促进长骨干骺端细胞增殖和个体生长发育,在儿童的生长发育过程中起着不可或缺的作用,高水平 IGF-1 是 CPP 的独立危险因素^[5-6]。Gong 等^[7]研究表明,熟地黄可通过抑制 IGF-1 相关通路激活增强骨形成,改善糖尿病诱导的骨质疏松。而熟地黄是否可通过调控 IGF-1 轴相关基因改善 CPP,目前尚未见深入报道。本研究拟采用 N-甲基-DL-天冬氨酸(N-methyl-DL-aspartic acid, NMA)法建立 CPP 大鼠模型,观察不同剂量熟地黄对 CPP 的影响及可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 21 日龄 SPF 级离乳 SD 雌性大鼠,体重 50~60 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,生产许可证号:SCXK(湘)2021-0002。于恒温恒湿(22~24 °C、50%~70%)、12 h 明/暗交替条件下适应性喂养 1 周后开始实验。本研究获得湖南中医药大学附属第二医院伦理委员会批准(批号:2023-KY-043)。

1.2 药物与试剂 熟地黄购自上海源叶生物科技有限公司;NMA 购自美国 Sigma 公司;注射用醋酸亮丙

瑞林购自北京博恩特药业有限公司;苏木素伊红(HE)染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;促黄体生成激素(Luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(Estradiol, E2)ELISA 检测试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)、IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(Insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)、生长激素(Growth hormone, GH)及 GAPDH 抗体购自北京博奥森生物技术有限公司。

1.3 主要仪器 CX43 显微镜购自日本 OLYMPUS 公司;5810R 离心机购自德国 Eppendorf 公司;DNM-9606 酶标仪购自北京普朗新技术有限公司;ChemiScope 6200 Western 成像分析仪购自上海勤翔科学仪器有限公司。

1.4 方法

1.4.1 动物分组与处理 适应期喂养 1 周结束后,将 48 只 SPF 级 28 日龄雌性 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照组和熟地黄低、中、高剂量组,每组 8 只。除正常组外,另 5 组大鼠参考文献^[4]方法,每日 14:00 和 16:00 经大鼠皮下注射 40 mg/kg NMA 建立 CPP 大鼠模型,对照组皮下注射等量生理盐水,以模型组大鼠出现阴道开口时间和首个动情间期时间明显提前标志造模成功。同时,每日 9:00 阳性对照组和熟地黄低、中、高剂量组大鼠分别于皮下注射 100 μg/kg 亮丙瑞林或经口灌胃 0.8、1.6、3.2 g/kg 熟地黄干预,而正常组和模型组大鼠给予等剂量溶剂干预,1 次/d。具体干预时间视大鼠首个动情间期出现时间而定,依据本课题组前期研究结果显示,熟地黄干预时间 > 14 d 时,大鼠下丘脑-垂体-IGF-1 轴相关蛋白有显著变化。

1.4.2 记录阴道开口时间及动情周期 每天 8:00 观察大鼠阴道开口情况,若观察到模型组大鼠阴道口开放后,该大鼠停止注射 NMA,同时正常组停止注射

生理盐水,其他各组按照 1:1 比例停止注射 NMA。针对阴道已经开口的大鼠,每天检查阴道涂片,至大鼠出现第一个动情间期时,将模型组与其他组大鼠按 1:1 同时处死,腹主动脉采血后取子宫、卵巢及下丘脑组织。

1.4.3 HE 染色检测大鼠子宫内膜厚度和卵巢黄体个数 取各组大鼠子宫和卵巢组织,于 10% 福尔马林中浸泡 24 h,固定后的组织经石蜡包埋、切片,脱蜡至水后行苏木素-伊红(HE)染色,中性树胶封片,于显微镜下观察子宫壁厚度及卵巢黄体数。

1.4.4 ELISA 检测大鼠血清激素水平 使用负压采血管经大鼠腹主动脉取血,4 000 r/min 离心 10 min 后分离血清待测,严格按照试剂盒说明书操作,设置空白孔,于酶标仪上读取各孔 OD 值,根据试剂盒标准曲线计算各组大鼠血清中 LH、FSH 及 E2 含量。

1.4.5 Western blot 检测大鼠下丘脑组织 GH、IGF-1、IGFBP-3 及 GnRH 蛋白表达水平 取各组大鼠下丘脑组织 100 mg,加入 RIPA 裂解液于冰上研磨均匀,测定总蛋白浓度。每孔上样 20 μ g,经 SDS-PAGE 电泳、转膜、封闭后加入一抗(GH、IGF-1、IGFBP-3、GnRH 及 GAPDH,1:1 000 稀释),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,洗涤 3 次,加入 HRP 标记的二抗(IgG,1:5 000 稀释),室温孵育 1 h,洗涤 3 次。采用 ECL 化学发光法于暗室中曝光显影,以 GAPDH 为内参,分析条带灰度值,结果用目的条带于内参条带灰度值的比值表示。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 LSD-*t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 熟地黄对 CPP 大鼠动情周期的影响 与正常组比较,模型组大鼠阴道开口时间和首个动情间期时间明显提前($P < 0.01$);与模型组比较,阳性对照组及熟地黄低、中、高剂量组大鼠阴道开口时间和首个动情间期时间明显较长($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 熟地黄对 CPP 大鼠动情周期的影响($\bar{x} \pm s$, 日龄)

Table 1 Effect of rehmanniae radix praeparata on estrous cycle in CPP rats

组别	<i>n</i>	阴道开口时间	首个动情间期时间
正常组	8	47.50 \pm 2.07	56.50 \pm 3.70
模型组	8	40.00 \pm 1.93 ^①	47.75 \pm 1.49 ^①
阳性对照组	8	46.75 \pm 2.05 ^②	53.50 \pm 1.41 ^②
熟地黄低剂量组	8	43.63 \pm 1.19 ^②	50.13 \pm 1.55 ^②
熟地黄中剂量组	8	45.00 \pm 1.69 ^②	51.63 \pm 1.06 ^②
熟地黄高剂量组	8	48.00 \pm 0.76 ^②	52.25 \pm 1.04 ^②

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与模型组比较,② $P < 0.05$ 。阴道开口时间、首个动情间期时间为大鼠在该时间时阴道开口或首个动情间期发生的日龄。

2.2 熟地黄对 CPP 大鼠子宫内膜厚度和卵巢黄体数的影响 正常组、模型组、阳性对照组及熟地黄低、中、高剂量组大鼠卵巢黄体个数分别为(0.38 \pm 0.52)个、(5.13 \pm 0.99)个、(1.00 \pm 0.76)个、(4.13 \pm 1.13)个、(1.75 \pm 0.89)个和(0.75 \pm 0.71)个,6 组间比较差异有统计学意义($F = 42.429, P < 0.001$)。与正常组比较,模型组大鼠子宫壁厚度及卵巢黄体数显著增加($P < 0.05$);与模型组比较,阳性对照组及熟地黄低、中、高剂量组大鼠子宫壁厚度及卵巢黄体数显著减少($P < 0.05$)。见图 1。

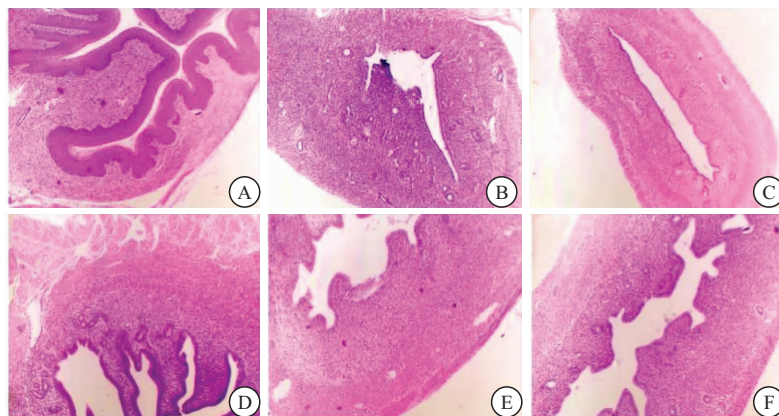


图 1 熟地黄对 CPP 大鼠子宫内膜厚度的影响(HE, 100 \times)

Figure 1 Effect of rehmanniae radix praeparata on endometrial thickness in CPP rats

注:A. 正常组;B. 模型组;C. 阳性对照组;D. 熟地黄低剂量组;E. 熟地黄中剂量组;F. 熟地黄高剂量组。

2.3 熟地黄对 CPP 大鼠血清激素水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清中 LH、FSH、E2 水平显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,阳性对照组及熟地黄

低、中、高剂量组大鼠血清中 LH、FSH、E2 水平显著降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 熟地黄对 CPP 大鼠血清激素水平的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of rehmanniae radix praeparata on serum hormone levels in CPP rats

组别	n	LH(mIU/mL)	FSH(ng/mL)	E2(pg/mL)
正常组	8	13.72±1.02	50.61±3.34	12.06±1.10
模型组	8	25.46±1.65 ^①	88.41±5.34 ^①	32.11±1.97 ^①
阳性对照组	8	15.44±1.19 ^②	54.52±4.70 ^②	11.37±0.96 ^③
熟地黄低剂量组	8	23.02±1.47 ^②	82.89±5.93 ^②	27.52±1.48 ^③
熟地黄中剂量组	8	18.80±1.33 ^②	67.14±4.03 ^②	21.33±1.37 ^③
熟地黄高剂量组	8	15.91±1.35 ^②	58.08±3.83 ^②	13.96±1.02 ^③

注:与对照组比较,①P<0.05;与模型组比较,②P<0.05。

2.4 熟地黄对 CPP 大鼠下丘脑组织 GnRH、IGF-1、IGFBP-3 及 GH 蛋白表达水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠下丘脑组织 GnRH、IGF-1、IGFBP-3 及 GH 蛋白表达水平显著升高(P<0.05);与模型组比较,阳性对照组及熟地黄低、中、高剂量组大鼠下丘脑组织 GnRH、IGF-1、IGFBP-3 及 GH 蛋白表达水平显著降低(P<0.05)。见图 2、表 3。

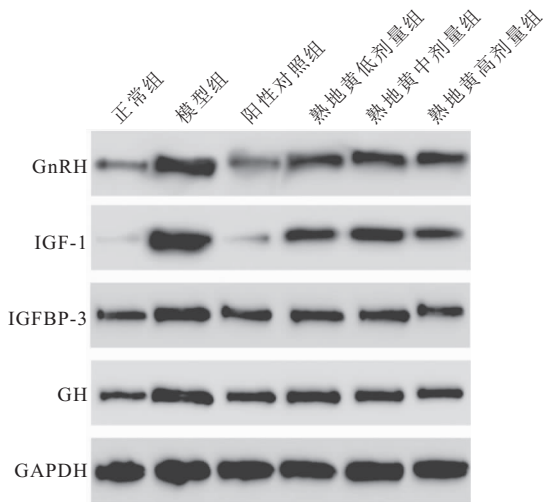


图 2 熟地黄对 CPP 大鼠下丘脑组织 GnRH、IGF-1、IGFBP-3 及 GH 蛋白表达水平的影响

Figure 2 Effect of rehmanniae radix praeparata on expression levels of GnRH, IGF-1, IGFBP-3 and GH proteins in hypothalamus of CPP rats

表 3 各组大鼠下丘脑组织 GnRH、IGF-1、IGFBP-3 及 GH 蛋白相对表达水平($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The relative expression levels of GnRH, IGF-1, IGFBP-3 and GH proteins in hypothalamus of rats in each group

组别	n	GnRH	IGF-1	IGFBP-3	GH
正常组	8	0.31±0.03	0.06±0.02	0.38±0.02	0.48±0.05
模型组	8	1.05±0.07 ^①	0.89±0.06 ^①	0.81±0.06 ^①	1.00±0.08 ^①
阳性对照组	8	0.41±0.03 ^②	0.09±0.02 ^②	0.50±0.03 ^②	0.56±0.04 ^②
熟地黄低剂量组	8	0.82±0.06 ^②	0.55±0.04 ^②	0.70±0.05 ^②	0.88±0.07 ^②
熟地黄中剂量组	8	0.74±0.05 ^②	0.49±0.04 ^②	0.61±0.05 ^②	0.73±0.05 ^②
熟地黄高剂量组	8	0.55±0.05 ^②	0.33±0.03 ^②	0.50±0.04 ^②	0.60±0.06 ^②

注:与对照组比较,①P<0.05;与模型组比较,②P<0.05。

3 讨论

由于当今社会物资日益丰富,部分父母为满足孩子生长所需营养,往往在日常饮食中过度关注,易造成儿童过食补品或富含生长激素的食品,导致儿童性成熟年龄提前。CPP 患儿早期性激素过度分泌,使第二性征提早出现,体格生长加速,骨骼成熟时间提前导致骨骺过早融合,失去持续生长的潜能,最终使成年身高低于正常青春期发育儿童^[8]。柳祚勤等^[9]研究表明,不同方法炮制加工的熟地黄可在一定程度上影响大鼠的动情周期和排卵功能。而本研究结果显示,不同剂量熟地黄可明显改善 CPP 大鼠生长发育情况,延长阴道开口时间和首个动情间期,减少子宫壁厚度和卵巢黄体数,改善性早熟表现,其作用机制可能与延缓下丘脑-垂体-IGF-1 轴启动有关。

FSH 是由垂体分泌的一种重要促性腺激素,受到下丘脑 GnRH 的调控,其作用于卵泡颗粒细胞,与腺垂体细胞分泌的 LH 共同作用于雌激素的分泌以及黄体的生成和维持^[10-11]。人体内血清 LH、FSH 水平在新生儿时期受类固醇性激素和 GnRH 影响,会出现短暂升高,随着年龄增长会逐渐恢复平稳,直至青春期发育阶段会再次升高,因此血清 LH、FSH 水平在临床诊断中常用于判断人体性早熟情况^[12]。而 E2 是人体内活性最强的雌激素,来源于卵巢的卵泡分泌,雌激素过早分泌促使子宫内膜增殖增厚,并加速骨成熟,缩短骨生长周期,故血清 E2 水平也是性早熟的重要标志之一^[13]。本研究结果显示,经不同剂量熟地黄干预后,CPP 大鼠血清 LH、FSH、E2 水平均显著降低,作用与阳性对照组一致,同时与杨婷等^[14]研究醋酸曲普瑞林联合膳食干预可降低 CPP 患儿血清 LH、FSH、E2 水平、改善其生长发育情况结果相符。说明熟地黄是通过抑制机体垂体过度分泌性激素改善 CPP 大鼠性早熟表现的。

生长轴通过与下丘脑、垂体等效应器官相互作用参与人体的内分泌代谢,影响着人体的生长发育过程,而 IGF-1 作为重要的生长激素可直接影响 GnRH 脉冲释放,使垂体过度活化提前释放性激素,造成 CPP^[15]。Dees 等^[16]研究证实,IGF-1 可调节青春期前 GnRH 分泌,IGF-1 的合成在青春期前增加,穿过血脑屏障从神经末梢刺激 GnRH,因此,阻断 IGF-1 途径活化可导致青春期延迟。IGF-1 是 GH 的下游产物,GH 可通过刺激 IGF-1 的分泌发挥对骨代谢的调节作用^[17-18]。而 IGFBP-3 与 IGF-1 紧密结合,是 IGF-1 的专属蛋白载体,影响着 IGF-1 的工作效率,GH、IGF-1 和 IGFBP-3 共同组成生长轴,参与着人体生长发育过程^[19-20]。王显敏等^[21]研究表明,下调性激

素和血清 IGF-1、IGFBP-3 水平,可有效抑制 CPP 女童第二性征发育,延缓骨骺成熟。本研究结果显示,经不同剂量熟地黄干预后, CPP 大鼠下丘脑组织中 GH、IGF-1、IGFBP-3 及 GnRH 蛋白表达水平较模型组显著降低,说明抑制下丘脑-垂体-IGF-1 轴活化可能是熟地黄改善 CPP 的途径之一。

4 结论

本研究证实了熟地黄具有改善 CPP 大鼠生长发育水平,降低血清激素含量,抑制性早熟症状的作用,其机制可能与延缓下丘脑-垂体-IGF-1 轴启动有关,这为以熟地黄为主要成分的 CPP 临床治疗药物开发提供了依据。而熟地黄在治疗 CPP 过程中是否还可能涉及其他效应机制,其在临床治疗 CPP 效果如何,后续还需进一步研究探索。

【参考文献】

- [1] MAIONE L, BOUVATTIER C, KAISER U B. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 95(4):542-555.
- [2] 梁立阳. 关于改善中枢性性早熟患儿身高获益的思考[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(1):19-24.
- [3] 尹蔚萍, 李小丝, 张亚男, 等. 疏肝泻火方对雌性性早熟大鼠性腺、雌激素和下丘脑 GnRH、垂体 GnRH-R 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3):150-153.
- [4] 黄艳霞, 张雪荣, 邓丽华, 等. 九味楮实颗粒对雌性中枢性性早熟大鼠下丘脑内 GnRHmRNA 及 KISS-1 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11):2628-2631.
- [5] 崔海静, 王霞, 张蕾, 等. 血清维生素 D、IGF-1 水平在单纯乳房早发育向特发性中枢性性早熟转化中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(22):2711-2715,2721.
- [6] 戴阳丽, 董关萍. 胰岛素样生长因子在儿童矮身材中的诊断价值[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(11):842-845,852.
- [7] GONG W, ZHANG N, CHENG G, *et al.* Rehmannia glutinosa Libosch Extracts Prevent Bone Loss and Architectural Deterioration and Enhance Osteoblastic Bone Formation by Regulating the IGF-1/PI3K/mTOR Pathway in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16):3964.
- [8] 熊英, 程萌, 徐克惠. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)解读[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(6):422-424.
- [9] 柳祚勤, 桂蜀华, 夏荃, 等. 不同炮制加工的熟地黄对雌性大鼠排卵功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13):6-11.
- [10] 张欣, 邓琳琳, 王爱梅, 等. 桃红四物汤对围绝经期抑郁症模型大鼠 HPA 轴及神经活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2):27-32.
- [11] 王伟, 曹姐姐, 肖雅, 等. 黄体生成素基础值联合子宫体积对不同 Tanner 分期女童中枢性性早熟早期诊断价值的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(2):159-165.
- [12] 张先来. 血清促性腺激素基础值检测在女童性早熟诊断中的价值研究[J]. 中国全科医学, 2018,(S1):2.
- [13] 张萌萌. 雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5):704-708.
- [14] 杨婷, 梁希, 郭婷婷, 等. 醋酸曲普瑞林联合膳食干预对特发性中枢性性早熟女童代谢及卵巢功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11):81-86.
- [15] 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]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2022, 35(7):874-879.
- [16] DEES W L, HINEY J K, SRIVASTAVA V K. How alcohol affects insulin-like growth factor-1's influences on the onset of puberty: A critical review[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2021, 45(11):2196-2206.
- [17] 陈艳婷, 林丽梅, 王晓东, 等. 岭南陈氏针法治疗绝经后骨质疏松症及对血清 GH、IGF-1 的影响[J]. 中国针灸, 2022, 42(9):979-984.
- [18] 付夜平, 孙鑫, 杨芳, 等. GH/IGF-1 系统在 BMSCs 成脂分化过程中作用机制的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(3):324-329.
- [19] 程昕然, 冷洁. GH-IGF-1 轴信号通路及旁分泌信号通路生长障碍发生机制[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(8):592-597.
- [20] DIXIT M, POUDEL S B, YAKAR S. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage [J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 519:111052.
- [21] 王显敏, 陈云鸿, 曾钰, 等. 醋酸亮丙瑞林对特发性中枢性性早熟女童血清 IGF-1、IGFBP-3 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(9):1613-1617.

(收稿日期:2024-01-24;修回日期:2024-09-25;编辑:黎仕娟)