

## 乳腺超声检查在性早熟诊断中的应用价值

武 苏,朱子阳,刘倩琦,顾 威,石 星,倪世宁\*

(南京医科大学附属儿童医院内分泌科,江苏 南京 210009)

**[摘要]** 目的:探讨乳腺超声检查在女性性早熟诊断中的应用价值。方法:选取乳房发育的女童 200 例,其中单纯性乳房早发育组 54 例,中枢性性早熟组 112 例,对照组为 34 例青春发育早期儿童,分别进行乳腺超声检查和雌激素(E<sub>2</sub>)、孕激素、催乳素、黄体生成素(LH)峰值、促卵泡激素(FSH)峰值、骨龄等指标的检测,分析乳房超声检查结果与激素之间的相关性。结果:方差分析结果显示,中枢性性早熟组乳房体积较单纯性乳房早发育组及青春发育早期组明显增大( $P < 0.001$ ),卡方检验 Tanner2~4 期构成比各组间差异无统计学意义。相关性分析显示乳房体积与雌激素、LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值、体重指数(BMI)、骨龄呈正相关,与孕酮、催乳素、年龄、FSH 峰值之间没有相关性。以乳房体积为因变量,雌激素、LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值、BMI 为自变量,应用多元线性回归分析乳房体积的影响因素,LH 峰值/FSH 峰值是影响乳房体积的相关因素(乳房体积=2.523 + 2.268×LH 峰值/FSH 峰值; $P < 0.001$ )。结论:乳腺超声检查对乳房发育情况的评估优于 Tanner 分期,对单纯性乳房发育及中枢性性早熟的鉴别诊断有一定帮助,且在预测快速进展型中枢性性早熟中有一定价值。

**[关键词]** 中枢性性早熟;单纯性乳房早发育;Tanner 分期;乳腺 B 超

**[中图分类号]** R725.8

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2016)10-1241-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20161020

性早熟指女孩在 8 岁以前,男孩在 9 岁以前出现第二性征或者女孩在 10 岁以前发生月经初潮<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。乳房发育是青春发育的第一步,也是临床最容易观察到的体征,在临床工作中,大多数性早熟患儿以“乳房发育”为主诉入院。但在性早熟的病因诊断中,乳房发育的程度并不被作为重要的参考依据。本研究通过对 200 例性早熟及青春发育儿童乳房超声检查与激素之间的相关性分析,以期揭示乳腺超声检查在女性性早熟诊断中的应用价值。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

分析 2015 年 7 月—2016 年 3 月在南京医科大学附属儿童医院内分泌科就诊的乳房发育女童 200 例。所有患儿无神经系统症状或中枢性病因,除外源性雄激素或雌激素(estradiol, E<sub>2</sub>)暴露。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 实验室检查

所有患儿由内分泌科专科医师测量身高、体重,

并计算体重指数(body mass index, BMI),同时明确乳房 Tanner 分期。完善 E<sub>2</sub>、孕酮、催乳素检查,行促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验,分别测 0、30、60 和 90 min 的黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH)水平,取 LH 峰值及 FSH 峰值,并计算 LH 峰值/FSH 峰值。

##### 1.2.2 辅助检查

所有患儿完善骨龄、乳房 B 超检查。其中乳房 B 超检查采用 Philips iu22 超声显像, L-125 探头,频率为 10 MHz,患儿取仰卧位,以乳头为中心,从 1~12 点顺/逆时针向连续转动检查,测量乳腺最大垂直前后径、横向最大左右径、纵向最大头尾径,乳房容积=最大垂直前后径×横向最大左右径×纵向最大头尾径×0.523<sup>[3]</sup>。因为乳房发育的不对称性,所以分别测量双侧乳房,计算体积并取平均值。

##### 1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用方差分析,继以 LSD 行组间两两比较;组内 Tanner 分期构成比资料采用卡方检验分析;应用多元线性回归分析乳房体积的影响因素; $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

200 例乳房发育女童中 166 例为性早熟病例,

**[基金项目]** 南京市卫生局青年基金(QYK10162)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: nsn292@163.com

34例为8岁后出现乳房发育的青春发育早期组。完善相关检查后参照2015年中枢性性早熟诊断与治疗共识又将性早熟病例分为两组,其中单纯性乳房早发育组54例,中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)组112例,单纯性乳房早发育组及CPP组年龄、BMI比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(表1)。与单纯性乳房早发育组比较, CPP组骨龄明显增大( $P=0.017$ ), LH峰值、

FSH峰值、LH峰值/FSH峰值、 $E_2$ 、乳房体积明显增高( $P < 0.001, P=0.001, P < 0.001, P=0.002, P=0.004$ );与青春发育早期组比较, CPP组年龄、骨龄均偏小( $P < 0.001$ ),但乳房体积偏大( $P=0.028$ );单纯性乳房早发育组与青春发育早期组比较,青春发育早期组LH峰值、LH峰值/FSH峰值、 $E_2$ 、孕酮水平均明显增高( $P < 0.001$ );Tanner2~4期构成比卡方检验结果显示3组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 3组儿童的一般情况

项目	单纯性乳房早发育组(n=54)	中枢性性早熟组(n=112)	青春发育早期组(n=34)
年龄(岁)	6.89 ± 1.51 <sup>###</sup>	7.13 ± 1.55 <sup>###</sup>	9.00 ± 0.43
骨龄(岁)	8.06 ± 2.16 <sup>###</sup>	8.81 ± 1.88 <sup>###</sup>	10.16 ± 1.06
骨龄-年龄(岁)	1.18 ± 1.01*	1.67 ± 1.55	1.15 ± 1.07
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	16.81 ± 2.42	16.77 ± 2.22	17.09 ± 2.26
Tanner分期[n(%)]			
2	43(79.63)	71(63.39)	21(61.76)
3	11(20.37)	35(31.25)	21(61.76)
4	0(0)	6(5.36)	0(0)
LH峰值(mU/L)	3.17 ± 1.15 <sup>****</sup>	18.02 ± 16.11	16.34 ± 12.77
FSH峰值(mU/L)	12.86 ± 5.25 <sup>***</sup>	15.97 ± 5.72	13.93 ± 5.4
LH峰值/FSH峰值	0.27 ± 0.14 <sup>****</sup>	1.18 ± 0.92	1.15 ± 0.82
$E_2$ (pmol/L)	24.92 ± 17.42 <sup>****</sup>	48.62 ± 53.02	60.55 ± 43.47
孕酮(nmol/L)	0.51 ± 0.42 <sup>###</sup>	0.43 ± 0.31 <sup>###</sup>	0.80 ± 0.41
催乳素(mU/L)	244.61 ± 129.90	241.03 ± 156.81	250.30 ± 139.50
乳房体积(cm <sup>3</sup> )	2.93 ± 2.64 <sup>**</sup>	5.31 ± 6.16 <sup>#</sup>	3.18 ± 2.33

与中枢性性早熟组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ ;与青春发育早期组比较, # $P < 0.05$ , ### $P < 0.001$ 。

2.2 性早熟病例组乳房体积相关因素回归分析

相关性分析显示乳房体积与 $E_2$ 、LH峰值、LH峰值/FSH峰值、BMI、骨龄之间呈正相关,与孕酮、催乳素、年龄、FSH峰值之间没有相关性(表2)。以乳房体积为因变量, $E_2$ 、LH峰值、LH峰值/FSH峰值、BMI为自变量,应用逐步多元线性回归分析乳房体积的影响因素,发现LH峰值/FSH峰值是影响乳房体积的相关因素(乳房体积=2.523 + 2.268×LH峰值/FSH峰值; $P < 0.001, R^2=0.137$ )。

表2 性早熟组患儿乳房体积的相关性分析

因素	r值	P值
$E_2$	0.155	0.047
LH峰值	0.358	0.000
FSH峰值	0.008	0.914
LH峰值/FSH峰值	0.372	0.000
BMI	0.238	0.002
孕酮	0.047	0.547
催乳素	-0.042	0.590
年龄	0.075	0.337
骨龄	0.167	0.033

3 讨论

近年来,由于不良的饮食习惯、环境污染、含激素食物及盲目进补、社会心理因素的影响,女性性早熟的发病率呈逐渐上升趋势<sup>[4]</sup>。性早熟按病因可分为中枢性性早熟、外周性性早熟、部分性性早熟,其中部分性性早熟包括单纯性乳房早发育、单纯阴毛早现、单纯性早初潮等。因为早期临床表现相似,单纯从临床表现上很难区分中枢性性早熟及单纯性乳房早发育,但两者的治疗方法和预后差别很

大,中枢性性早熟患儿不仅第二性征提前出现,还会影响患儿的心理发育及终身高,所以需要GnRH $\alpha$ 治疗,而单纯性乳房早发育一般不需要治疗<sup>[5]</sup>,所以正确鉴别两者非常重要。

在性早熟的诊断和鉴别诊断方面,通常采用GnRH激发试验、骨龄测定、超声、CT、MRI等检查手段,其中最具有诊断意义的GnRH激发试验需在短时间内多次静脉穿刺采集血样<sup>[2,6]</sup>,费时又不经济,部分患儿及家长难以接受,不适用于每个临床初诊为

性早熟的患儿。随着超声技术不断发展,其在性早熟的诊断应用中不断被普及,超声检查可直接观察患儿体内生殖器及乳腺的发育情况,在女童性早熟的诊断和鉴别诊断中优于其他常规辅助检查<sup>[7-9]</sup>。

目前临床多以 Tanner 分期确定乳房发育的情况<sup>[10]</sup>,但 Tanner 分期并不能真实反映乳腺的发育情况,特别是在肥胖的患儿中,容易存在主观误差。本文单纯性乳房早发育组乳房发育分布在 Tanner2~3 期, CPP 组乳房发育分布在 Tanner2~4 期, CPP 组 Tanner 分期偏大,但卡方检验结果组间无差异性,无法单纯根据 Tanner 分期进行鉴别诊断。但超声下乳腺体积在两组间存在显著差异性, CPP 组乳房体积明显增大。对乳房体积进行相关性分析,发现乳房体积与  $E_2$ 、LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值、BMI 之间呈正相关,进一步多元回归分析建立乳房体积的回归模型显示, LH 峰值/FSH 峰值与乳房体积相关(乳房体积=2.523 + 2.268×LH 峰值/FSH 峰值),参照 2015 年的中枢性性早熟诊断与治疗共识, LH 峰值/FSH 峰值>0.6,考虑青春期启动,同时快速进展型 CPP 患儿的 LH 峰值/FSH 峰值比值较高<sup>[11-12]</sup>。结合本文模型,乳房体积 $\geq 3.883 \text{ cm}^3$ ,提示中枢性性早熟可能性大,乳房体积越大,提示快速进展型 CPP 可能性大。因此,在临床工作中,对乳房体积的监测可能帮助识别快速进展型 CPP。

Calcaterra 等<sup>[13]</sup>研究发现乳腺超声检查对乳房成熟度的识别较 Tanner 分期好,乳房容积 $\geq 0.85 \text{ cm}^3$ 是快速进展型 CPP 的预测指标。本文及 Calcaterra 等的研究同时提示了乳房体积在快速进展型 CPP 中的判别价值,但两者乳房体积切割值不同,可能与入种的差异等相关。黄旋等<sup>[8]</sup>通过对中枢性性早熟、单纯性乳房早发育患儿乳腺超声检查,发现乳腺增大的低回声区和腺体的出现可作为下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)激活的表现和鉴别中枢性性早熟和单纯性乳房早发育的主要征象之一,与本文结论基本一致。虽然 Youn 等<sup>[14]</sup>的研究同样证明超声下乳腺直径与年龄、骨龄、LH、FSH、 $E_2$  正相关,但认为其对鉴别性早熟和单纯性乳房早发育没有帮助。由于乳房是立体结构,单纯乳腺直径并不能代表乳房的体积, Youn 等<sup>[14]</sup>的研究只测量了乳房的直径,而未能进一步测量乳房体积,可能是造成结果不一致的原因。当然,本研究结论需要进一步的前瞻性研究验证。

性发育是一个连续有规律的过程, CPP 是由于 HPGA 功能提前启动所致,其发育顺序与正常儿童

基本一致,但进程较正常快,生长时间缩短。本文 CPP 组与青春发育早期对照组比较, BMI、LH 峰值、LH 峰值/FSH 峰值比值、 $E_2$ 、Tanner 分期均无统计学差异,青春发育早期组年龄较 CPP 组大,但骨龄-年龄两组无差异性,且 CPP 组乳房体积明显增大,进一步说明 CPP 患儿青春期进展快,需正确识别及早期治疗。

虽然本文及既往研究<sup>[13-14]</sup>均证明乳房体积与  $E_2$  正相关,但因为  $E_2$  的水平变异较大,低水平的  $E_2$  也不能除外 CPP,因此  $E_2$  水平不宜作为中枢性性早熟的诊断标准。在本文分析中, CPP 组  $E_2$  水平较单纯性乳房早发育组增高,与青春发育早期组比较无差异性,提示在性早熟患儿中,较高的基础  $E_2$  水平(95% CI:38.69~58.55 pmol/L)需警惕 CPP 的可能。

总之,乳腺超声检查对乳房发育情况的评估优于 Tanner 分期,对单纯性乳房发育及 CPP 的鉴别诊断有一定的帮助,且在预测快速进展型 CPP 中有一定的价值。对比骨龄测定和 GnRH 激发试验检查,乳腺超声检查安全性高,花费低,创伤小,容易被家长及患儿接受,因此,推荐在性早熟患儿的诊治中常规行乳腺超声检查。

致谢:感谢本院 B 超室花立春在本文写作过程中对 B 超方面知识的指导。

#### [参考文献]

- [1] 蔡德培.性早熟及青春期延迟[M].上海:上海科学技术文献出版社,2005:18-20
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,编辑委员会中华儿科杂志.中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J].中华儿科杂志,2015,53(6):412-418
- [3] Bruni V, Dei M, Deligeoroglou E, et al. Breast development in adolescent girls[J]. Adolesc Pediatr Gynecol, 1990, 3:201-205
- [4] 蔡德培,乔丽丽,郑力行.环境内分泌干扰物与儿童性早熟发病的关系[J].上海医药,2013,34(6):26-31
- [5] Robben SG, Oostdijk W, Drop S L, et al. Idiopathic isosexual central precocious puberty:magnetic resonance findings in 30 patients[J]. Br J Radiol, 1995, 68(805):34-38
- [6] 黄建荣.性早熟女童血清性激素, IGF-I, Leptin 含量及其意义[J].放射免疫学杂志,2004,17(4):264-267
- [7] 李娜.超声影像检查在诊断女孩真性性早熟中的应用[J].现代预防医学,2011,38(17):3454-3455,3457
- [8] 黄旋,林礼务,薛恩生,等.乳腺高频超声检查在女童性早熟病因诊断中的应用[J].中国超声医学杂志,

(下转第 1258 页)