

基于rs-fMRI探究中枢性性早熟女童海马全脑功能连接的异常改变

岳丽阳*, 王 苇#

扬州大学附属医院影像科, 江苏 扬州

收稿日期: 2026年4月22日; 录用日期: 2026年5月16日; 发布日期: 2026年5月26日

摘要

目的: 探究中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)女童两侧海马的全脑功能连接(functional connectivity, FC)。材料与方法: 收集2023年9月至2025年2月扬州大学附属医院儿科确诊的59例CPP女童的静息态功能磁共振(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)数据与临床资料, 并以中国彩巢计划(the Chinese Color Nest Project, CCNP)数据库中获取的54例正常发育(typically developing, TD)女童的rs-fMRI数据作为对照, 经ComBat协调方法消除站点差异后, 采用基于种子点的rs-fMRI FC算法, 以两侧海马作为种子点, 计算其与全脑的FC, 使用双样本t检验分析两组数据的差异, 采用Spearman相关性分析研究差异脑区的FC与性激素的关系。结果: 与TD组相比, CPP女童两侧海马与多个脑区的FC值均表现为增高。具体表现为: (1) 以左侧海马为种子点, CPP组FC显著增加的脑区包括右顶上回、左中央后回、左内侧和旁扣带回($P_{FDR} < 0.05$); (2) 以右侧海马为种子点, CPP组FC显著增加的脑区包括左内侧额上回、双侧枕中回、右距状裂周围皮层、左背外侧额上回、右颞下回、左顶上回($P_{FDR} < 0.05$); 此外, 右侧海马与左侧枕中回、右侧距状裂周围皮层的FC与FSH基线呈正相关, 与右内侧额上回之间的FC与FSH峰值呈正相关。结论: CPP女童双侧海马全脑功能连接显著异常, 且与临床表现及FSH水平正相关。情感记忆系统与多个功能网络普遍连接增强, 可能反映过早性激素暴露对脑发育的加速效应, 符合皮质-边缘发育不协调理论。这为理解CPP女童情绪与认知特征提供了神经影像学依据及干预新视角。

关键词

中枢性性早熟, 磁共振成像, 静息态功能磁共振成像, 功能连接

Abnormal Whole-Brain Functional Connectivity of the Hippocampus in Girls with Central Precocious Puberty: A rs-fMRI Study

*第一作者。

#通讯作者。

Liyang Yue*, Wei Wang#

Department of Radiology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

Received: April 22, 2026; accepted: May 16, 2026; published: May 26, 2026

Abstract

Objective: To explore the whole-brain functional connectivity (FC) of the bilateral hippocampi in girls with central precocious puberty (CPP). **Materials and Methods:** This study collected rs-fMRI data and clinical data from 59 girls with CPP in the Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yangzhou University, from September 2023 to February 2025. The rs-fMRI data of 54 TD girls retrieved from the Chinese Color Nest Project (CCNP) database were used as controls. After using the ComBat harmonization method to eliminate the site differences, a seed-based rs-fMRI FC algorithm was employed, using the bilateral hippocampi as seeds to calculate their FC with the whole brain. Two-sample t-test was performed to analyse the differences between the two groups. Spearman correlation analysis was used to investigate the relationships between FC values and sex hormone levels. **Results:** Compared with the TD group, CPP girls showed increased FC between the bilateral hippocampi and multiple brain regions. Specifically: (1) Left hippocampus seed: increased FC in SPG.R, PoCG.L and DCG.L ($P_{FDR} < 0.05$). (2) Right hippocampus seed: increased FC in SFGmed.L, bilateral MOG, CAL.R, SFGdor.L, ITG.R and SPG.L ($P_{FDR} < 0.05$). Furthermore, the FC between the right hippocampus and MOG.L, CAL.R was positively correlated with baseline FSH levels. The FC between the right hippocampus and SFGmed.L was positively correlated with peak FSH levels. **Conclusions:** Girls with CPP exhibit significant abnormalities in the whole-brain functional connectivity of the bilateral hippocampi, which are positively correlated with FSH levels. The widespread enhanced connectivity between the affective memory system and multiple functional networks may reflect an accelerating effect of premature sex hormone exposure on brain development, consistent with the theory of corticolimbic developmental incoordination. This provides a neuroimaging basis for understanding the emotional and cognitive characteristics of girls with CPP and offers new perspectives for intervention.

Keywords

Central Precocious Puberty, MRI, Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging, Functional Connectivity

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中枢性性早熟(Central precocious puberty, CPP)近年来发病率明显提高, 是一种常见的儿童内分泌疾病[1], 发病机制为下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)轴功能提前启动, 导致促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌增加, 促使性腺发育并分泌性激素, 好发于女童[2]。进而引起儿童内外生殖器官及第二性征的提前发育。若未及时规范干预, CPP 可导致骨龄加速、骨骼提前闭合、影响成年身高[3]; 并引发焦虑、抑郁、恐惧、自卑等情绪[4], 长期心理问题与精神疾病风险增加相关, 建议 CPP 儿童的监护者应警惕精神症状出现, 及早启动精神科护理[5]。

青春期内分泌激素释放驱动身体与性发育。同时也是大脑结构功能进行“重组”的关键时期, 性激素通过作用于大脑中广泛分布的受体, 调节神经传递, 影响突触可塑性、髓鞘形成以及神经突的生长[6]。因此, 在关键的发育期暴露于性激素, 不仅可能引发对大脑结构的永久改变, 还可能产生激活性效应, 特定行为相关靶细胞进行暂时修饰效应[7]。

经典的神经发育模型指出, 边缘系统发育相对超前、皮质成熟相对滞后的皮质-边缘发育不匹配的模式[8]。性激素受体在边缘区域如海马的密度最高, 而在皮质区域的密度相对较低[9]。作为大脑边缘系统的关键区域, 海马参与人脑情感调节、应激和记忆形成等作用, 因为其在情景记忆和社交功能中扮演关键角色, 海马的功能或结构变化可能导致这些功能出现障碍[10]。正常青春期是海马可塑性的关键时期, 在青春期前期扰乱正常海马形成, 也可能对其他脑区和认知功能产生长期影响[11]。

rs-fMRI 可结合不同的分析方法非侵入性研究大脑结构的和功能变化, 随着性早熟近几年发病率提升, 相关研究日益增多, 现有研究表明, HPG 轴的过早激活和青春期激素波动会影响 CPP 女童脑结构和功能, 特别是那些参与认知和情绪调节的区域[12]-[15]。然而, 迄今为止, 关于 HPG 轴过早激活影响 CPP 患儿皮质边缘发育的研究仍然较少, 需要更多的研究来进一步探索这些结果。因此我们假设: 比同龄人更早进入青春期的性早熟患儿, 其性激素的异常升高会加剧皮质边缘不匹配。本研究基于种子点的功能连接方法, 以两侧海马体为种子点计算其与全脑的 FC, 旨在揭示 CPP 女童性激素水平提前升高对患儿皮质边缘发育的影响机制, 及其与临床特征的关系。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

研究收集了 2023 年 9 月至 2025 年 2 月扬州大学附属医院儿科收治的 74 名表现出乳房发育、月经初潮等第二性腺发育的疑似性早熟女童的影像学及临床资料。根据下述诊断和排除标准, 其中 64 例确诊为 CPP 的女童最终被纳入分析。

在 GnRH 类药物治疗前, 常规进行以下诊断评估: 由儿科内分泌专家采用 Tanner 法评估青春期阶段; 行盆腔超声检查评估性腺发育; 采用 Greulich 与 Pyle 图谱评估骨龄; 行头颅及垂体 MRI 排除垂体或其它器质性病变; 最后通过金标准 GnRH 激发试验测定激素水平, 判断患儿是否符合诊断标准。

CPP 纳入标准如下: (1) 汉族, 右利手, 年龄为 6~11 岁; (2) 第二性征提前出现, 并按照正常发育程序进展: 女童在 7.5 岁前出现性发育, 女童进入 Tanner BII 期或 10 岁之前月经初潮; (3) 性腺发育: 单侧卵巢容积 $\geq 1\sim 3$ ml 并可见多个直径 ≥ 4 mm 的卵泡, 可认为卵巢已进入青春发育状态; 子宫长度 $> 3.4\sim 4$ cm 可认为已进入青春发育状态, 可见子宫内膜影提示雌激素呈有意义的升高。同时通过超声排除卵巢病变如肿瘤等; (4) 基础性激素测定: LH 有筛查意义, 如 $LH < 0.1$ IU/L 提示未有中枢性青春发动, $LH > 3.3\sim 5.0$ IU/L 可肯定已有中枢性发动。凭基础值不能确诊时需进行激发试验; (5) 促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验: 方法: 以 GnRH $2.5\sim 3.0$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最大剂量 100 μg)皮下或静脉注射, 于注射的 0、30、60 和 90 min 测定 LH 和 FSH 水平。采用化学发光法测定, 激发峰值 $LH > 3.3\sim 5.0$ IU/L 是判断真性发育界点, 同时 LH/FSH 比值 > 0.6 时可诊断为中枢性性早熟; (6) 骨龄超越实际年龄 1 年以上; (7) 垂体、丘脑及全脑的 MRI 检查无颅内器质性病变。

从中国彩巢计划(the Chinese Color Nest Project, CCNP)数据库中选取 55 例年龄匹配的正常发育女童。CCNP 已获得中国科学院心理研究所伦理审查委员会批准(伦理审批号: H18017)。在开展研究之前, 已从所有参与者及其法定监护人处取得书面知情同意[16]。

纳入标准如下: (1) 汉族, 右利手, 年龄为 6~11 岁; (2) 处于正常发育阶段; (3) 经过 MRI 检查无

颅内器质性病变; (4) 接受常规体格检查和神经系统检查身体健康。

所有受试者排除标准: (1) 金属植入物, 幽闭恐惧症; (2) 既往有脑外伤; (3) 其他心血管, 代谢、神经疾病。

2.2. MRI 数据采集方案

采用 GE MR750W 3.0T 超导型 MRI 扫描仪, 检查序列参数: (1) T1 结构像(3D 优化磁化制备的快速梯度回波序列): TR = 2530 ms, TE = 2.98 ms, TI = 1100 ms, 翻转角 = 8° , FOV = $256 \times 256 \text{ mm}^2$, 采集矩阵 = 256×256 ; 层厚: 1 mm; (2) Rest-fMRI (梯度回波 - 平面回波脉冲序列): TR = 2000 ms, TE = 30 ms, 翻转角 = 90° , 层数 = 33, 层厚 = 3.5 mm, 采集矩阵 = 64×64 , FOV = $224 \times 224 \text{ mm}^2$ 。

2.3. rs-fMRI 数据处理

采集的图像使用 MATLAB R2023a 预处理, 配合统计参数映射软件(SPM12)和 rs-fMRI 数据处理助手(DPARSF), 以处理结构和功能图像[17]。功能图像预处理包括: (1) 去除前 10 个时间点; (2) 时间层校正; (3) 头动校正; (4) 空间标准化; (5) 图像平滑; (6) 低通滤波; (7) 去线性漂移; (8) 回归协变量信号。其中头动校正排除了运动平均帧向位移(framewise displacement, FD)大于平均 + $2 \times \text{SD}$ [18]的受试者, 阈值为 0.407 mm。FD 是用 Jenkinson 的相对均方根算法得出的[19], CPP 组的 5 名受试者和对照组的 1 名受试者被排除在外。对于剩下的 113 个数据集, 平均 FD 为 0.094 mm, 标准差(SD)为 0.077 mm。经两样本 t 检验, 两组间平均 FD 差异无统计学意义($P = 0.546$)。功能图像与单个结构图像共同配准时, 因为受试者是儿童而不是成人, 定制组织概率图 TPM 替换为由 Template-O-Matic (TOM 成像研究中心)工具包创建的匹配本实验样本年龄和性别的特制模板。

2.4. 协调程序

使用名为 ComBat 的后验协调统计方法去除不同数据集的副作用, 该方法最初被建议用于基因组研究, 以纠正所谓的批处理效应, 此前已应用于磁共振成像的图像特征, 表明 ComBat 协调技术可缓解多站点神经影像研究中扫描机器间的异质性, 确保统计结果的有效性和可靠性[20]-[23]。

2.5. 种子点的选择及全脑 FC 的计算

基于 AAL 模板, 利用 REST 软件进行选取。定义双侧海马为感兴趣区, 即种子点。这两个种子区将选定的种子区重采样至 $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ 的空间体素大小, 以此作为后续分析的最终模板, 并计算从每个种子点的平均时间序列与大脑其余部分的平均时间序列的皮尔逊相关系数, 继而生成每个受试者的全脑 FC 图。为了提高数据分布的正态性, 通过 Fisher-z 变换将每个受试者的 FC 图转换为 Z 值图。

2.6. 统计学分析

使用 IBM SPSS Statistics 26.0 软件对 CPP 组和 TD 组的临床及人口学资料进行统计分析, $P < 0.05$ 被视为差异具有统计学意义。基于 DPABI 软件模块中的双样本 t 检验比较两组基于种子点的全脑 FC 组间差异, 同时控制年龄和 FD 作为协变量(FDR 校正 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义)。鉴于性激素不完全符合正态分布, 和差异脑区的 FC 值进行 Spearman 相关性分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般统计学资料

排除非 CPP 女童及头动过大的被试后, 本研究共纳入 CPP 组 59 例, TD 组 54 例, 均为右利手, CPP

组和 TD 组在性别、年龄/利手、身高、体重及 BMI 上无统计学差异($P > 0.05$)。详见表 1。

Table 1. Demographic and clinical general data of the two groups

表 1. 两组人口统计学及临床基本资料

	CPP 组 n = 59	TD 组 n = 54	P 值
年龄(岁)	8.07 ± 0.85	7.92 ± 1.12	P > 0.05
性别(男/女)	0/59	0/54	P > 0.05
利手(左/右)	0/59	0/54	P > 0.05
身高(cm)	137.07 ± 7.33	135.72 ± 6.03	P > 0.05
体重(kg)	32.46 ± 7.07	32.96 ± 6.28	P > 0.05
BMI (kg/m ²)	17.20 ± 3.09	17.89 ± 3.18	P > 0.05
雌二醇(pmol/L)	85.79 ± 76.12	/	
基础 LH (mIU/ml)	2.22 ± 2.81	/	
基础 FSH (mIU/ml)	4.65 ± 2.32	/	
LH 峰值(mIU/ml)	22.10 ± 20.74	/	
FSH 峰值(mIU/ml)	19.19 ± 8.00	/	

注: CPP 为中枢性性早熟; TD 为正常发育。

3.2. CPP 组与 TD 组以海马为种子点的全脑 FC 组间差异

3.2.1. 以左侧海马为种子点的全脑 FC 组间差异

以左侧杏仁核为种子点进行全脑 FC 分析, 相对于 TD 组, CPP 组 FC 显著增加的脑区包括右顶上回、左中央后回及左内侧和旁扣带回($P_{FDR} < 0.05$)。详见表 2、图 1。

Table 2. Brain regions with significantly increased FC with the left hippocampus in the CPP group

表 2. CPP 组中与左侧海马 FC 显著增加的脑区

种子点	团簇	脑区(AAL)	t 值	MNI 坐标		
				X	Y	Z
左海马	175	右顶上回	5.59	15	-69	60
	114	左中央后回	4.82	-18	-39	78
	61	左内侧和旁扣带回	6.06	-15	-21	45

注: CPP 为中枢性性早熟; AAL 为自动解剖标记模板; MNI 为蒙利尔神经学研究所。

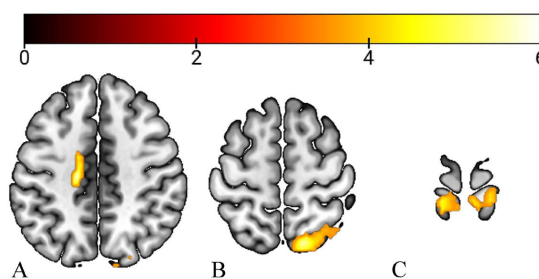


Figure 1. The abnormal brain regions in CPP group when left hippocampus as seed point. A: PoCG.L; B: SPG.R; C: DCG.L

图 1. 以左侧海马为种子点时 CPP 组异常的脑区。A 为左内侧和旁扣带回; B 为右顶上回; C 为左中央后回

3.2.2. 以右侧海马为种子点的全脑 FC 组间差异

以右侧海马为种子点进行全脑 FC 分析, 相对于 TD 组, CPP 组 FC 显著增加的脑区包括左内侧额上回、两侧枕中回、右距状裂周围皮层、左背外侧额上回、右颞下回及左顶上回。(P_{FDR} < 0.05) 详见图 2、表 3。

Table 3. Brain regions with significantly increased FC with the right hippocampus in the CPP group

表 3. CPP 组中与右侧海马 FC 显著增加的脑区

种子点	团簇	脑区(AAL)	t 值	MNI 坐标		
				X	Y	Z
右海马	170	左内侧额上回	5.79	-3	51	42
	163	左枕中回	6.91	-9	-105	3
	139	右枕中回	5.40	48	-81	18
	98	右距状裂周围皮层	5.54	21	-99	3
	50	左背外侧额上回	4.56	-27	51	21
	42	右颞下回	5.21	45	-9	-36
	33	左顶上回	5.79	-18	-48	78

注: FC 为功能连接; AAL 为自动解剖标记模板; MNI 为蒙利尔神经学研究所。

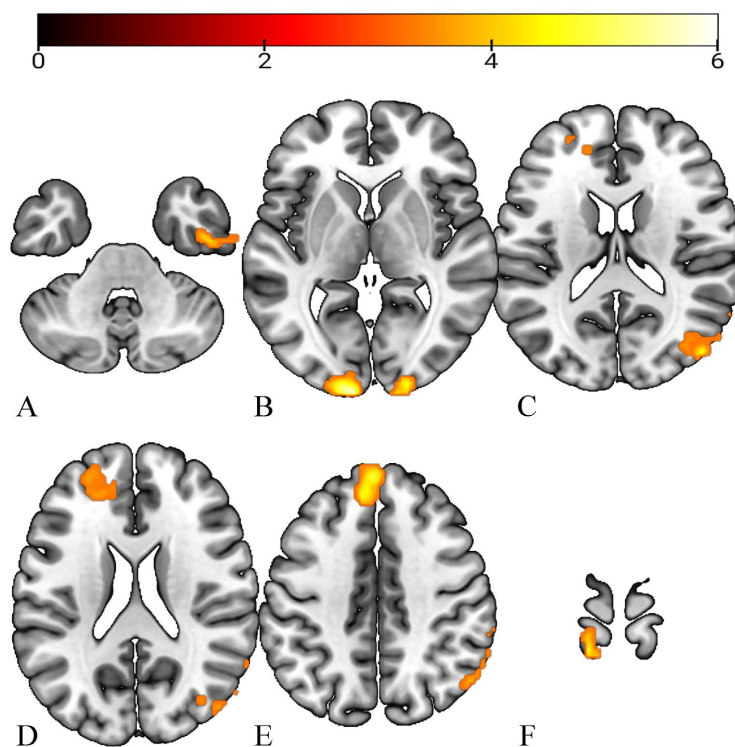


Figure 2. The abnormal brain regions in CPP group when right hippocampus as seed point. A: ITG.R; B: MOG.L/CAL.R; C: MOG.R; D: SFGdor.L; E: SFGmed.L; F: SPG.L

图 2. 以右侧海马为种子点时 CPP 组异常的脑区。A 为右颞下回; B 为左枕中回/右距状裂周围皮层; C 为右枕中回; D 为左背外侧额上回; E 为左内侧额上回; F 为左顶上回

3.3. 相关分析结果

Spearman 相关分析结果显示, 右侧海马与左侧枕中回、右侧距状裂周围皮层的 FC 与 FSH 基线呈正相关($r = 0.280, P = 0.033; r = 0.351, P = 0.007$), 与左内侧额上回之间的 FC 与 FSH 峰值呈正相关($r = 0.275, P = 0.044$)。详见图 3。

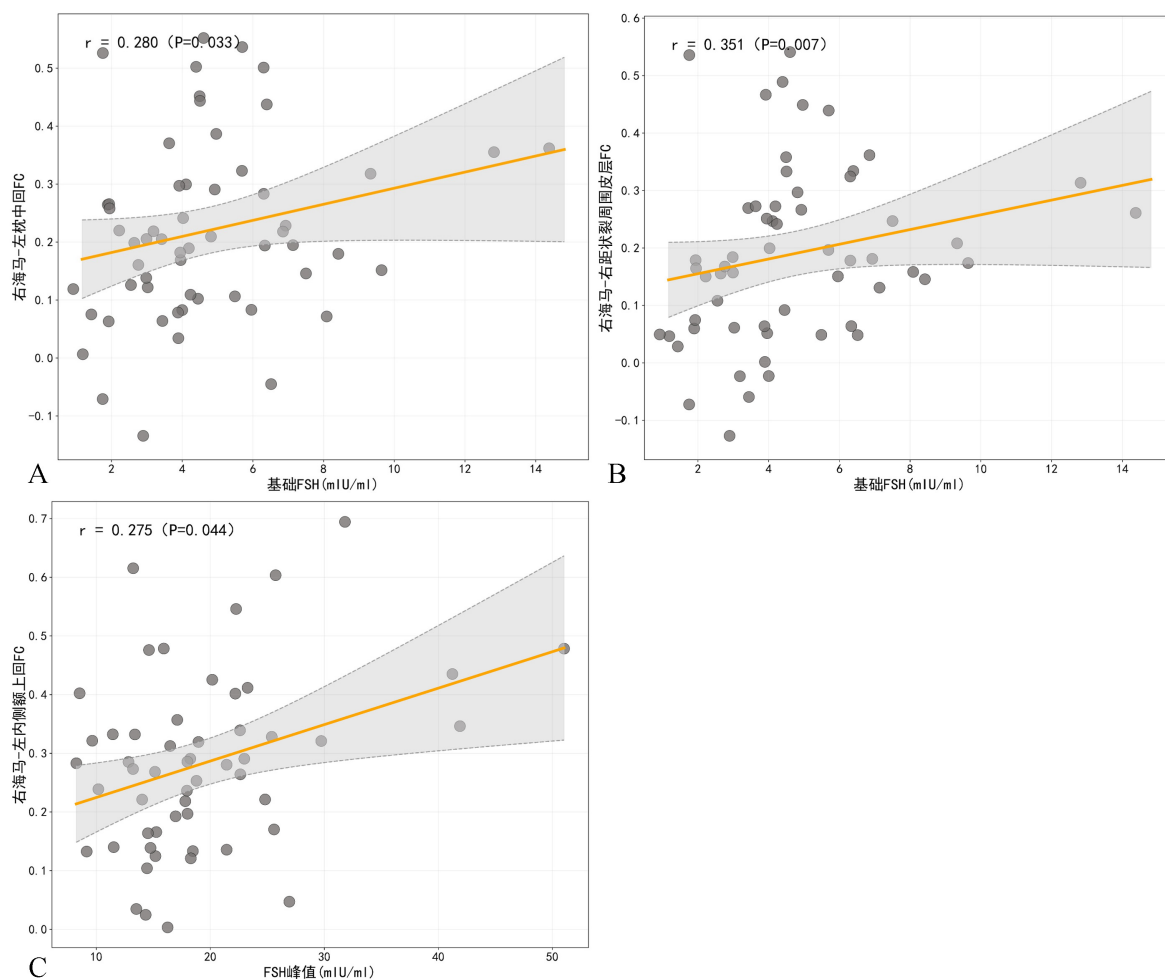


Figure 3. Scatter plots showing the correlation between brain regions and sex hormones with significant differences between the CPP group and the TD group. (A) Right hippocampus-left middle occipital gyrus FC was positively correlated with baseline FSH ($r = 0.280, P = 0.033$); (B) Right hippocampus-right peristriate cortex FC was negatively correlated with baseline FSH ($r = 0.351, P = 0.007$); (C) Right hippocampus-left medial superior frontal gyrus FC was positively correlated with peak FSH ($r = 0.275, P = 0.044$)

图 3. CPP 组与 TD 组之间具有显著差异的脑区与性激素相关性的散点图。(A) 右海马 - 左侧枕中回 FC 与基础 FSH 呈正相关($r = 0.280, P = 0.033$); (B) 右海马 - 右侧距状裂周围皮层 FC 与基础 FSH 呈负相关($r = 0.351, P = 0.007$); (C) 右海马 - 左内侧额上回 FC 与 FSH 峰值呈正相关($r = 0.275, P = 0.044$)

4. 讨论

基于种子点的 FC 分析, 通过研究静息态下两侧海马与全脑的功能连接发现: 与 TD 组相比, CPP 女童在海马与多个脑区的 FC 值均表现为增高。具体而言, 以左海马为种子点的全脑 FC 增高的脑区包括右顶上回、左中央后回及左内侧和旁扣带回。以右侧海马为种子点的全脑 FC 增加的脑区包括左内侧额上回、两侧枕中回、右距状裂周围皮层、左背外侧额上回、右颞下回及左顶上回; 相关分析显示, 部分脑区

之间的 FC 值与 FSH 水平呈正相关。这些为理解 CPP 女童脑区异常的 FC 提供了重要的影像学证据。

情感环路是大脑中负责情绪产生、体验、表达和调节的神经回路, 最早提出的情感环路 Papez 环路[24], 主要环路为: 海马→乳头体(下丘脑)→丘脑前核→扣带回→海马, 该环路被认为是情绪体验和表达的解剖基础。而另一个情感环路 Yakovlev 环路[25]在其基础上额外添加了前额叶、杏仁核和前颞叶, 负责更复杂的社会情绪和动机行为。

本研究中, CPP 女童的海马与情感环路的关键组成部分均呈现显著增高, 直接反映 CPP 女童情感环路内部存在功能协同增强的现象, 这种增强本质上反映了情感环路的异常激活是 CPP 女童情绪易感性升高的神经基础, 为理解 CPP 女童情绪调节能力异常提供了直接影像学证据。

默认模式网络(default mode network, DMN)指在静息状态下, 大脑持续处于激活状态的核心网络, 主要由内侧额上回及内侧和旁扣带回等脑区构成, 参与情景记忆提取、情绪加工、自我内省及社会认知等功能。本研究中, CPP 女童海马与 DMN 核心脑区的 FC 出现增强, 揭示了 DMN 与情绪认知系统之间的功能失调, 这可能与 CPP 女童长期患病易出现情绪问题密切相关。既往研究表明, 后扣带回与海马的异常过度连接可导致社交沟通障碍与情景记忆缺损[26], 且左侧海马与后扣带回的 FC 与记忆表现呈显著负相关[27]; 同时, 抑郁患者海马在 DMN 中表现出更高的中心性, 提示海马是 DMN 中关键的信息整合枢纽[28]。本研究中, 海马与 DMN 的 FC 增强, 正是海马在 DMN 中心性增强的具体体现, 推测过早的性激素暴露使患儿海马存储了大量伴随强烈情绪色彩的记忆, 这些记忆过度激活 DMN, 导致患儿对外界关注过度敏感, 进而增加未来患精神疾病的风险。此外, DMN 功能改变与各类神经精神障碍的社会障碍密切相关[29], 进一步提示 CPP 女童 DMN 与海马的 FC 异常, 可能是其社会认知功能潜在异常的神经前兆。

额叶是大脑中负责高级认知功能和行为调节的重要区域, 对于自上而下的认知控制、情绪行为调控等至关重要[30][31]。本研究中 CPP 女童额叶与边缘系统之间的 FC 增强, 提示自我意识、情感与记忆加工的过度整合, 前额叶是 CPP 女童大脑功能和结构发生改变的重点区域[12][14][15][31], 且额叶可通过调节杏仁核与海马参与焦虑状态下的情绪控制[32], 本质上是大脑对 HPG 轴过早激活的适应性改变。额中回的功能改变可在抑郁患者中介导情绪忽视与抑郁严重程度之间的关系[33][34], 也可作为预测其认知障碍结局的生物标志物[35], 进一步支持了边缘系统与额叶相互作用在信息处理和社交障碍中的重要作用。

颞叶不仅是听觉和语言处理的核心中枢, 还深度参与视觉语言信息的加工, 并在情绪识别、决策制定以及奖励处理等高级神经活动中发挥关键作用[36]-[40], CPP 女童颞下回与海马的 FC 异常, 干扰了听觉信息与情绪的有效传递, 影响患儿对社会线索的正确解读与情绪调节能力, 且颞叶作为社会脑网络核心, 承担着整合外部感觉信息与内部边缘系统情绪信息的重要功能[41], 颞叶结构或功能异常与社会功能障碍密切相关[42], 而 CPP 女童颞叶与边缘系统 FC 异常可能进一步加剧了其情绪调控与社会交往能力的潜在缺陷。

顶叶、视觉皮层与海马的 FC 均呈增强表现, 其中顶上回作为背侧注意网络的核心, 参与注意定向、感觉运动整合等功能[43], 左中央后回同属顶叶, 二者与海马连接的普遍增强提示, 情绪波动更易占据注意力, 使患儿面对自我、身体、社会等情绪刺激时表现出更强的注意偏倚; 双侧枕中回、右距状裂周围皮层等视觉皮层与右侧海马的连接增强, 这种视觉信息加工与情绪记忆之间的关联异常增强, 进而可能导致 CPP 女童情绪调控失衡。

结合既往研究中 FSH 及其受体在海马[44]及动物小脑皮层[45]等脑区的分布, 以及 FSH 水平与脑灰质体积的相关性[46], 提示 FSH 作为 HPG 轴的核心激素, 是大脑结构、功能重构的关键因素[47][48]。本研究发现 FSH 水平与情绪调控关键脑区-海马的 FC 呈正相关, 为性激素驱动脑功能重构提供了直接证据。

在一项正常发育的儿童及青少年研究中[49], 脑功能网络, 包括脑功能的中心性、分离性、效率和整合性通常在青春期标志出现后, 随年龄普遍线性增加。另一项有关儿童、青少年脑功能与年龄变化的研究中[50], 发现皮层与皮层、皮层下之间的 FC, 绝大部分也表现出随年龄增加的线性趋势, 而本研究中, 比正常儿童提早进入青春期的 CPP 女童, 同样表现出了脑区间 FC 的增加。表明多个脑区间 FC 增强, 可能反映过早性激素暴露对脑发育的加速效应。

目前的研究首次研究了 HPG 轴的过早激活对 CPP 女童大脑皮质边缘发育的影响机制, 因此只是该领域的一个开始。未来的工作, 包括更大的样本量和更长的病程, 对于阐明这些影响至关重要。

5. 局限性

本研究为采用外部对照的单中心、观察性研究, 两组数据来源不同, 且样本量有限, 尽管我们通过统计方法进行了校正, 但可能仍无法完全排除残余偏倚, 未来需要在同一站点、通过更大的样本量来进一步证实我们的发现。其次, 这是一种横断面设计, 使我们无法调查 HPG 轴的过早激活和大脑发育变化之间的任何因果关系。未来的研究需要关注已经表现出心理异常的 CPP 患者, 以调查上述脑网络内的 FC 与临床结果之间的关系。

6. 结论

本研究通过基于种子点的 FC 分析发现, CPP 女童双侧海马与全脑多个脑区 FC 增强, 且与性激素存在显著相关性, 情感记忆系统与多个功能网络普遍连接增强, 可能反映过早性激素暴露对脑发育的加速效应, 符合皮质 - 边缘发育不协调理论。这为理解 CPP 女童情绪与认知特征提供了神经影像学依据及干预新视角。

声明

本研究遵照《赫尔辛基宣言》, 并经扬州大学附属医院伦理委员会批准, 批准文号: 2023-YKL06-12, 全体监护人均已签署书面知情同意书, 受试者本人亦知情同意。

利益冲突

全体作者均声明无利益冲突。

作者贡献

王苇设计本研究的方案, 对稿件重要内容进行了修改; 岳丽阳起草和撰写稿件, 获取、分析和解释本研究的数据; 全体作者都同意发表最后的修改稿, 同意对本研究的所有方面负责, 确保本研究的准确性和诚信。

参考文献

- [1] Tselebis, A., Zabuliene, L., Milionis, C., *et al.* (2023) Pandemic and Precocious Puberty—A Google Trends Study. *World Journal of Methodology*, **13**, 1-9. <https://doi.org/10.5662/wjm.v13.i1.1>
- [2] Wang, J., Zhan, S., Yuan, J., Ullah, R., Dong, G., Wu, W., *et al.* (2021) The Incidence of Brain Lesions in Central Precocious Puberty: The Main Cause for Chinese Boys Was Idiopathic. *Clinical Endocrinology*, **95**, 303-307. <https://doi.org/10.1111/cen.14462>
- [3] Knific, T., Lazarevič, M., Žibert, J., Obolnar, N., Aleksovská, N., Šuput Omladič, J., *et al.* (2022) Final Adult Height in Children with Central Precocious Puberty—A Retrospective Study. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1008474. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1008474>
- [4] Temelturk, R.D., Ilcioglu Ekici, G., Beberoglu, M., Siklar, Z. and Kilic, B.G. (2021) Managing Precocious Puberty: A Necessity for Psychiatric Evaluation. *Asian Journal of Psychiatry*, **58**, Article 102617.

- <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102617>
- [5] Dinkelbach, L., Grasemann, C., Kiewert, C., Leikeim, L., Schmidt, B. and Hirtz, R. (2025) Central Precocious Puberty and Psychiatric Disorders. *JAMA Network Open*, **8**, e2516679. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.16679>
- [6] Piekarski, D.J., Johnson, C.M., Boivin, J.R., Thomas, A.W., Lin, W.C., Delevich, K., *et al.* (2017) Does Puberty Mark a Transition in Sensitive Periods for Plasticity in the Associative Neocortex? *Brain Research*, **1654**, 123-144. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.08.042>
- [7] McCarthy, M.M. (2010) How It's Made: Organisational Effects of Hormones on the Developing Brain. *Journal of Neuroendocrinology*, **22**, 736-742. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02021.x>
- [8] Mills, K.L., Goddings, A., Clasen, L.S., Giedd, J.N. and Blakemore, S. (2014) The Developmental Mismatch in Structural Brain Maturation during Adolescence. *Developmental Neuroscience*, **36**, 147-160. <https://doi.org/10.1159/000362328>
- [9] Milner, T.A., Thompson, L.I., Wang, G., Kievits, J.A., Martin, E., Zhou, P., *et al.* (2010) Distribution of Estrogen Receptor Beta Containing Cells in the Brains of Bacterial Artificial Chromosome Transgenic Mice. *Brain Research*, **1351**, 74-96. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.038>
- [10] Banker, S.M., Gu, X., Schiller, D. and Foss-Feig, J.H. (2021) Hippocampal Contributions to Social and Cognitive Deficits in Autism Spectrum Disorder. *Trends in Neurosciences*, **44**, 793-807. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.08.005>
- [11] Hough, D., Bellingham, M., Haraldsen, I.R., McLaughlin, M., Robinson, J.E., Solbakk, A.K., *et al.* (2017) A Reduction in Long-Term Spatial Memory Persists after Discontinuation of Peripubertal GNRH Agonist Treatment in Sheep. *Psychoneuroendocrinology*, **77**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.029>
- [12] Qin, Z., Qu, H., Zou, W., Du, X., Li, Y. and Wang, W. (2025) Altered Degree Centrality and Functional Connectivity in Girls with Central Precocious Puberty. *Brain Imaging and Behavior*, **19**, 138-147. <https://doi.org/10.1007/s11682-024-00954-y>
- [13] Zhang, Y., Tian, L. and Wang, X. (2025) Brain Structural Changes in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Voxel-Based Morphometry and Surface-Based Morphometry Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article ID: 1643660. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1643660>
- [14] Yu, W., Lu, Y., Chen, T., Xia, Y., Tang, J., Hussein, N.M., *et al.* (2023) Frequency-Dependent Alterations in Regional Homogeneity Associated with Puberty Hormones in Girls with Central Precocious Puberty: A Resting-State fMRI Study. *Journal of Affective Disorders*, **332**, 176-184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.051>
- [15] Yang, D., Zhang, W., Zhu, Y., Liu, P., Tao, B., Fu, Y., *et al.* (2019) Initiation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Young Girls Undergoing Central Precocious Puberty Exerts Remodeling Effects on the Prefrontal Cortex. *Frontiers in Psychiatry*, **10**, Article ID: 332. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00332>
- [16] Fan, X.-R., Wang, Y.-S., Chang, D., *et al.* (2023) A Longitudinal Resource for Population Neuroscience of School-Age Children and Adolescents in China. *Scientific Data*, **10**, Article 545.
- [17] Yan, C., Wang, X., Zuo, X. and Zang, Y. (2016) DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging. *Neuroinformatics*, **14**, 339-351. <https://doi.org/10.1007/s12021-016-9299-4>
- [18] Yan, C., Craddock, R.C., Zuo, X., Zang, Y. and Milham, M.P. (2013) Standardizing the Intrinsic Brain: Towards Robust Measurement of Inter-Individual Variation in 1000 Functional Connectomes. *NeuroImage*, **80**, 246-262. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.081>
- [19] Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. and Smith, S. (2002) Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage*, **17**, 825-841. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1132>
- [20] Fortin, J., Cullen, N., Sheline, Y.I., Taylor, W.D., Aselcioglu, I., Cook, P.A., *et al.* (2018) Harmonization of Cortical Thickness Measurements across Scanners and Sites. *NeuroImage*, **167**, 104-120. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.024>
- [21] Mu, S., Wu, H., Zhang, J. and Chang, C. (2022) Structural Brain Changes and Associated Symptoms of ADHD Subtypes in Children. *Cerebral Cortex*, **32**, 1152-1158. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab276>
- [22] Ravagnani Salto, A.B., Azank, F., Voltolini, M.C., Fogaça Doretto, V., de Giusti, C., Jackowski, A.P., *et al.* (2025) Machine Learning for Anxiety Diagnosis Using Structural MRI Does Not Generalize to Unseen Data: Results from a Large Developmental Cohort. *International Review of Psychiatry*, **37**, 719-730. <https://doi.org/10.1080/09540261.2025.2548278>
- [23] Xiao, X., Liu, J., Guo, L., Xue, K., Wang, S., Liu, F., *et al.* (2026) Mitigating Inter-Scanner Heterogeneity in Brain MRI Data: Assessing Its Impact on Association Analyses and the Effectiveness of Combat Harmonization in Multi-Site Neuroimaging Studies. *NeuroImage*, **325**, Article 121642. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2025.121642>
- [24] Bhattacharyya, K. (2017) James Wenceslaus Papez, His Circuit, and Emotion. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **20**, 207-210. https://doi.org/10.4103/aian.aian_487_16

- [25] Kamali, A., Milosavljevic, S., Gandhi, A., Lano, K.R., Shobeiri, P., Sherbaf, F.G., *et al.* (2023) The Cortico-Limbo-Thalamo-Cortical Circuits: An Update to the Original Papez Circuit of the Human Limbic System. *Brain Topography*, **36**, 371-389. <https://doi.org/10.1007/s10548-023-00955-y>
- [26] Liu, J., Chen, L., Chang, H., Rudoler, J., Al-Zughoul, A.B., Kang, J.B., *et al.* (2023) Replicable Patterns of Memory Impairments in Children with Autism and Their Links to Hyperconnected Brain Circuits. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **8**, 1113-1123. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2023.05.002>
- [27] Hashimoto, T., Yokota, S., Matsuzaki, Y. and Kawashima, R. (2021) Intrinsic Hippocampal Functional Connectivity Underlying Rigid Memory in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Case-Control Study. *Autism*, **25**, 1901-1912. <https://doi.org/10.1177/13623613211004058>
- [28] Wu, X., Xu, K., Li, T., Wang, L., Fu, Y., Ma, Z., *et al.* (2024) Abnormal Intrinsic Functional Hubs and Connectivity in Patients with Post-Stroke Depression. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **11**, 1852-1867. <https://doi.org/10.1002/acn3.52091>
- [29] Fanelli, G., Robinson, J., Fabbri, C., Bralten, J., Mota, N.R., Arenella, M., *et al.* (2025) Shared Genetics and Causal Relationship between Sociability and the Brain's Default Mode Network. *Psychological Medicine*, **55**, e157. <https://doi.org/10.1017/s0033291725000832>
- [30] Aron, A.R., Monsell, S., Sahakian, B.J. and Robbins, T.W. (2004) A Componential Analysis of Task-Switching Deficits Associated with Lesions of Left and Right Frontal Cortex. *Brain*, **127**, 1561-1573. <https://doi.org/10.1093/brain/awh169>
- [31] Schilling, C., Kühn, S., Romanowski, A., Schubert, F., Kathmann, N. and Gallinat, J. (2012) Cortical Thickness Correlates with Impulsiveness in Healthy Adults. *NeuroImage*, **59**, 824-830. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.058>
- [32] Pfurtscheller, G., Rassler, B., Porta, A., Schwarz, G., Kaminski, M., Pfurtscheller, K., *et al.* (2025) Modulation of Amygdala and Hippocampus during Anxiety by Heart and Middle Frontal Gyrus. *Cardiovascular Research*, **121**, 535-536. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaf007>
- [33] Tian, Y., Cai, W., He, C., Xu, G., Song, G., Chen, K., *et al.* (2025) Study on the Changes of Brain Function in Adolescents with Pain-Depression Comorbidity Based on Rs-fMRI. *Depression and Anxiety*, **2025**, Article ID: 7986150. <https://doi.org/10.1155/da/7986150>
- [34] Luo, Q., Xu, Q., Liao, J., Zhu, L., Liang, X., Lin, X., *et al.* (2025) Regional and Interregional Brain Functional Abnormalities in Major Depressive Disorder with Childhood Maltreatment. *BMC Psychiatry*, **25**, Article No. 1163. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-07556-y>
- [35] Yuan, H., Xu, B., Wang, Y., Ou, Y., Qiu, Y., Teng, Z., *et al.* (2025) Identifying Bipolar Disorder and Predicting Its Therapeutic Response of Cognitive Impairment. *Journal of Affective Disorders*, **391**, Article 119991. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.119991>
- [36] Orlov, N.D., Giampietro, V., O'Daly, O., Lam, S., Barker, G.J., Rubia, K., *et al.* (2018) Real-Time fMRI Neurofeedback to Down-Regulate Superior Temporal Gyrus Activity in Patients with Schizophrenia and Auditory Hallucinations: A Proof-of-Concept Study. *Translational Psychiatry*, **8**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0067-5>
- [37] Marrero, H., Yagual, S.N., García-Marco, E., Gámez, E., Beltrán, D., Díaz, J.M., *et al.* (2020) Enhancing Memory for Relationship Actions by Transcranial Direct Current Stimulation of the Superior Temporal Sulcus. *Brain Sciences*, **10**, Article 497. <https://doi.org/10.3390/brainsci10080497>
- [38] O'Connell, K., Marsh, A.A., Edwards, D.F., Dromerick, A.W. and Seydell-Greenwald, A. (2022) Emotion Recognition Impairments and Social Well-Being Following Right-Hemisphere Stroke. *Neuropsychological Rehabilitation*, **32**, 1337-1355. <https://doi.org/10.1080/09602011.2021.1888756>
- [39] Frazier, I., Lin, T., Liu, P., Skarsten, S., Feifel, D. and Ebner, N.C. (2021) Age and Intranasal Oxytocin Effects on Trust-Related Decisions after Breach of Trust: Behavioral and Brain Evidence. *Psychology and Aging*, **36**, 10-21. <https://doi.org/10.1037/pag0000545>
- [40] Gold, B.P., Pearce, M.T., McIntosh, A.R., Chang, C., Dagher, A. and Zatorre, R.J. (2023) Auditory and Reward Structures Reflect the Pleasure of Musical Expectancies during Naturalistic Listening. *Frontiers in Neuroscience*, **17**, Article 1209398. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1209398>
- [41] Balgova, E., Diveica, V., Walbrin, J. and Binney, R.J. (2022) The Role of the Ventrolateral Anterior Temporal Lobes in Social Cognition. *Human Brain Mapping*, **43**, 4589-4608. <https://doi.org/10.1002/hbm.25976>
- [42] Sedgewick, F., Hill, V. and Pellicano, E. (2018) 'It's Different for Girls': Gender Differences in the Friendships and Conflict of Autistic and Neurotypical Adolescents. *Autism*, **23**, 1119-1132. <https://doi.org/10.1177/1362361318794930>
- [43] Banaszekiewicz, A., Bola, Ł., Matuszewski, J., Szczepanik, M., Kossowski, B., Mostowski, P., *et al.* (2021) The Role of the Superior Parietal Lobule in Lexical Processing of Sign Language: Insights from fMRI and TMS. *Cortex*, **135**, 240-254. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.10.025>
- [44] Chu, C., Gao, G. and Huang, W. (2007) A Study on Co-Localization of FSH and Its Receptor in Rat Hippocampus.

- Journal of Molecular Histology*, **39**, 49-55. <https://doi.org/10.1007/s10735-007-9125-2>
- [45] Chu, C., Zhou, J., Zhao, Y., Liu, C., Chang, P., Zhou, Q., *et al.* (2013) Expression of FSH and Its Co-Localization with FSH Receptor and GnRH Receptor in Rat Cerebellar Cortex. *Journal of Molecular Histology*, **44**, 19-26. <https://doi.org/10.1007/s10735-012-9449-4>
- [46] Lu, W., Guo, W., Hou, K., Zhao, H., Shi, L., Dong, K., *et al.* (2018) Grey Matter Differences Associated with Age and Sex Hormone Levels between Premenopausal and Perimenopausal Women: A Voxel-Based Morphometry Study. *Journal of Neuroendocrinology*, **30**, e12655. <https://doi.org/10.1111/jne.12655>
- [47] Rizor, E.J., Babenko, V., Dundon, N.M., Beverly-Aylwin, R., Stump, A., Hayes, M., *et al.* (2024) Menstrual Cycle-Driven Hormone Concentrations Co-Fluctuate with White and Gray Matter Architecture Changes across the Whole Brain. *Human Brain Mapping*, **45**, e26785. <https://doi.org/10.1002/hbm.26785>
- [48] Brouwer, R.M., Koenis, M.M.G., Schnack, H.G., van Baal, G.C., van Soelen, I.L.C., Boomsma, D.I., *et al.* (2015) Longitudinal Development of Hormone Levels and Grey Matter Density in 9 and 12-Year-Old Twins. *Behavior Genetics*, **45**, 313-323. <https://doi.org/10.1007/s10519-015-9708-8>
- [49] Gracia-Tabuenca, Z., Moreno, M.B., Barrios, F.A. and Alcauter, S. (2021) Development of the Brain Functional Connectome Follows Puberty-Dependent Nonlinear Trajectories. *NeuroImage*, **229**, Article 117769. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117769>
- [50] van Duijvenvoorde, A.C.K., Westhoff, B., de Vos, F., Wierenga, L.M. and Crone, E.A. (2019) A Three-Wave Longitudinal Study of Subcortical-Cortical Resting-State Connectivity in Adolescence: Testing Age- and Puberty-Related Changes. *Human Brain Mapping*, **40**, 3769-3783. <https://doi.org/10.1002/hbm.24630>