

滋肾疏肝泻火方对特发中枢性性早熟女童第二性征和生长发育的影响

张庆梅¹, 尚清¹, 马彩云¹, 林海凤^{2*}, 张玉²

(1.郑州市儿童医院康复医学科, 河南 郑州 450052; 2.重庆市江北区中医院中医儿科, 重庆 400000)

摘要:目的 探讨滋肾疏肝泻火方对中医辨证为阴虚火旺证特发中枢性性早熟女童第二性征和生长发育的影响。方法 选取 2013 年 6 月—2015 年 6 月我院收治的 74 例特发中枢性性早熟女童, 中医辨证为阴虚火旺证, 将其按照随机数字法分为对照组和观察组 2 组, 每组 37 例, 观察组给予自拟滋肾疏肝泻火方进行治疗, 对照组给予大补阴丸治疗, 2 组均治疗 6 月, 观察治疗前后中医证候改善情况, 血清 LH、FSH、E2 水平变化, 骨龄变化及卵巢、子宫容积的变化, 并评价治疗 6 月后的临床疗效和治疗期间的不良反应。结果 治疗后观察组总有效率为 94.6%, 显著高于对照组的 73.0% ($P < 0.05$); 治疗期间 2 组血、尿常规及心、肝、肾功能均在正常范围内, 未发现明显的不良反应; 2 组治疗后中医证候积分均显著下降 ($P < 0.01$), 但观察组下降更为明显 ($P < 0.01$); 治疗后 2 组骨龄相对实际年龄的增加值 (骨龄提前) 均显著改善 ($P < 0.01$), 但观察组改善情况更为明显 ($P < 0.01$); 治疗后 2 组 FSH、LH、E2 水平均显著改善 ($P < 0.05 \sim 0.01$), 但观察组改善更为明显 ($P < 0.05$); 治疗后 2 组卵巢及子宫容积均显著缩小 ($P < 0.01$), 但观察组缩小更为明显 ($P < 0.01$)。结论 滋阴疏肝泻火方明显降低中医辨证为阴虚火旺证特发中枢性性早熟女童性激素水平, 有效控制并改善女童第二性征的出现, 抑制骨龄的快速增长, 安全性高。

关键词: 滋肾疏肝泻火; 性早熟; 女童; 生长发育

中图分类号: R272

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2016)06-0524-04

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2016.0524

Influence of Ziyin Shugan Xiehuo Formula on Secondary Sex Characteristics and Growth of Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty

ZHANG Qing-mei¹, SHANG Qing¹, MA Cai-yun¹, LIN Hai-feng^{2*}, ZHANG Yu²

(1. Department of Rehabilitation, Children's Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou, 450052, China; 2. Traditional Chinese Pediatrics, Chongqing Jiangbei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, 400000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the influence of Ziyin Shugan Xiehuo Formula on secondary sex characteristics and growth of girls with idiopathic central precocious puberty. **METHODS** 74 cases of idiopathic central type precocious puberty belonging to fire excess from yin deficiency type were selected from June, 2013 to June, 2015 in our hospital and randomly divided into the control group and the observation group, with 37 cases in each group. Patients in the observation group were given Ziyin Shugan Xiehuo Formula for nourishing kidney, soothing liver and purging fire, while those in the observation group was treated with Da Buyin Pill. After 6 months of treatment, TCM symptom improvements and changes of serum LH, FSH, E2, bone age, ovary and uterus volume before and after treatment were observed and compared. The clinical curative effects and adverse reaction of the two groups were evaluated. **RESULTS** The total effective rate of the observation group was 94.6%, which was significantly higher than 73.0% of the control group ($P < 0.05$). During the treatment, indexes of the two groups including routine urine test, blood urine test, heart, liver and kidney were all within the normal ranges with no obvious adverse being detected. TCM symptom scores of both groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.01$), but the observation group decreased more obviously ($P < 0.01$). Advanced bone ages were notably improved in both groups after treatment ($P < 0.05 \sim 0.01$), with the observation group being more superior to the control group ($P < 0.01$). FSH, LH and E2 levels of two groups after treatment were significantly improved ($P < 0.05$), but the observation group improved more significantly ($P < 0.05$). Both ovarian and uterine volume of the two groups were significantly reduced after treatment ($P < 0.05$), but the observation group reduced more obviously ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Ziyin Shugan Xiehuo Formula can obviously decrease sex hormone levels of girls with idiopathic central precocious puberty due to fire excess from yin deficiency, control and improve the occurrence of secondary sex characteristics of the girls, and inhibit the rapid growth of bone age with high safety. **KEY WORDS:** nourishing kidney, soothing liver and purging fire; sexual precocity; girls; growth and development

收稿日期: 2016-07-04; 修稿日期: 2016-08-20

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201402040); 重庆市科委项目 (cstc2011cx-rkxAO163)

作者简介: 张庆梅 (1974—), 女, 河南郑州人, 郑州市儿童医院主管护师。* 通信作者: ma1306@126.com

随着生活水平的提高和环境内分泌干扰物及生活习惯的改变等,性早熟发病率呈逐年上升趋势^[1]。性早熟是指女童8岁、男童9岁前出现第二性征,在临床上一分为中枢性(真性)性早熟和外周性(假性)性早熟,其中以中枢性性早熟比较常见,该病发病率女童高于男童,约为4:1~5:1^[2-3]。近年来,中医药治疗儿童性早熟方面,能有效改善症状和体征,故在临床广泛使用。本研究采用滋肾疏肝泻火方治疗中医辨证为阴虚火旺证特发中枢性性早熟女童,取得良好的效果,现报告如下。

1 临床资料

选取2013年6月—2015年6月我院收治的74例特发中枢性性早熟女童,中医辨证为阴虚火旺证。所有患儿均符合2010年12月卫生部制定的《性早熟诊疗指南(试行)》中的西医诊断标准^[4]及《中医儿科学》制定的中医辨证标准^[5](阴虚火旺证除第二性征提前出现外,以五心烦热、潮热盗汗、舌红、无苔或少苔、脉细数为主症)。纳入标准:符合西医诊断标准及中医辨证标准;女性患儿;年龄≥4岁且≤8岁者;既往未接受过性激素类药物、GnRH类药物及中药治疗;无器质性病变;监护人知情同意。排除标准:MRI或CT检查明确由中枢神经系统器质性病变所导致的中枢性性早熟;合并心、肝、肾及造血系统等全身疾病患儿;不能配合长期服药者;异性性早熟;GnRH激发试验确诊为不完全性性早熟者;精神病患儿。剔除标准:依从性差者;因资料不全等影响疗效或安全性判断者;患者提出退出试验;病例入组后脱落失访、情况不明者。将其按照随机数字法分为对照组和观察组2组,每组37例,2组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,具体见表1。

2 方法

2.1 治疗方法

观察组采用自拟滋肾疏肝泻火方治疗,组成:黄柏9g,知母9g,牡丹皮9g,生地黄12g,龟板12g,白芍12g,皂角刺12g,柴胡6g,郁金6g,橘核6g,僵蚕6g。水煎取汁,每次100~150mL,分早晚2次温服。对照组予大补阴丸(上海雷允上封浜有限公司生产)6g/次,每日2次,口服。2组均治疗6月。

2.2 观察指标

观察治疗前后患儿的中医证候表现及临床症状

等,如乳房发育情况(参照Tanner等制作的分期标准^[6])、月经带下、阴毛腋毛、舌脉象等,由同一人测量记录,其中无症状或正常为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为3分。

表1 2组一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=37$)

项目	观察组	对照组
病程/月	1.23±0.57	1.25±0.48
年龄/岁	6.34±1.24	6.36±1.26
身高/cm	120.37±10.82	121.33±10.21
体质量/kg	22.60±5.65	23.14±4.88
BMI/(kg·cm ⁻²)	15.41±1.31	15.38±1.33
FSH/(mU·mL ⁻¹)	15.62±5.10	15.63±4.91
LH/(mU·mL ⁻¹)	5.57±1.44	5.54±1.48
E2/(pg·mL ⁻¹)	30.44±5.81	30.49±5.66
子宫体积/cm ³	3.24±1.11	3.20±1.09
卵巢/cm ³	2.84±1.01	2.75±1.00
骨龄提前/a	1.12±0.42	1.09±0.41

1)观察治疗前后性激素卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇(E2)水平。

2)治疗前后由超声室专人负责检查,计算公式:子宫容积=0.52×长×宽×厚;卵巢容积=0.52×长×宽²。

3)治疗前后由本院生长发育科专人按G-P图谱法测算骨龄。

4)治疗期间安全性评价:血、尿、大便常规,心电图,肝功能,肾功能。

2.3 统计学处理

采用SPSS14.0统计软件处理资料,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析和t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

3 结果

3.1 临床疗效评价

参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]。痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,实验室检查接近正常值,积分减少≥95%。显效:临床症状、体征明显好转,积分减少<95%,≥70%。有效:临床症状、体征均有好转,积分减少<70%,≥30%。无效:临床症状、体征无好转或者加重,积分减少<30%。注:证候总积分减少=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。

3.2 2组临床疗效及安全性比较

治疗后观察组总有效35例,总有效率为

94.6%;对照组总有效 27 例,总有效率 73.0%,2 组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体见表 2。治疗期间 2 组血、尿常规及心、肝、肾功能均在正常范围内,未发现明显的不良反应。

表 2 2 组临床疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	37	14	14	7	2	94.6*
对照组	37	4	12	11	10	73.0

注:与对照组比较, $\chi^2=5.541$, $*P<0.05$ 。

3.3 2 组治疗前后中医证候积分比较

2 组治疗后中医证候积分均显著下降($P<0.01$),但观察组下降更为明显($P<0.01$)。具体见表 3。

表 3 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	37	7.75 $\pm$ 1.21	2.54 $\pm$ 0.98 ^{###} *
对照组	37	7.78 $\pm$ 1.34	3.90 $\pm$ 1.01 ^{##}

注:与治疗前比较, $##P<0.01$;与对照组比较, $**P<0.01$ 。

表 5 2 组治疗前后性激素水平的变化($\bar{x}\pm s$, $n=37$)

组别	时间	FSH/(mU·mL ⁻¹)	LH/(mU·mL ⁻¹)	E2/(pg·mL ⁻¹)
观察组	治疗前	15.77 $\pm$ 5.11	5.65 $\pm$ 1.51	31.46 $\pm$ 3.89
	治疗后	12.11 $\pm$ 4.06 ^{###} *	4.02 $\pm$ 1.11 ^{###} *	15.45 $\pm$ 3.21 ^{###} *
对照组	治疗前	15.70 $\pm$ 4.95	5.60 $\pm$ 1.48	30.92 $\pm$ 3.66
	治疗后	14.20 $\pm$ 4.02 [#]	4.88 $\pm$ 1.24 [#]	23.21 $\pm$ 3.63 [#]

注:与治疗前比较, $#P<0.05$, $##P<0.01$;与对照组比较, $*P<0.05$ 。

表 6 2 组治疗前后卵巢、子宫容积比较($\bar{x}\pm s$,cm³, $n=37$)

组别	时间	子宫	卵巢
观察组	治疗前	3.33 $\pm$ 1.12	2.87 $\pm$ 1.01
	治疗后	1.79 $\pm$ 0.75 ^{##}	1.31 $\pm$ 0.66 ^{##}
对照组	治疗前	3.31 $\pm$ 1.09	2.79 $\pm$ 1.05
	治疗后	2.58 $\pm$ 0.782 ^{##}	2.33 $\pm$ 0.64 [#]

注:与治疗前比较, $##P<0.01$;与对照组比较, $**P<0.01$ 。

4 讨论

儿童性早熟一般被认为是由于下丘脑-垂体-性腺轴功能提前激活所致,以第二性征提前出现为主要临床症状,青春期提前发育,在性发育过程中,多伴有身高和体质量的过快增长和骨骼成熟加速,致使性早熟患者骨骺融合过早,很难达到理想身高,同时在行为意识方面也可能出现一定程度的障碍,从而对患儿心理方面造成影响^[8]。目前国内外公认的治疗中枢性特发性性早熟的首选药物是促性腺激素释放激素类似物(GnRHa),GnRHa 通过与其受体 GnRH 结合,下降调节促性腺激素(Gn)的分泌及释放,从而抑制 HPGA 轴功能,使性激素分泌减少,性发育得到控制,最终达到延迟骨骼成熟、改善成人期

3.4 2 组治疗前后骨龄提前的变化比较

治疗后 2 组骨龄相对实际年龄的增加值(骨龄提前)均显著改善($P<0.01$),但观察组改善情况更为明显($P<0.01$)。具体见表 4。

表 4 2 组治疗前后骨龄提前的变化比较($\bar{x}\pm s$,a)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	37	1.11 $\pm$ 0.43	0.43 $\pm$ 0.21 ^{###} *
对照组	37	1.10 $\pm$ 0.42	0.68 $\pm$ 0.22 ^{##}

注:与治疗前比较, $##P<0.01$;与对照组比较, $**P<0.01$ 。

3.5 2 组治疗前后性激素水平的变化

治疗后 2 组 FSH、LH、E2 水平均显著改善($P<0.05\sim 0.01$),但观察组改善更为明显($P<0.05$)。具体见表 5。

3.6 2 组治疗前后卵巢、子宫容积比较

治疗后 2 组卵巢及子宫容积均显著缩小($P<0.01$),但观察组缩小更为明显($P<0.01$)。具体见表 6。

身高的目的^[9]。但由于其用药剂量较大,药物价格较昂贵,且有不良反应发生,患儿依从性差,这就为中医药的应用提供了良好的契机^[10]。

古代医学文献无明确记载“性早熟”这个病名,但早在《素问·上古天真论》中就有关于性征发育过程或发育异常的记载,本病病位在肾,与肝、脾相关,肾阴虚不足以制肾阳,相火妄动,冲任失调,使天癸过早成熟而导致性早熟。中医辨证将性早熟分为阴虚火旺证、肝郁化火证、脾虚痰结证、痰热互结证、肝郁痰结证五类^[11],本研究对中医辨证为阴虚火旺证的患儿进行研究,其辨证要点为除第二性征提前出现外,以五心烦热、潮热盗汗、舌红、无苔或少苔、脉细数为主症^[12],其病机为肾阴不足,不能制阳,水不涵木,肝失疏泄,郁而化火,相火偏亢而天癸早至,因此滋肾阴,疏肝郁,泻相火为主要治疗原则^[13]。大补阴丸主要由生地黄、知母、黄柏、龟板组成,起到滋阴降火的作用^[14],虽可改善患儿临床症状和体征,但效果一般。本研究自拟滋阴疏肝泻火方,既包含了大补阴丸的生地黄、知母、黄柏、龟板等滋肾阴药

物,还包括牡丹皮、白芍、皂角刺、柴胡、郁金、橘核、僵蚕等药物,其中柴胡、白芍、郁金疏肝解郁;橘核、僵蚕、皂角刺行气化痰散结,牡丹皮清热活血散瘀^[15-17]。全方共奏疏肝解郁、滋阴泻火之功。本研究采用自拟滋阴疏肝泻火方治疗中医辨证为阴虚火旺证特发中枢性性早熟女童,结果显示其可显著改善患儿的临床症状和体征,抑制骨龄的增长,改善体内性激素水平,缩小卵巢和子宫体积,其治疗总有效率高达94.6%,显著高于应用大补阴丸的73.0%,且治疗期间安全性高。

综上所述,滋阴疏肝泻火方明显降低中医辨证为阴虚火旺证特发中枢性性早熟女童性激素水平,有效控制并改善女童第二性征的出现,抑制骨龄的快速增长,安全性高。

参考文献:

- [1] 卫海燕,王会贞,刘晓景.性早熟女童性激素、瘦素水平及其影响因素[J].临床儿科杂志,2011,29(12):1133-1135.
WEI HY, WANG HZ, LIU XJ. Study on the relations of basic sex hormones, leptin and other factors in girls with central precocious puberty[J]. J Clin Pediatr, 2011, 29(12):1133-1135.
- [2] 欧光顺.女童特发性中枢性性早熟中医药治疗的系统评价[D].兰州:兰州大学,2015.
OU GS. System Evaluation of Chinese Medicine in Treating Girls with Central Precocious Puberty[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2015.
- [3] 张亚茹.超声检查与骨龄指数在性早熟女童中的变化及早期诊断价值[D].合肥:安徽医科大学,2015.
ZHANG YR. Changes of Ultrasonic Testing and Bone Age Index in Girls with Sexual Precocity and Early Diagnosis Value [D]. Hefei: Anhui medical university, 2015.
- [4] 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.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of central precocious puberty(Trial Implementation)[J]. Chin J Child Health Care, 2011, 19(4): 390-392.
- [5] 汪受传.中医儿科学[M].第2版.北京:中国中医药出版社,2007:179.
WANG SC. Pediatrics of Chinese Medicine[M]. 2nd Edit. Beijing: China press of traditional Chinese medicine, 2007: 179.
- [6] TARANGER J. Evaluation of biological maturation by means of maturity criteria[J]. Acta Paediatr Scand Suppl, 1976, 65(65): 77-82.
- [7] 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.
State Chinese Medicine Administration Bureau. Criteria of Diagnosis and Therapeutic Effect of TCM Syndromes and Diseases [M]. Beijing: Chinese medical science and technology press, 2012: 234.
- [8] 柯江维,杨玉,段荣,等.性早熟女童雌激素受体基因多态性与环境内分泌干扰物效应关系的研究[J].中国儿童保健杂志,2014,22(2):138-141.

- KE JW, YANG Y, DUAN R, et al. Estrogen receptor gene polymorphism of girls with sexual precocity and environmental endocrine disruptors[J]. Chin J Child Health Care, 2014, 22(2): 138-141.
- [9] 柯江维,杨玉,段荣,等.性早熟女童雌激素受体 α 基因多态性与环境内分泌干扰物效应关系的研究[J].中国妇幼保健,2013,28(25):4184-4187.
KE JW, YANG Y, DUAN R, et al. Estrogen receptor α gene polymorphism of girls with sexual precocity and environmental endocrine disruptors[J]. Chin J Child Health Care, 2013, 28(25): 4184-4187.
- [10] 肖云斌,董勤.早熟二号颗粒剂治疗女童阴虚火旺夹食积型性早熟[J].中华中医药学刊,2013,32(11):2577-2580.
XIAO YB, DONG Q. Zaoshu Granule 2 in treating girls with sexual precocity belonging to fire excess from yin deficiency combined with dyspepsia [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2013, 32(11): 2577-2580.
- [11] 郑宜南.女童性早熟中医证治三法[J].中医文献杂志,2013,31(3):31-33.
ZHENG YN. Three methods of treating girls with sexual precocity in TCM[J]. J Tradit Chin Med Lit, 2013, 31(3): 31-33.
- [12] 徐慧芳,方翔,蒋锐锋.曲普瑞林联合早熟中药方治疗女童特发性性早熟的临床研究[J].中华中医药学刊,2015,34(3):721-724.
XU HF, FANG X, JIANG RF. Clinical research on triptorelin and Zaoshu Formula in treating girls with idiopathic precocious puberty[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 34(3): 721-724.
- [13] 欧光顺,王舒雅,陈虹,等.中药治疗女童性早熟有效性及安全性的系统评价[J].儿科学杂志,2015,21(9):8-13.
OU GS, WANG SY, CHEN H, et al. System evaluation on efficiency and safety of Chinese medicine in treating girls with idiopathic precocious puberty[J]. J Pediatr Pharm, 2015, 21(9): 8-13.
- [14] 黄俊雷,叶进,孔飞,等.抗早颗粒治疗特发性中枢性性早熟女童40例临床观察[J].中医药导报,2015,22(24):49-51.
HUANG JL, YE J, KONG F, et al. Clinical observation of Kangzao Granule in treating 40 girls with idiopathic precocious puberty[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharmacol, 2015, 22(24): 49-51.
- [15] 赵鋈,陈伟斌,林洁,等.早熟方治疗痰热型女童性早熟140例临床研究[J].世界中医药,2016,11(1):65-70.
ZHAO Y, CHEN WB, LIN J, et al. Clinical research on Zaoshu Formula in treating 104 girls with sexual precocity due to phlegm-heat type[J]. World Tradit Chin Med, 2016, 11(1): 65-70.
- [16] 程雪佳.苍附导痰汤加减治疗脾虚痰结型女童特发性中枢性性早熟临床研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2015.
CHENG XJ. Clinical Research of Modified Cangfu Daotan Decoction in Treating Girls with Idiopathic Precocious Puberty Due to Spleen Deficiency and Phlegm Accumulation[D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2015.
- [17] 薛媛媛,林燕燕,俞建,等.性早熟女童中医证候、证型分布规律的研究[J].中国中西医结合儿科学,2013,5(6):481-483.
XUE YY, LIN YY, YU J, et al. Research on TCM syndromes of girls with sexual precocity and its distribution regularity[J]. Chin Pediatr Integr Tradit West Med, 2013, 5(6): 481-483.

(编辑:周建英)