

# 小于2岁婴幼儿乳房早发育临床随访研究

王应旻 梁黎 方燕兰 傅君芬 董关萍 王春林

(浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科,浙江 杭州 310003)

**[摘要]** **目的** 了解小于2岁婴幼儿乳房发育的临床现状及转归,分析影响乳房消退的相关因素。**方法** 分析2009年10月至2010年9月间因乳房早发育来我院内分泌科就诊的863例2岁以下患儿临床及实验诊断资料并进行纵向随访研究。**结果** 小于2岁单纯乳房早发育患儿中绝大多数(89.3%)在3周岁内消退,乳房消退平均年龄为 $17 \pm 6$ 月龄;小部分(10.7%)反复或持续增大,3岁后仍不消退,极少数转变为中枢性早熟。初诊时乳房Tanner分期和基础E2值升高与否是影响乳房消退的独立危险因素。**结论** 小于2岁婴幼儿乳房早发育在临床并不少见,大多呈自限性病程,3周岁内可消退,但对2岁以上乳房增大持续不消退者要定期随访。

[中国当代儿科杂志,2013,15(4):285-288]

**[关键词]** 乳房早发育;随访;婴儿

## A clinical follow-up study of premature thelarche in infants under two years of age

WANG Ying-Min, LIANG Li, FANG Yan-Lan, FU Jun-Fen, DONG Guan-Ping, WANG Chun-Lin. Department of Endocrinology, Children's Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Liang L, Email: zlliangli@163.com)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical status and natural course of premature thelarche (PT) in infants under 2 years of age and to analyze the predictive factors for regression of thelarche. **Methods** The clinical and laboratory data of 863 infants under 2 years of age, who visited the department of endocrinology in our hospital due to PT between October 2009 and September 2010, were analyzed. A longitudinal follow-up study was performed. **Results** Of the infants under 2 years of age with isolated PT, 89.3% showed a regression before the age of 3 years (mean  $17 \pm 5.6$  months), 10.7% had recurrent or persistent thelarche, with no regression after the age of 3 years, and some even developed into central precocious puberty. The independent predictive factors for regression of thelarche were Tanner stage at the first visit and whether baseline estradiol level had increased. **Conclusions** PT in infants under 2 years of age is not rare in the clinical setting, and it usually runs a self-limited course, subsiding before the age of 3 years. However, regular follow-ups should be performed for infants aged over 2 years with persistent thelarche. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(4):285-288]

**Key words:** Premature thelarche; Follow-up; Infant

近年来,随着人们生活方式的改变和饮食结构的变化,以及环境污染等影响,性早熟患者日渐增多。2010年“奶粉致女婴性早熟”事件使婴幼儿乳房早发育成为社会广泛关注的焦点。国内外已有一些婴幼儿乳房早发育的临床研究文献<sup>[1-4]</sup>,但是纵向、大样本量的随访研究甚少。本研究在“奶粉致女婴性早熟”事件后启动,拟通过医院电子信息系统,分析近3年小于2岁婴幼儿乳房早发育的医院疾病检出率;并对2009年10月至2010年9月间确诊的863例乳房早发育婴幼儿进行临床随访研究,探讨婴幼儿乳房发育的临床现状与转归。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2009年10月1日至2010年9月30日期间因乳房增大于我院就诊,且就诊时触及乳核或经乳房B超检查确诊的863例2岁以下乳房早发育女童作为研究对象。收集所有患儿的就诊信息进行分析,多次就诊者记录首次就诊信息。

### 1.2 方法

详细追问并填表记录863例患儿的发病年龄、

[收稿日期]2012-08-01;[修回日期]2012-10-24

[基金项目]浙江省医学重点学科(创新学科11-CX24);浙江省医药卫生科技计划(2012RCA039)。

[作者简介]王应旻,女,硕士研究生。

[通信作者]梁黎,教授。

乳房发育程度(按 Tanner 分期<sup>[5]</sup>:乳房局部无隆起,乳晕下无法摸到乳核为 B1 期;乳房稍隆起,触及或 B 超下发现乳核直径 $\leq 3$  cm 为 B2 期;乳房隆起明显,触及或 B 超下发现乳核直径约 $\leq 5$  cm 为 B3 期)、喂养方式、乳晕及阴道分泌物情况以及新生儿期有无乳房挤压及其他疾病史;检测性激素水平,包括卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)和泌乳素(PRL);摄左手骨片(按 G-P 图谱法评定骨龄);进行盆腔 B 超检查等并排除外周性早熟。按病情需要进行促黄体生成素释放激素(LHRH)激发试验和头颅 CT 或 MRI 检查。对发现乳核的患儿,要求每 3 个月定期体检,并嘱家长注意患儿饮食,避免食用可能的含外源性激素的食品、药品及营养品;在患儿满 2 周岁和满 3 周岁时再进行填表记录。详细记录患儿乳房发育是否消退、消退年龄,未消退的患儿记录乳房结节大小、乳晕及阴道分泌物情况,同时记录喂养方式、饮食情况和复查时测定的性激素值(FSH、LH、E2、PRL)。

血清性激素水平采用化学发光法测定,LHRH 激发试验采用戈那瑞林(马鞍山丰原制药有限公司)2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,加 2 mL 生理盐水静脉注射,分别于 0、30、60、90 min 取血,测定血清 LH、FSH 值。根据文献报道<sup>[6]</sup>,正常女性婴幼儿基础血清性激素切值为 FSH  $\leq 3.7$  mIU/mL、LH  $\leq 1.7$  mIU/mL、E2  $\leq 20$  pg/mL。由于初诊时地址填写不全、手机停机或电话号码更改等原因,随访过程中失访 198 例,失访率为 22.9%,余 665 例均得到随访。随访儿童中来自农村 341 例,城市 324 例;年龄为 0~23 个月,平均年龄 11 $\pm$ 5 个月。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示;计数资料采用百分比表示,组间比较采用卡方检验。与乳房消退相关的危险因素分析采用单因素分析和多因素 logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患儿一般情况

863 例患儿中,起病年龄 0~4 个月 66 例(7.6%),5~9 个月 249 例(28.9%),10~14 个月 319 例(37.0%),15~19 个月 172 例(19.9%),20~24 个月 57 例(6.6%)。平均年龄为 11 $\pm$ 5 个月。城镇儿童 418 例(48%),农村儿童 445 例

(52%)。根据 Tanner 分期标准,单侧 B2 期患儿 405 例(46.9%),双侧 B2 期患儿 448 例(51.9%),B3 期患儿 10 例(1.2%)。均无乳晕着色深、乳头增大或阴道分泌物。

本研究共收集到 562 例患儿的喂养情况资料,生后 6 个月内单纯母乳喂养 29 例(5.2%),单纯配方奶喂养 60 例(10.7%),混合喂养 473 例(84.2%)。发病时母乳喂养 42 例(7.5%),配方奶喂养 61 例(10.9%),混合喂养 459 例(81.7%),其中服用国产奶粉者占 34.9%,进口奶粉占 65.1%。

863 例患儿中,共对 634 例患儿进行了性激素基础值测定,其中 FSH  $> 3.7$  mIU/mL 322 例(50.8%),LH  $> 1.7$  mIU/mL 8 例(1.3%),E2  $> 20$  pg/mL 259 例(40.9%);FSH、E2 同时升高 128 例(20.2%),FSH、LH 同时升高 8 例(1.2%)。且 FSH、LH、E2、PRL 基础值在不同 Tanner 分期患儿中差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

### 2.2 纵向随访结果

2010 年 10 月至 2011 年 9 月共随访了 665 例患儿,随访率为 77.1%。其中 594 例消退至 Tanner 1 期,消退率为 89.3%,持续消退无反复增大者 517 例,复现后消退 77 例;1 岁内消退 137 例,1 岁半内消退 357 例,2 岁内消退 543 例,3 岁内消退 594 例,平均消退年龄为 17 $\pm$ 6 月龄;就诊后 3 个月内消退 320 例,就诊后 6 个月内消退 418 例。

3 岁以上乳房发育反复或持续未消退者共 71 例(10.7%),其中乳房单侧 B2 期 45 例,双侧 B2 期 26 例;消退后复现 8 例,持续不消退 63 例。26 例再次来院进行了性激素检测,其中 FSH 升高者 5 例,持续增高者 3 例;E2 升高者 6 例,持续增高者 3 例;FSH、E2 均升高者 1 例;LH 全部在正常范围内。29 例来院复查骨龄的患儿中,3 例骨龄较实际年龄提前 2 岁,头颅磁共振均未发现异常;行 LHRH 激发试验和盆腔 B 超检查示 2 例 LH 峰值分别为 4.8 mIU/mL 和 6.6 mIU/mL,FSH 峰值分别为 20.5 mIU/mL 和 29.0 mIU/mL,LH/FSH 比值分别为 0.23 和 0.22,盆腔 B 超显示子宫幼稚型,卵巢容积  $< 1.0$  mL,诊断为部分性早熟;另 1 例 3 岁 8 个月女童身高 112 cm,体重 20 kg,双乳 B2 期,骨龄 5 岁,LH 峰值 10.3 mIU/mL,FSH 峰值 18.6 mIU/mL,LH/FSH 比值 0.55,盆腔 B 超显示双卵巢容积 1.1 mL 与 1.2 mL,符合中枢性性早熟的诊断标准<sup>[7]</sup>。3 例均加强随访复查,暂时未给予药物治疗,尤其是后 1 例 3~6 个月复查后再决定是否用 GnRH 类似物。

### 2.3 与乳房消退相关的单因素分析及多因素 logistic 回归分析

通过对起病年龄、就诊年龄、初诊乳房大小(Tanner分期)、产式、6月内喂养方式、母乳喂养时间、发病时喂养方式、配方奶粉来源、基础FSH值升高与否、基础LH值升高与否、基础E2值升高与否、

基础PRL值12种变量进行单因素分析和多因素logistic回归分析。单因素结果显示初诊乳房大小、就诊年龄、基础E2值升高与否与乳房消退与否相关( $P < 0.05$ )，Logistic多因素回归分析发现初诊乳房大小、基础E2值升高与否是乳房持续不退的独立危险因素。见表1。

表1 乳房消退的多因素 logistic 回归分析

因素	回归系数	回归系数的标准误(SE)	OR值	95% CI	P值
初诊乳房大小	0.759	0.276	2.163	1.245 ~ 3.668	0.006
E2值升高与否	0.729	0.318	2.027	1.111 ~ 3.869	0.022

### 3 讨论

乳房早发育发病高峰期为小于2岁和6~8岁两个年龄段<sup>[8]</sup>。90年代波多黎各的一项大规模流行病学调查发现,乳房早发育在小于2岁与2岁以上的发病率分别为6.2%和1.62%<sup>[9]</sup>;2002年国内报道小于5岁乳房早发育患病率为15.15%<sup>[10]</sup>。近年来国内乳房早发育发病率和患病率罕有报道,本研究纳入的863例患儿说明小于2岁乳房早发育并非罕见病和少见病,临床医师应当对本病具备一定的认识。

目前婴幼儿乳房发育的确切机制仍未阐明,可能的原因包括生理性的微小青春期所致激素水平变化,增高的FSH介导卵巢周期性活动增加;饮食中摄入的雌激素或雌激素类似物作用,或乳房对雌激素的敏感性增加<sup>[11]</sup>。近来一些文献报道外源雌激素可能导致乳房早发育,并促使第二性征提前出现<sup>[12]</sup>。本研究显示,乳房早发育患儿血清性激素基础值升高依次为FSH、E2、FSH合并E2、LH,符合微小青春期描述的体内激素水平变化,即女婴出生后3个月左右FSH、雌激素增加,持续增长,雌激素高峰可维持至2岁左右,FSH增加可至2~3岁<sup>[11]</sup>。本研究中,患儿多数为FSH值增高,其次为E2值增高;LH增高或PRL增高者占极少数,考虑乳房早发育与微小青春期密切相关,但不排除外源性雌激素污染的可能。目前对环境中外源性雌激素样物质的研究开展已很多,有报道能引起乳房早发育的污染物有邻苯二甲酸盐、玉米烯酮、双酚A等<sup>[13-15]</sup>。国外对正常婴幼儿进行基础性激素筛查,发现FSH等性激素呈现高度个体差异分布<sup>[16]</sup>,而乳房早发育女童的雌激素水平较青春前期女孩高<sup>[17]</sup>,与本研究相

符。关于乳房早发育婴幼儿FSH和E2水平增高,有研究称与FSH影响卵泡发育活化有关,颗粒细胞分泌的抑制素B(InhibinB)在FSH的作用下对E2的合成起旁分泌作用<sup>[17]</sup>。至于乳房早发育的确切病因,仍有待进一步研究讨论。

过去认为婴幼儿乳房早发育是一种良性自限性疾病,随年龄增长会逐渐消退,或持续不退而不影响青春期发育。但随后的研究发现,乳房早发育自然消退率约为50.8%~69.5%,18.4%~20.5%乳房早发育的患儿可发展为中枢性性早熟<sup>[18-19]</sup>。本研究发现小于2岁婴幼儿中绝大多数(89.3%)患儿在3周岁内消退,小部分(10.7%)持续不退,其中极小部分可转变为中枢性性早熟。本研究多因素回归分析显示,初诊乳房Tanner分期和血清E2基础值增高与否是乳房发育不消退的独立危险因素,初诊Tanner分期与雌激素暴露密切相关,基础E2值增高与否反映了雌激素的暴露程度,但E2增高的具体程度与是否消退无明显相关,考虑E2的具体数值可能随检测时间、试剂批次等的不同而存在小范围波动,但不至于影响E2增高与否,故E2增高与否更能反应体内雌激素状态。FSH可能通过多种途径使E2变化而影响乳房发育程度,时间上存在吻合差异,故与是否消退无明显相关。

但是本研究也有一定缺陷,所有患儿资料均来源于医院,不能代表人群中的患病率,但对于了解婴幼儿乳房早发育的患病现状及转归仍有一定参考价值。

综上所述,婴幼儿乳房发育在儿科内分泌门诊中并不罕见,大部分呈现自限性病程,小部分持续不退,至2岁时乳房增大不消退的独立危险因素为初诊乳房Tanner分期和基础血清E2值增高与否。对2岁以上乳房增大持续不消退者要定期随访,复查

左手骨龄片、盆腔B超及基础性激素水平,必要时行LHRH激发试验,以便及早发现异常。

[参 考 文 献]

[1] 朱顺叶,杜敏联,林爱华. 单纯性乳房早发育向完全性中枢性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.

[2] 邹奕,方茜,程英,沈笑梅,黄安源,刘亚,等. 婴幼儿乳房早发育162例临床观察[J]. 中国儿童保健杂志,2011,19(4):363-364.

[3] Curfman AL, Reljanovic SM, McNelis KM, Dong TT, Lewis SA, Jackson LW, et al. Premature thelarche in infants and toddlers: prevalence, natural history and environmental determinants[J]. *Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011, 24(6):338-341.

[4] Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4-to 8-year-old girls[J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101(2):e71-e75.

[5] Marshall WA, Tanner JM. Growth and physiological development during adolescence[J]. *Annu Rev Med*, 1968, 19:283.

[6] Elmlinger MW, Kuhnel W, Ranke MB. Reference ranges for serum concentrations of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2002, 40(11):1151-1160.

[7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢组学. 中枢性(真性)性早熟诊治指南[J]. 中华儿科学杂志,2007,45(6):426-427.

[8] Ma HM, Du ML, Luo XP, Chen SK, Liu L, Chen RM, et al. Onset of breast and pubic hair development and menses in urban chinese girls[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(2): 269-277.

[9] Aks glaede L, Srensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5):932-939.

[10] 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, 17:49-

52.

[11] Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B, Groome NP, Kelnar CJ. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005,62(2):205-209.

[12] Chou YY, Huang PC, Lee CC, Wu MH, Lin SJ. Phthalate exposure in girls during early puberty[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009, 22(1):69-77.

[13] Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies [J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2011, 24(2):115-141.

[14] Massart F, Saggese G. Oestrogenic mycotoxin exposures and precocious pubertal development[J]. *Int J Androl*, 2010, 33(2): 369-376.

[15] Weng YI, Hsu PY, Liyanarachchi S, Liu J, Deatherage DE, Huang YW, et al. Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 248(2):111-121.

[16] Fortes EM, Malerba MI, Luchini PD, Sugawara EK, Sumodjo L, Ribeiro Neto LM, et al. High intake of phytoestrogens and precocious thelarche: case report with a possible correlation[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51(3):500-503.

[17] Klein KO, Mericq V, Brown-Dawson JM, Larmore KA, Cabezas P, Cortinez A. Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay[J]. *J Pediatr*, 1999, 134(2): 190-192.

[18] de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty [J]. *J Pediatr*, 2010, 156(3):466-471.

[19] 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.

(本文编辑:万静)