

性早熟女童骨骼发育异常的规律及 滋阴泻火中药治疗的作用

李 嫔¹ 蔡德培² 黄玉娟¹

摘要 目的 探讨特发性真性性早熟(简称性早熟)女童骨骼发育异常的规律及滋阴泻火中药(简称中药)治疗的效果。**方法** 对不同青春发育水平的性早熟女童进行骨龄、骨矿含量(BMC)、骨密度(BD)及血清骨钙素(BGP)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)含量的测定,将各项指标与正常同龄儿作比较,并与病情严重程度作相关分析,以探讨患儿骨骼发育异常的规律。其中 38 例患儿经中药治疗病情缓解后观察其治疗效果。**结果** (1)117 例性早熟患儿骨龄均比正常同龄儿明显提前($P < 0.05$);BMC、BD 和血清 BGP、IGF-1 含量均明显高于正常同龄儿($P < 0.05$),且骨龄提前程度、BMC、BD、血清 IGF-1 含量增高程度与性早熟病情严重程度均呈正相关($P < 0.05$)。(2)经中药治疗病情缓解后 38 例患儿骨龄提前明显减轻,BMC、BD、血清 BGP 和 IGF-1 含量均显著下降($P < 0.05$)。**结论** (1)性早熟女童的骨骼发育加速、成熟提前,且病情越重,其加速、提前的程度越严重。(2)中药具有明显减慢患儿骨骼发育,延缓骨骼成熟的作用。

关键词 特发性真性性早熟;骨骼发育规律;滋阴泻火中药

Pattern of Abnormal Skeletal Development in Girls with Idiopathic Precocious Puberty and Therapeutic Effect of Chinese Herbs for Nourishing Yin and Purging Fire LI Pin, CAI De-pei, HUANG Yu-juan *Children Hospital of Jiaotong University, Shanghai (200040)*

Objective To explore the pattern of abnormal skeletal development in girls with idiopathic precocious puberty (IPP) and the therapeutic effect of Chinese herbs for nourishing yin and purging fire (CH). **Methods** Measurement of bone age, bone mineral content (BMC) and bone density (BD) were performed and levels of serum gla-protein (BGP), insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) were determined in girls with IPP at various stages of pubertal development. Data were compared with those collected from matched girls, and the correlativity between various parameters and the extent of the disease were analyzed to explore the pattern. Thirty-eight girls out of them were treated with CH and the therapeutic effect was observed. **Results** The bone age of the IPP girls was ahead of time obviously ($P < 0.05$), levels of BMC, BD and serum BGP, IGF-1 were significantly higher than the levels in the healthy girls of matched age ($P < 0.05$). And the degree of these changes were markedly positive correlated with the severity of disease ($P < 0.05$). After being remitted with CH treatment, the advanced bone age was apparently alleviated, and above-mentioned abnormal criteria were lowered significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** The skeletal development of the girls with IPP was accelerated and the skeletal maturity were ahead of time, the more serious the condition of disease, the more obvious the acceleration and the advanced bone age. CH could decelerate skeletal development and delay the skeletal maturity of IPP patients.

Key words idiopathic precocious puberty; regulation of skeletal development; Chinese herbs for nourishing yin and purging fire

特发性真性性早熟(简称性早熟)女童发病率较男

童多 4~5 倍。患儿在青春发育提前的同时,伴有骨骼生长加速,骨骺提前融合,造成成年后身材矮小。鉴于骨龄、骨矿含量(BMC)、骨密度(BD)系反映骨骼成熟程度的良好指标^[1],血清骨钙素(BGP)是反映成骨细胞功能活动状态的重要生化指标,而胰岛素样生长因

基金项目:卫生部科研基金(No. 98-1-172)

作者单位:1. 上海交通大学附属儿童医院(上海 200040);2. 上海交通大学附属儿科医院

通讯作者:李 嫔;Tel:13816287308;E-mail:lipin21@sohu.com

子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 则是促进长骨干骺端生长板的成骨细胞及软骨细胞分裂、增殖的直接刺激因子, 胰岛素样生长因子连接蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 为 IGF-1 的主要结合蛋白, 因此本课题对处于不同青春发育水平的性早熟女童进行了上述指标的检测; 并比较经滋阴泻火中药 (简称中药) 治疗前后各指标的变化, 以探讨性早熟女童骨骼发育异常的规律及中药的治疗效果。

临床资料

1 病例选择 诊断标准见参考文献^[2], 为 7~11 岁性早熟女童, 8 岁以前出现第二性征或 10 岁以前月经来潮, 血清黄体生成素 (LH) > 10U/L、E₂ > 20pg/ml, 卵巢容积 > 1ml, 有多个直径 ≥ 4mm 的卵泡, 骨龄超前 1 年以上。排除: (1) 头颅 CT、MRI 排除颅内疾病; (2) 临床上出现第二性征, 但 X 线片示骨龄不提前及骨龄提前不超过 1 年者; (3) 单纯性乳房早发育者及不典型病例。

2 一般资料 117 例性早熟女童均为上海复旦大学附属儿科医院 2001 年 3 月—2003 年 2 月的门诊病例; 平均年龄 (8.49 ± 1.44) 岁; 病程 4~53 个月, 平均 (14.8 ± 9.2) 个月; 病情严重程度 (按乳房 Tanner 分期^[2]): II 期 (轻度) 20 例, III 期 (中度) 42 例, IV 期 (重度) 49 例, V 期 (特重度) 6 例。

方 法

1 治疗方法 滋阴泻火中药方剂由生地 12g 炙龟版 12g 黄柏 9g 知母 9g 牡丹皮 9g 组成, 复旦大学附属儿科医院中药制剂室煎制成浓缩合剂, 每毫升约含生药 2.5g, 每次 30ml, 每日 2~3 次口服, 疗程 6 个月。本研究中 117 例患儿均服用中药, 其中仅 38 例 6 个月后具备完善的随访资料, 其余病例失访或资料不全。

2 测定指标与方法

2.1 骨龄测算 拍摄左手正位 X 线片 (包括腕骨及桡尺骨下端), 由上海复旦大学附属儿科医院放射科专人按 TW₂ 方法测算骨龄^[3]。每例患儿于初诊时及治疗 6 个月后分别测算 1 次。ΔBA/ΔCA 值的计算公式按: 治疗前 ΔBA/ΔCA 值 = 初诊时骨龄 ÷ 初诊时实足年龄; 治疗后的 ΔBA/ΔCA 值 = 治疗前后骨龄差值 ÷ 治疗前后实足年龄的差值。

2.2 BMC 和 BD 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, 每例患儿于初诊时及治疗 6 个月后分别测定 1 次。正常同龄儿的测定值按参考文献^[4]。

2.3 血清 IGF-1、IGFBP-3 含量测定 采用非竞争双抗体夹心免疫放射法。试剂: DSL-2800 ACTIVE™ Non-Extraction IGF-1 Coated-Tube IRMA Kit; DSL-6600 ACTIVE™ IGFBP3 Coated-Tube IRMA Kit; 购自 Diagnostic Systems Laboratories 公司。健康儿童正常值为试剂盒所附。

2.4 血清 BGP 含量测定 采用竞争放射免疫分析法, BGP 放射免疫试剂盒: 购自中国原子能科学研究所, 批内 CV% ≤ 5, 批间 CV% ≤ 10。健康儿童正常值为试剂盒所附, 具体操作按药盒说明书。

3 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件包。进行相关的 *t* 检验或 *U* 检验。

结 果

1 性早熟患儿骨发育异常的规律

1.1 性早熟患儿骨龄变化及与病情严重程度的相关性 117 例患儿中骨龄提前 1~1.5 年者 47 例, 提前 1.6~2 年者 26 例, 骨龄提前 2 年以上者 44 例。病情严重程度与骨龄提前程度的比较及相关性分析说明性早熟患儿骨龄显著提前, 且病情严重程度与骨龄提前程度呈正相关 (*r* = 0.541, *P* < 0.05), 即病情越重, 骨龄提前越明显 (见表 1)。

表 1 不同分期的性早熟患儿骨龄提前情况 (年, $\bar{x} \pm s$)

Tanner 分期	例数	骨龄提前
II	20	1.51 ± 0.43
III	42	1.95 ± 0.67* [△]
IV	49	2.44 ± 0.76*
V	6	3.17 ± 0.63* [△]

注: 与 II 期比较, * *P* < 0.05; 与 IV 期比较, [△] *P* < 0.05

1.2 不同年龄患儿 BMC、BD、BGP、IGF-1 和 IGFBP-3 测定结果 见表 2。各年龄组患儿的 BMC、BD、BGP 和 IGF-1 均显著高于正常同龄儿测定值 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), IGFBP-3 含量低于正常同龄儿测定值 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。BMC、BD 测定值与病情严重程度相关性分析, *r* 值分别为 0.501, 0.495, *P* < 0.05, 说明性早熟患儿在生长加速的同时大多伴有骨矿物质沉积增加, 且病情越重, 骨矿含量、骨密度增加越明显。血清 IGF-1 浓度与病情严重程度呈正相关 (*r* = 0.489, *P* < 0.05), 但与血清 BGP、IGFBP-3 浓度无相关性, 说明性早熟患儿成骨细胞的功能活动显著亢进; 血清中促进成骨细胞、软骨细胞分裂、增殖的 IGF-1 水平显著增高, 游离的 IGF-1 也显著增高, 且病情越重, 增高越显著。

表 2 不同年龄性早熟患儿各项指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

年龄(岁)	例数	BMC(g/cm ²)	BD(g/cm ²)	BGP	IGF-1(μg/L)	IGFBP-3
7-	27	0.388 ± 0.060* (0.361 ± 0.048)	0.534 ± 0.084* (0.472 ± 0.048)	31.57 ± 13.14** (6.02 ± 1.81)	453.34 ± 173.02** (205.50 ± 111.90)	3728.16 ± 444.39* (4067.00 ± 1137.00)
8-	29	0.434 ± 0.047** (0.396 ± 0.061)	0.536 ± 0.041** (0.498 ± 0.042)	24.68 ± 11.84** (6.02 ± 1.84)	472.43 ± 136.53** (275.30 ± 96.10)	3691.16 ± 568.69* (3926.00 ± 830.00)
9-	40	0.465 ± 0.059* (0.444 ± 0.066)	0.539 ± 0.044* (0.508 ± 0.056)	29.97 ± 13.39** (7.06 ± 2.16)	510.18 ± 161.86** (277.60 ± 119.60)	3707.48 ± 816.42** (4440.12 ± 1020.01)
10-11	21	0.522 ± 0.075* (0.469 ± 0.074)	0.578 ± 0.060* (0.524 ± 0.058)	29.61 ± 14.49** (8.10 ± 3.32)	571.67 ± 172.76** (307.30 ± 158.70)	3719.47 ± 661.24* (4116.00 ± 1115.00)

注:()内数据为各年龄组正常值;与本年年龄组正常值比较,* P<0.05,** P<0.01

1.3 不同分期患儿各项指标测定结果 见表 3。BMC、BD 含量和血清 IGF-1 浓度与病情严重程度呈正相关(r 值分别为 0.501、0.495、0.489, 均 P<0.05),说明患儿在生长加速的同时大多伴有骨矿物质沉积增加及成骨细胞功能活动显著亢进,且病情越重,骨矿含量、骨密度增加越明显;同时血清中促进成骨细胞、软骨细胞分裂、增殖的 IGF-1 水平显著增高,游离的 IGF-1 也显著增高,且病情越重,增高越显著。但病情严重程度与血清 BGP、IGFBP-3 浓度无相关性。

2 性早熟患儿血清 IGF-1 水平与骨龄提前程度的相关性 血清 IGF-1 水平与骨龄提前程度的比较及相关分析显示,骨龄提前 1~1.5 年(47 例)、提前 1.6~2.0 年(26 例)及提前 2 年以上(44 例)患儿血清 IGF-1 含量分别为(399.53 ± 143.87)μg/L、(478.37 ± 132.56)μg/L 和(553.08 ± 147.84)μg/L,各组间比较差异均有显著性(P<0.05);相关分析示 r=0.411, P<0.05,可见患儿血清中 IGF-1 含量与骨龄提前程度呈正相关,说明血清 IGF-1 水平升高越明显,骨骼成熟提前也越严重。

3 38 例患儿服用中药 6 个月后的疗效 显效 13 例(ΔBA/ΔCA<1,乳房及卵巢容积恢复至青春前期水

平,血 LH 峰值<10U/L,血 E₂ 恢复至青春前期水平,血清 BGP、IGF-1 浓度降低 ≥ 40%)。有效 22 例(ΔBA/ΔCA=1,乳房明显缩小,由 III 期缩至 II 期或 IV 期缩至 III 期;卵巢容积明显缩小,血 LH 峰值下降 ≥ 30%~50%,血 E₂ 水平降低 ≥ 50%,血清 BGP、IGF-1 浓度明显降低)。无效 3 例(未达到有效标准)。

4 38 例患儿中药治疗前后 ΔBA/ΔCA 值、BMC、BD、BGP 和 IGF-1 测定结果 见表 4。治疗后各期患儿 ΔBA/ΔCA 值、BMC、BD、BGP 和 IGF-1 均明显降低(P<0.05 或 P<0.01),说明中药可显著抑制患儿过度亢进的成骨细胞活性,使血清中刺激成骨细胞、软骨细胞分裂增殖的刺激因子水平显著下降,从而减慢患儿骨骼生长,延缓骨骼成熟。

5 不良反应情况 服用中药后个别患儿有胃部不适感,绝大多数患儿无任何不良反应。

讨 论

性早熟是一种生长发育异常,表现为青春期特征提前出现。1998 年上海市临床流行病学资料显示,性早熟发病率为 1 000/10 万,且特发性真性性早熟占女童真性性早熟的 80%~90%。性早熟患儿的下丘脑

表 3 不同分期性早熟患儿各项指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分期	例数	BMC(g/cm ²)	BD(g/cm ²)	BGP(μg/L)	IGF-1(μg/L)	IGFBP-3(μg/L)
II	20	0.403 ± 0.039	0.479 ± 0.042	25.50 ± 13.06	360.81 ± 143.32	3580.78 ± 321.22
III	42	0.437 ± 0.040* [△]	0.510 ± 0.049* [△]	28.42 ± 14.23	479.63 ± 142.69* [△]	3721.06 ± 698.06
IV	49	0.474 ± 0.061*	0.544 ± 0.052*	31.03 ± 11.98	565.53 ± 144.67*	3874.08 ± 762.52
V	6	0.521 ± 0.085* [△]	0.594 ± 0.032* [△]	34.45 ± 12.43	701.65 ± 124.82* [△]	3597.00 ± 247.76

注:与 II 期比较,* P<0.05;与 IV 期比较,[△] P<0.05

表 4 38 例性早熟患儿不同分期治疗前后各指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分期	例数	ΔBA/ΔCA	BMC(g/cm ²)	BD(g/cm ²)	BGP(μg/L)	IGF-1(μg/L)
II	6	治疗前	1.10 ± 0.05	0.394 ± 0.057	0.453 ± 0.033	24.18 ± 9.22
		治疗后	1.00 ± 0.01*	0.342 ± 0.032*	0.404 ± 0.019*	10.09 ± 2.51*
III	17	治疗前	1.20 ± 0.10	0.453 ± 0.082	0.535 ± 0.043	29.91 ± 11.02
		治疗后	0.87 ± 0.30*	0.397 ± 0.043*	0.487 ± 0.052**	15.72 ± 7.13**
IV	15	治疗前	1.23 ± 0.13	0.474 ± 0.069	0.546 ± 0.055	35.36 ± 11.63
		治疗后	0.90 ± 0.25**	0.447 ± 0.077*	0.519 ± 0.054*	16.39 ± 4.49**

注:与本组治疗前比较,* P<0.05,** P<0.01

- 垂体 - 性腺轴提前启动, 功能亢进, 内生殖器官增大, 第二性征提前出现。患儿大多具有怕热、口渴、面红、烦躁易怒、五心烦热、盗汗、便秘及舌质红绛等临床征象, 按中医辨证属肾阴虚而相火旺^[5]。临床上采用滋阴泻火中药治疗可使患儿下丘脑 - 垂体 - 性腺轴功能亢进的程度明显好转, 内生殖器官回缩, 第二性征消退^[6]。

骨龄代表骨骼的成熟程度, BMC 及 BD 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精确地反映骨骼的发育及成熟状态。本课题的研究结果显示, 性早熟患儿与同年龄的正常儿童相比较, 骨龄明显提前, BMC 及 BD 显著增高, 提前出现青春期才有的特征性增高, 且病情的严重程度与其骨龄提前程度和 BMC、BD 的增高程度呈正相关, 说明性早熟患儿骨骼的发育加速、成熟提前, 且病情越重, 其加速及提前程度也越严重。

BGP 是成骨细胞分泌的一种多肽, 主要生理功能是促进骨组织矿物质沉积的正常钙化过程, 从而促进骨基质的成熟。血清 BGP 含量与骨组织中 BGP 水平呈正相关, 与 BMC、BD 及骨组织的形态计量学指标也呈正相关^[4], 故血清 BGP 可作为骨形成的一项敏感而特异的生化指标。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。IGF-1 系下丘脑 - 垂体促生长机能的关键介导者。IGF-1 作为细胞分裂源, 刺激长骨干骺端生长板的软骨细胞分裂增殖, 同时 IGF-1 又具有自分泌及旁分泌作用, 可使局部的 IGF-1 进一步增多, 这是增殖的软骨细胞内 IGF-1 基因表达增加的结果, 局部产生的 IGF-1 对促进长骨的生长发育及成熟具有直接作用^[7]。IGFBP-3 为 IGF-1 的主要连接蛋白, 对 IGF-1 具有高亲和力和特异性, 可调节 IGF 对细胞的增殖、代谢和分裂作用, 对骨代谢有直接作用^[8]。本研究结果显示, 性早熟患儿血清 BGP、IGF-1 水平显著高于正常同龄儿, 而 IGFBP-3 水平明显低于正常同龄儿, 且病情的严重程度与血清 IGF-1 水平增高程度呈正相关, 说明性早熟患儿成骨细胞的功能活动显著亢进; 血清中促进成骨细胞、软骨细胞分裂增殖的刺激因子 IGF-1 的水平显著增高, 且病情越重其增高也越显著, 这可能是患儿机体将下丘脑 - 垂体对血清 IGF-1 的负反馈阈值主动调高的结果, 而血清 IGFBP-3 水平降低可能也是一种自

身调节的结果, 可使血清中游离的 IGF-1 增多, 更有利于其生理功能的发挥。

患儿经中药治疗病情缓解后, 血清 IGF-1、BGP 水平明显降低以及骨龄提前的程度明显改善, BMC 及 BD 明显降低, 说明中药可显著降低血清中 IGF-1 的水平, 可抑制成骨细胞过度亢进的功能活动, 同时可减慢骨骼发育、延缓骨骼成熟, 从而有可能防止骨骺过早融合并改善最终身高。中药的作用可能是直接作用于肝细胞, 抑制肝细胞合成、分泌 IGF-1, 从而达到抑制骨骼的成熟, 更可能是通过对下丘脑 - 垂体促生长机能的调节作用而实现的。

参 考 文 献

- 1 Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI. Sex steroid and the acquisition of bone mass. *Horm Res* 1997;48(Supp15):65-71.
- 2 增畿生, 王德芬主编. 现代儿科内分泌学. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2001:125-134.
Zeng JS, Wang DF, editors. *Contemporary pediatric endocrinology*. Shanghai: The Science and Technology Publishing House, 2001:125-134.
- 3 Tanner JM. Assessment of skeletal maturity and predictions of adult height (TW₂ method) 2th. London: Academic Press, 1983:1-99.
- 4 刘忠厚主编. 骨质疏松症. 北京: 化学工业出版社, 1992:520-523.
Liu ZH, editor. *Osteoporosis*. Beijing: The Chemistry and Industry Publishing House, 1992:520-523.
- 5 蔡德培, 时毓民. 性早熟女童阴虚火旺证本质的探讨. *中国中西医结合杂志* 1991;11(7):397-399.
Cai DP, Shi YM. The discuss on girls with precocious of Yin-deficiency and Exubent-fire type. *Chin J Integr Tradi West Med* 1991;11(7):397-399.
- 6 蔡德培, 季志英, 时毓民. 性早熟女童阴虚火旺证本质的研究. *中国中医基础医学杂志* 1998;4(增刊):76-78.
Cai DP, Ji ZY, Shi YM. The research on girls with precocious of Yin-deficiency and Exubent-fire type. *Chin J Basic Med TCM* 1998;4(Suppl):76-78.
- 7 LE Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633-640.
- 8 Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.

(收稿:2003-10-30 修回:2004-07-28)