

虎潜丸加减联合耳穴压豆治疗中枢性性早熟阴虚火旺证的 临床疗效

姚玉红¹, 张华¹, 李健², 张君普³, 孙新宇^{1*}

(1. 河南省中医院, 郑州 450002; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450008;

3. 河南中医药大学第三附属医院, 郑州 450003)

[摘要] 目的:观察虎潜丸加减联合耳穴压豆对中枢性性早熟阴虚火旺证女童的临床疗效。方法:150例患儿随机分为A组、B组和C组,每组各50例。分别给予虎潜丸加减、知柏地黄丸、虎潜丸加减联合耳穴压豆治疗,疗程均为12周。治疗前后分别观测3组中医症状,骨龄差值/年龄差值($\Delta BA/\Delta CA$),预测成年终身高(PAH),卵巢容积,子宫容积,乳核指数,血清性激素[卵泡刺激素(FSH),黄体生成素(LH),雌二醇(E_2)],血清 Kisspeptin 蛋白-1/G 蛋白偶联受体 54/下丘脑促性腺激素释放激素(KISS-1/GPR54/GnRH)信号通路表达。观察3组临床疗效及安全性。结果:C组总有效率97.9%,高于A组的81.3% ($\chi^2=4.516, P<0.05$)和B组的71.4% ($\chi^2=5.162, P<0.05$)。与A组治疗后比较,C组中医症状, $\Delta BA/\Delta CA, E_2, LH, KISS-1, GPR54, GnRH$ 降低($P<0.05$),卵巢容积、子宫容积、乳核指数缩小($P<0.05$),PAH增高($P<0.05$)。与B组治疗后比较,C组中医症状、 $\Delta BA/\Delta CA, FSH, E_2, LH, KISS-1, GPR54, GnRH$ 降低($P<0.05$),卵巢容积、子宫容积、乳核指数缩小($P<0.05$),PAH增高($P<0.05$)。研究期间A组出现食欲减退1例,B组和C组未见明显不良反应。结论:虎潜丸加减联合耳穴压豆可明显提高中枢性性早熟阴虚火旺证女童的成年身高,改善血清性激素及KISS-1/GPR54/GnRH信号通路。

[关键词] 虎潜丸加减;耳穴压豆;中枢性性早熟;阴虚火旺证

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R585 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)17-0112-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211792

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210705.1652.005.html>

[网络出版日期] 2021-07-05 17:21

Clinical Efficacy of Modified Huqianwan Combined with Auricular Acupressure with Seeds on Central Precocious Puberty due to Yin Deficiency and Fire Hyperactivity

YAO Yu-hong¹, ZHANG Hua¹, LI Jian², ZHANG Jun-pu³, SUN Xin-yu^{1*}

(1. Henan province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China; 3. The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Huqianwan combined with auricular acupressure with seeds on girls with central precocious puberty (CPP) due to Yin deficiency and fire hyperactivity. **Method:** A total of 150 cases were randomly divided into three groups (A group, B group, and C group), with 50 cases in each group. The cases received modified Huqianwan, Zhibo Dihuangwan, and modified Huqianwan combined with auricular acupressure with seeds, respectively, for 12 weeks. The traditional Chinese medicine (TCM) symptoms, bone age difference/chronological age difference ($\Delta BA/\Delta CA$), predicted adult height (PAH), ovarian volume, uterine volume, breast nodule index, serum sex hormones

[收稿日期] 20210405(007)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项课题(2019JDZY090)

[第一作者] 姚玉红,副主任护师,从事中医内分泌相关疾病的研究,E-mail:yaoyuhong111@163.com

[通信作者] *孙新宇,博士,副主任医师,从事内分泌代谢临床研究,Tel:0371-60905531,E-mail:chen9999zy@163.com

[follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol (E_2)] , and serum kisspeptin-1 (KISS-1)/G protein-coupled receptor 54 (GPR54)/hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) signaling pathway of the three groups were observed before and after treatment. The clinical efficacy and safety of the three groups were evaluated. **Result:** The total effective rate was 97.9% in the C group, which was higher than 81.3% in the A group ($\chi^2=4.516, P<0.05$) and 71.4% in the B group ($\chi^2=5.162, P<0.05$). Compared with the results in the A group after treatment, TCM syndrome, $\Delta BA/\Delta CA$, E_2 , LH, KISS-1, GPR54, and GnRH decreased ($P<0.05$), and ovarian volume, uterine volume, and breast nodule index were reduced ($P<0.05$), but PAH increased in the C group ($P<0.05$). Compared with the B group after treatment, the C group showed decreased TCM syndrome, $\Delta BA/\Delta CA$, FSH, E_2 , LH, KISS-1, GPR54, and GnRH ($P<0.05$), reduced ovarian volume, uterine volume, and breast nodule index ($P<0.05$), and increased PAH ($P<0.05$). During the study, there was one case of anorexia in the A group, and no obvious adverse reactions were found in the B group and the C group. **Conclusion:** Modified Huqianwan combined with auricular acupressure with seeds can significantly increase the PAH of girls with CPP due to Yin deficiency and fire hyperactivity and improve the serum sex hormones and the KISS-1/GPR54/GnRH signaling pathway.

[Keywords] modified Huqianwan; auricular point pressing with bean; central precocious puberty; Yin deficiency and fire hyperactivity

性早熟是指女童8岁、男童9岁前出现第二性征,女童患病率高于男童,比例为4:1~5:1^[1-2]。性早熟患儿多伴有身高及体质量快速增长、骨龄超前、骨骺过早融合,发育年龄提前但总生长时间缩短,成年后无法达到遗传靶身高,患儿多会出现心理和行为方面的问题^[3-4]。同时,可增加成年后患心脑血管、代谢性疾病(如糖尿病、高血压)的风险^[5]。中医能有效改善中枢性性早熟的症状和体征,已经成为国内儿科界的共识。《中医儿科临床诊疗指南·性早熟(修订)》^[6]推荐治疗性早熟的中成药为知柏地黄丸,大补阴丸,丹栀逍遥丸,对阴虚火旺证推荐使用耳穴压贴。其中知柏地黄丸为治疗性早熟阴虚火旺证使用频率最高的中成药^[7],常作为治疗性早熟的对照药物^[8]。杨文庆等^[9]对专家问卷调查结果显示,加减知柏地黄丸治疗性早熟阴虚火旺证的 \bar{x} 值为2.77, R值为0, s值为86,提示被访专家对知柏地黄丸的使用频率最多,认可度最高。

近年来动物实验发现, Kisspeptin 蛋白-1/G 蛋白偶联受体 54/下丘脑促性腺激素释放激素(KISS-1/GPR54/GnRH)信号通路可调节下丘脑-垂体-性腺轴功能,刺激垂体分泌卵泡刺激素(FSH),黄体生成素(LH),雌二醇(E_2)激素,但在临床研究中,鲜有报道。本研究将其用于临床,研究虎潜丸(出自元·朱震亨的《丹溪心法》)加减联合耳穴压豆对中枢性性早熟阴虚火旺证女童血清 KISS-1/GPR54/GnRH 信号通路的影响。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究经河南省中医院医学伦理委员会批准(HNZYEFY201910002-04),河南中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(HNZYFY201910107-07),河南中医药大学第三附属医院医学伦理委员会批准(HNZYSFY20190506-03)。本研究所有参与治疗及评价的人员均未接受与性早熟治疗相关企业的资助,在产品选择过程中不存在歧视。中枢性性早熟女童来自2019年1月至2020年12月在上述3个医院就诊患者。样本计算利用优效性检验^[10-11],计算公式为 $N=[(\mu_a+\mu_b)\sigma/(\Delta-\delta)](1/Q_1+1/Q_2)$ 。3组按照1:1:1的方式分配病例, α 设定0.05, β 设定0.2与0.1,效应之差 δ 设定1.72。通过 Means/two independent means/test (non-zero null)/tests for tow means with non-zero null (two-sample t-test) [differences], 估算样本量,运算各组样本量为40例,估算脱落病例为15%,每组需要50例。按照区组随机、平行对照,采用SAS软件按各组病例数及比例生成随机数字表,分为A组,B组和C组。A组年龄6.2~7.7岁,平均(7.0±0.5)岁;病程4.3~23.2个月,平均(7.3±1.1)个月;青春期发育程度Tanner分期^[12],B2期24例,B3期21例,B4期5例。B组年龄6.1~7.6岁,平均(7.1±0.4)岁;病程4.2~23.5个月,平均(7.4±1.2)个月;青春期发育程度Tanner分期,B2期26例,B3期20例,B4期4例。C组年龄6.0~7.9岁,平均(7.1±0.5)岁;病程4.6~

23.7个月,平均(7.5±1.4)月;青春期发育程度 Tanner分期,B2期26例,B3期19例,B4期5例。研究期间A组脱落2例(依从性差),B组脱落1例(依从性差),C组脱落3例(2例依从性差,1例失访)。两组一般资料相比,差异无统计学意义。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)》^[13]。①第二性征提前出现:女童8岁以前出现乳房结节;②线性生长加速;③骨龄超前:骨龄超越年龄1年及以上;④性腺增大:盆腔B超显示女童卵巢、子宫体积增大,可见多个卵泡直径>4 mm;⑤血清促性腺激素和性激素达到青春期水平。

1.2.2 中医辨证标准 阴虚火旺证参照《中医儿科常见病诊疗指南·性早熟》^[14]。主证为第二性征提前出现,五心烦热,潮热盗汗;次证为口干咽燥,夜寐不安,大便秘结,小便短赤,腰酸乏力,颧骨发红,眩晕耳鸣,消瘦面红;舌脉象:舌质红、苔少、脉细数。具备所有主证和4项次证,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准,女性患儿;②年龄6~8岁;③入组前未接受过性早熟药物治疗;④患儿监护人签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①中枢神经器质性病变,先天甲状腺功能减退导致的中枢性性早熟女童;②合并肾上腺皮质肿瘤,卵巢肿瘤,系统性红斑狼疮女童;③合并严重心肺功能不全,精神障碍女童;④过敏体质或对本研究已知药品过敏女童;⑤女童异性性早熟。

1.5 脱落标准 ①依从性差,未按研究方案规定治疗患儿;②出现严重不良反应或并发症不宜继续接受试验患儿;③资料不全,无法判定疗效患儿。

1.6 治疗方法

1.6.1 A组 口服虎潜丸加减,药物组成为龟板10 g,知母、黄柏、熟地黄各8 g,白芍、山药、柴胡、陈皮、干姜各5 g,牛膝3 g。中药饮片来源于河南聚仁中药饮片厂,通过河南省中医院赵旭教授鉴定符合2020年版《中华人民共和国药典》相关要求。采用TK300型全自动煎药机(浙江瑞安永历制药机械厂)统一水煎,浓缩至400 mL,每次200 mL,每日2次。连续治疗12周。

1.6.2 B组 口服知柏地黄丸(芜湖张恒春药业有限公司,国药准字Z34020137),一次6丸,一日3次。连续治疗12周。

1.6.3 C组 给予虎潜丸加减(用法用量同A组)。

同时给予耳穴压豆,采用王不留行籽耳穴贴压,选穴为内分泌、膀胱、子宫、卵巢、垂体、肾、脾、肝,常规消毒后用镊子将粘有王不留行籽的0.5×0.5 cm²胶布对准耳穴阳性反射点,贴紧后用拇指、食指分别置于患者的耳廓正面、背面进行对压按揉,力度由轻到重,以患者耳廓发热、按压部位有酸麻发胀感为宜,每次贴压单侧耳穴,每日按压埋豆3次,每次持续3 min,每3日换胶布1次,换为对侧耳穴。连续治疗12周。

1.7 观察指标

1.7.1 主要观察指标 ①中医症候^[14],治疗前后分别观察中医症候,主证(第二性征提前出现,五心烦热,潮热盗汗),根据症状无、轻、重,每项分别计0,3,6分;次证(口干咽燥,夜寐不安,大便秘结,小便短赤,腰酸乏力,颧骨发红,眩晕耳鸣,消瘦面红),根据症状无、轻、重,每项分别计0,1,2分。②生长指标,采用KQ72P型双能X射线骨龄测定仪(美国Macklin公司)测定女童骨龄,计算骨龄差值/年龄差值($\Delta BA/\Delta CA$), $\Delta BA/\Delta CA$ =骨龄差值/实足年龄^[15]。采用TW3骨龄评分法^[16]预测成年终身高(PAH)。③第二性征指标,采用APL1600型彩色多普勒超声诊断仪(韩国Alpinion公司)检测卵巢容积和子宫容积,采用直尺测量乳房正中线的乳核直径,乳核指数为乳核直径的平方。

1.7.2 实验室指标 采用放射免疫法测定血清性激素[FSH,LH,E₂]的含量,试剂盒由上海一研生物科技有限公司生产。采用双抗体夹心法检测血清信号通路(KISS-1,GPR54,GnRH)蛋白的含量,试剂盒由日本Shodex公司生产。

1.7.3 安全性指标 治疗前后分别检测患儿肝肾功能、心电图、血常规、粪便常规、尿常规,参照药品不良反应监测管理办法,观察研究期间出现的不良反应。

1.8 疗效判定^[17] 显效为临床症状基本消失,未见乳房肿块,血清性激素水平恢复正常。有效为临床症状减轻,乳房肿块缩小,血清性激素水平下降。无效为未达到有效标准。

1.9 统计学方法 采用SPSS 22.0软件处理数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布采用 t 检验,不符正态分布采用非参数检验。计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患儿临床疗效比较 C组总有效率97.9%,

高于A组的81.3% ($\chi^2=4.516, P=0.021$)和B组的71.4% ($\chi^2=5.162, P=0.018$)。见表1。

表1 3组患儿临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy in three groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
A	48	21	18	9	39(81.3)
B	49	17	21	11	35(71.4)
C	47	29	17	1	46(97.9) ^{1,2)}

注:与A组比较¹⁾ $P<0.05$;与B组比较²⁾ $P<0.05$ 。

2.2 3组患儿中医症状及长发育指标比较 与本组治疗前比较,3组中医症状, $\Delta BA/\Delta CA$ 降低($P<0.05$),PAH升高($P<0.05$);与A组和B组治疗后比较,C组中医症状, $\Delta BA/\Delta CA$ 降低($P<0.05$),PAH升高($P<0.05$)。见表2。

表2 3组患儿中医症状及长发育指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine (TCM) symptom and growth development in three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	中医症候/分	$\Delta BA/\Delta CA/\%$	PAH/cm
A	48	治疗前	21.92±3.64	1.71±0.46	150.58±2.13
		治疗后	11.84±1.93 ¹⁾	1.48±0.41 ¹⁾	156.29±2.19 ¹⁾
B	49	治疗前	21.73±3.46	1.73±0.49	149.32±2.17
		治疗后	16.46±3.29 ¹⁾	1.51±0.39 ¹⁾	155.69±2.20 ¹⁾
C	47	治疗前	21.62±3.17	1.69±0.45	150.93±2.09
		治疗后	7.29±1.53 ^{1,2,3)}	1.27±0.32 ^{1,2,3)}	163.27±2.22 ^{1,2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与A组治疗后比较²⁾ $P<0.05$;与B组治疗后比较³⁾ $P<0.05$ (表3~5同)。

2.3 3组患儿卵巢容积、子宫容积、乳核指数比较 与本组治疗前比较,3组卵巢容积、子宫容积、乳核指数明显缩小($P<0.05$);与A组和B组治疗后比较,C组卵巢容积、子宫容积、乳核指数明显缩小($P<0.05$)。见表3。

表3 3组患儿卵巢容积、子宫容积、乳核指数比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of ovarian volume, uterine volume, lacteal nucleus index in three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	卵巢容积/mL	子宫容积/mL	乳核指数/mm ²
A	48	治疗前	1.89±0.52	5.33±1.06	4.83±1.05
		治疗后	1.61±0.49 ¹⁾	4.02±0.85 ¹⁾	3.25±0.86 ¹⁾
B	49	治疗前	1.93±0.58	5.31±1.09	4.87±1.09
		治疗后	1.74±0.46 ¹⁾	4.46±0.83 ¹⁾	3.92±0.91 ¹⁾
C	47	治疗前	1.91±0.54	5.28±1.07	4.85±1.07
		治疗后	1.43±0.38 ^{1,2,3)}	3.58±0.72 ^{1,2,3)}	2.71±0.74 ^{1,2,3)}

2.4 3组患儿血清性激素含量比较 与本组治疗前比较,3组FSH, E_2 ,LH水平明显降低($P<0.05$);与

A组治疗后比较,C组血清 E_2 ,LH水平明显降低($P<0.05$);与B组治疗后比较,C组血清FSH, E_2 ,LH水平明显降低($P<0.05$)。见表4。

表4 3组患儿血清性激素含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum sex hormone levels in three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	FSH/U·L ⁻¹	E_2 /pmol·L ⁻¹	LH/U·L ⁻¹
A	48	治疗前	3.79±0.93	18.62±4.28	1.24±0.41
		治疗后	1.61±0.81 ¹⁾	11.17±3.92 ¹⁾	0.97±0.36 ¹⁾
B	49	治疗前	3.75±0.91	18.19±4.31	1.19±0.39
		治疗后	2.95±0.76 ¹⁾	14.37±3.86 ¹⁾	1.03±0.38 ¹⁾
C	47	治疗前	3.76±0.95	18.43±4.26	1.22±0.42
		治疗后	1.58±0.52 ^{1,3)}	8.57±3.25 ^{1,2,3)}	0.64±0.27 ^{1,2,3)}

2.5 3组患儿血清KISS-1/GPR54/GnRH信号通路蛋白表达比较 与本组治疗前比较,3组血清KISS-1,GPR54,GnRH蛋白表达明显降低($P<0.05$);与A组和B组治疗后比较,C组血清KISS-1,GPR54,GnRH蛋白表达明显降低($P<0.05$)。见表5。

表5 3组患儿血清KISS-1/GPR54/GnRH信号通路蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of serum KISS-1/ GPR54/GnRH signaling pathway in three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	KISS-1	GPR54	GnRH
A	48	治疗前	4.28±0.65	3.12±0.43	5.06±0.72
		治疗后	3.56±0.52 ¹⁾	2.41±0.37 ¹⁾	4.24±0.53 ¹⁾
B	49	治疗前	4.31±0.67	3.10±0.451	5.03±0.71
		治疗后	4.29±0.64	2.53±0.35 ¹⁾	4.97±0.55
C	47	治疗前	4.30±0.61	3.08±0.42	5.10±0.68
		治疗后	2.93±0.37 ^{1,2,3)}	1.97±0.28 ^{1,2,3)}	3.16±0.46 ^{1,2,3)}

2.6 安全性 治疗期间未见肝肾功能、心电图、血常规、粪便常规、尿常规等明显异常改变。A组出现食欲减退1例,B组和C组未见明显不良反应。

3 讨论

近年来性早熟患儿逐渐增多,已发展为第二大小儿内分泌系统疾病^[18]。性早熟临床上分为中枢性性早熟和外周性性早熟,其中中枢性性早熟较为常见,占性早熟的89.7%^[19]。主要病因为下丘脑-垂体-性腺轴功能过早启动。性早熟归属于中医“乳疔”范畴,临床分为阴虚火旺型、肝郁化火型、痰湿壅滞型,其中阴虚火旺型最为常见,占72.4%^[20]。《相火论》曰:“(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。”儿童肾常不足,易发生肾阴亏虚,相火偏亢;乳房与阴部属足厥阴肝经所过,可调节机体的性腺发育。肝肾同源,肾阴亏虚,肝火旺盛,“天癸”早至,出现性早熟。《黄帝内经·素问·上古天真论》云:“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。”儿童为稚阴稚阳之体,易发生阴阳失衡,肾阴尚未充盛的女童,肾阳过盛,肾气过早充盈,肾阴又不能制约肾阳,阴虚气旺化火,相火亢盛,引起性早熟。

虎潜丸功效滋阴降火,强壮筋骨。方中重用知母、黄柏、熟地黄、龟板,共为君药,其中知母苦寒,上清热润燥,下滋润肾阴;黄柏苦寒,泻相火以坚真阴;龟板甘咸,滋肾阴以补肾水,潜肾阳以降阴火;熟地甘温质润,补肾阴,养气血,君药共用滋补真阴,泻火除蒸,治其本。去虎骨、锁阳、当归,加山药、柴胡,配合白芍,滋阴润燥、补肾疏肝,清热泻火,共为臣药,治其标。干姜、陈皮为佐药,理气温中,健脾和胃,兼制防熟地之滋腻恋邪,黄柏苦寒损伤脾胃。牛膝引药下行为使药。诸药合用补泻并用,培本清源,具有滋阴降火、补肾疏肝的功效。药理作用表明方中君药具有抑制中枢神经系统,调节垂体-内分泌,改善肾功能,调节免疫功能,抗心律失常等作用^[21-22]。

《黄帝内经·灵枢·口问》云:“耳者,宗脉之所聚也。”耳为一身经络汇聚之处,分布着丰富的血管与神经。当机体出现病理改变时,会在其对应的耳穴出现反射点。性早熟女童下丘脑-垂体-卵巢轴与中医肾、脾、肝脏腑功能相关,故本研究选取内分泌、膀胱、子宫、卵巢、垂体、肾、脾、肝在耳部穴位反射点。通过耳穴压豆按压耳穴上产生局部刺激,将信号传递到相应脏器组织,调节气血畅通,神经功能,体液性腺轴,进而调节内分泌系统生殖能力^[23]。

中枢性性早熟女童下丘脑-垂体-性腺轴功能提前启动, E_2 , FSH, LH均受下丘脑、垂体及雌孕激素共同调节,故对血清 E_2 , FSH, LH的观察尤为重要^[24-25]。 E_2 为雌激素的主要成分,主要由卵巢分泌,靶器官为垂体、子宫、阴道、输卵管,参与雌性生殖器官及第二性征的发育。 E_2 含量增高多见于女童性早熟、男性乳房发育、妊娠等。FSH和LH是垂体前叶分泌的促性腺激素,促进卵巢的长大,参与卵泡的发育及成熟,为诱导女童月经、乳房发育提前的重要因素。血清中FSH和LH的含量测定,对判断垂体内分泌功能,间接了解下丘脑和卵巢的功能具有重要意义。KISS-1为雌性初情期的启动因子,可

直接作用下丘脑-垂体-性腺轴系统,诱导GnRH释放,促进 E_2 , FSH, LH分泌,从而调节生殖功能。KISS-1亦可通过垂体信号通路激活GnRH神经系统,以调节促性腺激素的产生和分泌。GPR54为KISS-1的内源性配体,使调控青春期发育的关键分子,可识别多种配体及刺激物,如生殖激素、生长因子、神经递质、趋化因子,其充当细胞内介体以调节复杂的网络途径,脑组织内注射KISS-1,脑脊液中可检测到大量GnRH,并出现血清LH的升高,提示KISS-1信号通路与GPR54结合,可激活GnRH信号通路功能,促进GnRH的表达,从而引起生殖系统的发育。GnRH为下丘脑内侧的分泌的神经传导因子,为下丘脑-垂体-性腺轴的核心物质,其与垂体前叶促性腺受体结合,刺激垂体释放促性腺激素进入FSH, LH。FSH, LH又反作用于卵巢产 E_2 ,促进生殖系统发育,最终进入青春期^[26-27]。GnRH是由下丘脑直接分泌的神经激素,可不断刺激垂体促性腺激素的产生,促进LH分泌,诱导FSH释放,对哺乳动物生殖功能的调控具有重要作用。

性早熟女童骨龄超前,生长时间缩短,成年后身高偏低。骨龄是借助X射线摄像观察骨化中心的特定图像来确定骨骼发育程度,其代表骨骼的成熟度。 $\Delta BA/\Delta CA > 1$,代表骨龄提前,骨骼过快成熟。PAH是通过准确评估骨龄后预测患儿成年后的最终身高,骨龄大于年龄,骨骼生长周期会缩短,生长空间会较小,成年后无法达到遗传靶身高。骨龄为人的生理年龄,应该与实际年龄相符,如果相差过大,常常是因疾病造成,需要及时治理^[28-29]。C组治疗后患儿 $\Delta BA/\Delta CA$ 降低,PAH升高。提示虎潜丸加减联合耳穴压豆可能具有调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能亢进,减缓骨骼发育速度,延长骨骼成熟时间,避免骨骺过早融合,使患儿最终身高增加。C组治疗后患儿 E_2 , FSH, LH明显降低,提示虎潜丸加减联合耳穴压豆可有效降低中枢性性早熟阴虚火旺证女童性激素水平。C组治疗后血清KISS-1, GPR54, GnRH降低,提示虎潜丸加减联合耳穴压豆可能通过调节KISS-1/GPR54/GnRH信号通路,以抑制下丘脑-垂体-性腺轴功能,从而调节患儿性激素水平。

综上所述,虎潜丸加减联合耳穴压豆可明显提高中枢性性早熟阴虚火旺证女童的成年身高,改善血清性激素及KISS-1/GPR54/GnRH信号通路。为避免实验结果的偏移,本文采用多中心、随机对照研究,但由于实验设计耳穴压豆,无法做到双盲,可

能会使实验结果的有所偏倚。

[利益冲突] 本研究不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] WU S, YANG Y, WANG Y J, et al. Diagnostic value of pituitary volume in girls with precocious puberty [J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 425-425.
- [2] JEONG H R, LEE H J, SHIM Y S, et al. Inhibin B as a screening tool for early detection and treatment monitoring of central precocious puberty [J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(9): 768-771.
- [3] KIM Y, LEE N K, KIM J H, et al. Association of maxillary dental developmental abnormality with precocious puberty: a case-control study [J]. Maxillofac Plast Reconstr Surg, 2020, 42(1): 530-152.
- [4] 张森, 柳静, 潘宇琛, 等. 滋肾疏肝法对特发性中枢性早熟女童第二性征及生长发育的影响 [J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1825-1827, 1831.
- [5] WANG Y Y, GE J, MA J Y, et al. Short stature with precocious puberty caused by aggrecan gene mutation: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(34): e21635-e21635.
- [6] 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): 1-5.
- [7] 蔡颢, 黄钢花. 基于网络药理学的知柏地黄丸治疗性早熟机制研究 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(3): 475-484.
- [8] 耿利娜, 薛征, 俞建, 等. 滋阴化痰方治疗阴虚火旺证性早熟临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, doi: 21. 1543. R. 20210426. 1533. 044.
- [9] 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.
- [10] 姚玉红, 张华, 李健, 等. 加味黄芪鳖甲汤联合耳穴压豆治疗糖尿病周围神经病变气阴两虚证的疗效及对血清 MyD88/I κ B 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 98-105.
- [11] 王媛媛, 孙瑞华. PASS 软件实现临床试验中非劣效、等效和优效性检验的样本量估算 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(5): 741-744.
- [12] MARSHALL W A, TANNER J M. Variations in pattern of pubertal changes in girls [J]. Arch Dis Child, 1969, 44(235): 291-303.
- [13] 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.
- [14] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南·性早熟 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 107-108.
- [15] 叶义言. 中国儿童骨龄评分法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 86-88.
- [16] 孙雯, 何媛媛, 韩兴绘, 等. 多中心随机对照评价中医药治疗特发性性早熟轻型疗效 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4292-4295.
- [17] 徐慧芳, 方翔, 蒋锐锋. 曲普瑞林联合早熟中药方治疗女童特发性性早熟的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 721-724.
- [18] 李长春, 郑永华, 沈红蕾, 等. 上海金山区儿童性早熟发病情况及影响因素研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(10): 1301-1307.
- [19] 方静霞, 王侃, 张立. 曲普瑞林联合生长激素对中枢性性早熟女童的有效性以及对血清瘦素与胰岛素样生长因子-1 的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(13): 2454-2456.
- [20] 袁榛, 舒兰. 舒兰教授治疗女童性早熟临床经验 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(5): 70-73.
- [21] 耿丽, 蔡云芳. 六味地黄丸 HPLC 指纹图谱建立及主要成分分析 [J]. 世界中医药, 2019, 14(11): 2875-2878, 2882.
- [22] 赵灿, 杨金伟, 吴勇军, 等. 基于网络药理学知母-黄柏药对治疗糖尿病作用机制 [J]. 世界中医药, 2020, 15(22): 3369-3374, 3382.
- [23] 袁海霞, 倪新强, 吴正治, 等. 基于“肾脑相关”研究熟地黄对 ADHD 模型 SHR 大鼠前额叶、纹状体 BDNF/TrkB 及 NRG-3 的调控作用 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3539-3544.
- [24] 罗海伶, 黄晓燕, 谢蔓芳, 等. 注射用醋酸亮丙瑞林联合醋酸甲地孕酮片对性早熟女童血清激素水平及身高影响 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48(8): 930-931, 934.
- [25] 储微, 张偲, 沈玉霞, 等. 醋酸亮丙瑞林联合生长激素治疗中枢性性早熟女孩的有效性和安全性 [J]. 儿科学杂志, 2020, 26(9): 12-15.
- [26] 胡凯丽, 孙文燕, 李玉, 等. 复幼颗粒对 SD 雌鼠性早熟治疗作用及相关机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 39-46.
- [27] 王娜. GnRH-依赖性性早熟相关基因 KiSS1, GPR54 和 GnRH1 的研究 [J]. 吉林农业, 2012(5): 43-44.
- [28] 黄丽琴. 促性腺激素释放激素类似物改善特发性中枢性性早熟儿童成年身高及相关因素分析 [J]. 世界复合医学, 2020, 6(7): 161-163.
- [29] 胡胜娟. 子宫、卵巢超声联合血清性激素水平评估女童性早熟的价值观察 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(6): 949-952.

[责任编辑 王鑫]