

· 综述 ·

婴幼儿单纯乳房早发育的病因研究进展

张仁龙 杨玉

【摘要】 据相关流行病学资料,单纯乳房早发育在婴幼儿并不少见;部分患儿的单纯乳房早发育会发展为中枢性性早熟,导致其成年终身高受损,并给其心理健康留下隐患。因此明确婴幼儿单纯乳房早发育的病因对其治疗非常重要。除了生理性小青春期、疾病(卵巢囊肿)及遗传因素外,它的病因还包括误服某些药物、生活环境和营养因素。其中前者是内因,或机体自身分泌雌激素增多,或乳房的雌激素受体对雌激素敏感性增加;后者为外因,或食道摄入雌激素或类雌激素增多,或环境影响(光照、迁徙、环境内分泌干扰物)。

【关键词】 单纯乳房早发育;婴幼儿;性早熟;内分泌干扰物;小青春期

The progress of isolated premature thelarche pathogeny in infants and toddlers Zhang Renlong, Yang Yu. Department of Endocrine Genetics and Metabolism, Children's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Yang Yu, Email: yangyu5168@126.com

【Abstract】 Isolated premature thelarche (IPT) in infants and toddlers are not uncommon, according to the relevant epidemiological data; there is a possibility that IPT may deteriorate into central precocious puberty, causing the lower final height in their adulthood and probably making a negative impact on their mental health while growing old. Therefore, to make clear the pathogeny of IPT in infants and toddlers is critical to treatment. In addition to the physiological "mini-puberty", disease (ovarian cyst) and genetic factor, IPT also results from some drugs, living environment and nutrition. Among which, the former are endopathic factors that either organism secrete too much oestrogen or oestrogen receptors of breast tissue become more sensitive to oestrogen; the latter are exopathic factors that either much more oestrogen or oestrogen-like substance is taken or environmental influence (lighting, migration, endocrine disrupting chemicals).

【Key words】 Isolated premature thelarche; Infants and toddlers; Precocious puberty; Endocrine disrupting chemicals; Mini-puberty

随着人类社会的快速发展,人们的饮食方式和生活环境发生了显著的变化,儿童乳房早发育的发病率越来越高,而婴幼儿乳房早发育更是舆论的焦点。本文主要对婴幼儿单纯乳房早发育的病因研究进展进行综述。

1 定义及分型

1.1 定义 性早熟是指女孩 8 岁、男孩 9 岁前呈现第二性征,按下丘脑-垂体-性腺轴是否提前发动分为中枢性性早熟(CPP)和外周性性早熟^[1]。婴幼儿单纯乳房早发育属于不完全性性早熟,为 CPP 的变异^[2]。1965 年 Wilkins 最早对乳房早发育定义为:女

童 8 岁以前出现孤立性乳房发育(IPT),而不伴有其他性成熟体征出现。颜纯和王慕逖^[3]认为女孩 7 岁前仅有乳房增大而无其他第二性征的发育称为乳房早发育。在《诸福堂实用儿科学》、《尼尔森儿科学》、《威廉姆斯内分泌学》等经典专著中,IPT 仅被定义为“小儿乳房过早发育”。临床上常适用 Wilkins 提出的标准,而男童乳房发育则被称为乳房发育症(gynecomastia)。

1.2 分型 IPT 患儿生长速率、骨龄正常,子宫、卵巢 B 超为发育前的影像不伴有阴道出血^[2-3]。颜纯和王慕逖^[3]将 IPT 分为两型:典型 IPT 和非典型 IPT。典型 IPT 多在 2 岁以下发病,80% 的患儿系典型的乳房早发育。非典型 IPT 一般在 4~7 岁时发病,是介于典型 IPT 和 CPP 之间的一种非渐进性发育的中间状态,但是非典型 IPT 可自发性退化,因此

与 CPP 不同。

2 发病现状

2.1 发病率 IPT 的发病率呈总体上升趋势。本世纪初上海市市区和郊区 IPT (2~13 岁) 发病率分别为 1.0% 和 2.4%^[4]。近年中国的调查发现, 19.57% 的女孩 (3~19.8 岁) 在 8 岁以前已经出现乳房发育。2011 年 Atay 等^[5] 调查显示, 土耳其的 IPT 发病率达 8.9% (4~8 岁)。与之相比, 研究显示婴幼儿的 IPT 发病率更低, 但是也有明显的上升趋势。郭友宁等^[6] 推算出上海市 90 年代初 5 岁以内 IPT 的发病率为 15.15%, 同样在 90 年代, 波多黎各的一项大样本研究报道, 小于 2 岁的 IPT 发病率为 6.2%^[7]。然而在 2011—2012 年, 王燕等^[8] 在我国的大样本多中心的调查发现, 婴幼儿 IPT 的发病率达 1.6% (23/1 475)。同时期国外的报道更高, 据 2011 年 Curfman 等^[9] 的报道, 美国中西部婴幼儿 IPT 发病率达 4.7%。

2.2 体格及发育商 IPT 婴幼儿身高和体重均低于无乳房发育的婴幼儿, 尤其是有别于性早熟儿童的身高、体重, 后者的身高、体重会在短时间内出现迅速增长, 明显超过同龄儿童^[8]。

此外王燕等^[8] 认为, 婴幼儿乳房早发育不会对其智力发育和运动发育造成显著影响, 大体上与刘莉和郑峰^[10] 的研究结论一致。

2.3 预后及转归 IPT 患儿一般会有正常的青春发育期、正常的成年身高和生育能力, 但是也可能是性早熟的第一症状, 有 13.5%~18.4% 的 IPT 患儿将会进入 CPP^[3]。后者会造成成年终身高受损且影响患儿的心理健康。其转化率因发病年龄而异, 婴幼儿的转化风险远小于年长儿童^[11]。

石乔和杨玉^[12] 对 573 例中国南方地区的婴幼儿 IPT 患者进行 2 年的随访, 发现 88.8% 的患儿乳房发育能消退。其他国内外诸多研究表明, 婴幼儿 IPT 大多数会在 1 年以内消退^[13-14]。因此对于婴幼儿 IPT 一般不予考虑 CPP, 除非乳房持续不退或退而复现, 且骨龄明显提前, 才考虑 CPP 的可能。转化的风险因素是子宫长径、乳房 Tanner 分期和乳房消退情况^[15]。Uçar 等^[16] 认为, 对于小于 2 岁的婴幼儿, 如果年绝对生长速率标准差 > 1 或黄体生成素 (LH) 的基础值大于 0.3 IU/L 就要密切随访, 以便早期发现 IPT 转化为真性性早熟。

3 病因

IPT 病因很复杂, 卫海燕等^[17] 认为, 婴幼儿 IPT

的原因可能是遗传易感的基础上对环境微量雌激素或类雌激素物质高度敏感所致。除了生理性“小青春期”和各种明确的先天性或后天性的疾病外, 现认为 IPT 的发生是遗传因素、营养因素和生活环境共同作用的结果^[12,17]。对于 IPT 的患儿来说, 自身特殊基因是决定发病的内因, 而营养和生活环境是重要的外因。

3.1 小青春期 胎儿出生后会经历一个窗口期, 期内血清卵泡刺激素 (FSH)、LH、雌二醇或睾酮的浓度升高达近似青春期水平, 有的婴幼儿会出现乳房发育现象, 为生理性小青春期现象。男性大约持续到 6 月龄、女性到 2~3 岁时, 血清促性腺激素才会下降到低水平, 尔后直至青春期启动才会再次升高^[18]。

小青春期的形成是胎儿出生后, 环境的剧变所致。胎儿在妊娠早期 (80 d) 就出现促性腺激素释放激素、FSH 和 LH 的分泌, 下丘脑-垂体-性腺轴的调节功能在妊娠中期已经形成^[19]。在妊娠晚期, 由于胎儿循环血中高水平胎盘源性雌激素对下丘脑和垂体分泌功能的抑制作用, 脐带血 FSH 和 LH 浓度较低。出生后, 胎儿血中母体来源性激素突然撤退, 下丘脑和垂体分泌抑制作用突然消失, 所以胎儿出生后 1 周内促性腺激素水平升高, FSH 和 LH 分泌增加, 引起雌二醇、睾酮的分泌高峰, 从而导致了小青春期现象。

3.2 遗传因素 研究发现, 母亲初潮年龄早是婴幼儿 IPT 发病的高危因素, 提示 IPT 与遗传有一定的相关性^[4,20]。

3.2.1 基因多态性 Luan 等^[21-22] 对中国汉族女童 Kiss-1/GPR54 基因多态性分析发现, Kiss-1 基因中的 P110T 突变 (在外显子 3 上) 与 CPP 有关; 另外他们在对 GPR54 基因测序中共发现 6 个多态性, 其中一个在启动子区的多态性与性早熟有关。柯江维等^[23] 发现, 雌激素受体 α Xba I 基因存在两种等位基因: X, x。XX 基因型、Xx 基因型与 xx 基因型相比, 患性早熟的危险度分别为 1.32 倍和 2.51 倍。

3.2.2 基因突变 Durmaz 等^[24] 报道了 3 例 X 染色体上 DAX-1 基因突变——p. Gln208X 突变所致的性早熟, 且该基因也与先天性肾上腺皮质增生症的发病有关。2007 年 Seminara^[25] 报道了 1 例性早熟女孩存在 GPR54 基因杂合子突变 (R385P)。2009 年, Gingerich 等^[26] 发现 3 个特发性 CPP 患儿的 Kiss-1 基因有两个新型错义突变: p. P74S 和 p. H90D;

突变导致了 kisspeptin 分泌增加。在外周, LH 受体的突变也会导致性早熟^[27]。

3.3 营养因素 孕妇妊娠期间服用补品或婴幼儿长期摄入一些含有雌激素或类雌激素的营养滋补品, 如人工饲养的黄鳝和甲鱼、豆制品、花粉、人参、蜂王浆、牛初乳、胎盘等也会引起乳房早发育^[6]。

3.4 环境因素

3.4.1 光照 Vinogradova 等^[28]研究发现, 开灯睡觉、经常看电视、电脑甚至听广播都可能引起性早熟, 可能的原因是小儿长时间受光照或电波刺激, 导致松果体分泌褪黑素减少, 褪黑素对腺垂体分泌功能抑制作用减弱, 促性腺激素分泌增加, 造成 IPT。

3.4.2 迁徙史 Teilmann 等^[29]研究发现, 被跨国收养的儿童更容易早熟, 且被收养时的年龄越大, 发病的风险越高。武翔靓^[30]认为, 迁徙史(婴儿生养地的迁徙)是婴幼儿 IPT 发病的高危险因素($OR = 8.167$)。

3.4.3 内分泌干扰物(EDCs) EDCs 广泛存在于生物界内, 如壬基酚, 它是壬基酚聚氧乙烯醚的最终降解产物之一。后者是一大类非离子型表面活性剂, 被广泛用于洗涤剂、增塑剂等产品中, 主要通过工业和生活污水进入环境。已有研究发现, 烷基酚类降解产物有雌激素活性, 其中作用较强烈的是 4-壬基酚。

邻苯二甲酸酯类分布的范围也很广泛, 被主要用作增塑剂, 在聚氯乙烯塑料中含量高达 20% ~ 30%。有研究显示, 邻苯二甲酸酯类在代谢为单酯时生物活性增高, 它们通过对机体激素水平的调节导致儿童性早熟。Colón 等^[31]发现, IPT 患儿血中邻苯二甲酸酯类浓度和检出率(68%)显著高于正常女孩(2.85%)。

除上述两种 EDCs 外, 双酚 A、辛基酚、农药成分 DDT 及其代谢产物 DDE、玉米赤霉烯酮、茴香脑、多氯联苯等 EDCs 均与 IPT 相关。

EDCs 致 IPT 的作用还不是很清楚, 目前认为, 主要与其生物学特性有关, 包括: (1) 模拟或增强雌激素效应和抗雄激素效应。部分 EDCs 与雌激素的结构相似, 能和乳腺细胞的雌激素受体结合并激活, 产生拟雌激素作用; EDCs 还能上调乳腺细胞雌激素受体的表达, 增强乳腺对雌激素的敏感性。有的 EDCs, 如邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯、邻苯二甲酸二丁酯则表现出抗雄激素效应。(2) 与性激素结合球蛋白(SHBG)竞争性结合。机体自身产生的雌激

素多与血清中 SHBG 结合, 只有小部分是游离的, 且具有生物活性。有一些 EDCs 对 SHBG 有一定的亲和力, 能与雌激素竞争性结合 SHBG, 使游离雌激素浓度升高。(3) 协同效应。机体暴露于多种 EDCs 时, 其作用可得到加强。已有研究表明, 对小鼠混合喂养多种具有拟雌激素活性的 EDCs, 其活性明显高于单一喂养^[31-34]。

3.5 疾病及其他因素 患有卵巢囊肿的儿童可自律性分泌雌激素, 造成 IPT, 但是多数呈自限性, 会自动消失; 如果持续不退或过大(直径超过 5 cm, B 超随访囊肿超过 3 个月不消失或增大), 则考虑手术^[35]。

误服避孕药如乙烯雌酚是典型的直接引起乳房早发育的病因。其他药物如乙炔雌二醇酯、异烟肼、白消安、大麻、安体舒通、塞米替丁、洋地黄等也可以直接引起乳房早发育。物理机械刺激如对新生儿乳房挤压, 也会导致乳房增大^[30]。

4 预防

通过对上述婴幼儿 IPT 流行病学资料分析, 可见婴幼儿 IPT 大多数是一种良性情况, 但是有部分患儿会发展为 CPP, 因此对患儿的随访很重要。此外, 应该加强 EDCs 危害性的宣传, 使家长知悉预防 IPT 早熟的措施: (1) 尽量避免接触 EDCs: 少使用一次性塑料及饭盒, 减少其向环境释放大量的 EDCs; 不要在用塑料包裹食物后对其进行微波炉加热。(2) 不要让儿童开灯睡觉, 减少面对电脑及电视机的时间。(3) 饮食上: 不要服用营养滋补品; 不要食入过多高蛋白类食物、含激素类食物; 少食用黄豆类制品。(4) 尽量应使用玻璃材质的奶瓶。(5) 避免接触含有激素类物质的护肤品、化妆品、沐浴乳、洗发乳。(6) 对于有性早熟家族史的家庭, 在条件允许的情况下, 可以进行相关基因检测。如 Kiss-1 基因、GPR54 基因、LHR 基因、FSHR 基因等, 以便明确性早熟的类型, 早期干预, 改善预后^[36]。

参 考 文 献

- [1] Neely EK, Crossen SS. Precocious puberty[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2014, 26(5): 332-338. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000099.
- [2] 王卫平, 沈晓明. 儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 427.
- [3] 颜纯, 王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 307-308.
- [4] 倪继红, 王德芬, 王伟, 等. 上海地区 2 ~ 13 岁女童乳房发育调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(4): 297-299. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2002.04.017.
- [5] Atay Z, Turan S, Guran T, et al. The prevalence and risk fac-

- tors of premature thelarche and pubarche in 4- to 8-year-old girls [J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101 (2): e71-e75. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02444.x.
- [6] 郭友宁, 吴敏伦, 沈水仙. 上海市 5 岁内女童乳房早发育患病率及影响因素的分析[J]. *实用儿科临床杂志*, 2002, 17 (1): 49-52. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2002.01.024.
- [7] Larriuz-Serrano MC, Pérez-Cardona CM, Ramos-Valencia G, et al. Natural history and incidence of premature thelarche in Puerto Rican girls aged 6 months to 8 years diagnosed between 1990 and 1995 [J]. *P R Health Sci J*, 2001, 20 (1): 13-18.
- [8] 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. *中华儿科杂志*, 2014, 52 (1): 5-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.01.003.
- [9] Curfman 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. DOI: 10.1016/j.jpap.2011.01.003.
- [10] 刘莉, 郑峥. 37 例乳房早发育婴幼儿与正常婴幼儿发育商的对比研究[J]. *军事医学*, 2013, 37 (9): 706-707. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2013.09.017.
- [11] Ojeda SR, Ma YJ. Glial-neuronal interactions in the neuroendocrine control of mammalian puberty: facilitatory effects of gonadal steroids [J]. *J Neurobiol*, 1999, 40 (4): 528-540.
- [12] 石乔, 杨玉. 0-2 岁婴幼儿乳房早发育的临床随访研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2015, 35 (5): 309-313. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.05.006.
- [13] Kaplowitz PB, Mehra R. Clinical characteristics of children referred for signs of early puberty before age 3 [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28 (9-10): 1139-1144. DOI: 10.1515/jpem-2015-0124.
- [14] 王应旻, 梁黎, 方燕兰, 等. 小于 2 岁婴幼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. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2013.04.010.
- [15] Zhu SY, Du ML, Huang TT. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2008, 21 (6): 533-538. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2008.03.007.
- [16] Uçar A, Saka N, Ba 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. DOI: 10.4274/Jcrpe.709.
- [17] 卫海燕, 付东霞, 方莉辉. 婴幼儿乳房早发育病因探讨和随访研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22 (8): 853-855. DOI: 10.11852/zgetbjzz2014-22-08-22.
- [18] Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. *Williams Textbook of Endocrinology* [M]. Eleventh Edition. Beijing: People's Military Medical Press, 2011: 1023.
- [19] Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. *Williams Textbook of Endocrinology* [M]. Eleventh Edition. Beijing: People's Military Medical Press, 2011: 1034.
- [20] 杨玉, 王获兰. 207 例 0~2 岁女童单纯乳房早发育相关危险因素分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22 (2): 190-193.
- [21] Luan X, Yu H, Wei X, et al. GPR54 polymorphisms in Chinese girls with central precocious puberty [J]. *Neuroendocrinology*, 2007, 86 (2): 77-83. DOI: 10.1159/000107511.
- [22] Luan X, Zhou Y, Wang W, et al. Association study of the polymorphisms in the KISS1 gene with central precocious puberty in Chinese girls [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157 (1): 113-118. DOI: 10.1530/EJE-07-0061.
- [23] 柯江维, 杨玉, 段荣, 等. 雌激素受体 α 基因多态性与女孩性早熟关系的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14 (10): 1628-1632. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2010.10.041.
- [24] Durmaz E, Turkkahraman D, Berdeli A, et al. A novel DAX-1 mutation presented with precocious puberty and hypogonadotropic hypogonadism in different members of a large pedigree [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 26 (5-6): 551-555. DOI: 10.1515/jpem-2012-0086.
- [25] Seminara SB. Kisspeptin in reproduction [J]. *Semin Reprod Med*, 2007, 25 (5): 337-343. DOI: 10.1055/s-2007-984739.
- [26] Gingerich S, Wang X, Lee PK, et al. The generation of an array of clonal, immortalized cell models from the rat hypothalamus: analysis of melatonin effects on kisspeptin and gonadotropin-inhibitory hormone neurons [J]. *Neuroscience*, 2009, 162 (4): 1134-1140. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.026.
- [27] Mitre N, Lteif A. Treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with anastrozole and bicalutamide in a boy with a novel mutation in the luteinizing hormone receptor [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009, 22 (12): 1163-1167.
- [28] Vinogradova IA, Iliukha VA, Khizhkin EA, et al. Light pollution, desynchronization and aging: the state of problem and solutions [J]. *Adv Gerontol*, 2014, 27 (2): 265-268.
- [29] Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, et al. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark [J]. *Pediatrics*, 2006, 118 (2): e391-e399. DOI: 10.1542/peds.2005-2939.
- [30] 武翔靓. 2 岁以下女婴单纯性乳房早发育临床研究危险因素调查[D]. 首都医科大学, 2014.
- [31] Colón I, Caro D, Bourdony CJ, et al. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (9): 895-900.
- [32] Lee HR, Jeung EB, Cho MH, et al. Molecular mechanism(s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17 (1): 1-11. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01649.x.
- [33] Sheikh IA, Turki RF, Abuzenadah AM, et al. Endocrine disruption: computational perspectives on human sex hormone-binding globulin and phthalate plasticizers [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0151444. DOI: 10.1371/journal.pone.0151444.
- [34] Makita Y, Omura M, Tanaka A, et al. Effects of concurrent exposure to tributyltin and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethylene (p,p'-DDE) on immature male Wistar rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005, 97 (6): 364-368. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto.199.x.
- [35] Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2009, 23 (5): 711-724. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2009.02.001.
- [36] 储明星, 冯涛, 狄冉, 等. 哺乳动物性早熟相关基因的研究进展[J]. *遗传*, 2009, 31 (1): 13-28. DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00013.

(收稿日期: 2016-03-07)