知柏地黄丸联合达菲林治疗特发性中枢性性早熟女童临床研究

吴佳波，毛月燕，胡忠华

杭州市临平区第一人民医院儿科，浙江 杭州 311100

［摘要］**目的：**观察知柏地黄丸联合达菲林治疗特发性中枢性性早熟女童的临床疗效。**方法：**将106例特发性中枢性性早熟女童以随机数字表法分为试验组与对照组各53例。对照组给予达菲林治疗，试验组在对照组基础上联用知柏地黄丸治疗。比较2组治疗前后血清性激素水平、生长发育指标、第二性征指标及中医证候积分，并评估2组临床疗效及安全性。**结果：**试验组总有效率96.23%，高于对照组83.02%（$P<0.05$）。治疗后，2组血清性激素［黄体生成素（LH）、雌二醇（E_2）、促卵泡激素（FSH）］水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组治疗后LH、E_2、FSH水平低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候积分、骨龄指数、第二性征指标（卵巢体积、子宫体积、乳核直径）均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组治疗后中医证候积分、骨龄指数及第二性征指标均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组体质量指数（BMI）较治疗前升高（$P<0.05$），但2组治疗后BMI比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**知柏地黄丸联合达菲林治疗特发性中枢性性早熟女童疗效显著，能有效调节患者性激素水平，延缓骨龄成熟，抑制第二性征发育，安全性较高。

［关键词］特发性中枢性性早熟；女童；知柏地黄丸；达菲林；性激素；骨龄指数；第二性征

［中图分类号］R585　［文献标志码］A　［文章编号］0256-7415（2023）07-0070-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.013

Clinical Study on Zhibai Dihuang Pills Combined with Dipherelin for Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls

WU Jiabo, MAO Yueyan, HU Zhonghua

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of Zhibai Dihuang Pills combined with Dipherelin on idiopathic central precocious puberty (ICPP) in girls. **Methods:** A total of 106 cases of girls with ICPP were divided into the trial group and the control group according to the random number table method, with 53 cases in each group. The control group was treated with Dipherelin, and the trial group was additionally treated with Zhibai Dihuang Pills based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the levels of sex hormones, growth and development indexes, secondary sex character indexes and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were compared between the two groups. The clinical effects and safety in the two groups were evaluated. **Results:** The total effective rate was 96.23% in the trial group, higher than that of 83.02% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum sex hormones, including luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2) and serum follicle stimulating hormone (FSH) in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of LH, E_2 and FSH in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores, bone age index and indexes of secondary sex

［收稿日期］2022-07-08
［修回日期］2023-01-30
［作者简介］吴佳波（1987-），男，主治医师，E-mail：2556531159@qq.com。

character, including ovarian volume, uterine volume and diameter of mammillary nucleus in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the TCM syndrome score, bone age index and indexes of secondary sex character in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the Body Mass Indexes (BMI) in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference being found in the comparison of BMI between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: The therapy of Zhibai Dihuang Pills combined with Dipherelin has a significant curative effect on idiopathic central precocious puberty in girls, which can effectively regulate the levels of sex hormones in patients, delay the bone age maturation, and inhibit the growth of secondary sex character, with relatively high safety.

Keywords: Idiopathic central precocious puberty; Girls; Zhibai Dihuang Pills; Dipherelin; Sex hormones; Bone age index; Secondary sex character

特发性中枢性性早熟(ICPP)多见于女童，是以乳房过早发育、月经来潮、阴毛生长及身体、骨骼迅速增长等为主要表现的内分泌系统疾病，严重影响患者正常发育[1]。现临床多选择促性腺激素释放激素(GnRH)类似物治疗ICPP，其中达菲林为常用药物，可有效抑制性激素分泌，延缓骨骼成熟，改善患儿成年期身高，但难以改善快速进展型特发性性早熟患儿的最终身高，且治疗时间较长，治疗作用不能达到预期效果[2]。中医认为小儿因肾阴阳失衡，肾阴不足未能制阳，阴虚火旺，性征提前，临床以滋阴补肾、清泻相火为主要治疗原则。本研究采用知柏地黄丸联合达菲林治疗ICPP，取得显著疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[3]中ICPP的诊断标准。女童8岁乳房增大，阴毛生长或<10岁月经初潮，第二性征发育呈进行性；线性生长加速；经盆腔B超检查可见卵巢或子宫增大，有卵泡；促性腺激素浓度达到青春期水平；血清雌二醇(E_2)超过20 pg/mL。

1.2 辨证标准 符合《中医儿科学》[4]中阴虚火旺证的辨证标准。主症：乳房胀大疼痛，伴硬结，口渴咽干，烦躁易怒；次症：五心烦热，多食善饥，面部痤疮，盗汗，潮热；舌脉象：舌红苔少，脉细数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；患儿年龄<10岁；患儿家属知晓研究内容，并自愿参与本研究。

1.4 排除标准 存在发育畸形、先天性遗传病、自身免疫性疾病及精神疾病；因污染致性早熟或甲状腺功能减退症性早熟；因各类肿瘤疾病致外周性性早熟；存在维生素D缺乏相关疾病；存在重要脏器功能障碍或器质性病变。

1.5 一般资料 选取2020年10月—2021年10月杭州市临平区第一人民医院收治的106例ICPP女童为研究对象，以随机数字表法分为试验组与对照组各53例。试验组年龄7~9岁，平均(8.18±0.68)岁；病程3~6个月，平均(4.67±0.84)个月；阴毛发育Tanner分期：Ⅰ期19例，Ⅱ期25例，Ⅲ期9例。对照组年龄7~9岁，平均(8.26±0.57)岁；病程3~7个月，平均(5.02±0.76)个月；阴毛发育Tanner分期：Ⅰ期20例，Ⅱ期27例，Ⅲ期6例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予达菲林(法国Ipsen Pharma Biotech，注册证号H20130842)治疗，初始肌肉注射量为100 μg/kg，30 d注射1次。月经初潮者需每

2周强化1次，治疗期间根据患儿身高增长情况及性腺抑制情况对药物剂量进行调整。

2.2 试验组 在对照组基础上口服知柏地黄丸（山西华康药业股份有限公司，国药准字Z20064005）治疗，每次0.8 g，每天3次。

2组以1个月为1个疗程，连续用药6个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。参照文献[5]中乳疬阴虚火旺证量化分级标准进行评估，按症状的无、轻、中、重程度将主症（乳房胀大疼痛、伴硬结、口渴咽干、烦躁易怒）计为0、2、4、6分，次症（五心烦热、多食善饥、面部痤疮、盗汗、潮热）计0、1、2、3分，分值越高则症状越严重。②血清性激素水平。抽取患儿空腹肘静脉血5 mL，以离心半径15 cm，3 000 r/min条件下离心10 min，分离血清后，采用免疫化学发光法检测2组治疗前后黄体生成素（LH）、E_2及促卵泡激素（FSH）水平。③生长发育指标。计算2组治疗前后患儿体质量指数（BMI）及骨龄指数，其中BMI=体质量（kg）/身高（m^2）×100%；骨龄通过拍摄患儿腕骨正位X线片后记录，骨龄指数=骨龄/实际年龄×100%。④第二性征指标。采用腹部B超（深圳市开立科技有限公司，型号：SSI-5000）测量2组治疗前后卵巢体积、子宫体积及乳核直径。⑤不良反应。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0软件分析数据，计数资料以百分比（%）表示，行χ^2检验；计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间及组内比较分别采用独立样本t检验与配对样本t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[6]结合临床制定。显效：症状及体征显著改善，疗效指数≥70%，卵巢、子宫体积及乳房明显缩小或缩回至正常状态，血清激素水平降低至正常水平，骨龄指数符合正常年龄；有效：症状及体征明显减轻，30%≤疗效指数＜70%，卵巢、子宫体积及乳房明显缩小，骨龄增长与年龄增长接近；无效：症状及体积无改善或加重，疗效指数＜30%，卵巢、子宫体积及乳房未见明显缩小，血清激素水平未降低或继续升高，骨龄增长超过年龄增长。以尼莫地平法计算疗效指数，疗效指数=（治疗前中医证候积分−治疗后中医证候积分）/治疗前中医证候积分×100%。总有效率=（显效+有效）例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。试验组总有效率为96.23%，高于对照组83.02%（$P<0.05$）。

表1 2组临床疗效比较 例（%）

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
试验组	53	31（58.49）	20（37.74）	2（3.77）	51（96.23）①
对照组	53	23（43.40）	21（39.62）	9（16.98）	44（83.02）

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后血清性激素水平比较 见表2。治疗前，2组LH、E_2、FSH水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组LH、E_2、FSH水平均低于治疗前（$P<0.05$），且试验组治疗后血清性激素水平均低于对照组（$P<0.05$）。

表2 2组治疗前后血清性激素水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	LH（mIU/mL）	E_2（pg/mL）	FSH（mIU/mL）
试验组	治疗前	53	1.31±0.34	24.86±3.38	3.85±0.60
	治疗后	53	0.57±0.16①②	12.82±2.30①②	1.53±0.31①②
对照组	治疗前	53	1.28±0.30	25.91±4.36	3.77±0.88
	治疗后	53	1.03±0.20①	16.67±2.32①	2.37±0.56①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后中医证候积分、生长发育指标比较 见表3。治疗前，2组中医证候积分、BMI、骨龄指数比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组BMI均高于治疗前（$P<0.05$），但2组治疗后比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；2组骨龄指数、中医证候积分均低于治疗前（$P<0.05$），且试验组治疗后骨龄指数、中医证候积分低于对照组（$P<0.05$）。

表3 2组治疗前后中医证候积分、生长发育指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	中医证候积分（分）	BMI	骨龄指数
试验组	治疗前	53	28.57±4.58	21.03±4.51	1.31±0.21
	治疗后	53	10.40±3.12①②	23.87±5.73①	1.02±0.13①②
对照组	治疗前	53	29.18±4.26	21.10±4.62	1.28±0.28
	治疗后	53	15.13±3.45①	23.79±5.28①	1.15±0.15①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后第二性征指标比较　见表4。治疗前，2组卵巢体积、子宫体积、乳核直径比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组卵巢体积、子宫体积、乳核直径均低于治疗前（$P<0.05$），且试验组治疗后上述指标均低于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后第二性征指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	卵巢体积（mL）	子宫体积（cm^3）	乳核直径（mm）
试验组	治疗前	53	3.72±0.89	4.89±1.16	2.92±0.32
	治疗后	53	2.84±0.79①②	3.42±0.93①②	2.05±0.22①②
对照组	治疗前	53	3.69±0.85	4.93±1.12	2.88±0.35
	治疗后	53	3.06±0.82①	3.87±1.04①	2.54±0.25①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组不良反应发生率比较　见表5。试验组与对照组的不良反应发生率分别为5.66%、7.55%，2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表5　2组不良反应发生率比较　例（%）

组　别	例数	潮热	皮疹	恶心呕吐	总有效
试验组	53	1（1.89）	1（1.89）	1（1.89）	3（5.66）①
对照组	53	1（1.89）	2（3.77）	1（1.89）	4（7.55）

注：①与对照组比较，$P<0.05$

5　讨论

现代医学研究认为儿童ICPP发病机制与环境、饮食结构及遗传因素等密切相关[7]。因ICPP患儿下丘脑-垂体-性腺轴（HPGA）功能提前启动引发，第二性征发育早于正常儿童，故临床治疗多以控制或减缓第二性征与性腺发育，延迟骨成熟速度以确保儿童正常生长发育。达菲林为一种天然GnRH类似物，可通过降低外周GnRH受体敏感性和机体促性腺激素分泌来抑制性腺、卵巢发育，并有效减少E_2分泌，降低LH峰值，调节性激素水平，延缓骨龄成长及骨龄成熟时间，为临床常用的治疗性早熟类药物[8]。中医将ICPP归属于乳疬范畴，发病机制与肝肾、冲任二脉有关，小儿属稚阴稚阳之体，多种致病因素作用下，易致肾中阴阳失衡。肾阴不足，难以制阳，使虚火上浮，阴虚火旺，火热致冲任二脉受损，冲任失约，发育加快，使天癸早至，出现第二性征；加之肝经循阴器，气机瘀滞，冲任损伤，使发育提前。临床治疗以滋阴泻火、补益肝肾为主要原则。本研究采用知柏地黄丸治疗，方中熟地黄补血滋阴、益精填髓，为君药。黄柏、知母清热泻火、滋阴润燥，山茱萸、山药补益肝肾、补肾养阴益气，共为臣药。牡丹皮清热凉血；茯苓健脾渗湿；泽泻泻热、利水渗湿；三者合用，补中有泻，补而不腻，共为佐药。诸药合用，有滋阴降火、补益肝肾的功效。本研究结果显示，试验组治疗总有效率高于对照组，中医证候积分低于对照组，提示达菲林联合知柏地黄丸能进一步提高临床疗效，有效减轻患者ICPP症状。

研究发现性激素分泌过多会对女性卵巢功能产生影响，促使机体提早发育成熟，进而影响患者身高、骨龄[9]。E_2、LH、FSH常用来评估患者性激素水平，其中E_2水平与卵巢及子宫容积呈正相关，E_2水平持续呈高水平状态易对骨骺生长板发生作用，进一步促进骨成熟[10]；LH为一种糖蛋白类促性腺激素，LH水平升高会促进卵泡成熟，并刺激雌激素的分泌[11]；FSH是由大脑垂体分泌的促卵泡生成素，可促进卵泡发育和成熟，并促使卵泡排卵和分泌雌激素[12]。此外，ICPP女童激素水平的变化与BMI密切相关，BMI是临床判断肥胖的常用指标，也广泛应用于性早熟的临床诊断，BMI越高则LH峰值越低[13-14]。本研究结果显示，试验组血清E_2、LH、FSH水平低于对照组，骨龄指数、卵巢体积、子宫体积及乳核直径均小于对照组，提示知柏地黄丸联合达菲林治疗ICPP女童能够有效抑制患儿性激素分泌，削弱女童性发育刺激，改善女童第二性征，减慢骨龄、子宫、卵巢及乳房发育速度。现代药理学研究发现黄柏的槲皮素成分能够抑制卵巢细胞基础功能及上游激素刺激因子FSH的激活反应[15]；牡丹皮中的丹皮酚可在机体E_2水平偏高时有抗E_2效果，能够调节女童激素水平，延缓骨龄成熟度，综合调控性早熟[16]；山茱萸多糖可改善LH、FSH、GnRH的分泌与合成，可调节大鼠HPGA的失衡[17]。此外，治疗期间，2组仅出现轻微潮热、皮疹及恶心呕吐等不良反应，2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义，提示知柏地黄丸联合达菲林治疗女童ICPP安全性较高。

综上所述，知柏地黄丸联合达菲林治疗女童ICPP

疗效显著，能够有效调节患儿性激素水平，对骨龄、第二性征发育均有较好的抑制作用，安全性较高。

［参考文献］

[1] 白敏，韩宜姚，李珍，等. 醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童疗效及对下丘脑-垂体-性腺轴激素水平的影响[J]. 重庆医学，2020，49(7)：1128-1131.

[2] 干冬梅. 大补阴丸联合促性腺激素释放激素拮抗剂治疗女童中枢性性早熟的临床研究[J]. 中医儿科杂志，2016，12(1)：30-33.

[3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 对中枢性(真性)性早熟诊断和治疗的建议[J]. 中华儿科杂志，2003，41(4)：272-273.

[4] 汪受传. 中医儿科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2002：181.

[5] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：56.

[6] 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.

[7] 李海花，季凤华. 女性儿童特发性性早熟的临床特点和相关性因素的研究[J]. 职业与健康，2017，33(10)：1364-1368.

[8] 王琰华，赵忻. 知柏地黄丸联合达菲林治疗儿童性早熟的效果及对血清激素水平的影响[J]. 武汉大学学报(医学版)，2019，40(3)：444-448.

[9] 李玫. 曲普瑞林对特发性中枢性性早熟患儿生长发育及性激素的影响[J]. 药物与临床，2020，17(7)：8-9，57.

[10] 戴艺，梁珍花. 曲普瑞林治疗女童特发性中枢性性早熟的疗效及对性激素水平、PCOS发生率的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志，2019，6(17)：132-133，191.

[11] 胡琳琳，金亚莉，杨万兵，等. 血清LH基础值联合AMH检测女童中枢性性早熟的诊断价值[J]. 海南医学，2021，32(22)：2943-2946.

[12] 廖燕飞，刘桂英，黄德秋. 卵泡刺激素和黄体生成素在女童性早熟诊断中的应用价值[J]. 实用医技杂志，2022，29(4)：383-385.

[13] 王静，沈春荣. 体质量指数对中枢性性早熟女童GnRH激发试验结果的影响[J]. 中国妇幼健康研究，2020，31(4)：427-430.

[14] 高宇，王淼，宋小宇，等. 达那唑联合促性腺激素释放激素似物治疗特发性中枢性性早熟女童对体质量指数及骨代谢标志物水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2018，17(12)：1296-1299.

[15] 田浩. 黄柏和黄荼化学成分研究[D]. 兰州：兰州理工大学，2020.

[16] 孙二虎，陆澄，黄艳，等. 丹皮酚对乳腺增生病模型大鼠体内激素及激素受体表达的影响[J]. 广西医科大学学报，2012，29(2)：200-202.

[17] 李旻，朱羽君，王爱梅，等. 山茱萸多糖对亚急性衰老大鼠下丘脑-腺垂体-性腺轴的影响[J]. 社区医学杂志，2017，15(5)：17-19.

（责任编辑：冯天保，沈棠坤）