

0~2 岁婴幼儿乳房早发育的临床随访研究

杨玉 石乔

【摘要】 目的 了解 0~2 岁婴幼儿乳房早发育相关危险因素,分析与其消退相关的原因。**方法** 对 2012 年 4 月—2013 年 3 月在江西省儿童医院内分泌科诊断为单纯乳房早发育的 807 例婴幼儿进行 2 年随访跟踪研究,对其家庭、社会因素、生活方式、饮食等再次进行问卷调查并复查基础性血清性激素。**结果** 807 例乳房早发育婴幼儿,失访 234 例,随访到 573 例,88.8% (509/573) 的单纯乳房早发育患儿能消退,平均消退年龄 (16.6 ± 8.3) 月龄,11.2% (64/573) 退而复现或持续不退,极少数转化为真性性早熟;对来院复查填写问卷调查的 213 例患儿的相关危险因素进行多因素 Logistic 回归分析:家庭附近有污染工厂 [优势比 (OR) = 5.846, 95% CI : 1.051~32.521, P = 0.044], 父母关系不和睦 (OR = 4.087, 95% CI : 1.126~14.839, P = 0.032), 母亲初潮年龄早 (OR = 3.133, 95% CI : 1.108~8.859, P = 0.031), 塑料制品 (奶瓶、餐具、玩具、食品包装材料等) 使用频率高 (OR = 6.235, 95% CI : 1.912~20.336, P = 0.002), 经常食用动物性食品、高蛋白 (OR = 3.885, 95% CI : 1.452~10.393, P = 0.007) 和含防腐剂色素食品 (如油炸食品、饮料、膨化食品等, OR = 2.927, 95% CI : 1.070~8.007, P = 0.037), 喂养方式 (奶粉喂养、混合喂养, OR = 7.249, 95% CI : 2.000~26.280, P = 0.003; OR = 6.220, 95% CI : 1.499~25.803, P = 0.012), 雌二醇水平 (OR = 8.500, 95% CI : 2.149~33.618, P = 0.002), 初诊时乳房大小 (OR = 5.325, 95% CI : 1.744~16.257, P = 0.003) 与乳房早发育婴幼儿的消退密切相关。**结论** 0~2 岁婴幼儿乳房早发育大多数能够消退,对于乳房增大不消退或反复出现的患儿可能与长期高蛋白饮食、频繁接触环境内分泌干扰物有关;持续不消退或退而复现的患儿应行随访。

【关键词】 乳房早发育;婴幼儿;随访;危险因素

A clinical follow up study of premature thelarche in 0 to 2-year-old infants Yang Yu, Shi Qiao.
Department of Endocrine Genetic Metabolic, Children's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors associated with premature thelarche in 0 to 2-year-old infants, and analyze the related factors of the regression. **Methods** A total of 807 infants with premature thelarche, who visited the Department of Endocrinology in Children's Hospital of Jiangxi Province from April 2012 to March 2013, were followed up by two years. Questionnaire survey inquiring information about families, social factors, life-style and diet was repeated and basic levels of serum sex hormones were reassessed. **Results** In 807 infants with premature thelarche, 234 cases lost follow-up and the other 573 cases were followed up successfully. 88.8% (509/573) premature thelarche faded gradually at the average age of 16.6 ± 8.3 months. 11.2% (64/573) had recurrent or persistent thelarche, but only a minority turned into precocious puberty. A multi factor Logistic regression analysis was conducted in 213 infants with returned questionnaires. The related factors of the regression of premature thelarche were families near polluted factories [odd ratio (OR) = 5.846, 95% CI : 1.051-32.521, P = 0.044], unharmonious relationship between parents (OR = 4.087, 95% CI : 1.126-14.839, P = 0.032), mothers had an early age of menarche (OR = 3.133, 95% CI : 1.108-8.859, P = 0.031), frequently use of plastic products (bottles, tableware, toys, food packing materials, et al. OR = 6.235, 95% CI : 1.912-20.336, P = 0.002), high intake of animal food, high protein diet (OR = 3.885, 95% CI : 1.452-10.393, P = 0.007), high intake of sucker pigmented foods containing preservatives such as fired food, beverage, puffed food (OR = 2.927, 95% CI : 1.070-8.007, P = 0.037), feeding patterns (formula feeding, mixed feeding, OR = 7.249, 95% CI : 2.000-26.280, P = 0.003; OR = 6.220, 95% CI : 1.499-25.803, P = 0.012), estradiol level (OR = 8.500, 95% CI : 2.149-33.618, P = 0.002) and Tanner staging of breast at the first visit (OR = 5.325, 95% CI : 1.744-16.257, P = 0.003).

Conclusions Premature thelarche faded in most to 2-year-old infants. Unfaded or recurrent cases may relate to long-term consumption of high protein diet, highly frequent contact with environmental endocrine disruptors. For patients with persistent development of breast or recurrent thelarche, a follow up should be performed.

【Key words】 Premature thelarche; Infant; Follow-up; Risk factor

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:309-313)

性早熟是指女童 8 岁前、男童 9 岁以前出现第二性征的疾病^[1]。0~2 岁婴幼儿以单纯乳房早发育多见,普遍认为是“微小青春期”,属于自限性疾病,而有研究发现乳房早发育不仅是自限性疾病,它能向特发性中枢性性早熟转化,转化率为 20.5%^[2]。此外,有文献报道 0~2 岁婴幼儿乳房早发育与内分泌干扰物双酚 A 和邻苯二甲酸二乙酯有关^[3]。国外文献也报道 2 岁之前的乳房早发育不全是一过性的,对于年绝对生长速率标准差 >1 、基础黄体生成素(LH) ≥ 0.3 IU/L 者应进行追踪随访^[4]。为了解 0~2 岁婴幼儿乳房早发育流行情况,本研究对 807 例乳房早发育婴幼儿进行跟踪随访研究,为 0~2 岁婴幼儿乳房早发育提供防治措施。

1 对象和方法

1.1 研究对象 本研究收集 2012 年 4 月—2013 年 3 月在江西省儿童医院内分泌科确诊为乳房早发育的 807 例 0~2 岁江西地区婴幼儿作为研究对象。排除新生儿期乳房挤压史,误服药物史(避孕药、安体舒通等含雌激素药物或可引起乳房早发育的药物),外周性肿瘤,其他内分泌代谢疾病等。本研究经过医院伦理委员会批准,每位参与者家长均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 病例采集 病例于 2012 年 4 月—2013 年 3 月进行采集,由内分泌专科医生(固定医生)进行病史询问,体格检查,对受试者乳房大小参照标准图谱进行评定^[5]。807 例婴幼儿乳房均在 B2 期~B3 期、无乳晕及乳头着色、无阴道分泌物、无其他性征发育或体格生长、骨龄加速表现。

1.2.2 问卷调查 问卷调查表中涵盖相关危险因素,所用问卷调查表为前期试验制定,由内分泌专科医师详细告知患儿家长本次调查的目的、程序和导语,其中无任何诱导语言;其次,告知家长本问卷遵循保密原则,并询问每项后进行填写;最后,告知患儿家长避免食用动物性食品、高蛋白饮食,及含雌激素或类似物的药物、食品。问卷调查(课题组设计)由专人负责发放和回收,进行数据录入。

1.2.3 基础性激素的检查 采集静脉血 2 ml,分离

血浆,离心取血清,用西门子医学诊断产品有限公司 ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪和配套试剂进行检测。性激素的检测包括卵泡刺激素(FSH)、LH、雌二醇、催乳素、孕激素。

1.2.4 影像学检查 采用 HDI3000 型超声诊断仪对乳房、子宫、卵巢进行检测,由 B 超室专人负责。

1.2.5 跟踪随访

1.2.5.1 随访方法 患儿于初诊后每 3 个月随访 1 次,后于患儿满 2 周岁和 3 周岁分别随访 1 次,随访由专人(固定内分泌医生)负责,进行数据登记。

1.2.5.2 随访内容 内容包括乳房消退情况、消退年龄;未消退患儿记录乳房有无硬结、乳房 Tanner 分期,有无乳晕及阴道分泌物,并进行问卷调查的填写和初次就诊满 2 年后复查 FSH、LH、雌二醇、孕激素、催乳素。对于持续不消退的患儿进一步完善促性腺激素释放激素(GnRH)刺激试验。GnRH 刺激试验采用戈那瑞林 $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ (安徽丰原药业有限公司马鞍山药厂),加 5 ml 生理盐水静脉注射,分别于 0, 30, 60 min 取血,测定血清 FSH、LH、雌二醇水平,复查子宫、卵巢 B 超;身高增长速度过快的,摄左手正位片并评估骨龄(按 G-P 图谱法评定),必要时进一步检查头颅 MRI。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行统计学分析。所有数据进行二次录入并修正,以确保数据录入准确性;正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用百分比表示,基础性激素相关分析采用秩和检验;对相关因素采用卡方检验和 Logistic 回归分析进行分析;对于复查雌二醇的数据校正后采用 Logistic 回归进行分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入 0~2 岁婴幼儿 807 例,均在初次就诊完成体检、血清基础性激素水平检测、乳房、盆腔超声检查,问卷调查的填写。随访到 573 例患儿均为女孩,其中,0~3 个月乳房早发育婴幼儿 41 例(7.2%),4~12 个月 389 例(67.9%),13~24 个月 143 例(24.9%),乳房均在 Tanner 分期 II~III,均无乳晕着色深或阴道分泌物。

2.2 纵向随访结果 由于手机停用、更改电话、地址未填写完全等各种原因,随访过程中失访 234 例,失访率为 28.9%,共随访到 573 例,随访率 71.1%;随访 3 个月后消退率 23.2% (133/573),1 周岁消退率 31.1% (178/573),2 周岁随访持续消退无反复 418 例。随访 2 年 509 例患儿乳房消退,乳房均退至 B1 期,平均消退年龄 (16.6 ± 8.3) 月龄。未消退患儿共 64 例,包括消退后复现 8 例、持续不消退 56 例。43 例因乳房未消退再次来院行性激素检测,雌二醇水平升高者 20 例,持续增高者 2 例,LH 全部在正常范围内。有 1 例退而复现,初诊乳房 B2 期,血 FSH 0 IU/L、LH 0 IU/L、雌二醇水平 0 pmol/L,催乳素 2.22 nmol/L,子宫测值明显增大,双侧卵巢未见卵泡,随诊后出现乳房再次增大达到 B2 期,并出现外阴不规则出血,量少,无节律性,骨龄摄片无增大,进一步行 GnRH 激发试验 FSH 0 IU/L、LH 0 IU/L、雌二醇 39.53 pmol/L (0 min),FSH 0.28 IU/L、LH 0.01 IU/L (30 min),FSH 0.42 IU/L、LH 0.12 IU/L (60 min),不符合中枢性性早熟诊断、垂体 MRI 未提示肿瘤可能性,目前仍在随访中。1 例 3 岁女童,初诊 (1 岁 3 月) 基础 FSH 3.44 IU/L、LH 2.45 IU/L、雌二醇 55.01 pmol/L,进一步行 GnRH 激发试验 LH 峰值 12.17 IU/L、FSH 峰值 7.32 IU/L,子宫

体积测值增大,卵巢体积小于 < 1.0 ml/L,于 3 岁时返院复诊行 GnRH 激发试验 LH 峰值 58.84 IU/L、FSH 峰值 18.38 IU/L,LH/FSH 值 > 0.6,骨龄 5 岁,双侧卵巢体积增大,垂体 MRI 未见异常,符合中枢性性早熟的诊断,已转化为真性性早熟,给予 GnRHa (促性腺激素释放激素类似物) 治疗;另 2 例就诊时基础 LH > 3.0 IU/L,随访过程中出现外阴分泌物,子宫测值增大,卵巢可见增大卵泡,骨龄较实际年龄提前 2 岁,诊断为中枢性性早熟成立,予 GnRHa 治疗,有待随访。

2.3 相关危险因素研究 来院复查 213 例,再次填写问卷调查表,并分析相关危险因素。结果发现,家庭附近有污染工厂、父母关系不和睦、母亲初潮年龄、接触塑料制品频率、喂养方式、食用含防腐剂色素食品、动物性食品和高蛋白与乳房早发育转归有关 (P 均 < 0.05),见表 1,2。

2.4 基础性激素与转归的分析 乳房均在 Tanner 分期 II ~ III,对随访的 573 例进行分析,基础 FSH、LH、催乳素、孕激素值与婴幼儿乳房早发育消退无差异 (P 均 > 0.05);雌二醇初诊水平与婴幼儿乳房早发育的转归有统计学意义 ($P = 0.03$),见表 3。比较 509 例消退患儿与 64 例未消退患儿初诊基础性激素,发现 FSH、LH、催乳素、孕激素水平差异均无

表 1 与乳房早发育消退相关的单因素分析

相关因素		乳房消退例数	乳房未消退例数	χ^2 值	P 值
家庭附近有无污染工厂	无	158	36	8.621	0.007
	有	10	9		
接触塑料制品频率	偶尔	98	14	10.549	0.001
	经常	70	31		
家庭居住区域	农村	99	18	5.137	0.018
	城镇	69	27		
父母关系	和睦	158	38	4.457	0.042
	不和睦	10	7		
母亲初潮年龄	< 13 岁	23	16	11.345	0.001
	≥ 13 岁	145	29		
母亲怀孕期间上网情况	偶或无	155	34	9.908	0.003
	经常	13	11		
母亲有无保胎	无	151	32	10.334	0.003
	有	17	13		
服用营养滋补品	偶尔	158	37	6.415	0.018
	经常	10	8		
食用动物性、高蛋白饮食	偶尔	128	27	4.695	0.026
	经常	40	18		
食用含激素的食物	偶尔	151	35	4.697	0.032
	经常	17	10		
食用含防腐剂色素食品	偶尔	138	30	5.102	0.023
	经常	30	15		
乳房大小	2 期	142	31	5.688	0.018
	≥ 3 期	26	14		
喂养方式	母乳	24	12	14.413	0.001
	奶粉	10	9		
	母乳 + 奶粉	134	24		

统计学意义(P 均 >0.05), 而雌二醇水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 血清雌二醇水平、乳房大小与乳房早发育消退的相关分析 乳房未消退的 43 例患儿中, 20 例血清雌二醇水平未下降或升高, 23 例下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。初诊乳房分期 \geq Tanner III 与乳房早发育转归有关, 见表 4。

3 讨论

婴幼儿单纯乳房增大以 2 岁内多见, 一般在出生后几个月消退, 但也可能持续 18~24 个月。近期一项美国地区性的小规模调查, 对 318 名 12~48 月龄女童正常体检发现, 乳房早发育发生率 4.7%, 高峰年龄为 12~17 月龄^[6]。2011—2012 年对中国 8 个省 1 510 名婴幼儿调查, 发现婴幼儿乳房发育发生率为 1.6% (23/1 475), 男童 1.0% (8/780), 女童 2.2% (15/695), 均发生于 2 岁以内的婴幼儿^[7]。

婴幼儿乳房早发育的发病机制可能与“微小青春期”有关, 即由于婴幼儿刚刚脱离母体, 下丘脑-性腺轴抑制作用消除, 促性腺激素的暂时性高分分泌, 引起乳房早发育, 随着其峰值的降低, 乳房发育逐渐消退。本研究发现乳房早发育 88.8% 能消退, 平均消退年龄 (16.6 ± 8.3) 月龄, 基础性激素以 FSH 升高

为主, 其次为雌二醇升高, FSH、雌二醇同时升高较少, 极少数 LH 升高, 可能不仅仅与“微小青春期”相关, 其可能与母亲产前或产后接触高浓度的环境内分泌干扰物密切相关^[8]。

内分泌干扰物是一类具有雌激素及类雌激素样效应的化合物, 可以通过水源、空气、食物进入人体, 婴幼儿接触环境内分泌干扰物的途径多种多样, 包括母乳、饮食, 甚至日常生活中所接触的塑料制品。其中增塑剂邻苯二甲酸酯类可用于软化聚氯乙烯, 广泛用于玩具及其他儿童产品, 婴幼儿通过吸吮和咀嚼可能会摄取一定量的邻苯二甲酸酯类。国内学者对婴幼儿奶瓶分析发现, 聚碳酸酯(PC)制奶瓶含有双酚 A 成分, 并且婴儿尿液中均检出双酚 A, 双酚 A 浓度与月龄呈正相关^[9]。在动物实验中发现, 不同浓度的双酚 A 能通过减弱下丘脑-垂体-性腺轴的抑制功能, 使雌性幼鼠 GnRH 分泌增加而诱发 FSH 和 LH 分泌, 进一步引发 GnRH 脉冲释放, 并且低浓度的双酚 A 能提前青春期和更改发情期, 而高浓度的双酚 A 能够使发情期永久性改变^[10]。这也符合本研究发现, 即未消退患儿较消退患儿接触塑料制品的频率高, 纯母乳喂养儿比奶粉及混合喂养儿的乳房早发育更易消退。

表 2 乳房早发育消退相关危险因素 Logistic 回归分析

危险因素	回归系数	回归系数的标准误	95% CI	OR 值	P 值
家庭附近有污染工厂	1.766	0.876	1.051 ~ 32.521	5.846	0.044
父母关系不和睦	1.408	0.658	1.126 ~ 14.839	4.087	0.032
母亲初潮年龄早	1.142	0.530	1.108 ~ 8.859	3.133	0.031
接触塑料制品频率高	1.830	0.603	1.912 ~ 20.336	6.235	0.002
经常食用动物性和高蛋白饮食	1.357	0.502	1.452 ~ 10.393	3.885	0.007
经常食用含防腐剂色素食品	1.074	0.514	1.070 ~ 8.007	2.927	0.037
喂养方式					
母乳					0.002
奶粉	1.981	0.657	2.000 ~ 26.280	7.249	0.003
母乳 + 奶粉	1.828	0.726	1.499 ~ 25.803	6.220	0.012

注: OR: 优势比

表 3 基础性激素与乳房早发育消退的相关分析

基础性激素	百分位数			Z 值	P 值
	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅		
FSH(IU/L)	2.56	3.70	5.60	-1.79	0.07
LH(IU/L)	0	0.03	0.14	-1.41	0.16
雌二醇(pmol/L)	26.02	35.87	56.36	-2.17	0.03
催乳素(nmol/L)	0.32	9.43	0.61	-0.92	0.36
孕激素(nmol/L)	0.22	0.54	1.08	-0.33	0.74

注: FSH: 卵泡刺激素; LH: 黄体生成素

表 4 雌激素水平、乳房大小与乳房早发育消退的 Logistic 回归分析

	回归系数	回归系数的标准误	95% CI	OR 值	P 值
雌二醇	2.140	0.702	2.149 ~ 33.618	8.500	0.002
乳房大小	1.672	0.569	1.744 ~ 16.257	5.325	0.003

注: OR: 优势比

长期使用或皮肤接触吸收外源性雌激素也是大多数婴幼儿性早熟的病因之一,这些外源性雌激素包括避孕药、牛初乳、蜂皇浆、增白性化妆品等。本研究调查发现,家庭在污染工厂附近,经常服用高蛋白和滋补品、含激素类、含防腐剂食品与乳房早发育转归有关。且孕期母亲有保胎行为、经常接触网络是婴幼儿乳房早发育的危险因素,这可能与胎儿在生命早期各个系统发育不完善,极易受到影响有关。

本研究还发现母亲初潮年龄是影响乳房早发育消退的重要因素,表明婴幼儿乳房可能与遗传因素相关,年长儿中母亲和女儿的初潮存在正相关,且同卵双胞胎比异卵双胞胎性成熟的过程更易出现一致性。目前性早熟的研究发现,kisspeptin 系统、LIN28B 系统和 NKB 系统与青春期启动密切相关。对婴幼儿乳房早发育的研究发现,其 kisspeptin 水平升高,并且与 FSH、LH、催乳素、雌二醇水平呈正相关,先前认为单纯乳房早发育为中枢暂时性激活,而现认为kisspeptin 系统是青春期启动的重要系统^[11]。

国外在研究情绪状态与性早熟之间的关系时发现,性早熟女童更易有抑郁情绪^[12]。而对于情绪引起性早熟的文献较少,有学者认为乳房早发育可能由于肾上腺皮质功能紊乱,导致脱氢表雄酮分泌增多。脱氢表雄酮属于胞内分泌,小剂量可发挥最大作用,从而在不成熟的乳房组织中转化为雌激素引起乳房早发育。并且脱氢表雄酮是睾酮、雌二醇等的前体,主要由肾上腺合成与分泌,与动物的心情状态等有关^[13]。

婴幼儿性早熟多数为非 GnRH 依赖性性早熟,极少数为 GnRH 依赖性性早熟,对于持续不能消退者应排除中枢性器质性病变引起的可能性,以下丘脑错构瘤多见,并且其瘤体小在年幼时不易发现。Kotwal 等^[14]报道 1 例下丘脑错构瘤女童自 6 个月开始出现阴道出血。本研究长期追踪还发现雌二醇在体内持续高水平是引起乳房持续不消退的重要影响因素。这可能与持续高浓度的雌二醇与乳腺上的雌激素受体结合,刺激乳腺细胞增生有关。Davis 等^[15]认为雌二醇可通过膜性的非经典 cAMP 反应元件结合蛋白(调整 GnRH 受体数量),引起 GnRH 释放,即长时间高浓度雌二醇的刺激易促进 GnRH 释放而诱发中枢性性早熟,本研究当中亦有 3 例乳房早发育转化为中枢性性早熟。因此对乳房增大持续不消退或反复出现的,应定期随访,密切观察,注意转化成中枢性性早熟的可能。

目前 0~2 岁婴幼儿乳房早发育发生机制尚未明

确阐述,其可能是自身生理、营养、环境、遗传等多因素相互作用的结果。不良饮食习惯和接触过多的塑料制品均可能是女婴乳房早发育的诱因之一。结合本研究发现接触含环境内分泌干扰物频繁的患儿不易消退,提示环境内分泌干扰物在女婴乳房早发育中有重要地位,避免高蛋白饮食、含激素类及防腐剂食品,少接触含环境内分泌干扰物的日用品,孕期母亲避免上网等是预防婴幼儿乳房早发育的重要措施。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊疗指南(试行)卫办医政发(195)号[J]. 中国儿童保健杂志,2011,19(4):390-392.
- [2] 朱顺叶,杜敏联,林爱华. 单纯性乳房早发育向完全性中枢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.
- [3] 杨玉,王获兰,卢庆红,等. 婴幼儿女童乳房早发育与内分泌干扰物相关性分析[J]. 国际内分泌代谢杂志,2014,34(1):1-4,9.
- [4] Uçar A, Saka N, Baş F, et al. Is premature thelarche in the first two years of life transient? [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2012,4(3):140-145.
- [5] Mounach J, Abilkassem R, Zerhouni A, et al. Precocious puberty due to hypothalamic hamartoma [J]. Arch Pediatr, 2010,17(7):1083-1084,1095-1097.
- [6] Cufman AL, Reljanovic SM, McNelis KM, et al. Premature thelarche in infants and toddlers: prevalence, natural history and environmental determinants [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2011,24(6):338-341.
- [7] 王燕,王爱萍,孔莉芳,等. 婴幼儿乳房发育的全国多中心研究初探[J]. 中华儿科杂志,2014,52(1):5-10.
- [8] Paris F, Gaspari L, Servant N, et al. Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? [J]. Gynecol Endocrinol, 2013,29(8):788-792.
- [9] 汪莉. 婴儿奶瓶及尿液中双酚 A 污染调查[J]. 实用预防医学,2011,18(4):724-725.
- [10] Fernández M, Bianchi M, Lux-Lantos V, et al. Neonatal exposure to bisphenol A alters reproductive parameters and gonadotropin releasing hormone signaling in female rats [J]. Environ Health Perspect, 2009,117(5):757-762.
- [11] Akinci A, Cetin D, Ilhan N. Plasma kisspeptin levels in girls with premature thelarche [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2012,4(2):61-65.
- [12] Kim EY, Lee MI. Psychosocial aspects in girls with idiopathic precocious puberty [J]. Psychiatry Investg, 2012,9(1):25-28.
- [13] Sripada RK, Marx CE, King AP, et al. DHEA enhances emotion regulation neurocircuits and modulates memory for emotional stimuli [J]. Neuropsychopharmacology, 2013,38(9):1798-1807.
- [14] Kotwal N, Yanamandra U, Menon AS, et al. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma in a six-month-old infant girl [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012,16(4):627-630.
- [15] Davis TL, Whitesell JD, Cantlon JD, et al. Does a nonclassical signaling mechanism underlie an increase of estradiol-mediated gonadotropin-releasing hormone receptor binding in ovine pituitary cells? [J]. Biol Reprod, 2011,85(4):770-778.

(收稿日期:2015-03-07)