

效。消癥散外敷下腹部,可使药物直接作用于盆腔部位,加快整个盆腔血液循环,减少炎症渗出和促进炎症渗出的吸收,利于抑制结缔组织增生,能有效消散盆腔炎性包块。通过外敷则可借助药气及热力来改善患者盆腔微循环,并使药力直达病灶处,促进炎症包块吸收。

本研究结果显示,治疗组总有效率明显高于对照组,且中医症状、包块大小及血液流变学改善均明显优于对照组,不良反应率明显低于对照组。由此说明应用化瘀消癥汤口服及消癥散外敷联合西医治疗疗效更显著,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 韩慧,罗庭威. 加味宫外孕 号方治疗陈旧性宫外孕包块 45 例[J]. 河南中医, 2013, 33(5): 738-739.
- [2] 乐杰主编. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 105.
- [3] 张玉珍. 中医妇科学. 新世纪(第二版)全国高等中医药院

校规划教材[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007: 208.

- [4] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 263-266.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2005: 4287.
- [6] 戴海青,张艳丽,陈姚宇,等. 综合疗法治疗陈旧性宫外孕 25 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(3): 179-180.
- [7] 潘光强,梁海娜,余晓晓,等. 桃仁红花煎加减治疗偏头痛临床疗效及对血液流变学的影响[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(3): 163-164.
- [8] 郑雁,苗明三. 鸡内金的现代研究特点分析[J]. 中医学报, 2015, 30(12): 1796-1797.

(责任编辑:冯天保)

滋阴降火法治疗女童中枢性性早熟 31 例疗效观察

刘嘉芬, 马书鸽, 郑小红, 潘碧琦, 何田田, 陈凤媚

广东省妇幼保健院, 广东 广州 511442

[摘要] 目的:探讨陈氏滋阴降火法治疗女童中枢性性早熟的临床疗效。方法:对 31 例患儿应用陈氏滋阴降火法治疗,基础方以知柏地黄丸随症加减,6 月为 1 疗程,每月观察患儿症状体征、血浆雌二醇 (E_2)、血清促黄体生成素 (LH)、血清促卵泡刺激素 (FSH)、妇科超声改善情况。结果:治疗 1 月后, E_2 水平下降 ($P < 0.05$),但对 LH、FSH 无明显影响 ($P > 0.05$);治疗 6 月后, E_2 与治疗前无明显差异 ($P < 0.05$), LH、FSH 则均较治疗前升高 ($P < 0.05$)。治疗 1 月后,卵巢容积较前明显减少 ($P < 0.05$),但对子宫容积无明显改善 ($P > 0.05$);治疗 6 月后,卵巢容积、子宫容积均较治疗前无明显改善 ($P > 0.05$)。治疗 1 月疗效较佳,总有效率为 90.32%;治疗 6 月后,总效率降至 80.65%。显效病例的发病年龄、就诊年龄、首诊骨龄都比其他疗效等级的患儿小。结论:滋阴降火法治疗女童中枢性性早熟早期疗效肯定,早期治疗疗效更佳。

[关键词] 中枢性性早熟;女童;滋阴降火;知柏地黄丸加减

[中图分类号] R586.2*3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 10-0124-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.10.052

Clinical Observation of Ziyin Jianghuo Fa in Treating Girls with Central Precocious Puberty: A Report of 31 cases

LIU Jiafen, MA Shuge, ZHENG Xiaohong, PAN Biqi, HE Tiantian, CHEN Fengmei

Abstract: Objective: To discuss clinical effect of Chen's Ziyin Jianghuo fa in treating girls central precocious puberty. Methods: Applied Ziyin Jianghuo fa to 31 cases of children patients. Basic prescription was treatment with zhibai Dihuang wan

[收稿日期] 2016-02-11

[作者简介] 刘嘉芬 (1987-), 女, 医师, 研究方向: 中医儿科学。

[通讯作者] 陈凤媚, E-mail: 582692779@qq.com。

with addition and subtraction as per symptoms, and one course of treatment was 6 months. Observed improvement of children symptoms and signs, plasma estradiol (E_2), Follicle-Stimulating Hormone (FSH) and Luteinizing hormone (LH), gynecopathy ultrasonic examination every month. Results: After 1 month of treatment, E_2 level was decreased ($P < 0.05$), and there was no obvious effect on LH and FSH. After 6 months of treatment, there was no change on E_2 ($P < 0.05$), LH and FSH were all increased ($P < 0.05$ compared with before treatment). After 1 month of treatment, ovary volumes were decreased ($P > 0.05$), while there was no obvious improvement on endometrial volume. After 6 months of treatment, there was no obvious improvement on ovary volumes and endometrial volume ($P > 0.05$). The clinical effect after 1 month of treatment was better, and the total effective rate was 90.32%, after 6 month of treatment, the total effective rate was decreased to 80.65%. Onset age, visiting age and bone age of first diagnosis of effective cases were all smaller than those in other clinical effect groups. Conclusion: Early clinical effect of ziyin Jianghuo fa in treating girls central precocious puberty is definite, and clinical effect of early treatment was better.

Keywords: Central precocious puberty; Girls; Ziyin Jianghuo; Zhibai Dihuang wan

依照 2010 版《性早熟诊疗指南(试行)》所述,性早熟是指男童在 9 岁前,女童在 8 岁前呈现第二性征。按发病机理和临床表现,本病分为中枢性(促性腺激素释放激素依赖性)性早熟和外周性(非促性腺激素释放激素依赖性)性早熟。中枢性性早熟(CPP)具有与正常青春发育类同的下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)发动、成熟的程序性过程,直至生殖系统成熟;即由下丘脑提前分泌和释放促性腺激素释放激素(GnRH),激活垂体分泌促性腺激素使性腺发育并分泌性激素,从而使内、外生殖器发育和第二性征呈现。中枢性性早熟约占女孩性早熟的 80%。

目前对 CPP 治疗的目的是:延缓骨龄进展,逐渐使其与实际年龄相一致;控制和减缓第二性征成熟程度和速度;阻止女童的月经初潮;改善患儿的最终成年身高;恢复患儿实际年龄应有的心理行为^[1]。GnRH 类似物(GnRHa)是当前主要的治疗选择,但因其价格昂贵,一般家庭难以坚持。也有相关报道认为,此类药物不良反应多,每日注射容易导致多种过敏反应发生^[2]。广东省名中医陈凤媚主任中医师采用滋阴降火法(以加减知柏地黄丸为基础)治疗 CPP,取得一定的疗效,现总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 观察病例均为 2013 年 1 月—2015 年 6 月广东省妇幼保健院中医科门诊病例共 31 例。均为女童,就诊年龄 2~11 岁,平均就诊年龄 8.0 岁;发病年龄 6.9 岁;病程最短 2 周,最长 3 年。首发症状为单侧或双侧乳房发育。

1.2 诊断标准 符合《性早熟诊疗指南(试行)》^[3]中关于中枢性性早熟的诊断标准。中医辨证分型按照《中医儿科学》^[4]中性早熟阴虚火旺证的诊断标准,阴虚火旺证临床表现为:烦躁易怒、口渴咽干、便秘、五心烦热、潮热盗汗、乳房胀痛、舌红脉细等。

1.3 纳入标准 根据《性早熟诊疗指南(试行)》^[3]中关于中枢性性早熟的诊断标准并按研究要求制定,并同时具备以下条

件:①确诊为特发性中枢性性早熟(发病年龄 ≤ 8 岁),或者确诊为青春期发育过早(发病年龄 ≥ 8 岁且 ≤ 9 岁);②既往未接受过任何西药或中药治疗。

1.4 排除标准 中枢神经系统器质性病变,如下丘脑、垂体肿瘤或其他中枢神经系统病变。

1.5 中止或退出标准 ①观察对象监护人要求退出;②观察对象依从性差,未严格按照方案进行治疗者。

2 治疗方法

采用陈氏滋阴降火法,以知柏地黄丸加减治疗。处方:生地黄、山药、茯苓各 15 g,泽泻、牡丹皮、山茱萸、知母、黄柏、鳖甲、柴胡、白芍各 10 g,甘草 6 g。加减:如乳房硬结明显则加浙贝母 10 g,芒果核 8 g,橘核 6 g。每天 1 剂,水煎服,连续服药 6 月。若患儿 4 岁以下,用量酌情减半。

3 观察项目与统计学方法

3.1 观察项目 观察并记录治疗前后乳房大小、胀痛、硬结情况,阴道分泌物,以及烦热、便秘、情绪易怒、盗汗、舌苔、脉象等中医证候的变化;乳房发育按 Tanner 分期。每个月复查雌激素(E_2)、血清促黄体生成素(LH)、血清促卵泡刺激素(FSH)测定、妇科超声,测子宫纵横径线、卵巢纵径、横径和最大卵泡直径,并用公式(长径 \times 宽径/2)计算子宫及卵巢容积。所有患儿均进行左手腕正位 X 线摄影,采用中国人手腕骨骨龄评价方法与标准(CHN 法)测其骨龄。

3.2 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件处理数据,行配对 t 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]评分标准,自拟中枢性性早熟分级量化表进行疗效评定。显效:乳房缩小至青春前期,阴道分泌物消失,中医证候学评分减少 $\geq 70\%$,卵泡直径恢复正常(< 4 mm),子宫和卵巢容积明显缩小,骨龄增长低于年龄增长;有效:乳房明显缩小,由期缩小至 期或由 期缩小至 期,阴道分泌物减少或消

失, 中医证候学评分减少 $\geq 50\%$, 卵泡直径、子宫和卵巢容积缩小, 骨龄增长等同年龄增长; 无效: 乳房继续发育, 以上观察指标无改善。

4.2 治疗前后 E_2 、LH、FSH 水平比较 见表 1。治疗 1 月后, E_2 水平有下降($P < 0.05$), 但对 LH、FSH 无明显影响($P > 0.05$); 治疗 6 月后, E_2 与治疗前无明显差异($P < 0.05$), LH、FSH 则均较治疗前升高($P < 0.05$)。

表 1 治疗前后 E_2 、LH、FSH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	n	E_2 (pmol/L)	LH(IU/L)	FSH(IU/L)
治疗前	31	121.29 \pm 16.89	0.98 \pm 0.30	3.03 \pm 0.38
治疗 1 月	31	83.61 \pm 7.82 ^①	1.45 \pm 0.42	3.11 \pm 0.43
治疗 6 月	31	125.18 \pm 14.05	1.73 \pm 2.36 ^①	3.66 \pm 0.41 ^①

与治疗前比较, ① $P < 0.05$

4.3 治疗前后子宫容积、卵巢容积比较 见表 2。治疗 1 月后, 卵巢容积较前明显减少($P < 0.05$), 但对子宫容积无明显改善($P > 0.05$); 治疗 6 月后, 卵巢容积、子宫容积均较治疗前无明显改善($P > 0.05$)。

表 2 治疗前后子宫容积、卵巢容积比较($\bar{x} \pm s$) mL

时间	n	卵巢容积	子宫容积
治疗前	31	1.67 \pm 0.12	3.12 \pm 0.51
治疗 1 月	31	1.40 \pm 0.11 ^①	3.14 \pm 0.47
治疗 6 月	31	1.96 \pm 0.16	4.56 \pm 0.65

与治疗前比较, ① $P < 0.05$

4.4 治疗 1、6 月临床治疗效果 见表 3。治疗 1 月疗效较佳, 总有效率达到 90.32%; 到治疗 6 月, 总效率降至 80.65%。

表 3 治疗 1、6 月临床治疗效果 例

项目	n	无效	有效	显效	总有效率(%)
治疗 1 月	31	3	10	18	90.32
治疗 6 月	31	6	12	13	80.65

4.5 治疗 6 月时临床疗效与发病年龄、就诊年龄、骨龄之间的关系 见表 4。显效病例的发病年龄、就诊年龄、首诊骨龄都比其他疗效等级的患儿小。提示发病年龄越早, 疗效越明显, 就诊年龄越早, 疗效越明显, 首诊骨龄越接近实际年龄, 疗效越明显。

表 4 治疗 6 月时临床疗效与发病年龄、就诊年龄、骨龄之间的关系

项目	平均发病年龄(岁)	平均就诊年龄(岁)	平均首诊骨龄(岁)
无效患者	7.5	9.5	11
有效患者	7.1	8.2	10
显效患者	6.5	7.2	8

5 讨论

中医学虽没有性早熟的诊断, 但关于性发育的描述早在《黄帝内经》就有出现。《素问·上古通天论》曰: “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, 故有子。”可见肾气的充盛与人体正常发育有着十分密切的关系。中医学中的“肾”是指机体的神经内分泌调节系统, 主要是下丘脑-垂体-性腺轴、下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴等。中医学认为, 本病的主要病机为肾阴不足, 水不涵木, 肝郁化火, 阴虚火旺, 阴不潜阳, 相火妄动; 病位主要在肝、肾二脏, 但“见肝之病, 知肝传脾”, 郁火化痰, 临床亦可见到痰湿内生的患者。而且“女子乳头属肝, 乳房属胃”; “足厥阴肝经上膈, 布胸肋绕乳头而行, 足阳明胃经行贯乳中, 足太阴脾经, 络胃上膈, 布于胸中”, 在临床中 CPP 患儿就诊大部分原因为发现乳房增大, 因此乳房提前发育十分普遍。肝、脾、胃与乳房的关系十分密切, 肝气郁结, 脾胃亏虚, 痰湿阻滞, 经络不畅, 不通则痛, 因而出现乳房胀痛等症状。因此, 性早熟主要病位在肝、肾, 但与脾、胃关系亦十分密切。

知柏地黄丸源于明代张景岳《景岳全书》, 原名为滋阴八味丸, 由六味地黄丸加知母、黄柏而成。陈氏滋阴降火方以知柏地黄丸为基础加减而成, 方中易熟地黄为生地黄, 取其清热滋阴生津之效, 壮水之主为君药; 山茱萸补养肝肾, 山药补脾土, “健脾补虚, 涩精固肾”(《景岳全书》), 两者共为臣药; 知母清热滋阴降火, 黄柏清热燥湿, 牡丹皮清泄相火, 并制山茱萸之温, 泽泻清泄肾火, 鳖甲滋阴潜阳、软坚散结, 共为佐药, 柴胡疏肝解郁, 白芍柔肝, 以防柴胡疏散太过, 一散一收; 甘草调和诸药; 乳房硬结明显则加浙贝母、芒核、橘核散结通络。

徐雯等^[6]利用加减知柏地黄丸治疗 ICPP, 结果发现在消除患儿胃热炽盛、虚火上炎证候的同时, 亦使提前出现的第二性征如增大的乳房明显回缩, 并能降低患儿提前升高的血清生殖激素, 控制骨龄的继续发育, 使提前发育的卵巢和子宫有缩小的趋势, 尤其对卵巢的影响更为明显, 认为加减知柏地黄丸联合联合甲地孕酮应用亦有类似效应, 二者并无协同增强作用, 但加减知柏地黄丸能弥补甲地孕酮无法抑制骨骺融合过快的缺陷。吴丽萍等^[7]研究发现, 知柏地黄丸可抑制 NMDA 诱发雌性大鼠性早熟的发生及模型大鼠血清性激素 FSH, T 水平的表达, 推测知柏地黄丸对模型大鼠下丘脑-垂体-性腺轴有调节作用。

本次临床疗效观察中, 可得出如下结果: ①及早治疗疗效更为明显。治疗无效的病例中平均就诊年龄为 9.5 岁, 平均发病年龄 7.5 岁, 6 月后治疗显效 13 例, 平均发病年龄 6.5 岁, 平均就诊年龄 7.2 岁; ②机体在高水平性激素作用下会出现性器官和第二性征的发育, 同时出现骨生长和骨成熟的加速, 即骨龄生长超过了实际年龄, BAI 明显提高^[8], 观察中发现首诊

骨龄约接近首诊年龄的治疗效果越佳,也再一次说明及早治疗的重要性。③使用滋阴降火法治疗性早熟能有效降低卵巢容积,能抑制其进一步发育,使直径 $>4\text{ mm}$ 的卵泡减少或消失。但子宫容积的变化不大,甚至子宫容积有上升的趋势。CPP患儿在GnRH的作用下垂体分泌促卵泡成熟素及促黄体生成素,引起卵巢增大、卵泡发育,而卵泡进一步分泌雌二醇,导致子宫等靶器官提前发育,因此子宫的改变相对卵巢要晚一些^[9-10];双侧卵巢增大是诊断CPP的特异且敏感的标志^[11-12]。盆腔超声对女童真性性早熟诊断有重要临床价值,其中卵巢及卵泡的形态学参数诊断价值较大^[13]。④使用滋阴降火法治疗性早熟有效降低雌激素水平、改善中医症状、乳房硬结等症状,但是对LH、FSH无明显改善,可能与滋阴降火法治疗性早熟的机制有一定关系,有待进一步研究。⑤服用中药1月后疗效最为明显,服用中药半年后雌激素水平及卵巢容积均恢复至治疗前水平。考虑这与患者依从性有较大关系,同时说明了中药治疗的短期疗效显著,但长期疗效不确定,需要更多的临床资料及追踪随访数据。

总之,采用滋阴降火法治疗性早熟可取得一定疗效,能有效减低雌激素水平及卵巢容积,抑制卵巢进一步发育,有效改善乳房发育、卵巢发育、情绪易怒等症状,且短期疗效明显。但如何巩固中医疗效及作用机制需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] 陈晓青,胡秀荣. 儿童中枢性性早熟的治疗思路与实践[J]. 国外医学:妇幼保健分册, 2005, 16(1): 29.
- [2] 陈崇毅,方益屏. 滋阴降火中药治疗女童性早熟临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 4(17): 103- 105.
- [3] 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.
- [4] 汪受传. 中医儿科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007: 265- 271.
- [5] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 388- 390.
- [6] 徐雯,刘孟渊,邱志文. 加减知柏地黄丸治疗女童特发性中枢性性早熟的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(11): 1839- 1841.
- [7] 吴丽萍,李玉霞,尚菁,等. 知柏地黄丸对性早熟模型大鼠FSH、T水平的影响[J]. 西部中医药, 2013, 26(11): 10- 12.
- [8] 华英,杨箐岩,刘戈力,等. 骨龄指数在儿童性早熟诊断中的临床意义[J]. 天津医药, 2012, 40(5): 430- 432.
- [9] 周昕,左维嵩. 超声检查在女孩特发性中枢性性早熟治疗中的应用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2007, 27(12): 1496- 1497.
- [10] 杜敏联,孔秋实,蔡文. 特发性真性性早熟女孩超声显示的子宫和卵巢形态改变与血清LH、FSH和E₂的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(1): 22- 24.
- [11] Badouraki M, Christoforidis A, Econormou I. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2008, 32(6): 819- 827.
- [12] 李红艳,张洁,董凤群. 探讨高频凸阵探头在女童性早熟中的应用价值[J]. 河北医药, 2009, 31(19): 2604- 2605.
- [13] 林莹,梁宇光. 超声检查在女童真性性早熟中的诊断价值[J]. 中国医刊, 2015, 50(2): 65- 67.

(责任编辑:冯天保)