大补阴丸联合醋酸亮丙瑞林微球治疗女童特发性中枢性性早熟阴虚火旺证临床研究

童露云，杨雪芳

龙游县人民医院儿科，浙江 龙游 324400

［摘要］**目的：**观察大补阴丸联合醋酸亮丙瑞林微球治疗女童特发性中枢性性早熟（ICPP）阴虚火旺证的临床疗效及其安全性。**方法：**按随机数字表法将102例ICPP阴虚火旺证女童分入2组（各51例）。对照组给予醋酸亮丙瑞林微球治疗，治疗组给予大补阴丸联合醋酸亮丙瑞林微球治疗。观察2组临床疗效及不良反应发生情况，比较2组治疗前后中医证候评分、第二性征发育指标及性激素水平[血清卵泡刺激素（FSH）、黄体生成素（LH）、雌二醇（E_2）]的变化。**结果：**对照组临床疗效总有效率为82.35%，治疗组为96.08%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组乳房发育、潮热盗汗、烦躁易怒、大便秘结中医证候评分均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组上述4项评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组子宫容积、卵泡直径、卵巢容积、乳腺大小指标值均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组上述4项指标值均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组FSH、LH、E_2水平均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组FSH、LH、E_2水平均低于对照组（$P<0.05$）。对照组不良反应发生率为11.76%，治疗组不良反应发生率为3.92%，2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**大补阴丸联合醋酸亮丙瑞林微球治疗ICPP阴虚火旺证女童能改善临床症状，调整第二性征发育，降低性激素，安全性高。

［关键词］特发性中枢性性早熟；女童；大补阴丸；醋酸亮丙瑞林微球；性激素

［中图分类号］R725.8 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2024）05-0031-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.05.007

Clinical Study on Dabuyin Pills Combined with Leuprolide Acetate Microspheres for Girls with Idiopathic Precocious Puberty with Yin Deficiency Resulting in Vigorous Fire Syndrome

TONG Luyun, YANG Xuefang

Department of Pediatrics, Longyou People's Hospital, Longyou Zhejiang 324400, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect and safety of Dabuyin Pills combined with Leuprolide Acetate Microspheres on girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP) with yin deficiency resulting in vigorous fire syndrome. **Methods:** A total of 102 cases of ICPP girls with yin deficiency resulting in vigorous fire syndrome were selected and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 51 cases in each group. The control group was treated with Leuprolide Acetate Microspheres, and the treatment group was treated with Dabuyin Pills combined with Leuprolide Acetate Microspheres. The clinical effects and the rate of side reactions in the two groups were observed; the changes in traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, development indexes of secondary sex characteristics, and sex hormone levels [follicle stimulating

［收稿日期］2023-07-13
［修回日期］2023-12-22
［作者简介］童露云（1989-），女，主治医师，E-mail：tongluyun2012@126.com。

hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E_2) in serum] were compared before and after treatment in two groups. **Results:** The effective rate was 82.35% in control group and 96.08% in treatment group with significant difference($P<0.05$). After treatment, the scores of TCM syndromes including breast development, tidal fever and night sweating, agitation and irascibility, and constipation in two groups were decreased($P<0.05$), the above four scores in treatment group were lower compared with control group ($P<0.05$). After treatment, the indexes of uterine volume, follicle diameter, ovarian volume and breast size in two groups were decreased($P<0.05$), and the indexes of uterine volume, follicle diameter, ovarian volume and breast size in the treatment group were lower compared with control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of FSH, LH and E_2 in the two groups were decreased($P<0.05$), and the levels of FSH, LH and E_2 in the treatment group were lower compared with control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 11.76% in control group and 3.92% in treatment group with no significant difference($P>0.05$). **Conclusion:** Dabuyin Pills combined with Leuprolide Acetate Microspheres for ICPP girls with yin deficiency resulting in vigorous fire syndrome can improve clinical symptoms, adjust the development process of secondary sexual characteristics and reduce the levels of sex hormones, with high safety.

Keywords: Idiopathic central precocious puberty; Girls; Dabuyin Pills; Leuprolide Acetate Microspheres; Sex hormones

儿童中枢性性早熟是指女童＜8岁、男童＜9岁出现第二性征发育，也被称为真性性早熟，根据临床表现分为特发性中枢性性早熟(ICPP)和继发性中枢性性早熟(SCPP)[1]。其中，ICPP在女童中更为常见，约占80%[2]。ICPP是由于下丘脑-垂体-性腺轴的提前发育，导致第二性征和骨骼提前成熟，严重影响患儿身高和心理健康[3]。目前多采取促性腺激素释放激素(GnRHa)治疗ICPP，注射用醋酸亮丙瑞林微球是一种新型的促黄体生成激素释放激素(LHRH)类似物，它通过降低腺垂体的敏感性，从而减少卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成素(LH)的分泌量[4]。该病归属于中医乳疬病范畴，病机特点为肾阴不足而致相火偏亢，应以滋阴补肾、清泻相火为治疗原则。大补阴丸适用于阴虚火旺，潮热盗汗，咳嗽，耳鸣症状，主要由熟地黄、知母、黄柏等药物组成，具有滋阴降火的作用。本研究观察大补阴丸联合醋酸亮丙瑞林微球治疗女童ICPP阴虚火旺证临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[5]中ICPP诊断标准。女童在8岁之前出现性发育征象；乳房早于8岁开始出现增大和乳腺发育；阴唇在乳房发育后迅速增大，伴有色素沉着，表现为阴唇皮肤变黑或增加色素；女童早于8岁出现初次月经来潮。

1.2 辨证标准 符合文献[6]中阴虚火旺证辨证标准。主症：乳房发育，伴硬结和触痛感，潮热盗汗；次症：五心烦热，烦躁易怒，面红耳赤，大便秘结；舌脉：舌红、少苔或无苔，脉细数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；近1个月内未采取中药治疗；年龄4～10岁，无语言、精神意识障碍；自然进食状态；患儿或家属被告知并签署知情同意书。

1.4 排除标准 单纯过早初潮；长期使用激素治疗的其他疾病；对大补阴丸、醋酸亮丙瑞林微球药物过敏；中枢神经系统肿瘤。

1.5 剔除标准 出现严重不良反应事件，药物无法控制；检查资料不完整；各种原因要求退出。

1.6 一般资料 选取2020年1月—2023年1月龙游县人民医院收治的102例ICPP女童，按随机数字表法分为对照组及治疗组各51例。对照组年龄5～9岁，平均(7.21±0.53)岁；病程1～36个月，平均(6.32±1.90)个月；骨龄6～9岁，平均(8.13±

1.34)岁；体质量指数 18～31，平均 21.17±4.20。治疗组年龄 6～10 岁，平均(7.18±0.49)岁；病程 2～32 个月，平均(6.26±1.85)个月；骨龄 5～10 岁，平均(8.07±1.29)岁；体质量指数 19～30，平均 21.20±4.24。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　给予醋酸亮丙瑞林微球(上海丽珠制药有限公司，国药准字 H20093852)皮下注射治疗，用药剂量维持 0.5 mg，4 周 1 次，治疗 1 个月。

2.2　治疗组　在对照组基础上联合大补阴丸(陕西华西制药股份有限公司，国药准字 Z20043458，规格：6 g)口服治疗，每次 6 g，每天 3 次。治疗 1 个月。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①中医证候评分[7]。症状包含乳房发育、潮热盗汗、烦躁易怒、大便秘结等情况，根据无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分，得分越高代表症状越严重。②第二性征发育指标。于治疗前、治疗 1 个月后分别采用 Aloka ssd 4000 超声诊断仪测量 2 组子宫容积、卵泡直径、卵巢容积、乳腺大小，子宫容积=长×宽×厚×π/6，卵巢容积=长×宽×厚×π/6。③血清激素水平。采集 2 组空腹静脉血 3 mL，3 000 r/min，离心 10 min，分离血清，通过放射免疫法测定血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)水平。④临床疗效。⑤不良反应。包含 2 组出现恶心呕吐、头痛、皮疹、情绪变化等。

3.2　统计学方法　应用 SPSS23.0 统计学软件分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组内比较采用配对样本 t 检验，组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^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　临床痊愈：症状体征基本消失，中医证候总评分减少率≥95%；显效：症状体征大多消失，75%≤中医证候总评分减少率＜95%；有效：症状体征减轻，30%≤中医证候总评分减少＜75%；无效：症状体征减轻，中医证候总评分减少＜30%[8]。

4.2　2 组临床疗效比较　见表 1。对照组临床疗效总有效率为 82.35%，治疗组为 96.08%，2 组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1　2 组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	51	26(50.98)	10(19.61)	6(11.76)	9(17.65)	42(82.35)
治疗组	51	27(52.94)	14(27.45)	8(15.69)	2(3.92)	49(96.08)
χ^2值						4.993
P值						0.025

4.3　2 组治疗前后中医证候评分比较　见表 2。治疗前，2 组中医证候评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组乳房发育、潮热盗汗、烦躁易怒、大便秘结中医证候评分均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组上述 4 项中医证候评分均低于对照组($P<0.05$)。

表 2　2 组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	时　间	例数	乳房发育	潮热盗汗	烦躁易怒	大便秘结
对照组	治疗前	51	2.31±0.42	2.22±0.43	2.25±0.84	2.22±0.90
	治疗后	51	1.35±0.33①	1.17±0.25①	1.40±0.32①	1.25±0.41①
治疗组	治疗前	51	2.27±0.68	2.18±0.36	2.21±0.79	2.17±0.86
	治疗后	51	0.80±0.18①②	0.56±0.15①②	0.63±0.12①②	0.70±0.23①②

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 组治疗前后第二性征发育指标比较　见表 3。治疗前，2 组第二性征发育指标值比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组子宫容积、卵泡直径、卵巢容积、乳腺大小指标值均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组上述 4 项指标值均低于对照组($P<0.05$)。

表 3　2 组治疗前后第二性征发育指标比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	子宫容积(mL)	卵泡直径(mm)	卵巢容积(mL)	乳腺大小(cm^3)
对照组	治疗前	51	4.41±1.08	9.61±2.63	1.86±0.68	4.62±1.61
	治疗后	51	3.74±0.86①	5.74±1.67①	1.64±0.57①	3.92±1.18①
治疗组	治疗前	51	4.35±1.04	9.53±2.58	1.91±0.70	4.57±1.58
	治疗后	51	3.02±0.63①②	4.52±1.48①②	1.35±0.43①②	3.04±0.96①②

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 组治疗前后性激素水平比较　见表 4。治疗前，2 组性激素水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组 FSH、LH、E_2 水平均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组上述 3 项指标值均低于对照组($P<0.05$)。

表4　2组治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FSH(U/mL)	LH(U/mL)	E_2(ng/L)
对照组	治疗前	51	7.18±0.92	5.18±0.63	26.38±3.46
	治疗后	51	4.37±0.46①	3.06±0.41①	22.04±2.74①
治疗组	治疗前	51	7.14±0.89	5.07±0.56	26.42±3.53
	治疗后	51	3.26±0.35①②	2.15±0.30①②	19.13±2.42①②

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　治疗组出现头晕、情绪变化各1例，不良反应发生率为3.92%，对照组出现恶心呕吐3例、头痛2例、皮疹1例，不良反应发生率为11.76%，未经特殊处理，2 d后症状消失。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义($\chi^2=2.170$，$P=0.141$)。

5　讨论

随着环境和遗传等多重因素的影响，我国儿童性早熟的患病率呈现上升趋势[9]。女童ICPP占80%以上，该病不但限制患儿最终身高，同时患儿性发育较早，心理成熟早于同龄儿童，严重影响心理健康[10]。亮丙瑞林是一种类似于LHRH的药物，属于GnRHa类似物，能有效控制性激素水平增长，已成为临床治疗ICPP的常用药物。然而，由于该疾病的发病机制复杂，单一药物难以达到理想效果，故临床上常采用联合用药的方式进行治疗。

ICPP属中医学乳疬、月经先期范畴。中医学认为，肾脏储藏着精气，是元阴元阳所在，与生殖发育及人体的生长发育密切相关。儿童身体属于稚阴稚阳之体，常肝气过盛而肾气相对不足。若肝肾阴血不足，阳气调节受阻，虚火上升，阴虚火旺，造成月经早潮和第二性征早发育。阴虚火旺证是ICPP常见的证候类型之一，治疗原则为滋阴补肾，清泻相火。本研究发现经对照组比较，治疗组的总有效率明显更高(96.08%和82.35%)，证实大补阴丸联合醋酸亮丙瑞林微球能提高治疗ICPP女童的疗效。同时发现治疗后治疗组乳房发育、潮热盗汗、烦躁易怒、大便秘结等评分低于对照组，表示联合大补阴丸能够改善患者临床症状。大补阴丸出自《丹溪心法》[11]，由何首乌、熟地黄、山药、海燕窝、枸杞子组成，其中何首乌具有滋肝肾、养血润燥的功效，在方中起到滋阴补肾的作用；熟地黄具有滋阴补血、益肾壮阳的功效，有助于调节肾脏功能，滋养肾阴；山药具有益气健脾、滋阴补肺的功效，有助于增强脾胃功能，促进营养吸收；海燕窝具有滋阴润肺、益精养血的功效，对肺肾阴虚的症状有改善作用；枸杞子滋阴补肾、明目养肝。全方共奏滋养阴精，补益肾脏，调节机体功能之效，从而达到滋阴补肾的目的。

青春期的启动与下丘脑脉冲性释放的促性腺激素有关，该激素引发性腺激素的分泌，启动下丘脑-垂体-性腺轴。性腺激素释放激素与垂体受体结合，刺激FSH和LH的分泌[12]。这两种激素作用于性腺，促进E_2、孕酮等激素的合成和释放，推动靶器官的发育，血清FSH由垂体分泌，促进女性卵泡发育成熟，促进卵泡颗粒层细胞的增殖与分化[13]。本研究发现相比对照组，治疗组治疗后第二性征发育各指标水平均优于对照组，证实大补阴丸联合醋酸亮丙瑞林微球能预防第二性征过早出现；治疗组治疗后FSH、LH、E_2水平均低于对照组，说明联合大补阴丸治疗能明显降低性激素水平。现代药理研究表明，何首乌具有抗氧化和抗炎作用，可以保护卵巢组织免受损伤；它还含有多种活性成分，如鞣酸类和多糖类化合物，有助于平衡内分泌，抑制过早的性腺发育[14]。熟地黄含有多种活性成分[15]，如黄酮类和皂苷类化合物，它具有滋阴补肾的功效，有助于调节激素水平，延缓性腺的发育进程，减缓性早熟的发展。山药富含黏液蛋白、维生素和矿物质等营养物质[16]，具有滋阴补肺的作用，它可以调节内分泌系统，维持激素平衡，从而减轻女童性早熟的症状。海燕窝富含胶原蛋白、多糖类和氨基酸等营养物质[17]，具有滋阴润燥、益精养血的功效，平衡内分泌，减缓性腺的发育速度，减少女童性早熟的发生。枸杞子含有多种活性成分，如枸杞多糖、脂肪酸和维生素等，它具有滋阴补肾、抗氧化和免疫调节作用，可以调节内分泌系统，减缓性早熟的进展[18]。2组不良反应比较，差异无统计学意义，表示联合大补阴丸治疗未增加患儿不良反应发生率，这可能与大补阴丸药物成分与西药联合，增强改善患儿症状体征等效用，同时安全性高有关。

综上，大补阴丸联合醋酸亮丙瑞林微球治疗ICPP阴虚火旺证女童能改善临床症状，调整第二性征发育，降低性激素，安全性高。

[参考文献]

[1] 董关萍，傅君芬. 促性腺激素释放激素类似物在儿童中枢性性早熟中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志，2021，36(4)：241-243.

[2] KOBAYASHI M，YAGASAKI H，TAMARU K，et al. Idiopathic central precocious puberty with Prader-Willi syndrome：pubertal development with discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep，2022，22(2)：244-247.

[3] 林丽君，陈鹏，吕芳滨. 垂体MRI形态测量对中枢性性早熟女性患儿的临床诊断价值[J]. 中国妇幼保健，2021，36(24)：5825-5828.

[4] 魏冬冬，赵锋，李靖，等. 亮丙瑞林微球联合生长激素治疗对中枢性性早熟女童性征异常及性激素的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2022，21(23)：2551-2555.

[5] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊治指南(试行)[J]. 中国儿童保健杂志，2011，19(4)：390-392.

[6] 张奇文，朱锦善. 实用中医儿科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2016：992.

[7] 冯晓玲，张婷婷. 中医妇科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2021：130-133.

[8] 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.

[9] TOUTOUDAKI K，PALTOGLOU G，PAPADIMITRIOU D T，et al. The Role of SNPs in the Pathogenesis of Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls[J]. Children(Basel)，2023，10(3)：450-458.

[10] 周静茹，杨芳，刘彦君，等. 中枢性性早熟儿童心理社会状态的范围综述[J]. 中国性科学，2023，32(4)：143-147.

[11] 朱丹溪. 丹溪心法[M]. 北京：中国医药科技出版社，2012：120-125.

[12] 周超群，褚锋玮，蔡佳佳，等. 促性腺激素释放激素类似物治疗对特发性中枢性性早熟女童生长速率和卵巢功能的影响[J]. 中国妇幼保健，2022，37(19)：3510-3513.

[13] 张洒，何晨光，夏润. 单侧卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术后患者血清抗苗勒管激素，促卵泡生成激素，促黄体生成素及雌二醇水平的变化及临床意义[J]. 海南医学，2022，33(16)：2101-2105.

[14] 李嘉惠，欧晓华，刘晓莹，等. 基于SRAP分子标记的何首乌种质遗传多样性和群体结构研究[J]. 中草药，2022，53(7)：2115-2124.

[15] 葛楠，闫广利，孙晖，等. 熟地黄药效物质基础研究进展[J]. 中草药，2023，54(1)：292-302.

[16] 彭艳，张丽颖，金阳，等. 山药及麸炒山药拉曼指纹图谱分析[J]. 中成药，2021，43(12)：3403-3408.

[17] 付龙威，连建梅，叶淑贤，等. 不同干燥工艺对燕窝品质特性的影响[J]. 食品工业科技，2022，43(18)：36-43.

[18] 孔江波，朱莹，张文静，等. 枸杞子醋酸乙酯部位非生物碱类化学成分研究[J]. 中草药，2021，52(7)：1877-1883.

(责任编辑：吴凌，郭雨驰)