

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)

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 (central precocious puberty, CPP) 是指由于下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA) 功能提前启动而导致女孩 8 岁前, 男孩 9 岁前出现内外生殖器官快速发育及第二性征呈现的一种常见儿科内分泌疾病。发病率约为 1/5 000 ~ 1/10 000, 女孩约为男孩的 5 ~ 10 倍^[1]。其对机体的影响主要表现为: 由于性发育过早, 引起女孩早初潮; 由于骨骼成熟较快, 骨龄超过实际年龄而骨骺提前愈合, 影响患儿的终身高; 由于第二性征过早发育及性成熟, 可能带来相应的心理问题或社会行为异常。目前国内外普遍应用促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin-releasing hormone analogs, GnRHa) 治疗 CPP。数十年来, 世界范围内青春期发育开始的年龄有逐渐提前趋势, CPP 的诊断与治疗日益引起人们重视。为规范儿童 CPP 的诊疗, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组早在 2007 年即制定了《中枢性 (真性) 性早熟诊治指南》^[2]。2010 年卫生部也组织制定了《性早熟诊疗指南 (试行)》^[3]。但关于 CPP 的诊断及 GnRHa 的临床应用仍存在较多颇具争议的问题, 亟待解决。为此, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组再次组织专家进行讨论并达成以下共识, 以指导儿科内分泌医师对 CPP 的诊疗。

【CPP 的诊断】

一、临床诊断

根据患儿出现第二性征的时间、症状、体征及实验室检查, 首先确定患儿是否为 CPP。

性早熟按 HPGA 功能是否提前启动分为中枢性性早熟 (GnRH 依赖性、真性、完全性性早熟)、外周性性早熟 (非 GnRH 依赖性、假性性早熟) 和不完全性性早熟 (部分性性早熟)。

CPP 的诊断需符合以下标准^[2-3]: (1) 第二性征提前出现: 女孩 8 岁前, 男孩 9 岁前出现第二性征发育。以女孩出现乳房结节, 男孩睾丸容积增大为首发表现。(2) 线性生长加速: 年生长速率高于正常儿童。(3) 骨龄超前: 骨龄超过实际年龄 1 岁或 1 岁以上。(4) 性腺增大: 盆腔 B 超显示女孩子子宫、卵巢容积增大, 且卵巢内可见多个直径 > 4 mm 的卵泡; 男孩睾丸容积 ≥ 4 ml。(5) HPGA 功能启动, 血清促性腺激素及性激素达青春期水平。

在临床诊断过程中还应注意以下问题:

1. 性早熟的年龄界定: 性早熟是指女孩在 8 岁前, 男孩在 9 岁前出现第二性征发育。近年来世界各地的调查显示, 乳腺发育的年龄呈现明显提前趋势, 但初潮年龄仅略为提前, 且具有种族和地域差异^[4]。美国 Lawson Wilkins 儿科内分泌学会建议将性早熟的年龄界定为白种女孩 < 7 岁, 非裔女孩 < 6 岁, 但存在争议^[5]。性发育开始的时间与遗传、环境、肥胖等因素有关。因此, 有学者提出性早熟的年龄界定应根据不同国家、不同种族的标准进行^[6]。目前国内外仍广泛沿用既往年龄标准。

2. 性发育的顺序及进程: 性发育是一个连续的过程, 且具有一定规律。CPP 是由于 HPGA 功能提前启动所致, 性发育的顺序与正常儿童基本一致。女孩青春期发育顺序为: 乳房发育, 阴毛、外生殖器的改变, 腋毛生长, 月经来潮。男孩性发育则首先表现为睾丸容积增大 (≥ 4 ml 时即标志青春期开始), 继而阴茎增长增粗, 阴毛、腋毛生长及声音低沉、胡须, 出现遗精。性发育的速度存在明显个体差异。一般性发育过程可持续 3 ~ 4 年, 女孩每个 Tanner 分期的进展历时约 1 年。男孩 Tanner 分期进展与女孩类似, 但从睾丸开始增大至遗精历时比女孩稍长。

在性早熟的诊断过程中, 对于典型的界定年龄 (女孩 8 岁, 男孩 9 岁) 前出现性发育征象的患儿较易诊断, 但在重视性发育开始年龄的同时, 还应考虑性发育的顺序及进程, 性发育顺序或进程异常, 可为性早熟的不同表现。对进一步诊断和处理有重要提

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2015. 06. 004

基金项目: “十二五” 国家科技支撑计划项目 (2012BAI09B04)

通信作者: 罗小平, 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属
同济医院儿科, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

示意义。

性发育顺序异常时需注意排除外周性早熟、不完全性早熟等。其中不完全性早熟又称变异型青春期(pubertal variants),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)。

性发育进程异常时,应警惕以下情况^[7-8]:(1)慢进展型性早熟(slowly progressive precocious puberty):部分儿童在界定年龄前(7~8岁)出现性发育征象,但性发育过程及骨龄进展缓慢,线性生长亦保持在相应百分位数。(2)快进展型青春期(rapidly progressive puberty):部分儿童虽然在界定年龄后才开始出现性发育,但性发育进程迅速,从一个发育分期进展到下一分期的时间较短(<6个月)。生长速率增加、骨骼成熟迅速,短期内出现骨龄明显超过实际年龄,由于骨骺早期愈合而影响最终成人身高。对慢进展型性早熟应坚持随访,必要时每半年复查骨龄,发现异常及时给予干预。对于快进展型青春期则可能需按性早熟方案处理。

3. 生长加速:在性发育的过程中可出现生长加速,一般女孩9~10岁,男孩11~12岁出现生长加速,但具有个体及种族差异,且与性发育分期相关。在Tanner II~IV期,女孩出现生长加速的比例分别为40%、30%、20%,而男孩出现生长加速的比例则分别为8%、60%、28%。甚至有10%的女孩在乳腺开始发育前出现生长加速,4%的男孩在Tanner V期始出现生长加速^[9]。若缺乏患儿生长速率的资料,则需监测生长情况3~6个月,以进一步评估是否出现生长加速,以及评估是否为快进展型性发育^[7]。

4. 性腺发育评估:女孩盆腔B超:子宫长度3.4~4.0 cm,卵巢容积1~3 ml(卵巢容积=长×宽×厚×0.5233),并可见多个直径≥4 mm的卵泡,提示青春期发育。子宫内膜回声具有较好的特异性,但敏感性稍低(42%~87%),可作为CPP与正常女孩及单纯乳腺早发育女孩的鉴别诊断的辅助检查之一,但不能作为与其他外周性性早熟的鉴别手段^[7,10]。

男孩睾丸:睾丸容积≥4 ml(睾丸容积=长×宽×厚×0.71)或睾丸长径>2.5 cm,提示青春期发育^[7]。

5. 正确评估HPGA功能是否启动:(1)黄体生成素(luteinising hormone, LH)基础水平。在CPP的诊断过程中,LH较卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)更具有临床意义。但基础LH水平

意义有限,因LH为脉冲式分泌;其水平受检测方法的影响而差异较大;缺乏相应的正常值资料;且约50%左右Tanner II期的女孩LH基础值可在青春期的水平^[10]。

(2) GnRH激发试验:GnRH激发试验是诊断CPP的金标准,也是鉴别CPP和外周性早熟的重要依据。但临床上由于各种因素影响,不能单纯依据GnRH激发试验结果进行诊断,在结果评估的过程中应注意以下问题:①激发药物:激发试验应用的药物为GnRH,所用剂量为2.5 μg/(kg·次),最大剂量100 μg。GnRHa的激发作用比天然GnRH强数十倍,峰值在60~120 min出现,一般不推荐其在常规诊断中使用。如用GnRHa替代,则应有各实验室自己的药物剂量及试验数据^[11]。②检测方法:应用不同的方法检测时,诊断临界值不同。免疫荧光法(IFMA),LH峰值>9.6 U/L(男孩)或>6.9 U/L(女孩);免疫化学发光法(ICMA),LH峰值≥5.0 U/L均提示性腺轴启动。因此,不同的检测方法,不宜采用同一临界值进行结果评判^[12-13]。有条件的中心和实验室宜建立自己的诊断界值。③正确评估LH峰值/FSH峰值:LH峰值/FSH峰值≥0.6,考虑青春期启动,但应注意同时要满足LH峰值≥5.0 U/L。单纯以LH峰值/FSH峰值>0.6作为诊断指标,易造成误诊。LH峰值/FSH峰值还有助于快进展型与非进展型CPP的鉴别(快进展型CPP患儿的LH峰值/FSH峰值比值较高)^[10,14]。④在GnRH激发试验中,FSH的基础值和峰值对性早熟诊断无明显临床意义^[10]。⑤另外,在判断结果时,尚需结合患儿性发育状态、性征进展情况、身高和骨龄的变化等进行综合分析。对于部分病程较短的患儿,在乳房开始发育的早期、未出现明显的生长加速、骨龄未出现明显超前时,GnRH激发试验可为假阴性。对此类患儿应密切随访性征发育情况、生长速率、骨龄等,必要时应重复进行GnRH激发试验。

(3) 性激素水平:性激素水平不宜作为CPP的诊断指标。雌二醇的水平变异较大,低水平的雌二醇也不能排除CPP。但当雌二醇水平>367 pmol/L(100 pg/ml)时,应高度警惕卵巢囊肿或肿瘤^[7]。

二、病因诊断

根据病因CPP又分为:特发性CPP和继发性CPP(继发于中枢神经系统异常、继发于外周性早熟)(表1)。临床诊断明确后,即应进行CPP的病因诊断,根据病情进行头颅MRI检查、肾上腺功能、甲状腺功能等检测,以了解是否中枢神经系统病变

或其他疾病所致。

表 1 CPP 的分类及病因

分类	疾病
特发性 CPP	
继发性 CPP	中枢神经系统异常 肿瘤或占位性病变:下丘脑错构瘤、囊肿、肉芽肿 中枢神经系统感染 获得性损伤:外伤、术后、放疗或化疗 先天发育异常:脑积水,视中隔发育不全等
其他疾病	先天性肾上腺皮质增生症 McCune-Albright 综合征 家族性男性限性性早熟 先天性甲状腺功能减低症

1. 头颅影像学检查排除神经系统异常:CPP 以女孩多见,其中 80%~90% 为特发性 CPP。但 6 岁前出现性发育的 CPP 女孩中,中枢神经系统异常比例约为 20%,且年龄越小,影像学异常的可能性越大。男性性早熟虽然发病率相对较低,但 25%~90% 的患儿具有器质性原因,约 2/3 的患儿有神经系统异常,50% 左右的患儿存在中枢神经系统肿瘤。因此,对年龄小于 6 岁的 CPP 女孩以及所有男性性早熟患儿均应常规行头颅 MRI 检查^[15-16]。6~8 岁的 CPP 女孩是否均需行头颅 MRI 检查尚有争议,但对有神经系统表现或快速进展型的患儿则应行头颅 MRI 检查^[7,10]。

2. 排除其他继发性疾病:在 CPP 的诊断过程中,还应注意明确性早熟是否继发于下列疾病。(1)先天性肾上腺皮质增生症 本病大多为 21 羟化酶缺乏,是导致男孩外周性性早熟的最常见原因。表现为阴茎增大、增粗,阴囊色素沉着,睾丸容积不大或睾丸容积与阴茎发育水平不一致。早期身高增长加速,骨龄提前显著。血 17 羟孕酮、硫酸脱氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮水平升高。长期未经诊断治疗者可转变为 CPP。

(2)McCune-Albright 综合征 又称多发性骨纤维发育不良,多见于女性,是由于 Gs 基因缺陷所致^[17]。本综合征以性早熟、皮肤咖啡斑、多发性骨纤维发育不良三联征为特点。多数患儿可仅表现有一种或两种体征,可伴有垂体、甲状腺和肾上腺等内分泌异常,还可出现卵巢单侧囊肿。但其性发育过程与 CPP 不同,常先有阴道出血发生;乳头、乳晕着色深;血雌激素水平增高而促性腺激素水平低下;GnRH 激发试验呈外周性性早熟。随病程进展,部分可转化为 CPP。

(3)家族性男性限性性早熟(familial male-

limited precocious puberty) 本病是由于 LH 受体激活突变所致,呈家族性^[18]。患儿 2~3 岁时出现睾丸增大,睾酮水平明显增高,骨龄明显增速,但 LH 对 GnRH 刺激无反应。随病程进展可转变为 CPP。

(4)原发性甲状腺功能减低症 本病继发 CPP 可能和 HPGA 调节紊乱有关。甲低时,下丘脑分泌 TRH 增加,由于分泌 TSH 的细胞与分泌泌乳素(PRL)、LH、FSH 的细胞具有同源性,TRH 不仅促进垂体分泌 TSH 增多,同时也促进 PRL 和 LH、FSH 分泌。也有学者认为 FSH 和 TSH 的糖蛋白受体结构相似,甲低时升高的 TSH 可产生类 FSH 样作用^[19-20]。患儿临床出现性早熟的表现,如女孩出现乳房增大、泌乳和阴道出血等,但不伴有线性生长加速及骨龄增长加快。严重而长期未经治疗者可转变为 CPP。

三、鉴别诊断

CPP 应注意与外周性性早熟及不完全性性早熟相鉴别。女孩 CPP 特别应注意与单纯乳房早发育相鉴别。

单纯乳房早发育为女孩不完全性性早熟,好发于 2 岁前的女童。除乳房发育外,不伴有其他性发育的征象,无生长加速和骨骼发育提前,不伴有阴道出血。血清雌二醇和 FSH 基础值常轻度增高。一般认为乳房早发育是一种良性、自限性过程,但有约 15% 左右的患儿会发展成 CPP^[21-22]。故对单纯乳房早发育的患儿应注意追踪检查,常规随访性激素水平、生长速率、骨龄进展等。

【CPP 的治疗】

一、病因治疗

对继发性 CPP,应强调同时进行病因治疗。有中枢神经系统病变的 CPP 可考虑手术或放疗,如鞍区肿瘤特别是出现神经系统症状的肿瘤多需手术;但对非进行性损害的颅内肿瘤或先天异常,如下丘脑错构瘤或蛛网膜囊肿等,则宜谨慎处理。对继发于其他疾病的 CPP 应同时针对原发病治疗。

二、GnRHa 治疗

特发性 CPP 的治疗目的是抑制性发育进程,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。目前国内外普遍采用 GnRHa 治疗 CPP,并取得较好临床效果。

1. 治疗范围:CPP 的治疗首先应明确治疗范围,并非所有 CPP 患儿均需要 GnRHa 治疗。

GnRHa 治疗指征^[10,23]:(1)CPP(快进展型):性早熟患儿骨骼成熟和第二性征发育加速显著(超过

线性生长加快程度);(2)预测成人身高受损者:预测成人身高 < 3 百分位数或 < 遗传靶身高,骨龄身高 < 身高的 2 个标准差 ($-2s$);(3)快进展型青春早期:在性早熟界定年龄后开始出现性发育,但性发育进程及骨骼成熟迅速,可影响最终成人身高者;(4)出现与性早熟直接相关的心理行为问题。

慢进展型性早熟以及骨龄虽然提前,但生长速率亦高于正常,预测成人身高无明显受损的 CPP 患儿,则不需立即治疗,应定期复查身高和骨龄变化,随时评估治疗的必要性。

在预期成年身高评估时应注意,目前国内外普遍采用 Bayley-Pinneau 法进行身高预测,但资料显示该方法可能高估了性早熟患儿的预测身高^[10]。

2. GnRHa 的药物种类:GnRHa 是将天然 GnRH 分子中第 6 个氨基酸,即甘氨酸置换成 D-色氨酸、D-丝氨酸、D-组氨酸或 D-亮氨酸而成的长效合成激素。目前有曲普瑞林 (Triptorelin)、亮丙瑞林 (Leuporelin)、布舍瑞林 (Buserelin)、戈舍瑞林 (Goserelin) 和组氨瑞林 (Histrelin) 等几种药物,其药效是天然 GnRH 的 15~200 倍^[23]。制剂有 3.75 mg 的缓释剂(每 4 周肌肉注射或皮下注射)、11.25 mg 的长效缓释剂(每 3 个月注射 1 次)等。国内以 3.75 mg 的曲普瑞林和亮丙瑞林制剂最为常用。

GnRHa 的作用机制是与垂体前叶促性腺细胞的 GnRH 受体结合,开始可短暂促进 LH、FSH 一过性释放增多(“点火效应”),继而使垂体靶细胞相应受体发生下降调节,抑制垂体-性腺轴,使 LH、FSH 和性腺激素分泌减少,从而控制性发育进程,延迟骨骼成熟。

3. GnRHa 治疗方案:关于 GnRHa 的用药剂量及用药方案,目前国内外缺乏统一标准。

国内推荐缓释剂首剂 3.75 mg,此后剂量为 80~100 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot 4 \text{ 周})$,或采用通常剂量 3.75 mg,每 4 周注射 1 次。可根据性腺轴功能抑制情况进行适当调整。不同药物制剂选择剂量有所不同^[2,3]。文献报道曲普瑞林的给药剂量为 60~160 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot 4 \text{ 周})$;亮丙瑞林的治疗剂量为 30~180 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot 4 \text{ 周})$,甚至可达 350 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot 4 \text{ 周})$ ^[7,10,23]。

应用 GnRHa 治疗 CPP 患儿强调个体化原则。应采用国家食品药品监督管理总局批准的 CPP 适应证药物,并根据药物的种类、剂型和注射方式等采用个体化治疗方案。可按照当地药物供应情况和医生的用药经验选用制剂。

GnRHa 每 4 周注射 1 次可充分抑制大部分 CPP

患儿的 HPGA 功能。个别控制不良的患儿可能需要缩短用药间期或超过标准剂量^[7,10,23],但宜谨慎,并注意进一步评估诊断及病情。

4. 治疗监测:GnRHa 治疗过程中,应每 3 个月监测性发育情况、生长速率、身高标准差积分(HtSDS)、激素水平等;每半年监测 1 次骨龄。治疗过程中可监测任意或激发后的促性腺激素和性激素水平,以评估性腺轴抑制情况,但监测方法目前尚未形成共识^[10-12]。

诊断明确而暂不需特殊治疗的 CPP 患儿仍应定期监测生长速率、骨龄等变化并进行评估,必要时可考虑 GnRHa 治疗。

治疗有效的指标:生长速率正常或下降;乳腺组织回缩或未继续增大;男孩睾丸容积减小或未继续增大;骨龄进展延缓;HPGA 处于受抑制状态^[10,12,23]。

治疗过程中若出现以下几种情况,则应注意认真评估诊断,排除其他疾病^[10]。(1)在 GnRHa 治疗过程中出现阴道出血。部分 CPP 患儿第一次 GnRHa 注射后可出现阴道出血,与 GnRHa 的“点火效应”有关。治疗后期的阴道出血可能与 HPGA 功能抑制不良有关,但同时应重新评估诊断是否正确,注意排除肿瘤等疾病^[6];(2)生长速率显著下降($\leq 2\text{SDS}$);(3)骨龄进展迅速。另外,阴毛出现或进展通常代表肾上腺功能初现,并不一定意味治疗失败。

GnRHa 治疗对 HPGA 的抑制作用已获得公认,但关于 GnRHa 治疗改善 CPP 终身高及身高获益的报道不一^[24-27]。国外研究显示 6 岁以前开始以 GnRHa 治疗的性早熟女孩身高获益较多^[25]。但也有长期随访至终身高的研究发现,终身高或治疗后身高的获益与年龄无明显相关性^[26]。

在 GnRHa 治疗过程中,治疗半年后特别是治疗 1 年后患儿出现生长速率下降,部分患儿甚至出现明显生长减速。生长减速的具体机制不明,可能是 GnRHa 干扰和抑制了相关的生长调控层面,包括生长激素-胰岛素样生长因子 1(GH/IGF1)轴的改变;过早暴露于雌激素而致生长板局部的改变;GnRHa 对生长因子受体(growth factor receptor)通路的影响等^[28-30]。因尚缺乏大样本长期对照临床研究资料,目前不建议常规联用基因重组人生长激素(rhGH)治疗。对预测成人身高严重受损者可考虑应用 rhGH,但需密切监测。

5. GnRHa 停药时机^[10,23]:取决于治疗目的。以改善成年身高为目的者治疗一般宜持续 2 年以

上;骨龄 12~13 岁(女孩 12 岁,男孩 13 岁)。

停药可酌情考虑患儿及其家长的愿望,医生需进行谨慎评估。但缺乏相应固定的停药指标,如骨龄、年龄、生长速率、治疗疗程、身高、遗传靶身高。骨龄并非合适的单一停药指标,骨龄 12 岁可出现在不同年龄的 CPP 患儿中,以骨龄评价治疗后身高的获益也并不可靠。

GnRHa 的治疗方案宜个体化,停药应考虑到身高的满意度、依从性、生活质量以及性发育与同龄人同期发育的需求。

6. 安全性监测:GnRHa 治疗过程中偶尔出现皮疹、潮红、头痛,但通常短暂轻微,不影响治疗。10%~15% 的患儿可出现局部反应,过敏反应非常罕见^[23]。部分患儿首次应用 GnRHa 治疗 3~7 d 后可出现少量阴道出血,与 GnRHa 的“点火效应”导致短暂雌激素水平增高、滤泡生长、囊泡形成有关^[6]。长期治疗安全性良好。

(1)生殖系统功能 文献报道 GnRHa 治疗不影响卵巢功能及生殖功能。停药后 HPGA 功能迅速恢复,促性腺激素以及雌激素水平升高,子宫、卵巢恢复发育。停药后 2~61 个月(平均 12~16 个月)可出现月经初潮,且 60%~90% 的患者出现规律的月经周期,与正常女孩无显著差异,未见有不育的报道^[10,31-33]。最新大样本横向研究显示,GnRHa 治疗的 CPP 患者成年后生育情况与正常对照组相似,自然受孕情况与正常相近。而未经治疗的 CPP 患者成年期更易发生生育问题,需要促排卵或应用辅助生殖技术的比例明显高于正常对照组以及经 GnRHa 治疗的 CPP 患者^[32]。

(2)体质量指数(body mass index, BMI) 已有资料显示,女孩早发育或性早熟与超重、肥胖相关。部分 CPP 女孩在诊断及治疗之初, BMI 即高于正常平均值,长期 GnRHa 治疗不会加重肥胖趋势, BMI 的 SDS 或百分位数无明显变化。

与正常女孩相比,明显超重的 CPP 女孩,发生 2 型糖尿病和心血管疾病的风险增加,但并非 GnRHa 治疗所致。早发育特别是 12 岁前出现初潮增加了成人期肥胖、2 型糖尿病、心血管疾病及某些癌症的发生风险^[6]。

(3)多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS) 关于 CPP 女孩 GnRHa 治疗后高雄激素及 PCOS 的发生,文献报道不一^[32-35]。

有研究显示 GnRHa 治疗可能增加 CPP 患者高雄激素和 PCOS 的发生率^[34]。但也有研究认为 CPP

治疗后高雄激素的表现虽高于对照组,但无统计学意义。婴儿期体重快速增加与初潮年龄早及卵巢高雄激素有关^[6]。而最新大样本横向研究显示 CPP 患者的高雄激素状态与是否经过 GnRHa 治疗无关,未经治疗的 CPP 患者成年后更易出现高雄激素引起的症状,如痤疮、多毛,伴有不规则月经等^[32]。对性早熟女孩的盆腔 B 超研究发现, CPP 女孩在诊断时,其子宫、卵巢通常增大;在开始治疗 3 个月后,子宫、卵巢的容积可降至正常范围;停止治疗后,子宫卵巢的容积仍在正常范围,且未发现多囊卵巢的特征。在停止 GnRHa 治疗后随访平均 12 年的研究发现,与健康女性相比, CPP 治疗后女孩 PCOS 的发生率未见增加^[35]。

在一般人群中, PCOS 的发生率为 5%~10%, 而 CPP 女孩中 PCOS 的发生率为 0~12%^[34,36]。研究认为肾上腺功能早现和儿童期胰岛素抵抗是 PCOS 潜在的风险因子,当这些风险因子与 CPP 同时存在时,是否最终会增加 PCOS 的风险并不确定。也有认为性早熟是部分 PCOS 患者的首发表现^[6,10,23]。

(4)骨密度(bone mineral density, BMD) CPP 患儿在诊断时其 BMD 的值常有增加。在 GnRHa 治疗期间,由于卵巢功能受抑制导致骨矿物质的获得受限,但 BMD 值没有变化或轻微降低,且治疗停止后,骨矿物质含量很快恢复^[7,10,23]。

(5)脂代谢 有文献显示 CPP 女孩诊断时即存在空腹胰岛素、甘油三酯、低密度脂蛋白及胆固醇水平升高,而胰岛素敏感性、高密度脂蛋白/总胆固醇水平下降。而且性发育开始的年龄越早,上述脂代谢的异常越明显^[37]。治疗过程中,部分患儿脂代谢的异常可能更加明显,但也有文献显示上述改变可能与肥胖本身相关。

(6)社会心理影响 流行病学研究表明早发育更易引起功能性表现(如胃痛、头痛、关节痛等)、抑郁症状、性接触等心理行为问题。女孩易出现酗酒、超重、性行为等。男孩则更易出现吸毒等冒险或犯罪行为。但性早熟患儿应用 GnRHa 治疗对社会心理行为的影响并不确定^[10,23]。

7. 非 CPP 领域的 GnRHa 应用 以下情况不推荐常规应用 GnRHa^[7,10]。

(1)恶性肿瘤化疗的远期影响可致不育。但不建议儿童化疗过程中应用 GnRHa 保护性腺功能。

(2)单独应用 GnRHa 对正常年龄开始性发育的特发性矮身材和小于胎龄儿改善最终成人身高的

作用有限,不建议应用。

(3)先天性肾上腺皮质增生症预测身高严重受损时,单独应用 GnRHa 或联合 rhGH 治疗的疗效,尚需进一步大样本研究。

三、GnRH 拮抗剂(GnRH antagonists)

GnRH 拮抗剂直接作用于垂体的 GnRH 受体,因不具有“点火效应”,且停药后对性腺轴的抑制作用可很快恢复,应具有较好的前景。目前仍在开发研究中^[7]。

总之,CPP 的诊断宜根据患儿的起病年龄、症状、体征、实验室及影像学检查等按照临床诊断、病因诊断、鉴别诊断的步骤进行,其中病因诊断尤为重要。CPP 的治疗首先为病因治疗,同时应明确并非所有 CPP 患儿均需要 GnRHa 治疗。GnRHa 治疗应严格掌握指征,采用个体化治疗方案,并在治疗过程中密切关注性发育进程、生长情况及安全性监测,确保用药的有效性与安全性。

(梁雁 杜敏联 罗小平 执笔)

参加本共识制定的专家(按姓氏拼音排序):陈临琪(苏州大学附属儿童医院);陈瑞敏(福州儿童医院);陈少科(广西妇幼保健院);成胜权(第四军医大学西京医院);程昕然(成都市妇女儿童中心医院);董国庆(南方医科大学深圳妇幼保健院);董治亚(上海交通大学医学院附属瑞金医院);杜红伟(吉林大学第一医院);杜敏联(中山大学附属第一医院);傅君芬(浙江大学医学院附属儿童医院);巩纯秀(首都医科大学附属北京儿童医院);顾学范(上海交通大学医学院附属新华医院);何玺玉(军事医学科学院附属医院 307 医院);黄永兰(广州市妇女儿童医疗中心);李桂梅(山东省立医院);李辉(首都儿科研究所);李婧(上海交通大学附属儿童医院);李堂(青岛大学附属医院);梁黎(浙江大学附属第一医院);梁立阳(中山大学孙逸仙纪念医院);梁雁(华中科技大学同济医学院附属同济医院);刘戈力(天津医科大学总医院);罗飞宏(复旦大学附属儿科医院);罗小平(华中科技大学同济医学院附属同济医院);马华梅(中山大学附属第一医院);邱正庆(北京协和医院);王伟(郑州大学附属第三医院);卫海燕(郑州市儿童医院);辛颖(中国医科大学附属盛京医院);熊晖(北京大学第一医院);杨凡(四川大学华西第二医院);杨艳玲(北京大学第一医院);杨玉(江西省儿童医院);叶军(上海交通大学医学院附属新华医院);于宝生(南京医科大学第二附属医院);张璧涛(香港玛丽医院);张星星(中南大学湘雅二医院);张知新(北京中日友好医院);朱岷(重庆医科大学附属儿童医院)

参 考 文 献

- [1] Tirumuru SS, Arya P, Latthe P, et al. Understanding precocious puberty in girls [J/OL]. The Obstetrician & Gynaecologist, 2012, 14(2):121-129. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1744-4667.2012.00094.x/full>
- [2] 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.

- [3] 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.
- [4] Ma HM, Du ML, Luo XP, et al. Onset of breast and pubic hair development and menses in urban chinese girls[J]. Pediatrics, 2009, 124(2):e269-277.
- [5] Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States; implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society[J]. Pediatrics, 1999, 104(4 Pt 1):936-941.
- [6] Willemsen RH, Elleri D, Williams RM, et al. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls [J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(6): 352-363.
- [7] Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A Pediatrician's guide to central precocious puberty. Clin Pediatr (Phila) [J]. Clin Pediatr (Phila), 2015, 54(5): 414-424. doi: 10.1177/0009922814541807. Epub 2014 Jul 14 [Epub ahead of print].
- [8] Karamizadeh Z, Amirhakimi A, Amirhakimi G. Effect of pubertal suppression on linear growth and body mass index; a two-year follow-up in girls with genetic short stature and rapidly progressive puberty[J]. Iran J Pediatr, 2014, 24(3):293-299.
- [9] Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R, et al. Advances in pubertal growth and factors influencing it: Can we increase pubertal growth? [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(Suppl 1): S53-62.
- [10] Carel JC, MD, Eugster EA, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children[J]. Pediatrics, 2009, 123(4):e752-e762.
- [11] Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs; long-term outcome in men[J]. Asian J Androl, 2008, 10(4):525-534.
- [12] Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, et al. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9):4338-4342.
- [13] Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(2):411-444.
- [14] Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, et al. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 67(3): 474-479.
- [15] Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, et al. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities[J]. Pediatrics, 2002, 109(1):61-67.
- [16] Ng SM, Kumar Y, Cody D, et al. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty[J]. Arch Dis Child, 2003, 88(5):414-418.
- [17] Levine MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins; oncogenic mutation in Gas as the molecular basis for the McCune-Albright syndrome[J]. Archives of Medical Research, 1999, 30(6):522-531.
- [18] Shenker A, Laue L, Kosugi S, et al. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty[J]. Nature, 1993, 365(6447): 652-654.
- [19] Sharma D, Dayal D, Gupta A, et al. Premature menarche associated with primary hypothyroidism in a 5.5-year-old girl[J]. Case Rep Endocrinol, 2011;2011:678305. doi: 10.1155/2011/678305. Epub 2011 Aug 23.
- [20] Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism[J]. J Pediatr, 2013, 162(3):637-639.
- [21] Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(Suppl 1): S3-S8.

- [22] Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty[J]. J Pediatr, 1995, 126 (1):11-14.
- [23] Bertelloni S, Baroncelli GL. Current pharmacotherapy of central precocious puberty by GnRH analogs: certainties and uncertainties [J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 4(12):1627-1639.
- [24] Carel JC, Lahlou N, Roger M, et al. Precocious puberty and statural growth[J]. Hum Reprod Update, 2004, 10(2):135-147.
- [25] Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (9): 3483-3489.
- [26] Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(1):190-195.
- [27] Klein KO, Barnes KM, Jones JV, et al. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(10):4711-4716.
- [28] Kanety H, Karasik A, Pariente C, et al. Insulin-like growth factor-I and IGF binding protein-3 remain high after GnRH analogue therapy in girls with central precocious puberty[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1996, 45(1):7-12.
- [29] Weise M, Flor A, Barnes KM, et al. Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(1): 103-107.
- [30] Cisternino M, Draghi M, Lauriola S, et al. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor-binding protein complex in girls with central precocious puberty before and during gonadotropin-releasing hormone analog therapy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(10):4629-4633.
- [31] Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1):109-117.
- [32] Baek JW, Nam HK, Jin D, et al. Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 19(1):27-31.
- [33] Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, et al. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 80(4):570-576.
- [34] Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, et al. GNRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 163 (1):55-62.
- [35] Jensen AM, Brocks V, Holm K, et al. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues [J]. J Pediatr, 1998, 132(1):105-108.
- [36] Heger S, Müller M, Ranke M, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function [J]. Mol Cell Endocrinol, 2006, 25 (254-255):217-220.
- [37] Sørensen K, Mouritsen A, Mogensen SS, et al. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(8):3736-3744.

(收稿日期:2015-04-17)

(本文编辑:江澜)

· 作者须知 ·

《中华儿科杂志》稿件撰写要求

一、论著、临床研究与实践

可按序言、资料(对象)和方法、结果、讨论四部分的结构进行撰写。

前言应简要阐明研究设计的背景、采用的研究方法及其达到的目的,可引用文献,以200~300字为宜。研究方法中应明确提出研究类型,研究类型的关键信息也需在摘要和文题中体现。具体内容包括:(1)临床研究或实验研究;(2)前瞻性研究或回顾性研究;(3)病例系列研究、病例对照研究、队列研究、非随机对照研究或随机对照研究。结果需与方法一一对应,避免出现评论性语句。讨论中出现的结果必须在前文结果部分有所表述。

二、综述、Meta分析、系统分析

综述是对某一领域内某一问题的研究现状;可结合作者的研究结果和观点进行客观归纳和陈述。应选择目前研究进展较快的主题,不宜选择发展平缓的主题。应尽量选择5年以内的文献进行综述。行文采用第三人称,应避免直接阐述作者的观点。

Meta分析需严格选择符合要求的文献(临床随机对照研究)进行分析,有严格的选择与剔除标准,主题选择得当,

方法科学严谨。检索数据库遴选全面、具有代表性,文献来源期刊也要进行适当遴选。

三、病例报告、临床病例(理)讨论

病例报告应选择诊治过程有特殊之处,能够为临床诊治同类病例提供启示的病例;避免进行罕见病例的简单累积。病例资料应详尽,包括主诉、现病史、既往史、体检、实验室检查、影像学检查、诊断、治疗方式、病理学检查、预后等。尤其是对诊断、治疗有重要参考意义的检查结果,需重点描述。有创新的治疗手段也应详述。讨论部分应结合病例的诊治特点进行简要点评,避免进行文献综述。

四、共识与临床指南

有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定方为学科学术代表群体,内容经过充分的专家论证。

五、读者来信

读者来信应针对杂志已刊发内容和杂志工作,简要阐述自己的观点。

六、会议(座谈)纪要、消息、其他

会议纪要和消息应按照新闻稿的要求撰写,需具备时间、地点、人物、事件的起因、经过、结果六要素。