

## 昆明地区学龄前女童同性性早熟病因及临床特点分析

张红红, 陶娜, 祁建勤, 熊晨璐, 杨洋

(昆明医科大学附属儿童医院内分泌科, 云南昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 探讨昆明地区学龄前女童同性性早熟 231 例病因及临床特点. **方法** 应用促性腺激素释放激素 (GnRH) 激发实验测定黄体生成素 (LH), 卵泡刺激素 (FSH), 雌二醇 (E2) 水平, 同时测定甲状腺功能、肝肾功能、对卵巢肿瘤者测定肿瘤标记物; 盆腔 B 超、骨龄、垂体 MRI. **结果** 外周性性早熟 152 例 (占 65.8%), 明确病因诊断的 82 例, 前 3 位为误服药品及滋补品 60 例 (误服避孕药 55 例), 卵巢肿瘤 20 例, McCune-Albright 综合征 2 例, 另有 70 例病因不明. 部分性早熟 57 例 (占 24.7%), 其中单纯乳房发育 53 例、阴毛早发育 4 例. 中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 22 例 (占 9.5%), 其中特发性中枢性性早熟 15 例, 垂体微腺瘤 3 例, 下丘脑错构瘤 2 例, 脑积水 1 例, 甲状腺功能减退 1 例. 长期随访 1~3 a 发现外周性性早熟 (peripheral precocious puberty, PPP) 有 5 例, 部分性早熟有 5 例转化为中枢性性早熟. **结论** 不同病因引起的性早熟有不同的特点, CPP 以器质性病变为主占 (7/22, 30.82%) 且性激素提高、骨龄提前最多. PPP 以病因不明及误服避孕药最为常见. 部分性性早熟转化为中枢性比例最高 (5/57, 8.77%). 因患儿年龄小, 检查欠合作者, 未行垂体 MRI 及盆腔 B 超检测, 检查存在盲区, 更需进行长期随访.

**[关键词]** 学龄前女童; 同性性早熟; 病因; 特点; 长期随访

**[中图分类号]** R725.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 03-0142-04

## Analysis of Pathogeny and Clinical Characteristics in Preschool Girls with Isosexual Precocious Puberty in Kunming

ZHANG Hong-hong, TAO Na, QI Jian-qin, XIONG Chen-lu, YANG Yang

(Dept. of Endocrinology, The Affiliated Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the pathogeny and clinical features in 231 preschool girls with isosexual precocious puberty in Kunming. **Methods** Gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulate experiments were applied to determine the luteinizing hormone (LH), and follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2) level, thyroid function, the function of liver and kidney were also measured. The tumor markers, pelvic B ultrasound, bone age and pituitary MRI were determined in the girls with ovarian tumor. **Results** There were 152 cases with peripheral precocious puberty (PPP, 65.8%), and 82 of them could reach the definite etiological diagnosis. The causes of 60 cases were ingestion of drug and tonic accidentally (acyeterion in 55 cases), 20 cases were ovarian tumor, 2 cases were McCune-Albright syndrome, and etiology was unknown in 70 cases. 57 cases were part precocious puberty (24.7%), including 53 cases with simple premature thelarche, 4 cases with premature pubarche. During 22 cases of central precocious puberty (CPP, 9.5%), there were 15 patients with idiopathic central precocious puberty, 3 cases with pituitary micro adenoma, 2 cases with hypothalamic hamartoma, 1 case with hydrocephalus, and 1 case with hypothyroidism. Long term follow-up of 1~3 years found that 5 cases were peripheral precocious puberty, and partial sexual precocity were transformed into central precocious puberty in 5 cases. **Conclusions** Precocious puberty has different characteristics under different causes. Pathological change is the main cause of CPP (7/22, 30.82%), accompanied by elevation of sex hormone and advancement of bone age. PPP with unknown etiology and drug ingestion is the most common. Partial sexual precocity turned into central

**[作者简介]** 张红红 (1963~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事儿科内分泌临床工作.

precocious puberty accounts for the highest proportion (5/57, 8.77%). Because pituitary MRI and pelvic ultrasound are not applied in the younger children, they need long-term follow-up.

[Key words] Preschool girls; Isosexual precocious puberty; Pathogeny; Clinical characteristic; Long-term follow-up

性早熟是指女孩在8岁、男孩在9岁以前出现第二性征的发育。在遗传、环境、营养、生活方式等因素的共同影响下,性早熟的发病率呈逐渐上升趋势。由于骨龄超前,骨骺提前闭合,青春期发育过早的女童将面临月经提前来潮和成年终生高低于同龄正常发育儿童的风险,因此越来越受到家长和医护人员的重视<sup>[1]</sup>。而学龄前儿童因年龄小,病史叙述不清,易被动服用滋补品、药品,检查欠合作,影响检查结果准确率导致病因查找困难,增加诊断、分类的难度。本文收集昆明医科大学附属儿童医院内分泌科231例患儿,对其病因分类与特点进行研究分析,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2010年1月至2013年12月在昆明医科大学附属儿童医院内分泌科门诊就诊的231例患儿,年龄分布6月~2岁的53例,2岁到4岁的95例,4岁到6岁的83例。其中以191例乳房发育为主诉,36例以阴道流血或月经来潮,4例以阴毛早出现为主诉就诊。

### 1.2 方法

**1.2.1 病史询问及体格检查** 详细询问病史包括第二性征呈现时间,摄取激素类药物(尤其是患儿误服避孕药)。由专人负责进行体格检查,测量患儿身高、体重、及乳房大小并分期。

**1.2.2 实验室检查项目** 全部病例行卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)、泌乳素(PRL)、甲状腺功能、肾上腺功能检查、卵巢肿瘤行标记物检测。

**1.2.3 促性腺激素释放激素激发实验** 促性腺激

素释放激素激发实验:静推戈那瑞林2.5~3.0 μg/kg,最大剂量100 μg,于30 min,60 min,90 min测定FSH、LH值。采用化学发光法对本标本进行检测,严格按照说明书进行操作。

**1.2.4 骨龄测定** 对患儿左腕拍摄正位片,采用Greulich-Pyle图谱法进行评定。

**1.2.5 B超检查** 检查盆腔、子宫、卵巢、卵泡发育的情况,有无卵巢肿瘤。脑垂体、鞍区MRI。

### 1.3 纳入诊断标准

参考中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《中枢性性早熟(真性)诊治指南》<sup>[2]</sup>《褚福棠儿科学》<sup>[3]</sup>。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS软件进行统计学分析,数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。均数比较采用t检验或方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 性早熟患儿一般情况

一般情况外周性性早熟152例(占65.8%),明确病因诊断的82例,前3位为误服药品及滋补品60例(误服避孕药55例),卵巢肿瘤20例,McCune-Albright综合症2例,另有70例病因不明。部分性早熟57例(占24.7%),其中单纯乳房发育53例、阴毛早发育4例。中枢性性早熟22例(占9.5%),其中特发性中枢性性早熟15例,垂体微腺瘤3例,下丘脑错构瘤2例,脑积水1例,甲状腺功能减退1例。

### 2.2 各年龄段儿童性早熟分布

结果显示,各年龄段性早熟发病率有统计学意义。以外周性性早熟发病率最高,占65.8%,显著

表1 各年龄段性早熟分布类型 [n (%)]

Tab. 1 Distribution of sexual precocity types in different ages [n (%)]

年龄分段	中枢性性早熟	外周性性早熟					不完全性性早熟	
		误服避孕药	滋补品	卵巢肿瘤	MAS	不明原因	单纯性乳房早发育	阴毛早发育
6月~2岁	0	18	1	0	0	0	34	0
2岁1月~4岁	7	25	3	6	1	37	15	1
4岁1月~6岁	15	12	1	14	1	33	4	3
合计	22 (9.5%)			152 (65.8%)			57 (24.7%)	

高于其他类型 ( $P < 0.05$ ), 见表 1. 各病因分类与 年龄、骨龄、性激素测定关系, 见表 2.

表 2 各病因分类与年龄、骨龄、性激素测定关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 The correlation of disease classification with age, bone age and sex hormones ( $\bar{x} \pm s$ )

病 因	年龄 (岁)	BA 提前 (岁)	E2 (ng/L)	LH 峰值 (IU/L)	FSH 峰值 (IU/L)
CPP 组	4.7 ± 1.21	1.88 ± 1.36	129.9 ± 85.62	27.43 ± 32.21	14.3 ± 9.17
PPP 组	4.14 ± 1.51	0.75 ± 0.38*	89.59 ± 72.14**	0.30 ± 0.64**	2.09 ± 4.04*
PT 组	1.93 ± 1.37** <sup>△</sup>	0.006 ± 0.041* <sup>△</sup>	73.89 ± 50.02**	0.29 ± 0.40**	4.33 ± 4.19* <sup>△</sup>

与 CPP 组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与 PPP 组相比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ .

### 3 讨论

促性腺激素释放激素 (GnRH) 激发实验, 应用化学发光法测定, 激发峰值黄体生成素 (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 CPP. 如 LH、卵泡刺激素 (FSH) 明显降低, 呈抑制状态, 且激发实验无反应, 雌二醇 (E2) 或雄激素常常明显升高或正常, 提示 PPP. 如激发峰值以 FSH 升高为主, LH/FSH 比值低下, 结合临床可能是单纯性乳房早发育或 CPP 的早期, 后者需定期随访, 必要时重复检查<sup>[2]</sup>. 剔除  $\leq 2A$ . 明确服用避孕药患儿后做 GnRH 激发实验 137 例, LH  $> 3.3 \sim 5.0$  IU/L 且 LH  $> 0.6$  者 22 例, 其余 63 例呈抑制状态, 57 例 LH 呈抑制状态, FSH 呈升高.

本文研究显示学龄前女童以外周性早熟 (peripheral precocious puberty, PPP) 最为多见, 以摄入外源性性激素最为常见共 60 例, 其中 55 例为误服避孕药. 第 2 位的病因是性腺疾病 20 例, 其中卵巢囊肿 18 例, 畸胎瘤 2 例. 第 3 位病因是 McCune-Albright 综合症 2 例, 与杨晓红报道相同<sup>[4]</sup>. 摄入外源性性激素除最常见口服避孕药外, 服用人参、蜂王浆、蛋白粉、牛初乳、洋快餐、反季节水果均可见. 故应加强婴幼儿喂养指导, 减少营养滋补品的滥用, 在日常生活中应减少催肥催熟的禽类、蛋类、反季节水果蔬菜、降低对婴幼儿身体的影响<sup>[5]</sup>. 本组 55 例误服避孕药患儿有典型的摄入外源性 PPP 表现, 除乳房增大发育, 还伴有乳晕色素沉着, 会阴发育肥厚, 有大量白色分泌物. 19 例有阴道出血. 停止外源性性激素摄入后, 性征会逐步消退.

卵巢囊肿属广义上的卵巢肿瘤的一种, 儿童极少发生, 且大多数呈良性的, 单侧为主, 右侧多见<sup>[6]</sup>. 本组 20 例卵巢肿瘤, 全部行肿瘤标记物检测正常, 且均为单侧, 与上述报道吻合. 卵巢

囊肿定义为囊肿直径应  $> 20$  mm<sup>[7]</sup>. 卵巢囊肿临床发病症状表现各异. 可有乳房增大、乳晕色素沉着、阴道分泌物增多及阴道出血、腹痛、腹部包块. 本组 18 例卵巢囊肿, 均以乳房增大、阴道分泌物增多、阴道流血 (5 例) 就诊. 无腹痛、腹部包块症状、可能与囊肿直径偏小有关 (2.0 ~ 4.6 cm). 功能性卵巢囊肿可具有明显的自律性产生内源性雌激素能力, 可能暂时性分泌足够量的雌激素而引起乳房、生殖器官和子宫内膜的发育, 导致 PPP. 阴道出血与卵巢囊肿相关联<sup>[8]</sup>. 肿瘤也是性早熟不可忽视的病因之一. 与 PPP 密切相关的肿瘤以性腺肿瘤、肾上腺肿瘤多见, 垂体肿瘤少见<sup>[9]</sup>. 本组卵巢畸胎瘤 2 例均有乳房发育, 会阴分泌物增多, 1 例有阴道流血, 均行手术治疗.

McCune-Albright 综合症 (MAS) 也是 PPP 较常见的病因, 它由 CPCR 的 Gs- $\alpha$  亚基基因的激活突变所致<sup>[9]</sup>, 女孩多见、可伴有皮肤咖啡斑及骨纤维束增生. Lumbroso<sup>[10]</sup>报道 MAS 患者具有典型三联征者约占 24%. 大部分患儿为二联征或仅有一种表现. 本组 2 例 MAS 患儿均有乳房发育和皮肤咖啡斑, 1 例伴有颅骨囊性纤维发育不良呈三联征, 另 1 例不伴呈二联征. MAS 患者可给予他莫西酚或来曲唑进行治疗. 但因昆明医科大学附属儿童医院无药, 且临床经验少, 均建议转省外上级医院治疗, 采用电话进行随访.

本文研究显示 152 例外周性早熟除 82 例明确病因外, 还有 70 例病因不明. 28 例有乳房发育、乳晕色素沉着, 会阴白色分泌物增多, 10 例伴阴道出血. 具有典型摄入外源性性激素的临床表现, 但因家长否认摄入而归入病因不明. 其余病例可能与 B 超检查时患儿年龄小不会憋尿膀胱不充盈致卵巢未显示或显示不清、或孤立性囊肿消退后 (一般 1 ~ 4 月消退) 才来就诊; 或不典型 MAS 仅表现为外周性早熟时致初诊时病因难于明确.

本研究显示发病第二位为不完全性中枢性性

早熟,属中枢性性早熟的变异,是下丘脑——垂体性腺轴(HPGA)的功能提前激活、包括乳房早发育、单纯性阴毛早发育,单纯性早初潮<sup>[1]</sup>。本组患儿53例表现为乳房发育、4例表现为阴毛早发育,且年龄6月~4岁间多见(见表1)。本组患儿多为FSH值增高,其它为E2值增高。FSH值高峰升高可维持至2~3岁与王应昱报道相同<sup>[2]</sup>。FSH值与PPP值相比有显著性差异(见表2)。以往认为乳腺早发育是一种良性、自限性过程、患儿可有正常青春发育、正常的成年身高、不需要治疗<sup>[3]</sup>。而Mul D等报道<sup>[4]</sup>,2~3岁后发生的乳腺早发育多为性发育的第一个征像,通常会致早发育慢进展型青春期,其中10%的患儿可进展为中枢性性早熟,应注意密切随访,必要时给予促性腺激素释放激素类似物的治疗。昆明医科大学附属儿童医院患儿随访1~3a有8.77%(5/7)转化为中枢性性早熟,接近上述转化率。

本文研究显示中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)22例,骨龄提前、E2、GnRH激发后LH、FSH升高最为明显,与PPP组、PT组比较有显著性差异(见表2)。中枢性神经系统病变6例,分别是垂体微腺瘤3例,错构瘤2例,脑积水1例,这些患儿均无头痛、呕吐、视力障碍等颅内压升高症状。原发性甲状腺功能减低1例。显示特发性CPP占68.18%(15/22)与KaplanSLbaodao报道<sup>[5]</sup>女孩GnRH依赖性性早熟90%左右为特发性不同。6岁以下女孩性早熟必须行垂体、鞍区MRI检查。而CT易漏诊不推荐检查首选。错构瘤属先天发育异常,由错位的组织过度增生形成,错构瘤发生年龄小,常在2~3岁<sup>[6]</sup>,对GnRH激发实验异常升高,性证明显需要警惕本征。本组2例错构瘤年龄为2.5岁和2.6岁,乳房较大B3-B4期,1例伴“月经来潮”GnRH激发LH峰值达15.83IU/L,27.35IU/L,符合上述特征。

综上所述,学龄前女童同性性早熟以外周性性早熟最为多见,且病因复杂多样,不同病因治疗方法及预后不同,因此正确的临床思路及鉴别诊断十分重要<sup>[8]</sup>。对于初诊未明确病因者,除详细的询问家长是否有外源性性激素摄入(特别是避孕药),还需考虑患儿年龄小,检查不配合,或孤立性卵巢囊肿消退后就诊,或不典型MAS仅有性早熟表现时,需要长期随访,必要时重复检查。

不完全性中枢性性早熟、乳腺早发育患儿需改变以往是一种良性、自限性疾病的观念,需警惕无征兆转化为中枢性性早熟。因此对乳腺持续不消退,进行性增大或消退后重复出现,GnRH

激发LH峰值3.5~4.5IU/L(化学发光法),应定期随访,密切观测生长速率、骨龄、第二性征发育情况,必要时重复GnRH激发实验<sup>[3]</sup>。对于转化为CPP者,给予GnRH治疗<sup>[4]</sup>。

学龄前女童中枢性性早熟,除骨龄提前GnRH激发实验LH、FSH明显升高外,中枢性神经系统病变较高27.27%(6/22)故垂体鞍区MRI检查较为重要。特别是错构瘤,需行高分辨率MRI检查,避免漏诊而误诊为特发性中枢性性早熟。

### [参考文献]

- [1] 薛媛媛,孙燕燕,俞建,等. 性早熟女童中医证候型分布规律的研究,2013,5(6):481-483.
- [2] 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[J]. 中华儿科杂志,2007,45(6):426-427.
- [3] 胡亚美,江载芳. 褚福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:北京人民卫生出版社,2002:1989-1992.
- [4] 杨晓红,陈瑞敏,张莹,等. 中国当代儿科杂志,2011,13(12):947-950.
- [5] 陈克,周永梅,叶祎. 0-2岁性早熟女童38例病例分析[J]. 浙江预防医学,2009,21(7):58-59.
- [6] 张茵欣,沈永年. 儿科卵巢囊肿与性早熟关系的探讨[J]. 国外医学妇幼保健分册,2005,6(5):266-268.
- [7] PIENKOWSKA C, CARTAULT A, CARFAGNA L, et al. Ovarian cysts in prepubertal girls[J]. EndocrDev,2012,22:101-111.
- [8] 陈瑞敏. 儿童外周性性早熟鉴别诊断及处理[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(10):234-239.
- [9] 杜敏联. 青春期内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:188-191.
- [10] LUMBROSO S, PARIS F, SULTAN C. Activatinggsa mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome—a European collaborative study [J]. J ClinEndocrinolMetab,2004,89(5):2107-2113.
- [11] 朱顺叶,杜敏联,林爱华. 单纯性乳房早发育向完全性中枢性性早熟转化的相关因素分析[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(3):174-176.
- [12] 王应昱,梁黎,方燕兰,等. 小于2岁婴儿乳房早发育临床随访研究 [J]. 中国当代儿科杂志,2013,15(4):285-288.
- [13] 梁雁. 单纯性乳房早发育[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(8):568-570.
- [14] MUL D, HUGHES L A. The use of GnRH agonists in precocious puberty [J]. Eur J Endocrinol,2008,159(suppl1):3-8.
- [15] KAPLAN S L, GRUMBACH M M. Pathophysiology and treatment of sexual precocity: A clinical review [J]. J ClinEndocrinolMetab,1990,71:785-789.
- [16] 杜敏联. 青春期内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:160.

(2014-12-27收稿)