

[专家论坛]

## 女性性早熟的诊治共识

中华预防医学会妇女保健分会青春期学组



扫一扫下载指南原文

**[摘要]**女性性早熟指女孩在 8 岁前出现第二性征发育或在 10 岁前月经来潮,根据下丘脑—垂体—卵巢轴是否激活可分为促性腺激素释放激素(GnRH)依赖性 & 非 GnRH 依赖性的性早熟。临床上 GnRHa 为治疗女性性早熟的主要方法之一。鉴于目前妇产科医生对女性性早熟的诊断及治疗认识不足,因此制定该共识以指导应用。

**[关键词]**性早熟;第二性征;促性腺激素释放激素依赖;促性腺激素释放激素类似物

doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2018.02.001

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2018)02-0135-04

### Consensus on diagnosis and treatment of female precocious puberty

Adolescent Health Care Group of Women Health Care Society, China Preventive Medicine Association

**[Abstract]**Female precocious puberty is defined as the development of secondary sexual characteristics before the age of 8 or menarche before the age of 10. According to whether the hypothalamic-pituitary-gonadal axis active or not, precocious puberty is divided into GnRH dependence and non-GnRH dependence. At present, GnRHa therapy is one of the main managements for precocious puberty in clinics. In view of the fact that there are still many misconceptions about the diagnosis and treatment of female precocious puberty, we conducted the consensus to guide clinical applications.

**[Key words]** precocious puberty; second sexual characteristics; GnRH dependence; GnRHa

性早熟(precocious puberty)指任何个性征出现的年龄早于正常人群平均年龄的 2 个标准差。女性性早熟定义为女孩在 8 岁前出现第二性征发育或 10 岁前月经来潮。国外报告性早熟的发生率约为 1/5 000,女孩为男孩的 5~10 倍。根据下丘脑—垂体—性腺轴(HPGA)功能是否提前启动通常将女性性早熟分为中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)、外周性性早熟(peripheral precocious puberty, PPP)和不完全性性早熟;其中不完全性性早熟包括单纯性乳房早发育(premature thelarche)、肾上腺功能早现(premature adrenarche)、单纯性阴毛早现(premature pubarche)和单纯性早初潮(premature menarche)。

性早熟女童受体内性激素影响,体格增长过早加速,骨骺融合提前,使最终的成人身高低于按正常青春发育的同龄正常儿童的身高,且性早熟儿童性征发育提前,但心理、智力发育水平仍为实际年龄水平,即过早的性征出现和生殖器官发育会导致未成熟孩子心理障碍<sup>[1]</sup>。近十余年来,世界范围内性发育开始的年龄有提前趋势,性早熟的诊治也日益引起临床医生的重视。然而,目前关于女性性早熟临床实践中重视程度不够,且诊断标准和治疗效果

的评估尚未统一和规范,为了使国内各级医师更新知识、提高技能,更好地诊治此类患者,同时使女性性早熟患者能得到充分的重视和必要的干预,特制定本共识,以期临床医生正确应用提供理论依据。

### 1 相关名词和解释

#### 1.1 中枢性性早熟

中枢性性早熟(CPP,促性腺激素释放激素依赖性,真性性早熟)指由于下丘脑—垂体—卵巢轴提前激活,引起卵巢内卵泡过早发育而致性早熟,除第二性征过早出现外,有排卵并且具有生殖能力。根据病因 CPP 又分为特发性 CPP 及继发性 CPP,前者继发于中枢神经系统器质性病变,如下丘脑、垂体肿瘤或其他中枢神经系统病变;后者可由外周性性早熟转化而来。

#### 1.2 外周性性早熟

外周性性早熟(PPP,非促性腺激素释放激素依赖性,假性性早熟)指并非由下丘脑—垂体—性腺轴的激活而是由其他来源的雌激素刺激而引起,仅有部分性征发育而无性功能的成熟,其性早熟症状是某种基础疾病的临床表现之一,并非一种独立疾病。

#### 1.3 不完全性性早熟

不完全性性早熟指患儿有第二性征的早现,但

[收稿日期]2017-10-12

[执笔]吴洁(南京医科大学第一附属医院),朱丽萍(上海市妇幼保健中心),吴久玲(中国疾病预防控制中心妇幼保健中心),夏建红(广东省妇幼保健院),王红(广东省深圳市妇幼保健院),张桃玲(湖北省妇幼保健院),吴颖岚(湖南省妇幼保健院),孙莉颖(浙江大学医学院附属儿童医院),胡晓宇(上海市妇幼保健中心),花静(上海市第一妇婴保健院),杜莉(上海市妇幼保健中心)

[通讯作者]朱丽萍,主任医师。

性征发育呈自限性(包括乳房早熟、阴毛早熟)及单纯月经初潮提前而无其他青春期发育的表现。

### 1.4 女性同性性早熟

女性同性性早熟指提前发育的性征与本身性别一致,包括遗传性卵巢功能异常如 McCune-Albright 综合征、卵巢良性占位病变如卵巢囊肿;分泌雌激素的肾上腺皮质肿瘤或卵巢肿瘤;异位分泌人绒毛膜促性腺激素(hCG)的肿瘤;外源性雌激素摄入等。

### 1.5 女性异性性早熟

女性异性性早熟指发育的性征与其本身性别相对立,如女性男性化,青春期之前女性患者体内雄激素分泌增加造成,包括先天性肾上腺皮质增生症、分泌雄激素的肾上腺肿瘤或卵巢肿瘤及外源性雄激素摄入。

## 2 女性性早熟的诊断

### 2.1 临床表现

根据性早熟的不同类型,其临床特征有各自特点。

#### 2.1.1 关于中枢性性早熟

2.1.1.1 第二性征发育 8岁前出现第二性征发育,顺序与正常青春期发育顺序相似。可有乳房发育,出现结节或有疼痛,乳头乳晕变大着色,阴毛、腋毛出现。

2.1.1.2 生殖系统发育 外生殖器的大阴唇丰满、隆起,小阴唇渐变厚,阴道出现白色分泌物,卵巢容积增大伴有卵泡发育。10岁前有月经初潮。一般性发育过程可持续3~4年。

2.1.1.3 生长速度与骨龄 生长突增,同时体重增长加快,部分女孩出现体重超重或肥胖。骨龄超前实际年龄1岁或1岁以上,骨骺提前闭合,如果发育时原身高较低,则可导致成年身高低于遗传靶身高。

#### 2.1.2 关于外周性性早熟

①发生年龄一般早于中枢性性早熟,与内源性或外源性性激素水平有关,见于如卵巢肿瘤、McCune-Albright 综合征、原发性甲状腺功能减退症等基础疾病,或大量、长期服用含性激素药品或食品等;②没有明显及规律的性发育顺序,多无卵巢容积增加及卵泡发育;③严重而长期的 PPP 未治疗者可诱发 CPP。

### 2.1.3 关于不完全性性早熟

临床表现为单纯乳房早发育、单纯阴毛、腋毛提前出现、月经初潮提前,但无其它性征的发育。具体病因不明,可能与卵巢、肾上腺皮质一过性少量激素分泌、早期脑部损伤或有隐匿肿瘤有关。

### 2.2 诊断标准

根据女孩出现第二性征的年龄、临床表现、实验室的生殖激素检测及影像学检查,判断是否为 CPP,并进行相关的病因诊断,见图1。

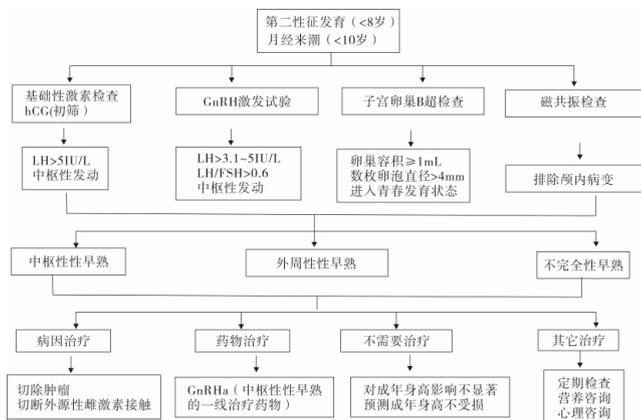


图1 女性性早熟的诊治流程

Fig.1 Diagnosis and treatment process for female precocious puberty

#### 2.2.1 生殖激素的检测

2.2.1.1 基础血清促性腺激素水平 黄体生成素(LH)升高达到青春期水平,3.1~5.0IU/L可作为初筛的标准,如LH>5.0IU/L,可确定其性腺轴启动,无需进行促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验而确诊。目前卵泡刺激素(FSH)水平尚不能用于女性性早熟的诊断。

2.2.1.2 促性腺激素释放激素刺激试验 当基础LH值不稳定时,可考虑行GnRH刺激试验以确诊。方法:使用GnRH(如戈舍瑞林)2.5μg·kg<sup>-1</sup>·次<sup>-1</sup>,最大剂量100μg/次,皮下或静脉注射,分别在0、30、60、90分钟时采血样,检测LH、FSH数值。一般应用免疫化学发光法测定时的LH峰值>5.0IU/L或LH峰/FSH峰>0.6,可诊断CPP。

#### 2.2.2 盆腔B超检查

卵巢容积>1mL,并可见多个直径>4mm的卵泡。

#### 2.2.3 磁共振检查

可作为CPP病因诊断的辅助检查,尤其是6岁以下的CPP患者。当存在进展性CPP时,考虑与颅内病变相关为头颅磁共振检查(MRI)的指征,以评估是否存在下丘脑的病变。

### 2.2.4 其他检查

对 CPP 患者可进行一些遗传学检查,如特定基因的突变等以发现遗传代谢性疾病。

## 3 处理

治疗目的是使性早熟患者的第二性征渐消退,性激素恢复至青春期前水平,延缓骨骼过快成熟和改善最终成人身高,避免心理行为问题。

### 3.1 病因治疗

应针对病因进行治疗,如切除肿瘤、切断外源性雌激素接触,使提前出现的性征消退。有中枢神经系统病变的 CPP 患者可考虑手术或放疗,对非进行性损害的颅内肿瘤或先天异常,如下丘脑错构瘤等,则宜谨慎处理,但伴有难治性癫痫或颅内高压等神经系统症状的大错构瘤或如出现神经系统症状的肿瘤多需手术<sup>[2]</sup>。McCune-Albright 综合征一般不推荐手术治疗,因为容易复发且有可能影响生育能力<sup>[3]</sup>。确诊为性腺、肾上腺肿瘤所致的 PPP 患儿建议尽早手术。

### 3.2 药物治疗

#### 3.2.1 促性腺激素释放激素类似物的应用

治疗目的为抑制或延缓性发育(阻止女性月经来潮),抑制骨骼成熟,改善成人期最终身高,恢复相应年龄应有的心理行为。此为治疗 CPP 的一线药物。

3.2.1.1 治疗指征 骨龄大于年龄 2 岁或以上,但骨龄 $\leq 11.5$ 岁;预测成年身高:女孩 $< 150\text{cm}$ ,或以骨龄判断的身高 $\text{SD} < -2\text{SD}$ (按正常人群参照值或遗传靶身高判断);发育进程迅速,骨龄增长/年龄增长 $> 1$ 。

3.2.1.2 治疗剂量 首剂 $80\sim 100\mu\text{g}/\text{kg}$ ,最大量 $3.75\text{mg}$ ;其后每 4 周注射 1 次;体重 $\geq 30\text{kg}$ 者,曲普瑞林每 4 周肌注 $3.75\text{mg}$ ;已有初潮者,首剂后 2 周宜强化 1 次;维持剂量个体化;对以上处理性腺轴功能的抑制作用仍不佳者可酌情缩短注射时间或增量。

3.2.1.3 治疗有效性的评估 生长速率正常或下降;乳腺组织回缩或未继续增大;骨龄进展延缓;HPGA 处于抑制状态。GnRH 激动剂治疗对青春期提前女性的成年最终身高有明显的改善作用,并且与生长激素联合使用效果更显著。有学者分析发现,与 GnRH 单独治疗相比,联合治疗可以显著改善患者身高增长值,预期成人身高及骨龄身高标准

差<sup>[4-5]</sup>。有研究指出,曲普瑞林肌注 24 小时后雌二醇水平 $< 14\text{pg}/\text{mL}$ 可作为 CPP 治疗中一种可靠的及简便的监测卵巢功能抑制状况的指标<sup>[6]</sup>。

3.2.1.4 治疗中的监测 在促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗过程中,应每 3 个月监测性发育情况、生长速度及身高,每半年监测 1 次骨龄,监测任意或激发后的激素水平以评估性腺轴抑制情况。剂量过大时会抑制生长,如生长速度每年 $< 4\text{cm}$ ,应在不影响性腺抑制疗效的前提下适当减量,年龄 $< 6$ 岁剂量可减半。由于骨骼发育至青春期完成,所以治疗至少应坚持到 12~13 岁。

3.2.1.5 GnRHa 对女性将来生育的影响 应用 GnRHa 治疗的 CPP 患儿的月经周期、怀孕率、活产率等长期生殖结局均较正常人无明显差异。

#### 3.2.2 大剂量性激素的治疗

甲羟孕酮(安宫黄体酮)用于女孩性早熟,每日口服剂量为 $10\sim 30\text{mg}$ ,出现疗效后减量维持;环丙孕酮为 17-羟孕酮衍生物,剂量每日 $70\sim 150\text{mg}/\text{m}^2$ 。上述两药并不能改善成人期身高。一项随机双盲对照临床试验发现石榴提取物可以增强 GnRHa 治疗 ICPP 患者疗效<sup>[7]</sup>。

#### 3.2.3 钙剂和维生素 D 的补充

对于骨矿含量和骨密度低于同龄儿的性早熟患者应及时给予足够的钙剂和维生素 D 治疗。青春期中每天需元素钙 $1\ 200\text{mg}$ ,维生素 D $400\sim 500\text{IU}$ ,因此对此种患儿每天应补充钙剂 $500\sim 600\text{mg}$ ,维生素 D $200\text{IU}$ ,其余部分可从日常饮食中摄入。

### 3.3 不需治疗的情况

①性早熟进程缓慢(骨龄进展不超过年龄进展)而对成年身高影响不显著者;②如骨龄虽然提前,但身高生长速度亦快,预测成年身高不受到影响者。青春发育是一个动态的过程,故对个体的指标需动态观察,对于暂不需治疗者应进行定期复查和评估。

### 3.4 其他治疗

对性早熟患者及其父母进行营养知识教育和咨询指导,强调患者保持适当体重、增加体育活动以控制肥胖<sup>[8]</sup>。有研究发现,过早进入青春期的女孩更容易发生行为问题。GnRHa 在治疗开始时脂肪会增加,因而影响女性的心理,值得重视。但是这种脂肪的增加逐渐恢复正常,GnRHa 自身对 BMI 无长期效应且不会对 BMD 产生负面作用。GnRHa 治疗对患者心理问题影响的研究目前仍较少,需进一步深入研究<sup>[9]</sup>。

总之,需重视女性性早熟患者病因诊断,并进行针对性治疗,掌握 GnRHa 治疗指征,注重个体化治疗,给予心理咨询及营养膳食指导,密切关注疗效及不良反应。此外,需进一步探索 CPP 对患者健康状况长期影响及 GnRHa 治疗对生育力及后代健康的影响。

## 4 女性性早熟的预防

### 4.1 培养良好的生活方式

#### 4.1.1 减少环境因素的影响

一些具有雌激素活性的内分泌干扰化学物质如双酚 A(BPA)可能导致青春期早期发病和/或快速发展,尤其是对于女孩<sup>[10]</sup>。此外,广泛分布于食物、牛奶和饮用水中的玉米赤霉烯酮(ZEA)是一种非甾体真菌毒素,其雌激素效应的生物特性对生物体的生长发育产生的干扰作用也应引起人们的重视。故而减少和避免儿童长期接触塑料制品、一次性餐盒及进食各种存在严重农药残留等食物<sup>[11]</sup>,可减少环境因素对内分泌系统造成的影响。

#### 4.1.2 改善膳食习惯

越来越多的证据表明,儿童肥胖增加了青春期内性早熟的风险,而女孩的风险显著高于男孩<sup>[12]</sup>。推荐改善膳食习惯,按时吃早餐,减少晚餐的食物摄入量,减慢进餐的速度,减少高热量、油炸、膨化食品的摄入,增加食物种类等,来帮助控制体重并预防性早熟的发生<sup>[8]</sup>。

#### 4.1.3 增加体育锻炼

肥胖风险与看电视的时间呈正比,与体育锻炼时间成反比。因此,建议逐步延长儿童的运动时间,而不是一次增加小时数;当不能保证固定的锻炼时间,可建议利用其它机会锻炼,如爬楼梯、在上学路上快步行走、步行或在看电视时做伸展运动<sup>[8]</sup>。

#### 4.1.4 减少电子产品的使用

控制和减少儿童使用电子产品。经常使用电视、电脑、手机等电子产品可能引发儿童性早熟,这主要是由于电视或电脑的强光照可导致褪黑激素水平降低,诱发性早熟。

#### 4.1.5 改善家庭养育环境,形成良好的教育氛围

有研究表明,以贫困、家庭冲突,父亲缺位和消极养育等部分或全部为特征的早期不利环境与女孩月经初潮时间有关<sup>[13]</sup>。

## 4.2 加强儿童期的保健,普及健康教育

加强女性性早熟的公众健康教育,改变传统错误的育儿观念。倡导多学科联合,为家长提供营养、运动、教育、心理等方面的健康资讯,从而预防和降低女性性早熟。

### [参考文献]

- [1] Yoo J H. Effects of early menarche on physical and psychosocial health problems in adolescent girls and adult women[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(9): 355-361.
- [2] Latronico A C, Brito V N, Carel J C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(3): 265-274.
- [3] Schoelwer M, Eugster E A. Treatment of peripheral precocious puberty[J]. Endocr Dev, 2016, 29: 230-239.
- [4] Wang M, Zhang Y, Lan D, et al. The efficacy of GnRHa alone or in combination with rhGH for the treatment of Chinese children with central precocious puberty[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24259.
- [5] 白楠, 刘一凡, 梅世月, 等. 一例发育迟缓合并智力低下患儿的遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(2): 208-211.
- [6] Fragkiadaki P, Tsoukalas D, Fragkiadoulaki I, et al. Telomerase activity in pregnancy complications (Review)[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(1): 16-21.
- [7] Liu J, Tang J. Effects of pomegranate extract in supplementing gonadotropin-releasing hormone therapy on idiopathic central precocious puberty in Chinese girls: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial[J]. Food Funct, 2017, 8(2): 695-700.
- [8] Heo J S, Moon H S, Kim M K. A study on dietary habits and lifestyle of girls with precocious puberty[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2016, 19(2): 130-138.
- [9] Hayes P. Commentary: cognitive, emotional, and psychosocial functioning of girls treated with pharmacological puberty blockage for idiopathic central precocious puberty[J]. Front Psychol, 2017, 8: 44.
- [10] Kiess W, Hoppmann J, Gesing J, et al. Puberty-genes, environment and clinical issues[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(11): 1229-1231.
- [11] Ozen S, Goksen D, Darcan S. Agricultural pesticides and precocious puberty[J]. Vitam Horm, 2014, 94: 27-40.
- [12] Chen C, Zhang Y, Sun W, et al. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China[J]. BMJ Open, 2017, 7(4): e014004.
- [13] Kelly Y, Zilanawala A, Sacker A, et al. Early puberty in 11-year-old girls: millennium cohort study findings [J]. Arch Dis Child, 2017, 102(3): 232-237.

[专业责任编辑:于学文]