

滋肾疏肝法对特发性中枢性性早熟女童 第二性征及生长发育的影响

张 森 柳 静 潘宇琛 刘慧丽

(首都医科大学附属北京儿童医院中医科,北京,100045)

摘要 目的:研究滋肾疏肝法对特发性中枢性性早熟(ICCP)女童第二性征的临床症状和体征、生长发育的影响。方法:选取2015年6月至2017年6月首都医科大学附属北京儿童医院收治的ICCP患儿88例作为研究对象,按照随机数字法分为对照组和观察组,每组44例,对照组予大补阴丸,观察组在对照组基础上应用滋肾疏肝法治疗。比较2组患者治疗后的临床疗效,比较2组患者治疗前后卵巢、子宫容积、骨龄提前变化及性激素水平。结果:治疗后观察组总有效率高达95.5%,显著高于对照组的72.7%;治疗后2组FSH、LH、E₂水平均明显降低($P < 0.01$),且观察组明显低于对照组($P < 0.01$);治疗后2组卵巢及子宫容积均显著缩小($P < 0.01$),且观察组明显低于对照组($P < 0.01$);治疗后2组骨龄提前均明显减少($P < 0.01$),且观察组明显低于对照组($P < 0.01$)。结论:滋肾疏肝法可以明显提高ICCP女童临床治疗效果,降低血清性激素水平,减小卵巢、子宫容积和骨龄提前变化,安全性高。

关键词 滋肾疏肝法;特发性中枢性性早熟;女童;第二性征;生长发育

Effects of Nourishing Kidney and Soothing Liver Method on Secondary Sexual Characteristics and Growing Development of Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty

Zhang Miao, Liu Jing, Pan Yuchen, Liu Huili

(Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

Abstract Objective: To study the effects of nourishing kidney and soothing liver method on the clinical symptoms, signs and growth of secondary sexual symptoms in girls with idiopathic central precocious puberty (ICCP). **Methods:** A total of 88 ICPP girls admitted to Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University from June 2015 to June 2017 were randomly divided into a control group ($n = 44$) and an observation group ($n = 44$). The control group was given Dabuyin Pill. The observation group was treated with nourishing kidney and soothing liver method on the basis of the control group. The clinical efficacy of the 2 groups after treatment was compared. The ovarian and uterine volume, bone age and sex hormone levels of the 2 groups before and after treatment were compared. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group was 95.5%, which was significantly higher than 72.7% of the control group; after treatment, the levels of FSH, LH and E₂ in the 2 groups were significantly decreased ($P < 0.01$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.01$); after treatment, the ovarian and uterine volumes of the 2 groups were significantly reduced ($P < 0.01$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.01$); after treatment, the bone age of the 2 groups was significantly reduced ($P < 0.01$), and the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The method of nourishing kidney and soothing liver method can significantly improve the clinical therapeutic effect of ICPP girls, reduce the level of serum sex hormones, reduce the volume of ovary, uterus and bone age changes in advance, and has high safety.

Key Words Nourishing kidney and soothing liver method; Idiopathic central precocious puberty; Young girls; Secondary sexual characteristics; Growth and development

中图分类号:R272.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.044

儿童性早熟(Childrenundefineds Precocious Puberty, CPP)是一种儿童生长发育异常的内分泌疾病,近年来本病的发病率显著增高。其中以中枢性性早熟比较常见,在CPP中女童约80%~90%为特

发性中枢性性早熟(Idiopathic Central Precocious Puberty, ICPP)^[1-2]。性早熟对儿童的身体发育和心理健康均有严重危害,过早来月经的女童往往精神会变得十分紧张,影响其正常生活和学习,甚至可能会

诱发自闭症或抑郁症等心理疾病^[3]。西医药物促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗价格昂贵,对人生殖功能的远期影响仍有待进一步观察,而中药治疗疗效确切,价格低廉,不失为一种可取的方法。本研究采用滋肾疏肝法治疗 ICCP 女童第二性征及生长发育的影响,效果良好,具体情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2017 年 6 月首都医科大学附属北京儿童医院收治的 ICCP 患儿 88 例作为研究对象,按照随机数字法分为对照组和观察组,每组 44 例,2 组患者主要基线资料间经比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组($n=44$)	对照组($n=44$)
病程(月)	1.45 ± 0.52	1.50 ± 0.43
年龄(岁)	5.23 ± 1.24	5.56 ± 1.50
FSH(mU/mL)	14.62 ± 6.10	14.64 ± 5.80
LH(mU/mL)	5.54 ± 1.55	5.56 ± 1.54
E ₂ (pg/mL)	31.44 ± 4.81	31.49 ± 4.55
子宫体积(cm ³)	3.34 ± 1.02	3.30 ± 1.05
卵巢(cm ³)	2.54 ± 1.02	2.65 ± 2.00
骨龄提前(年)	1.05 ± 0.65	1.10 ± 0.41

1.2 诊断标准 所有患儿均符合中华人民共和国卫生部制定的《性早熟诊疗指南(试行)》^[4]和《中医儿科学》中医辨证标准^[5]。

1.3 纳入标准 女性患儿;年龄 4~8 岁;既往未接受过 GnRHa 及中药治疗;且无器质性病变者。

1.4 排除标准 甲状腺功能先天性减退、中枢神经系统器质性病变导致的真性性早熟者;由肾上腺疾患、性腺肿瘤、外源性摄入食物或含性激素类药物所致的假性性早熟者;不完全性性早熟者;多发性骨纤维结构不良伴性早熟者;伴有严重的心、肾、肝、造血系统疾病者;异性性早熟者;患者及家属均签署知情同意书。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间接受其他治疗方

案者;发生严重不良反应者;主动退出研究者或失联者等。

1.6 治疗方法 观察组应用滋肾疏肝法进行治疗,中药配方为:知母 9 g、黄柏 9 g、牡丹皮 9 g、龟甲 12 g、生地黄 12 g、皂角刺 12 g、白芍 12 g、郁金 6 g、柴胡 6 g、白僵蚕 6 g、橘核 6 g。水煎取汁服,100~150 mL/次,早晚 2 次温服。对照组予大补阴丸(天津达仁堂京万红药业有限公司,国药准字 Z12020489) 9 g/次,2 次/d,口服。2 组均治疗 6 个月。

1.7 观察指标 比较 2 组患者治疗前后性激素水平变化,包括卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇(E₂);比较 2 组患者治疗前后子宫及卵巢容积,子宫容积 = 0.25 × 长 × 宽 × 厚,卵巢容积 = 0.52 × 长 × 宽²;比较 2 组患者治疗前后骨龄提前变化。治疗期间对血、尿、大便常规、心电图、肝功能、肾功能安全性评价。

1.8 疗效判定标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]比较 2 组患者治疗后痊愈:临床症状、体征消失或基本消失。显效:临床症状、体征明显好转;有效:临床症状、体征均有好转;无效:临床症状、体征无好转或者加重。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效)例数/总例数 × 100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料与计数资料分别以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)及%表示表示,组间比较分别采用 t 及 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗后的临床疗效 治疗后,观察组总有效率为 95.5% (42/44),对照组为 72.7% (32/44),且观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗后临床疗效的比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=44$)	20(45.5)	13(29.5)	9(20.5)	2(4.5)	42(95.5)*
对照组($n=44$)	14(31.8)	9(20.5)	9(20.5)	12(27.3)	32(72.7)

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

表 3 2 组患者治疗前后性激素变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FSH(mU/mL)	LH(mU/mL)	E ₂ (pg/mL)
观察组($n=44$)			
治疗前	15.55 ± 4.10	5.75 ± 1.38	32.74 ± 2.59
治疗后	11.94 ± 3.03** Δ	4.12 ± 1.08** $\Delta\Delta$	22.45 ± 2.45** $\Delta\Delta$
对照组($n=44$)			
治疗前	15.42 ± 3.95	5.70 ± 1.56	32.66 ± 2.47
治疗后	13.33 ± 3.54**	4.87 ± 1.67**	24.79 ± 3.02**

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 2组患者治疗前后性激素的变化 治疗前2组FSH、LH、E₂水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组FSH、LH、E₂水平均明显降低($P < 0.01$),且观察组明显低于对照组($P < 0.01$)。见表3。

2.3 2组患者治疗前后卵巢、子宫容积比较 治疗前2组卵巢、子宫容积差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组卵巢及子宫容积均显著缩小($P < 0.01$),且观察组明显低于对照组($P < 0.01$)。见表4。

表4 2组患者治疗前后卵巢、子宫容积比较($\bar{x} \pm s, \text{cm}^3$)

组别	卵巢	子宫
观察组($n=44$)		
治疗前	3.25 ± 1.03	2.59 ± 1.09
治疗后	1.59 ± 0.43** $\Delta\Delta$	1.21 ± 0.55** $\Delta\Delta$
对照组($n=44$)		
治疗前	3.23 ± 1.05	2.53 ± 1.02
治疗后	2.79 ± 0.96*	2.12 ± 0.64*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.4 2组患者治疗前后骨龄发生提前变化 治疗前,2组骨龄提前变化比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组骨龄提前均明显减少($P < 0.01$),且观察组明显低于对照组($P < 0.01$)。见表5。

表5 2组患者治疗前后骨龄提前变化比较($\bar{x} \pm s, \text{年}$)

组别	治疗前	治疗后
观察组($n=44$)	1.21 ± 0.32	0.44 ± 0.10** $\Delta\Delta$
对照组($n=44$)	1.89 ± 0.78	0.61 ± 0.32**

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

随着生活条件越来越好,ICCP患儿越来越多。目前国内外首选药物是GnRHa,GnRHa其受体结合后可使促性腺激素(Gn)的分泌及释放量下降,下丘脑垂体性腺轴(HPGA)功能随之下降,性激素分泌减少,使性发育进程得到控制,而达到延迟骨骼的成熟、使成人身高有所改善的目的^[7-8]。但国外相关报道显示,若患儿长期使用GnRHa可使多囊卵巢综合征的发生率增高,而且对患者的生育情况及其他远期影响还没有跟踪随访的调查结果^[9-10]。此外,由于给患儿用药剂量较大且不良反应发生率较高,患儿依从性差,药物价格较昂贵对我国一般家庭来说经济负担重,这就为中医药的应用提供了良好的契机。

中医学认为ICCP病机为肾阴不足,肝失疏泄,

水不涵木,不能制阳,郁而化火,相火偏亢而天癸早至,因此,滋肾阴,疏肝郁,泻相火为主要治疗原则^[11-12]。大补阴丸主要由龟甲、生地黄、知母、黄柏组成,其作用是滋阴降火,在一定程度可改善患儿临床症状和体征,但效果并不理想^[13-14]。本研究采用滋阴疏肝法治疗ICCP,结果显示观察组总有效率高达95.5%,显著高于对照组的72.7%;治疗后2组卵巢及子宫容积均显著缩小,且观察组明显低于对照组;治疗后2组骨龄提前均明显减少,且观察组明显低于对照组,说明滋阴疏肝法可显著提高ICCP的临床总有效率,缩小卵巢和子宫体积,抑制骨龄提前的增长。滋阴疏肝法既包含了大补阴丸的知母、黄柏、龟甲、生地黄、等滋肾阴药物,还包括皂角刺、郁金、白芍、牡丹皮、橘核、柴胡、僵蚕等药物,其中郁金疏、白芍、柴胡肝解郁;橘核、僵蚕、皂角刺行气,化痰散结,牡丹皮清热活血散瘀^[15-17]。全方共奏疏肝解郁、滋阴泻火之功。ICCP患儿体内FSH、LH、E₂水平明显高于正常儿童,因此,检测血清性激素水平可以用来评估ICCP患者临床治疗结果。本研究结果显示,治疗后2组FSH、LH、E₂水平明显降低,且观察组明显低于对照组,说明采用滋阴疏肝法可明显降低ICCP患儿血清性激素水平。

综上所述,滋阴疏肝法可明显提高ICCP患儿临床治疗结果,缩小卵巢和子宫体积,明显降低ICPP患儿血清性激素水平,抑制骨龄提前增长,安全性高,值得临床推广使用。

参考文献

- [1]颜纯,王慕逖.小儿内分泌学[M].北京:人民卫生出版社,2006:316-317.
- [2]徐璟,陈亚楠,楼正渊,等.儿童性早熟与生活方式及家族因素相关性分析[J].中国学校卫生,2017,38(6):882-884.
- [3]刘毓,江超,杨莹,等.487例儿童性早熟病因分析[J].重庆医学,2016,45(13):1835-1836.
- [4]中华人民共和国卫生部.性早熟诊疗指南(试行)[卫办医政发(195)号][J].中国儿童保健杂志,2011,19(4):390-392.
- [5]江育仁,朱锦善.现代中医儿科学[M].上海:上海中医药大学出版社,2005:147.
- [6]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:201.
- [7]倪继红,肖园,王伟,等.GnRHa治疗女性中枢性性早熟疗效及不良反应观察[J].临床儿科杂志,2010,28(4):384-387.
- [8]Faienza MF, Brunetti G, Acquafredda A, et al. Metabolic Outcomes, Bone Health, and Risk of Polycystic Ovary Syndrome in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 87(3):162-169.

(下接第1831页)

其作用于血管内皮细胞,导致血浆、蛋白质等成分经穿胞作用渗出血管;同时炎症反应还可导致血管内皮细胞损伤甚至脱落,增加血管通透性,这也导致了切口积液增多,造成组织水肿^[16-17]。现代研究^[18-19]证实,蒲黄炭及五灵脂具有改善局部微循环、促进炎症反应吸收、降低血管通透性等作用,可有效抗感染、消水肿。本研究中术后1~5 d 2组患者血清CRP及IL-6水平均逐渐降低,且术后3、5 d观察组显著低于对照组。提示失笑散在减少甲状腺肿瘤患者腔镜甲状腺切除术后切口积液方面效果显著,可能是通过其有效抑制机体炎症反应、减轻炎症损伤所致。

综上所述,笑散联合腔镜甲状腺切除术可有效缓解甲状腺肿瘤患者术后疼痛,减轻术后炎症反应,进而减少术后引流流量,临床疗效显著优于术后常规治疗,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 马驰,彭程,牛军. 经胸乳腔镜甲状腺手术与传统开放手术治疗良性甲状腺肿瘤短期临床效果的 Meta 分析[J]. 中国现代普通外科进展,2016,19(6):446-450.

[2] Lee SN, Lee JH, Lee EJ, et al. Anesthetic course and complications that were encountered during endoscopic thyroidectomy-A case report [J]. Korean J Anesthesiol,2012,63(4):363-367.

[3] 吴荣莉. 小柴胡汤合失笑散加减治疗妇科腹腔镜术后并发症 32 例[J]. 福建中医药,2013,44(4):5-6,8.

[4] 中华医学会内分泌学会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南-甲状腺结节[J]. 中华内科杂志,2008,47(10):867-868.

[5] 梁文杰,方朝义,沈莉,等. 实验诊断学在现行《中医病证诊断疗效标准》中的应用分析[J]. 河北中医药学报,2011,26(2):47-48.

[6] 李旋珠. 对《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》的思考[J]. 光明中医,2009,24(5):801-803.

[7] 乔开元. 经胸乳腹腔镜甲状腺手术与传统甲状腺手术对肝郁痰凝型甲状腺结节治疗的比较研究[D]. 广州:广州中医药大学,2016.

[8] Ryu HR, Lee J, Park JH, et al. A comparison of postoperative pain after conventional open thyroidectomy and transaxillary single-incision robotic thyroidectomy: a prospective study[J]. Ann Surg Oncol,2013,20(7):2279-2284.

[9] 马驰,彭程,牛军. 经胸乳腔镜甲状腺手术与传统开放手术治疗良性甲状腺肿瘤短期临床效果的 Meta 分析[J]. 中国现代普通外科进展,2016,19(6):446-450.

[10] 王子璋,梁秦龙,冯海波,等. 腔镜辅助下甲状腺手术治疗体会[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(19):3039-3041.

[11] 应剑辉. 海藻玉壶汤加减治疗甲状腺肿瘤术后临床观察[J]. 新中医,2016,48(5):105-107.

[12] 江树舒,吴敏. 益气化痰法治疗分化型甲状腺癌术后的临床研究[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(12):2830-2833.

[13] 刘珊珊,齐晓琳,丛慧芳,等. 参芪失笑散加减治疗气虚血瘀型围绝经期崩漏 93 例临床观察[J]. 黑龙江中医药,2013,42(6):32-33.

[14] 李亚平,刘新辉. 失笑散加味定向透药治疗髋部术后异位骨化 36 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志,2016,32(6):82-84.

[15] 余寿明,况矣才. 四神丸合失笑散加味治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2017,36(3):27.

[16] Sen H S, Abakay O, Dalli A, et al. The Predictive Value Of CRP, CEA, IL-6, IL-8, And TNF alpha In The Diagnosis Of Malignant Pleural Effusions[J]. Healthmed,2012,6(5):1611-1617.

[17] 李忠伟,张树文,努尔哈那提·沙依兰别克,等. 炎症指标早期判断四肢闭合性骨折术后切口深部感染的临床研究[J]. 新疆医科大学学报,2017,40(12):1533-1536.

[18] 沈旭楠,刘晨,陈佩东,等. 蒲黄、蒲黄炭与五灵脂配伍对血瘀模型大鼠血小板参数的影响[J]. 中国现代中药,2015,17(1):11-14.

[19] 余晓春. 辨证分型联合西药治疗慢性萎缩性胃炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2017,31(2):34-36.

(2019-02-26 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1827 页)

[9] Murri V, Antoniazzi F, Piazza M, et al. Lung Function in Women with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Pilot Study? [J]. Horm Res Paediatr,2017,87(2):95-102.

[10] 欧光顺,王舒雅,陈虹,等. 中药治疗女童性早熟有效性及安全性的系统评价[J]. 儿科药学杂志,2015,21(9):8-13.

[11] 赵盛,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.

[12] 祁荟桔,张学源,项蓉. 中西医结合治疗女童特发性中枢性性早熟 36 例临床分析[J]. 天津中医药大学学报,2016,35(2):88-91.

[13] 洪建英. 大补阴丸合逍遥丸治疗单纯性乳房早发育 24 例[J]. 浙江中医杂志,2016,51(9):671.

[14] 王红玉,代芳. 大补阴丸合消瘿丸加减治疗瘰疬——阴虚夹痰瘰疬型[J]. 亚太传统医药,2017,13(23):92-93.

[15] 程雪佳. 苍附导痰汤加减治疗脾虚痰结型女童特发性中枢性性早熟临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2015.

[16] 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.

[17] 刘亚兰. 滋阴疏肝法联合西药治疗小儿厌食症 36 例[J]. 中国中医药科技,2016,23(4):484.

(2019-02-26 收稿 责任编辑:王明)