

性早熟女童阴虚火旺证本质的探讨

上海医科大学中西医结合研究所儿科研究室(上海 200032)

蔡德培 时毓民

内容提要 对真性性早熟女童进行中医辨证,发现患儿均有不同程度的阴虚火旺证象。下丘脑—垂体—卵巢轴功能测定显示患儿的血清 FSH、LH 及 E_2 水平均较正常同龄儿显著升高, LHRH 兴奋试验呈现功能亢进的特征性变化。经滋阴泻火中药治疗病情缓解后,随着阴虚火旺证象的显著改善,血清 FSH、LH 及 E_2 水平显著下降,子宫卵巢显著回缩,第二性征明显消退。据此,我们认为下丘脑—垂体—卵巢轴提前发动,功能亢进很可能是真性性早熟女童肾虚相火旺证的物质基础。

关键词 真性性早熟 下丘脑—垂体—卵巢轴 阴虚火旺证

性早熟系一种生长发育异常,表现为青春特征提早出现。女孩发生性早熟较男孩多 4~5 倍。中医认为肾上通于脑,下连冲任二脉而系胞宫,与女子的生长发育衰老以及生殖机能的调节有密切关系。性早熟的病机系小儿肾的阴阳不平衡。出现肾阴虚而相火旺所致,属肾对生殖机能调节障碍的一种表现。本组观察了 75 例真性性早熟女童的阴虚火旺证象,并进行了血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)含量及子宫、卵巢容积的测定,部分患儿还作了黄体生成素释放激素(LHRH)兴奋试验。经滋阴泻火中药治疗获临床缓解后,再重复上述测定,并与治疗前对比分析,试图从下丘脑—垂体—卵巢轴功能的角度探讨肾阴虚相火旺证的物质基础。

资料与方法

一、资料:凡 8 岁前出现第二性征或 10 岁前出现月经的女童,均经详细询问病史,全面体检并作盆腔 B 超,以除外药物或肿瘤所致假性性早熟;拍摄左手腕骨正位 X 线片,按 TW₂ 法测算骨龄⁽¹⁾,凡骨龄不提前者均剔除,以除外单纯性乳房早发育。经上述检查后诊断为真性性早熟的女童共 75 例。初诊年龄 3~5 岁 8 例, 5⁺~8 岁 39 例, 8⁺~10 岁 28 例。起病年龄 1~3 岁 7 例, 3⁺~5 岁 16 例, 5⁺~8 岁 52 例。

按 Tanner 氏标准,作青春发育分期⁽²⁾,其中 II 期 28 例, III 期 37 例, IV 期 10 例。IV 期中 2 例有规则月经, 3 例有不规则阴道出血。

二、中医辨证标准:阴虚火旺标准为怕热,口渴,面红升火,烦躁易怒,五心烦热,盗汗,便秘,舌质红绛或舌边尖红。

三、实验室方法:

1. 子宫、卵巢容积的测定:以 Hitachi EUB-40 型二维超声诊断仪测量子宫体的长、宽、厚径,按 $(\frac{\pi}{6} \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚})$ 公式计算子宫体容积;测量卵巢的长、宽径,按 $(\frac{\pi}{6} \times \text{长} \times \text{宽}^2)$ 公式分别计算两侧卵巢的容积。

2. 下丘脑—垂体—卵巢轴功能的测定

(1) 血清 FSH、LH 及 E_2 含量测定:鉴于青春发动期女童仅于夜间入睡时出现 FSH 及 LH 的分泌高峰⁽³⁾,故采血均于午夜 11 时患儿入睡后进行。另选 4~8 岁青春期前的正常女童(对照组) 10 例,用同样方法采血测定 FSH、LH 及 E_2 作为对照。FSH、LH 及 E_2 采用放射免疫法测定。

(2) LHRH 兴奋试验:30 例患儿进行了 LHRH 兴奋试验。按 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 静脉注射 LHRH,于注射前及注射后 15、30、60、90 min 分别取血测定 FSH 及 LH 含量⁽⁴⁾。另选 6~10 岁青春期前正常女童 5 例,用同样方法作 LHRH 兴奋试验,作为对照。LHRH 由中国科学院上

海生物化学研究所提供。

(3) 阴道脱落细胞涂片检查: 用特制的棉签以生理盐水湿润后取阴道上 1/3 侧壁的脱落上皮细胞涂片, 95% 乙醇固定, Shorr 氏法染色后, 计算角化指数及伊红指数。

四、治疗方法: 75 例中 50 例患儿单纯采用中药治疗。滋阴泻火基本方为生地、玄参、知母、黄柏、丹皮、泽泻、夏枯草各 9g, 炙龟板 9~12g, 龙胆草 3~12g, 炒麦芽 30g, 阴道分泌物多者加椿根皮 12g, 阴道出血加旱莲草 9g, 仙鹤草 12g。每日 1 剂, 煎汤分两次服。部分病例服用中成药, 知柏地黄丸 4.5~6.0g 及大补阴丸 4.5~6.0g, 每日 3 次。疗程 3

个月~1 年, 平均为 5.4 个月。病情缓解后, 将知柏地黄丸酌情减量, 长期服用以巩固疗效。其余病例采用西药治疗, 结果由另文报告。

结 果

一、性早熟患儿的阴虚火旺证象: 75 例患儿均呈现不同程度的阴虚火旺证象, 其中具备 4 项以上阴虚火旺象者为 56 例, 占 74.7%, 4 项以下者为 19 例, 占 25.3%。每种阴虚火旺证象的出现情况列于表 1。可见其中以怕热, 舌质红绛, 烦躁易怒, 口渴及便秘较为多见。经滋阴泻火中药治疗获临床缓解后, 患儿阴虚火旺的证象有显著改善。

表 1 性早熟患儿阴虚火旺证象的发生情况及治疗后的变化 (例, %)

	怕 热	口 渴	面红升火	烦躁易怒	五心烦热	盗 汗	便 秘	舌 质 红或绛	边尖红
治疗前	65(86.7)	50(66.7)	32(42.7)	57(76.0)	25(33.3)	37(49.3)	40(53.3)	60(80.0)	34(45.3)
治疗后*	19(25.3)	2(2.7)	4(5.3)	15(20.0)	2(2.7)	12(16.0)	6(8.0)	17(22.7)	50(66.7)

*与治疗前比较, P 均 <0.01

二、性早熟患子宫、卵巢容积的测定: 经治疗病情缓解后, 患儿乳房显著缩小, 再作 Tanner 分期, 50 例中 I 期 31 例, II 期 17 例, III 期 2 例。5 例阴道出血均停止。子宫、卵巢容积的测定结果见表 2。可见患儿经滋阴泻火中药治疗后, 随着临床上第二性征的消退, 其子宫及卵巢容积也显著缩小。

表 2 性早熟患儿治疗前后的子宫及卵巢容积 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

	例数	子宫容积(ml)	卵巢容积(ml)
治疗前	75	10.66 $\pm$ 1.16	2.24 $\pm$ 0.21
治疗后	50	5.41 $\pm$ 1.24	1.08 $\pm$ 0.13
P 值		<0.01	<0.01

三、性早熟患儿下丘脑—垂体—卵巢轴功能的测定

1. 血清 FSH、LH、 E_2 含量: 见表 3。结果显示: (1) 性早熟患儿的血清 FSH、LH 及 E_2 水平均较正常同年龄的青春前期者显著升高, 说明患儿的垂体—卵巢轴提前发动, 功能亢进。(2) 经滋阴泻火中药治疗后, 患儿的血清 FSH、LH 及 E_2 水平有显著的下降。

表 3 对照组与性早熟患儿治疗前后垂体、卵巢激素测定值比较 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

	例数	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E_2 (pg/ml)
对 照 组	10	3.07 $\pm$ 0.23	1.66 $\pm$ 0.26	18.93 $\pm$ 1.31
性早熟治前	75	6.04 $\pm$ 0.55*	8.08 $\pm$ 1.20*	47.64 $\pm$ 4.47*
性早熟治后	50	3.33 $\pm$ 0.28**	2.78 $\pm$ 0.33**	23.41 $\pm$ 2.63**

*与对照组比较 $P < 0.01$; **与治疗前比较 $P < 0.01$

2. 对照组与性早熟患儿 LHRH 兴奋试验结果: 见表 4。

对照组静注 LHRH 后, LH 水平仅轻微升高, FSH 水平升高比 LH 明显, 60min 时达峰值, 90 min 时明显回降。性早熟患儿静注 LHRH 后, LH 及 FSH 水平均迅速升高, 尤以 LH 更明显, 于 30 min 时达峰值, 并于 90 min 内持续维持在较高水平, 甚至出现第二相升高反应。LH 与 FSH 的峰值与对照组比较均显著增高。患儿 LHRH 兴奋试验的反应曲线形式及反应峰值的这些特征性变化进一步说明, 其下丘脑—垂体—卵巢轴提前发动, 功能亢进。

表 4 对照组与性早熟患儿 LHRH 兴奋试验 FSH、LH 值比较 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

例数	FSH(mIU/ml)					LH(mIU/ml)				
	0'	15'	30'	60'	90'	0'	15'	30'	60'	90'
对照组 6	3.10 ± 0.82	6.52 ± 1.06	8.32 ± 1.58	9.40 ± 1.61	6.38 ± 1.68	2.10 ± 0.28	2.98 ± 0.54	4.24 ± 0.38	3.00 ± 0.36	2.24 ± 0.34
性早熟 30	6.79 ± 0.38	12.54 ± 0.57	13.40 ± 0.71	13.53 ± 0.72	14.39 ± 0.78	5.21 ± 0.58	33.22 ± 4.93	37.33 ± 4.94	28.52 ± 4.02	35.97 ± 4.43
P值	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3. 阴道脱落细胞涂片: 所有患儿均于治疗前后进行阴道涂片检查, 角化指数(均值)治疗前为14.7/53.2/32.1, 治疗后为51.3/47.5/1.2; 伊红指数(均值)治疗前为24.1, 治疗后为0.4。可见经滋阴泻火中药治疗后, 患儿的阴道涂片由轻→中度雌激素影响降为中→重度雌激素低落。

讨 论

中医认为“肾藏精主生殖”, 在女子肾上通于脑, 下连冲任二脉而系胞宫, 与其生长发育衰老及生殖机能的调节有密切关系。正常女童“七岁肾气盛, 齿更发长, 二七而天癸至, 任脉通, 太冲脉盛, 月事以时下”。如果小儿肾的阴阳不平衡, 出现肾阴不足而相火偏亢, 则可能导致性早熟, 青春期特征提前出现, 这是肾对生殖机能调节障碍的一种表现。我们观察的真性性早熟女孩第二性征甚至月经提前出现, 而且每一例均呈现不同程度的阴虚火旺证象, 其中3/4的患儿阴虚火旺证象十分显著。下丘脑—垂体—卵巢轴功能的测定发现患儿的血清FSH、LH及E₂水平均较正常同年龄的青春期前者显著升高, LHRH兴奋试验的反应曲线形式及峰值高度也与正常青春期前者显著不同, 呈现功能亢进的特征性变化, 这些结果均表明患儿的下丘脑—垂体—卵巢轴提前发动, 功能亢进。李超荆等已证实中医“肾”与下丘

脑—垂体—卵巢轴的功能活动有密切关系⁽⁵⁾。结合本结果, 我们认为下丘脑—垂体—卵巢轴提前发动, 功能亢进很可能是真性性早熟女童肾阴虚相火旺证的物质基础。

患儿经滋阴泻火中药治疗病情缓解后, 随临床上阴虚火旺证象的显著改善, 血清FSH、LH、E₂水平显著下降, 子宫卵巢显著回缩, 第二性征明显消退, 这是对上述推论从证效关系方面的有力印证。沈自尹等对肾本质的系统研究证实肾阳虚证的物质基础之一是下丘脑—垂体—性腺轴的功能减退, 其主要的发病环节是下丘脑或更高中枢的调节功能衰退⁽⁶⁾。而我们在性早熟女童肾阴虚相火旺证中观察到的下丘脑—垂体—卵巢轴提前发动、功能亢进, 似反映了此轴功能紊乱的另一种类型。

参 考 文 献

1. Tanner JM, et al. Assessment of skeletal maturity and predictions of adult height (TW2 Method), 2nd ed. London: Academic Press, 1983:1—99.
2. Marshall WA, et al. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Childh 1969; 44: 291.
3. Finkelstein JW. The endocrinology of adolescence. Pediatr Clin North Am 1980; 27: 53.
4. Job JC, et al. Pediatric Endocrinology, 1st ed. New York: J Wiley & Sons, 1981: 108—110.
5. 李超荆, 等. 肾主生殖与排卵机理的初步探讨. 中医杂志 1982; 23(6):69.
6. 沈自尹. 中医“肾”本质的研究. 上海医科大学中西医结合研究所论文选编. 1987:2—3.

第一届中日血瘀证综合会议征文启事

中国中西医结合学会活血化瘀学会与日本瘀血综合科学研究会, 定于1992年5月在上海联合召开“第一届中日血瘀综合研究会议”。欢迎有关血瘀证诊断、血瘀证与活血化瘀临床、实验研究的论文(在国内刊

物上未曾发表过的)。稿件全文限在4000字以下, 中、英文摘要1000字以下, 各2份。截稿日期: 1991年11月30日。来稿请寄: 北京西苑中国中医研究院西苑医院(100091)涂秀华同志收。

Abstracts of Original Articles

Clinical and Experimental Studies of *Rheum* on Preventing Progression of Chronic Renal Failure

Li Lei-shi(黎磊石), Liu Zhi-hong(刘志红), et al

Jinling Hospital, Nanjing (210002)

Rheum, a well known herb unique in its cathartic effect is now introduced to prevent progression of uremia. A clinical prospective trial was conducted to evaluate its effect in comparison with the Captopril. 30 cases with initial Scr level of $344.8 \pm 114.0 \mu\text{mol/L}$ were allocated randomly to 3 groups. *Rheum* E treated group, Captopril treated group and *Rheum* E+Captopril group. The long term (6~22mos) follow-up results showed that the progression rate of renal failure, calculated by regression analysis of $1/\text{Scr}$ vs time, was found to be retarded after treatment, being more marked in both *Rheum* E and *Rheum* E+Captopril group. Uremic symptoms improved after the treatment with serum albumin level increased. To explore the mechanism of therapeutic effects of *Rheum* on CRF, a series of experimental studies were performed. *Rheum* can suppress the proliferation of glomerular mesangial cells in culture. In 5/6 nephrectomized rats, the O_2 consumption of remnant kidney was obviously decreased by feeding the animal *Rheum* E and the hypermetabolic state was ameliorated as well. A group of 5/6 nephrectomized rats were fed with *Rheum* E for 28 wks. It was found that the level of azotemia of this treated group was lessened remarkably as compared with the controls. The serum albumin and transferrin contents of the treated animals were much higher than the controls while the blood cholesterol and triglycerides decreased unexpectedly. In conclusion, both the in vivo and in vitro studies have proved the effectiveness of *Rheum* in preventing the progression of CRF.

Key Words chronic renal failure, *Rheum* E, mesangial cell culture, remnant kidney hypermetabolism, lipid metabolism

(Original article on page 392)

Exploring the Substantial Basis of the Features Yinxu Huowang (阴虚火旺) in Girls with Precocious Puberty

Cai De-pei(蔡德培), Shi Yu-min(时毓民)

*Pediatric Research Dept., Institute of Integrated Traditional and Western Medicine,
Shanghai Medical University, Shanghai (200032)*

Differential diagnosis to 75 girls with true precocious puberty was made using method of TCM. It was observed that each girl had Yinxu Huowang (intense internal heat due to deficiency of vital essence) to a certain extent, these features were very remarkable in most of them. To explore the substantial basis of the features, the functions of hypothalamic-pituitary-ovarian axis were determined. The results showed that the levels of serum FSH, LH, E_2 in the girls rise significantly than those in normal girls of the same age, and LHRH stimulating test displays characteristic changes of excessive activity. Treated with TCM of Ziyin Xiehuo (滋阴泻火, nourish vital essence reducing intense internal heat) and remitted, the levels of serum FSH, LH, E_2 descend significantly, the volume of uterus and ovary reduce markedly, secondary sexual characteristics retrogress evidently, while the features of intense internal heat due to deficiency of vital essence mitigate obviously. According to the above mentioned, the authors consider that the hypothalamic-pituitary-ovarian axis starting beforehand and being hyperfunction are likely to be the substantial basis of the features—that deficiency of Shen Yin (肾阴, vital essence) accompanied with intense Fire of the Vital Gate—of the girls with true precocious puberty.

Key Words true precocious puberty, hypothalamic-pituitary-ovarian axis, Yinxu Huowang

(Original article on page 397)