

中西医结合治疗女童特发性中枢性性早熟 36 例临床分析

祁荟桔¹, 张学源¹, 项 蓉²

(1.天津中医药大学,天津 300193;2.天津市南开医院,天津 300100)

摘要:[目的] 比较中西医结合治疗与单纯西医治疗女童特发性性早熟(ICPP)的临床疗效。[方法] 选取天津市南开医院儿科内分泌门诊符合 ICPP 诊断的女童患儿 72 例,随机分为中西医结合组和西医治疗组。中西医结合组服用中药(滋阴泻火法,以大补阴丸为基础方加减),并辅助促性腺激素释放激素类似物(GnRHa);西医治疗组采用常规 GnRHa 治疗。两组均治疗 1.5 a 后评估疗效与经济负担,统计两组治疗 ICPP 的总有效率。[结果] 中西医结合组总有效率为 77.78%,西医治疗组总有效率为 80.56%,两组间疗效差异无统计学意义。但中西医结合组的经济负担明显低于西医治疗组,且不良反应少于西医治疗组。[结论] 中西医结合方法治疗女童 ICPP 在临床疗效上和西医常规治疗相当,且对生长轴抑制作用降低、不良反应少、经济负担更小。

关键词:特发性中枢性性早熟;促性腺激素释放激素类似物;大补阴丸;临床分析

中图分类号:R725.8

文献标志码:A

文章编号:1673-9043(2016)02-0088-04

特发性中枢性性早熟(ICPP)是现代儿童内分泌一种常见疾病,属于性早熟的一种常见类型。中国儿童青少年性发育研究现状研究^[1]表明目前的性早熟诊断标准适合于中国地区的儿童性早熟诊断,当今中国儿童性成熟年龄呈年代提前趋势。随着这种性发育的提前、性早熟的出现,严重影响了儿童正常的生理和心理发育。本研究旨在探讨中西医结合方法对 ICPP 的治疗效果及优越性。

1 资料方法

1.1 一般资料 选取天津市南开医院 2012 年 1 月—2014 年 1 月儿科内分泌门诊女童患者。入选患者按随机数字表法随机分为中西医结合组 36 例,西医治疗组 36 例。两组患儿在年龄、身高、病程等方面无统计学性差异($P>0.05$)。见表 1。

1.2 病例选择 纳入标准符合:西医诊断、中医分型诊断的病例。西医诊断标准,依据《中枢性(真性)性早熟的诊治指南》^[2]。女童特发性性早熟诊断如下:1)女童 8 岁以前,第二性征提前出现;2)血清促性腺激素水平升高达青春期水平;3)性腺增大:女童在 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 2 a;6)血清性激素水平升高至青春期水平。中医诊断标

作者简介:祁荟桔(1991-),女,研究生在读,研究方向为中西医结合儿童内分泌。

准,参照《中医儿科学》^[3]阴虚火旺型 ICPP 的诊断标准如下:1)主症:女孩乳房发育及内外生殖器发育,月经提前来潮;2)兼症:颧红潮热、盗汗、头晕、五心烦热等;3)舌脉:舌红少苔,脉细数。排除标准:外周性性早熟及先天性肾上腺生殖综合征、肾上腺肿瘤等继发性疾病导致的 ICPP。

1.3 干预措施 中西医结合组服用大补阴丸加减方,治则:滋阴泻火,调理脾胃。基本方:熟地黄 12 g,知母 8 g,鳖甲 8 g,黄柏 6 g,山药 9 g,山茱萸 6 g,茯苓 8 g,泽泻 8 g,玄参 8 g,佛手 6 g,香橼 6 g,山楂 9 g,炒白术 9 g,麦芽 6 g(以上中药均来自于天津市南开医院中药房,按正规方法炮制)。每日 1 剂,水煎至 300 mL,分 2 次早晚服。服药 2 个月后,停用中药,加用曲普瑞林(GnRHa)瑞士辉凌制造治疗,首剂 80~100 μ g/kg(没有第 2 周加强注射 1 次的过程),以后每 4 周 1 次,剂量 80~100 μ g/kg。使用 GnRHa 4 个月后,在不减小于单次使用剂量的情况下,延长用药间期,由 4 周 1 次延长到 5 周 1 次,继续使用 6 个月后,延长至 6 周 1 次,4 个月后,停用 GnRHa,继续加服中药 2 个月,中药方同上。总疗程 1.5 a。西医组:采用 GnRHa 治疗,首剂 80~100 μ g/kg,于第 2 周时加强注射 1 次,以后每 4 周 1 次,剂量 80~100 μ g/kg,在性腺基本控制以后,改为维持量 50~80 μ g/kg,总疗程 1.5 a,停止 GnRHa 干预,继续观察。

表 1 两组基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	平均年龄(岁)	平均身高(cm)	平均体重(kg)	平均骨龄(岁)	Tanner 分期 ≥ 2
西医治疗组	36	7.10 \pm 0.45	124.80 \pm 0.45	23.31 \pm 0.34	8.94 \pm 0.23	34/36
中西医结合组	36	6.80 \pm 0.32	125.80 \pm 0.32	24.80 \pm 0.23	8.89 \pm 0.43	33/36

1.4 观察指标及方法 疗程中两组患儿均在天津市南开医院儿科内分泌门诊进行乳房、子宫、卵巢及骨龄的检查。每 3 个月进行相关检查,于清晨空腹 8 点检测血清激素水平[黄体生成激素(LH)、卵泡生成激素(FSH)、雌二醇(E₂)]和肝肾功能与血糖。乳房进行 Tanner 分期评分,并测量乳核大小;子宫及卵巢进行 B 超检查,骨龄通过拍摄手腕 X 线片判断,评定采用 CHN 法(中国青少年骨龄评定方法)。

1.5 疗效评定标准 参照《小儿内分泌学》^[4]和上海市中医诊疗病症诊疗常规^[5]拟定。

1) 显效:乳房缩小,阴道分泌物消失,性激素及子宫、卵巢 B 超恢复正常,性腺得到良好抑制,身高增长低于年龄增长。2) 有效:乳房可见缩小,阴道分泌物减少,子宫卵巢容积缩小,性腺得到较好抑制,骨龄增长等同年龄增长。3) 无效:第二性征继续发育,观测指标无改善。

1.6 随机方法 将 72 例符合纳入标准的女童按照患者入组顺序依次编为 1~72 号,采用随机数字表产生随机数字,按 1:1 将受试者随机分为中西医结合组与西医治疗组。

1.7 统计学方法 数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用均数+标准差($\bar{x}\pm s$)描述。治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用卡方检验。等级资料组间采用构成比和率描述,组间比较采用卡方检验,等级资料组间比较采用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 研究结果

两组治疗结果采用秩和检验,差异无统计学意义(*P*>0.05),尚不能认为中西医结合方法治疗 ICPP 与西医常规治疗有差异。见表 2。

表 2 两组治疗 ICPP 的治疗结果 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
西医治疗组	36	5	8	15	8	77.78
中西医结合组	36	6	7	16	7	80.56

两组治疗前后子宫、卵巢、卵泡及骨龄的变化(*P*<0.01)。两组子宫、卵巢、卵泡大小、 Δ B_A/ Δ C_A 治疗前后差异均有统计学意义。组间比较差异无统计学意义。见表 3。

表 3 治疗前后子宫、卵巢、卵泡及骨龄的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	子宫容量 (mL)	卵巢容量 (mL)	卵泡直径 (mm)	Δ B _A / Δ C _A
中西医结合组	36	治疗前	3.08 \pm 1.11	2.63 \pm 1.02	6.20 \pm 1.54	1.20 \pm 0.09
		治疗后	2.22 \pm 0.92	1.54 \pm 1.00	4.17 \pm 2.29	0.72 \pm 0.21
西医治疗组	36	治疗前	3.17 \pm 1.17	3.07 \pm 1.40	6.87 \pm 2.26	1.21 \pm 0.08
		治疗后	2.09 \pm 1.07	1.75 \pm 0.92	3.57 \pm 2.33	0.67 \pm 0.27

两组治疗前后性激素水平经独立样本 *t* 检验,*t*=0.342,*P*>0.05,治疗前 FSH、LH、E₂ 水平两组比较差异无统计学意义,治疗后组内前后比较差异有统计学意义,组间比较无统计学差异,尚不能认为中西医结合组与西医治疗组效果有差异。具体见表 4。

表 4 两组治疗前后性激素水平的变化($\bar{x}\pm s$) U/L

组别	例数	时间	FSH	LH	E ₂
中西医结合组	36	治疗前	16.13 \pm 4.63	16.49 \pm 4.63	39.56 \pm 22.50
		治疗后	6.10 \pm 3.43	6.07 \pm 2.36	19.75 \pm 11.21
西医治疗组	36	治疗前	14.11 \pm 4.21	15.60 \pm 7.65	34.02 \pm 18.55
		治疗后	5.85 \pm 2.77	5.96 \pm 4.45	22.31 \pm 10.72

两组治疗总费用采用两独立样本 *t* 检验,差异有统计学意义,*t*=11.64,*P*<0.05,可以认为中西医结合组与西医治疗组治疗费用有差异。见表 5。

表 5 两组治疗费用结果($\bar{x}\pm s$) 元

组别	GnRHa 费用	中药费用	总费用
西医治疗组	34 809.67 \pm 4 237.17	0	34 794.67 \pm 4 227.15
中西医结合组	19 825.00 \pm 4 826.90	2 514.67 \pm 208.05	22 340.00 \pm 4 795.60

安全性观察及随访,在治疗期间,中西医结合组无任何不适,患儿体质改善,没有出现 GnRHa 治疗首剂促性腺作用;西医治疗组有 5 例首次用药后出现一过性少量阴道出血。停药后 3 个月进行随访,中西医结合组没有出现性腺轴复燃;西医治疗组 1 例出现性腺复燃;6 个月后进行随访,中西医结合组 5 例出现性腺复燃;西医治疗组 10 例出现性腺轴复燃。共随访 1 a,远期疗效有待确定。

3 讨论

ICPP^[6]是指女童在 8 岁前,男童在 9 岁前,呈现第二性征,并且无器质性病变。ICPP 的治疗目的是以改善患儿的成年期身高为核心。中医学认为“肾藏精,主生殖”,女子“二七而天癸至”男子“二八天

癸至”,肾的阴阳不平衡导致天癸过早的出现,进而引起生殖系统的发育,出现ICPP。小儿乃稚阴稚阳之体,阳常有余、阴常不足,肾常虚。再加上现代社会饮食不节、起居无常导致了肾的阴阳不平衡,表现出肾阴不足,不能制阳,相火偏亢则天癸早至,生长发育加速,第二性征提前出现。近年来中医文献对于性早熟的发病机制主要以“阴虚火旺”为基本类型^[7],并且许多研究证实滋阴泻火方法有很好的疗效^[8]。针对这种肾阴阳不平衡导致的阴虚火旺,本研究采用常用滋阴药物熟地黄、鳖甲、玄参滋阴以降偏亢之相火,暗合“壮水之主以制阳光”之意,知母、黄柏并用使上下焦热无所遁,茯苓、泽泻利湿兼补脾肾、山茱萸温肝以防滋阴太过共为佐治之品。同时,小儿脾常虚湿内生,再加上长期服用滋阴泻火中药所致脾胃偏寒,所以本拟方再保证性腺轴得以控制的情况下辨证配伍调理脾胃之品:香橼、佛手行气而不伤阴与炒白术、山楂、麦芽健脾胃之品合用条畅小儿脾胃,使后天不致失养。诸药并用,平复相火,调护脾胃。

治疗ICPP,西医临床首选药物为GnRHa,它通过竞争结合受体、抑制促性腺激素的分泌,从而使第二性征消退并延缓骨龄成熟,临床多使用曲普瑞林或亮丙瑞林。徐璇等^[9]研究表明,注射用醋酸曲普瑞林治疗特发性早熟儿童,可明显抑制患者第二性征发育,降低性激素水平,延缓骨龄成熟,使得患者最终身高升高;毛静媛等^[10]研究也表明曲普瑞林治疗特发性中枢性早熟女童疗效显著。但是GnRHa治疗ICPP时家长仍顾虑很大,在GnRHa治疗过程中,会出现生长速度减慢,甚至达到生长迟缓水平(<4 cm/a);并有可能使得终身高并不能很高改善^[11];并且有可能出现肥胖、骨质减少^[12]等不良反应;并且由于费用较高,很多家庭不能接受。

中西医结合治疗性早熟逐渐被广泛开展。以往临床多采用滋阴泻火的中药配合甲地孕酮。蔡德培等^[13]研究滋阴泻火中药配合甲地孕酮联合治疗对比单纯用甲地孕酮治疗,联合治疗可显著改善下丘脑-垂体-卵巢轴功能及内生殖器的发育,而且可明显减慢骨骼生长,延缓骨骼成熟,从而可防止骨骺过早融合并改善最终身高。李风云等^[14]中西医结合治疗性早熟也采用中药配合甲地孕酮也取得较好疗效。马小旭^[15]中西医结合治疗性早熟采用知柏地黄丸配合甲地孕酮也取得很好疗效。但是采用孕酮类药物治疗,是当剂量足够大时,才可以抑制垂体

促性腺激素和性腺类固醇的分泌,达到停止第二性征的进展和抑制月经的目的。但可发生明显的体质量增加和疲劳感,甚至出现肾上腺皮质抑制,长期使用可能致肝损害,且不能抑制骨骼的过早成熟,因此不能改善患者最终身高。现在临床已多不采用。近年来也有报道知柏地黄丸和曲普瑞林联合治疗性早熟,曲普瑞林采用常规治疗,同样采用4周1次注射,逐渐减少剂量^[16]。

本临床对照不同以往的中西医结合方法,中医采用滋阴泻火的中药配合调理脾胃,GnRHa也不同以往减小剂量4周注射1次,而是改变为延长注射周期不调整剂量,在尽可能减少GnRHa的注射剂量情况下,节省费用。开始治疗时笔者发现加用中药可减小GnRHa促性腺的初始作用,又能达到性腺的抑制作用。使用GnRHa过程中逐渐延长周期,又可减少家长的经济负担及对性腺过度抑制的担心,当身高与骨龄、年龄基本匹配时,可停用GnRHa,再次加服中药,防止性腺较快复燃。总体减少GnRHa用量,减轻对生长的抑制及骨质的影响,减少了家长对于过多使用GnRHa的顾虑。本研究结论得出中西医结合治疗性早熟疗效确切,并避免西医治疗引起的初始促性腺作用和停药后的过早复燃,安全性更强。另一方面从经济角度,单纯西医治疗费用远高于中西医结合,中草药部分替代了频繁使用的GnRHa,减少患儿家庭的经济负担。但是本研究表明中西医结合治疗ICPP与常规西医治疗疗效相当,但因条件有限,纳入样本不足,对生长轴及骨量影响有待进一步证实;安全性较高但是缺乏远期疗效评估。

参考文献:

- [1] 朱铭强,傅君芬,梁黎,等.中国儿童青少年性发育现状研究[J].浙江大学学报:医学版,2013,42(4):396-402,410.
- [2] 杜敏联.中枢性(真性)性早熟诊治指南[J].中华儿科杂志,2007,58(6):426-427.
- [3] 汪受传.中医儿科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:179-182.
- [4] 李永昶,颜纯.小儿内分泌学[M].北京:人民卫生出版社,1991:184.
- [5] 上海市卫生局.上海市中医病症诊疗常规[M].第2版.上海:上海中医药大学出版社,2003:256-258.
- [6] 李永,颜纯.小儿内分泌学[M].北京:人民卫生出版社,1991:188-190.
- [7] 黄蓉,汪永红,俞建.国内中医药治疗儿童性早熟25年文献计量分析[A].中华中医药学会儿科分会第二十

- 七届全国中医儿科学术研讨会暨世界中医药学会联合会第二届中医儿科国际学术交流大会、中医儿科学理论与实践进展学习班论文汇编[C].中华中医药学会儿科分会、世界中医药学会联合会儿科专业委员会,2010:8.
- [8] 蔡德培,季志英,时毓民. 滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗女性特发性性早熟的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2001,27(10):732-735.
- [9] 徐 璇,彭丹霞,李 喆,等. 注射用醋酸曲普瑞林治疗儿童特发性性早熟 60 例效果分析[J].当代医学,2013,23(8):7-8.
- [10] 毛静媛,李 明,潘 聪. 曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的临床效果分析[J].中国医药指南,2012,10(16):135-136.
- [11] Lazar L, Padoa A, Philip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity[J]. Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(9): 3483-3492.
- [12] Heger S, Joachim PC, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(12):4583-4590.
- [13] 蔡德培,季志英,时毓民,等. 滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗女性特发性性早熟的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2001,21(10):732-735.
- [14] 李风云. 中西医结合治疗女童特发性性早熟 30 例[J].河南中医学院院报,2006,21(123):62-63.
- [15] 马小旭. 中西医结合治疗小儿性早熟[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):210-211.
- [16] 傅 宏. 知柏地黄丸联合曲普瑞林治疗特发性性早熟的疗效及不良反应分析[J].现代中西医结合杂志,2013,22(26):2869-2871.

(收稿日期:2015-12-30)

Clinical analysis of 36 cases of idiopathic central precocious puberty treated by traditional Chinese medicine and Western medicine

QI Hui-ju¹, ZHANG Xue-yuan¹, XIANG Rong²

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

Abstract: [Objective] To compare the clinical effect of traditional Chinese medicine and Western medicine (TCM-WM) and Western medicine in treatment of girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP). [Methods] Tianjin Nankai hospital pediatric endocrinology clinic 72 patients with diagnosis of ICPP girl children were selected randomly assigned to TCM-WM group and the western medicine group. TCM-WM group were treated with traditional Chinese medicine (for nourishing yin and purging fire, to Dabuyin Wan based square to add and subtract), and auxiliary gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa); the western medicine group was treated with conventional GnRHa. Evaluation of efficacy and economic burden after two groups were treated for a year and a half, statistics of two groups total effective for the treatment of ICPP. [Result] the total effective rate of the TCM-WM group was 77.8%, the total effective rate was 80.56% in the western medicine group, the difference was not statistically significant between the two groups. However, the economic burden of the TCM-WM group was significantly lower than that in the western medicine group, and the adverse reactions were less than that of the western medicine group. [Conclusion] TCM-WM treatment of girls ICPP in the clinical efficacy and conventional treatment of Western medicine, and the inhibition of the growth axis, the adverse reactions less, the economic burden is smaller.

Key words: ICPP; GnRHa; Dabuyin Wan; clinical analysis