

· 临床论著 ·

滋阴泻火与益肾填精中药序贯治疗特发性
真性性早熟女性患儿临床观察

张亦群 蔡德培

摘要 目的 观察滋阴泻火与益肾填精中药对特发性真性性早熟女性患儿的青春发育进程及骨骼发育的影响。**方法** 将 54 例特发性真性性早熟 7~8 岁女性患儿随机分为中药组(27 例,滋阴泻火与益肾填精中药序贯治疗),西药组(27 例,甲地孕酮治疗)。另收取家长不愿进行任何治疗,仅愿意定期检查的 27 例特发性真性性早熟 7~8 岁女性患儿为观察组。中药组治疗第 1 阶段(治疗至年龄 10.5 岁)服用滋阴泻火方,第 2 阶段(年龄 10.5~11.5 岁)服用益肾填精方;西药组第 1 阶段服用甲地孕酮,第 2 阶段不服用药物。治疗前、治疗第 1 阶段及第 2 阶段,测定 3 组患儿的乳核单位、子宫卵巢容积、促性腺激素释放激素(GnRH)兴奋试验 LH 峰值、桡骨骨密度、血清骨钙素及计算骨龄差/年龄差,并进行最终身高预测。**结果** 治疗第 1 阶段:中药组乳核单位、子宫容积、LH 峰值下降,并低于同期的观察组($P<0.05$, $P<0.01$);骨龄差/年龄差、骨密度、骨钙素下降,并低于同期西药组和观察组($P<0.05$, $P<0.01$)。西药组乳核单位、子宫容积、LH 峰值下降,并低于同期观察组($P<0.05$, $P<0.01$);骨密度上升($P<0.05$)。观察组乳核单位、子宫容积、卵巢容积、骨密度上升($P<0.05$)。治疗第 2 阶段:中药组子宫容积增大,并高于同期西药组和观察组;乳核单位、卵巢容积、LH 峰值上升,并高于同期西药组;骨龄差/年龄差、骨密度、骨钙素上升,但仍低于同期西药组和观察组($P<0.05$, $P<0.01$);最终身高预测值增加,并高于同期西药组和观察组($P<0.01$)。西药组乳核单位、子宫容积、卵巢容积、LH 峰值低于同期观察组($P<0.05$, $P<0.01$);骨龄差/年龄差、骨密度、血清骨钙素均无下降。观察组骨密度上升($P<0.05$),最终身高的预测值下降($P<0.01$)。**结论** 滋阴泻火与益肾填精中药的序贯治疗方案能有效地调整性早熟儿童青春发育的进程,显著防止骨骼过早融合并改善最终身高。

关键词 特发性真性性早熟;中药序贯治疗;滋阴泻火;益肾填精;青春发育进程;骨骼发育

Nourishing Yin Purging Fire and Tonifying Shen Replenishing Essence Chinese Herbal Medicine Sequential Therapeutic Scheme for Idiopathic True Precocious Puberty Female Children Patients
ZHANG Yi-qun and CAI De-pei Department of Integrative Medicine, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai (201102)

ABSTRACT Objective To observe the effect of nourishing yin purging fire (NYPF) and tonifying Shen replenishing essence (TSRE) Chinese herbal medicine sequential therapeutic scheme on pubertal development and bone development of idiopathic true precocious puberty female children patients. **Methods** Totally 54 (7-8 years old) female children with idiopathic true precocious puberty were randomly assigned to the Chinese medicine (CM) group (treated with NYPF and TSRE Chinese herbal medicine sequential therapeutic scheme) and the Western medicine (WM) group (treated with megestrol acetate), 27 patients in each group. Besides, 27 (7-8 years old) female children patients with idiopathic true precocious puberty were enrolled as an observational group, and they would not receive any treatment. Patients in the CM group took NYPF Recipe in the 1st stage (starting treatment to 10.5 years old) and TSRE Recipe in the 2nd stage (10.5-11.5 years old) respectively. Those in the WM group took megestrol acetate in the 1st stage and no drugs in the 2nd stage. Unit of mammillary nucleus, the volumes of uterus and ovary were detected in the 3 groups before treatment at the 1st stage and the 2nd

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30371820)

作者单位:复旦大学附属儿科医院中西医结合科(上海 201102)

通讯作者:蔡德培, Tel: 021-64038640, E-mail: dp_cai@aliyun.com

DOI:10.7661/j.cjim.20171207.298

stage of treatment. GnRH stimulating tests were performed. Luteinizing hormone (LH) bone mineral density of radius and serum osteocalcin were determined. The ratio of bone age difference/age difference was calculated. The final height of these girls could be predicted. Results After treated with the 1st phase, unit of mammillary nucleus, the volume of uterus, LH peak value decreased in the CM group, lower than those of the observational group at the same time period ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The ratio of bone age difference/age difference, bone mineral density (BMD), serum osteocalcin decreased in the CM group, lower than those of the observational group and the WM group at the same time period ($P < 0.05$, $P < 0.01$). As for the WM group: After treated with the 1st phase, unit of mammillary nucleus, the volume of uterus, LH peak value decreased in the WM group, lower than those of the observational group at the same time period ($P < 0.05$, $P < 0.01$); BMD increased ($P < 0.05$). Unit of mammillary nucleus, the volume of uterus, the volume of ovary, BMD increased in the observational group ($P < 0.05$). After treated with the 2nd phase in CM group, the volume of uterus was enlarged, higher than that of the observational group and the WM group at the same time period. Unit of mammillary nucleus, the volume of ovary, LH peak value increased in the CM group, higher than those of the WM group at the same time period. The ratio of bone age difference/age difference, BMD, serum osteocalcin increased in the CM group, but still lower than those of the observational group and the WM group at the same time period ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The predicted final height increased after treated by NYPF and TSRE Chinese herbal medicine sequential therapeutic scheme, higher than that of WM group and the observational group as the same time period ($P < 0.01$). Unit of mammillary nucleus, the volume of ovary, the volume of uterus, LH peak value were lower in the WM group than in the observational group at the same time period ($P < 0.05$, $P < 0.01$). But the ratio of bone age difference/age difference, BMD, and serum osteocalcin didn't decrease. BMD increased ($P < 0.05$) and the predicted final height decreased in the observational group. Conclusion NYPF and TSRE Chinese herbal medicine sequential therapeutic scheme could effectively modulate the course of pubertal development, significantly prevent premature epiphyseal fusion and improve final height of idiopathic true precocious puberty female children patients.

KEYWORDS precocious puberty; Chinese herbal medicine sequential therapeutic scheme; nourishing yin purging fire; tonifying Shen replenishing essence; course of pubertal development; skeletal development

特发性真性性早熟临床表现为第二性征提早出现、骨骼生长加速、骨骺提前融合,造成成年后身材矮小,其发病率逐年升高。本院近 20 余年来对儿童特发性真性性早熟的发病规律、诊断及治疗进行了系统研究,制定了一套调整其青春发育进程的中药治疗方案,包括在起病时诱导其缓解,缓解后巩固并维持疗效,到达正常青春年龄时,则促使其更好地青春发育^[1]。本研究采用滋阴泻火与益肾填精中药序贯治疗特发性真性性早熟女性患儿 27 例,结果提示中药序贯治疗能有效地调整性早熟女童青春发育的进程并显著地改善其骨骼发育。现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 特发性真性性早熟参照中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组 2007 年修订的《中枢性(真性)性早熟诊治指南》^[2] 诊断标准制定。女童 8 岁前第二性征提前出现;血清促性腺激素水平升高达

青春期水平。第二性征已达青春中期者,血清黄体生成素(LH)基础值 > 5.0 IU/L(免疫测定法);或者行促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验:用放射免疫法测定时,LH 峰值 > 12.0 IU/L(女童)、LH 峰值/FSH 峰值 > 0.6 ;用免疫化学发光法(ICMA)测定时,LH 峰值 > 5.0 IU/L;性腺增大:女童 B 超卵巢容积 > 1 mL,并可见多个直径 > 4 mm 的卵泡;同时可伴有线性生长加速、骨龄超越年龄 1 年或 1 年以上、血清性激素水平升高至青春期水平。无器质性病变^[2]。

2 纳入、排除标准 纳入标准:符合中枢性(真性)性早熟的西医诊断标准;7 ~ 8 岁女童;病程 < 1 年;既往未接受过性激素类、GnRHa 类药物治疗和性早熟的中药治疗;自愿签署知情同意书。排除标准:(1)B 超显示卵巢肿瘤、肾上腺疾患等致假性性早熟;(2)因摄入含性激素的药物或食物所致假性性早熟;(3)头颅 CT、MRI 排除颅内疾病;(4)单纯乳房早发育者及不典型病例;(5)多发性骨纤维发育不良伴性

早熟。

3 一般资料 样本数估算:设定 $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$,以子宫容积作为指标,计算 $\delta/S=0.9$,查表得出所需每组样本数为 27,共需样本数 81 例。81 例特发性真性性早熟女性患儿均为 2010 年 7—12 月就诊于复旦大学附属儿科医院中西医结合性早熟专科门诊患儿,定期随访到 2015 年 12 月。采用随机数字表法分为中药组(27 例)和西药组(27 例)。选取患儿家长拒绝采用任何治疗方案、仅愿意定期进行各项指标观察和监测的特发性真性性早熟女性患儿 27 例,作为观察组。中药组 27 例,平均年龄(7.8 ± 0.5)岁,病程 3~9 个月,平均(6.1 ± 2.6)个月;病情程度(按乳房 Tanner 分期^[3]):Ⅱ期(轻度)7 例,Ⅲ期(中度)12 例,Ⅳ期(重度)6 例,Ⅴ期(特重度)2 例。西药组 27 例,平均年龄(7.7 ± 0.6)岁,病程 3~9 个月,平均(6.0 ± 2.9)个月;病情程度(按乳房 Tanner 分期^[3]):Ⅱ期(轻度)8 例,Ⅲ期(中度)12 例,Ⅳ期(重度)5 例,Ⅴ期(特重度)2 例。观察组 27 例,平均年龄(7.7 ± 0.5)岁,病程 3~9 个月,平均病程(6.1 ± 2.5)个月;病情严重程度(按乳房 Tanner 分期^[3]):Ⅱ期(轻度)7 例,Ⅲ期(中度)12 例,Ⅳ期(重度)7 例,Ⅴ期(特重度)1 例。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经复旦大学附属儿科医院伦理委员会审核通过(复儿伦审 096 号)。

4 治疗方法 根据中国女孩平均初潮年龄为 12.27 岁^[4],第 1 阶段治疗至 10.5 岁;第 2 阶段治疗至 11.5 岁。

4.1 中药组 序贯治疗两个阶段。第 1 阶段:服用滋肾阴泻火中药方,主要药物组成:生地 15 g 炙龟甲粉 6 g 黄柏 12 g 知母 12 g 玄参 9 g 牡丹皮 9 g 泽泻 9 g 龙胆草 6 g。疗程为 2.5~3.2 年,平均为(2.8 ± 0.3)年。第 2 阶段:改用益肾填精中药方,主要药物组成:熟地 15 g 龟板胶 9 g 仙灵脾 12 g 鹿角胶 9 g 菟丝子 9 g 山茱萸 9 g 当归 9 g 枸杞子 12 g。疗程为 1 年。所用中药方剂均由本院中药制剂室制成浓缩合剂,含生药 1.5 g/mL,每日 90 mL,分 3 次服。

4.2 西药组 第 1 阶段:服用甲地孕酮(上海信谊药厂生产,每片 1 mg) 6~8 mg/日,病情缓解后,酌情减量至 3~4 mg/日^[5],巩固维持至 10.5 岁。疗程为(2.0~2.5)年,平均为(2.2 ± 0.3)年。第 2 阶段停药后继续随访至 11.5 岁。

4.3 观察组 根据家属意愿,不采用药物治疗,

定期随访其病情变化至 11.5 岁。

5 观察指标及方法 在患儿治疗前、治疗第 1 阶段及第 2 阶段分别测定 1 次。

5.1 乳腺组织测量及最终身高预测 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 1 次。每 3 个月测量身高 1 次,并计算年身高增长值。最终身高预测按 Bayley-Pinneau 方法^[6]。于治疗前及治疗第 2 阶段(11.5 岁)分别预测。

5.2 LH 峰值及血清骨钙素测定 促性腺激素释放激素(GnRH)兴奋试验,GnRH(戈那瑞林)2.5 μ g/kg 静脉注射,于 0、30、60、90 min 分别取血测定 LH 含量^[2],记录 LH 峰值。血清骨钙素(BGP)含量测定采用放射免疫分析法,试剂盒购自中国原子能科学研究所,批内 CV% ≤ 5 ,批间 CV% ≤ 10 。具体操作按药盒说明书。

5.3 子宫、卵巢容积测定 以 SEQUOIA512 型二维超声诊断仪测量子宫体、卵巢的长、宽、厚径,按椭球体积公式($\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚}$)计算子宫体、卵巢容积^[7]。

5.4 骨龄测算和骨龄差的计算 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 TW₂ 方法测算骨龄^[8]。根据 3 次测算的骨龄,计算骨龄差/年龄差($\Delta \text{BA}/\Delta \text{CA}$)。治疗前 $\Delta \text{BA}/\Delta \text{CA}$ 值=初诊时骨龄/初诊时实足年龄;治疗阶段前后 $\Delta \text{BA}/\Delta \text{CA}$ 值=治疗阶段前后骨龄差值/治疗阶段前后实足年龄差值^[9]。

5.5 骨密度测定 采用 SPA-4 型骨矿测定仪,以²⁴¹Am 为放射源,测量部位为右侧桡骨中、下 1/3 交界处。

6 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后的差异采用自身比较的 t 检验,各组间差异采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组治疗前后乳核单位及最终身高预测值比较(表 1) 治疗第 1 阶段,中药组和西药组,与本组治疗前及观察组同期比较,乳核单位均降低,观察组与本组治疗前比较乳核单位升高($P<0.01$)。治疗第 2 阶段,中药组与本组第 1 阶段比较,乳核单位升高($P<0.01$),西药组,与中药组和观察组同期比较降低($P<0.01$),中药组与观察组同期比较,差异无统计学意义($P>0.05$);最终身高预测值,中药组与本组治疗前及

西药组和观察组同期比较升高($P < 0.01$);观察组较本组治疗前降低($P < 0.01$)。

表 1 各组治疗前后乳核单位及最终身高预测值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	乳核单位 (cm^2)	最终身高 预测值(cm)
中药	27	治疗前	11.4 ± 1.0	153.5 ± 3.6
		治疗第 1 阶段	$3.5 \pm 0.7^* \blacktriangle$	—
		治疗第 2 阶段	$17.2 \pm 2.1^{\Delta\bigcirc}$	$158.6 \pm 4.3^* \blacktriangle\bigcirc$
西药	27	治疗前	11.2 ± 0.8	152.8 ± 3.8
		治疗第 1 阶段	$3.4 \pm 0.6^* \blacktriangle$	—
		治疗第 2 阶段	$5.6 \pm 0.7^{\Delta}$	151.3 ± 3.4
观察	27	治疗前	10.5 ± 0.3	154.1 ± 4.5
		治疗第 1 阶段	$14.2 \pm 0.6^*$	—
		治疗第 2 阶段	16.0 ± 1.9	$149.7 \pm 4.7^*$

注:与本组治疗前比较, $^*P < 0.01$;与本组治疗第 1 阶段比较, $^{\Delta}P < 0.01$;与观察组同期比较, $^{\blacktriangle}P < 0.01$;与西药组同期比较, $^{\bigcirc}P < 0.01$

2 各组治疗前后子宫、卵巢容积及 GnRH 兴奋试验中 LH 峰值比较(表 2) 治疗第 1 阶段,中药组和西药组,与本组治疗前比较子宫容积减小($P < 0.05$),LH 峰值降低($P < 0.01$);观察组子宫、卵巢容积与本组治疗前比较,均有增大($P < 0.05$);中药组和西药组的子宫、卵巢容积,LH 峰值,与观察组同期比较均有减小($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗第 2 阶段,中药组与本组第 1 阶段比较,子宫、卵巢容积增大,LH 峰

值升高($P < 0.01$, $P < 0.05$);中药组子宫容积大于同期观察组($P < 0.05$),西药组与本组治疗第一阶段比较,子宫容积增大($P < 0.05$),但与中药组和观察组同期比较 3 项指标均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 各组治疗前后 $\Delta\text{BA}/\Delta\text{CA}$ 、骨密度及 BGP 结果比较(表 3) 治疗第 1 阶段,中药组与本组治疗前及西药组、观察组同期比较, $\Delta\text{BA}/\Delta\text{CA}$ 、骨密度、BGP 均有下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);西药组、观察组与本组治疗前比较,骨密度均有上升($P < 0.05$)。西药组与观察组同期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第 2 阶段,中药组与本组第 1 阶段比较, $\Delta\text{BA}/\Delta\text{CA}$ 、骨密度、BGP 均有上升($P < 0.05$),西药组、观察组与本组第 1 阶段比较,骨密度上升($P < 0.05$),中药组 $\Delta\text{BA}/\Delta\text{CA}$ 、骨密度、BGP 仍低于同期的西药组和观察组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

讨 论

特发性真性性早熟治疗的目的以改善患儿的成年期身高为核心^[2]。中医学认为“肾藏精主生殖”,小儿系“稚阴稚阳”之体,“阴虚火旺”是本病发病的重要基础^[10]。本研究早期选用滋阴泻火的生地、炙龟甲粉、黄柏、知母、玄参,以滋补肾阴,潜阳制火;又因“肝肾同源”,佐以清肝泻火的龙胆草、牡丹皮、泽泻。有研究发

表 2 各组治疗前后子宫、卵巢容积及 GnRH 兴奋试验中 LH 峰值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	子宫容积(mL)	卵巢容积(mL)	LH 峰值(IU/L)
中药	27	治疗前	4.0 ± 0.5	1.6 ± 0.1	45.5 ± 6.6
		治疗第 1 阶段	$2.6 \pm 0.4^* \blacktriangle$	$1.2 \pm 0.1^{\Delta}$	$15.7 \pm 2.5^* \blacktriangle\blacktriangle$
		治疗第 2 阶段	$15.3 \pm 2.0^{\Delta\Delta\bigcirc\bigcirc}$	$2.8 \pm 0.6^{\Delta\bigcirc}$	$48.8 \pm 8.3^{\Delta\Delta\bigcirc\bigcirc}$
西药	27	治疗前	4.0 ± 0.6	1.7 ± 0.2	48.5 ± 5.2
		治疗第 1 阶段	$2.5 \pm 0.5^* \blacktriangle$	$1.2 \pm 0.2^{\Delta}$	$12.2 \pm 1.3^* \blacktriangle\blacktriangle$
		治疗第 2 阶段	$4.5 \pm 0.8^{\Delta}$	$0.9 \pm 0.4^{\Delta}$	$18.7 \pm 2.4^{\Delta\blacktriangle}$
观察	27	治疗前	3.8 ± 0.4	1.8 ± 0.2	46.2 ± 6.3
		治疗第 1 阶段	$5.3 \pm 0.5^*$	$2.5 \pm 0.3^*$	47.4 ± 5.6
		治疗第 2 阶段	8.6 ± 0.7	2.8 ± 0.5	44.6 ± 5.9

注:与本组治疗前比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$;与本组治疗第 1 阶段比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$;与观察组同期比较, $^{\blacktriangle}P < 0.05$, $^{\blacktriangle\blacktriangle}P < 0.01$;与西药组同期比较, $^{\bigcirc}P < 0.05$, $^{\bigcirc\bigcirc}P < 0.01$

表 3 各组在治疗前后 $\Delta\text{BA}/\Delta\text{CA}$ 、骨密度及 BGP 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	$\Delta\text{BA}/\Delta\text{CA}$	骨密度(g/cm^2)	BGP(g/L)
中药	27	治疗前	1.35 ± 0.09	0.537 ± 0.067	16.85 ± 3.16
		治疗第 1 阶段	$0.65 \pm 0.05^* \blacktriangle\blacktriangle\bigcirc\bigcirc$	$0.517 \pm 0.056^* \blacktriangle\bigcirc$	$10.06 \pm 3.37^* \blacktriangle\blacktriangle\bigcirc\bigcirc$
		治疗第 2 阶段	$1.00 \pm 0.06^{\Delta\bigcirc\bigcirc}$	$0.533 \pm 0.062^{\Delta\bigcirc}$	$12.17 \pm 3.51^{\Delta\blacktriangle\bigcirc\bigcirc}$
西药	27	治疗前	1.37 ± 0.04	0.524 ± 0.076	16.12 ± 4.06
		治疗第 1 阶段	1.43 ± 0.06	$0.547 \pm 0.064^*$	17.45 ± 3.95
		治疗第 2 阶段	1.46 ± 0.05	$0.602 \pm 0.053^{\Delta}$	18.64 ± 4.12
观察	27	治疗前	1.38 ± 0.07	0.532 ± 0.047	15.92 ± 4.37
		治疗第 1 阶段	1.54 ± 0.06	$0.566 \pm 0.062^*$	17.83 ± 4.12
		治疗第 2 阶段	1.58 ± 0.07	$0.617 \pm 0.071^{\Delta}$	19.31 ± 5.03

注:与本组治疗前比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$;与本组治疗第 1 阶段比较, $^{\Delta}P < 0.05$;与观察组同期比较, $^{\blacktriangle}P < 0.05$, $^{\blacktriangle\blacktriangle}P < 0.01$;与西药组同期比较, $^{\bigcirc}P < 0.05$, $^{\bigcirc\bigcirc}P < 0.01$

现滋阴泻火中药可使兴奋性氨基酸递质(门冬氨酸和谷氨酸)的释放明显减少而抑制性氨基酸递质(γ 氨基丁酸)及 β -内啡肽的释放则明显增加,从而抑制下丘脑 GnRH 神经元的功能活动,使 GnRH 的分泌减少^[11]。滋阴泻火中药还可通过调节生长板雌激素受体 α (ER α)和胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)的表达,对骨骼的发育和成熟发挥调节作用^[12]。在青春发育期,选用益肾填精的熟地、龟版胶、鹿角胶、仙灵脾,佐以菟丝子、山茱萸、当归、枸杞子养血补血、滋补肝肾,诸药合用滋阴壮阳、补肾填精益髓。现代药理学研究显示,补肾中药不仅能改善内分泌调节功能,提高垂体对下丘脑的反应,促卵泡发育成熟,同时还可以改善机体的免疫功能,参与调整生殖内分泌免疫调节网络,降低免疫损伤作用,从而改善卵巢的内分泌功能^[13]。

骨龄是根据骨化中心的发育程度测算,代表骨骼的成熟程度。当 $\Delta BA/\Delta CA > 1$,表明骨龄提前,骨骼成熟加速; $\Delta BA/\Delta CA < 1$,表明骨龄提前程度好转,骨骼成熟延缓。骨密度是骨盐沉积状况的一种定量指标,在儿童期及青春期能够比较正确的反映骨骼发育及成熟状态,正常儿童的骨密度随年龄而增长,在青春期生长突增阶段显著增高,出现生长速率的峰值,性激素可促使身体骨矿含量的增加^[14]。BGP 具有促进骨组织矿物质沉积的正常钙化过程,促进骨基质的成熟,通过血清 BGP 的测定可了解成骨细胞,特别是新形成的成骨细胞的功能活动状态。

临床观察结果显示,滋阴泻火中药能使患儿 GnRH 兴奋试验的 LH 峰值下降,下丘脑-垂体-卵巢轴功能亢进的程度显著好转,子宫、卵巢容积明显减少,增大的乳房缩小,第二性征显著消退。可使 BGP、骨密度下降,明显抑制其成骨细胞过度亢进的功能活动;并使 $\Delta BA/\Delta CA$ 下降,减慢骨骼发育、延缓骨骼成熟,防止骨骺过早融合,使最终身高的预测值增加。益肾填精中药则使患儿 GnRH 兴奋试验的 LH 峰值上升,血清骨钙素上升,促使患儿的下丘脑-垂体-卵巢轴及成骨细胞的功能活动重新活跃;子宫卵巢增大,第二性征再现,促进患儿更好地发育。

因目前采用治疗性早熟的促性腺激素释放激素类似剂(GnRH agonist)价格昂贵,非一般国内家庭所能承受,故选用甲地孕酮为西药组治疗用药。临床观察发现服用甲地孕酮,对患儿下丘脑-垂体-卵巢轴及内生殖器官发育提前的控制比较显著,但不能延缓骨骼的成熟,故对骨骼发育无明显的改善作用。未采取治疗的观察组性发育及骨骼发育的指标均进行性加剧,不能自行

缓解。综上所述,滋阴泻火与益肾填精中药序贯治疗女性特发性真性性早熟,可调整患儿青春发育进程及防止骨骺过早融合并改善最终身高。鉴于性早熟的患儿需从发病时起一直持续治疗、关注到正常青春期的年龄,正常的月经来潮,故疗程可长达数年,这对评估青少年青春发育期的身心健康具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Cai DP, Ji ZY, Chen BY, et al. Pathogenetic regularity of female precocious puberty and the mechanism of therapy with TCM [J]. Chin J Integr Med, 2001, 7 (2): 132-134.
- [2] 中华医学会儿科学分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.
- [3] Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls [J]. Arch Dis Child, 1969, 44 (235): 291-303.
- [4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组青春发育调查协作组. 中国九大城市女孩第二性征发育和初潮年龄调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(8): 669-675.
- [5] Cai DP, Ji ZY, Shi YM. Research on treatment of female idiopathic precocious puberty with combined traditional Chinese medicine and Megestrol Acetate [J]. Chin J Integr Med, 1998, 4(4): 267-271.
- [6] Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards [J]. Pediatrics, 1952, 40(4): 423-441.
- [7] 郑媛媛, 裴五四. 超声对特发性性早熟女童治疗前后子宫卵巢的评估[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(2): 269-270.
- [8] Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW₂ method) [M]. 2nd ed. London: Academic Press, 1983: 1-99.
- [9] Comite F, Cassorla F, Barnes KM, et al. Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty. Long-term effect on somatic growth, bone maturation, and predicted height [J]. JAMA, 1986, 255(19): 2613-2616.
- [10] 蔡德培, 时毓民. 性早熟女童阴虚火旺证本质的探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 1991, 11(7): 397-399.
- [11] 蔡德培, 陈伯英, 庄振杰. 滋阴泻火中药对下丘脑 GnRH 的合成、分泌及其调节机制的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(8): 592-595.
- [12] 芦军萍, 蔡德培. 滋阴泻火中药对雌性青春期中大鼠生长板 ER α 、IGF-1 R 及 EGFR 基因表达和蛋白合成的调节作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(8): 721-724.
- [13] 蔡立荣, 李大金, 孙晓溪, 等. 补肾活血方对小鼠实验性卵巢早衰防治作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(2): 126-129.
- [14] Rico H, Revilla M, Villa LF, et al. Body composition in children and Tanner's stage. A study with dual-energy X-ray absorption [J]. Metabolism, 1993, 42 (8): 967-970.

(收稿: 2016-06-01 修回: 2017-11-20)

责任编辑: 李焕荣
英文责编: 张晶晶