

青春期前男性乳腺发育症病因及影响因素研究进展

赵 帅¹, 梁丽俊^{2*}

¹宁夏医科大学第一临床学院, 宁夏 银川

²宁夏医科大学总医院儿科, 宁夏 银川

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月19日

摘 要

青少年时期发生的男性乳腺发育症往往被认为是生理性或特发性表现, 未受到足够的重视。实际上青春期前男性乳腺发育症在很多情况下有明确的基础病因, 但由于往往被认为是生理性或特发性表现延迟诊断延误病情, 造成儿童不可逆的生长发育障碍和严重心理问题。因此, 本文综述了国内外的相关研究, 探讨青春期前男性乳腺发育症不同病因的特征和可能影响青春期男性乳房发育的因素, 希望引起儿科医生的重视, 并联合多学科多领域协作, 共同促进儿童健康成长。

关键词

青春期前, 男性乳腺发育症, 病因, 影响因素

The Causes and Influencing Factors of Prepubertal Gynecomastia

Shuai Zhao¹, Lijun Liang^{2*}

¹The First School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²Department of Pediatrics, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 19th, 2024

Abstract

Gynecomastia in adolescence is often considered to be physiological or idiopathic and has not received enough attention. In fact, in many cases, prepubertal gynecomastia has a clear cause. How-

*通讯作者。

ever, due to often being considered to be physiological or idiopathic, it causes delayed diagnosis and delayed disease, resulting in irreversible growth and development disorders and serious psychological problems in children. Therefore, this article reviews the domestic and foreign research, discusses the characteristics of different causes of prepubertal gynecomastia and the influencing factors that may affect pubertal gynecomastia, hoping to attract the attention of pediatricians and to join forces with other disciplines to jointly promote the healthy growth of children.

Keywords

Prepubertal, Gynecomastia, Causes, Influence Factor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

男性乳腺发育症(gynecomastia, GYN)目前被认为是男性乳腺疾病中发病率最高的疾病,在婴儿期、青春期、老年期三个时期的 GYN 被认为是生理性表现,其中青春期 GYN 是一种常见的情况。大约 50% 的青春期中期男孩会受到影响,超过 90% 的患者在 24 个月内自发缓解[1]。与青春期 GYN 不同,青春前期男性乳腺发育症(prepubertal gynecomastia, PPGM)却很少见,国内外 PPGM 病例也很少报道,但只要是青春前期发现的男性乳腺增生就怀疑很有可能存在比较复杂的原发性病因、特殊的接触性和其他未知的病理性因素。并不能简单的认为 PPGM 都是特发性的[2]。

2. 青春前期男性乳腺发育症的概念及危害

2.1. 概念

青春前期男性乳腺发育症 PPGM,指男性乳腺增生乳房体积增大且没有其他第二性特征的表现,增生乳腺组织可为单侧或双侧,伴或不伴有乳晕下触及可推动肿块。不同于青春期的生理性 GYN,PPGM 被认为在多数情况下是罕见的病理性表现[1]。需要长期的临床评估和随访,详细询问特殊物品的接触史、家族史,和全面的辅助检查排除可能的病理因素。

PPGM 的机制可以概括为:1) 由于内源性过量雌激素产生或全身暴露于外源性雌激素而导致雌激素水平升高;2) 雌激素/雄激素平衡向有利于雌激素水平的方向转变;3) 由于局部应用含雌激素的产品而导致局部旁分泌和自分泌雌激素效应;4) 乳腺组织雌激素敏感性增加;5) 乳腺组织原发肿瘤性病变[3]。

PPGM 的全面检查应包括性激素(雌二醇、FSH、LH、雄烯二酮、17-OH-孕酮、雌酮、睾酮、泌乳素水平);甲状腺功能 fT3、fT4、TSH、抗甲状腺球蛋白、抗甲状腺过氧化物酶);肝功能;肾功能;肿瘤标志物(甲胎蛋白、 β -HCG、Ca125);乳腺超声检查、睾丸超声检查、上下腹超声检查等[4]。

2.2. 危害

乳腺增生肥大,可作为其他严重内分泌或肿瘤疾病的首发表现,如睾丸支持细胞瘤、芳香化酶过度综合征等,除了会导致 GYN 外,还可导致患儿线性生长、骨龄成熟等更严重的内分泌系统紊乱表现[5]。并且 GYN 被认为是男性乳腺癌的已知危险因素[5]。有研究表明病理原因所导致的青少年 GYN 患者往往在乳房出现后 18 个月以上才被诊断出来[6]。所以对 PPGM 进行早期全面的评估和病因检查是有必要的,

以免遗漏病理和延迟诊断延误病情。

PPGM 对青少年的心理影响是不可估量的, 青少年时期被认为是发展自尊的最关键的时期。当男性乳房发育增大发生在与身心发展和自尊建立有关的年龄, 可能会导致焦虑, 与同龄人的差异感, 以及限制社会交往和参与运动, 特别是团体运动, Zdravka P. Todorova 等[7]的研究中 84 名青少年患者(53.5%)承认由于乳房增大产生心理负担(感到羞耻、困窘、幸福感降低、焦虑), 12.1%的 GYN 患者因其进行过心理咨询, 8.2%的 GYN 患者在团体运动中停止运动, 2.5%的 GYN 患者更换了衣服[6]。有研究提出 GYN 可能引起精神病理, 认为 GYN 是一种精神内分泌疾病。

3. 青春期前男性乳腺发育症的病因

导致青春期前乳腺增大最常见的病理原因包括药物、性早熟、甲状腺功能异常、高芳香化酶综合征以及睾丸、肾上腺、乳腺和人绒毛膜促性腺激素分泌肿瘤[2]。其他如: 间接接触雌激素、乳腺组织雌激素受体过度表达、先天性睾丸发育不全、雄激素不敏感综合征、肯尼迪症、Prader-Willi 综合症、病毒性睾丸炎、肾上腺疾病、甲亢、性激素结合球蛋白-SHBG 增加、肝病等均有可能是 PPGM 的病因。

3.1. 睾丸支持细胞瘤(Sertoli Cell Tumor, SCT)

SCT 是一种罕见的肿瘤, 约占睾丸肿瘤的 0.4%~1.5%, 分为四种组织学形式: 大细胞钙化的 SCT、小管内的大细胞透明 SCT、硬化 SCT 和其他未特指的肿瘤[8]。芳香化酶是雌激素合成并将雄激素转化为雌激素的关键[9]。Sertoli 细胞增生可导致的芳香化酶活性增加, 导致雄烯二酮向雌酮的转化增加, 从而导致青春期前男性乳腺增生肥大、睾丸增大和线性生长、骨龄成熟和等表现。

Peutz-雅格斯综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)和 Carney 综合征(Carney complex, CNC)都是罕见的遗传性综合征[10][11]。而在 John C Thomas 等[12]的研究中青春期前睾丸肿瘤登记处报告的 43 例间质瘤患者, 有 10 名男孩有 SCT, 其中 40%的 SCTs 是 PJS 和 CNC 的一部分。

Hale Tuhan 等[13]报道了一例 8 岁半的患者, 以双侧乳房发育为主诉, 在两年的随访中实验室检查未发现内分泌异常, 但发现双侧乳房发育进展, 睾丸体积增大, 骨龄提前, 生长速度加快, 最后在睾丸活检后才明确诊断为小管内的大细胞透明 SCT。Fatma Dursun 等[14]人报道了一例 4 岁男孩因双侧乳房肿大被转诊至儿科内分泌, 后续检查中发现乳房发育表现为 Tanner 2 期, 腋毛和阴毛缺失, 阴茎伸展长度 6 × 1.5 cm, 右侧睾丸 2 mL, 左侧睾丸 5 mL, 阴囊超声显示左侧睾丸内有囊性成分的 8 × 12 mm 实性病灶, 激素水平均在正常范围内。进行了左睾丸切除术, 乳腺发育症于术后 3 个月末消退。Beeling Armijo 等[15]人报道了一例 4 岁的男孩发现 GYN, 嘴唇伴有斑点。该患者的碱性磷酸酶被报告显著升高, 无触及阴囊肿物或疼痛。由于保守的方法 GYN 没有变化, 以及他骨龄的加速、雌二醇的激增, 且由于肿瘤的双侧弥漫性, 缺乏任何离散的病灶, 最后患者接受了双侧根治性睾丸切除术。Masako Izawa 等[16]人报道了一例具有 Sertoli 细胞肿瘤的雄激素不敏感综合征患者。患者在 8 岁时出现乳房增大和生长加速, 同时伴有血清雌二醇水平升高和血清促性腺激素水平降低, 并在 10 岁时接受了性腺切除术, 组织学显示右侧性腺中存在非恶性 Sertoli 细胞肿瘤。

3.2. 先天性睾丸发育不全(Klinefelter Syndrome, KS)

KS 是男性最常见的染色体畸变, 大约每 600 例新生儿中就有 1 例发生, 研究表明, KS 的诊断率只有 25%, 只有 10%的患者在青春期前确诊[17]。有研究表明大多数 KS 患者(83.7%)表现为典型的 47, XXY 核型, 7.1%表现为 47, XXY/46, XY 嵌合体, 半数小于 18 岁的患儿表现为轻度神经发育障碍, 最常见的临床表现是青春期前患者的隐睾, 以及青春期患者的小睾丸、隐睾和 GYN [17]。患有 KS 的患者经常

有发育缺陷、语言问题和社交困难, 并存在一系列合并症, 使发病率和死亡率增加 40% [18]。其中有研究表明 KS 中 GYN 的发生率约为 40%, 且 GYN 是由于睾酮/雌二醇比值降低引起的[19]。

Eda Celebi Bitkin 等[20]的研究中, 研究分析 43 名 GYN 患者。36 例(83.7%)为 PPGM, 7 例(16.2%)为病理性 GYN, 病理性乳腺发育症患者中 3 例为 PPGM, 其中 2 例为 KS。

3.3. 芳香化酶过度综合征(Aromatase Excess Syndrome, AES)

AES 是一种罕见的遗传性常染色体显性遗传病, 由编码芳香化酶 AES 的 CYP19A1 基因突变引起, 表现为雌激素生成增加和睾酮(T)水平降低。AEX 的临床表现包括青春期前或青春期的 GYN、性腺功能失调、骨龄提前和成年身高降低[21]。

Gerhard Binder 等[22]人回顾性收集 7 例 AEXS 患儿均出现青春期前男性乳腺发育, 中位年龄 9.0 岁。Kotb Abbass Metwalley 等[23]报道了一例以青春期前男性乳腺发育为表现的 AEXS, 并且患有 NF1, 骨龄提前了 3 年。谭新睿等[24]报道了一例 8 岁患者, 由于 GYN 就诊, 体格检查显示 Tanner III 期男性乳腺发育, 没有阴毛, 呈现高大的身材并发现有明显的骨龄提前, 经过 8 个月的积极治疗, 他的身高从 137.7 cm 增加到 144 cm, 没有明显的骨龄进展, 但他的乳房发育仍处于 Tanner III 期。

3.4. 神经纤维瘤病 1 型(Neurofibromatosis Type 1, NF1)

NF1 是一种常染色体显性遗传病, 大多数 NF1 患儿的乳腺发育症是由于乳腺区域的假血管基质增生、脂肪瘤或神经纤维瘤样增生或神经及其支持基质的错构瘤样病变[23]。

Reinhard E. Friedrich 等[25]报道了一例 16 个月大的男孩表现为单侧乳腺发育症的 NF1 儿童, 并回顾分析了 17 篇文献报道中的 27 例患者, 其中至少有 18 名年龄在 10 岁或 10 岁以下, 分析所述 GYN 是 NF1 表型的特征, NF1 中腺体肥大和神经纤维瘤均可引起乳腺肿大, 从而使乳腺发育上升为人体生理表现, 通常与内分泌学功能失调无关。

3.5. 药物

药物对 GYN 的影响主要是通过影响其内分泌紊乱, 根据机制不同可分为: 雌激素增多(雌二醇、己烯雌酚、氯米芬、香豆素类)或活性增强(孕激素、洋地黄、苯妥英钠), 雄激素减少(酮康唑、烷化剂、西咪替丁、奥美拉唑)或活性减弱(螺内酯、雷尼替丁), 改变雄激素芳香化(异烟肼、乙胺丁醇)等[26]。其中 Bonnie He 等[27]人的大型回顾性队列研究的结果表明, 在使用 PPI 的男性患者中 GYN 的风险增加。有研究表明长期使用唑类药物与肝毒性和激素相关效应有关, 包括男性乳腺发育、肾上腺皮质功能不全等副反应[28]。有研究表明抗雄激素、5- α 还原酶抑制剂和螺内酯与发展 GYN 的风险增加有关[29] [30] [31]。他汀类药物的使用被认为与 GYN 的风险增加有关[32]。

目前还没有针对药物引起 PPGM 的系统性病因研究, 只有少数的病例被报道。Sarah Wing Yiu Poon 等[33]报道了一例 11 岁的青春期前男孩, 他在异烟肼治疗四个月后又出现了左乳房肿胀疼痛感, 查体: 左侧乳头乳晕复合体周围有一 1.5 cm $\times$ 1 cm 的实性腺体组织, 右侧乳头乳晕复合体周围有一 0.5 $\times$ 0.5 cm 的腺体组织, 停用异烟肼 8 周后乳房肿胀消退。Eda Celebi Bitkin 等[22]报道了 1 例患有充血性心力衰竭的患儿在使用螺内酯三个月后出现双侧乳房发育, 停药后乳房发育消退。

3.6. 其他

乳腺组织雌激素受体过度表达可能会导致 PPGM。有研究证明在缺乏内源性雌激素生成的芳香化酶 KO 小鼠和缺乏功能性 ER α (estrogen receptor, ER α)的 ER α 敲除小鼠中, 均表现出乳腺发育受损[34]。提示 ER α 在乳腺发育的过程中起着重要的作用。有研究表明患有特发性 GYN 的男性存在 ER 和 PR (pro-

gestogen receptor, PR)的原发性过度表达[35]。Wang C 等[36]报道的 1 例单侧乳房组织肿大 11 岁患儿,血清雌激素和雌激素/睾酮水平在正常范围内,但 ER a (强阳性, 70%)和 PR (强阳性, 80%),提示局部雌激素和孕激素的敏感性增加,推测单侧乳腺组织上 ER a 的过度表达可能是 GYN 的原因之一。

间接暴露于过量的局部雌激素可能会引起青春期前儿童的乳房发育、生长的快速变化和骨龄提前,Joao Correia De Pinho 等[37]报道了三例因间接接触雌激素产品引起的 PPGM,同时引起了骨龄提前,在停用含有雌激素的软膏后乳腺发育均自行缓解,并在之后的随访中未复发。

4. 青春期前男性乳腺发育症的影响因素

4.1. 肥胖

儿童青少年超重和肥胖在 GYN 的发生发展中起重要作用[38]。芳香化发生在脂肪组织中,是男性体内 E2 的主要来源[39]。脂肪组织中芳香化酶的产生和活性增加是导致肥胖 GYN 的主要因素[22]。有研究表明当前中国大约一半的成年人和五分之一的儿童存在超重或肥胖,使中国成为世界上超重或肥胖人数最多的国家[40]。随着近些年中国社会经济的发展、人们的生活水平提高,以及疫情影响下儿童肥胖患者的门诊数量在不断增加,也提示应该更加重视开展青少年儿童肥胖对于是否能引起 PPGM 等相关性研究调查。

Zdravka P. Todorova 等[6]人的回顾分析 157 名转诊到内分泌科诊断患有 GYN 的男孩和青少年中,有 76.43 %的人被诊断为肥胖, 3.18 %的人超重。

4.2. 精油

日常生活中许多商品含有精油成分,包括食品调味品、肥皂、乳液、洗发水、发型产品、古龙水和洗衣粉[41]。内分泌干扰物(Endocrine Disrupting Chemicals, EDC)是一种外源性物质或化学物质的混合物,已知 EDC 会干扰荷尔蒙的合成、代谢、运输和降解[42]。有研究表明,薰衣草精油和茶树精油及其成分中含有 EDCs,并且精油可作为雌激素受体 α (ER α)的激动剂和雄激素受体(AR)的拮抗剂,从而对青春期前儿童的乳房生长有促进作用[43] [44]。

Alejandro Diaz 等[45]报道了三例 9 岁患儿接触有精油成分的产品导致 PPGM 的病例,并在停止使用产品后进行了为期 4 个月的后续评估,显示患儿 GYN 都完全缓解。同时有研究指出,由于系统性综述报告纳入、人口数据、临床数据和因果关系的可能性被认为是不够的,并不能证明精油能够导致 GYN [46]。需要进一步全面的流行性调查来证明精油和 PPGM 的关系。

4.3. 其他

Wafaa Laimon 等[2]报道了一例 10 岁的孩子由于长期使用优势左臂携带西瓜,反复的压力和摩擦而导致的单侧 GYN。Maria Chiara Pellegrin 等[47]报道了一例 11 岁的男孩,由于受到学校同学的骚扰欺凌,反复的左侧乳头挤压引起的左侧乳房胀痛。提示摩擦和压力刺激乳房可能会引起 PPGM。

5. 结语

PPGM 的诊断应包括对可能的病理疾病的检查和详细的询问病史及家族史,不能认为是围青春期发生的生理性或特发性的 GYN 而保守观察治疗,以免遗漏病理因素引起的 PPGM,延迟诊断延误病情,造成儿童不可逆的生长发育障碍和严重心理问题,需要引起儿科医生的重视,并联合多学科多领域协作,共同促进儿童健康成长。肥胖、精油和摩擦刺激等可能引起 PPGM 的影响因素在生活中很常见,中国是全球超重和肥胖人数最多的国家并且随着社会经济的发展有逐年上升的趋势,肥胖已成为严重的公共卫

生问题, 需要进一步前瞻性的研究分析 PPGM 与其可能的影响因素之间的关系。

参考文献

- [1] Kanakis, G.A., Nordkap, L., Bang, A.K., Calogero, A.E., Bártfai, G., Corona, G., *et al.* (2019) EAA Clinical Practice Guidelines—Gynecomastia Evaluation and Management. *Andrology*, **7**, 778-793. <https://doi.org/10.1111/andr.12636>
- [2] Laimon, W., El-Hawary, A., Aboelenin, H., Elzohiri, M., Abdelmaksoud, S., Megahed, N., *et al.* (2020) Prepubertal Gynecomastia Is Not Always Idiopathic: Case Series and Review of the Literature. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 977-982. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03799-x>
- [3] Demirbilek, H., Bacak, G., Baran, R.T., Avci, Y., Baran, A., Keleş, A., *et al.* (2014) Prepubertal Unilateral Gynecomastia: Report of 2 Cases. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **6**, 250-253. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.1477>
- [4] Ferraro, G.A., De Francesco, F., Romano, T., Grandone, A., D'Andrea, F., Miraglia Del Giudice, E., *et al.* (2014) Clinical and Surgical Management of Unilateral Prepubertal Gynecomastia. *International Journal of Surgery Case Reports*, **5**, 1158-1161. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.11.040>
- [5] Khan, N.A.J. and Tirona, M. (2021) An Updated Review of Epidemiology, Risk Factors, and Management of Male Breast Cancer. *Medical Oncology*, **38**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01486-x>
- [6] Todorova, Z.P., Stefanova, E.M. and Todorov, I.P. (2021) Causes and Psychological Impact of Gynecomastia in Boys and Adolescents. *Endokrynologia Polska*, **72**, 670-671. <https://doi.org/10.5603/ep.a.2021.0070>
- [7] Arslan, S.C., Esin, I.S., Cayır, A., Orbak, Z. and Dursun, O.B. (2021) The Relationship between Psychopathology, Self-Esteem, Body Perception and Serum Sex Steroids in Pubertal Gynecomastia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **19**, 498-506. <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.3.498>
- [8] Giglio, M., Medica, M., de Rose, A.F., Germinale, F., Ravetti, J.L. and Carmignani, G. (2003) Testicular Sertoli Cell Tumours and Relative Sub-Types. *Urologia Internationalis*, **70**, 205-210. <https://doi.org/10.1159/000068770>
- [9] Shozu, M., Fukami, M. and Ogata, T. (2014) Understanding the Pathological Manifestations of Aromatase Excess Syndrome: Lessons for Clinical Diagnosis. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, **9**, 397-409. <https://doi.org/10.1586/17446651.2014.926810>
- [10] Sengupta, S. and Bose, S. (2019) Peutz-Jeghers Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **380**, 472-472. <https://doi.org/10.1056/nejmicm1806623>
- [11] Kamilaris, C., Faucez, F., Voutetakis, A. and Stratakis, C. (2018) Carney Complex. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **127**, 156-164. <https://doi.org/10.1055/a-0753-4943>
- [12] Thomas, J.C., Ross, J.H. and Kay, R. (2001) Stromal Testis Tumors in Children: A Report from the Prepubertal Testis Tumor Registry. *Journal of Urology*, **166**, 2338-2340. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)65583-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)65583-8)
- [13] Tuhun, H., Abaci, A., Sarsık, B., Öztürk, T., Olguner, M., Catli, G., *et al.* (2016) Intratubular Large Cell Hyalinizing Sertoli Cell Tumor of the Testis Presenting with Prepubertal Gynecomastia: A Case Report. *Acta Clinica Belgica*, **72**, 254-258. <https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1215869>
- [14] Dursun, F., Su Dur, Ş.M., Şahin, C., Kırmızıbekmez, H., Karabulut, M.H. and Yörük, A. (2015) A Rare Cause of Prepubertal Gynecomastia: Sertoli Cell Tumor. *Case Reports in Pediatrics*, **2015**, Article ID: 439239. <https://doi.org/10.1155/2015/439239>
- [15] Armijo, B., Bocklage, T. and Heideman, R. (2015) Intratubular Large Cell Hyalinizing Sertoli Cell Tumor of the Testes in a 4-Year-Old Male with Peutz-Jeghers Syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **37**, e184-e187. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000243>
- [16] Izawa, M., Hisamatsu, E., Yoshino, K., Yoshida, M., Sato, T., Narumi, S., *et al.* (2021) Complete Androgen Insensitivity Syndrome with Accelerated Onset of Puberty Due to a Sertoli Cell Tumor. *Clinical Pediatric Endocrinology*, **30**, 99-104. <https://doi.org/10.1297/cpe.30.99>
- [17] Bojesen, A., Juul, S. and Gravholt, C.H. (2003) Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**, 622-626. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021491>
- [18] Kanakis, G.A. and Nieschlag, E. (2018) Klinefelter Syndrome: More than Hypogonadism. *Metabolism*, **86**, 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.017>
- [19] Narula, H.S. and Carlson, H.E. (2007) Gynecomastia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **36**, 497-519. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.03.013>
- [20] Celebi Bitkin, E., Aymelek, H.S. and Karaman, S. (2021) Evaluation of Pubertal and Pathological Gynaecomastia in Children: A Single-Center Experience. *Andrologia*, **53**, e13992. <https://doi.org/10.1111/and.13992>

- [21] Stratakis, C.A. (1998) The Aromatase Excess Syndrome Is Associated with Feminization of Both Sexes and Autosomal Dominant Transmission of Aberrant P450 Aromatase Gene Transcription. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **83**, 1348-1357. <https://doi.org/10.1210/jc.83.4.1348>
- [22] Binder, G., Nakamura, A., Schweizer, R., Ogata, T., Fukami, M. and Nagasaki, K. (2021) Long-Term Effect of Aromatase Inhibition in Aromatase Excess Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, 1491-1500. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab054>
- [23] Metwalley, K. and Farghaly, H. (2013) Aromatase Excess Syndrome Presenting with Prepubertal Gynecomastia in an Egyptian Child with Type 1 Neurofibromatosis. *Indian Journal of Human Genetics*, **19**, 472-474. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.124379>
- [24] Tan, X., Wu, X., Chen, J., Wu, Y., Li, S., Chen, X., et al. (2019) Aromatase Excess Syndrome in a Chinese Boy Due to a Novel Duplication at 15q21.2. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **32**, 85-88. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0266>
- [25] Friedrich, R.E., Hagel, C. and Mautner, V.F. (2015) Unilateral Gynecomastia in a 16-Month-Old Boy with Neurofibromatosis Type 1—Case Report and Brief Review of the Literature. *GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW*, **4**, Doc11.
- [26] 张爱玲, 秦贵军, 孟海阳, 等. 药源性男性乳腺发育症研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(5): 357-360.
- [27] He, B., Carleton, B. and Etminan, M. (2019) Risk of Gynecomastia with Users of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **39**, 614-618. <https://doi.org/10.1002/phar.2245>
- [28] Benitez, L.L. and Carver, P.L. (2019) Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. *Drugs*, **79**, 833-853. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01127-8>
- [29] Trinchieri, A., Perletti, G., Magri, V., Stamatiou, K., Trinchieri, M. and Montanari, E. (2021) Drug-Induced Gynecomastia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, **93**, 489-496. <https://doi.org/10.4081/aiua.2021.4.489>
- [30] Fang, Q., Chen, P., Du, N. and Nandakumar, K.S. (2019) Analysis of Data from Breast Diseases Treated with 5- α Reductase Inhibitors for Benign Prostatic Hyperplasia. *Clinical Breast Cancer*, **19**, e624-e636. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.04.006>
- [31] Goenka, L., Padmanaban, R. and George, M. (2019) The Ascent of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Nephropathy. *Current Clinical Pharmacology*, **14**, 78-83. <https://doi.org/10.2174/1574884713666181116100946>
- [32] Skeldon, S.C., Carleton, B., Brophy, J.M., Sodhi, M. and Etminan, M. (2018) Statin Medications and the Risk of Gynecomastia. *Clinical Endocrinology*, **89**, 470-473. <https://doi.org/10.1111/cen.13794>
- [33] Poon, S.W.Y., Siu, K.K. and Tsang, A.M.C. (2020) Isoniazid-Induced Gynaecomastia: Report of a Paediatric Case and Review of Literature. *BMC Endocrine Disorders*, **20**, Article No. 160. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00639-9>
- [34] Tanos, T., Rojo, L.J., Echeverria, P. and Briskin, C. (2012) ER and PR Signaling Nodes during Mammary Gland Development. *Breast Cancer Research*, **14**, Article No. 210. <https://doi.org/10.1186/bcr3166>
- [35] Kasielska-Trojan, A., Danilewicz, M. and Antoszewski, B. (2019) The Role of Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in Idiopathic Gynecomastia Etiology. *The Breast Journal*, **25**, 331-333. <https://doi.org/10.1111/tbj.13221>
- [36] Wang, C., Yu, N., Zhu, L. and Zeng, A. (2019) Idiopathic Prepubertal Unilateral Gynecomastia: Case Report and Literature Review. *Medicine*, **98**, e17374. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000017374>
- [37] De Pinho, J.C., Aghajanova, L. and Herndon, C.N. (2016) Prepubertal Gynecomastia Due to Indirect Exposure to Nonformulary Bioidentical Hormonal Replacement Therapy: A Case Report. *Journal of Reproductive Medicine*, **61**, 73-77.
- [38] Rivera, N.F., Eisenstein, E. and Cardoso, C.B.M.A. (2009) [The Relation between Pubertal Gynecomastia and Body Mass Index in a Sample of Adolescents Attended at the Outpatient Health Unit of a University Hospital]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, **53**, 435-439.
- [39] 韩景健, 晏文华. 男性乳腺发育症的病因及发病机制研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2020, 31(2): 89-91.
- [40] Wang, Y., Zhao, L., Gao, L., Pan, A. and Xue, H. (2021) Health Policy and Public Health Implications of Obesity in China. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 446-461. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00118-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00118-2)
- [41] de Groot, A.C. and Schmidt, E. (2016) Essential Oils, Part I: Introduction. *Dermatitis*, **27**, 39-42. <https://doi.org/10.1097/der.0000000000000175>
- [42] Zoeller, R.T., Brown, T.R., Doan, L.L., Gore, A.C., Skakkebaek, N.E., Soto, A.M., et al. (2012) Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from the Endocrine Society. *Endocrinology*, **153**, 4097-4110. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422>

-
- [43] Hawkins, J., Hires, C., Dunne, E. and Keenan, L. (2022) Prevalence of Endocrine Disorders among Children Exposed to Lavender Essential Oil and Tea Tree Essential Oils. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, **9**, 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2021.10.001>
 - [44] Ramsey, J.T., Li, Y., Arao, Y., Naidu, A., Coons, L.A., Diaz, A., *et al.* (2019) Lavender Products Associated with Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 5393-5405. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01880>
 - [45] Diaz, A., Luque, L., Badar, Z., Kornic, S. and Danon, M. (2016) Prepubertal Gynecomastia and Chronic Lavender Exposure: Report of Three Cases. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **29**, 103-107. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0248>
 - [46] Hawkins, J., Hires, C., Dunne, E. and Baker, C. (2020) The Relationship between Lavender and Tea Tree Essential Oils and Pediatric Endocrine Disorders: A Systematic Review of the Literature. *Complementary Therapies in Medicine*, **49**, Article ID: 102288. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102288>
 - [47] Pellegrin, M.C., Naviglio, S., Cattaruzzi, E., Barbi, E. and Ventura, A. (2017) A Teenager with Sudden Unilateral Breast Enlargement. *The Journal of Pediatrics*, **182**, 394. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.044>