

滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗女性特发性性早熟的临床研究*

蔡德培 季志英 时毓民

内容提要 目的 探索适合国情的、不同于促性腺激素释放激素拟似剂(GnRH agonist)治疗特发性真性性早熟的有效方法。方法 :106 例女性特发性性早熟患儿,其中 51 例采用滋阴泻火中药及甲地孕酮联合治疗(简称联合治疗),35 例单纯使用甲地孕酮治疗,20 例不用药物治疗作为对照。于治疗前后分别进行黄体生成素释放激素(LHRH)兴奋试验、子宫卵巢容积测定以及生长速率、X 线骨龄的测算和最终身高的预测。结果 经过平均 2 年 8 个月的治疗,联合治疗的患儿 LHRH 兴奋试验的 LH 峰值从(48.5 ± 37.1)IU/L 下降为(12.2 ± 9.3)IU/L ($P < 0.001$),子宫卵巢回缩,第二性征消退,骨龄差/年龄差($\Delta BA/\Delta CA$)值从 1.35 ± 0.64 下降为 0.65 ± 0.36 ($P < 0.001$),最终身高的预测值从(153.3 ± 3.6)cm 增加至(158.5 ± 4.3)cm ($P < 0.001$)。结论 联合治疗的方法不仅可显著改善患儿的下丘脑—垂体—卵巢轴功能及内生殖器官的发育,而且可明显减慢骨骼生长,延缓骨骼成熟,从而可防止骨骺过早融合并改善最终身高。

关键词 性早熟 中药 甲地孕酮 下丘脑—垂体—卵巢轴 骨骼发育

Clinical Study on Treatment of Female Idiopathic Precocious Puberty with Combined Therapy of Chinese Medicine and Megestrol Acetate CAI De-pei, JI Zhi-ying, SHI Yu-min *Pediatric Hospital, Fudan University, Shanghai (200032)*

Objective : To find effective therapeutic approach for treating true idiopathic precocious puberty suitable to our national condition and different from gonadotrophin releasing hormone agonist. **Methods :** One hundred and six girls with idiopathic precocious puberty were divided into 3 groups. The 51 girls in the combination therapy group were treated with megestrol acetate (MA) and Chinese medicine for nourishing Yin and removing Fire, the 35 girls in the MA treated group were treated with MA alone and the other 20 girls were given no treatment at all as control. Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) stimulating test was performed before and after treatment, and size of uterus and ovary, linear growth rate, X-ray bone age measurement and final height prediction were also observed simultaneously. **Results :** After being treated with combination therapy for 2.7 years in average, in the combination therapy group, the luteinizing hormone peak value of LHRH stimulating test was reduced from 48.5 ± 37.1 IU/L to 12.2 ± 9.3 IU/L ($P < 0.001$), size of uterus and ovary decreased, secondary sexual characteristics regressed, the bone age difference/chronological age difference value ($\Delta BA/\Delta CA$) reduced from 1.35 ± 0.64 to 0.65 ± 0.36 ($P < 0.001$), and predictive final height increased from 153.3 ± 3.6cm to 158.5 ± 4.3 cm ($P < 0.001$). **Conclusion :** Combination therapy could not only modulate the function of hypothalamic-pituitary-ovarian axis and the development of internal genitalia, but also could slow down skeletal growth, delay skeletal maturation, and thereby prevent premature epiphyseal fusion and increase the final height of patients.

Key words precocious puberty, Chinese medicine, megestrol acetate, hypothalamic-pituitary-ovarian axis, skeletal development

特发性性早熟患儿由于青春期提前,使第二性征提早出现,且因骨骼生长加速,骨骺提前融合,成年后

身材将比正常人矮小。国外目前采用促性腺激素释放激素拟似剂(GnRH agonist)治疗性早熟⁽¹⁾,但价格十分昂贵,非一般国内家庭所能承受,且药源也比较困难。国内目前尚缺乏理想的治疗药物。为了探索适合国情的有效治疗途径,我们采用滋阴泻火中药及甲地

* 本课题为卫生部科研基金资助项目(No. 96-1-197)

复旦大学附属儿科医院(上海 200032)

孕酮治疗了 86 例女性特发性性早熟,并于治疗前后分别进行了黄体生成素释放激素(LHRH)兴奋试验、子宫卵巢容积测定以及生长速率、X 线骨龄的测算和最终身高的预测,对比分析,以探讨滋阴泻火中药及甲地孕酮对患儿下丘脑-垂体-卵巢轴功能以及内生殖器官和骨骼发育的影响。

临床资料

特发性真性性早熟女孩[诊断及标准按《小儿内分泌学》(1991)]^[2],青春发育分期(按 Tanner 分期)属 III~V 期的患儿共 106 例。患儿先按病情严重程度分期,每期患儿随机分为联合治疗组、甲地孕酮组及对照组。各期患儿的分组、起病年龄、病程及骨龄提前情况:见表 1。

表 1 各期性早熟患儿的分组、起病年龄、病程分布及骨龄情况

分期	组别	例数	起病年龄 (岁 $\bar{x} \pm s$)	病程 (年 $\bar{x} \pm s$)	骨龄提前(例)		
					2~3	3~4	4~5(年)
III	联合治疗	18	5.6±1.6(3.0~8)	1.2±0.5(0.5~2.0)	13	3	2
	甲地孕酮	12	5.3±1.4(3.5~8)	1.1±0.6(0.5~2.0)	8	2	2
	对照	6	5.5±1.9(3.0~8)	1.3±0.5(0.5~2.0)	4	1	1
IV	联合治疗	21	6.5±1.8(4.0~8)	2.3±0.9(1.0~4.5)	12	6	3
	甲地孕酮	15	6.8±1.7(4.0~8)	2.4±0.9(1.5~4.5)	9	4	2
	对照	8	6.7±1.3(4.5~8)	2.3±1.1(1.0~4.5)	4	3	1
V	联合治疗	12	7.4±0.7(6.0~8)	3.0±0.8(2.0~4.5)	4	5	3
	甲地孕酮	8	7.4±0.6(6.5~8)	2.8±0.7(2.0~4.0)	3	3	2
	对照	6	7.3±0.8(6.0~8)	3.0±0.8(2.0~4.5)	2	3	1

注()内为范围值

方 法

1 药物 滋阴泻火中药方剂组成:生地 15g 炙龟版 12g 黄柏 12g 知母 12g 玄参 12g 牡丹皮 9g 龙胆草 6g 生山楂 9g。由本院中药制剂室煎制成浓缩合剂,每剂 60ml。甲地孕酮:由上海信谊制药厂生产,每片 1mg。

2 治疗方法

2.1 联合治疗组 滋阴泻火中药与甲地孕酮联合治疗。滋阴泻火中药每天 1 剂,分两次服。疗程 1~3.5 年,平均为 2 年 8 个月。病情缓解后,酌情减量,长期服用以巩固疗效。甲地孕酮开始剂量 III 期为每天 6mg,IV 期为每天 7mg,V 期为每天 8mg,均分为 3 次口服,最后 1 次于临睡前服用。待临床体检乳核明显变软缩小,阴道涂片示雌激素水平显著降低后,渐减为每天 3~4mg,分 2~3 次口服。疗程同上。

2.2 甲地孕酮组 单纯使用甲地孕酮治疗,剂量、疗程同联合治疗组。

2.3 对照组 不用药物治疗,随访其病情变化。

3 观察指标

3.1 临床指标 (1)测量乳腺组织大小,以垂直径和水平径的乘积作为乳核单位。疗程中每月测算一次。(2)每 3 个月测量身高 1 次,并计算年身高增长值。

3.2 实验室指标

3.2.1 LHRH 兴奋试验 按 100 μ g/m² 静脉注射 LHRH,于注射前及注射后 15、30、60、90min 分别取血测定黄体生成素(LH)含量^[3]。LHRH 由中国科学院上海生物化学研究所提供。于治疗前及病情缓解后分别测试 1 次。

3.2.2 子宫、卵巢容积测定 以 Hitachi EUB-40 型二维超声诊断仪测量子宫体的长、宽、厚径,按($\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚}$)公式计算子宫体容积;测量卵巢的长、宽径,按($\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽}^2$)公式分别计算两侧卵巢的容积。于治疗前及病情缓解后分别进行 1 次测算。

3.2.3 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^[4]。治疗过程中每月查 1 次。

3.2.4 骨龄的测算和比较 拍摄左手正位 X 线片(包括腕骨及桡尺骨下端)。由本院放射科固定专人按 Greulich-Pyle 图谱法测算骨龄。于治疗前及病情缓解后分别测算 1 次。按初诊时骨龄/初诊时实足年龄计算治疗前的 $\Delta BA/\Delta CA$ 值;按治疗前后骨龄的差值/治疗前后实足年龄的差值计算治疗后的 $\Delta BA/\Delta CA$ 值^[5]。对照组则于初诊时及 1.5~3 年后分别摄片,按同样方法计算 $\Delta BA/\Delta CA$ 值。

3.2.5 最终身高的预测 按 Bayley-Pinneau 方法预测患儿的最终身高^[6]。对 60 例骨龄大于 7 岁的患儿于治疗前及病情缓解后分别测算 1 次。对照组则于初诊时及 1.5~3 年后分别测算 1 次。

4 统计方法 采用 *t* 检验。治疗前后的对比,采用自身对比的配对 *t* 检验。

结 果

1 3 组治疗前后的乳核大小及子宫、卵巢容积比较 见表 2。

2 两组治疗前后 LHRH 兴奋试验的 LH 含量比较 见表 3。

3 3 组治疗前后阴道脱落细胞涂片检查结果比较 见表 4。性早熟患儿经滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗后,阴道涂片从轻→中度雌激素影响降为中→重度雌激素低落,而如果不治疗,则阴道涂片从轻→中度

表 2 3 组治疗前后乳核单位及子宫、卵巢容积比较 (x̄ ± s)

分期	组别	例数	乳核单位		子宫容积(ml)		卵巢容积(ml)	
			治前	治后	治前	治后	治前	治后
Ⅲ	联合治疗	18	11.5±4.2	3.4±2.0***	4.0±2.1	2.6±1.7*	1.7±0.4	1.2±0.4
	甲地孕酮	12	10.9±3.5	3.6±2.2***	4.0±1.7	2.8±1.4*	1.6±0.3	1.2±0.3
	对照	6	10.5±0.7	14.2±1.5***	3.8±0.8	5.3±1.2*	1.8±0.5	2.5±0.7*
Ⅳ	联合治疗	21	17.1±4.1	5.6±2.4***	15.1±6.5	9.5±3.2*	2.8±0.6	1.8±0.3*
	甲地孕酮	15	16.8±3.5	5.8±2.0***	14.9±5.5	9.3±2.7*	2.8±0.5	1.8±0.3*
	对照	8	16.2±2.0	20.5±2.8***	14.8±4.5	18.4±5.7*	2.7±0.6	3.2±0.6*
Ⅴ	联合治疗	12	21.4±3.3	10.3±3.1***	27.6±9.0	15.0±6.2**	3.4±1.4	2.3±1.0**
	甲地孕酮	8	21.7±2.7	10.6±2.5***	27.8±7.3	15.2±5.1**	3.3±1.1	2.4±0.8**
	对照	6	22.2±3.2	27.2±2.4***	25.9±7.1	31.2±5.4*	3.3±1.0	5.1±1.5*

注:与本组治疗前比较,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001

表 3 两组治疗前后 LHRH 兴奋试验的 LH 含量比较 (x̄ ± s)

分组	例数		LH(IU/L)				
			0min	15min	30min	60min	90min
联合治疗	51	治前	5.7±3.7	44.2±34.3	48.5±37.1	36.8±29.3	45.9±35.7
		治后	4.3±1.4	10.4±8.6*	12.2±9.3*	10.1±7.1*	11.7±8.6*
甲地孕酮	35	治前	5.3±3.5	43.4±33.1	45.5±39.0	34.8±28.4	42.0±31.4
		治后	4.2±1.8	14.1±13.6*	15.7±14.8*	12.6±8.3*	13.4±10.1*

注:与治疗前比较,*P<0.001

表 4 3 组治疗前后阴道细胞涂片检查结果比较 (x̄)

分期	组别	例数	角化指数		伊红指数	
			治前	治后	治前	治后
Ⅲ	联合治疗	18	18.2/65.4/16.4	48.6/49.8/1.6	11.4	0.3
	甲地孕酮	12	18.6/66.0/15.4	47.3/50.8/1.9	10.9	0.4
	对照	6	20.3/65.5/14.2	9.6/53.9/36.5	9.5	21.7
Ⅳ	联合治疗	21	3.0/51.4/45.6	39.4/57.1/3.5	30.5	1.0
	甲地孕酮	15	2.8/50.3/46.9	38.0/57.1/4.9	30.3	1.0
	对照	8	4.6/52.3/43.1	2.6/37.0/60.4	27.2	41.5
Ⅴ	联合治疗	12	0/37.5/62.5	26.2/66.4/7.4	53.8	1.6
	甲地孕酮	8	0/39.2/60.8	23.5/68.2/8.3	53.4	1.8
	对照	6	3.0/38.3/58.7	0/23.2/76.8	50.1	62.9

雌激素影响发展为中→重度雌激素影响。

4 滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗对骨骼发育的影响 见表 5。凡△BA/△CA 值>1,表明骨龄提前,骨骼成熟加速;△BA/△CA 值<1,表示骨龄提前程度好转,骨骼成熟延缓。

讨 论

1 滋阴泻火中药对患儿骨骼发育的影响 性早熟患儿骨龄提前,骨骼成熟加速,最终身高的预测值显

表 5 不同治疗方法对性早熟患儿骨骼发育的影响 (x̄ ± s)

组别	例数	年身高增长值 (cm/a)	△BA/△CA 值		预测的最终身高(cm)	
			治前	治后	治前	治后
联合治疗	51	5.3±2.9*△	1.35±0.64	0.65±0.36**△△▲	153.3±3.6	158.5±4.3**△△▲
甲地孕酮	35	6.8±1.8	1.37±0.24	1.43±0.35	152.6±3.5	151.5±3.5
对照	20	7.4±2.7	1.38±0.31	1.54±0.27	154.1±5.4	149.3±4.5

注:与本组数据,*P<0.01,**P<0.001;与甲地孕酮组比较,△P<0.01,△△P<0.001;与治疗前比较,▲P<0.001

著低于正常儿童。我们的结果显示,如果患儿不经治疗,数年后其骨龄提前更加剧,最终身高的预测值更为下降,单纯使用甲地孕酮治疗,对患儿骨龄提前及最终身高预测值下降的这种趋势无明显的影响,但滋阴泻火中药及甲地孕酮联合治疗则能明显降低患儿的生长速率,显著改善骨龄提前的程度,并增加最终身高的预测值。说明中药具有一定的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。

2 治疗方案制定的依据 以往多采用甲孕酮(Provera)治疗性早熟。我们选用甲地孕酮(Megestrol Acetate),因其效价较甲孕酮高,对 FSH 及 LH 的反馈抑制作用较强⁽⁷⁾。我们曾进行甲地孕酮治疗性早熟的临床预试验,显示它能使患儿 FSH、LH 及雌二醇(E₂)水平显著下降,子宫卵巢及乳核明显缩小。中医学认为“肾”与女子的生长发育衰老以及生殖机能的调节均有密切关系。女孩性早熟的病机系因其“肾”的阴阳不平衡,出现肾阴虚而相火旺所致,属于“肾”对生长发育及生殖机能调节障碍的一种表现⁽⁸⁾。我们曾对真性性早熟女孩进行中医辨证,发现患儿均呈现不同程度的

阴虚火旺证征象,且大多十分显著。经滋肾阴泻相火中药治疗病情缓解后,随着临床上阴虚火旺征象的显著改善,血清 FSH、LH、E₂ 水平下降,子宫卵巢及乳核缩小,但这种作用仅对病程较短、病情较轻(Tanner II、III 期)的患儿比较明显⁽⁸⁾。

甲地孕酮虽对改善患儿下丘脑-垂体-卵巢轴功能亢进的程度及消退性征效果较好,但对延缓骨骼生长,防止骨骺过早融合无效⁽⁹⁾。而中药虽对病程较长、病情较重(Tanner IV、V 期)的患儿疗效较差,但却可明显改善骨骼的发育。为此,我们采用滋阴泻火中药与甲地孕酮联合治疗的方案,以期相互取长补短。

3 中药及甲地孕酮联合治疗的方法比较适合国情。近年来国外采用 GnRH agonist 治疗性早熟,对消退性征及延缓骨骼成熟均有较好疗效⁽¹⁾,但价格十分昂贵,非一般国内家庭所能承受,且药源也较困难。我们采用滋阴泻火中药与甲地孕酮联合治疗性早熟的方法,作为寻找不同于 GnRH agonist 的其他有效治疗途径的一种探索,结果表明这种方法对改善患儿的下丘脑-垂体-卵巢轴功能及内生殖器官和骨骼的发育均有显著的效果,而药源丰富,价格比较低廉,切实可行,故更适合国情。

参 考 文 献

1. Wheeler MD, Styne DM. The treatment of precocious puberty. *Endocr Metab Clin North Am* 1991; 20(1):183.
2. 李永昶, 颜 纯. 小儿内分泌学. 北京:人民卫生出版社, 1991:188—190.
3. Job J-C, Pierson M. *Pediatric Endocrinology*. New York: John Wiley & Sons, 1981:378, 403—404.
4. 上海第一医学院妇产科教研组. 妇产科诊断技术. 上海:上海科学技术出版社, 1979:107—118.
5. Comite F, Cassorla F, Barnes KM, et al. Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty. *JAMA* 1986; 255:2613.
6. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40(4):434.
7. 俞霭峰. 妇产科内分泌学. 上册. 上海:上海科学技术出版社, 1983:31—32.
8. 蔡德培, 时毓民. 性早熟女童阴虚火旺证本质的探讨. *中国中西医结合杂志* 1991; 11(7):397.
9. Lee PA. Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls. *Am J Dis Child* 1981; 135:443.

(收稿 2000-08-09 修回 2001-07-09)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2002 年《中草药》杂志

《中草药》杂志是由国家药品监督管理局主管、中草药信息中心和国家药品监督管理局天津药物研究院主办的国家级期刊,月刊,国内外公开发行。

本刊创刊于 1970 年 1 月,1992 年荣获国家科委、中共中央宣传部、国家新闻出版署组织的全国优秀科技期刊评比一等奖;1997 年荣获第二届全国优秀科技期刊评比二等奖;1991 年荣获国家医药管理局医药情报成果一等奖;1990 年、1993 年、1995 年和 1997 年连续 4 次荣获天津市优秀期刊奖。经天津市自然科学期刊评估委员会评估,本刊分别被评为天津市 1995 年、1997 年和 1999 年度一级期刊。北京高校图书馆期刊工作研究会、北京大学图书馆 1992 年在我国首次调研编制的《中文核心期刊要目总览》(北京大学出版社出版)中,本刊被确认为全国中文核心期刊,1996 年、1999 年、2000 年再次被确认。本刊为 1992 年~1993 年中国自然科学核心期刊,位居 300 种核心期刊第 24 位,为中药学期刊之首,药学类核心期刊第 3 位。从 1994 年起,中国科技信息研究所信息分析中心每年出版“中国科技论文统计与分析”中列出全国约 1300 余种科技期刊中论文被引用次数最多的 100 种期刊,6 年来本刊一直名列前 20 名。同时,本刊多年来一直入选“CA 千种表”。

经中国科学文献计量评价研究中心和中国学术期刊(光盘版)编委会认定《中草药》杂志为“中国科学引文数据库来源期刊”和“中国学术期刊综合评价数据库来源期刊”,并由《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊主要报道中草药化学成分、药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法、药理实验和临床观察、药用动、植物的饲养、栽培、药材资源调查等方面的研究论文,并辟有综述、短文、新药开发纵谈、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。科研论文附英文摘要或以英文刊登。承蒙国内广大作者、读者的厚爱和支持,本刊稿源十分丰富,为了缩短出版周期,增加信息量,本刊从 2001 年第 1 期起由原大 16 开,每期 80 页扩版为大 16 开 96 页,定价 14.80 元。国内邮发代号 6—77,国外代号 M221。请到当地邮局订阅。

编辑部地址:天津市南开区鞍山西道 308 号,邮编 300193,电话(022)27474913,传真(022)23006821。