

· 临床论著 ·

女童特发性中枢性性早熟中医证素特点研究

杨文庆¹ 李淑闽¹ 林 甦¹ 杨朝阳² 宋丽珍² 何艳艳¹

摘要 目的 探讨女童特发性中枢性性早熟(ICPP)的中医证素特征。**方法** 对确诊的 61 例女童特发性中枢性性早熟患儿,采用证素辨证和积分方法,提取病位、病性证素,对其进行统计分析。**结果** ICPP 的病位证素为肾、肝,与脾、心、肺的差异有统计学意义($P < 0.05$)。病性证素为阴虚、热、湿、痰,阴虚、热积分高于湿、痰($P < 0.05$)。促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验后 LH 峰值/FSH 峰值与肾证素积分呈正相关($OR = 7.922, P < 0.05$)。**结论** 女童 ICPP 阴虚火旺最多见,可兼夹痰湿,病位主要在肝肾。

关键词 性早熟; 中医证素; 中医辨证

Study on TCM Syndrome Elements of Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls YANG Wen-qing¹, LI Shu-min¹, LIN Su¹, YANG Zhao-yang², SONG Li-zhen², and HE Yan-yan¹ 1 Department of Pediatrics, the Second Affiliated People's Hospital of Fujian University of TCM, Fuzhou (350003); 2 Research Base of TCM Syndromes, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (350122)

ABSTRACT Objective To study the features of TCM syndrome elements of idiopathic central precocious puberty in girls. **Methods** Totally 61 patients with idiopathic central precocious puberty in girls were observed by syndrome elements differentiation and integral methods. The syndrome elements of the location and the nature of disease were extracted and analyzed to explore the TCM pathology characteristics of the disease. **Results** The statistical results of syndrome elements of the disease location showed the frequency of Shen and Gan was significantly higher than that of Pi, Xin and Fei respectively ($P < 0.05$). The syndrome elements of the disease nature were yin deficiency, heat, dampness and phlegm. The results of syndrome elements of the disease nature showed the frequency of yin deficiency, heat was significantly higher than that of phlegm, dampness respectively ($P < 0.05$). The LH/FSH ratio during the GnRH provocative test was positively correlated with syndrome element of kidney ($OR = 7.922, P < 0.05$). **Conclusion** Yin deficiency and fire excess which might complicated with dampness and phlegm may be regarded as the essential pathogenesis of ICPP in girl, disease is positioned mainly on Shen and Gan.

KEYWORDS precocity puberty; syndrome elements of Chinese medicine; syndrome differentiation

性早熟(precocious puberty, PP)是指女童在 8 岁前,男童在 9 岁前出现内外生殖器快速发育及第二性征呈现的发育异常性疾病。临床上性早熟以女孩多见,女孩中枢性性早熟约 80%~90% 为特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)^[1]。性早熟患儿骨骼生长加速,骨骺提前闭合,从而影响其最终身高;另外,性早熟女孩乳房早发育、

初潮早现,还可导致自卑、抑郁、社交退缩等一系列心理行为问题^[2]。对 ICPP 的治疗,临床上,出于对促性腺激素释放激素类似物昂贵费用及潜在的近远期不良反应的担忧,许多家长常放弃选择西药治疗。对于病情比较轻、处于早中期的性早熟患儿的治疗,中医药有独特的优势。有临床报道中医治疗性早熟疗效肯定,不良反应少,价格低廉^[3]。但中医学对性早熟的研究临床分型主观性大,不规范、不统一,使各资料之间缺乏可比性,影响了疗效的可信度。本文采集 61 例女童 ICPP 患儿的四诊信息,采用证素辨证的方法对女童性早熟进行研究,探讨本病证素的分布规律,有助于为中医药辨证治疗小儿性早熟提供客观依据,建立最适合病情的用药方案。

基金项目:福建省自然科学基金资助项目(No. 2016J01565)

作者单位: 1. 福建中医药大学附属第二人民医院儿科(福州 350003); 2. 福建中医药大学中医证研究基地(福州 350122)

通讯作者: 杨文庆, Tel: 0591-87878107, E-mail: 1484870020@qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191022.225

资料与方法

1 诊断标准 女童特发性中枢性性早熟诊断标准^[1]: (1) 8 岁以前出现乳房发育; (2) 促性腺激素释放激素 (gonadotropin releasing hormone, GnRH) 实验: 黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 峰值女孩 > 5.0 IU/L (免疫化学发光法), 且 LH 峰值/卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 峰值 > 0.6 ; (3) 性腺增大: B 超下见卵巢容积 > 1 mL, 并可见多个直径 > 4 mm 的卵泡; (4) 线性生长加速; (5) 骨龄超越年龄 1 年或 1 年以上; (6) 血清性激素水平升高至青春期水平。

2 纳入标准 (1) 符合女童特发性中枢性性早熟诊断标准; (2) 未进行中西医干预; (3) 监护人签署知情同意书。

3 排除标准 前期曾给予中西医治疗的 ICPP 患儿; 中枢神经系统器质性病变所导致的中枢性性早熟; 异性性早熟。

4 一般资料 选取 2016 年 5 月—2018 年 12 月在福建中医药大学附属第二人民医院儿科生长发育专科门诊就诊的特发性中枢性性早熟女童 61 例, 年龄 4~9 岁, 平均 (7.19 ± 1.24) 岁。骨龄 (8.97 ± 0.72) 岁, GnRH 激发试验后 LH 峰值 (7.91 ± 0.56) U/L, LH 峰值/FSH 峰值为 0.76 ± 0.20 , 左卵巢容积 (2.33 ± 0.43) cm³, 右卵巢容积 (2.34 ± 0.41) cm³, 子宫体长度 (3.3 ± 0.9) cm, 乳房 Tanner 分期 II 期 51 例, II 期 10 例。上述卵巢容积按椭球体计算公式 $= (\pi/6) \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{深}$ 。本研究已通过福建中医药大学附属第二人民医院伦理委员会审查 (No. 2016-KL001-37)。

5 方法

5.1 GnRH 激发试验 以注射用戈那瑞林 (马鞍山丰原制药有限公司, 生产批号: 1512241) 2.5 μg/kg (最大剂量 100 μg) 静脉注射, 于注射后 30、60 min 用化学发光法测定血清 LH 和 FSH 水平。

5.2 骨龄的评估方法 用《中国人手腕骨发育标准 CHN 法》^[4] 进行骨龄测评。

5.3 四诊信息的采集及质量控制

5.3.1 四诊信息采集 在文献调查研究、专家组讨论的基础上, 以《中医主症鉴别诊断学》“600 常见症状的辨证意义”为依据^[5], 然后参照国际通用调查表的设计, 制定全面、规范的四诊资料规范化采集量表。包括性别、年龄、症状、体征、舌脉及专科情况, 细分四诊证候 617 项条目。调查实施前为确保调查资

料的可靠性和准确性, 对参与病例采集的科研人员进行培训, 要求其能够熟练掌握填表操作说明以及采集表中各条目及选项的含义等。在患儿家长知情并获得同意的基础上, 由经过培训的研究人员按统一的标准进行四诊信息的现场采集并填写。被试者及家长回答问题, 研究人员完成采集表后由负责人逐项审核, 核对采集表中填写的内容是否完整及符合逻辑, 完善填写不完整的项目, 并剔除不合格的采集表。

5.3.2 质量控制 对四诊信息采集量表的信度和效度进行评价。在本科室及课题组内部 10 位专家测试四诊信息采集量表的信度和效度, 信度采用 α 信度系数, 测试结果为 0.850; 内容效度指标 (content validity indicator, CVI) 为 0.896。表明四诊信息采集量表具有良好的信度与效度。

5.4 证素辨证 采用证素辨证方法^[6], 以各症状要素积分和阈值法确定证候及各个证素的权重。各证素的诊断确定, 以 100 作为通用阈值。各症状对各证素贡献度之和达到或超过 100 时, 即可诊断为证素。每一症状的轻重, 以中等程度为准, 若该症状重时, 其定量诊断值乘 1.5, 若该症状轻时, 乘 0.7。辨证时, 先分别将患者的症状, 按提示的辨证要素进行累加, 取超过 100 阈值的项目作为辨证诊断, 最后将诊断结果有机结合, 从而构成完整的证名诊断。积分 < 70 , 归为 0 级, 说明该证素的诊断不能成立; $70 \leq \text{积分} < 100$, 归为 1 级, 说明存在轻度该证素病变; $100 \leq \text{积分} < 150$, 归为 2 级, 说明存在明显证素病变, 积分 ≥ 150 , 归为 3 级, 说明存在严重的病变。临床出现的兼夹证分别计入不同证素, 如既有阴虚又有痰湿分别计入阴虚的证素和痰湿的证素。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。数据计量资料符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的用 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用非参数检验 $kruskal-wallis$ 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验; 雌二醇 (E_2)、GnRH 激发后 LH 峰值、激发后 LH 峰值/FSH 峰值比值等与证素的相关性分析采用 Logistic 逐步回归分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 女童 ICPP 五脏证素积分分布特征 (表 1) 病位证素频数从高到低依次为肾、肝、脾、肺、心。其中, 证素积分中位数在 70 以上的只有肾与肝。肾与脾、肾与肺、肾与心、肝与脾、肝与肺、肝与心证素积分差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肝与肾的证素积分

差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患儿的心、肺证素积分均 < 70 分。

表 1 女童 ICPP 五脏证素积分

证素	频数	积分
肾 [$M(P_{25}, P_{75})$]	55	75.68(14.98, 162.60)
肝 [$M(P_{25}, P_{75})$]	45	70.50(35.95, 105.60)
脾 [$M(P_{25}, P_{75})$]	41	32.55(22.47, 66.01)
肺 [$M(P_{25}, P_{75})$]	37	17.97(14.98, 32.95)
心($\bar{x} \pm s$)	23	31.08 $\pm$ 13.46

2 女童 ICPP 病性证素积分分布特征(表 2)

病性证素成立(证素积分 1 级以上)的有热、痰、湿、阴虚,证素积分从高到低依次为阴虚、热、湿、痰。其中痰与热、痰与阴虚、湿与热、湿与阴虚、阴虚与热证素积分差异有统计学意义($P < 0.05$)。痰与湿之间证素积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 女童 ICPP 病性证素分布

证素	频数	积分
热($\bar{x} \pm s$)	51	112.32 $\pm$ 48.90
痰($\bar{x} \pm s$)	23	71.85 $\pm$ 44.21
湿 [$M(P_{25}, P_{75})$]	23	75.82(15.98, 134.8)
阴虚($\bar{x} \pm s$)	54	151.38 $\pm$ 73.34

3 女童 ICPP 中医证素与 E_2 等临床指标相关性分析 以证素肝、肾、热、痰、湿、阴虚为因变量,临床指标 E_2 、子宫体长度、卵巢体积、GnRH 激发后 LH 值、GnRH 激发后 LH/FSH 比值为自变量,进行 Logistic 逐步回归分析。结果显示, GnRH 激发后 LH 峰值/FSH 峰值与肾证素积分呈正相关($P < 0.05$), OR 值分别为 7.922(95%CI 1.19 – 330.65)。其他的临床指标与证素之间不存在相关关系(P 均 > 0.05)。

4 女童 ICPP 中医证素兼杂证及其他情况 本研究显示,23 例痰湿证素成立的患儿,其同时存在阴虚、热证素。有 7 例患儿所有证素积分均 < 70 分,无有意义的中医学病理变化。

讨 论

中医学中并无性早熟的病名。中国古代医学典籍中也无性早熟的明确记载。目前各医家对性早熟的中医辨证多来自临床经验,缺乏统一的客观指标和辨证诊断标准。即便相关指南及教材关于性早熟的辨证分型也不一致。《中医儿科常见病诊疗指南·性早熟》^[7]把性早熟分为阴虚火旺及肝郁化火两型,外加湿热内蕴为兼证;而第九版的《中医儿科学》^[8]把性早熟分为阴虚火旺、肝郁化火、痰湿壅滞 3 型;第九版的

《中西医结合儿科学》^[9]则分阴虚火旺、肝郁化火两型。

“证素辨证”是朱文锋教授创立的新的辨证体系和方法^[4]。“证素”是通过错综复杂的临床症状体征等证候信息进行辨识确定辨证的基本要素病性与病位。证素是辨证的关键。应用证素辨识原理与方法可将常见症状对各证素确立的贡献度进行了量化,从而实现各证素诊断的量化,可准确地反映临床证候的主次轻重、兼夹错杂关系。本研究采用证素辨证方法显示女童特发性中枢性早熟的病位证素是肝、肾。《素问·上古天真论》指出:“女子七岁,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,故有子”,“丈夫八岁,肾气实,发长齿更;二八肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子”。说明“肾”与人体的生殖机能的成熟有着密切的关系。同时,乳房、阴部皆属足厥阴肝经所过,故人体的正常发育、性腺的成熟和“天癸”的期至,与肝肾功能有关。

本研究显示女童特发性中枢性早熟的病性证素是阴虚、热为主,痰、湿次之。朱丹溪《相火论》云:“(相火)见于人者寄于肝肾二部,肝属木,而肾属水也。肝肾同居下焦,内寄相火,相火源于命门。”小儿肾常虚,在致病因素作用下,易出现肾阴不足,不能制阳,相火偏亢则天癸早至,而出现性早熟。黄蓉等^[10]分析 1981—2010 年近 30 年来有关中医治疗性早熟的文献,进行定量统计,发现性早熟的证型以阴虚火旺型多见(占纳入文献的 48%),肝郁化火型占 17.33%,脾胃湿热占 5.33%,另外阴虚火旺证合并肝郁化火或脾胃湿热证占 29.33%。薛媛媛等^[11]尝试运用模糊数学方法进行指标量化分型判断,显示性早熟的临床辨证分型以阴虚火旺为兼肝郁化火所占比例最高,为 43.81%,单纯阴虚火旺仅占 13.33%,其余为阴虚火旺为主兼湿热内蕴或阴虚火旺为主同时兼肝郁化火、湿热内蕴。本研究首次应用证素辨识反映性早熟患儿临床证候的主次轻重、兼夹错杂关系研究显示大多数患儿均有阴虚火旺之表现,这与上述文献报道及相关研究一致。本人前期采用德尔菲(Delphi)通过调查问卷的形式对全国范围的来自 13 省市的 31 名中医儿科专家有关性早熟的中医诊疗问题进行调查^[12],结果显示性早熟的中医证候分类以阴虚火旺证型的均数 $\bar{x}$ 及等级和 S 值最大,变异系数 CV 值为最小,且不重要百分比 R 值为 0,说明阴虚火旺证型专家认可度最高,专家协调度也最高。最新修订的中医儿科性早熟临床诊疗指南^[13]认为性早熟的基本病机肾阴不足,累及肝阴,导致肾之阴阳失衡,相火偏旺。

本研究显示部分患儿病性证素为痰、湿。现代研究认为,儿童性早熟的发生与营养过剩、过食某些滋补品有一定相关性。小儿脾常不足,若长期偏好膏粱厚味,可致脾失健运,水液壅滞,日久成痰,痰湿阻络,冲任失调,引动天癸早至,第二性征提前出现。本研究中,这部分患儿均同时存在肾阴虚及热证素,也进一步说明性早熟基本病机为阴虚火旺。而本研究还显示部分患儿的证素分析,其脏腑病位及病性积分均未超过 70 分,未出现有意义的中医病理变化,既往研究未见这样的报道。这部分患儿多为平和体质,其如何进行中医辨证治疗需进一步探究。

中枢性性早熟为下丘脑—垂体—性腺轴 (HPGA) 功能的提早启动,但发育顺序进程与正常青春发育相同,表现为乳房发育,阴毛、外生殖器的成熟,最后月经来潮。GnRH 刺激后相关性激素明显增高,特别是 LH/FSH 比值增高,为 HPGA 功能启动的标志。本研究通过回归分析,发现激发后 LH/FSH 比值与肾证素存在一定的正相关,即 GnRH 激发后 LH/FSH 越高,其表现多为肾系证候。而激发后 LH 值与肾、 E_2 与阴虚等临床指标与证素相关性并不明确,考虑与青春发育初期体内性激素水平与青春前期常有重叠有关,另外,可能本研究样本量不足也影响统计分析结果。其相关性尚需今后更多样本的研究来证实。

综上所述,本课题借助证素辨证原理,采用积分方法,对女童特发性中枢性性早熟的证素分布进行研究,本研究提示女童特发性中枢性性早熟病位证素肾是关键的病位,而“阴虚”、“热”是主要的病性证素。临床运用中医药治疗女童特发性中枢性性早熟时,可以从滋阴降火入手,在此基础上再根据个体不同伴随证候辨证治疗。但由于本研究收集到的患者主要来自本院女童 ICPP 患者,病例数有限,因此,结果可能存在一定的偏倚。今后还应进行多中心、大样本的临床研究,以进一步明确儿童性早熟的中医辨证规律。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.
- [2] 张薇, 杨琍琦. 性早熟儿童行为问题的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(4): 695-698.
- [3] 何玉春. 中医治疗儿童性早熟的研究进展 [J]. 中国优生优育, 2014, 20(2): 112-113.
- [4] 中华人民共和国体育运动委员会. 中国人手腕骨发育标准 CHN 法 [M]. 北京: 人民体育出版社, 1992: 1-23.
- [5] 朱文锋主编. 中医主症鉴别诊断学 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2000: 316-331.
- [6] 朱文锋主编. 证素辨证学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 88-161.
- [7] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 107-111.
- [8] 汪受传, 虞坚尔主编. 中医儿科学 [M]. 第 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 217-222.
- [9] 王雪峰主编. 中西医结合儿科学 [M]. 第 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 223-228.
- [10] 黄蓉, 汪永红, 俞建. 国内中医药治疗儿童性早熟 30 年文献计量分析 [J]. 中医杂志, 2010, 51(S2): 33-35.
- [11] 薛媛媛, 林燕燕, 俞建, 等. 性早熟女童中医证候、证型分布规律的研究 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(6): 481-483.
- [12] 杨文庆, 陈冬梅, 林甦. 《性早熟中医临床诊疗指南修订》第 1 轮专家问卷调查方法和结果分析 [J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(3): 77-82.
- [13] 林甦, 杨文庆, 俞建. 中医儿科临床诊疗指南性早熟 (修订) [J]. 中医儿科杂志, 2016, 12(3): 1-4.

(收稿: 2018-05-14 在线: 2019-12-11)

责任编辑: 白霞