

中国儿童青少年性发育现状研究

朱铭强¹,傅君芬¹,梁黎^{1,7},巩纯秀²,熊丰³,刘戈力⁴,罗飞宏⁵,陈少科⁶

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院,浙江 杭州 310003;

2. 首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045;

3. 重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014;4. 天津医科大学总医院儿科,天津 300052;

5. 上海复旦大学附属儿科医院内分泌与遗传代谢科,上海 200032;

6. 广西壮族自治区妇幼保健院,广西 南宁 530003;

7. 浙江大学医学院附属第一医院儿科,浙江 杭州 310003)

[摘要] 目的:了解中国儿童青少年性发育现状,比较不同地区性早熟情况。方法:于2009年10月至2010年10月,选择有地域代表的北京、天津、杭州、上海、重庆和南宁六地区6~18岁中小学生共18 707名(男9 812名和女8 895名),按标准化方法测定各年龄组儿童身高、体重、臀围和腰围等数据。采用女性乳房和男性睾丸容积 Tanner 分期指标衡量青春期发育。采用概率分析法测算男女第二性征出现的年龄中位数及95%可信区间。用精确概率法分析不同地区性早熟发生率,用 t 检验比较组间不同BMI、腰围计量资料。结果:女孩8岁组以前出现乳房发育的比例为2.91%,男孩9岁以前出现睾丸发育的比例为1.74%。女孩呈现乳房发育B2的中位年龄是9.69(95%CI:9.63~9.75)岁,男孩睾丸达G2期的中位年龄为11.25(95%CI:11.19~11.30)岁。共有80例儿童诊断为性早熟,女孩43例,男孩37例,其患病率为0.43%。北部地区较西南地区发病率高(0.736% vs 0.282%, $P<0.05$)。三个地区女孩性早熟的发病年龄没有差异,男孩性早熟华东地区发病年龄较早(7.4 ± 0.28)岁。性早熟儿童其BMI的SD值及腰臀比(W/H)较正常同龄儿童高,不同地区性早熟儿童BMI、腰围、腰臀比比较差异均无统计学意义。结论:目前的性早熟诊断标准适合于评估调查地区的儿童性早熟状况。性早熟发病率及发病年龄在不同地区存在一定差异。肥胖与性早熟之间存在正相关。

[关键词] 肥胖症/流行病学;性发育;青春期发育;性早熟;肥胖;中国

[中图分类号] R 725.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2013)04-0396-07

Epidemiologic study on current pubertal development in Chinese school-aged children

ZHU Mingqiang¹, FU Junfen¹, LIANG Li^{1,7}, GONG Cunxiu², XIONG Feng³, LIU Geli⁴, LUO Feihong⁵, CHEN Shaoke⁶ (1. Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003; 2. Beijing Children's Hospital of Capital Medical University, Beijing 100045; 3. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014; 4. General Hospital of Tianjin Medical University,

收稿日期:2013-03-25 修回日期:2013-05-20

基金项目:支撑基金项目(2012BAI02B03);浙江省医学重点学科(创新学科)基金项目(11-CX24);浙江省重点科技创新团队基金项目(2010R50050);985工程/三期“涉海国际交流与合作”基金项目(S20120001534)。

作者简介:朱铭强(1986-),男,硕士,住院医师,从事儿内科专业。

通讯作者:傅君芬(1968-),女,博士,主任医师,博士生导师,从事儿科内分泌专业;E-mail:fjf68@qq.com

Tianjin 300052; 5. Children's Hospital of Shanghai Fudan University, Shanghai 200032; 6. Maternal and Child Health Care Institute of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi 530003; 7. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003)

[**Abstract**] **Objective:** To survey the current status of pubertal development of Chinese children and to compare the precocious puberty prevalence of different regions. **Methods:** A cross-sectional epidemiological study was conducted on 18 707 children and adolescents aged 6 ~ 18 y with male/female ratio of 9 812/8 895 from 6 representative geographical areas in China, including Beijing, Tianjin, Hangzhou, Shanghai, Chongqing and Nanning. The height, weight, waist circumference (WC), hip circumference (HC) and sexual maturation states (Tanner stages; breast stages for girls and testicular volume for boys) of children and adolescents were measured. Probit analysis was used to calculate the median age and 95% confidence interval (CI) for onset of breast and testicular development. The prevalence of precocious puberty of different regions and BMI, waist circumference of different groups were compared. **Results:** Breast development before 8 y was observed in 2.91% of girls, and testicular volume 4 ml or more before 9 y was observed in 1.74% of boys. The median age of onset of Tanner stages 2 for breast development in girls was 9.69 y (95% CI: 9.63 ~ 9.75); the median age of onset of puberty as indicated by Tanner stages 2 for testicular development in boys was 11.25 y (95% CI: 11.19 ~ 11.30). The prevalence of precocious puberty (43 girls and 37 boys) was 0.43% (80/18 707). The prevalence of precocious puberty in northern region was higher than that in southwest region (0.736% vs 0.282%, $P < 0.05$). There was no difference in onset age of precocious puberty in girls among three regions; but the onset age of precocious puberty in boys was earlier in east China [(7.4 ± 0.28) y]. The SD values of BMI and waist-to-hip ratio (W/H) in precocious puberty children were higher than those in the peer normal children. There was no difference in BMI, waist circumference and waist-to-hip ratio in the precocious puberty children among different regions. **Conclusions:** The current diagnostic criteria of precocious puberty are suitable for the children in the survey areas. The prevalence and the onset age of precocious puberty are various in different regions. A positive association between obesity and precocious puberty is found both in boys and girls.

[**Key words**] Obesity/epidemiology; Sexual development; Adolescent development; Precocious puberty; Obesity; China

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2013, 42(4): 396-402.]

青春期是生长发育的重要阶段,性发育是青春期的重要表现,而性发育受多种因素影响,并随时代推移而变迁。随着经济的快速发展,生活条件的改善,性发育越来越受到家长的关注。因此,了解不同地区的青春期内分泌发育的现状及其规律,对判断青春期内分泌发育水平、成熟程度和发育趋势以及青春期保健、性早熟的治疗都有积极的意义。我国首次对九大城市儿童青少年性发育大规模的调查在 2003 - 2005 年^[1-2],距今已有多多年,而且其结果主要代表中

国经济较发达的城市儿童青少年青春发育状况,缺乏不同地区的比较。而目前国内对儿童青少年的青春发育研究多为局部地区调查,缺乏现阶段青春发育的国家性调查数据。因此我们于 2009 年 10 月至 2010 年 10 月启动了本次多地区多中心大样本流行病学调查,以期了解中国儿童性发育现状,并比较不同地区的差异。

1 对象和方法

1.1 对象 依据我国教育部数据,编制北京、

天津、杭州、上海、重庆和南宁6市学校清单,采用整群抽样方法,于2009.7-2010.7分别选取每市的城乡中小学校,所选学校全部在校学生参与本研究,总计22 197名学生列为调查对象,获得本研究有效样本共18 707名(男9 812名,女8 895名),有效率为84%,其中北部地区(北京和天津)5 301名(男性2 755名,女性2 546名),华东地区(上海和杭州)7 019名(男性3 859名,女性3 160名),中西部地区(重庆和南宁)6 387名(男性3 198名,女性3 189名)。研究对象排除肿瘤、内分泌及代谢性疾病、严重心肝肾等疾病和其他慢性疾病如肺结核、哮喘、风湿病等。本研究得到各城市教育局相关领导部门的批准,以及调查对象本人及家长的同意。

1.2 方法

1.2.1 体格指标 在征得每位学生和其父母的知情同意并签署知情同意后,由经统一培训的研究人员对所有学生进行标准化的身高、体重、腰围、臀围等测量。身高测量采用国产立柱式身高坐高计。仪器在使用前经过检定和校准。被测者脱去鞋袜、帽子和衣服,仅穿内衣,立于木板台上,取立正姿势,两眼视线向前,胸部稍挺起,腹部微后收,两臂自然下垂,手指并拢,脚跟靠拢。脚尖分开约60度,脚跟、臀部和两肩胛角间同时接触立柱。测量者手扶滑测板使之轻轻向下移动,直到板底与颅顶点恰好相接触,注意测量者的眼睛要与滑测板在一个水平面上,读数精确到0.1 cm。腰围测量为被测者取立位,充分暴露腹部,自然呼吸状态下,用皮尺测量肋缘下端与髂前上嵴的中点周径,读数精确到0.1 cm。臀围测量为被测者取立位,充分暴露臀部,测量臀部最大周径,读数精确到0.1 cm。

1.2.2 第二性征评价 由经统一培训的儿科内分泌医生进行,包括女性乳房、阴毛,男性阴毛、外生殖器、睾丸容积。乳房发育评价用视诊和触诊法、阴毛发育评价采用视诊法,按Tanner分期标准进行评价。睾丸容积通过触诊、并与Prader睾丸计进行比对后确定。两侧睾丸大小不一致时,取容积大的一侧的数值,两侧乳房发育分期不同,则记录发育较成熟的一侧。

1.2.3 标准及定义

1.2.3.1 根据身高、体重计算体重指数(body mass index, BMI) $BMI = \text{体重}/\text{身高}^2$ 。

1.2.3.2 超重及肥胖标准 BMI $\geq$ 中国2~18岁儿童肥胖、超重筛查BMI界值点标准^[3],年龄18周岁以下,平素身体健康(无内分泌及遗传代谢疾病引发的继发性肥胖),近期无降血糖、降脂及有肝损作用药物服用史,无酒精饮用史。

1.2.3.3 性早熟标准 根据卫生部在2010颁布的《儿童性早熟诊疗指南(试行)》^[4]性早熟标准:男童在9岁前,女童在8岁前呈现第二性征。

1.2.3.4 年龄分组 7岁组,8岁组,9岁组分别指年龄大于等于7岁小于8岁、大于等于8岁小于9岁、大于等于9岁小于10岁。

1.2.4 质量控制 所有数据均由专业人员统一录入,双人核对。共有22 197名儿童参与了本研究,剔除部分不完整和极端数据,最终获得有效数据18 707例,其中男性9 812例,女性8 895例。

1.2.5 统计方法 使用SAS Version 8.0.软件进行数据录入和统计分析。采用概率分析法测算男女第二性征出现的年龄中位数及95%可信区间。用精确概率法分析不同地区性早熟发生率,用 t 检验比较组间不同BMI、腰围计量资料, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 调查对象的基本情况 见表1。男孩超重或肥胖分别占24.4%及10.0%,较女孩多。

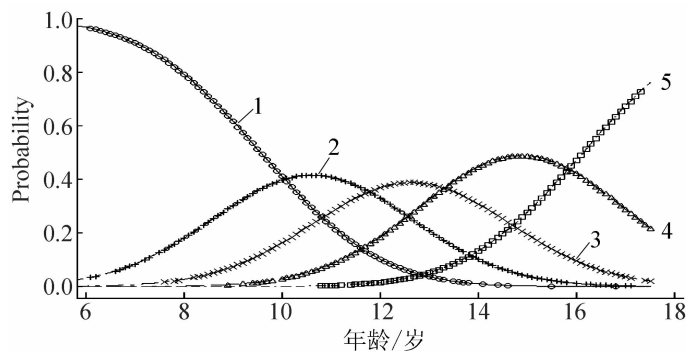
2.2 青春发育

2.2.1 第二性征 图1显示不同年龄组女孩乳房不同Tanner程度比例。7岁组有2.56%的女孩出现乳房发育B2,8岁组和9岁组乳房发育B2的比例分别为2.91%和10.77%;9岁组开始有1.12%出现B3及以上期。图2显示不同年龄组男孩睾丸不同Tanner程度比例,8岁组有0.61%的男孩出现睾丸发育G2,9岁组和10岁组睾丸发育G2的比例分别为1.74%和3.67%。10岁组开始有0.78%出现G3及以上期。

表1 调查对象基本特征

Table 1 Characteristics for children and adolescents ($\bar{x} \pm s$)

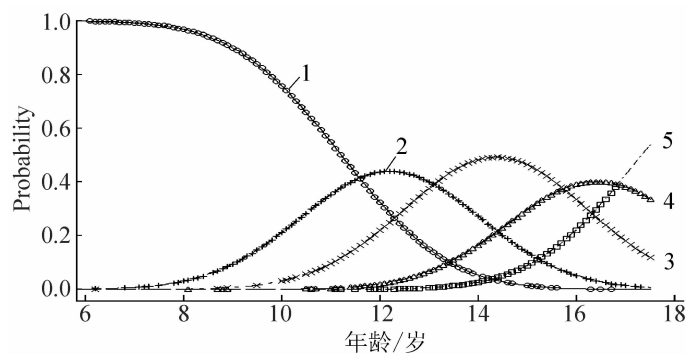
项目	男孩	女孩
人数	9 812	8 895
年龄/岁	11.7 $\pm$ 2.65	11.8 $\pm$ 2.63
身高/cm	148.9 $\pm$ 16.9	146.5 $\pm$ 14.0
体重/kg	43.5 $\pm$ 15.9	40.5 $\pm$ 12.8
BMI/kg $\cdot$ m ⁻²	19.0 $\pm$ 3.9	18.4 $\pm$ 3.4
肥胖/%	10.0	5.9
超重/%	24.4	17.5



横坐标为年龄,纵坐标为同一年龄不同乳房发育分期所占的百分比;曲线1~5分别代表不同乳房发育期B1~B5。

图1 不同年龄组女孩乳房不同Tanner程度比例

Fig. 1 Percentage of breast development at different ages in girls



横坐标为年龄,纵坐标为同一年龄不同睾丸发育分期所占百分比;曲线1~5分别代表不同睾丸发育期G1~G5。

图2 不同年龄组男孩睾丸不同Tanner程度比例

Fig. 2 Percentage of testis development at different ages in boys

2.2.2 第二性征发育的中位年龄 女孩乳房发育及男孩睾丸发育至不同水平的中位年龄(95%可信区间,95% CI)及各百分位年龄,分别见表2。

2.3 性早熟状况

2.3.1 共有80例患儿符合性早熟诊断标准,占0.43%。其中女孩性早熟43例,其发生率为0.48%,男孩性早熟37例,发生率为0.38%。性早熟儿童与同年龄段的儿童BMI,腰围、腰臀比比较见表3。计算儿童BMI的SD值后可见女孩性早熟患儿较正常女孩值要高,存在统计学差异($P < 0.05$)。而男孩性早熟患儿SD值虽然较正常男孩值要高,但没有统计

学差异($P = 0.19$)。性早熟儿童比正常儿童腰臀比高,均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3.2 不同地区性早熟比较 以北京、天津作为北部地区代表,杭州、上海作为华东地区代表,重庆、南宁作为西南地区代表,其性早熟患病率分别为:北部地区总体:0.736%,女孩0.825%,男孩0.653%。华东地区总体:0.328%,女孩0.570%,男孩0.130%。西南地区总体:0.282%,女孩0.125%,男孩0.440%。不同地区性早熟儿童的比较见表4、表5。性早熟北部地区患病率最高,西南地区最低,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。北部、华东地区女孩性早熟患病率超过男孩,但西南地区男孩性早熟患病率超过女孩($P < 0.05$)。三个地区女孩性早熟的发病年龄没有差异,男孩性早熟华东地区发病年龄偏早,与其余两地患儿比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。三个地区性早熟患儿BMI、腰围、腰臀比比较均无统计学差异。

3 讨论

随着社会经济的快速发展,世界范围内女孩的青春发育呈现出年代提前的趋势,而关于男孩青春发育是否提前的结论尚不一致。我国首次对九大城

表 2 女孩乳房发育及男孩睾丸发育至不同水平的各百分位年龄**Table 2** Ages of attainment of different pubertal stages according to probit analysis for selected percentiles of girls and boys(95% CI)

第二性征	百分位年龄/岁				
	P3	P25	P50(95% CI)	P75	P97
女孩乳房发育					
B2	6.83	8.72	9.69(9.63~9.75)	10.67	12.42
B3	8.27	10.40	11.59(11.53~11.66)	12.78	14.92
B4~5	9.39	12.09	13.59(13.52~13.67)	15.10	17.80
男孩睾丸发育					
G2	8.60	10.30	11.25(11.19~11.30)	12.19	13.89
G3	10.09	12.02	13.10(13.04~13.15)	14.18	16.11
G4~5	11.04	14.42	16.32(16.14~16.51)	18.21	21.59

表 3 性早熟儿童与同年龄段的儿童¹BMI、腰围、腰臀比比较**Table 3** The comparison of BMI, waist circumference and waist-hip ratio between the precocious puberty children and normal children of the same age ($\bar{x} \pm s$)

	男孩性早熟	正常男孩	<i>t</i>	<i>P</i>	女孩性早熟	正常女孩	<i>t</i>	<i>P</i>
BMI/kg·m ⁻²	17.6±3.9	18.9±3.8	2.11	0.03	18.2±2.8	18.4±3.9	0.38	0.702
BMI/SD	0.20±1.0	0.01±0.9	-1.3	0.19	0.37±0.5	0.02±0.9	-4.41	<0.05
腰围/cm	64.9±11.4	60.0±7.9	3.73	<0.05	60.6±7.5	61.6±9.3	0.89	0.38
腰臀比/%	0.86±0.1	0.84±0.1	-2.03	0.04	0.86±0.1	0.80±0.2	-4.75	<0.05

同年龄段儿童指:本次调查中≥6岁且<8岁的正常女童及≥6岁且<9岁的正常男童。

表 4 不同地区女孩性早熟儿童的比较**Table 4** The comparison of the precocious puberty girls in different regions ($\bar{x} \pm s$)

地区	年龄/岁	BMI/kg·m ⁻²	BMI/SD	腰围/cm	腰臀比/%
北部	7.4±0.12	18.7±0.6	0.45±0.1	61.6±1.7	0.87±0.01
华东	7.4±0.13	18.1±0.7	0.35±0.1	59.9±1.8	0.84±0.01
西南	7.2±0.27	16.2±1.3	0.26±0.2	58.5±3.8	0.86±0.03

表 5 不同地区男孩性早熟儿童的比较**Table 5** The comparison of the precocious puberty boys in different regions ($\bar{x} \pm s$)

地区	年龄/岁	BMI/kg·m ⁻²	BMI/SD	腰围/cm	腰臀比/%
北部	8.3±0.15	18.5±0.7	0.50±0.2	62.1±1.8	0.86±0.01
华东	7.4±0.28	16.8±1.4	0.00±0.4	56.5±3.5	0.83±0.02
西南	8.4±0.17	16.7±0.8	-0.10±0.2	58.6±2.1	0.87±0.01

市儿童青少年性发育大规模的调查认为当今中国女孩及男孩性成熟年龄呈年代提前趋势^[1-2]。本研究提示女孩呈现乳房发育 B2 的中位年龄

是 9.69(95% CI:9.63~9.75) 岁,以达到 G2 为标志的男孩青春期启动的中位年龄为 11.25(95% CI:11.19~11.30) 岁,与首次大规模调

查女孩乳房发育 B2 期的中位年龄 9.20 (95% CI: 9.06 ~ 9.32) 岁^[2] 及男孩睾丸 G2 期的中位年龄 10.55 (95% CI: 10.27 ~ 10.79) 岁^[1] 相比较均落后,考虑可能与首次大规模调查以经济较发达的城区为主,由于性发育受经济发展、儿童营养状况、环境因素等影响有关,因此,本研究考虑了城市及城乡结合地区等,更具有代表性。

性早熟是一种以性成熟提前出现为特征的女性发育异常,影响儿童的正常生长发育和社会心理健康^[5],越来越受到社会的关注。但青春期发育提前与性早熟不同,是正常的发育过程。随着目前儿童的青春期发育有整体提前的趋势, Lawson Wilkins 儿科内分泌学会认为现行按 8 岁前乳房发育诊断女孩性早熟的标准已经过时:白人女孩在 7 岁或非洲裔女孩在 6 岁前出现乳房发育和(或)阴毛发育者需进一步检查,男孩性早熟诊断标准暂不变^[6]。而根据我国首次对九大城市儿童青少年性发育大规模的调查结果显示按现行性早熟标准不论男女均有超过 10% 的儿童被过度诊断^[1-2]。但是本研究显示女孩 8 岁组以前出现乳房发育的比例为 2.91%, 男孩 9 岁以前出现睾丸发育的比例为 1.74%, 均小于同龄儿童的 3%, 提示目前的性早熟诊断标准适合于评估调查地区的儿童性早熟状况。因此,进一步对儿童青春发育的纵向研究对于评估现行标准是否适于作为中国人群性早熟的界定年龄以及建立适合我国人群的性早熟诊断标准有着重要意义。

本次研究显示 6 大省市的性早熟患病率为 0.43%, 总体而言,女孩发病率略高。有地区差异,以北京、天津地区为代表的北部地区较以重庆、南宁为代表的西南地区患病率高,华东地区男孩性早熟发病年龄明显提前。这些差异考虑与不同地区经济发展、生活环境、大气环境、饮食习惯等因素有关^[7-8]。结合北部、华东地区经济相对发达,提示经济发达地区较欠发达地区儿童更易出现性早熟。西南地区男性性早熟患病率高于女性,由于男性 60% ~ 80% 患者为器质性疾病,提示虽然西南地区性早熟患病率低,但一旦发生往往有器质性疾病,需要高度警惕。而不同地区的性早熟患儿其 BMI、腰围、腰臀比

比较并无明显的差异。

营养状况是影响性发育的重要因素,而性早熟患儿多同时存在营养过剩。因此,儿童肥胖与性早熟之间可能存在的某种联系一直是研究的热点。Biro 等^[9]研究发女性早熟女童其体重、腰围、臀围较正常性发育儿童要大。同时国内外多个研究显示肥胖使女童性发育提前^[10-13]。肥胖对男童性发育的影响尚存在争议^[14]。部分研究认为肥胖儿童存在性发育落后^[15-16],而一些研究认为男性性发育提前与肥胖有关^[17-18]。本研究显示性早熟患儿,不论男女,其 BMI 的 SD 值和/或腰臀比均较正常同龄儿童高,而 BMI 与青少年皮下脂肪以及总的体脂含量明显相关,是判断儿童青少年肥胖的良好指标,同时腰臀比也是判定中心性肥胖、反应血脂状况的重要指标,从而显示肥胖与性早熟之间存在正性关联,与 Buyken 等^[18]研究相一致。

目前认为肥胖与性发育之间的联系可能与瘦素有关。瘦素由脂肪组织分泌,其受体位于下丘脑和垂体前叶的促性腺细胞中。在下丘脑部位,瘦素通过加速促性腺激素释放激素分泌对下丘脑-垂体-性腺轴有直接影响。研究认为瘦素在儿童青春期前及青春期早期水平较高^[19-20]。对 8 个男孩的纵向研究发现青春期开始时瘦素水平达最高峰,认为瘦素是男孩青春期启动的重要信号^[21]。而肥胖儿童中瘦素水平较高,由此推测高 BMI 的儿童瘦素水平较高,因而青春期提前。

本研究存在不足之处在于未对女孩初潮、男孩遗精进行统计分析,使得性发育研究不够完善。同时本次调查为横断面研究,不能获得不同阶段青春发育进程的相关信息,也不能得出肥胖与性早熟之前的因果关系。以 BMI、腰臀比判断超重、肥胖存在一定的局限性,尤其作为反映男孩体脂含量的指标时可能存在误导。因此需要进一步的纵向调查研究,寻找更好的反应体脂与性早熟关联的指标,并对瘦素等相关激素进行检测来完善。

References:

- [1] THE PUBERTAL STUDY GROUP OF THE SUBSPECIALTY GROUP OF ENDOCRINOLOGIC,

- HEREDITARY AND METABOLIC DISEASES, SOCIETY OF PEDIATRICS, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION(中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组青春发育调查研究协作组). Testis volume, pubic hair development and spermarcheal age in urban Chinese boys [J]. **Chinese Journal of Pediatrics** (中华儿科杂志), 2010, 48: 418-424. (in Chinese)
- [2] THE PUBERTAL STUDY GROUP OF THE SUBSPECIALTY GROUP OF ENDOCRINOLOGIC, HEREDITARY AND METABOLIC DISEASES, SOCIETY OF PEDIATRICS, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION(中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组青春发育调查研究协作组). Secondary sexual characteristics and menses in urban Chinese girls [J]. **Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism** (中华内分泌代谢杂志), 2010, 26: 669-675. (in Chinese)
- [3] LI Hui, JI Chengye, ZONG Xin'nan, et al(李辉, 季成叶, 宗心南, 等). Body mass index growth curves for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years [J]. **Chinese Journal of Pediatrics** (中华儿科杂志), 2009, 47: 493-498. (in Chinese)
- [4] MINISTRY OF HEALTH OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA(中华人民共和国卫生部). The precocious puberty clinics Guide (Trial) [J]. **Chinese Journal of Child Health Care** (中国儿童保健杂志), 2011, 19: 390-392. (in Chinese)
- [5] ZHENG Fei, ZHU Hong, JIANG Youjun, et al(郑斐, 朱红, 蒋优君, 等). Psychological behavior of girls with idiopathic central precocious puberty before and after treatment with gonadotropin-releasing hormone analogue [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报: 医学版), 2008, 37(3): 289-294. (in Chinese)
- [6] 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.
- [7] YANG Yu, HUANG Hui, YANG Li, et al(杨玉, 黄慧, 杨利, 等). Analysis on epidemiological characteristics and related risk factors of precocious puberty among children [J]. **Maternal & Child Health Care of China** (中国妇幼保健), 2011, 26: 4713-4716. (in Chinese)
- [8] KE Jiang-wei(柯江维). The progress of precocious puberty and risk factors of precocious puberty [J]. **Experimental and Laboratory Medicine** (实验与检验医学), 2012, 6: 243-247. (in Chinese)
- [9] BIRO F M, McMAHON R P, Striegel-Moore R, et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents; The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study [J]. **J Pediatr**, 2001, 138: 636-643.
- [10] Al-Awadhi N, Al-Kandari N, Al-Hasan T, et al. Age at menarche and its relationship to body mass index among adolescent girls in Kuwait [J]. **BMC Public Health**, 2013, 12: 13-29.
- [11] ROSENFELD R L, LIPTON R B, DRUM M L. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index [J]. **Pediatrics**, 2009, 123: 84-88.
- [12] WRONKA I. Association between BMI and age at menarche in girls from different socio-economic groups [J]. **Anthropol Anz**, 2010, 68: 43-52.
- [13] WANG Xiaojuan, LOU Xiaomin(王晓娟, 娄晓民). A Study on the Change of Puberty-associated Hormones in Obese Girls [J]. **Henan Journal of Preventive Medicine** (河南预防医学杂志), 2007, 18: 89-90, 116. (in Chinese)
- [14] DE LEONIBUS C, MARCOVECCHIO M L, CHIARELLI F. Update on statural growth and pubertal development in obese children [J]. **Pediatr Rep**, 2012, 4: e35.
- [15] WANG Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls [J]. **Pediatrics**, 2002, 110: 903-910.
- [16] LEE J M, KACIROTI N, APPUGLIESE D, et al. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys [J]. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, 2010, 164: 139-144.
- [17] SØRENSEN K, AKSGLAED L, PETERSEN J H, et al. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2010, 95: 263-270.

(下转第410页)

- reveals elevated brain hexosamine [J]. **Eur J Paediatr Neurol**, 2008, 12(1):56-60.
- [31] CHAMOLES N A, BLANCO M, GAGGIOLI D, et al. Tay-Sachs and Sandhoff diseases: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards [J]. **Clin Chim Acta**, 2002, 318(1-2):133-137.
- [32] ZAMPIERI S, FILOCAMO M, BURATTI E, et al. Molecular and functional analysis of the HEXB gene in Italian patients affected with Sandhoff disease: identification of six novel alleles [J]. **Neurogenetics**, 2009, 10(1):49-58.
- [33] YOSHIZAWA T, KOHNO Y, NISSATO S, et al. Compound heterozygosity with two novel mutations in the HEXB gene produces adult Sandhoff disease presenting as a motor neuron disease phenotype [J]. **J Neurol Sci**, 2002, 195(2):129-138.
- [34] WANG S Z, CACH N-GONZ LEZ M B, STEIN P E, et al. A novel HEXB mutation and its structural effects in juvenile Sandhoff disease [J]. **Mol Genet Metab**, 2008, 95(4):236-238.
- [35] TALLAKSEN C M, BERG J E. Miglustat therapy in juvenile Sandhoff disease [J]. **J Inherit Metab Dis**, 2009, 32(Suppl 1):S289-293.
- [36] BATISTA L, MILLER F, CLAVE C, et al. Induced secretion of beta-hexosaminidase by human brain endothelial cells: a novel approach in Sandhoff disease? [J]. **Neurobiol Dis**, 2010, 37(3):656-660.
- [37] GILES L, COOPER A, FOWLER B, et al. First trimester prenatal diagnosis of Sandhoff's disease [J]. **Prenat Diagn**, 1988, 8(3):199-205.
- [38] KAUR M, VERMA I C. Enzyme studies in GM2 gangliosidosis, and their application in prenatal diagnosis [J]. **Indian J Pediatr**, 1995, 62(4):485-489.
- [39] WARNER T G, TURNER M W, TOONE J R, et al. Prenatal diagnosis of infantile GM 2 gangliosidosis type II (Sandhoff disease) by detection of N-acetylglucosaminyl-oligosaccharides in amniotic fluid with high-performance liquid chromatography [J]. **Prenat Diagn**, 1986, 6(6):393-400.

[责任编辑 张荣连]

(上接第 402 页)

- [18] BUYKEN A E, KARAOLIS-DANCKERT N, REMER T. Association of prepubertal body composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers [J]. **Am J Clin Nutr**, 2009, 89:221-230.
- [19] CLAYTON P E, GILL M S, HALL C M, et al. Serum leptin through childhood and adolescence [J]. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 1997, 46:727-733.
- [20] BLUM W F, ENGLARO P, HANITSCH S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997, 82:2904-2910.
- [21] MANTZOROS C S, FLIER J S, ROGOL A D. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys, V: rising leptin levels may signal the onset of puberty [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997, 82:1066-1070.

[责任编辑 张荣连]