

· 专题笔谈 ·

儿童性早熟的研究

儿童性早熟病因分类及临床表现

上海第二医科大学附属仁济医院(上海 200001)

顾梯成

下丘脑—垂体—性腺轴(hypothalamic pituitary gonadal axis, HPGA)是人体性发育成熟和产生生殖功能的基础,HPGA 的功能发育是一个连续过程。下丘脑分泌促性腺激素释放素(GnRH),垂体分泌促性腺激素(Gn),性腺分泌性激素(雌激素和雄激素),它们之间存在着负反馈机制,在整个青春期开始之前,性激素对下丘脑—垂体的负反馈作用占优势。健康小儿 7~9 岁以后,随着下丘脑对性激素的负反馈作用敏感性下降,GnRH 分泌开始增加,使 HPGA 功能活跃,逐渐进入性成熟期。如果 HPGA 功能提前发动,使男孩在 9 岁以前,女孩在 8 岁以前出现性腺发育和第二性征并具有生育能力,称真性性早熟。如果仅由于性激素增加,而不是依赖促性腺性激素,引起的性早熟,不具有生育能力称假性性早熟。另外一种为部分性性早熟,表现为孤立性乳房发育,单纯性阴毛、腋毛早现,孤立性早潮等。

真性性早熟可分为以下几种:(1)特发性性早熟,所占比例最大,女孩为主,较男孩多 5 倍左右。除个别病例有早熟家族史,少数病例脑电图异常外,大部分病例无解剖学、病理学变化和中枢神经系统病变。由于 HPGA 功能活跃,提前启动导致患儿提早进入性成熟期,大约 15% 左右病例在 2.5 岁前出现第二性征,这些病例大多有家族倾向。(2)中枢神经系统病变,如颅内肿瘤(松果体瘤、错构瘤、神经纤维瘤),脑炎后,结节性脑硬化症等,影响下丘脑结构,导致功能失调。(3)异位产生促性腺激素肿瘤,如生殖细胞瘤,绒毛膜上皮瘤,成肝母细胞瘤和畸胎瘤。(4)多发性骨纤维发育不良伴性早熟,由于基因突变所致。女性为主,可见皮肤咖啡牛奶斑、性早熟、多发性骨纤维发育不良等特征。(5)原发性甲状腺功能减退,表现为身材矮小,智能及骨龄落后,粘液性水肿。

近年来,性早熟患儿似乎有增多之势,但大多数为假性性早熟或部分性性早熟。假性性早熟多由肾上腺疾病如先天性肾上腺性腺异常综合征、肾上腺皮质增生症等;性腺肿瘤,如女性颗粒细胞瘤,粒层黄体囊肿、

男性睾丸间质细胞瘤;医源性因素如性激素药物摄入。笔者曾发现 1 例 5 岁女孩误服其母亲的长效避孕药数片而引起乳房发育、乳晕色素沉着,阴道流血,0.5 年后开始恢复正常。单纯乳房发育,一般找不到确切的病因,但可有一些共同特点如平时喜爱荤菜、营养好、中等肥胖;有些患儿曾服多量补品,如人参制剂、蜂皇浆及鸡胚素等,但其确切内在关系尚待进一步观察。

另外少数异性性早熟,发生于先天性肾上腺皮质增生症,分泌雄激素的肿瘤,或外源性雄激素摄入引起女孩男性化早熟。相反一些分泌雌激素的肿瘤,或外源性雌激素摄入使男孩发生女性乳房发育。

真性性早熟与假性性早熟在临床表现上有一定差异。真性性早熟患儿多有青春前期的生长加速现象,每年身高增长可达到 9~10cm 左右,整个青春发育期女性可增长 25cm,男性 30cm 左右,但由于发育启动早,骨骺过早融合,最终身材矮小。在性征和生殖器官变化方面,男孩表现肩部增宽,睾丸增大,阴茎增长变粗,阴囊扩大,出现阴毛和排精;女孩开始形体丰满,骨盆加宽,乳房、乳头和乳晕增大、色泽变深,出现阴毛和月经。在心理行为方面也有明显变化,萌发自我意识,自尊变强,摆脱对父母的依赖,对异性产生好感,情绪不稳定,如遇挫折易出现激动、烦躁和焦虑。如为下丘脑病变引起的真性性早熟,可见头痛、肥胖、烦渴等症状,若肿瘤压迫视神经交叉,还会出现视野损害,以上症状可能在性早熟以后表现。

假性性早熟或部分性性早熟,有时与真性性早熟难以区别,需随访一段时间,有助于明确诊断。如缺乏真性性早熟的生长加速现象;骨龄与年龄相符,缺乏心理行为方面重大变化,认知能力和社会适应性,仍处于幼童时期等。在第二性征方面,单纯乳房发育,多限于 Tanner II、III 期,无乳头、乳晕增大和色泽加深,不伴有其他性征出现。单纯阴毛早现,女孩多于男孩,6 岁以前可出现,常无其他性征。孤立性早潮即女孩 4 岁以前出现阴道流血,也不伴其他性征。

儿童性早熟的检测项目和应用价值

上海中医药大学附属曙光医院(上海 200021)

顾可钦 虞坚尔

性早熟的诊断依据除详细的询问病史、全面的体

格检查、认真按 Tanner 标准进行青春期发育分期外,特殊的检测项目和实验室检验是必不可少的,现将临床上常用的检测方法和特殊的测定项目分述如下。

1 临床上常用的三种检测手段

1.1 B 型超声显像仪 用 B 超检查女孩的子宫容积、内膜线可辨度、卵巢的容积和卵泡发育数目及直径大小,男孩睾丸的形态大小来判断性器官的发育成熟度,是一种间接观察下丘脑—性腺轴功能的简便易行无损伤的可靠方法。我院采用日本阿洛卡 650 型实时超声显像仪对每个性早熟患儿进行监测,结果表明,治疗前 62 例女童的子宫体积 51 例呈不同程度增大,部分患儿内膜线可见;卵巢容积 58 例呈增大趋势,卵泡发育直径 $\geq 4\text{mm}$ 。治疗后 3~6 个月,子宫容积仅 24 例增大,内膜线显示不清;卵巢体积仅 18 例增大,卵泡直径明显缩小,经统计学处理, $P < 0.01$ 。由此可见, B 超基本上可作为诊断性早熟的可行性方法之一。但不可忽视由于膀胱充盈不良,不同的操作人员探头方向的不同造成误差,故而一次性的数据仅供参考,配合临床、骨龄、血清性激素水平作出综合评估。某些地区采用彩色多普勒血流影像技术,除观察子宫卵巢大小形态及卵泡直径外,能显示性早熟各期的卵巢、睾丸动脉血流图像,对特发性性早熟,外源性性早熟、单纯性乳房发育有鉴别诊断意义。

1.2 血清性激素水平的测定 包括血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、睾酮,促性激素升高是青春发动的重要步骤,对性早熟诊断同样具有重要的临床价值。但出生后促性腺激素的水平因下丘脑对外周性激素负反馈敏感性呈阶段性改变,早期敏感性差,血清 FSH、LH 可升高,2 岁开始下降,这种情况持续至青春前期。而且性早熟的性激素值与青春前期有重叠现象,这是其一。其二,促性激素释放呈脉冲式,白天本身升高有波动,所以,性激素的升高与降低在某些学者认为意义不大。本院 62 例女童的血清性激素水平测定作治疗前后比较,结果是有差别的,FSH(mIU/ml)从 $9.27 \pm 5.31 \rightarrow 5.80 \pm 3.68$, LH(mIU/ml)从 $9.27 \pm 5.31 \rightarrow 5.80 \pm 3.68$; E_2 (mIU/ml)从 $7.54 \pm 21.66 \rightarrow 7.68 \pm 0.92$;经统计学处理, $P < 0.01$ 。我个人认为,必要时,作夜间 LH 脉冲释放测定是青春发动的更重要的特征,是诊断性早熟的强有力的诊断依据。

1.3 骨龄 骨龄代表骨骼的成熟程度,一般以拍摄左手正位 X 线片为标准。按 TW₂ 法测算骨龄,本院 62 例女童骨龄与本人实际年龄相比高(2.74 ± 1.11)岁($P < 0.05$),治疗后为(1.82 ± 0.75)岁($P <$

0.05);某些地区,以右上肢骨龄测定或头颅侧位定位片测定颅面结构和颈椎发育程度来判断性早熟,也是一种简便经济的参考指标。在我院的临床实践过程中,骨龄的判断常看法不一,因为各年龄组重叠现象较多,跨度大,我们渴望有一个专职的有经验的严格按照 TW₂ 法来测算。

一般情况下,检查以上三项指标,根据骨龄超前、血清性激素水平增高、B 超发现子宫卵巢容积增大卵泡直径 $\geq 4\text{mm}$,性早熟诊断即可成立。但在临床上,不是每个患儿的症状都十分典型的符合三项指标,假如有怀疑时,那就有必要作进一步检查。

2 特殊的检测指标

2.1 黄体生成素释放激素(LHRH)兴奋试验及血清 LH 分泌脉冲测定 性早熟症可分为中枢性及周围性,中枢性性早熟系下丘脑—垂体—性腺轴的提前发动,性征的表现与青春期发育规律相一致,而周围性性早熟系睾丸、卵巢、肾上腺皮质激素过多对性腺轴负反馈,抑制 LH 分泌脉冲及 LH 脉冲反应,临床上虽有明显第二性征与青春期发育规律不相一致,通过此二项试验,对于鉴别真性性早熟及假性性早熟有重要意义。

2.2 阴道涂片检查 观察阴道脱落细胞成熟度,显示阴道细胞检测诊断体内雌激素水平高低的简单可靠方法,是衡量雌激素水平的活性指标,也是诊断和鉴别真假性早熟的重要依据,个人认为,它比血清雌激素测定更稳定、更可靠。

3 骨矿含量、骨密度及血清骨钙素测定 该指标可反映骨骼发育情况,对性早熟患儿病情判断治疗方案选择以及疗效考核有重要意义。骨矿含量和骨密度能反映儿童发育状况是定量骨盐沉积状况的指标,而血清骨钙素是反映儿童骨骼生长发育的生化指标,血清骨钙素与骨组织中骨钙素骨矿含量和骨密度呈正相关,因此,三项指标对作为诊断治疗及疗效考核有临床价值。

儿童性早熟治疗体会

上海医科大学儿科医院(上海 200032)

时毓民

儿童性早熟应针对病因进行治疗,目前常用的方法有下列几种。

1 孕酮类药 国外在 1960 年开始用安宫黄体酮治疗性早熟,其机理是能反馈抑制垂体分泌促性腺激素,从而使性激素下降,第二性征消退,但不能抑制骨