

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.027

新型冠状病毒肺炎疫情对4~8岁女童乳房早发育的影响*

苟鹏,程昕然[△],杜思泓

(四川省成都市妇女儿童中心医院儿童内分泌遗传代谢科,四川 成都 610073)

摘要:目的 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情对4~8岁女童乳房早发育的影响。方法 选取医院2020年2月15日至4月30日初诊为乳房早发育的4~8岁女童为研究对象,通过采集纸质问卷、扫描二维码填写电子问卷及电话回访进行问卷调查,问卷内容包括一般情况及行为习惯;回收有效问卷162份,作为观察组。选取同期医院就诊乳房未发育4~8岁女童进行同样的问卷调查,回收有效问卷162份,作为对照组。采用多因素 Logistic 回归分析法分析单纯乳房早发育风险增加的危险因素。结果 多因素 Logistic 回归分析结果显示,电子产品(电视及手机)使用时间过多、运动时间过少、2月内体质量增加为疫情下乳房早发育患儿增多的危险因素($P < 0.05$)。结论 COVID-19 疫情下,电子产品(电视及手机等)使用时间较长、运动时间较少、2个月内体质量增加,均可增加女童乳房早发育的发生风险。

关键词:新型冠状病毒肺炎;疫情;乳房早发育;危险因素;女童

中图分类号:R725.8

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)15-0095-04

Effect of Coronavirus Disease 2019 Epidemic on Early Breast Development in Girls Aged 4-8 Years

GOU Peng, CHENG Xinran, DU Sihong

(Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism of Children, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610073)

Abstract: Objective To investigate the effect of Coronavirus Disease 2019(COVID-19) on early breast development in girls aged 4-8 years. **Methods** From February 15th to April 30th, 2020, girls aged 4-8 years who were diagnosed with early breast development in our hospital were selected as the research objects. The questionnaire survey was conducted by collecting paper questionnaires, completing the electronic questionnaires through scanning the Quick Response(QR) code and telephone follow-up, and the questionnaire content included the general situation and behavior habits. A total of 162 valid questionnaires were collected as the observation group. The same questionnaire survey was conducted on mammary undeveloped girls aged 4-8 years who visited the hospital in the same period, and 162 valid questionnaires were collected as the control group. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for the increased risk of early breast development. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that prolonged use of electronic products(TV and mobile phones), less exercise time, and weight gain within two months were risk factors for the increase of children with early breast development during the epidemic($P < 0.05$). **Conclusion** Prolonged use of electronic products(TV and mobile phones, etc.), less exercise time, and weight gain within two months during the COVID-19 epidemic may increase the risk of early breast development in girls.

Key words: Coronavirus Disease 2019; epidemic; early breast development; risk factors; girls

*基金项目:四川省科技计划资助项目[2019JDPT0034]。

第一作者:苟鹏,女,大学本科,副主任医师,研究方向为儿童内分泌遗传代谢疾病,(电话)028-61866142(电子信箱)1776953032@qq.com。

[△]通信作者:程昕然,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为儿童内分泌遗传代谢疾病,(电子信箱)cxr1216@sina.com。

- 疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志,2015,54(6):557-581.
- [9] 何煜煌,汪云开,祝晨,等. 中医辨证治疗脓毒症疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2012,30(9):1985-1987.
- [10] CARCILLO JA, HALSTEAD ES, HALL MW, et al. Three Hypothetical Inflammation Pathobiology Phenotypes and Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure Outcome[J]. Pediatric Critical Care Medicine, 2017, 18(6):513-523.
- [11] 江耀广,丁邦旭,罗翌. 中西医结合治疗感染所致脓毒症及MODS 1例[J]. 中国中医急症,2017,26(9):1149-1150.
- [12] 霍娟勇. 扶正解毒汤联合常规治疗对脓毒症患者的临床疗效[J]. 中成药,2019,41(7):1750-1753.
- [13] 霍娟勇. 扶正解毒汤保留灌肠治疗脓毒症疗效观察[J]. 中国药业,2019,28(22):55-57.
- [14] 戚振红,马明远,邓梦华,等. 利用PICCO技术评价三七化瘀口服液对严重脓毒症患者微循环的影响[J]. 岭南急诊医学杂志,2017,28(6):55-57.
- [15] 陶勇,李文雄. 脓毒症患者血清PCT和血浆NT-pro-BNP水平的动态变化及其临床意义[J]. 苏州大学学报(医学版),2012,32(6):876-878.

(收稿日期:2020-09-08;修回日期:2020-12-18)

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由感染新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的呼吸系统疾病^[1],主要传播途径为呼吸道飞沫及密切接触,故控制社交距离及居家隔离至关重要。2020 年 2 月 15 日至 4 月 30 日,我院门诊量为 50 3326 人次,与 2019 年同期 287 943 人次相比,降幅为 42.79%;初诊“乳房早发育”为 543 人次,与 2019 年同期 245 人次相比,增幅为 121.63%。这表明我院儿科门诊量仍呈低位运行,但儿童生长发育门诊及儿童内分泌门诊确诊乳房早发育女童数量呈上升趋势。本研究中探讨了 COVID-19 疫情对 4~8 岁女童乳房早发育的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄 4~8 岁^[2]女童;确诊为单纯乳房早发育^[3],乳房发育 Tanner 分期 B₂ 期。患儿家长知情同意,通过医院医学伦理委员会审查批准。

排除标准:B 超示乳腺脂肪堆积而非腺体组织发育;合并有阴毛、腋毛等其他性征及初潮;性激素激发试验提示中枢性性腺轴启动;合并甲状腺功能减退症、矮小症、McCune-Albright 综合征、下丘脑错构瘤及生殖系统肿瘤。

病例选择与分组:选取我院 2020 年 2 月 15 日至 4 月 30 日初诊为乳房早发育的 4~8 岁女童 543 例为观察组;另取 2019 年同期初诊为乳房未发育的 4~8 岁女童 245 例为对照组。两组女童的骨龄均未超出生理年龄 1 岁以上;单次性激素(雌二醇、泌乳素、黄体生成素、卵泡生成素)均在正常范围内。其中,观察组女童体质量指数(BMI)为(20.56±2.9)kg/m²,对照组女童 BMI 为(16.82±2.1)kg/m²。

1.2 方法

向所有女童家长发放纸质问卷或扫描二维码填写电子问卷,以及电话回访,完成问卷调查。问卷内容包括:女童年龄、身高、体质量,母亲初潮年龄,接触成人洗护品/避孕药/塑料制品,进食油炸荤食/补品/蜂蜜/家禽,看电子产品时间,睡觉时间,食量,运动时间,以及体质量增加情况等。身高、体质量、骨龄均由专科护士测量及评估,盆腔 B 超由彩超专业医师评估。观察组回收有效问卷 162 份。对照组女童身高、体质量、骨龄及盆腔 B 超检查结果均从病历中提取,最终回收有效问卷 162 份。BMI=体质量(kg)/身高²(m²)。BMI 低于 P₈₅ 为体质量正常,位于 P₈₅~P₉₅ 为超重,高于 P₉₅ 为肥胖^[4]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析调查单纯乳房早发育风险增加的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 影响因素分析

接触史:两组女童接触成人洗护品、避孕药,进食补品、蜂蜜,接触塑料制品频率的差异均无统计学意义($P>0.05$);进食油炸荤食、家禽频率的差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 两组女童接触史影响因素比较[例(%), $n=162$]

Tab. 1 Comparison of contact history of influencing factors between two groups[case(%), $n=162$]

因素	对照组	观察组	χ^2 值	P 值
接触成人洗护品	21(12.96)	15(9.26)	1.125	0.289
接触避孕药	0(0)	1(0.62)	1.003	0.317
进食油炸荤食				
≥4 次/周	11(6.79)	28(17.28)		
2~3 次/周	28(17.28)	32(19.75)	9.637	0.008
≤1 次/周	123(75.93)	102(62.96)		
进食补品	11(6.79)	7(4.32)	0.941	0.332
进食蜂蜜	30(18.52)	25(15.43)	0.547	0.459
进食家禽*				
>1 次/周	17(10.49)	31(19.14)		
≤1 次/周	145(89.51)	131(80.86)	4.793	0.029
接触塑料制品	32(19.75)	32(19.75)	0	1.000

注:*为正常摄入量。

Note:*is the normal intake.

一般情况及生活习惯:两组女童看电子产品时间、睡觉时间、食量增加、运动时间、体质量增加、肥胖程度比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);母亲初潮年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

2.2 多因素 Logistic 回归分析

以单纯乳房早发育为因变量,纳入表 1 和表 2 中差异有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析,变量赋值见表 3,回归分析结果见表 4。多因素 Logistic 回归分析结果表明,看电子产品时间过多、运动时间过少、2 个月内体质量增加均为疫情期间乳房发育女童增多的危险因素($P<0.05$)。

3 讨论

乳房早发育是指女童在 8 岁前出现乳房发育而无其他第二性征发育,主要症状为单侧或双侧乳房小结,可伴轻微触痛,多在家长给患儿更换衣物时发现,多呈自限性^[5]。19.57% 的女孩 8 岁前有乳房发育迹象^[5],确切原因不清,目前认为相关因素为内分泌环境干扰物导致,多是一种良性、自限性过程,13.5%~18.4% 的患儿可进展为中枢性性早熟^[6]。乳房发育时间提前普遍导致家长焦虑情绪,女童也可能出现自我怀疑、羞耻等焦虑表现。研究显示,早发育甚至会增加抑郁风险^[7],影响女童的身心健康。

乳房早发育发病高峰期为低于 2 岁和 6~8 岁 2 个

表2 两组女童影响因素一般情况及生活习惯比较[例(%),
 $n=162$]

Tab. 2 Comparison of influencing factors and living habits of girls between the two groups [case(%), $n=162$]

因素	对照组	观察组	χ^2 值	P 值
母亲初潮年龄				
≤12岁	83(51.23)	79(48.77)	0.198	0.657
>12岁	79(48.77)	83(51.23)		
看电子产品时间				
>1.0 h/d	52(32.10)	127(78.40)	75.776	<0.001
0.5~1.0 h/d	43(26.54)	23(14.20)		
<0.5 h/d	67(41.36)	12(7.41)		
睡觉时间				
不超过21:00	52(32.10)	14(8.64)	27.963	<0.001
21:00~23:00	101(62.35)	132(81.48)		
超过23:00	9(5.56)	16(9.88)		
食量增加				
增加1/4以上	6(3.70)	47(29.01)	37.920	<0.001
无明显增加	156(96.30)	115(70.99)		
运动时间				
>1.0 h/d	100(61.73)	55(33.95)	41.071	<0.001
0.5~1.0 h/d	46(28.40)	44(27.16)		
<0.5 h/d	16(9.88)	63(38.89)		
2个月内体质量增加				
>2 kg	5(3.09)	47(29.01)	61.684	<0.001
1~2 kg	5(3.09)	24(14.81)		
无明显增加	152(93.83)	91(56.17)		
肥胖程度				
体质量正常	130(80.25)	102(62.96)	11.907	0.003
超重	12(7.41)	23(14.20)		
肥胖	20(12.35)	37(22.84)		

表3 多因素 Logistic 回归分析变量赋值

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of variable assignment

变量	赋值
开灯睡觉	否=0;是=1
进食油炸荤食	≤1次/周=0;2~3次/周=1;≥4次/周=2
进食家禽	≤1次/周=0; >1次/周=1
看电子产品时间	<0.5 h/d=0;0.5~1.0 h/d=1; >1.0 h/d=2
食量增加	无明显增加=0;增加1/4以上=1
睡觉时间	<21:00=0;21:00~23:00=1; >23:00=2
运动时间	>1.0 h/d=0;0.5~1.0 h/d=1; <0.5 h/d=2
2个月内体质量增加	无明显增加=0;增加1~2 kg=1; >2 kg=2
肥胖程度	体质量正常=0;超重=1;肥胖=2
单纯乳房早发育	否=0;是=1

年龄段^[8],仍未阐明其确切作用机制。低于2岁乳房早发育可能的原因包括生理性小青春期所致激素水平变化,卵泡刺激素增高导致卵巢周期性活动增加;6~8岁女童乳房早发育与短期内雌激素暴露增加,或内分泌环境干扰使中枢性性腺轴抑制作用减弱相关^[9]。下丘脑-垂体-性腺轴对靶腺的抑制作用减弱,目前认为与MKRN3和KISS1基因突变有关^[10]。相关研究指出,褪黑素参与了下丘脑-垂体-性腺轴的抑制作用^[11]。国外1项多中心研究显示,3岁以下女童以乳房早发育为主,3~6岁女童则以促性腺激素释放激素(GnRH)依赖

表4 两组女童单纯乳房早发育影响因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 4 Results of Logistic regression analysis of influencing factors of simple early breast development between the two groups

变量	B	S.E.	Wals	P 值	OR	95% CI
开灯睡觉	0.595	0.400	2.211	0.137	1.814	(0.828,3.975)
进食油炸荤食	0.157	0.213	0.546	0.460	1.170	(0.771,1.775)
进食家禽	0.601	0.418	2.062	0.151	1.824	(0.803,4.141)
看电子产品时间	1.131	0.203	30.996	0.000	3.099	(2.081,4.615)
食量增加	0.911	0.511	3.182	0.074	2.486	(0.914,6.765)
睡觉时间	0.347	0.297	1.364	0.243	1.414	(0.791,2.529)
运动时间	0.646	0.187	11.924	0.001	1.907	(1.322,2.751)
2个月内体质量增加	0.898	0.245	13.432	0.000	2.456	(1.519,3.971)
肥胖程度	0.067	0.195	0.117	0.732	1.069	(0.729,1.568)
常数项	0.793	0.631	9.674	0.007	2.056	

性早熟为主^[12]。我院2013年就诊的789例乳房早发育女童中,4岁以上单纯乳房早发育占64.5%,中枢性性早熟占11.6%^[13]。本研究中,2020年2月至4月,以“乳房早发育”为主诉就诊的女童人数为503 326人次,较2019年同期的287 943人次呈明显上升趋势。考虑疫情导致的生活方式改变与女童乳房早发育人数上升的相关性,由于3岁以下儿童下丘脑-垂体-性腺轴可能处于生理活跃状态而出现小青春期,为减少相关影响,本研究中以4岁以上乳房早发育女童为研究对象。

本研究结果显示,COVID-19疫情下与女童乳房早发育相关因素分别为使用电子产品时间较长[OR=3.099,95%CI(2.081,4.615)],运动时间较少[OR=1.907,95%CI(1.322,2.751)],2个月内体质量增加[OR=2.456,95%CI(1.519,3.971)]。结果显示,上述3个因素均为疫情下女童乳房早发育风险增加的危险因素($P<0.05$)。分析原因,疫情期间广大民众居家隔离,且学龄前儿童由于网络课程增多,使用电子产品时间较往年明显增多。有研究显示,持续光照及电子产品释放的蓝光暴露可减少褪黑素分泌^[14],可抑制青春期前雌性大鼠褪黑素及其受体表达。褪黑素能减轻性腺及附属器官的质量,抑制代偿性卵巢增生,延缓未成年动物性成熟^[15]。褪黑素与垂体黄体生成素、卵泡生长素呈负反馈作用,其分泌减少及受体表达下降可减弱对下丘脑-垂体-性腺轴的抑制作用,使垂体促黄体生成素及促卵泡生成素分泌增加,激活靶腺雌激素分泌增加,导致性腺轴启动^[16-17]。本研究结果显示,使用电子产品时间较长、睡觉时间过晚为乳房早发育的相关因素,其原因可能与睡眠时间减少、蓝光暴露时间延长,以及抑制褪黑素合成及表达相关。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,运动时间过少、2个月内体质量增加为疫情期间女童乳房早发育风险增多的危险因素。分析原因,受疫情影响,儿童居家隔离

时间长、饮食无节制、运动时间不足、运动场地受限,均可导致体质量增加,肥胖发生率高于往年同期。我国的1项多中心研究显示,肥胖女童乳房B₂期发育早于超重女童2.4个月^[5],早于正常女童12个月。上海针对17 620名儿童的研究显示,儿童肥胖增加了女童性早熟的风险[OR=9.0,95% CI(5.6,14.46)]^[18]。儿童肥胖与发育时间提前的相关性,目前认为与瘦素和脂肪细胞芳香化酶活性相关,瘦素主要由脂肪细胞产生,其浓度与体脂含量高度相关,其可能是青春期启动的允许因子及诱发因素^[19]。肥胖儿童芳香化酶活性升高导致女童体内雌二醇升高,第二性征发育出现。疫情期间,确诊为乳房早发育的女童应每3个月随访1次,改变生活方式,以促其转归。若出现乳房短期内增大、外阴分泌物增多、突发阴道出血等,应及时复诊;若确诊为中枢性性早熟^[20],应正确评估,合理治疗。

本研究中,由于血清褪黑素及瘦素、芳香化酶活性检测未能纳入临床常规检测项目,咨询第三方检测机构也未开展相关检测,故未能完成乳房早发育女童血清褪黑素及瘦素的检测,未与同龄无乳房早发育女童进行比较。作为回顾性分析,可为临床儿童早发育相关的精准检测提供了思路 and 方向。

2019年底,全球暴发的COVID-19疫情是21世纪最大的全球公共卫生事件,疫情反复,持续时间长,带来诸多疫情本身及疫情以外的公共卫生问题,儿童发育时间提前是其中之一,受到患儿监护人及医务工作者的重视。疫情期间,以“乳房早发育”为主诉就诊的女童人数较2019年同期明显上升;电子产品使用时间较长、运动时间较少、2个月内体质量增加为COVID-19疫情期间女童乳房早发育风险增加的危险因素。COVID-19疫情及后疫情时代,家长及医护人员应更加关注儿童的健康生活方式,如定时起居,控制上网及使用电子产品时间,避免过多接触成人内容媒体节目及书籍,在保证社交距离的开阔地带增加户外运动时间,健康饮食,控制体质量,加强正确的心理健康引导,减少疫情对儿童生活方式的负面影响,促进儿童身心健康发育。

参考文献

- [1] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected; interim guidance, 28 January 2020[EB/OL]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Defining childhood obesity[EB/OL]. (2017-10-20)[2020-11-12]. <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊疗指南(试行)[J]. 中国儿童保健杂志,2011,19(4):390-392.
- [4] 李辉,季成叶,宗心南,等. 中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志,2009,47(7):487-492.
- [5] 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-e277.
- [6] 梁雁. 单纯乳腺早发育[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013,28(8):568-570.
- [7] 孙莹. 中国儿童青春发动时相评定标准的建立及应用研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2013.
- [8] SUNDARAM S, JOHNSON LK, LIN Y. High-Fat Diet Alters Circadian Rhythms in Mammary Glands of Pubertal Mice[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020,11:349.
- [9] CHOU YY, HUANG PC, LEE CC, et al. Phthalate exposure in girls during early puberty[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2009, 22(1):69-77.
- [10] LI CY, LU WL, YANG LG, et al. MKRN3 regulates the epigenetic switch of mammalian puberty via ubiquitination of MBD3[J]. National Science Review, 2020,7(3):671-685.
- [11] PATEL S, RAHMANI B, GANDHI J, et al. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions[J]. Int J Neurosci, 2020,130(5):464-475.
- [12] VARIMO T, HWTUNEN H, MIETTINEN PJ, et al. Precocious Puberty or Premature Thelarche: Analysis of a Large Patient Series in a Single Tertiary Center with Special Emphasis on 6- to 8-Year-Old Girls[J]. Frontiers in Endocrinology, 2017,8:213.
- [13] 魏艳,程昕然,鄢力,等. 789例儿童乳房早发育病因及临床特点分析[J]. 实用医院临床杂志,2015,12(3):70-72.
- [14] 张宁,郑群,傅晓艳,等. 持续光照对大鼠卵巢褪黑素受体表达的影响及与卵泡发育的相关性[J]. 解剖学杂志, 2019,42(3):231-234.
- [15] NELSON RJ, DRAZEN DL. Melatonin mediates seasonal adjustments in immune function[J]. Reprod Nutr Dev, 1999,39(3):383-398.
- [16] 谢亮,罗婷,胡妍钰,等. 光照因素对褪黑素分泌及性早熟形成影响的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016,16(55):26-27.
- [17] 朱根宝,于兰兰,刘亚,等. 褪黑素调控动物生殖内分泌的研究进展[J]. 动物医学进展,2016,37(3):94-98.
- [18] CHEN C, ZHANG YT, SUN WQ, et al. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China[J]. BMJ Open, 2017,7(4):e014004.
- [19] 尤箫萌,单川,沈秀华. 儿童肥胖与性早熟的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2012,32(7):949-951.
- [20] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 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.

(收稿日期:2020-12-27)