

临床医师高级研修丛书

性早熟及青春期延迟

SEXUAL PRECOCITY
AND DELAYED PUBERTY

蔡德培 主编



上海科学技术文献出版社

SHANGHAI SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL LITERATURE PUBLISHING HOUSE

内 容 提 要

本书扼要阐述了人体正常青春发育的规律及其影响因素,并详细讨论了性早熟及青春期延迟的病因、发病机制、临床表现、诊断及治疗方法。对青春期阶段常见的心理变化、性早熟或青春延迟患儿容易出现的心理异常及其纠正方法也作了介绍。主要的读者对象是儿科、妇产科医师,青春期医学、内分泌学专业医师以及医学院校高年级学生和相关专业的研究生。对性早熟及青春期延迟患儿的家长及患儿本人了解本病的系统知识也很有裨益。典型病例篇中选载了复旦大学附属儿科医院的 11 个性早熟或青春延迟的病例,以使读者对患儿的临床表现有比较形象和具体的了解;研究进展篇介绍了本院近 10 余年来所作的有关特发性真性性早熟的发病规律、诊断、治疗及药物作用机制方面的研究,特别是详细介绍了我们所倡导的独特的中西医结合治疗方法,以及采用现代生物医学实验手段阐明所用中药的作用机制方面的研究成果;文献综述篇对从事儿童性早熟方面的临床及科研工作者了解国内外相关课题的研究现状及进展颇有参考价值。

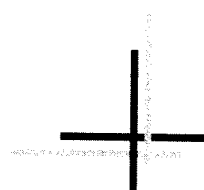


主 编 蔡德培

编著者 (以姓氏笔画为序)

李 嫔 沈 皓 陆 炜

高鸿云 蔡德培



主 编 简 介

蔡德培,男,1946年出生,1968年毕业于北京医学院,1981年毕业于上海医科大学研究生院。现任复旦大学附属儿科医院教授、博士生导师。中国生理学会内分泌生殖生理专业委员会委员、中华中医药学会性医学专业委员会常务理事、中国中西医结合学会上海分会虚证专业委员会委员、中国中西医结合学会上海分会妇产科专业委员会委员、美国世界传统医学科学院院士。主要从事儿科内分泌疾病及青春期医学的临床及科研工作。对儿童性早熟及青春期延迟的发病规律、诊断、治疗及治疗药物的作用机制进行了系统深入地研究。1994年以来多次承担国家卫生部、国家中医药管理局及国家自然科学基金的研究课题,研究成果于1993年及2001年两次获得上海市科技进步奖。

前 言

性早熟是一种青春发育的异常,表现为青春期的特征提前出现。近年来本病的发病率显著增高,已成为最常见的小儿内分泌疾病之一,而女孩发生性早熟又较男孩多4~5倍。本病对患儿的危害主要表现在两个方面:首先由于青春期提前,性征提早出现,在女孩往往过早出现乳房发育,甚至月经来潮,但生活上还不会自理,而且患儿的智力和性心理尚未成熟,容易发生社会问题,因此也给家长造成精神上 and 照料上的负担。另一方面,在性征提前出现的同时,往往伴随着骨骼生长的加速,故患儿虽暂时较同龄小儿高,但由于其骨骼提前融合,所以成年后身材往往比正常人矮小。

青春期延迟是另一种青春发育的异常,表现为青春期的特征比同龄儿明显延迟出现。其中由于下丘脑—垂体—性腺轴暂时性的功能低下所致的,所谓“体质性青春期延迟”的患儿,其最终身高及生殖器官的发育大多能赶上正常人的水平。而由于下丘脑—垂体或性腺患有先天或后天器质性疾病所致的患儿,大多因性腺功能低下,导致生殖器官及性征发育不良,往往不能生育,成年后大多身材也明显矮小。

鉴于性早熟及青春期延迟对患儿的性发育和体格发育的严重不良影响,以及发病率显著增高的现状,这两类疾病已日益受到人们的普遍关注,本书首先扼要阐述人体正常青春发育的规律及其影响因素,然后分别详细讨论性早熟及青春期延迟的病因、发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断及治疗方法。此外,对青春期常见的心理变化、性早熟或青春期延迟的患儿容易出现的心理异常及其治疗方法也作了介绍。

复旦大学附属儿科医院近10余年来曾连续多次承担国家卫生部、国家中医药管理局及国家自然科学基金有关儿童性早熟方面的科研课题,对儿童性早熟的发病规律、诊断及治疗进行了比较深入系统的研究,并制订了一套中西医结合的治疗方案。在临床上以下丘脑—垂体—性

腺轴功能、内生殖器官及骨骼发育状况作为指标,验证了该套治疗方案能够有效地调整性早熟患儿的青春发育进程并改善其骨骼的发育,并进一步采用神经生物学、分子生物学、核医学等现代医学实验方法,从神经内分泌调节及基因表达的角度,阐明了该套方案治疗性早熟的作用机制。研究成果曾于 1993 年及 2001 年两次获得上海市科技进步奖。我们所作的有关特发性真性性早熟的发病规律、诊断、治疗及药物作用机制方面研究的进展及几位博士、硕士研究生从不同角度撰写的文献综述分别刊载于研究进展篇及文献综述篇,对从事儿童性早熟方面的临床及科研工作者了解国内外相关课题的研究现状及进展有一定的参考价值。

复旦大学附属儿科医院

蔡德培 教授

2005 年 7 月

基础理论篇

第一章 正常青春发育生理	3
第一节 体格和体态的发育	3
第二节 衡量骨骼发育的实验室指标	4
一、骨龄	4
二、骨矿含量及骨密度	5
三、骨钙素	5
四、Ⅲ型前胶原的氨基末端前肽	5
第三节 生殖系统及第二性征的发育、成熟	5
第四节 青春发育的神经内分泌调控	7
一、下丘脑—垂体—性腺轴	7
二、青春期下丘脑—垂体—性腺轴的功能变化	11
第五节 青春发育的影响因素	12
第六节 生长发育的长期加速趋势	14
第二章 青春发育异常	16
第一节 性早熟	16
第二节 青春期延迟	16
第三章 性早熟	18
第一节 性早熟的病因及分类	18
一、性早熟的分类	18
二、性早熟的病因及发病机制	19

三、性早熟发病率上升的可能因素	23
四、中医对性早熟病因及病机的认识	24
第二节 性早熟的临床表现	26
一、真性性早熟	26
二、假性性早熟	27
三、部分性性早熟	28
第三节 性早熟的诊断及鉴别诊断	29
一、性早熟的诊断标准	29
二、性早熟的诊断方法	29
三、性早熟的鉴别诊断	32
第四节 性早熟的治疗	33
一、治疗性早熟的常用药物	33
二、药物治疗的原则及方法	38
三、手术治疗	40
第四章 青春期延迟	41
第一节 青春期延迟的病因及分类	41
一、青春期延迟的分类	41
二、青春期延迟的病因及发病机制	42
第二节 青春期延迟的临床表现	45
一、体质性青春期延迟	45
二、全身性慢性疾病及严重营养不良所致的青春期延迟	45
三、原发性性腺功能低下	45
四、继发性性腺功能低下	46
第三节 青春期延迟的诊断及鉴别诊断	47
一、青春期延迟的诊断标准	47
二、青春期延迟的诊断方法	47

CONTENTS

三、青春期延迟的鉴别诊断	50
第四节 青春期延迟的治疗	50
一、体质性青春期延迟	50
二、全身性慢性疾病及严重营养不良所致的青春期延迟	52
三、原发性性腺功能低下	52
四、继发性性腺功能低下	53
第五章 青春期常见的心理问题	55
第一节 青春期的心理发育	55
第二节 青春发育的异常对心理的影响	59
第三节 青春期的进食障碍及其纠治方法	60
第四节 青春期的情绪障碍及其纠治方法	63
第五节 慢性疾病对青少年心理发育的影响	65

典型病例篇

病例 1~病例 11	71
------------	----

研究进展篇

女性特发性性早熟下丘脑—垂体—卵巢轴功能及内生殖器官的发育规律	87
性早熟女童阴虚火旺证本质的研究	93
骨矿含量及血清骨钙素测定对性早熟儿童骨骼发育诊治及疗效考核的价值	99
血清 IGF ₁ 、IGFBP ₃ 及 OST 测定对性早熟儿童骨骼发育异常的判断及疗效考核的价值	105
滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗女性特发性性早熟的研究	113

滋阴泻火中药改善性早熟儿童骨骼发育的作用及机理探讨	121
补肾中药对下丘脑 GnRH、垂体 FSH、LH 及成骨细胞 BGP 基因表达的调节作用	127
滋阴泻火中药对下丘脑 GnRH 的合成、分泌及其调节机制 的影响	133
补肾中药对下丘脑—垂体促性腺机能的调节作用	140
补肾中药对下丘脑生长抑素及垂体生长激素基因表达与蛋 白表达的调节作用	149
补肾中药对雌性青春期大鼠垂体 GnRH 受体及其 mRNA 表达的影响	157
女性特发性性早熟的发病规律及中药治疗的作用机制	163
Pathogenetic regularity of female precocious puberty and the mechanism of therapy with traditional Chinese medicine	166

文献综述篇

下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌及其神经调节	175
Leptin 与青春启动	184
转化生长因子和性早熟	188
下丘脑—垂体—性腺轴相关受体	194
青春期骨骼生长发育的规律及其内分泌调控	213

基础

理论篇

性 早 熟 及 青 春 期 延 迟

第一章

正常青春发育生理

青春期是从少年到成人的过渡时期,即从第二性征出现至性成熟及体格发育完善的一段时期。此时体内发生一系列形态、功能、代谢以及心理、智力、行为的显著变化,最明显的是生殖系统迅速发育成熟。这一系列变化都是在神经内分泌的调控下完成的。

第一节 体格和体态的发育

进入青春期,体格发育方面的重要标志是生长突增。最显著的表现是身高的增长明显加速,可分为起始期、快速增长期及减慢增长期 3 个阶段。这一代少年儿童,男性 12 周岁左右开始生长加速,14~15 岁时是身高增长最快的阶段,达到身高增长速率的峰值(peak height velocity, PHV),每年可平均增长 10 cm 左右,16 岁以后增长速度减慢,一般在 18~20 岁左右身高增长停止。女孩的生长突增出现的时间比男孩要早 2 年。10 周岁左右开始生长加速,11~12 岁是身高增长最快的阶段,达到 PHV,每年可平均增长 8 cm 左右,13 岁以后增长速度减慢,一般在 16~18 岁左右身高增长停止。身体各部分长度的生长突增是不同的,保持着一定的时间差。一般是肢体先于躯干,下肢先于上肢,肢体远端先于肢体近端,其顺序是足、小腿、下肢、手长、上肢、坐高。当坐高的年增长值减至最小时,身高的增长即停止。在生长突增的阶段,身高总的增长量,男性平均为 28 cm 左右,女性平均为 25 cm 左右。最终的身高,一般是男子比女子高 10~13 cm,这种差异主要是男性较女性青春期前的生长期多 2 年,生长加速的起点较高,且生长突增的幅度较大所致。

生长突增除了表现为身高快速增长外,体重及体能也相应出现显著的增长,运动素质也有明显的改善。此外,在青春期发育阶段,男性体内逐渐以雄激素占优势,而雄激素对蛋白质合成代谢有显著的促进作用,

且男性肩胛带的软骨细胞对雄激素敏感,产生显著的增殖反应,导致男性形成身材较高、肩部较宽及肌肉发达的体态;女性体内则逐渐以雌激素占优势,而雌激素对脂肪的合成代谢有显著的促进作用,且女性骨盆带的软骨细胞对雌激素敏感,产生显著的增殖反应。此外,在青春后期高浓度的雌激素有促进长骨的骨干与骨骺较早融合的作用,从而导致女性形成身材较矮、臀部较宽及体脂丰满的体态。

青春期发育在不同个体之间存在很大差异,如青春期启动及结束的年龄、体格发育的模式、体态的类型及女孩月经初潮发生的年龄等等均存在显著的个体差异。一般来说可分为3种类型:一般型、早熟型和晚熟型。其中一般型者青春开始于平均年龄,成年后身高位于平均水平,男性具有一般男性体态,女性具有一般女性体态,女孩月经的初潮发生于平均年龄。早熟型者青春期启动较早,生长突增发生较早,突增时身高可高于同龄儿,但由于生长突增结束也较早,使其生长期较短,身高增长量较少,导致最终身高低于平均水平,且整个青春期中体重、身高的比值(体重/身高)始终较高,最后形成骨盆较宽、肩部较窄的矮胖体型。女性早熟型者成年后具有高度女性特征的体型,而男性早熟型者则具有类似女性特征的体型。晚熟型者青春期启动较晚,生长突增发生较晚,在青春早期时身高低于同龄儿,但由于其生长期较长,身高增长量较大,导致最终身高往往高于平均水平,且整个青春期中体重、身高的比值(体重/身高)始终较低,最后形成肩部较宽、骨盆较窄的瘦高体型。男性晚熟型者成年后具有高度男性特征的体型,而女性晚熟型者则具有类似男性特征的体型。

第二节 衡量骨骼发育的实验室指标

身高的快速增长主要是骨骼线性生长加速的缘故,临床上衡量骨骼生长发育的指标,除了测量身高及X线测算骨龄这些传统指标外,近年来随着检测技术的发展,出现了一些能够比较精确反映骨骼生长发育状态的定量指标,如骨矿含量、骨密度、骨钙素等。

一、骨龄

骨龄通常是根 据 X 线片上左手掌指骨、腕骨及桡尺骨下端的骨化中

心的发育程度来估算的,代表骨骼的成熟程度。在儿童期及青春期,在正常情况下骨龄的增长与实际年龄的增长是一致的。

二、骨矿含量及骨密度

骨矿含量及骨密度通常采用单光子、双光子吸收或双能 X 线吸收仪测定骨组织而得出的,反映长骨生长发育的具有代表性的测量部位为桡、尺骨中下 1/3 交界处。骨矿含量及骨密度是骨盐沉积状况的一种定量指标,在儿童期及青春期能够比较精确地反映骨骼的发育及成熟状态。正常儿童的骨矿含量及骨密度随年龄而增长,在青春期生长突增阶段显著增高,出现增长速率的峰值。

三、骨钙素

骨钙素(osteocalcin,OST)即骨 γ 羧基谷氨酸蛋白(BGP),是成骨细胞分泌的一种由 49~50 个氨基酸残基组成的单链多肽,主要的生理功能是促进骨组织矿物质沉积的正常钙化过程,从而促进骨基质的成熟。血清骨钙素与骨组织中的骨钙素、骨矿含量、骨密度及骨组织的形态计量学指标均呈正相关,故可作为骨形成的一项敏感而特异的生化指标。血清骨钙素测定可反映成骨细胞特别是新形成的成骨细胞的功能活动状态,故血清骨钙素浓度可作为儿童骨骼生长发育的一个灵敏的生化指标。正常儿童血清骨钙素浓度自婴儿至青春期的变化形式与身高增长速率曲线的模式相类似,在生长突增阶段出现增高的峰值。

四、Ⅲ型前胶原的氨基末端前肽(PⅢNP)

PⅢNP 是成纤维细胞合成Ⅲ型胶原的一个副产品。正常儿童血清 PⅢNP 浓度自婴儿至青春期的变化形式也与身高增长速率曲线的模式相类似,在生长突增阶段出现增高的峰值,故血清 PⅢNP 水平可作为体格生长的一种生化指标。

第三节 生殖系统及第二性征的发育、成熟

进入青春期,身体各系统器官的发育中,最为明显的是生殖系统的迅速发育成熟。各生殖器官及第二性征的发育遵循着一定的规律。男

孩 12 周岁左右开始睾丸增大,继之阴茎增大,阴囊皮肤变松、着色,阴毛、腋毛出现,接着出现胡须、喉结及变声。其中睾丸增大是男孩青春发动的最早征象,胡须、喉结出现及变声则表明已进入青春期的后期阶段。首次遗精平均发生在 14~15 周岁。女孩的青春发动比男孩要早 2 年。10 周岁左右开始乳房发育,继之大小阴唇发育,色素沉着,阴道分泌物增多,接着出现阴毛、腋毛。月经初潮平均发生在 12.5~13 周岁。其中乳房发育是女孩首先出现的第二性征,而月经初潮来临则是进入青春后期,即开始性成熟的标志,并意味着身高的快速增长期已结束,进入了减慢增长期。一般初潮以后,身高平均只能再增长 5~7 cm 左右。初潮以后,月经周期可以不规则,常常不伴随排卵,这是生理现象,大约要经过 1~2 年,有的甚至 3~5 年后才能按月排卵,并建立起规则的月经周期。

临床上通常按性征发育的程度作青春发育的分期(Tanner 分期),见表 1、表 2,图 1~图 4。

表 1 女性性征发育分期

青春发育		乳 房		阴 毛	
分期	阶段	分期	形 态	分期	形 态 分 布
P ₁	期前	B ₁	幼儿型	PH ₁	无
P ₂	早期	B ₂	芽苞状隆起,乳晕增大	PH ₂	稀少,分布于大阴唇
P ₃	中期	B ₃	乳房、乳晕继续增大	PH ₃	卷曲,蔓向阴阜
P ₄	后期	B ₄	乳晕突出乳房面	PH ₄	卷曲,增多,增粗
P ₅	成年	B ₅	成人型,乳晕乳房在同 一丘面	PH ₅	成人倒三角形分布

表 2 男性性征发育分期

青春发育			外 生 殖 器				阴 毛	
分期	阶段	分期	睾丸长径 (cm)	睾丸容积 (ml)	阴茎长度 (cm)	阴 囊	分期	形态分布
P ₁	期前	G ₁	<2.5	2~3	3~4	幼儿型	PH ₁	无
P ₂	早期	G ₂	2.5~3.3	4~8	5	表皮变松变薄	PH ₂	稀少,分布于 阴茎根部
P ₃	中期	G ₃	3.3~4.0	10~15	6	增大	PH ₃	卷 曲, 蔓 向 阴阜
P ₄	后期	G ₄	4.0~4.5	15~20	7	继续增大,色素 变深	PH ₄	卷 曲, 增 多, 增粗
P ₅	成年	G ₅	>4.5	25	8	成人型	PH ₅	成 人 菱 形 分布

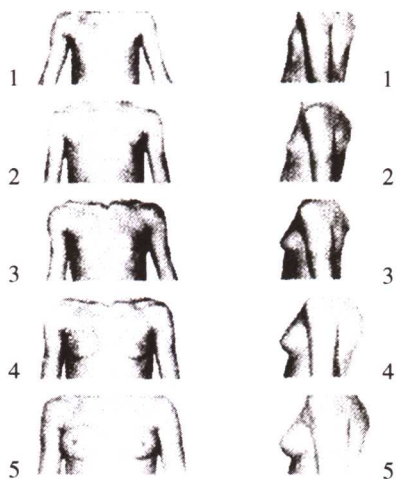


图1 青春发育分期
(女性乳房发育)

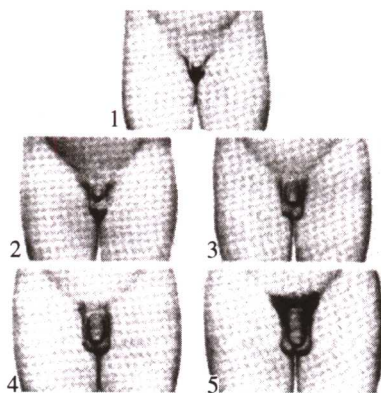


图2 青春发育分期
(男性外生殖器官发育)

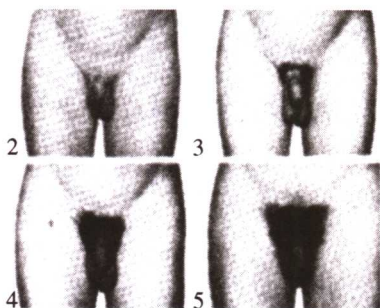


图3 青春发育分期
(男性阴毛发育)

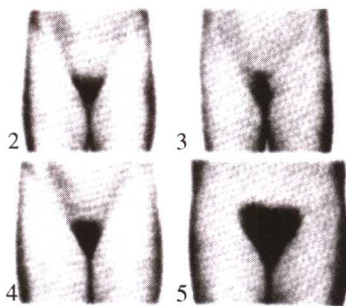


图4 青春发育分期
(女性阴毛发育)

第四节 青春发育的神经内分泌调控

一、下丘脑—垂体—性腺轴

青春发育过程是受下丘脑—垂体—性腺轴控制的。下丘脑的神经分泌细胞(视前内侧核及弓状核)产生促性腺激素释放激素(GnRH),通过垂体门脉到达腺垂体,刺激促性腺细胞产生两种促性腺激素——卵泡刺激素(FSH)及黄体生成素(LH),后两者通过血循环到达性腺,刺激辜