抗早 2 号方治疗女童真性性早熟的临床研究*

赵 □ 虞坚尔

摘要 **目的**:观察抗早 2 号方治疗女童真性性早熟的疗效,并探讨其作用机制。**方法**:68 例辨证为痰热互结型本病患儿随机分为两组,分别用抗早 2 号方(治疗组 43 例)和知柏地黄汤(对照组 25 例)治疗,并观察患儿临床体征、疗效,测定促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)及子宫卵巢容积、骨龄的变化。**结果**:临床治疗 3 个月后,治疗组和对照组总有效率分别为 86.0%和 76.0%,两组比较差异无显著性($P>0.05$)。两组 FSH、E_2 均较用药前降低($P<0.05$),而治疗组 FSH、LH 降低程度较对照组更显著($P<0.01$)。B 超显示:治疗组治疗后子宫容积和卵巢容积小于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。用药后 6 个月骨龄显示:治疗组骨龄增长明显落后于年龄增长,其减缓骨龄增长速度优于对照组($P<0.05$)。**结论**:抗早 2 号方治疗痰热互结型真性性早熟的疗效确切,是治疗女童真性性早熟的一种有效药物。

关键词 抗早 2 号方 女童真性性早熟 痰热互结型 促卵泡生成素 促黄体生成素 雌二醇 子宫卵巢容积 骨龄

Study on Clinical Application of Kangzao-Ⅱ Recipe in Treating Girl Gonadotropin-releasing Hormone Dependent Sexual Precocity ZHAO Jun, YU Jian-er *Shuguang Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai (200021)*

Objective: To observe the therapeutic effect of Kangzao-Ⅱ Recipe in treating girl gonadotropin-releasing hormone (GnRH) dependent sexual precocity and to explore its mechanism. **Methods**: Sixty-eight girl patients of TCM Phlegm-Heat cohering type were randomly divided into two groups, the 43 patients in the treated group were treated with Kangzao-Ⅱ Recipe and the 25 patients in the control group treated with Zhibai Dihuang Decoction. The clinical therapeutic effect and changes of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), volume of ovary and uterus, and skeletal age were observed. **Results**: After 3 months treatment, the total effective rate in the treated group and the control group was 86.0% and 76.0% respectively, showing insignificant difference ($P>0.05$). FSH and E_2 lowered in both groups after treatment ($P<0.05$), but the decrease of FSH, LH and E_2 was more significant in the treated group ($P<0.01$). B-ultrasonographic examination showed that the volume of uterus and ovary in the treated group after treatment were smaller than those in the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). Skeletal age observation showed that in the treated group after 6 months treatment, its increasing was significantly behind the increase of age, indicating that Kangzao-Ⅱ Recipe was superior to Zhibai Dihuang Decoction in retarding the increasing speed of skeletal age. **Conclusion**: Kangzao-Ⅱ Recipe showed definite effect in treating girl GnRH dependent sexual precocity of Phlegm-Heat cohering type, it is an effective remedy for the disease.

Key words Kangzao-Ⅱ Recipe, girl gonadotropin-releasing hormone dependent sexual precocity, Phlegm-Heat cohering type, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, volume of uterus and ovary, skeletal age

近年来儿童性早熟的发病率逐年提高,已成为儿科临床常见的内分泌疾患之一,其对儿童成年身高及心理行为的影响已引起医生的重视。中医药的治疗能体现整体优势,且无明显的毒副反应,故在临床广泛使用。目前多数学者认为,肾阴亏损,相火偏旺,阴阳平衡失调,是导致儿童性早熟的主要病机,治疗上多用滋阴降火法,而我们在临床中发现许多患儿属于痰湿体质,痰热互结为其主要病机,用化痰散结合用滋阴降火法治疗,疗效显著。我们在临床采用抗早 2 号方(化痰清热法)治疗本病取效的基础上,观察该方对性早熟女童给药前后血清性激素水平〔促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E_2)〕,子宫、卵巢容积改

* 上海市科学技术发展基金资助项目(No.00416)

上海中医药大学附属曙光医院(上海 200021)
通讯作者:赵 □;Tel:021-53821650 转 417,13023276687;E-mail:annezhao@sina.com.cn

万方数据

变，骨龄增长速度变化等实验室指标以及其他临床指标的变化，进一步分析该方对女童真性性早熟的治疗作用机制。

临 床 资 料

1 病例选择 诊断标准参考《小儿内分泌学》[1]和顾梯成等[2]的有关标准：(1)8 岁以前出现第二性征发育或 10 岁以前月经来潮；(2)乳房与阴毛发育属 Tanner Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期；(3)实验室检查：血清 FSH、LH 水平增高；(4)骨龄大于实际年龄 1 岁以上；(5)B 超：子宫和(或)卵巢增大，或有卵泡发育，且卵泡直径≥4mm；(6)中医临床表现：形体偏胖，脾气急躁，烦热，胸闷喜叹息，大便干结，舌红苔腻，脉滑数，辨证为痰热互结；具备上述两个或两个以上实验室指标。排除颅内器质性病变、肾上腺或卵巢肿瘤、骨纤维发育不良伴性早熟综合征、误食雌激素等。

2 一般资料 2000 年 9 月—2002 年 3 月儿科门诊 68 例患儿，全部为女性。按数字表法随机分为两组，治疗组 43 例，初诊年龄 5.5～10 岁，起病年龄 5～8 岁(其中 5～6 岁 3 例，～7 岁 8 例，～8 岁 32 例)；病程 1 天～2 年，平均 4 个月；乳房大小(按 Tanner)分期[3]：Ⅱ期 30 例，Ⅲ期 11 例，Ⅳ期 2 例。对照组 25 例，初诊年龄 5.8～10 岁，起病年龄 5～8 岁(其中 5～6 岁 2 例，～7 岁 5 例，～8 岁 18 例)；病程 3 天～2 年，平均 4 个月；乳房大小分期：Ⅱ期 18 例，Ⅲ期 6 例，Ⅳ期 1 例。所有患儿均有一侧或两侧乳房增大，其中有阴道分泌物增多者，治疗组 11 例，对照组 7 例；有月经来潮者，治疗组 2 例，对照组 1 例，均有不同程度痰热互结表现。两组资料经统计学处理具可比性。

方 法

1 治疗方法 治疗组予抗早 2 号方，药物组成：制半夏 10g 陈皮 5g 茯苓 10g 知母 10g 黄柏 10g 山慈菇 10g 三棱 10g 海藻 10g 昆布 10g 生麦芽 10g 柴胡 3g 甘草 5g。对照组予知柏地黄汤，药物组成：知母 10g 黄柏 10g 生地 10g 山药 10g 山萸肉 10g 泽泻 10g 丹皮 10g 茯苓 10g。两组用药均为每日 1 剂，煎取 150ml，分 2 次服，疗程 3 个月，用药期间不予其他中西医药物，0.5 年随访 1 次。

2 观察指标和方法 观察乳房大小、阴道分泌物、阴道出血情况，以及烦热、二便、舌苔、脉象等中医临床表现的改变；免疫荧光法检测用药前后血清 FSH、LH、E_2 值；B 超检测子宫和卵巢的长、宽、厚径，按公式(长×宽×厚/2)计算其容积；拍摄左手正位 X 线片，按 TW_2 法测算骨龄，治疗前及用药后 0.5 年各测 1 次，按初诊时骨龄(bone age，BA)/初诊时实足年龄(chronological age，CA)公式计算治疗前的 ΔBA/ΔCA，按治疗前后骨龄差值/治疗前后实足年龄差值公式计算治疗后的 ΔBA/ΔCA。

3 统计学方法 采用 χ^2 检验及 t 检验。

结 果

1 疗效标准 按文献标准[4]。显效：乳房缩小至青春前期，阴道分泌物及阴道出血消失。有效：乳房明显缩小(由Ⅲ期缩至Ⅱ期，或由Ⅳ期缩至Ⅲ期)，阴道分泌物及阴道出血消失。无效：乳房及阴道分泌物及阴道出血无明显变化。

2 两组临床疗效比较 治疗组 43 例中显效 26 例(60.5%)，有效 11 例(25.6%)，无效 6 例(14.0%)，总有效率为 86.0%；对照组 25 例中显效 10 例(40.0%)，有效 9 例(36.0%)，无效 6 例(24.0%)，总有效率为 76.0%，两组总有效率比较差异无显著性($\chi^2=0.52$，$P>0.05$)，说明抗早 2 号方和知柏地黄汤的临床疗效相似。

3 两组血清性激素水平的变化 见表 1。治疗前 FSH、LH、E_2 水平两组比较差异无显著性，治疗组治疗后血清 FSH、LH、E_2 水平较治疗前均显著下降($P<0.01$)；对照组治疗后 FSH、E_2 水平较治疗前显著下降($P<0.05$)，LH 治疗前后比较，差异无显著性。两组间治疗后 FSH、LH 水平比较差异有显著性($P<0.05$)。说明两药均能降低血清 FSH、E_2 水平，且治疗组对血清 FSH、LH 水平改善方面较对照组为优。

表 1 两组患儿治疗前后血清性激素的变化比较 (U/L，$\bar{x}\pm s$)

组别	例数		FSH	LH	E_2
治疗	30	治疗前	7.11±3.25	4.63±2.81	32.97±25.52
		治疗后	4.27±1.59**△	2.13±1.18**△	14.24±11.84**
对照	25	治疗前	7.12±3.59	3.66±2.18	32.79±30.00
		治疗后	5.79±3.35*	3.10±1.80	13.62±12.67*

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与对照组治疗后比较，△$P<0.05$

4 两组患儿治疗前后子宫、卵巢及骨龄的变化 见表 2。两组治疗前子宫容积均大于 2.5ml，卵巢容积均大于 1ml；治疗组用药后子宫容积、卵巢容积缩小，与治疗前比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。而对照组子宫、卵巢容积治疗前后比较差异无显著性。治疗后两组子宫、卵巢容积组间比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。说明治疗组在缩小增大的子宫、卵巢容积指标方面优于对照组。

两组患儿骨龄变化：治疗前两组骨龄均较年龄提

万方数据

前 1 年以上，治疗组治疗后 ΔBA/ΔCA 降低，与治疗前比较差异有显著性（$P < 0.01$）；而对照组治疗前后比较差异无显著性（$P > 0.05$）。治疗后两组间比较差异有显著性（$P < 0.05$），说明治疗组在减缓骨龄增长方面优于对照组。

表 2　两组患儿治疗前后子宫、卵巢容积和 ΔBA/ΔCA 比值变化比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	例数		子宫容积	卵巢容积	ΔBA/ΔCA
			(ml)		
治疗	30	治疗前	3.70 ± 1.81	1.76 ± 1.40	1.32 ± 0.18
		治疗后	2.47 ± 1.48 ** △	1.07 ± 0.80 * △△	0.66 ± 0.61 ** △△
对照	15	治疗前	3.21 ± 1.42	1.73 ± 0.67	1.20 ± 0.07
		治疗后	3.74 ± 1.71	2.20 ± 1.94	1.30 ± 0.67

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$，** $P < 0.01$；与对照组治疗后比较，△ $P < 0.05$，△△ $P < 0.01$

讨　论

近年来，国内中医学者对性早熟的辨治进行了多方研究，总结出性早熟的病机为阴虚火旺，肝郁化火，临床上治疗多采用滋阴降火和清肝泄火法。我们在临床中发现，许多性早熟患儿形体偏胖，饮食自倍，营养过剩，呈现痰湿体质，常表现为痰热互结征象。此类患儿单用滋阴降火或清肝泄火法治疗，疗效不甚理想，而加用化痰散结药物后，常有不意收获。

中医学认为脾为后天之本，主运化水谷，化生气血。小儿脾常不足，脾弱则内湿不运，聚湿成痰，躯脂满盈。常见乳中结核，形体肥胖，胃纳过佳，肢体困倦，舌苔厚腻。若脾运失健，水液不能布散而停滞体内，就可生痰。痰病无处不有，变化百端，痰聚肝经，出现乳房增大；痰凝气滞，则见乳房胀痛；气滞胸阳被遏，故有胸闷喜叹息。可见脾在性早熟的产生中有着举足轻重的作用，性早熟的病机除了肾阴不足，肝火上炎外，脾虚痰湿凝滞也是一个重要的方面。据此，在治疗上应采用健脾化痰散结合滋阴降火法治疗。抗早 2 号方以二陈汤为基本方加减而成，方中制半夏功善燥湿化痰，消痞散结，为治疗各种痰证要药；陈皮健脾行气，茯苓健脾渗湿，使湿去脾旺而痰无由生。知母、黄柏清泻肾中相火；山慈菇善能泻热散结，是一味散结消肿良药；辅以三棱、海藻、昆布，加强化痰散结作用；麦芽能消郁结痰涎；柴胡引诸药入肝经，甘草调和诸药，全方配伍，共奏化痰清热之功。方中甘草与海藻虽属“十八反”范畴，但现代临床有二者合用治疗甲状腺肿瘤的报道[5]，在本方中合用亦取其化痰散结作用。

本研究显示，抗早 2 号方的临床疗效达到 86.0%，能明显改善症状与体征，使增大的乳房缩小，对心烦易怒、大便干结、胸闷喜叹息等确有改善，并能降低血清 FSH、LH、E_2 水平。

子宫、卵巢作为促性腺激素的靶器官，当 FSH、LH 释放增加，并与靶腺受体结合，使女童子宫、卵巢容积增大。抗早 2 号方使 FSH、LH 水平下降，从而靶器官 E_2 释放减少，相应的子宫、卵巢容积缩小，因而在改善子宫、卵巢容积方面也有积极作用。

近年研究证实，小剂量雌激素可促进软骨细胞增长，大剂量则软骨细胞退化，促使骨骺软骨融合。Mac Gillivray MH 等提出对于青春发育期生长的加速，骨骺的融合，骨矿含量的增加，无论男女雌激素皆起主导作用[6]。血液循环中的雌激素主要是 E_2，降低血清 E_2 水平，可延缓骨骺的融合，使骨龄超前速度减慢。抗早 2 号方减缓骨龄增长的原因，可能就在于对血清 E_2 的降低作用。

综上所述，临床观察发现，对痰热互结型患儿用抗早 2 号方治疗优于知柏地黄汤，说明化痰散结与滋阴降火法并用治疗本型患儿，优于单用滋阴降火法，且无毒副反应发生。抗早 2 号方是治疗痰热互结型女童真性性早熟的一种有效方药，为临床治疗女童真性性早熟提供了新的治疗方法。

参 考 文 献

1 李永昶，颜　纯主编. 小儿内分泌学. 北京：人民卫生出版社，1991：184.

2 顾梯成，顾可钦，时毓民，等. 女童性早熟的研究. 中国中西医结合杂志 1999；19(3)：134—136.

3 吴瑞萍，胡亚美，江载芳主编. 诸福堂实用儿科学. 第 6 版. 北京：人民卫生出版社，1997：1930.

4 傅美娣，时毓民. “早熟Ⅱ号”治疗女童性早熟 50 例. 辽宁中医杂志 1996；23(9)：413—414.

5 王维群. 海藻甘草同用治愈瘰疬 30 例. 实用医学杂志 2000；16(8)：638.

6 MacGillivray MH，Morishima A，Conte F，et al. Pediatric endocrinology update (an overview). Horm Res 1998；49(Suppl 1)：2—8.

（收稿：2002－09－22　修回：2002－12－20）

万方数据