

骺融合过快,故不能改善最终身高。国内 70 年代有报道用该药治疗性早熟有一定效果,用量为 100~150mg,肌肉注射,每 2 周 1 次。由于孕激素的化学结构类似于糖皮质激素,长期应用可以发生体重增加,轻度高血压,可能对肝功能有一定损害,个别报道能引起染色体断裂,近年国外已较少应用。我院应用甲地孕酮(妇宁片),其效价高,用量较小,副作用相对少。用量每日 6~8mg,分 3 次口服,待症状控制后逐渐减至最低维持量。另一类孕酮类药是环丙氯地孕酮,除能反馈性抑制垂体分泌促性腺激素外,尚有拮抗雄激素对靶器官的作用,更适合治疗男性性早熟。

2 黄体生成激素释放激素类似物(LHRHa) 人工合成的 LHRHa 在大剂量重复给药时可抑制垂体分泌促性腺激素,这种抑制是可逆的,其最大优点是可以控制骨骼过速增长,从而改善最终身高。药物种类有 Deslorelin 4~8 μ g/kg,皮下注射,每日 1 次。Buserelin 1200~180 μ g,1 日分数次鼻喷雾吸入,以上药物已较少应用。目前常用曲普瑞林(Tryplorelin),50~100 μ g/kg,肌肉注射,每 28 天 1 次,副作用很少,偶有注射部位局部红肿。有报道用该药治疗 5 岁前女童性早熟,最终身高为(164.1 $\pm$ 6.6)cm,在 5 岁以后治疗,最终身高为(157.6 $\pm$ 6.6)cm;而对照组(未治疗组)最终身高为(152.7 $\pm$ 8.6)cm。说明早期治疗的效果更好。目前国内有类似药物如达必佳、抑那通等,由于价格昂贵,仅有少数患儿应用。

3 中医及中西医结合疗法 性早熟在历代中医文献中未见到记载。根据中医肾主生殖,肾阴虚可致相火旺以及乳房及外阴属足厥阴肝经的观点,我院观察到性早熟儿童易出现烦躁易怒、面红升火、怕热、手足心热、盗汗、舌质红等阴虚火旺征象,而肝气郁滞可致患儿阴道分泌物增多及乳部胀痛。对此,我院于 70 年代采用了滋肾阴泻肝肾火的法则治疗性早熟。主要中药有生地、玄参、知母、炙龟板、龙胆草、黄柏等。为了方便患者,我院又制成了早熟 I 号、II 号及儿早丸等中成药,取得良好疗效,综合用早熟 II 号治疗性早熟 250 例,总有效率达 90%。治疗结果表明除第二性征减轻或消退外,骨龄增长速率减缓,预测最终身高有明显增高。对少数第二性征明显伴有月经来潮过早者加用了妇宁片,取得一定疗效,对中西药合用的远期效果及副作用正在随访中。

除滋阴泻火方法外,尚有报道用泻肝火化痰核方法治疗性早熟,用药有黄芩、山栀、夏枯草、象贝、白芍、昆布、海藻等。

中成药治疗性早熟也有较好效果,服用较方便,我

院常用大补阴丸 60 粒,1 日 2 次;知柏地黄丸(浓缩丸)15 粒,1 日 2 次;如阴道分泌物较多加龙胆泻肝丸 3g,1 日 2 次。

以上为特发性性早熟的治疗方法。对性早熟继发于颅内肿瘤者应考虑手术或 γ 刀治疗。卵巢肿瘤中卵巢囊肿及颗粒细胞瘤引起性早熟较多见。卵巢囊肿用药物治疗一般可消退,囊肿较大不易消退者可考虑手术治疗。卵巢颗粒细胞瘤为低度恶性肿瘤,我院 1 例 6 岁女患儿经手术治疗后,随访 5 年状况良好。由于甲状腺功能减低引起的性早熟需长期补充甲状腺素。先天性肾上腺皮质增生引起的性早熟需终身应用氢化考的松维持治疗。

补肾中药治疗女性性早熟的研究

上海医科大学儿科医院(上海 200032)

蔡德培

真性性早熟女孩的第二性征甚至月经提前出现,同时伴有骨骼生长加速、成熟提前,由于骨骺过早融合,往往成年后身材较矮。对患儿进行中医辨证,发现均存在不同程度的阴虚火旺征象,且大多十分显著。表现为怕热、口渴、面红升火、烦躁易怒、五心烦热、盗汗、便秘及舌质红绛或舌边尖红等。按照辨证施治的原则,给予滋肾阴泻相火的中药治疗,随着阴虚火旺征象的显著改善,患儿的第二性征明显消退,骨骼生长显著延缓。这种作用对病程较短、病情较轻(Tanner II~III 期)的患儿尤为明显。对于病程较长、病情较重(Tanner IV~V 期)的患儿,则可与甲地孕酮联合治疗,相互取长补短,也能取得与国外常用的 GnRH agonist 相当的疗效。当患儿到达正常青春期年龄后,改用益肾填精的中药治疗,则可促使其更好地青春发育。为了证实这两类补肾中药调整性早熟患儿青春发育进程及改善骨骼发育的作用,并阐明其机理,近 10 年来我院采用现代医学手段,从下丘脑—垂体—性腺轴功能及骨骼发育两个方面进行了系统的研究。

1 补肾中药对性早熟患儿下丘脑—垂体—性腺轴功能的调节作用 真性性早熟女孩的血清 FSH、LH 及 E_2 水平显著升高, LHRH 兴奋试验呈现功能亢进的特征性变化,子宫、卵巢的体积显著增大。经滋肾阴泻相火中药治疗获临床缓解后,患儿血清 FSH、LH 及 E_2 水平显著下降, LHRH 兴奋试验的 LH 峰值显著降低,反应曲线明显地趋向正常,子宫、卵巢明显回缩,第二性征消退。当患儿到达正常青春期年龄后,改用益肾填精中药可使其下丘脑—垂体—卵巢轴的功能重新

活跃,血清 FSH、LH 及 E_2 水平升高。研究结果表明,这两类补肾中药对性早熟患儿的下丘脑—垂体—性腺轴功能具有明显的调节作用,从而可起到调整患儿青春发育进程的作用。

采用定量的逆转录—聚合酶链式反应(定量的 RT-PCR)方法在实验动物观察到,滋肾阴泻相火中药可使下丘脑 GnRH、腺垂体 FSH 和 LH 的信使核糖核酸(mRNA)表达水平显著下调,而益肾填精中药则使这三者的 mRNA 表达水平显著上调。说明补肾中药可在转录水平调节下丘脑 GnRH、腺垂体 FSH 和 LH 的基因表达,这可能是补肾中药调节下丘脑—垂体—性腺轴功能,从而调整性早熟患儿青春发育进程的主要作用机理之一。

2. 补肾中药改善性早熟患儿骨骼发育的作用
真性性早熟患儿的骨骼生长加速,骨龄明显提前,骨矿含量及骨密度显著增高,最终身高的预测值显著低于健康儿童。经滋肾阴泻相火中药治疗获临床缓解后,患儿的生长速度减慢,骨龄提前的程度明显减轻,骨矿

含量及骨密度显著降低,最终身高的预测值明显增加。说明滋肾阴泻相火中药具有减慢骨骼线性生长及延缓骨骼成熟的作用,从而可防止骨骺过早融合并改善最终身高。

检测可用来反映成骨细胞功能活动状态的血清骨钙素(BGP)水平,发现真性性早熟患儿的血清 BGP 水平比正常同龄儿显著升高,而经滋肾阴泻相火中药治疗后,血清 BGP 的水平显著降低。说明该药可明显抑制成骨细胞过度亢进的功能活动。当患儿到达正常青春年龄后,改用益肾填精中药可使其成骨细胞的功能活动重新活跃,血清 BGP 水平显著升高。采用定量的 RT-PCR 方法在实验动物观察到滋肾阴泻相火中药可使成骨细胞的 mRNA 表达水平显著下调,而益肾填精中药则使其 mRNA 表达水平显著上调,说明补肾中药可在转录水平调节成骨细胞 BGP 的基因表达,这可能是补肾中药改善性早熟患儿骨骼发育的主要作用机理之一。

(收稿:1998-10-14)

· 病例报告 ·

中西医结合治疗复发性恶性胶质瘤 1 例报告

朱 成¹ 戎丽琳²

患者,女性,35 岁,1991 年 2 月因头痛、呕吐、右侧肢体阵发性抽搐伴无力入院。查体:神清,眼底视乳头水肿,右侧肢体肌力Ⅳ级,右侧锥体束征(+).头颅 CT 示:左额顶叶肿瘤。于全身麻醉下行左额顶开颅术,肉眼下全切肿瘤,术后病理报告为胶质瘤Ⅱ级。术后 10 天开始用替尼泊甙—环己亚硝脲方案化疗 1 个疗程,具体方法为:替尼泊甙 100mg 加 5% 葡萄糖液中连用 4 天,后 2 天用环己亚硝脲 100mg,每天 1 次,然后放疗,放疗后患者未再次进行化疗。于 8 月复查头颅 CT,左额顶叶肿瘤复发,再次入院手术,术中见肿瘤浸润硬脑膜,呈烂鱼肉状,估计恶性度有所增加,术中肉眼下尽量全切,术后弃骨瓣。化验血白细胞 $8.6 \times 10^9/L$,血小板 $160 \times 10^9/L$ 。术后每 6 周进行替尼泊甙—环己亚硝脲方案 1 次,连续 4 次,1992 年 3 月复查肿瘤又有复发,随配合中草药继续化疗。患者神疲乏力,耳前灼痛,胃脘不舒,嗳气,便溏,寐短,动作迟钝,转体不灵,舌体瘦瘪,苔薄腻,脉细无力。辨证为上气不足,瘀血夹湿浊交阻,心火偏亢,胃气上逆,拟治法为益气升阳,活血消肿,清热化湿,和胃降逆。方药:太子参 12g 丹参 15g 黄芪 30g 白术 15g 茯苓 15g 升麻 5g 葛根 10g 石见穿 30g 石打穿 30g

望江南 15g 蜀羊泉 30g 黄芩 6g 益元散 30g(包煎) 白花蛇舌草 30g 黄柏 10g 旋复花 10g 代赭石 12g 沉香片 3g 乌药 10g。以上药物水煎后日服 2 次,西药化疗后开始,连用 20 天,再进行下 1 个疗程。6 个月后复查头颅 CT 肿瘤消除,连用 1 年,期间每隔 2 个月复查 CT,随访 5 年未见肿瘤复发。

体会 胶质瘤属于颅内难治性肿瘤,不采取综合治疗措施,术后很快复发。替尼泊甙可选择性地影响 DNA 合成后期和分裂期,阻断有丝分裂,环己亚硝脲主要作用于细胞分裂的整个周期,两者联用对恶性胶质瘤患者可进一步提高疗效和减轻毒性作用,但脑胶质瘤患者在西药化疗中,自身免疫力下降,骨髓抑制及其他反应明显,往往患者中断化疗,而配合中药治疗可以消除副作用,又可以提高患者免疫力并有抗肿瘤作用。本方中始终注重用益气升阳药,太子参益气而不呆胃,黄芪为补气之长,二味佐白术、茯苓等以助脾胃生发之气;升麻、葛根与益气药相配,用其升提之功,阳气源源上升,上气不足始能逐步改善,丹参活血,石见穿、石打穿、望江南、蜀羊泉等既有活血之功又有抗癌作用;黄芩清热;益元散清热利湿;白花蛇舌草清热解毒,而且均有抗癌作用。上药合用,可使复发肿瘤消除。

(收稿:1998-06-09 修回:1998-10-26)

1. 安徽省蚌埠市第三人民医院神经外科(安徽 233000);2. 安徽省蚌埠市第一人民医院内科