

儿童性早熟诊断和治疗中应该重视的问题

梁雁 应艳琴 罗小平

性早熟是临床常见的儿童内分泌疾患,对患儿生理和心理的影响及其规范化诊断和治疗一直是儿科内分泌领域研究的热点。近年来各种环境雌激素所导致的儿童性早熟亦引起人们的重视,而 2010 年的“奶粉致女婴性早熟”事件更使儿童性早熟成为社会广泛关注的焦点。该事件的发生同时也反映出非儿科内分泌专业医师对该病认识的不足。为规范儿童性早熟的诊疗,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组在 2007 年即制订了《中枢性(真性)性早熟诊治指南》^[1]。“奶粉事件”后,卫生部也及时组织制订了《性早熟诊疗指南(试行)》^[2]。但在性早熟的临床诊治工作中仍有诸多不尽如人意之处。本文拟从临床实用角度阐述有关儿童性早熟诊疗过程中应该重视的问题。

【性早熟的诊断】

上述两个诊疗指南已为性早熟的诊治订立了较详细的标准,但在实际应用过程中,儿科临床医师还存在一些认识和处理上的不当之处,如对婴幼儿期的乳腺发育不够重视、对快速进展型青春期发育及缓慢进展型性早熟等认识不足。以下几个方面的临床问题应特别关注。

一、性早熟的年龄界定与性发育进程

性早熟是指男孩在 9 岁前,女孩在 8 岁前出现第二性征发育,其发病率为 1/5000~1/10 000^[3]。虽然近年来世界各地的调查显示,乳腺发育的年龄呈现明显提前的趋势,但女孩初潮的年龄仅略为提前^[4,5]。有学者提出性早熟的年龄界定应根据不同国家、不同种族的标准^[6],但目前国际上仍多沿用以前的定义。

第二性征出现的年龄是诊断性早熟的首要标准,如患儿提前呈现第二性征,其促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验呈 GnRH 依赖性性早熟,则性早熟的诊断可以确定。

虽然青春期发育是一个连续的过程,且具有一定规律,但其发育的进程存在明显个体差异。部分患儿虽然在未达青春期年龄前(7~8岁)即出现性发育征象,但其性发育过程缓慢,骨龄不超过实际年龄,线性生长亦保持在相应年龄水平,对此类患儿应坚持每 3~6 个月随访^[7,8]。因为其中一小部分患儿在随访过程可能出现骨龄增长显著超过年龄增长的情况,因此,必要时应每半年复查骨龄以及时发现异常并予以必要的干预。而另一部分儿童虽然在“正常年龄”(女孩 8 岁后,男孩 9 岁后)才开始出现性发育,但性发育进展迅速,从一个发育分期进展到下一分期的时间较短,生长速率增加,短期内出现骨龄明显超过实际年龄,由于骨骼早期愈合而影响最终成人身高。对于这部分快速进展型青春发育,即出现骨龄进展快速及预测成人身高显著受损者应按性早熟方案及时给予干预^[9]。

因此,在性早熟的临床诊断过程中,除注意性发育开始的年龄,还应重视性发育的进程。

二、婴幼儿呈现性征的诊断

婴幼儿呈现第二性征在临床中并不少见,主要表现为乳腺发育、阴毛早现、阴道流血等。阴毛早现的儿童若同时伴有其他雄激素过多的表现如阴蒂肥大、生长加速等,应注意排除先天性肾上腺皮质增生以及男性化肿瘤。而婴幼儿乳腺发育则多见于乳腺早发育(不完全性性早熟)、McCune-Albright 综合征、外源性性早熟等。

1. 乳腺早发育(不完全性性早熟)表现为单侧或双侧乳腺增大,或两侧乳腺交替增大、消退,不伴有其他性发育的征象,无生长加速、子宫增大、阴道黏膜的变化等。多见于 2 岁前的女孩,乳腺增大但无乳头、乳晕

色素沉着加深,乳腺组织增长非常缓慢,可持续数月才消退,甚至有部分可持续至青春期;也有患儿出现乳腺组织消退数月后又复现。患儿血清黄体生成激素(LH)和雌激素水平均处于青春前期范围,但血卵泡刺激素(FSH)和抑制素 B 水平可升高^[10]。GnRH 激发试验 FSH 可明显升高,但 LH 升高不明显。以往认为乳腺早发育是一种完全良性的情况,患儿可有正常的青春期发育和正常的成年身高。但目前认为乳腺早发育其实是一种不完全性性早熟,13.5%~18.4%的患儿会发展成为中枢性性早熟^[11]。因此,对乳腺早发育的婴幼儿,特别是乳腺增大持续不消退、进行性增大或消退后复现者必须定期随访,密切观察生长速率、骨龄、第二性征发育情况等,必要时重复 GnRH 激发试验。在随访过程中,若出现其他性征发育、生长加速、骨龄超前、性激素水平升高等,则应及时评估和治疗。

2. McCune-Albright 综合征以皮肤咖啡斑、性早熟、多发性骨纤维发育不良为特点。具有典型三联征或两种征象者易于诊断,而大多患儿临床表现不典型,甚至部分患儿早期可仅出现性早熟征象,诊断较为困难。该类患儿的性早熟多表现为:女孩 5 岁前(0.3~8 岁)出现乳腺发育,不规则或间歇出现阴道流血且与乳腺发育程度不相称,生长速率相对正常;血雌激素水平增高而促性腺激素水平低下;GnRH 刺激试验 LH 反应低下,呈非 GnRH 依赖性性早熟。但随病程进展,部分女孩可转化为中枢性性早熟。McCune-Albright 综合征是由于编码 G 蛋白 α 亚基的 *GNAS1* 基因突变所致,但该基因突变并非出现在患儿的所有组织中,故单纯利用外周血进行基因诊断时结果并不可靠^[12]。

因此,临床上遇到婴幼儿乳腺早发育,伴或不伴阴道流血,GnRH 激发试验呈非 GnRH 依赖性性早熟,应注意检查有无皮肤色素斑、进行影像学检查了解有无骨纤维发育不良。若无上述表现,仍应坚持长期观察随访,排除本病的可能。因有部分患儿骨纤维发育不良可迟至成人期才出现。由于患儿的性早熟为非促性腺激素依赖性,因此 GnRH 类似物(GnRHa)治疗无效,可试用来曲唑、他莫昔芬等治疗。短期治疗效果尚可,但长期疗效仍需观察。患儿进展至中枢性性早熟后可给予 GnRHa 治疗。

3. 外源性性早熟是由于摄入外源性雌激素引起的外周性性早熟,可发生女孩或男孩乳房发育,伴有乳头、乳晕、外生殖器色素沉着,女孩呈现阴道分泌物增多,甚至阴道出血(与乳房发育不相称)^[8]。部分患儿可有明确的误服含雌激素的药物、食物或接触含雌激素的化妆品等病史。虽然有调查认为单纯乳腺早发育与家禽肉的雌激素暴露有关,但迄今为止还没有关于因食物中含有雌激素而导致假性性早熟的确实可信的报道。尽管缺乏强有力的证据,但也有学者认为部分植物雌激素和其他环境内分泌干扰物(如杀虫剂、邻苯二甲酸盐等)可在体内发挥类似雌激素的作用,具有潜在的导致婴幼儿乳腺发育或性发育异常的作用^[13-14]。

三、GnRH 激发试验结果的评估

中枢性性早熟和外周性性早熟的本质区别在于下丘脑-垂体-性腺轴功能是否启动,而 GnRH 激发试验是鉴别两者的重要依据。激发试验通常所用的刺激药物为 GnRH,所用剂量为 2.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ 。如用 GnRHa 替代,则应有各实验室自己的药物剂量及试验数据。由于临床上存在多种影响因素,故不能单纯依据 GnRH 激发试验结果进行诊断。

首先,该试验应用不同的激素检测方法时,诊断临界值不同。放免法(RIA) LH 峰值 $>25 \text{ U/L}$ (男孩)或 15 U/L (女孩)、免疫荧光法(IFMA) LH 峰值 $>9.6 \text{ U/L}$ (男孩)或 6.9 U/L (女孩)、免疫化学发光法 LH 峰值 $>8 \text{ U/L}$ 即提示性腺轴启动;亮丙瑞林(leuprolide) 3.75 mg 注射 2 h 后抽血,以 IFMA 方法检测 LH $>10 \text{ U/L}$ (女)提示性早熟^[15-16]。因此,对 GnRH 激发试验结果的评估应明确所用的测定方法,对不同的检测方法不能采用同一临界值进行评判。在 GnRH 激发试验中,FSH 的基础值和峰值对性早熟诊断无明显临床意义。

其次,判断时尚需结合患儿性发育状态(体征及影像学检查结果)、身高和骨龄的变化等进行综合分析^[17]。对于部分病程较短的患儿,在乳腺开始发育的早期、未出现明显的生长加速、骨龄未出现超前时,GnRH 激发试验可能提示为非 GnRH 依赖性性早熟,对此类患儿应密切随访性征发育情况、生长速率、骨龄等,必要时重复进行 GnRH 激发试验。

四、头颅影像学检查

性早熟以女孩多见,为男性的 3~23 倍,大多为特发性中枢性性早熟^[18]。6~8 岁开始第二性征发育的中枢性性早熟女孩通常无中枢神经系统器质性病变,而 6 岁前出现性发育的中枢性性早熟女孩中,中枢神经系统异常比例为 20%,且年龄越小,影像学异常的可能性越大^[19]。男性性早熟患儿中,头颅 CT 或 MRI 的异

常则更为常见,约 2/3 的患儿有神经系统异常,50% 左右的患儿存在中枢神经系统肿瘤^[3,20]。因此,对年龄小于 6 岁的中枢性性早熟女孩以及所有男性性早熟患儿均应常规进行头颅影像学检查。

【中枢性性早熟的治疗】

中枢性性早熟治疗的目的是抑制性发育过程,延缓骨骼成熟和改善最终成人身高,避免早初潮及由于早熟可能引起的相关社会心理、行为问题。一般应用 GnRHa 治疗,常用的有曲普瑞林(Triptorelin)和醋酸亮丙瑞林(Leuprorelin)。近年来,国外已开始应用 GnRHa 长效缓释剂。尽管国内外针对 GnRHa 治疗的指征、用法、疗程等均制定了较详细的指南,在实际临床工作中仍存在治疗不当以及不注重监测及随访等情况。

自从 1979 年 GnRHa 用于中枢性性早熟的治疗以来,已有众多有关患儿最终成年身高获得改善的报道,但亦有人提出并非所有患儿均需要治疗^[15,21-22]。对 <9 岁的性早熟男性患儿;<8 岁有第二性征快速发育迹象的女性患儿,即线性生长、骨骼成熟和第二性征发育均加速者;预测成人身高矮于正常 -2 个标准差积分(SDS)的患儿均应进行治疗。而对于性发育进程缓慢,骨龄增长与年龄增长一致;或骨龄虽然提前,但生长速率亦高于正常,预测成人身高不受损的患儿,则不需立即治疗,应定期复查身高和骨龄变化,定期再评估治疗的必要性^[8]。

在 GnRHa 治疗的过程中,应注意监测性发育情况、生长速率、身高 SDS 以及骨龄进展、激素水平等,以便及时发现问题,调整治疗方案。一般宜每 3~6 个月监测性发育的状态、生长速率、身高 SDS、性激素水平。每年(或快速进展型每半年)进行骨龄评估。根据患儿的性征发育情况、生长速率、骨龄变化、性激素水平等综合判断治疗效果。治疗有效的指标为:生长速率正常;乳腺组织回缩或未继续增大;男孩睾丸体积减少;GnRH 刺激试验提示促性腺激素抑制。其中生化指标为:(1)女孩基础 LH 处于青春前期水平(<0.6 U/L, IFMA)。(2)治疗前雌激素水平高的女孩,治疗后雌二醇 <36.6 pmol/L。(3)男孩睾酮 <0.694 mmol/L。(4)治疗后 GnRH 激发试验 LH <2.3 U/L(IFMA)。(5)亮丙瑞林 3.75 mg 注射后 2 h, LH <6.6 U/L^[16,23]。

在治疗的过程中若出现以下几种情况,则应注意认真评估诊断,调整治疗方案。(1)在 GnRHa 治疗的过程中出现阴道流血(部分中枢性性早熟患儿第一次注射 GnRHa 后可出现阴道流血);(2)显著的生长速率下降($\leq 2\text{SDS}$);(3)骨龄进展迅速^[23]。

总之,性早熟的诊断与治疗需要儿科内分泌专业医师根据详细的病史、性发育及进展情况、生长速率、骨龄、性激素水平以及影像学结果综合评定;需要良好的实验室质控为临床诊断提供准确的检测结果;在治疗过程中,应根据性发育情况、生长速率、骨龄及激素水平等进行疗效评估和制定随访方案。现阶段,在扩大儿科内分泌遗传代谢专业队伍的同时,应加强专科医生的专业培训,避免出现误诊、漏诊以及治疗不当;应进一步完善儿童性早熟的相关诊疗制度,以指导临床治疗,更好地为患儿服务。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性(真性)性早熟诊治指南. 中华儿科杂志, 2007, 45: 426-427.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 卫生部办公厅关于印发《性早熟诊疗指南(试行)》的通知[Z/OL]. 北京: 卫生部医政司, 2010 [2011-03-17]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3585/201012/50074.htm>
- [3] Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 56: 129-148.
- [4] Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, et al. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. Pediatrics, 2009, 123: e932-939.
- [5] Ma HM, Du ML, Luo XP, et al. Onset of breast and pubic hair development and menses in urban chinese girls. Pediatrics, 2009, 124: e269-277.
- [6] Kaplowitz PB, Oberfield SE. 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. Pediatrics, 1999, 104: 936-941.
- [7] Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? Pediatrics, 2003, 111: 47-51.
- [8] 颜纯, 王慕逖. 小儿内分泌学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 316-331.
- [9] Brown JJ, Warne GL. Growth in precocious puberty. Indian J Pediatr, 2006, 73: 81-88.
- [10] Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, et al. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2008, 52: 18-31.
- [11] Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. J Pediatr, 1995, 126: 11-14.
- [12] Levine MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins: oncogenic mutation in G alpha s as the molecular basis for the McCune-Albright syndrome. Arch Med Res, 1999, 30: 522-531.
- [13] Teilmann G, Boas M, Petersen JH, et al. Early pituitary gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girl and 93 controls. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92: 2538-2544.

[14] Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, et al. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics*, 2006, 118:391-399.

[15] Klein KO. Precocious puberty: who has it? who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84:411-414.

[16] Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, et al. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:4338-4342.

[17] Berberoglu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2009, 1:164-174.

[18] de Vries L, Kauschansky A, Shohat M, et al. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:1794-1800.

[19] Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, et al. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics*, 2002, 109:61-67.

[20] Ng SM, Kumar Y, Cody D, et al. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child*, 2003, 88:414-418.

[21] Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:3483-3489.

[22] Vizmanos B, Marti-Henneberg C, Cliville R, et al. Age of pubertal onset affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not final height. *Am J Hum Biol*, 2001, 13:409-416.

[23] Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*, 2009, 123:e752-e762.

(收稿日期:2011-04-02)

(本文编辑:江澜)

· 会议 · 征文 · 消息 ·

儿童细支气管炎防治学术研讨会征文通知

中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会与中华医学会儿科学分会呼吸学组拟于 2011 年 9 月在山东省烟台市举行“儿童细支气管炎防治学术研讨会”(项目编号:医学会继教备字[2011]205 号)。会议将邀请儿科相关专业领域的知名专家,就细支气管炎定义和主要类型、在临床的重要性、感染性细支气管炎、细支气管炎与喘息性疾病、泛细支气管炎、闭塞性细支气管炎、嗜酸细胞性细支气管炎临床诊断要点、防治难点和临床关注的热点问题,进行全方位讲座,同时邀请临床医生共同讨论和交流,制定小儿细支气管炎诊治指南(或专家共识)。

欢迎您赐稿。稿件内容:(1)细支气管炎临床流行病学;(2)细支气管炎病原学研究;(3)细支气管炎与小儿喘息诊断和鉴别的经验、体会;(4)泛细支气管炎、闭塞性细支气管炎、嗜酸细胞性细支气管炎的病例资料和诊治体会;(5)对制定细支气管炎诊治指南(或专家共识)的意见和建议。

稿件要求:(1)来稿必须是国内外未公开发表的学术论文。(2)请根据会议主题撰文。全文应包括大中文摘

要 1 份(600~800 字,应包括目的、对象和方法、结果、结论四部分)和正文(4000~6000 字,应包括引言、对象和方法、结果、讨论、参考文献),合成一个文件。(3)请务必在全文开始处写清文章题目、作者姓名、作者工作单位(具体到科室)及其地址、邮政编码,以方便邮寄会议通知。

投稿方式:本次会议只接受电子邮件投稿。请将稿件以“第一作者姓名-文章题目”的文件名(示例:“张敏敏-肺间质性疾病 500 例临床研究”)、word 格式保存,再以附件形式发送稿件至《中华儿科杂志》编辑部电子邮箱:w-jianglan@263.net。邮件的主题务必写明“呼吸会议征文”。编辑部收到稿件后会通过电子邮件给作者回复,切勿重复投稿!投稿后 1 周内如没有收到编辑部的回复,请电话垂询,联系人:江澜,电话 010-85158218。

投稿截止时间:2011 年 7 月 15 日。

中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会
中华医学会儿科学分会呼吸学组