

儿童性早熟的临床诊断及药物治疗研究进展

张艳英

恭城瑶族自治县妇幼保健院儿童保健科, 广西 桂林, 542500

【摘要】受到人们生活水平的提高和药物等因素的影响, 儿童性早熟的发生率也呈现出逐年升高的趋势, 结合该疾病的诱发原因, 临床上通常将其称为部分性性早熟、外周性性早熟和中枢性性早熟几种类型, 此外, 不明原因的特发性性早熟是最为常见的类型, 且诱发原因尚不完全明确, 通常认为与营养供给、饮食、生活习惯、环境等因素有关。本文从儿童性早熟的临床特征和诊断方法出发, 对其治疗方法与效果进行了论述分析。

【关键词】儿童性早熟; 临床诊断; 药物治疗

【中图分类号】R725.8

【文献标识码】A

性早熟的主要临床特征表现为性成熟时间提前所致的发育障碍, 我国卫生管理部门在 2021 年首次制定和下发了《儿童性早熟诊疗指南(试行)》^[1-2], 并对儿童性早熟做出了明确的定义, 即女孩 8 岁以前、男孩 9 岁以前出现第二性征就可以判断为性早熟。儿童性早熟是一种典型的青春期提前情况, 也是一种发生率较高的内分泌系统疾病, 随着人们生活水平的提高, 这一问题的发生率也呈现出逐年升高的趋势, 研究证实, 儿童性早熟在世界范围内发生率为 5.66 每百万人每年, 我国发达地区儿童性早熟发生率在 0.38% 左右, 且以女性儿童的发生率最高^[3-4]。下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamus-pituitary-gonadal axis, HPGA)是决定和维持人体生殖系统功能发育的重要因素, 下丘脑对于促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)分泌的刺激形式为间歇性脉冲式, 并会在靶细胞膜受体产生直接的作用, 对垂体前叶分泌促性腺激素(gonadotropins, Gn)产生刺激作用, 并生成促滤泡生成素(FSH)和促黄体激素(LH), 进而提高睾丸和卵巢的发育速度, 增加雌二醇(E)或睾酮的分泌量。青春期前儿童相对下丘脑的 GnRH 分泌量较少且垂体-性腺轴功能水平相对较低, 达到 10 岁以后 GnRH 的分泌量会逐步升高, 且睡眠时分泌量达到高峰, 而 FSH 和 LH 的分泌量和脉冲水平也会开始增加, 并在夜间达到高峰, 且不会受到睡眠时间的影

响(12.88±1.19)岁, 这与以往的报道结果相比更早, 而男孩的性早熟诊断标准则与以往基本相符, 但值得关注的是, 这一研究中并未纳入内分泌实验室检查结果和随访情况, 也没有对其他人种和国家开展相应的研究, 因而所得结论有待于进一步的验证。

2 儿童性早熟的病因

器质性 CPP 的发生会受到 Angleman 综合征(愉快木偶综合征, AS)、化疗和放疗、畸形、创伤、脑水肿、颅高压、感染、中枢肿瘤等因素的影响, 且雌激素的作用也不应被忽视。医学研究结果证实, 雌激素会经吸入、口服、皮肤等因素的共同影响而诱发 CPP 问题, 且环境是雌激素对儿童产生影响的最为重要的因素。例如, 瘦素会增加 GnRH 脉冲的分泌, 进而影响儿童的体重指数; IGF-1(胰岛素样生长因子 1)、IG-FBP-3(胰岛素样生长因子结合蛋白-3)会增加儿童乳房的发育速度^[6-7]。CPP 是一种中枢器质性病变所导致的问题, 未发现原发病变者称为特发性 CPP(ICPP), 性早熟的诱发原因通常会直接受到性别差异的影响, 女性 CPP 问题的影响率在 80%-90% 之间, 而男孩仅为 40%, 器质性 CPP 的发生不仅会受到上文所述因素的影响, 也是诱发男孩群体出现性早熟的常见影响因素, 会增加其中枢系统肿瘤风险。研究证实, 雌激素会经皮肤、口服或吸入等途径进入人体并直接诱发 CPP 问题, 甚至会增加患者的 CPP 风险。相关医学研究结果证实, 以意大利托斯卡纳区西北(NWT)农村的不同村落为研究对象, 数据分析结果表明, CPP 发生率存在直接的地域性差异, 有 3 个村落的 CPP 发生率相对比较高, 其中, 雌激素污染等环境因素是诱发 CPP 问题的最主要决定因素。另一方面, 瘦素(leptin)能够直接触发 GnRH 脉冲分泌, 为啮齿类动物 HPGA 维持正常功能的必需成分, 也是导致儿童青春异常发育的一项主要因素, 这一情况通常会受到体重指数等因素的直接影响, 但不是始动因素。乳房早发育、CPP 患儿的血清中普遍存在 IGF-1、IG-FBP-3 高表达的情况, 乳房早发育水平的升高介于青

1 儿童性早熟的定义和分类

《儿童和青春期内分泌疾病的诊断与治疗(第 4 版)》是以往临床上用于儿童性早熟诊断的重要依据, 其中规定女孩 8 岁以前、男孩 9 岁以前出现第二性征, 即可诊断为儿童性早熟^[5]。另一项美国儿科学组织开展的 3-12 岁女孩的大样本研究证实, 非洲裔女孩的乳房发育至 Tanner 2 期的平均年龄为(9.96±1.32)岁, 阴毛 2 期的平均发育年龄为(10.51±1.44)岁, 初潮出现时间为(12.16±1.14)岁, 而白人女孩的平均年龄分别为(8.87±1.44)岁、(8.78±1.33)岁

春期前正常儿童和 CPP 患儿之间。CPP 临床上通常也成为假性性早熟,指的是不受控于 HPGA 的性早熟,包括分泌 LH 或 hCG 的肿瘤等促性腺激素以及先天性肾上腺皮质增生症、肾上腺或性腺肿瘤等性激素分泌异常,或者影响性激素产生的基因突变。GnRH、LH 和 FSH 的受体属于 G 蛋白家族成员,其基因分别定位于 4q13.1、2p21 和 2q21,基因突变是诱发人体遗传性受体功能障碍的一项主要风险因素。GnRH I-1 受体突变和能与 G 蛋白偶联的受体 GPR 54 失去功能的突变,会造成特发性促性腺激素性腺功能减退症等问题。

3 儿童性早熟的诊断

儿童性早熟的临床诊断包括下述步骤:一是有无性激素活性升高情况;二是性早熟为外周性或是中枢性;三是确定性早熟的诱因。女性儿童若未受到雌激素类药物的影响,则此类性早熟通常为特发性或是中枢性,而孤立性 CPP 则通常存在中枢神经系统损伤情况,特别是神经胶质瘤^[8-9]。常规的 GnRH 刺激试验是当前临床上对于 CPP 诊断的金标准,其诊断依据为 2.5 μg/kg 或 100 μg/m²,药物治疗 20-40min 后 FSH 水平高于 LH,且传统放免法检测证实 LH 水平在 10IU/L 以内,则说明其处于青春前期^[10-11]。若儿童 LH 水平在青春前期上限,且 LH/FSH 水平高于 1,则说明性腺轴功能已发生作用,若女孩 LH 峰值超过 15IU/L,男孩超过 25IU/L,且 LH/FSH 高于 0.66,则可确定为 CPP,但是,这一研究需要长时间的随访观察^[12-13]。LH 值高于青春前期上限,而且 LH/FSH 水平在 1 以上,则说明受检者的性腺轴功能已经启动。如果女性 LH 最高值在 15IU/L 以上,男性 LH 最高值在 25IU/L 以上,且 LH/FSH 高于 0.66,则可确诊为 CPP,这一检查方法的敏感性为 96%,特异性为 100%,然而,这一检验方法的耗时相对较长。

4 儿童性早熟的药物治疗

9岁以前的男孩、8岁以前的女孩出现性早熟情况后,可给予盆腔超声、骨龄和临床特征检查,以此为依据进行综合评定。GnRH 类似物是 CPP 患儿的常规治疗方法,常见药物类型包括抑那通(Enantone,又称 Leuprorelin,亮丙瑞林)、达菲林(Dipherelin)和达必佳(Decapeptyl,又称 Triptorelin,曲普瑞林)等^[14-15]。GnRH 能够对骨龄增长和生长速率产生抑制作用,进而延迟骨骺的闭合时间,除了抑制性激素的分泌,其还有利于抑制下丘脑-GH-IGF-1轴功能的发挥。临床医学研究结果证实,青春大鼠给予 GnRH 治疗后,其下丘脑生长激素的生成过程会受到抑制激素(SRIH)的基因表达水平的影响,随着 SRIH 表达水平的升高,其机体垂体 GH 基因的表达也会受到明显的抑制,进而降低骨骺中 IGF-1 基因的表达水平,延缓骨骺的软骨细胞成熟速度,

保证骨骺的延迟闭合^[16-17]。另一方面 GnRHa 治疗后,人体的骨骼成熟度和生长速率都会降低,这也是患儿最终身高不会受到影响的主要原因,但是,也有部分患者存在生长速率缓慢的情况,最终影响其成年预期身高目标的达成^[18-19]。CPP 患儿给予 GnRHa 与雄激素联合治疗,结果证实,患儿的最终成年身高显著高于治疗前,超过同类患儿的预测身高和靶身高,由此可见,CPP 患儿临床治疗前的预计身高与 GnRHa 单独治疗后的最终身高水平差异较小,但与靶身高水平相比则存在较大的差异^[20-21]。

研究证实,GnRHa 治疗也会对患儿的其他机体系统产生直接的影响,包括骨密度、骨质含量、骨骼生长等,都会直接受到雌激素、GH 和 IGFs 等因素的影响。GnRHa 治疗会降低患儿的雌激素水平,理论上对于患儿的青春发育过程中,会对骨质含量产生不利的影响,而且,患儿 GnRHa 治疗过程骨密度水平也会有所降低,因而补充钙对于提高骨密度水平有好处。在此基础上针对性地予以心理治疗,在 CPP 患儿治疗中也能够起到重要的作用,因而在疾病治疗过程中,不仅需要解释药物治疗对患儿的生长发育产生抑制作用,还要让患者了解自身生理的变化,正确应对情绪和心理的问题^[22]。

5 儿童性早熟的预防

随着科学社会的进步,人们生活水平不断提高,饮食、食物出现多样化,许多家长总担心孩子营养不够,想方设法给孩子补充营养,常见的有:鸡鸭腿肉、鸡皮鸭皮、动物肝脏及肾脏,驼奶粉、海参甚至燕窝,餐间或餐后的雪碧、可乐饮料及奶茶,还有反季节的水果、蔬菜等。频繁地让孩子过多地摄入营养,造成孩子营养过剩,肥胖儿增多,加速了孩子性早熟^[23]。研究证实,不良的成人影视节目,里面的画面及声音刺激,会上传到孩子的大脑神经中枢,影响孩子的内分泌系统,从而促进身体发育。孩子过早使用成人含激素的化妆品、口红,常用的劣质水壶、玩具等物亦被证实含有内分泌干扰物双酚 A 等,间接加速了儿童性早熟。因此,预防儿童性早熟,减少不必要的营养摄入,控制垃圾食品诸如烧烤食物、高糖膨化食品的摄入,同时加强运动,规律作息,才能让儿童身心健康成长^[24-25]。

6 总结

综上所述,儿童性早熟一直是社会和家庭共同关注的问题,其主要抑制措施在于减少不良因素的刺激,降低特发性性早熟的风险,例如,政府部门可以将其纳入城镇与农村医保项目,减轻儿童性早熟带来家庭的治疗压力,从而改善患儿家长的心理和经济负担。同时,学校和家庭需要结合儿童性早熟的心理和生理特征,开展针对性地健康教育和心理疏导,从而保证

儿童的健康成长。家长也需要加强与儿童的沟通,对其不良情绪进行积极疏导,建立正确认知,防止出现性行为问题。

【参考文献】

- [1] 薄婷婷,杨萃,王艳,等.天津市滨海新区 1260 名小学生性早熟流行病学调查及相关因素分析[J].中国妇幼保健,2020,35(09):1715-1718.
- [2] 严卫平,庞滔,冉沁宸,等.遵义地区女性儿童性早熟的流行特征及出生情况、遗传因素的调查研究[J].护理学,2021,10(4):375-380.
- [3] 李长秀,庞金梅,黄妙巧.湛江市 7209 例学龄前儿童性早熟发生率及危险因素分析[J].广州医科大学学报,2020,48(01):6-9.
- [4] 张霞.鄞州区学龄前儿童性早熟的发生率及危险因素分析[J].罕少疾病杂志,2020,27(03):88-90.
- [5] 冯凡,曹卫平,白玲,等.镇江市城区 4~10 岁儿童性早熟发育的现状调查及其危险因素分析[J].中国儿童保健杂志,2018,26(06):651-653.
- [6] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J].中华儿科杂志,2015,53(6):412-418.
- [7] 张乾娟,刘长云,张永峰,等.不完全性性早熟的儿童临床相关危险因素 Logistic 回归分析[J].潍坊医学院学报,2018,40(06):434-437.
- [8] 徐璟,陈亚楠,楼正渊,等.儿童性早熟与生活方式及家族因素相关性分析[J].中国学校卫生,2017,38(06):882-884.
- [9] 赵珍珍,米热古丽·买买提.儿童肥胖与性早熟的关系研究[J].饮食保健,2018,5(3):18-19.
- [10] 曾碧荷,经纬,郭玉秀,等.促性腺激素释放激素类似物停药后特发性中枢性性早熟女童月经来潮年龄及其相关因素分析[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(18):2710-2714.
- [11] 梁金英,张丽新.肥胖儿童血糖、血脂代谢指标特征及其和性早熟的相关性研究[J].中国医药科学,2018,8(3):205-208.
- [12] 黄坚.上饶区域儿童性早熟的流行特征及相关危险因素研究[J].中国当代医药,2018,25(04):135-137.
- [13] 余月,刘德云,杨琍琦,等.特发性中枢性性早熟女童糖脂代谢指标、维生素 D 和性激素水平分析[J].实用医学杂志,2020,36(22):3079-3083.
- [14] 李湘蕾,杨淑芳,张俊.延续性护理干预在 GnRHa 治疗中枢性性早熟女童中的应用[J].齐鲁护理杂志,2017,23(08):33-35.
- [15] 王森,宋小宇,高宇,等.不同剂量重组人生长激素治疗儿童中枢性性早熟的临床效果[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2019,15(04):437-443.
- [16] 周敬静,张倩,凌昱.血浆 25-羟维生素 D 水平和儿童中枢性性早熟相关性研究[J].中国儿童保健杂志,2018,26(12):1373-1375.
- [17] 竺益.肥胖儿童血糖血脂代谢指标特征及与性早熟的相关性分析[J].中国妇幼保健,2021,36(03):619-621.
- [18] 陈虹,罗丽,周旭.性早熟儿童血清 FGFR2 和 FGFR3 表达与骨龄指数的相关性[J].中国妇幼保健,2021,36(07):1539-1542.
- [19] 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.
- [20] 刘海莲.女童性早熟的家庭社会行为因素 Logistic 回归分析与防控建议[J].中国性科学,2020,29(01):153-156.
- [21] 盛美玲,杨素红,陈灵红.杭州地区特发性中枢性性早熟女童的临床特征及其影响因素分析[J].中国妇幼保健,2019,34(20):4768-4771.
- [22] 陈凌华,雷玲,李杰,等.社区儿童保健联合健康生活方式干预对性早熟的影响[J].西部医学,2019,31(07):1129-1133.
- [23] 王亚,李晶,袁静怡,等.性早熟女童早期成长逆境暴露与非稳态负荷的关联[J].中国学校卫生,2022,43(11):1690-1694.
- [24] 高海燕,钟婕,吴清芬.儿童中枢性性早熟的临床特征及相关危险因素分析[J].现代医学与健康研究电子杂志,2022,6(22):134-137.
- [25] 顾晓林,朱建常,陈鹏,等.特发性性早熟女童性激素水平与生殖系统超声表现的相关性分析[J].医学影像学杂志,2022,32(11):2015-2018.

(本文编辑:周丹)

【收稿日期】2022-12-30