

# 知柏地黄汤加减治疗不明原因女童外周性早熟临床研究

田慧

佛山市南海区妇幼保健院, 广东 佛山 528200

**[摘要]** 目的: 观察知柏地黄汤加减治疗不明原因女童外周性早熟的临床疗效。方法: 选取 50 例不明原因外周性早熟女童为研究对象, 将 30 例接受知柏地黄汤加减治疗的患儿设为观察组, 将只接受临床观察随访的 20 例患儿设为对照组。观察 2 组患儿治疗前后的生长发育情况、血清性激素水平, 比较 2 组临床疗效。结果: 治疗后, 观察组身高增速大于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组骨龄变化与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 观察组黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 ( $E_2$ ) 及对照组 LH、 $E_2$  水平均较治疗前降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组 LH、FSH 及  $E_2$  水平均低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。总有效率观察组 86.7%, 对照组 65.0%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 知柏地黄汤加减治疗不明原因女童外周性早熟临床疗效满意。

**[关键词]** 外周性早熟; 女童; 知柏地黄汤; 生长发育; 性激素

**[中图分类号]** R725.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 06-0087-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.026

## Clinical Study on Modified Zhibai Dihuang Tang for Girls with Peripheral Precocious Puberty Induced by Unknown Causes

TIAN Hui

**Abstract:** Objective: To observe the clinical effect of modified Zhibai Dihuang tang for girls with peripheral precocious puberty induced by unknown causes. **Methods:** Selected 50 cases of girls with peripheral precocious puberty induced by unknown causes as the study subjects. 30 cases of these girls who received Zhibai Dihuang tang were treated as the observation group, while other 20 cases who were only given follow-up for clinical observation were enrolled in the control group. Observed the growth and development and serum sex hormone levels of the two groups before and after treatment, and compared the clinical effect of the two groups. **Results:** After treatment, the growth rate of height in the observation group was higher than that of the control group, difference being significant ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference being found in the comparison of the bone age between the observation group and the control group ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol ( $E_2$ ) in the observation group and LH and  $E_2$  in the control group were all lower than those before treatment, differences being significant ( $P < 0.05$ ); the levels of LH, FSH and  $E_2$  in the observation group were lower than those in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). The total effective was 86.7% in the observation group and 65.0% in the control group, compared the two groups, difference being significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The application of modified Zhibai Dihuang tang has positive clinical effect in treating girls with peripheral precocious puberty induced by unknown causes.

**Keywords:** Peripheral precocious puberty; Girls; Zhibai Dihuang tang; Growth and development; Sex hormone

性早熟是指女童在 8 岁前, 男童在 9 岁前呈现第二性征, 按发病机理和临床表现分为中枢性(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。外周性性早熟是缘于各种原因引起的体内甾体激素升高至青春期

水平, 故只有第二性征早现, 不具有完整的性发育程序性过程<sup>①</sup>。外周性性早熟的病因包括获得性和先天性, 先天性外周性性早熟最常见的是先天性肾上腺皮质增生症, 获得性外周性性早熟源于内源性或外源性的性激素暴露, 如误服避孕药或蛋白同化

**[收稿日期]** 2018-11-05

**[作者简介]** 田慧 (1980-), 女, 医学博士, 副主任中医师, 研究方向: 中医儿科。

类固醇,或主要来源于性腺和肾上腺分泌性激素肿瘤,以及分泌绒毛膜促性腺激素肿瘤等<sup>[2]</sup>。笔者发现,临床中有一部分外周性性早熟患儿通过相关检查并未找到具体病因,此时西医治疗无从下手,家长又非常担心。因此,这部分患儿如何治疗的问题亟待解决。近年来,有研究显示,中医药治疗儿童性早熟取得了较好的临床疗效<sup>[3]</sup>。笔者在临床中使用知柏地黄汤加减治疗不明原因外周性性早熟女童,取得满意疗效,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取2016年1月—2018年1月本院治疗的50例不明原因外周性性早熟女童。将30例家长同意接受知柏地黄汤加减治疗的患儿设为观察组,将只接受临床观察随访的20例患儿设为对照组。观察组年龄(7.3±1.5)岁;骨龄(7.8±1.5)岁;发病年龄(6.7±1.3)岁;病程(0.7±0.2)年。对照组年龄(7.5±1.2)岁;骨龄(7.7±1.7)岁;发病年龄(6.8±1.1)岁;病程(0.8±0.1)年。2组年龄、骨龄、发病年龄及病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 诊断标准** 参考《性早熟诊疗指南(试行)》[卫办医政发(195)号]<sup>[4]</sup>中外周性性早熟的诊断标准:①第二性征提前出现(8岁前);②性征发育不按正常发育程序进展;③性腺大小在青春前期水平;④促性腺激素处于青春前期水平。

**1.3 辨证标准** 参考《中医儿科学》<sup>[5]</sup>中性早熟阴虚火旺证的辨证标准:提前出现乳房发育,伴烦躁易怒,口渴咽干,便秘,五心烦热,潮热盗汗,舌红,脉细。

**1.4 纳入标准** ①符合上述诊断标准和辨证标准者;②处于青春初期、中期的外周性性早熟女童,尚没有月经初潮,骨龄<11岁,或骨龄-年龄<2岁;③能坚持中药治疗的患儿;④家长同意患儿接受中药治疗,签署知情同意书。

**1.5 排除标准** ①中枢性性早熟;②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;③资料不全或未按规定用药者。

## 2 治疗方法

**2.1 观察组** 给予知柏地黄汤加减治疗。处方:生地黄、茯苓、山药各15g,知母、黄柏、牡丹皮、泽泻、山茱萸各10g,炙甘草5g。随症加减:乳房胀痛明显者,加柴胡、白芍各5g;烦躁易怒、睡眠不安明显者,加珍珠母、磁石各10g。每天1剂,以800mL水浸泡30min后,文火煎煮约30min,取汤汁200mL,分2次服用,每次100mL。每周复诊,根据中医证候变化,调整方药。3个月后,若第二性征较治疗前减退,改为隔天1剂,总疗程为6个月。同时,患儿和家长在临床随访和复诊时接受专科医生的健康教育。

**2.2 对照组** 患儿不接受中药治疗,定期参加随访,每3个月复诊1次,6个月共随访3次。随访过程中对家长 and 患儿进行健康教育,强调患儿避免外源性雌激素摄入。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①观察2组治疗前后生长发育指标的变化,

包括身高、身高增速、骨龄变化。身高增速=(治疗后身高-治疗前身高)/0.5年;骨龄变化=治疗后骨龄-治疗前骨龄。②血清激素水平包括血清黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及雌二醇(E<sub>2</sub>),分别于治疗前及治疗6个月后抽取患儿空腹静脉血检测。③由专科医生观察患儿治疗前后乳房发育、五心烦热、烦躁易怒、盗汗、大便硬、舌红少苔、脉细等症状,分无、稍有、明显、非常明显4级记录中医证候评分,分析2组疗效。

**3.2 统计学方法** 采用SPSS19.0统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>中的评分标准拟定。显效:乳房缩小至青春前期B1期(按Tanner分期),阴道分泌物消失,中医证候评分减少>70%,B超检查提示卵泡直径恢复正常(<4mm),骨龄增长低于年龄增长;好转:乳房明显缩小,无阴毛生长,阴道分泌物减少或消失,50%<中医证候评分减少≤70%,B超检查提示子宫及卵巢容积无增大,卵泡直径较治疗前变小,骨龄增长与年龄增长相符;无效:乳房继续发育,乳房B2~B4期,有阴毛生长,阴道分泌物多,B超检查提示子宫及卵巢容积增大,卵泡直径继续变大,骨龄增长大于年龄增长。

**4.2 2组治疗前后生长发育指标比较** 见表1。治疗后,观察组身高增速大于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组骨龄变化与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 2组治疗前后生长发育指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	身高(cm)		身高增速 (cm/0.5年)	骨龄变化(年)
		治疗前	治疗后		
观察组	30	123.2±2.4	127.5±2.1 <sup>①②</sup>	8.6±0.4 <sup>②</sup>	0.5±0.2
对照组	20	122.9±2.5	125.8±1.9 <sup>①</sup>	6.4±0.7	0.6±0.3

与同组治疗前比较,① $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

**4.3 2组治疗前后LH、FSH及E<sub>2</sub>水平比较** 见表2。治疗后,观察组LH、FSH、E<sub>2</sub>水平及对照组LH、E<sub>2</sub>水平均较治疗前降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组LH、FSH及E<sub>2</sub>水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**4.4 2组临床疗效比较** 见表3。总有效率观察组86.7%,对照组65.0%,2组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 5 讨论

西医对找不到具体病因的外周性性早熟患儿,只能临床观察随访,缺乏有效的治疗措施。如果这些患儿不及时接受治疗,有可能转变为中枢性性早熟,最终导致患儿骨龄提前、月经初潮过早、身材矮小和身心障碍等情况发生。因此,笔者设立了空白对照组。空白对照组20例患儿未接受中药治疗,只

表2 2组治疗前后 LH、FSH 及 E<sub>2</sub> 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LH(mIU/mL)		FSH(mIU/mL)		E <sub>2</sub> (pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	0.25 ± 0.03	0.09 ± 0.02 <sup>①②</sup>	3.72 ± 1.16	1.36 ± 0.90 <sup>①②</sup>	121.30 ± 17.21	84.52 ± 7.68 <sup>①②</sup>
对照组	20	0.23 ± 0.04	0.13 ± 0.07 <sup>①</sup>	3.81 ± 1.14	3.96 ± 1.20	123.27 ± 15.65	103.68 ± 18.79 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

表3 2组临床疗效比较

组别	例数	例			总有效率(%)
		显效	好转	无效	
观察组	30	20	6	4	86.7 <sup>①</sup>
对照组	20	7	6	7	65.0

与对照组比较, ① $P < 0.05$

接受临床观察随访, 结果发现总有效率为 65.0%, 但这一研究结果并不能说明外周性性早熟有自愈倾向。究其原因, 对照组患儿在其发病前可能受到过外源性性激素的影响, 但家长没有重视。在临床观察随访过程中, 专科医生会对家长进行健康教育, 告知家长日常生活中要注意避免患儿受到外源性性激素的影响。因此, 笔者认为空白对照组临床治疗有效与患儿减少或停止摄入外源性性激素有关。

中医学认为, 肾藏精, 寓元阴元阳, 主生长发育与生殖。《素问·上古天真论》记载: “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。”反应本病病在冲任, 根源在肾。小儿乃纯阳之体, 阳常有余, 阴常不足, 肾常虚。长期营养过剩、过食肥甘厚味或长期大量摄入含性激素的药物、食物, 易导致肾的阴阳失衡, 肾阴不足, 不能制阳, 相火偏亢则天癸早至, 表现为青春期提前, 第二性征提前出现。阴虚火旺证是性早熟临床最常见的证候, 治疗原则为滋阴补肾, 清泻相火, 临床多用知柏地黄汤治疗。知柏地黄汤出自《医宗金鉴》, 是由补阴经典代表方六味地黄汤加知母、黄柏而成。方中熟地黄滋阴补肾, 益精填髓, 为君药。山茱萸、山药补肾固精, 益气养阴, 助熟地黄滋肾补阴; 知母甘、寒, 清虚热、滋肾阴; 黄柏苦、寒, 泻虚火, 坚真阴, 配合熟地黄滋阴降火, 诸药合为臣药。茯苓健脾渗湿; 泽泻利水清热; 牡丹皮清热凉血, 三药合用, 补中有泻, 补而不腻, 共为佐药。以上诸药配合, 具有滋阴降火之功效。如果患儿乳房胀痛明显, 考虑为肝气郁结所致, 加入柴胡、白芍疏肝柔肝; 若患儿烦躁易怒、睡眠不安明显者, 考虑为肝阳上亢所致, 加入珍珠母、磁石平肝潜阳, 镇静安神。

虽然知柏地黄汤治疗儿童性早熟的临床报道较多, 但这些临床报道多数是将知柏地黄汤用于治疗儿童中枢性性早熟, 而本研究使用知柏地黄汤加减治疗不明原因女童外周性性早熟。研究结果显示, 治疗后观察组身高增速大于对照组( $P < 0.05$ ), 骨龄变化与对照组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组 LH、FSH 及 E<sub>2</sub> 水平均低于对照组( $P < 0.05$ )。表明知柏地黄汤加减治疗不明原因女童外周性性早熟, 可促进患儿身高增长, 降低血清性激素水平, 且不会引起患儿骨龄过快增长。2组临床疗效比较, 观察组优于对照组( $P < 0.05$ ), 说明知柏地黄汤加减治疗不明原因女童外周性性早熟可提高临床疗效。

综上所述, 在找不到具体病因的外周性性早熟女童临床治疗中, 为了提高临床疗效, 在观察随访同时, 可给予阴虚火旺证患儿使用知柏地黄汤加减。但由于本研究不是随机对照设计, 且样本量较少, 随访时间只有 6 个月, 关于知柏地黄汤加减治疗不明原因女童外周性性早熟的远期疗效无法判定, 有待进一步研究。

### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] 马华梅. 儿童性早熟药物治疗进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(8): 553-557.
- [3] 林亦鑫. 中医辨证治疗女童性早熟进展[J]. 医学综述, 2014, 20(6): 1093-1095.
- [4] 汪受传. 中医儿科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 265-271.
- [5] 郑筱萸. 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.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)