

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.34.020

文章编号: 1005-8982(2018)34-0103-05

## 快速进展型中枢性性早熟女性儿童的病情随访标志物分析

冼雄辉<sup>1</sup>, 张龙江<sup>2</sup>, 杨俏文<sup>1</sup>, 尹晓蕾<sup>1</sup>, 麦丽文<sup>3</sup>

[广东省深圳市第六人民医院(南山医院) 1. 儿科, 2. 内分泌科, 3. 检验科, 广东 深圳 518052]

**摘要:** **目的** 探究快速进展型中枢性性早熟(RP-CPP)女性儿童的病情随访标志物。**方法** 回顾性分析2013年6月—2017年6月深圳市第六人民医院收治的108例中枢性性早熟女性儿童的临床资料,所有患儿均经6个月无干预随访,其中66例患儿为RP-CPP,42例患儿为缓慢进展型中枢性性早熟(SP-CPP)。单因素和Logistic多因素分析RP-CPP的相关因素,并比较经6个月无干预随访后两组患儿病情相关指标变化程度。**结果** SP-CPP组与RP-CPP组患者的骨龄与实际发病年龄差值(BA-CA)、黄体生成素基值(LH)、卵泡雌激素基值(FSH)、LH/FSH、胰岛素样生长因子I标准差积分(IGF-I SDS)、黄体生成素峰值/卵泡刺激素峰值(LHP/FSHP)及最大卵泡直径(MFD)差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic多因素分析结果显示,高LH和高IGF-I SDS为RP-CPP发生的危险因素( $P < 0.05$ )。两组患儿随访6个月后,RP-CPP组患儿的身高、 $\Delta BA/\Delta CA$ 、黄体生成素(LH)及卵巢容积的前后差值均高于SP-CPP组患儿,预测成年身高(PAH)差值低于SP-CPP组患儿,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** LH高和IGF-I SDS高为RP-CPP发生的危险因素,可通过监测CPP患儿的身高、 $\Delta BA/\Delta CA$ 、LH、PAH和卵巢容积变化预测患儿病情进展。

**关键词:** 青春期,早熟;快速进展型;缓慢进展型;随访标志物

**中图分类号:** R725.8

**文献标识码:** A

## Follow-up analysis of disease markers in female children with rapidly progressive central precocious puberty

Xiong-hui Xian<sup>1</sup>, Long-jiang Zhang<sup>2</sup>, Qiao-wen Yang<sup>1</sup>, Xiao-lei Ying<sup>1</sup>, Li-wen Mai<sup>3</sup>

[1. Department of Pediatrics, 2. Department of Endocrinology, 3. Clinical Laboratory, Shenzhen Sixth People's Hospital (Nanshan Hospital), Shenzhen, Guangdong 518052, China]

**Abstract: Objective** To investigate the follow-up markers of rapidly progressive central precocious puberty (RP-CPP) in female children. **Methods** The clinical data of 108 female children with precocious puberty in Shenzhen Sixth People's Hospital from June 2013 to June 2017 were analyzed retrospectively. All children were followed up for 6 months without intervention. Among them, 66 cases had RP-CPP, 42 children had slow progressive central precocious puberty (SP-CPP). Univariate and multivariate logistic analyses were used to analyze the related factors of RP-CPP. The changes of disease-related indicators were compared between the two groups of children after 6 months without intervention. **Results** The difference between bone age and actual age of onset (BA-CA), base value of luteinizing hormone (LH), base value of follicular estrogen (FE), LH/FE, standard deviation integral of insulin-like growth factor I (IGF-I SDS), LH peak/follitropin peak, and maximal follicle diameter were different between the SP-CPP and RP-CPP patients ( $P < 0.05$ ). High LH and high IGF-I SDS were the risk factors for RP-CPP

( $P < 0.05$ ). After 6-month follow-up, the differences of height, breast stage,  $\Delta$  BA/  $\Delta$  CA, LH and ovarian volume in the RP-CPP children were significantly greater than those in the SP-CPP children, the difference in the predicted adult height (PAH) in the RP-CPP children was smaller than that in the SP-CPP children ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** High LH and high IGF-I SDS are the risk factors for RP-CPP. The progression of the disease may be predicted by monitoring the changes of height, breast stage,  $\Delta$  BA/  $\Delta$  CA, LH, PAH and ovarian volume in children with CPP.

**Keywords:** puberty; prematurity; rapid progress; slow progress; biomarkers

女孩中枢性性早熟是因下丘脑-垂体-性腺轴被提前激活而导致的, 患儿主要表现为 8 岁前出现第二性征, 且按照发育程序依次进展, 使患儿骨龄提前而影响成年身高, 初潮早现而造成心理负担<sup>[1]</sup>。中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 包括缓慢进展型 (slow progress-CPP, SP-CPP) 和快速进展型 (rapid progress-CPP, RP-CPP) 两种, 但并非所有的患儿均需要治疗, 其中快速进展型性早熟是指女孩在 8 ~ 9 岁期间出现第二性征, 患儿骨龄快速进展, 发育成熟加速, 进而导致初潮早现和成年身高减损, 需要给予针对性治疗。而对于缓慢进展型患儿临床中首先进行密切随访观察<sup>[2-3]</sup>。本研究对 (CPP) 患儿进行 6 个月无干预随访, 对患儿病情进展为 RP-CPP 的相关标志物进行了随访和观察, 以期能为后期临床治疗提供参考, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 6 月至 2017 年 6 月深圳市第六人民医院收治的 108 例 CPP 女性儿童的临床资料。发病年龄为 6 ~ 8 岁, 平均 ( $7.27 \pm 0.59$ ) 岁。平均体重指数 (BMI) 为 ( $16.04 \pm 2.29$ )  $\text{kg/m}^2$ 。

**1.1.1 纳入标准** ①经临床诊断为 CPP 患儿; ②发病年龄  $\leq 8$  岁的患儿; ③初发性早熟患儿; ④临床资料和随访资料均完整的患儿。

**1.1.2 排除标准** ①其他原因所致的继发性 CPP 患儿; ②曾接受过性早熟相关药物治疗的患儿; ③中途失访的患儿。

**1.1.3 RP-CPP 诊断标准<sup>[4]</sup>** ① 6 个月随访期乳房发

育 T 分期进展  $\geq$  I 期; ② 6 个月随访期骨龄变化值 / 年龄变化值 ( $\Delta$  BA/  $\Delta$  CA)  $> 1$  或身高变化值 ( $\Delta$  Ht)  $\geq 4$  cm。符合以上两条条件的患儿为 RP-CPP 组患儿。

### 1.2 方法

回顾性分析患儿的临床资料, 包括发病年龄、BMI、Ht SDS<sub>CA</sub>、靶身高标准差积分 (TH SDS)、BA-CA、PAH、BMI 标准差积分 (BMI SDS)、LH、FSH、LH/FSH、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 标准差积分 (IGFBP3 SDS)、雌二醇 ( $E_2$ )、IGF-I SDS、LHP、FSHP、LHP/FSHP、子宫容积、子宫纵径、卵巢容积、MFD, 单因素和 Logistic 多因素分析 RP-CPP 的相关因素。并比较经 6 个月无干预随访后两组患儿病情相关指标变化程度。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验, 计数资料以例表示, 比较采用  $\chi^2$  检验, 具有统计学意义的相关因素进行多因素 Logistic 回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RP-CPP 相关因素的单因素分析

SP-CPP 组与 RP-CPP 组患者的 BA-CA、LH、FSH、LH/FSH、IGF-I SDS、LHP/FSHP 及 MFD 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 RP-CPP 相关因素的 Logistic 多因素分析

采用向后逐步 Logistic 回归分析, 纳入标准及排除标准为 0.05, 检验水准  $\alpha = 0.05$ , 结果显示: 高 LH

表 1 RP-CPP 相关因素的单因素分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	发病年龄 / 岁	BMI / ( $\text{kg/m}^2$ )	Ht SDS <sub>CA</sub>	THSDS	BA-CA	PAH/cm
SP-CPP 组	42	$7.20 \pm 0.54$	$15.98 \pm 2.21$	$0.96 \pm 0.83$	$-0.15 \pm 0.60$	$1.03 \pm 0.90$	$159.55 \pm 6.91$
RP-CPP 组	66	$7.32 \pm 0.61$	$16.13 \pm 2.33$	$1.05 \pm 0.91$	$-0.17 \pm 0.53$	$1.39 \pm 0.85$	$160.72 \pm 7.15$
$t / \chi^2$ 值		1.767	1.663	1.95	1.712	2.352	1.917
<i>P</i> 值		0.080	0.096	0.054	0.085	0.034	0.066

续表 1

组别	<i>n</i>	BMISDS	LH/ (mu/ml)	FSH/ (mu/ml)	LH/FSH	IGFBP3 SDS	E <sub>2</sub> (pg/ml)	IGF- I SDS
SP-CPP 组	42	0.71 ± 0.66	0.30 ± 0.28	2.95 ± 1.22	0.10 ± 0.05	-0.89 ± 0.62	33.47 ± 7.89	0.50 ± 0.43
RP-CPP 组	66	0.69 ± 0.57	0.71 ± 0.33	3.97 ± 1.31	0.22 ± 0.04	-1.08 ± 0.55	38.58 ± 7.22	1.17 ± 0.98
<i>t</i> 值		1.627	2.559	2.509	1.996	1.629	1.956	2.557
<i>P</i> 值		0.150	0.014	0.021	0.047	0.132	0.052	0.015

  

组别	<i>n</i>	LHP/ (mu/ml)	FSHP/ (mu/ml)	LHP/FSHP	子宫容积 /ml	子宫纵径 /mm	卵巢容积 /ml	MFD/mm
SP-CPP 组	42	12.13 ± 5.10	12.34 ± 3.05	0.77 ± 0.18	1.69 ± 0.39	20.70 ± 4.22	2.37 ± 1.10	4.58 ± 1.75
RP-CPP 组	66	13.18 ± 4.79	12.76 ± 2.20	1.19 ± 0.22	2.01 ± 0.43	20.63 ± 4.01	2.41 ± 1.02	5.41 ± 1.68
<i>t</i> 值		1.897	1.847	3.098	1.646	1.949	1.663	2.059
<i>P</i> 值		0.069	0.074	0.002	0.100	0.055	0.096	0.043

和高 IGF- I SDS 为 RP-CPP 发生的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2、3。

### 2.3 随访指标变化比较

由表 4 可见, 两组患儿随访 6 个月后, RP-CPP

表 2 Logistic 回归方程中自变量、因变量赋值

因素	变量名	赋值说明	因素	变量名	赋值说明
RP-CPP	Y	否 =0; 是 =1	高 FSH	X4	否 =0; 是 =1
高 BA-CA	X1	否 =0; 是 =1	高 LH/FSH	X5	否 =0; 是 =1
高 LH	X2	否 =0; 是 =1	高 LHP/FSHP	X6	否 =0; 是 =1
高 IGF- I SDS	X3	否 =0; 是 =1	高 MFD	X7	否 =0; 是 =1

表 3 RP-CPP 相关因素的 Logistic 多因素分析

因素	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
高 LH	1.301	0.346	14.111	0.001	3.673	2.017	4.812
高 IGF- I SDS	0.833	0.379	4.814	0.028	2.301	2.485	4.128

表 4 随访指标变化比较

组别	<i>n</i>	身高 /cm	乳房分期 (Ⅱ期 / Ⅲ期)	PAH/cm	$\Delta$ BA/ $\Delta$ CA	FSH/ (mu/ml)
SP-CPP 组	42	3.10 ± 0.66	1/1	0.97 ± 2.32	0.77 ± 0.53	0.34 ± 1.53
RP-CPP 组	66	4.31 ± 0.53	7/4	-2.54 ± 1.43	1.89 ± 0.61	0.57 ± 2.33
<i>t</i> / $\chi^2$ 值		2.573	4.997	2.352	2.524	1.767
<i>P</i> 值		0.011	0.040	0.034	0.018	0.080

  

组别	<i>n</i>	LH/ (mu/ml)	IGFBP3SDS	E <sub>2</sub> / (pg/ml)	IGF- I SDS	卵巢容积 /ml	子宫容积 /ml
SP-CPP 组	42	-0.05 ± 0.02	0.00 ± 0.89	7.22 ± 34.52	-0.40 ± 1.65	-0.15 ± 0.87	-0.05 ± 1.10
RP-CPP 组	66	0.37 ± 0.18	-0.10 ± 0.44	3.24 ± 33.87	-0.03 ± 1.42	0.46 ± 1.34	1.71 ± 2.65
<i>t</i> / $\chi^2$ 值		2.858	1.897	1.623	1.939	2.389	1.915
<i>P</i> 值		0.004	0.069	0.162	0.059	0.032	0.067

组患儿的身高、乳房分期、 $\Delta BA/\Delta CA$ 、LH 和卵巢容积的前后差值均高于 SP-CPP 组患儿, PAH 差值低于 SP-CPP 组患儿, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

由于性激素提前分泌, 骨生长板提前暴露雌激素, 雌激素具有促丝裂原作用, 会导致软骨细胞增殖分裂潜能被提前消耗, 进而减损了生长板的生长潜能, 因而 CPP 患儿骨龄提前并发生最终成年身高 (FAH) 减损<sup>[5]</sup>。患儿临床表现主要为骨龄进展加速, 剩余线性生长年限减少, 生长能力降低, 造成患儿成年升高无法达到遗传所赋予的水平, 对 CPP 患儿造成严重的影响。因而近年来早期识别 RP-CPP 患儿在临床中逐渐受到关注, 重视对 RP-CPP 患儿的诊断能够有效提高临床个体化诊疗水平<sup>[6-7]</sup>。但目前临床中对于 RP-CPP 患儿病情随访标志物的研究较少, 且主要集中在对影像学 and 生化指标的评估观察<sup>[8]</sup>。因而本研究对 CPP 患儿进行 6 个月无干预随访, 并对患儿病情进展为 RP-CPP 的相关标志物进行了随访和观察, 以期能为后期临床治疗提供参考。

LH 是由腺垂体嗜碱粒细胞分泌而来, 其产生受到下丘脑促性腺释放激素的控制, 与卵巢的正反馈和负反馈调控也有密切相关性, 女性体内 LH 与 FSH 共同作用以维持卵巢的正常月经周期, 促进黄体形成和排卵<sup>[9]</sup>。因此临床中常对 LH 和 FSH 进行联合检测, 以鉴别女性原发性或继发性闭经, 或者鉴别男性原发性或继发性睾丸功能低下, 同时也广泛应用于对儿童真性或假性早熟的鉴别<sup>[10]</sup>。胰岛素样生长因子是能够促进细胞分化、增殖及个体生长发育的细胞增殖调控因子, 包括 IGF- I 和 IGF- II 两种<sup>[11]</sup>。本研究中 Logistic 多因素分析结果显示, 高 LH 和高 IGF- I SDS 为 RP-CPP 发生的危险因素。RP-CPP 患儿随着病情的进展其清晨空腹静脉血中 FSH 和 LH 的脉冲强度显著增强, 且基于青春期进展中 LH 增高显著, 因而对于 CPP 患儿的病情进展趋势判断以 LH 为预测指标更具有客观性, 因此当血 LH  $\geq 0.52$  mu/ml 时需要高度检测患儿是否进展为 RP-CPP<sup>[12]</sup>。同时, 人体青春期线性生长激素与 GH-IGF- I 有密切的相关性, 这是由于青春期内分泌类固醇激素的分泌增加能够对 IGF- I 和 GH 的合成与分泌产生促进作用, 进而促进青春期升高的快速增长, 这与快速进展型 CPP

患儿表征类似, 因此 IGF- I 水平越高反映 CPP 患儿的病情进展越快<sup>[13]</sup>。且根据已有研究<sup>[14]</sup>, 当 IGF- I SDS  $\geq 0.35$  可以作为诊断快速进展型 CPP 的确切值。同时对两组患儿随访 6 个月后发现, RP-CPP 组患儿的身高、 $\Delta BA/\Delta CA$ 、LH 和卵巢容积的前后差值均高于 SP-CPP 组患儿, PAH 差值低于 SP-CPP 组患儿, 差异有统计学意义。这一结果说明快速进展型 CPP 患儿中雌二醇和血 Gn 的靶器官效应较为显著, 这与 CPP 患儿快速进展的病理生理机制相符合<sup>[15]</sup>。因而上述几项指标可以作为 CPP 患儿病情进展的随访标志物。

综上所述, LH 高和 IGF- I SDS 高为 RP-CPP 发生的危险因素, 可通过监测 CPP 患儿的身高、 $\Delta BA/\Delta CA$ 、LH、PAH 和卵巢容积变化预测患儿病情进展。并对 RP-CPP 患儿进行积极的针对性治疗, 减轻其青春早发育的临床症状, 缓解其对患儿生长和心理等方面带来的不良影响, 改善患儿成年身高。

### 参考文献:

- [1] ALIKASIFOGLU, AYFER, VURALLI, DOGUS, GONC, E. NAZLI, et al. Changing etiological trends in male precocious puberty: evaluation of 100 cases with central precocious puberty over the last decade[J]. *Hormone Research in Paediatrics*, 2015, 83(5): 340-344.
- [2] 胡盼, 刘建忠, 林连美, 等. 儿童性早熟中医辨证用药研究[J]. *世界中医药*, 2016, 11(8): 1602-1605.
- [3] YANG Y U, XIONG, X Y, YANG L I, et al. Testing of kisspeptin levels in girls with idiopathic central precocious puberty and its significance[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015, 9(6): 2369-2373.
- [4] 陈秋莉, 苏喆, 李燕虹, 等. GnRHa 治疗对中枢性性早熟和快速进展型早发育女孩体重指数的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(8): 690-695.
- [5] 刘亚军, 庞敏, 黄丽敏, 等. 促性腺激素释放激素类似物联合司坦唑醇对特发性中枢性性早熟女性患儿的身高影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(34): 86-89.
- [6] 赵黎, 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.
- [7] PELTEK-KENDIRCI H N, AĞLADIOĞLU S Y, ÖNDER A, et al. Effects of GnRH analogue treatment on anterior pituitary hormones in children with central precocious puberty[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 2015, 28(9/10): 1145-1151.
- [8] 陈秋莉, 李燕虹, 陈红珊, 等. 早初潮及 GnRHa 治疗对月经规律性的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 11(9): 774-777.
- [9] 蔡艳悦, 黄筱絃. 激素替代疗法治疗围绝经期综合征患者效果

- 及对血清雌二醇、卵泡刺激素、黄体生成素的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(31): 5396-5398.
- [10] 周雪莲, 傅君芬, 金菊花, 等. 肥胖对中枢性性早熟女童 GnRH 激发试验促黄体生成素峰值及相关激素的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 763-768.
- [11] 葛青玮, 朱志颖. 血清 LH 峰值、IGF-1 和 IGF-BP3 水平在特发性中枢性性早熟中的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(24): 2072-2074.
- [12] 王雪梅, 王芳, 鲜红, 等. 基础卵泡刺激素 / 黄体生成素值预测不同年龄患者体外受精 / 卵泡浆内单精子注射助孕结局的价值[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(11): 31-33.
- [13] 欧阳力雪, 杨凡. 基础血清黄体生成素水平对女孩中枢性性早熟诊断价值的探讨[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 729-733.
- [14] 白红玲, 刘戈力. 胰岛素样生长因子-1 在儿童性早熟中的诊断价值[J]. 2016(9): 70-71.
- [15] 王彩云. 性早熟儿童体内瘦素与性激素水平的变化及其相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(11): 2382-2384.

(张西倩 编辑)

## 《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN1005-8982/CN43-1225/R, 旬刊, 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊(RCCSE)(A-)及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国内外多个检索系统收录, 公开发行。本刊是中华人民共和国教育部主管的综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办, 湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要(具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站(www.zgxdyx.com)查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

### 投稿细则

1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。	6. 所有栏目需附关键词 3 ~ 5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。
2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语(此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。	7. 照片、图片(黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向(上、下)。
3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。	8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者. 文题. 刊名, 年, 卷(期): 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者. 书名. 版次. 出版社: 出版社, 年份: 起止页码.; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制[J]. 中国医学工程, 1998, 8(11): 3-5. 英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329.
4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全(每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。	9. 综述第一作者须有副高以上职称证明(参考文献 35 条以上)。
5. 栏目对中英文摘要的要求: 论著、临床论著、新进展研究需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200 ~ 500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。	10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。