

本文引用:徐海霞,张菲菲,孙海英,耿利娜,时毓民. 滋阴泻火颗粒治疗特发性中枢性性早熟(阴虚火旺证)女童的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(3): 457-464.

滋阴泻火颗粒治疗特发性中枢性性早熟 (阴虚火旺证)女童的临床研究

徐海霞¹,张菲菲¹,孙海英¹,耿利娜¹,时毓民²

(1.上海中医药大学附属市中医医院,上海 200071;2.复旦大学附属儿科医院,上海 201102)

[摘要] **目的** 观察时毓民教授经验方滋阴泻火颗粒治疗特发性中枢性性早熟(阴虚火旺证)女童的临床疗效和安全性。**方法** 收集上海中医药大学附属市中医医院、复旦大学附属儿科医院2020年7月至2021年6月符合纳入标准的性早熟女童患儿82例,采用随机、单盲、阳性对照的方法,运用随机数字法分为治疗组(41例)和对照组(41例),治疗组予滋阴泻火颗粒,对照组予知柏地黄汤治疗,治疗疗程均为6个月。分别观察两组患儿治疗前后主症(乳房Tanner分期、阴毛Tanner分期、阴道分泌物、月经初潮、主症总积分)、次症(五心烦热、潮热盗汗、颧红耳赤、咽干口燥、烦躁易怒、小便短黄、大便秘结、次症总积分)、性激素水平[雌二醇(estradiol, E₂)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、泌乳素(prolactin, PRL)]、子宫容积、卵巢容积、骨龄指数、卵泡大小等以评价临床疗效,并记录临床不良反应事件。**结果** 治疗组临床总有效率优于对照组($P<0.05$)。治疗组主症(乳房Tanner分期、阴道分泌物、主症总积分)、次症(潮热盗汗、咽干口燥、颧红耳赤、次症总积分)、子宫容积、卵巢容积、卵泡大小、骨龄指数、血清性激素(LH、FSH、PRL)较治疗前均有改善且优于对照组($P<0.05$);对照组乳房Tanner分期、主症总积分、子宫容积、卵巢容积、卵泡大小、血清性激素(LH、FSH、PRL)较治疗前无明显变化($P>0.05$),而阴道分泌物、次症(潮热盗汗、咽干口燥、颧红耳赤、次症总积分)、骨龄指数均有改善($P<0.05$);治疗组与对照组次症(烦躁易怒、五心烦热、小便短黄、大便干结)积分均有改善($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组与对照组阴毛Tanner分期、月经初潮、E₂水平治疗前后组内、组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后安全性指标均正常,无不良事件发生。**结论** 滋阴泻火颗粒可有效改善特发性中枢性性早熟(阴虚火旺证)女童的临床症候,降低血清性激素水平,缩小子宫容积、卵巢容积及卵泡大小,抑制骨龄的快速增长,临床疗效显著,安全性可靠,值得进一步推广。

[关键词] 特发性中枢性性早熟;女童;阴虚火旺证;滋阴泻火颗粒;知柏地黄汤;临床研究

[中图分类号]R259

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.03.021

Clinical study on Ziyin Xiehuo Granule in the treatment of girls with idiopathic central precocious puberty (Yin deficiency and fire vigorous syndrome)

XU Haixia¹, ZHANG Feifei¹, SUN Haiying¹, GENG Lina¹, SHI Yumin²

(1. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 2. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of professor Shi Yumin's experienced formula Ziyin Xiehuo

[收稿日期]2021-09-27

[基金项目]国家中医药管理局第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教发〔2017〕29号);上海市卫生健康委员会项目(2020LPO49);中国民族医药学会儿科分会项目(2021Z2192-400618);上海市中医药管理局项目(ZY-SYJS-5)。

[第一作者]徐海霞,女,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗小儿呼吸系统疾病、矮身材、性早熟、肾病、抽动症、多动症等,E-mail:wfxhxia@126.com。

Granule in the treatment of idiopathic central precocious puberty (Yin deficiency and fire vigorous syndrome) girls. **Methods** 82 precocious puberty girls that were seeing a doctor in Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Children's Hospital of Fudan University from July 2020 to June 2021 were collected who met the inclusion criteria; a randomized, single-blind, and positive control method was used; random number method was used to divide them into a treatment group (41 cases) and a control group (41 cases). The treatment group was treated with Ziyin Xiehuo Granule and the control group was treated with Zhibai Dihuang Decoction, their treatment course were 6 months. The major symptoms (breast Tanner stage, pubic hair Tanner stage, vaginal secretion, menarche, total integral of major symptoms), the secondary symptoms (five heart upset heat, hot flashes and night sweat, red cheekbones and red ears, dry throat and mouth, irritability, short yellow urine, constipation, secondary symptoms score), sex hormone level [estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL)], uterine and ovarian volume, bone age index and follicle size of the two groups before and after treatment were observed to evaluate the clinical efficacy, and the clinical adverse reaction events were recorded. **Results** The total clinical effective rate in the treatment group was better than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, main symptoms (breast Tanner stage, vaginal secretion, total score of main symptoms), secondary symptoms (hot flashes and night sweats, dry throat, red cheekbones and red ears, total score of secondary symptoms), uterine volume, ovarian volume, follicle size, bone age index, serum sex hormone (LH, FSH, PRL) of treatment group were improved compared with those before treatment and better than the control group ($P<0.05$). In the control group, there was no significant change in breast Tanner stage, total score of main symptoms, uterine volume, ovarian volume, follicle size, serum sex hormone (LH, FSH, PRL) compared with that before treatment ($P>0.05$), vaginal secretion, secondary symptoms (hot flashes and night sweats, dry throat, red cheekbones and red ears, total score of secondary symptoms) and bone age index were improved compared with those before treatment ($P<0.05$). After treatment, secondary symptoms (irritability, five heart upset heat, short yellow urine, dry stool) of the treatment group and the control group were improved compared with those before treatment ($P<0.05$), and the comparison between the groups was not statistically significant ($P>0.05$); there was no significant difference in pubic hair Tanner stage, menarche and E_2 level between the treatment group and the control group before and after treatment ($P>0.05$). The safety indicators of the two groups were normal after treatment, no adverse events occurred. **Conclusion** Ziyin Xiehuo Granule can effectively improve the clinical symptoms of girls with idiopathic central precocious puberty (Yin deficiency and fire vigorous syndrome), reduce serum sex hormones levels, reduce uterine, ovarian volume and follicle size, and inhibit bone age rapid growth, has remarkable clinical efficacy, safe and reliable, worthy of further promotion.

[**Keywords**] idiopathic central precocious puberty; girl; Yin deficiency and fire vigorous syndrome; Ziyin Xiehuo Granule; Zhibai Dihuang Decoction; clinical research

中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)是指由于下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA)功能提前启动而导致女孩8岁前及男孩9岁前出现内外生殖器官快速发育及第二性征呈现的一种常见儿科内分泌疾病^[1]。国外统计发现,性早熟女童的年发病率为1/500,男童的年发病率为1/2000^[2]。目前认为,女孩10岁前出现月经初潮也属于性早熟^[3]。特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)是指

目前尚未发现器质性病变的中枢性性早熟。由于第二性征过早出现,发育迅速,性成熟加速,女童早初潮,而儿童的心理年龄尚未成熟,容易出现自卑羞怯等心理问题,性早熟儿童存在明显的抑郁、焦虑等不良情绪,并且可能影响患儿的正常学习、生活^[4];研究发现,过早发育可引起骨龄超前,成年终身高受损,从而达不到理想身高^[1]。早期干预快速进展的性早熟,可延缓骨龄进展、改善成年终身高、延缓初潮、提高自信心。目前,国内外对特发性中枢性性早熟的

治疗以促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)为主,该类药物可明显减慢骨龄增长速度、抑制性征进展,但费用高昂,部分家长难以承担,临床应用受到一定的影响。中医辨证诊疗可明显减慢性早熟儿童的骨骼生长及第二性征的发育,疗效确定且稳定,毒副作用少,价格低廉,具有明显的优势^[5]。

中医文献中没有关于性早熟的直接记载,根据患儿主要症状如月经早初潮、乳房早发育等,可散见于“月经先期”“乳疔”等相关文献中,现代本病中医和西医病名一致^[6]。临床发现性早熟患儿除有第二性征提前出现外,常伴有潮热盗汗、烦躁易怒、舌红少苔等阴虚内热表现,小儿阴常不足肾常虚。时毓民教授根据多年临床经验,认为治疗应以“滋肾阴,泻相火”为主,从而达到阴阳平衡以治本的目的^[7],自拟滋阴泻火颗粒治疗女童特发性中枢性性早熟(阴虚火旺证)取得较好的临床疗效,滋阴泻火颗粒是在原有院内制剂玄地滋阴合剂的基础上进行剂型改良,减少玄地滋阴合剂保质期短、不方便携带的不利因素,改为颗粒制剂,并可减少传统中药煎煮带来的不便,方便患儿服用。本研究通过对滋阴泻火颗粒对照知柏地黄丸颗粒治疗特发性中枢性性早熟(阴虚火旺证)女童患儿的回顾性分析,以期为其临床推广应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究病例来源于上海中医药大学附属中医医院、复旦大学附属儿科医院 2020 年 7 月至 2021 年 6 月门诊符合纳入标准的性早熟女童 86 例,随机分为治疗组和对照组,每组 43 例。治疗组因外出求学未按时服药脱落 2 例,对照组因失访脱落 2 例,总脱落率 4.7%,共完成 82 例,治疗组和对照组各 41 例。所有病例均符合伦理要求,入组前充分告知患儿及家长,并签署知情同意书,研究内容经医院伦理委员会审核批准(批号:2020SHL-KYYS-42)。

两组患儿治疗前,年龄、身高、体质量、病程、血清基础性激素水平、子宫容积、卵巢容积、卵泡大小、骨龄指数情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料情况比较($n=41, \bar{x} \pm s$)

基线资料	治疗组	对照组	T/Z 值	P 值
年龄/岁	7.24±0.92	7.15±0.91	-0.591	0.566
身高/cm	127.22±7.85	126.03±7.08	-0.441	0.679
体质量/kg	27.05±3.90	27.84±4.59	-0.779	0.597
病程/年	0.67±0.60	0.72±0.66	-1.159	0.392
E ₂ /(pg·mL ⁻¹)	13.86±8.90	13.32±12.69	-0.676	0.673
FSH/(mIU·mL ⁻¹)	3.49±5.09	4.11±2.40	1.118	0.412
LH/(mIU·mL ⁻¹)	0.97±0.92	1.02±1.23	-1.300	0.265
PRL/(ng·mL ⁻¹)	8.68±4.17	8.36±3.56	-0.904	0.524
子宫容积/cm ³	2.63±2.00	2.59±2.00	-1.087	0.380
左卵巢容积/cm ³	2.613±1.39	2.78±1.15	-1.584	0.896
右卵巢容积/cm ³	2.57±1.11	2.86±1.02	-1.637	0.864
左卵泡大小/mm	3.30±2.40	3.57±1.93	-0.665	0.674
右卵泡大小/mm	3.28±1.63	3.53±1.96	-1.559	0.248
骨龄指数/(BA/CA)	1.19±0.12	1.23±0.13	0.707	0.279

两组患儿治疗前在中医症候的主症乳房 Tanner 分期、阴毛 Tanner 分期、阴道分泌物、月经初潮及主症总积分,次症五心烦热、潮热盗汗、颧红耳赤、咽干口渴、烦躁易怒、小便短黄、大便秘结及次症总积分,比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 2。

表 2 两组患儿治疗前症状比较($n=41, \bar{x} \pm s$, 分)

项目	指标	治疗组	对照组	Z 值	P 值
主症	乳房 Tanner 分期	3.60±0.71	3.77±0.72	-0.957	0.352
	阴毛 Tanner 分期	1.76±0.39	1.85±0.43	-0.088	0.839
	阴道分泌物	1.68±0.22	1.65±0.20	-0.781	0.336
	月经初潮	1.57±0.47	1.55±0.36	-1.397	0.075
次症	主症总积分	5.61±0.45	5.82±0.43	-0.097	0.736
	五心烦热	0.85±0.36	0.78±0.40	-0.360	0.895
	潮热盗汗	0.96±0.39	0.83±0.46	-0.087	0.829
	咽干口渴	0.48±0.32	0.45±0.20	-0.871	0.336
	颧红耳赤	0.77±0.47	0.77±0.36	-1.597	0.093
	烦躁易怒	0.67±0.35	0.63±0.36	-0.529	0.607
	小便短黄	1.05±0.33	0.81±0.47	-1.791	0.075
	大便秘结	1.07±0.33	0.79±0.46	-1.793	0.072
次症总积分	7.23±3.05	6.60±2.30	-0.085	0.945	

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中枢性性早熟诊断及治疗共识》(2015)^[1]。(1)第二性征提前出现:女孩 8 岁前出现第二性征发育,或 10 岁前出现月经初潮;

(2)线性生长加速:年增长速率高于正常儿童;(3)骨龄超前:骨龄超过实际年龄1岁或1岁以上;(4)性腺增大:盆腔B超显示女孩子子宫容积、卵巢容积增大,且卵巢内可见多个直径 >4 mm的卵泡;(5)HPGA功能启动,血清促性腺激素及性激素达青春期水平。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医儿科临床诊疗指南性早熟(修订)》^[6]的性早熟(阴虚火旺证)。阴虚火旺证主症为:(1)提前出现乳房发育;(2)阴道分泌物增多;(3)阴唇发育,色素沉着,阴毛发育;(4)月经来潮。次症为:(1)五心烦热,盗汗;(2)颧红,烦躁易怒;(3)咽干口渴;(4)大便干结,小便短;(5)舌红绛少苔;(6)脉细数。

1.3 纳入标准

(1)符合中西医诊断标准的女童;(2)临床资料完整,全部完成治疗疗程者;(3)患儿父母或其他法定监护人知情同意者。

1.4 排除标准

(1)已用促性腺激素释放激素拟似物治疗患者;(2)各种原因导致的外周性性早熟;(3)合并严重心、脑、肾等其他脏器疾病者。

1.5 剔除标准

(1)治疗过程中病情恶化或出现严重并发症,可能发生危险事件者;(2)未按治疗方案规定用药的病例。

1.6 治疗方法

两组患儿服药期间均未服用其它具有类似作用药物,并保证饮食均衡、适当纵向运动 and 高质量睡眠。

1.6.1 治疗组 给予滋阴泻火颗粒,该制剂由培力香港集团附属培力(南宁)药业有限公司(农本方)生产加工,每剂方含生地黄 15 g、玄参 9 g、泽泻 9 g、知母 9 g、黄柏 9 g、生麦芽 18 g、天冬 15 g、炙甘草 6 g、醋龟甲 6 g。每日 1 剂,分两次早晚冲服。

1.6.2 对照组 给予口服知柏地黄汤,该制剂由培力香港集团附属培力(南宁)药业有限公司(农本方)生产加工,每剂方含知母 9 g、熟地黄 9 g、山药 9 g、黄柏 9 g、山茱萸 9 g、牡丹皮 9 g、泽泻 9 g、茯

苓 9 g。每日 1 剂,分两次早晚冲服。

1.6.3 疗程 3 个月为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 中医症候量化指标 根据患儿症候表现,分为无、轻、中、重,主症(乳房 Tanner 分期、阴毛 Tanner 分期、阴道分泌物、月经初潮、主症总积分)分别各积 0、2、4、6 分,次症(五心烦热、潮热盗汗、颧红耳赤、咽干口渴、烦躁易怒、小便短黄、大便秘结、次症总积分)分别各积 0、1、2、3 分^[8-9]。其中舌脉不计入积分。分别于治疗前、治疗 6 个月后观察并记录积分情况。

1.7.2 辅助检查指标 于治疗前、治疗 6 个月后进行检测:血清性激素水平包括雌二醇(estradiol, E₂)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、泌乳素(prolactin, PRL);子宫容积($\pi/6 \times$ 长径 \times 宽径 \times 厚径);卵巢容积($\pi/6 \times$ 长径 \times 宽径 \times 厚径);卵泡直径大小;骨龄增长变化。

1.7.3 安全性指标 监测治疗前后患者的生命体征,肝、肾功能、血常规及不良反应,计算不良事件发生率。

1.8 疗效判定

参照《小儿内分泌学》^[10]《中药新药临床研究指导原则》^[11]《中医病证诊断疗效标准》^[12]中有关标准判定:(1)治愈:乳房硬结完全消散缩小至 B1 期,阴道分泌物完全消失,子宫卵巢恢复至幼稚水平,性激素恢复至青春期前水平,骨龄增长减慢,低于生活年龄及身高年龄增长;中医症候总积分减少 $\geq 95\%$ 。(2)显效:乳房由 B3 期明显缩小至 B2 期,或由 B4 期缩小至 B3 期,乳房硬结部分消散,阴道分泌物较前减少明显,子宫卵巢较前缩小明显,性激素水平较前降低明显,骨龄增长等于生活年龄或身高年龄的增长; $70\% \leq$ 中医症候总积分减少 $< 95\%$ 。(3)有效:乳房有缩小但不明显,阴道分泌物少量减少,子宫、卵巢容积稍减小,年龄增长等于骨龄增长; $30\% \leq$ 中医症候总积分减少 $< 70\%$ 。(4)无效:乳房无缩小,阴道分泌物无减少,子宫卵巢无缩小,性激素水平无降

表3 两组患儿治疗前后症状比较($n=41, \bar{x} \pm s$, 分)

项目	指标	治疗组		对照组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
主症	乳房 Tanner 分期	3.60±0.71	1.83±0.12* [△]	3.77±0.72	3.23±0.12
	阴毛 Tanner 分期	1.76±0.39	1.75±0.43	1.85±0.43	1.78±0.23
	阴道分泌物	1.68±0.22	0.35±0.20* [△]	1.65±0.20	0.96±0.22*
	月经初潮	1.57±0.47	1.45±0.36	1.55±0.36	1.07±0.36
	主症总积分	5.61±0.447	3.18±0.428* [△]	5.82±0.428	5.20±0.428
次症	五心烦热	0.85±0.36	0.33±0.05*	0.78±0.40	0.43±0.30*
	潮热盗汗	0.96±0.39	0.30±0.02* [△]	0.83±0.46	0.53±0.36*
	咽干口渴	0.48±0.32	0.11±0.01* [△]	0.45±0.20	0.30±0.10*
	颧红耳赤	0.77±0.47	0.13±0.01* [△]	0.77±0.36	0.57±0.26*
	烦躁易怒	0.67±0.35	0.30±0.15*	0.63±0.36	0.43±0.27*
	小便短黄	1.05±0.33	0.30±0.10*	0.81±0.47	0.43±0.22*
	大便秘结	1.07±0.33	0.42±0.10*	0.79±0.46	0.50±0.26*
	次症总积分	5.85±3.05	1.89±2.30* [△]	6.60±2.30	4.60±1.30*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

低,骨龄增长快于生活年龄及身高年龄的增长;中医症候总积分减少 $<30\%$ 。

总有效率=[(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数] $\times 100\%$

中医症候总积分减少=[(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分] $\times 100\%$

1.9 统计学方法

将研究收集到的数据资料全部采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析,计量资料采用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,计数资料以“例(%)”表示。各组数据符合正态分布者,采用配对 t 检验;不符合正态分布者,采用秩和检验。均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后症候比较

治疗后治疗组主症(乳房 Tanner 分期、阴道分泌物、主症总积分)及次症(五心烦热、潮热盗汗、颧红耳赤、咽干口渴、烦躁易怒、小便短黄、大便秘结、次症总积分)均较治疗前有改善,且主症(乳房 Tanner 分期、阴道分泌物、主症总积分)及次症(潮热盗汗、颧红耳赤、咽干口渴、次症总积分)改善均优于对照组($P<0.05$);对照组主症阴道分泌物及次症(五心烦热、潮热盗汗、颧红耳赤、咽干口渴、烦躁易怒、小

便短黄、大便秘结、次症总积分)均较治疗前有改善($P<0.05$);治疗组主症(阴毛 Tanner 分期、月经初潮)及对照组主症(乳房 Tanner 分期、阴毛 Tanner 分期、月经初潮、主症总积分)治疗前后无明显改善($P>0.05$)。见表 3。

2.2 两组患儿治疗前后血清性激素水平比较

治疗前,两组 E_2 、LH、FSH、PRL 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组 LH、FSH、PRL 与治疗前比较差异有统计学意义且优于对照组($P<0.05$);治疗组 E_2 及对照组 E_2 、LH、FSH、PRL 治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表4 两组患儿治疗前后血清性激素水平比较($n=41, \bar{x} \pm s$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
E_2 ($pg \cdot mL^{-1}$)	13.86±8.90	10.63±5.14	13.32±12.69	10.4±7.96
FSH/($mIU \cdot mL^{-1}$)	3.49±5.09	2.66±2.02* [△]	4.11±2.40	3.20±2.00
LH/($mIU \cdot mL^{-1}$)	0.97±0.92	0.47±0.50* [△]	1.02±1.23	0.82±1.04
PRL/($ng \cdot mL^{-1}$)	8.68±4.17	3.52±4.18** [△]	8.36±3.56	6.60±4.36

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.001$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

2.3 两组患儿治疗前后子宫容积、卵巢容积比较

治疗前,两组子宫容积、卵巢容积比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组子宫容积、卵巢容积与治疗前比较差异有统计学意义且小于对照组

($P<0.05$); 对照组子宫容积、卵巢容积治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组患儿治疗前后子宫、卵巢容积比较($n=41, \bar{x}\pm s, \text{cm}^3$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
子宫容积	2.63±2.00	2.04±1.30** [△]	2.59±2.00	3.06±1.43
左卵巢容积	2.613±1.39	2.02±1.70* [△]	2.78±1.15	2.81±1.34
右卵巢容积	2.57±1.11	2.04±1.15* [△]	2.86±1.02	2.94±1.48

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.001$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

2.4 两组患儿治疗前后骨龄增长变化比较

治疗前,两组骨龄指数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组治疗前后骨龄指数比较差异均有统计学意义,且治疗组优于对照组($P<0.05$)。见表 6。

表 6 两组患儿治疗前后骨龄增长变化比较($n=41, \bar{x}\pm s$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
骨龄指数(BA/CA)	1.19±0.12	1.12±0.10* [△]	1.23±0.13	1.18±0.11*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

2.5 两组患儿治疗前后卵泡大小比较

治疗前,两组卵泡大小比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组左、右卵泡大小与治疗前比较差异有统计学意义且优于对照组($P<0.05$);对照组治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

表 7 两组患儿治疗前后卵泡大小比较($n=41, \bar{x}\pm s, \text{mm}$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
左卵泡	3.30±2.40	2.20±1.16* [△]	3.57±1.93	3.20±1.67
右卵泡	3.28±1.63	2.32±1.32* [△]	3.53±1.96	3.33±1.98

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

2.6 两组患儿临床疗效比较

治疗后,治疗组临床总有效率为 90.4%,对照组临床总有效率为 70.7%,治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。见表 8。

2.7 两组患儿临床安全性比较

两组患儿治疗前后安全性指标肝肾功能、血常规均正常,无不良事件发生,临床应用安全。

表 8 两组患儿临床疗效评价比较[$n=41$,例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	5(12.2)	10(24.4)	22(53.7)	4(9.8)	90.4
对照组	2(4.9)	5(12.2)	22(53.7)	12(29.3)	70.7
χ^2 值					6.685
P 值					0.042

3 讨论

中医认为肾上通于脑,下连冲任,肾藏精,主生殖发育,肾气不足,生殖功能衰退,阴虚火旺时生殖功能的调节作用会相对亢进,发育异常,出现性早熟。因而肾阴虚,阴不制阳,阴阳失衡是性早熟的主要病机。现代文献研究发现,先天禀赋为偏阴虚、偏热体质儿童日后患中枢性性早熟的概率增大^[3],性早熟中医证型中阴虚火旺证为主证,占 72.4%^[13],临床多有潮热、五心烦热、盗汗等阴虚火旺表现^[6],中药治疗儿童性早熟多以阴虚火旺证为主辨证论治^[14]。

现代医学认为 HPGA 的提前启动,促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)的过多分泌是性早熟发病的关键因素,神经肽吻素(kisspeptin, KISS)基因是明确的中枢性性早熟致病基因^[15],可通过与特异性受体结合直接作用于 KISS 神经元,从而刺激 GnRH 释放,调节 HPGA 轴功能,发挥调解机体生殖发育等多种生物学作用^[16],kisspeptin/GPR54 信号通路在性早熟的发病中可能起着重要作用^[17];而生长激素释放肽(growth hormone secretion peptide, Ghrelin)是具有抑制该 HPGA 功能的多肽类分子^[18]。现代研究发现,滋阴泻火类中药对性早熟大鼠下丘脑 Ghrelin 及其受体有一定的调节作用,可以降低性早熟大鼠下丘脑 KISS 基因的表达,抑制 HPGA 的启动而起到抑制性早熟作用^[19-20],对性早熟阴虚火旺证患儿有确切疗效。

时毓民教授通过整理顾文华先生治疗性早熟女童的医案发现,滋阴泻火法治疗性早熟女童具有良好疗效^[21],后经过临床试验及动物实验研究证实,运用具有滋阴泻火功效的中药为主治疗性早熟女童可有效降低血清 LH、FSH 水平,延缓骨龄成熟,降低骨龄生长速度,预防骨骺过早闭合,改善成人终身高^[22]。

滋阴泻火颗粒中知母甘寒质润,可滋肾阴泻相火,现代药理研究表明,知母具有预防骨质疏松、抑制卵巢细胞凋亡及功能衰退作用^[23-25];黄柏味苦性寒,可泻相火坚肾阴,知母、黄柏二者相须为用,滋肾阴,泻相火,退虚热;龟甲甘寒,入肝肾经,为血肉有情之品,可引诸药入肾经,具有滋阴潜阳之功,现代药理研究表明,龟甲具有增强免疫、补血健骨、增加骨密度、改善骨损伤的作用^[26-27];生地黄苦寒,清热养阴;泽泻利水渗湿泄热;玄参味甘苦咸,性微寒,具有清热滋阴凉血、解毒散结的功效,《本草备要》:“补水,泻无根之火。苦咸微寒,色黑入肾。能壮水以制火,散无根浮游之火”,与生地黄合用加强养阴生津、清热凉血之效,现代药理研究表明,玄参有效成分苯丙素苷及寡聚糖类似物具有清热解毒、软坚散结功效,高浓度的玄参提取物能明显抑制炎症因子活性、提高抗炎因子水平,具有清肝肾之火功效^[28];天冬味甘、苦,性寒,归肺、肾经,养阴润燥,清肺生津,与生地黄、玄参合用,可加强滋肾阴之功;生麦芽入肝经,具有生发之性,可行气消乳散结,现代研究显示,麦芽中含有的麦角胺类化合物能够抑制泌乳素的释放^[29],从而可以减少乳汁的分泌。全方共奏滋肾阴、泻相火、散乳结之功。

本研究结果发现,治疗后治疗组主症(乳房Tanner分期、阴道分泌物、主症总积分)及次症(五心烦热、潮热盗汗、颧红耳赤、咽干口燥、烦躁易怒、小便短黄、大便秘结、次症总积分)均较治疗前有改善,且主症(乳房Tanner分期、阴道分泌物、主症总积分)及次症(潮热盗汗、颧红耳赤、咽干口燥、次症总积分)改善均优于对照组。两组治疗前后月经初潮分期、阴毛分期水平无明显变化,本研究者认为对于已经月经初潮患儿中药治疗有一定局限性,疗效不理想,也可能与本研究样本量局限有关,可以通过大样本多中心研究进一步观察。而阴毛分期无明显变化可能与阴毛发育和HPGA无关,而主要受来源于肾上腺皮质网状带的雄激素增高影响,本研究未建立雄激素水平的监测,以后研究中可以增加观察指标,对其机制进一步研究。治疗组子宫容积、卵巢容积、

卵泡大小、骨龄指数、血清性激素(LH、FSH、PRL)较治疗前均有改善且优于对照组,说明滋阴泻火颗粒可以降低血清性激素(LH、FSH、PRL)水平,缩小子宫容积、卵巢容积及卵泡大小,抑制骨龄的快速增长。而E₂对垂体促性腺激素的合成和释放有正性和负性双相效应,本研究中E₂水平差异无统计学意义,可能和观察时间短有关,以后可进一步延长观察周期。治疗前后两组骨龄指数均大于1,说明性早熟女童骨龄明显超前,治疗后有下降,且治疗组优于对照组,说明中药可以抑制骨龄进展速度,然而骨龄仍然是超过实际年龄。而滋阴泻火颗粒在改善临床症状、降低血清性激素(LH、FSH、PRL)水平、缩小子宫容积、卵巢容积及卵泡大小、抑制骨龄的快速增长等方面优于知柏地黄汤,其机制尚待进一步研究。

综上所述,滋阴泻火颗粒可有效改善特发性中枢性性早熟(阴虚火旺证)女童的临床症候,降低血清性激素水平,缩小子宫容积、卵巢容积及卵泡大小,抑制骨龄的快速增长,临床疗效显著,安全性可靠,同时可以减少传统中药煎煮带来的不便,方便患儿服用,增加患儿的依从性,值得进一步推广。

参考文献

- [1] 罗小平.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.
- [2] WILLIAMS V S L, SOLIMAN A M, BARRETT A M, et al. Review and evaluation of patient-centered psychosocial assessments for children with central precocious puberty or early puberty[J]. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM, 2018, 31(5): 485-495.
- [3] 张静,李丽娟,邓健,等.中枢性性早熟患儿出生日期的五运六气规律探究[J].中华中医药杂志,2020,35(9):4642-4645.
- [4] KLEIN K O, SOLIMAN A M, GRUBB E, et al. A survey of care pathway and health-related quality of life impact for children with central precocious puberty[J]. Current Medical Research and Opinion, 2020, 36(3): 411-418.
- [5] 崔威,文洁珍.文洁珍治疗岭南地区儿童特发性性早熟经验浅谈[J].湖南中医药大学学报,2017,37(3):291-293.
- [6] 林甦,杨文庆,俞建.中医儿科临床诊疗指南·性早熟(修订)[J].中医儿科杂志,2016,12(3):1-5.

- [7] 孙雯,俞建.时毓民教授治疗儿童性早熟经验浅谈[J].中国中西医结合儿科学,2011,3(2):114-115.
- [8] 黄田田.九味楮实方治疗女童中枢性性早熟(阴虚火旺证)的临床研究[D].武汉:湖北中医药大学,2020.
- [9] 陈燕子.滋阴泻火方治疗女童特发性中枢性性早熟(阴虚火旺证)的临床疗效观察[D].成都:成都中医药大学,2018.
- [10] 颜纯,王慕逖.小儿内分泌学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:316-317.
- [11] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [12] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:234.
- [13] 袁榛,舒兰.舒兰教授治疗女童性早熟临床经验[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(5):70-73.
- [14] 刘志伟,刘璐佳,景伟超,等.基于数据挖掘中药治疗性早熟的用药规律研究[J].中国医药导报,2019,16(10):120-123,136.
- [15] 袁博,柏金秀,谢雪兰,等.中枢性性早熟基因诊断最新研究进展[J].中国性科学,2021,30(6):134-137.
- [16] HARTER C J L, KAVANAGH G S, SMITH J T. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism [J]. The Journal of Endocrinology, 2018, 238(3): R173-R183.
- [17] 李素环,汪永红,田占庄,等. Kisspeptin/GPR54 信号通路促使性早熟形成的作用观察[J].中国病理生理杂志,2015,31(8):1345-1351.
- [18] 孙艳艳,田占庄,李婧,等.滋阴泻火中药对雌性性早熟模型大鼠下丘脑生长激素释放肽及其受体 GHSR1- α 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2015,35(7):854-859.
- [19] 田占庄,赵宏,陈伯英.滋阴泻火中药对性早熟模型大鼠促性腺激素释放激素及其受体 mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(9):695-698.
- [20] 黄艳霞,刘建忠,张雪荣.九味楮实颗粒对 SD 雌鼠中枢性性早熟的体质量及性激素水平的影响[J].湖南中医药大学学报,2021,41(10):1528-1533.
- [21] 时毓民,曹莲华.滋阴泻火法治疗女童性早熟症[J].辽宁中医杂志,1981,8(1):31.
- [22] 张亦群,蔡德培.滋阴泻火与益肾填精中药序贯治疗特发性真性性早熟女性患儿临床观察[J].中国中西医结合杂志,2018,38(1):33-37.
- [23] 贾小舟,张子东,何建鑫,等.知母多糖的研究进展[J].中医药信息,2020,37(2):111-115.
- [24] 洪森荣.养阴清热良药知母的研究进展[J].生物学教学,2011,36(4):3-5.
- [25] 冯菲.知母的药理作用研究进展[J].中医临床研究,2017,9(12):133,137.
- [26] 余新建,陈素红,吕圭源.龟甲“滋阴补肾”药效相关研究概况[J].当代医学,2009,15(10):15-17.
- [27] 任辉,张志达,梁德,等.龟板改善激素性骨质疏松大鼠骨量、骨微细结构、骨生物力学和骨代谢的机制探讨[J].中华中医药杂志,2016,31(5):1858-1862.
- [28] 赵洪伟,张宁,李自辉,等.解析玄参利水功效的古存今失[J].中医药信息,2018,35(2):24-27.
- [29] 王晓飞,周金影,金向群,等.麦芽的药理研究及临床应用[J].中成药,2007,29(11):1677-1679.

(本文编辑 匡静之)