

· 临床 ·

## 复方逍遥合剂治疗肝郁化火证及复方地黄合剂治疗 阴虚火旺证女童特发性性早熟临床观察

景晓平, 邹亚, 许丽雅, 吕拥芬, 周莎莎, 李嫔\*, 何丽\*  
(上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院, 上海 200040)

**[摘要]** 目的: 观察中药复方逍遥合剂, 复方地黄合剂治疗女童特发性性早熟的有效性和安全性, 并探讨其作用机制。方法: 选取2013年9月—2015年8月, 于上海市儿童医院门诊治疗的中医证型为肝郁化火证、阴虚火旺证女童特发性性早熟患儿共140例, 每组证型分别随机设治疗组, 对照组, 各70例。肝郁化火证组予复方逍遥合剂口服, 对照组予逍遥丸口服; 阴虚火旺证组予复方地黄合剂口服, 对照组予知柏地黄丸口服。治疗3个月, B超观察治疗后乳核变化, 子宫、卵巢体积变化, 3个月后记录黄体生成素(luteinising hormone, LH), 卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH), 雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>), 性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)水平变化, 同时记录药物不良反应。结果: 治疗组乳核直径、卵巢容积及子宫容积的减少均有明显缩小( $P < 0.05$ ); SHBG值治疗后有明显升高( $P < 0.05$ ); 治疗过程中未发现不良反应。结论: 复方逍遥合剂治疗肝郁化火证、复方地黄合剂治疗阴虚火旺证女童特发性性早熟临床疗效显著, 且安全性可靠。

**[关键词]** 复方逍遥合剂; 复方地黄合剂; 女童; 特发性性早熟; 黄体生成素; 卵泡刺激素; 雌二醇; 性激素结合球蛋白

**[中图分类号]** R287; R585; R725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)07-0167-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017070167

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170109.1350.048.html>

**[网络出版时间]** 2017-01-09 13:50

### Clinical Study on Treatment of Idiopathic Central Precocious Puberty of Girl with Compound Xiaoyao Oral and Compound Dihuang Oral

JING Xiao-ping, ZOU Ya, XU Li-ya, LYU Yong-fen, ZHOU Sha-sha, LI Pin\*, HE Li\*  
(Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200040, China)

**[Abstract]** **Objective:** On evaluate the effectiveness and safety of compound Xiaoyao oral, compound Dihuang oral in the treatment of female precocious puberty patients. **Method:** The 140 girls who were diagnosed with hyperactivity of liver-fire and Yin deficiency and Huo exuberance treated at out-patient of our hospital from Sep. 2013 to Aug. 2015. Hyperactivity of liver-fire group were randomly assigned to two groups, the control group was given to Xiaoyaowan, the experimental group was given to compound Xiaoyao oral which was our hospital self-made traditional Chinese medicine. Yin deficiency and Huo exuberance were also randomly assigned to two groups, the control group was given to Zhibai Dihuang Wan, the experimental group was given to compound Dihuang oral. After 3 months treated, all patients were observed the breast changes, uterus, ovarians volume

**[收稿日期]** 20160916(005)

**[基金项目]** 上海市卫计委中医药科研基金项目(2012L052A)

**[第一作者]** 景晓平, 博士, 副主任医师, 从事中医治疗小儿肺、肾疾病研究, Tel: 021-62474880, E-mail: xiaopingdoctor@126.com

**[通讯作者]** \*何丽, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医治疗小儿肺、肾疾病研究, Tel: 021-62475130, E-mail: heli29@126.com;

\*李嫔, 博士, 主任医师, 从事小儿内分泌系统疾病研究, Tel: 021-52976351, E-mail: lipin21@126.com

change and the level of luteinising hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol ( $E_2$ ), sex hormone binding globulin (SHBG) to evaluate its efficacy. At the end day, recording side effect of drug events; blood routine, liver function, renal function to evaluate its safety. **Result:** The treatment group was better than control group, the breast diameter and the reduction of uterine and ovary volume were changed significantly ( $P < 0.05$ ). In both of two groups the incidence of adverse reactions and no side effect of drug events were found. **Conclusion:** The compound Xiaoyao oral, compound Dihuang oral treatment of idiopathic true precocious puberty were significant clinical effect and safety reliable.

[**Key words**] compound Xiaoyao oral; compound Dihuang oral; girl; idiopathic true precocious puberty; luteinising hormone (LH); follicle-stimulating hormone (FSH); estradiol ( $E_2$ ); sex hormone binding globulin (SHBG)

性早熟是指女孩8岁以前、男孩9岁以前在性腺轴上出现第二性征,生长轴上出现性增长的青春期提前征象,女孩多于男孩。按临床表现和发病机制分为中枢性(真性)性早熟和外周性(假性)性早熟,以中枢性性早熟最常见,最终可影响身高及心理问题<sup>[1-4]</sup>。目前国际公认对特发性性早熟患儿最有效的治疗药物是促性腺激素释放激素拟似剂(GnRHa),这类药物将天然促性腺激素释放激素(GnRH)的肽链序列作化学改变后产生<sup>[5]</sup>。GnRHa会使垂体分泌生长激素的峰值明显降低,导致其身高增长速度减慢,对最终身高的改善不利,临床医师大多采用GnRHa和生长激素联用的方法进行治疗<sup>[6]</sup>。中医药在治疗性早熟上有丰富的经验,国内学者经过多年对性早熟患儿的临床治疗,取得了较好的疗效<sup>[7-8]</sup>。上海市儿童医院名老中医徐蔚霖主任医师提出女童乳房早发育可按“乳疔”论治,若有月经提前来潮者亦可按“月经先期”论治,认为性早熟病在冲任,源在肝肾,应以“滋阴壮水、清肝泻火”为主要原则进行辨证施治<sup>[9]</sup>。在此基本理论的指导下,将性早熟分为肝郁化火和阴虚火旺两证型,分别予以疏肝泻火、化痰软坚的复方逍遥合剂及滋阴泻火、软坚散结的复方地黄合剂。上海市儿童医院临床中使用复方逍遥合剂(丹栀逍遥散加减)、复方地黄合剂(知柏地黄丸加减)治疗“肝郁化火证”、“阴虚火旺证”性早熟患儿,迄今已有20余年的历史,取得了较好的临床效果及社会效益。本研究旨在评价复方逍遥合剂、复方地黄合剂临床治疗女童特发性性早熟的疗效和安全性,对指导临床应用和远期随访具有重要意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照中华人民共和国卫生部2010年《性早熟诊治指南(试行)》<sup>[10]</sup>提出的

特发性性早熟诊断标准。女孩在8岁之前出现性发育征象。一般女孩先有乳房发育,阴唇发育,色素沉着,接着阴道分泌物增多,出现阴毛、腋毛,最后月经来潮。

1.1.2 中医辨证标准 参照中华中医药学会2012年7月发布的《中医儿科常见病诊疗指南·性早熟》<sup>[11]</sup>及《中医儿科临床诊疗指南性早熟(修订)》<sup>[12]</sup>提出的诊断标准,将性早熟分为肝郁化火证和阴虚火旺证。肝郁化火证,主证为①提前出现乳房发育,伴乳房胀痛;②阴道分泌物秽浊;③阴唇发育,色素沉着;④月经来潮。次证为①烦躁易怒,胸胁胀闷;②头晕胀痛,目赤肿痛;③口苦,口干;④大便干结,小便短黄;⑤舌红苔黄;⑥脉弦数。具备以上主证①,②,以及③,④2项,或③,④中1项+次证2项。阴虚火旺证,主证为①提前出现乳房发育;②阴道分泌物增多;③阴唇发育,色素沉着;④月经来潮。次证为①五心烦热,盗汗;②颧红,烦躁易怒;③咽干口渴;④大便干结,小便短;⑤舌红绛少苔;⑥脉细数。具备以上主证①,②,以及③,④2项,或③,④中1项+次证2项。

1.2 纳入标准 第二性征提前于8岁前的性早熟女性患者或8~10岁的早发育女性患者;乳房处于Tanner II, III期伴有生长加速;性腺增大;女童B超下见子宫、卵巢容积大于同龄儿童;本试验经上海市儿童医院伦理委员会批准,符合伦理学规定,患者及家长同意参加本临床试验并已签署知情同意书;女孩乳房及内外生殖器发育,月经来潮。

1.3 排除标准 已用促性腺激素释放激素拟似物治疗患者;已确诊的肿瘤患者或肿瘤高风险;慢性传染病;急慢性肝肾脏器病患者;已用性激素治疗患者;正在参与其他药品治疗性早熟研究者;未能按照协议的受试者。

1.4 一般资料 全部受试患儿来自2013年9月—

2015 年 8 月在上海市儿童医院内分泌科及中医科门诊诊断为特发性性早熟且证型符合肝郁化火证、阴虚火旺证女童,肝郁化火组、阴虚火旺组,2 组各 70 例,每组按电脑随机数字方法,随机分为治疗组和对照组,每组 35 例。其中肝郁化火证治疗组脱落 2 例,对照组脱落 1 例,阴虚火旺证治疗组脱落 2 例,对照组脱落 2 例。肝郁化火证治疗组,首诊发病年龄 5~8 岁, (5.85 ± 2.12) 岁;8~10 岁, (6.59 ± 1.75) 岁;对照组首诊发病年龄 5~8 岁, (6.59 ± 1.75) 岁;8~10 岁, (8.42 ± 1.56) 岁;两组病程 < 3

个月 30 例,3~6 个月 37 例;Tanner 分期,Ⅱ期 44 例,Ⅲ期 23 例。阴虚火旺证治疗组,首诊发病年龄 5~8 岁, (6.67 ± 1.84) 岁;8~10 岁, (8.60 ± 1.46) 岁;对照组首诊发病年龄 5~8 岁, (6.82 ± 1.46) 岁;8~10 岁, (8.27 ± 2.08) 岁;两组病程 < 3 个月 23 例,3~6 个月 43 例;Tanner 分期,Ⅱ期 38 例,Ⅲ期 28 例。两组受试者姓名,日期,人口学特征(性别、年龄、骨龄、乳房及子宫卵巢 B 超,血性激素 FSH,LH,E<sub>2</sub> 水平)差异无显著性,具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者人数、年龄分布、治疗前骨龄情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Before treatment of whole number, age distribution, age of bone of two groups( $\bar{x} \pm s$ )

证型	组别	例数	年龄/岁		病程/月	骨龄/年
			5~8	8~10		
肝郁化火	治疗	33	5.85 ± 2.12	8.87 ± 1.72	4.62 ± 3.24	8.95 ± 1.56
	对照	34	6.59 ± 1.75	8.42 ± 1.56	5.28 ± 3.80	9.02 ± 1.23
阴虚火旺	治疗	33	6.67 ± 1.84	8.60 ± 1.46	4.96 ± 4.25	9.45 ± 1.38
	对照	33	6.82 ± 1.46	8.27 ± 2.08	4.84 ± 3.68	9.94 ± 1.35

### 1.5 治疗方法

**1.5.1 肝郁化火组** 对照组,口服逍遥丸<sup>[12-13]</sup>(上海雷允上封浜制药有限公司,国药准字 Z31020373),10 粒/次,2 次/d(*bid*);治疗组口服复方逍遥合剂(上海美优制药有限公司,沪药制字 Z04090765),25 mL/次,*bid*,晨起饭后服用,晚上睡前服用。复方逍遥合剂药物组成:牡丹皮 6 g,栀子(炭)6 g,柴胡 6 g,茯苓 9 g,瓜蒌皮(炒)6 g,当归 6 g,郁金 9 g,陈皮 6 g,浙贝母 6 g,牡蛎 30 g,黄柏 6 g,香附(制)6 g,白术(麸炒)6 g,白芍(麸炒)6 g,等。功能主治:疏肝理气,清热活血,软坚化痰。疗程 3 月。

**1.5.2 阴虚火旺组** 对照组口服知柏地黄丸<sup>[12-14]</sup>(仲景宛西制药股份有限公司,国药准字 Z41021904),10 粒/次,3 g/次,*bid*;治疗组口服复方地黄合剂(上海美优制药有限公司,沪药制字 Z04090766),25 mL/次,*bid*,晨起饭后服用,晚上睡前服用。复方地黄合剂药物组成:知母 6 g,黄柏 6 g,地黄 6 g,山茱萸(制)9 g,赤芍 6 g,泽泻 9 g,茯苓 9 g,熟地黄 6 g,黄芩 6 g,女贞子(制)6 g,香附(制)9 g,栀子(炭)6 g,等。滋阴泻火、软坚散结。疗程 3 月。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 中医证候积分** 参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[15]</sup>,拟中医证候积分,临床症状体征积分量化,主证积分,乳房发育Ⅱ期,2 分;Ⅲ期,4 分;Ⅳ期,6 分;1 mL < 卵巢容积 ≤ 2 mL,2 分;2 mL < 卵巢

容积 ≤ 3 mL,4 分;卵巢容积 ≥ 3 mL,6 分;4 mm < 卵泡直径 ≤ 5 mm,2 分;5 mm < 卵泡直径 ≤ 6 mm,4 分;卵泡直径 > 6 mm,6 分;阴道少许分泌物 2 分;分泌物明显 4 分;有月经初潮 6 分,次证积分,心烦 1 分,烦躁易怒 2 分;轻度头晕 1 分,头晕胀痛 2 分;轻度目赤 1 分,目赤肿痛 2 分;轻度面部潮红 1 分;明显 2 分;轻度口渴 1 分;口干渴多饮 2 分;轻度五心烦热 1 分,明显 2 分,微汗出 1 分,汗多湿衣 2 分;大便干结 1 分,便秘 2 分;舌质红 1 分,舌苔少或黄腻 1 分。每 3 月各随访 1 次,计算总分。

**1.6.2 B 超** 观察治疗前后乳房、子宫、卵巢大小。

**1.6.3 血清性激素水平** 用放射免疫法(罗氏)测定血清促卵泡生成素(FSH),促黄体生成素(LH),雌二醇(E<sub>2</sub>),性激素结合球蛋白(SHBG),治疗前后各检测 1 次。

**1.6.4 安全性指标** 血常规、肝、肾功能分别于治疗前、后检测;并记录临床不良反应事件。

### 1.7 疗效标准

**1.7.1 疗效诊断** 参考《中医病证诊断疗效标准》<sup>[16]</sup>制定,①痊愈,症状体征基本消失,主证积分为 0,总积分减少 ≥ 4/5;②显效,症状体征大多消失,主证积分减少 ≥ 2/3, < 4/5;③有效,症状体征减轻,主证积分减少 ≥ 1/3, < 2/3;④无效,症状体征无明显变化或加重,主证积分减少 < 1/3。积分减少率 = (疗前积分 - 疗后积分) / 疗前积分。

**1.7.2 安全性评价** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[15]</sup>。I 级,安全,无任何不良反应;II 级,比较安全,如有不良反应,不需做任何处理可继续给药;III 级,有安全性问题,有中等程度的不良反应,做处理后可继续给药;IV 级,因不良反应中止治疗。

**1.8 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料中的非等级资料采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用 Ridit 分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗后临床疗效比较** 肝郁化火证治疗组 33 例中显效 11 例,有效 15 例,无效 9 例,总有效率为 78.7%;对照组 34 例中显效 6 例,有效 13 例,无效 14 例,总有效率为 55.8%,肝郁化火证治疗组患者总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。阴虚火旺证治疗组 33 例中显效 12 例,有效 12 例,无效 9 例,总有效率为 72.7%;对照组 33 例中显效 7 例,有效 11 例,无效 15 例,总有效率为 54.5%,阴虚火旺证治疗组患者总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。提示复方逍遥合剂治疗肝郁化火证疗效优于逍遥

丸,复方地黄合剂治疗阴虚火旺证疗效优于知柏地黄丸。见表 2。

表 2 两组患者治疗后临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical effects of two groups after treatment

证型	组别	例数	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	总有效率 / %
肝郁化火	治疗	33	11	15	7	78.7 <sup>1)</sup>
	对照	34	6	13	14	55.8
阴虚火旺	治疗	33	12	12	9	72.7 <sup>1)</sup>
	对照	33	7	11	15	54.5

注:与本组对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者乳核直径、卵巢容积、子宫容积变化比较** 分别于治疗前、治疗 3 个月后测量乳核直径、卵巢容积、子宫容积,经治疗各组乳核直径、卵巢容积、子宫容积成逐渐减小的趋势,且复方逍遥合剂、复方地黄合剂疗效明显优于本组治疗前及对照组 ( $P < 0.05$ )。LH,FSH, $E_2$  无明显变化;治疗组 SHBG 水平较本组治疗前及对照组明显升高 ( $P < 0.05$ )。见表 3~6。

表 3 肝郁化火证患者治疗后乳核直径、卵巢容积、子宫容积变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Changes of nodule diameter, ovarian volume, uterine volume of hyperactivity of liver-fire group after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	乳核直径/mm	卵巢容积/mL	子宫容积/mL
治疗	治疗前	33	2.81 ± 0.42	2.25 ± 0.27	1.71 ± 0.26
	治疗 3 个月后		2.25 ± 0.34 <sup>1,2)</sup>	1.61 ± 0.24 <sup>1,2)</sup>	1.24 ± 0.31 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	34	2.78 ± 0.33	2.36 ± 0.36	1.74 ± 0.37
	治疗 3 个月后		2.73 ± 0.36	2.88 ± 0.28	1.81 ± 0.24

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 4~6 同)。

表 4 肝郁化火证患者治疗后 LH,FSH, $E_2$ ,SHBG 变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Changes of LH,FSH, $E_2$ ,SHBG levels of hyperactivity of liver-fire group after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	LH/ $U \cdot L^{-1}$	FSH/ $U \cdot L^{-1}$	$E_2$ / $ng \cdot L^{-1}$	SHBG/ $nmol \cdot L^{-1}$
治疗	治疗前	33	4.46 ± 0.42	3.14 ± 0.25	27.63 ± 2.42	36.40 ± 8.64
	治疗 3 个月后		4.32 ± 0.29	2.84 ± 0.28	24.20 ± 3.41	68.44 ± 13.61 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	34	3.76 ± 0.36	3.53 ± 0.34	30.71 ± 3.63	32.75 ± 10.51
	治疗 3 个月后		3.48 ± 0.31	2.80 ± 0.54	26.92 ± 4.52	48.63 ± 10.08 <sup>1)</sup>

表 5 阴虚火旺证患者治疗前后乳核直径、卵巢容积、子宫容积变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 33$ )

Table 5 Changes of nodule diameter, ovarian volume, uterine volume of Yin deficiency and Huo exuberance after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 33$ )

组别	时间	乳核直径/mm	卵巢容积/mL	子宫容积/mL
治疗	治疗前	2.80 ± 0.21	2.30 ± 0.23	1.78 ± 0.10
	治疗 3 个月后	2.10 ± 0.25 <sup>1,2)</sup>	1.54 ± 0.24 <sup>1,2)</sup>	1.37 ± 0.30 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	2.64 ± 0.36	2.26 ± 0.32	1.64 ± 0.41
	治疗 3 个月后	2.82 ± 0.31	2.44 ± 0.22	1.78 ± 0.26

表 6 阴虚火旺证患者治疗前后 LH, FSH, E<sub>2</sub>, SHBG 变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 33$ )

Table 6 Changes of LH, FSH, E<sub>2</sub>, SHBG levels of Yin deficiency and Huo exuberance after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 33$ )

组别	时间	LH/U·L <sup>-1</sup>	FSH/U·L <sup>-1</sup>	E <sub>2</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	SHBG/nmol·L <sup>-1</sup>
治疗	治疗前	3.89 ± 0.27	2.64 ± 0.34	28.63 ± 2.48	31.22 ± 12.60
	治疗 3 月后	4.14 ± 0.22	2.49 ± 0.28	27.52 ± 3.31	56.74 ± 13.54 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	4.20 ± 0.46	3.02 ± 0.26	34.12 ± 5.02	32.54 ± 11.42
	治疗 3 月后	3.94 ± 0.32	2.58 ± 0.20	27.46 ± 3.62	42.52 ± 11.36 <sup>1)</sup>

2.3 安全性评价 各组间血常规、肝、肾功能比较差异无统计学意义。提示复方逍遥合剂、复方地黄

合剂不良事件发生率较低, 无明显不良反应。见表 7。

表 7 两组患者不良反应比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 7 Observed of side effect's events ( $\bar{x} \pm s$ )

证型	组别	例数	时间	肝功能			肾功能	
				ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	γ-GT/U·L <sup>-1</sup>	BUN/mmol·L <sup>-1</sup>	CR/μmol·L <sup>-1</sup>
肝郁化火	治疗	33	治疗前	14.24 ± 2.32	24.10 ± 1.26	34.20 ± 4.18	4.14 ± 1.20	36.18 ± 3.28
			治疗 3 月后	16.00 ± 3.02	18.64 ± 2.46	36.00 ± 4.56	4.51 ± 1.32	34.14 ± 4.42
	对照	34	治疗前	15.40 ± 2.26	22.14 ± 1.60	24.60 ± 5.12	3.98 ± 1.42	35.60 ± 4.18
			治疗 3 月后	12.44 ± 4.08	18.60 ± 1.72	28.34 ± 4.82	4.21 ± 1.12	36.46 ± 4.80
阴虚火旺	治疗	33	治疗前	11.36 ± 1.16	26.23 ± 2.20	34.40 ± 3.24	3.28 ± 1.04	34.54 ± 2.62
			治疗 3 月后	14.35 ± 2.21	20.16 ± 3.04	38.26 ± 3.60	3.89 ± 1.10	38.40 ± 4.50
	对照	33	治疗前	13.21 ± 2.04	24.21 ± 1.42	23.52 ± 4.42	3.65 ± 1.32	37.26 ± 4.82
			治疗 3 月后	13.14 ± 2.23	20.21 ± 2.64	30.63 ± 3.24	4.46 ± 1.30	35.74 ± 4.42

注: 血常规均为正常。

### 3 讨论

近年来, 由于生活水平的改善、饮食结构、环境、遗传、语言文化刺激等多种原因, 中国儿童性早熟发病率有显著增加的趋势。有研究显示上海地区儿童性早熟发病率已达 1%<sup>[17]</sup>, 广州地区儿童“性早熟”发病率已由 10 年前的 0.5% 上升至 1.3%<sup>[18]</sup>。正常儿童青春前期是身高、体重、智力、人格、人生观、世界观等形成的重要阶段, 而性早熟可引起儿童发育年龄提前, 可导致一系列的生理、心理、行为、社会问题。性早熟儿童可出现烦躁、焦虑、抑郁等心理障碍; 可伴有骨骼生长加速、骨骺提前融合等情况, 导致患儿成年后身材相对矮小; 雌激素过早地刺激患儿乳腺组织, 乳腺癌的发病率有增加的趋势<sup>[19]</sup>。因此, 性早熟儿童性发育异常不单纯是医学问题, 由此可能引发心理、行为、社会问题, 值得全社会共同关注。

性早熟的患者中, 80% ~ 90% 属于真性性早熟, 真性性早熟缘于下丘脑-垂体-性腺轴 (HPGA) 的提前启动, HPGA 在胎儿期已经形成, 但尚未发育成熟, 青春期前处于抑制状态, 进入青春期后, HPGA 启动, 开始分泌脉冲性的 GnRH, 进而开始第二性征

的发育。HPGA 的启动受神经内分泌的调节影响巨大, 多种神经递质在其中起着重要作用<sup>[20]</sup>。中医典籍《黄帝内经·素问》有“女子七岁肾气盛, 齿更发长, 二七天癸至, 任脉通, 太冲脉盛, 月事以时下……”的论述, 认为性早熟中性腺发育和月经来潮, 多由于肝肾功能失调所致。有研究显示滋阴泻火中药可通过抑制中枢兴奋性氨基酸的释放, 进而降低 HPGA 神经元的活动<sup>[21-22]</sup>。也有研究显示滋阴泻火中药可以降低 GnRH mRNA 的表达<sup>[23]</sup>, 这与国内外较为通用的通过注射 GnRHa 来抑制下丘脑-垂体-性腺轴发育的作用机制不谋而合。本课题前期实验研究结果显示复方地黄合剂对青春期大鼠性发育有明显的调节作用, 其作用机制可能与抑制 Kiss-1, GPR54 基因表达, 从而下调外周血 FSH, LH 等激素表达水平有关<sup>[24]</sup>。

上海市儿童医院中医科在徐蔚霖老中医“清肝泻火、滋阴壮水”为主要原则指导下进行辨证治疗, 将性早熟分为肝郁化火和阴虚火旺证型, 分别予以疏肝泻火、化痰软坚的复方逍遥合剂及滋阴泻火、软坚散结的复方地黄合剂治疗, 已有几十年的临床经验。徐老认为肝之经脉布两胁, 绕阴器, 本病所见

乳房发育、带下和月经来潮皆与肝经异常有关,故用药以入肝经药为先。根据小儿“阳常有余,阴常不足,肝常有余,肾常虚”的生理病理特点,辅以滋阴壮水、清肝泻火、调和气血阴阳,治疗重在肝、肾二脏及冲任二脉,临床主要从虚、实来辨证。虚者为肾阴不足,实者为肝郁气滞。肝郁气滞则化湿化热,以疏肝解郁、清利湿热为治则,治疗方药复方逍遥合剂以丹栀逍遥丸加减;阴虚则阳亢,治疗从“壮水之主以制阳光”为治则,治疗方药复方地黄合剂以知柏地黄丸加减;使阴阳平衡,冲任有节,气血调和。本次研究发现复方逍遥合剂、复方地黄合剂治疗可使乳房回缩,子宫、卵巢缩小,进而抑制下丘脑-垂体-性腺轴,缓解骨龄进一步超前。在对性激素水平 LH, FSH, E<sub>2</sub>, SHBG 观察发现,经过3个月治疗后 LH, FSH, E<sub>2</sub> 水平较前未见太大变化,维持较前水平稍偏低,无统计学意义,但 SHBG 偏高,可起到较好的治疗作用。

本次研究对医患双方都比较关心的问题,长期服用中药制剂的副作用做了详细的观察,观察患儿肝、肾功能、不良反应事件等。在观察期间有患儿出现呕吐、腹部不适、腹痛、反酸,也有服用时间长后出现纳差等不适,且通过停药,服用益生菌等可以缓解。经过长时间的追踪观察未发现实验室指标有异常变化及严重临床症状。综上所述,提示复方逍遥合剂治疗肝郁化火证、复方地黄合剂治疗阴虚火旺证临床疗效显著且较为安全可靠。

[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] Kletter G B, Klein K O, WONG Y Y. A pediatrician's guide to central precocious puberty[J]. Clin Pediatr Phila, 2015, 54(5): 414-424.

[3] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊疗指南(试行)[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 390-392.

[4] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2117-2119.

[5] Root A W. Sexual precocity: a historical perspective and update[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2005, 24(1): 39-62.

[6] Behrman R E, Kliegman R M, Jenson H B. Nelson textbook of pediatrics[M]. Philadelphia: W B Saunders Company, 2004: 1863-1870.

[7] 刘晓芳, 叶进. 抗早颗粒对性早熟女童初潮年龄和成年终身高的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(2): 17-19.

[8] 赵莹, 陈伟斌, 林洁, 等. 早熟方治疗痰热型女童性早熟140例临床研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(1): 65-70.

[9] 何丽, 景晓平. 徐蔚霖治疗儿童性早熟经验及用药特色[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(10): 12-13.

[10] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊治指南(试行)[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 390-392.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 李春枝, 古建平, 陈永兴, 等. 知柏地黄丸联合大补阴丸治疗儿童中枢性性早熟56例临床分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2013, 9(4): 432-434.

[14] 杨文庆, 李淑闽, 吴小华, 等. 知柏地黄丸合大补阴丸治疗女童单纯性乳房早发育41例[J]. 福建中医药, 2015, 46(4): 18-19.

[15] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 252.

[16] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1995: 46.

[17] 蔡德培. 儿童性早熟的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(6): 497-499.

[18] Golub M S, Collman G W, Foster P M, et al. Public health implications of altered puberty timing [J]. Pediatrics, 2008, 121(3): 218-230.

[19] Cesario S K, Hughes L A. Precocious puberty: a comprehensive review of literature [J]. Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2007, 36(3): 263-274.

[20] 孙妍. 雌性性早熟大鼠脑内 Kiss-1/GPR54 的表达及滋阴泻火中药合剂对其表达的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2007.

[21] 田占庄, 赵宏, 陈伯英. 滋阴泻火中药对性早熟模型大鼠促性腺激素释放激素及其受体 mRNA 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(9): 695-698.

[22] 田占庄. 性早熟差异表达基因的克隆和鉴定及滋阴泻火中药合剂对差异基因的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2003.

[23] 陈秋莉, 马华梅, 李燕虹, 等. 促性腺激素释放激素类似物改善中枢性性早熟和快速进展型早发育女孩成年身高: 单中心15年102例病例追踪研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3): 236-240.

[24] 何丽, 李媛, 郭盛, 等. 复方地黄合剂对青春期大鼠下丘脑 Kiss-1 与 GPR54 及 Ghrelin mRNA 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(4): 68-71.

[责任编辑 张丰丰]