

· 临床研究 ·

抗早颗粒剂治疗儿童性早熟的临床研究

叶进^{1*}, 黄俊雷², 孔飞¹, 李红英²

(1.南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029;2.南京中医药大学第一临床医学院,江苏 南京 210023)

摘要:**目的** 观察抗早颗粒剂治疗特发性中枢性性早熟(ICPP)女童的临床疗效。**方法** 以中药抗早颗粒剂治疗的性早熟女童 40 例,并与达菲林 40 例为对照,比较 2 组临床疗效、体质量指数(BMI)、血清黄体生成素(LH)、促卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E₂)水平及骨龄的变化。**结果** 治疗组与对照组总有效率分别为 77.5% 和 75% ($P>0.05$);2 组治疗后子宫卵巢容积、LH、FSH、E₂、骨龄(Δ BA/ Δ CA)较治疗前均减少($P<0.05$);治疗组可以减低患儿体质量指数($P<0.05$)。**结论** 中药抗早颗粒剂治疗 ICPP 女童疗效确切,可以降低患儿性激素水平,延缓骨龄,控制体质量,降低体质量指数。

关键词: 抗早颗粒剂;性早熟女童;BMI**中图分类号:** R272 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2015)06-0514-03**DOI:** 10.14148/j.issn.1672-0482.2015.0514

Clinical Research on the Treating of Idiopathic True Precocious Puberty from the Perspective of Supplement between Spleen and Kidney

YE Jin^{1*}, HUANG Jun-lei², KONG Fei¹, LI Hong-ying²

(1.The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China; 2. The First Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effects of treating girls with idiopathic true precocious puberty (ICPP). **METHODS**

The treatment group with 40 girls were treated with Kangzao granules and the control group with 40 girls were treated with Diphereline. The TCM syndrome, body mass index (BMI), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E₂) and bone age of both groups were recorded. **RESULTS** The total effective rates of the treatment group and the control group were 77.5% and 75% ($P>0.05$) respectively. The uterine ovarian volume, LH, FSH, E₂, and bone age (Δ BA/ Δ CA) decreased after the treatment ($P<0.05$). The BMI in the treatment group decreased ($P<0.05$). **CONCLUSION** Kangzao granules are effective in treating ICPP. The drug can reduce the E₂ level, delay the aging of bone, control and reduce the BMI.

KEY WORDS: Kangzao granules; idiopathic true precocious puberty (ICPP); BMI

性早熟(ICPP)是一种儿童生长发育异常的疾病,表现在第二性征的提前出现,月经早现,骨骺提前闭合,成年时身高较矮。临床工作中发现,许多性早熟儿童形体肥胖,喜坐少动,舌苔厚腻,性格急躁易怒,表现为相火偏旺、脾虚痰凝。笔者运用脾肾互赞理论,从脾、肾论治,拟中药抗早颗粒剂健脾化痰、养阴降火治疗性早熟女童,与达菲林对照治疗,观察其临床疗效及对性早熟患儿体质量指数(BMI)、性激素等的影响,取得良好疗效。现报道如下。

1 临床资料

选择 2013 年 1 月—2014 年 3 月在南京中医药

大学附属医院生长发育门诊诊治的 ICPP 女童 80 例。西医诊断参照中华医学会内分泌遗传代谢学组对中枢性(真性)性早熟的诊治指南^[1],中医符合痰火互结证:形体偏胖,怕热,面部潮红,口渴,五心烦热,盗汗,便秘,舌质红苔腻。将就诊女童分为 2 组。其中,治疗组 40 例,首诊发病年龄(7.06 ± 0.78)岁,病程(5.16 ± 4.21)月,Tanner 分期Ⅱ期 30 例、Ⅲ期 10 例,均无月经来潮;按照 G-P 图谱,骨龄均大于实际年龄 1 岁以上。对照组 40 例,首诊发病年龄(7.13 ± 0.35)岁,病程(5.45 ± 4.31)月,Tanner 分期Ⅱ期 29 例、Ⅲ期 11 例,均无月经来潮;骨龄均大于

收稿日期:2015-06-18;修稿日期:2015-09-01

基金项目:江苏省中医药局科研基金(LZ11043)

作者简介:叶进(1963-),女,江苏南京人,南京中医药大学附属医院主任医师,教授,医学博士。*通信作者:dryejin@163.com

实际年龄1岁以上。2组病例在临床症状体征积分、子宫卵巢容积、性激素水平、BMI资料经统计,无显著性差异($P>0.05$),2组具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组口服抗早颗粒剂(江阴天江制药厂,药物组成:陈皮6g,制半夏6g,茯苓10g,生地10g,黄柏6g,知母10g,丹皮10g,生山楂10g,炒枳壳10g,夏枯草10g),每日1剂,冲水100mL,分2次服。对照组给予曲普瑞林(达菲林,益普生天津制药有限公司)80~100μg/kg,肌肉注射,4周1次。疗程均为6月。

2.2 观察指标及方法

临床症状体征积分量化。主症积分:①乳房发育Ⅱ期:2分;Ⅲ期:4分;Ⅳ期:6分。② $1a \leq$ 骨龄 $<1.5a$:2分; $1.5a \leq$ 骨龄 $<2a$:4分;骨龄 $\geq 2a$:6分。③ $1\text{ mL} <$ 卵巢容积 $\leq 2\text{ mL}$:2分; $2\text{ mL} <$ 容积 $\leq 3\text{ mL}$:4分;容积 $> 3\text{ mL}$:6分。④ $4\text{ mm} <$ 卵泡直径 $\leq 5\text{ mm}$:2分; $5\text{ mm} <$ 直径 $\leq 6\text{ mm}$:4分;直径 $> 6\text{ mm}$:6分。⑤阴道少许分泌物:2分;分泌物明显:4分;有月经初潮:6分。次症积分:①轻度面部潮红1分,明显2分;②轻度口渴1分,干渴多饮2分;③轻度五心烦热1分,明显2分;④微汗出1分,汗多湿衣2分;⑤大便干结1分,便秘2分;⑥舌质红1分;⑦舌苔白腻或黄腻1分。

体格检查:所有患儿进行乳房、外阴部位检查,乳房进行Tanner分期,测量身高和体质量。计算体质量指数(BMI),由同一位医务人员操作。

实验室检查:①血清黄体生成素(LH)、促卵泡刺激素(FSH)及雌二醇(E_2)采用化学发光法检测,

观察治疗前后变化。②B超:观察子宫、卵巢容积(mL)治疗前后变化。③骨龄(岁)测算:左手骨龄摄片,按照Greulich-Pyle图谱读片。每例患儿于治疗前后分别摄片测算1次, $\triangle BA/\triangle CA$ 值的计算公式:治疗前 $\triangle BA/\triangle CA$ 值=初诊时骨龄/初诊时实足年龄;治疗后的 $\triangle BA/\triangle CA$ 值=治疗前后骨龄差值/治疗前后实足年龄的差值。

2.3 统计学方法

在Excel下创建数据库,数据应用SPSS16.0版本统计软件包进行统计分析;计数资料用卡方检验;计量资料用均数±标准差表示,比较用t检验,以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

3 结果

3.1 总体疗效评估

临床疗效标准参照《小儿内分泌学》制定^[2]。显效:症状体征明显改善,积分减少 $<90.0\%$, $\geq 65.0\%$;有效:症状体征有好转,积分减少 $<65.0\%$, $\geq 30.0\%$;无效:临床症状体征无改善,甚至加重,积分减少 $<30.0\%$ 。

3.2 2组患儿临床疗效比较

2组差异无显著性意义($P>0.05$)。见表1。

表1 2组临床疗效比较($n=40$)

组别	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	21	10	9	77.5
对照组	21	9	10	75.0

3.3 2组患儿治疗前后子宫、卵巢容积及骨龄的变化

2组治疗前后比较有显著性差异($P<0.05$)。2组子宫、卵巢容积及骨龄治疗后组间比较无显著性差异($P>0.05$)。见表2。

表2 2组患儿治疗前后子宫、卵巢及骨龄的变化($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	时间	子宫容积/mL	卵巢容积/mL	骨龄
治疗组	治疗前	2.51±1.03	2.23±1.15	1.36±0.55
	治疗后	1.45±0.96*	1.34±1.06*	1.08±0.39*
对照组	治疗前	2.58±1.13	2.17±1.24	1.38±0.53
	治疗后	1.33±1.06*	1.35±1.12*	1.03±0.28*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3.4 2组患儿治疗前后LH、FSH及 E_2 水平的变化

2组治疗前后比较有显著性意义($P<0.05$),2组治疗后差异无显著性意义($P>0.05$)。见表3。

3.5 2组患儿治疗前后体质量及BMI的变化

2组BMI治疗后组间比较有显著性差异($P<0.05$)。见表4。

4 讨论

ICPP是由于下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)功能的提前激活,促性腺激素释放激素(GnRH)释放增加,促进LH与FSH合成与释放,导致生长加速,骨骼成熟,骨龄超前。BMI是间接反映身体成分(体脂)的一个较好的指标,性早熟女童体内瘦素

(Leptin)水平与 BMI 呈正相关^[3]。国际上公认的治疗特发性中枢性性早熟的药物是促性腺激素释放激素类似物(GnRHa),该药能有效延缓骨龄,改善

性征,但存在身高增长落后及体质量指数增加的风险,且价格较昂贵。

表 3 2 组患儿治疗前后 LH、FSH 及 E₂水平的变化($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	时间	E ₂ /(ng·L ⁻¹)	LH/(mU·mL ⁻¹)	FSH/(mU·mL ⁻¹)
治疗组	治疗前	25.3±13.40	5.23±0.66	7.06±0.96
	治疗后	18.2±11.17*	2.19±1.38*	3.42±1.32*
对照组	治疗前	27.4±13.15	5.16±0.96	7.31±0.86
	治疗后	19.3±10.17*	2.02±1.32*	3.76±0.67*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 4 2 组患儿治疗前后体质量及 BMI 的变化($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	时间	体质量	BMI
治疗组	治疗前	29.02±6.33	17.32±2.27
	治疗后	29.14±6.02	16.06±2.06* [#]
对照组	治疗前	29.15±6.44	17.28±2.35
	治疗后	31.40±6.39	17.63±2.27

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;2组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

传统医学研究多认为儿童性早熟的病因病机为肾阴不足,相火偏亢,或因肝郁化火,火热内迫,致天癸早至;治疗上多从肾、肝论治,采用滋阴降火,清肝泻火法。笔者在临床上发现痰火互结证的 ICPP 患儿不在少数,此类患儿除了第二性征早现,多伴有形体偏胖,怕热,面部潮红,口渴,五心烦热,盗汗,便秘,舌质红苔腻等症状。究其病因病机,肾为先天之本,藏精,主生长发育生殖;脾为后天之本,主运化水谷精微,以资先天。小儿脾常不足,若后天培补太过,营养失衡,痰湿困阻,痰湿留着人体,阻滞蕴结,形成肥胖。膏脂停积,积滞太甚,使痰湿内生,日久化火,形成痰火内结的病机变化。火邪最易伤阴,痰火伤阴,气阴亏虚,肾阴不足,无以制阳,肾的阴阳不平衡,致使肾气过早充盛,造成性发育的提前。脾肾是性发育启动的主要脏腑,膏脂是性发育启动的关键性调控因子^[4]。

脾肾互赞理论源于《内经》,成于《医宗必读》。李中梓于《医宗必读》所言:“……脾、肾者,水为万物之元,土为万物之母,二脏安和,一身皆治,百疾不生。……故肾安则脾愈安也……二脏为生人之根本……二脏有相赞之功能。”^[5]脾为后天之本,肾为先天之本,二者相互资生,相互促进,维持人体正常运营。中药抗早颗粒剂以陈皮、半夏、茯苓健脾行气,渗湿化痰,知母、黄柏养阴清热,泻火除烦,生地、丹皮滋阴泻火,夏枯草清热散结,生山楂、炒枳壳行气化痰。全方配伍,共奏健脾化痰,养阴降火之功。

本研究结果表明,中药抗早颗粒剂可以明显改善性早熟女童临床证候,降低血清 LH、FSH、E₂水平,使子宫卵巢明显回缩,提示中药抗早颗粒剂对性早熟患儿下丘脑-垂体-性腺轴功能有抑制作用。同时抗早颗粒剂可以控制患儿体质量,降低体质量指数,抑制骨龄,我们推测抗早颗粒剂可能影响性早熟患儿的体脂代谢,对脂肪细胞分化有一定作用。性早熟女童普遍存在身高不足、体质量超标的情况,尤其是肥胖的发生率高于健康同龄儿童^[6],提示肥胖和性早熟之间存在一定的相关性,或许控制体质量有助于性早熟的治疗。

参考文献:

[1] 中华医学会内分泌遗传代谢学组.中枢性(真性)性早熟诊治指南[J].中华儿科杂志,2007,45(6):426-427.
The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases of Chinese Medical Association. Guideline on the treatment of idiopathic true precocious puberty[J]. Chin J Pediatr, 2007, 45(6):426-427.

[2] 李永昶,颜纯.小儿内分泌学[M].北京:人民卫生出版社;1991:189.
Li YC, Yan C. Pediatric Endocrinology[M]. Beijing: People's medical publishing house, 1991:189.

[3] 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):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):1135.

[4] 孙海霞.脾肾互赞的理论渊源及其对后世的影响[J].山西中医学院学报,2007,8(3):14-15.
Sun HX. The origin of the supplement between spleen and kidney and the influence[J]. J Shanxi Coll Tradit Chin Med, 2007, 8(3):14-15.

[5] 李中梓.医宗必读[M].北京:人民卫生出版社,2006:122.
Li ZZ. Required Readings from the Medical Ancestors[M]. Beijing: People's medical publishing house, 2006:122.

[6] Wronka I.Association between BMI and age at menarche in girls from different socio-economic groups[J].Anthropol Anz,2010, 68 (1):43-52.

(编辑:周建英)