基于痰瘀互结-窠囊阻滞理论应用二陈汤合知柏地黄汤加减治疗女童特发性中枢性性早熟临床研究

李苏曼，茅渊，朱学鑫

余姚市中医医院，浙江 余姚 315400

［摘要］**目的：**基于痰瘀互结-窠囊阻滞理论应用二陈汤合知柏地黄汤化裁治疗女性儿童特发性中枢性性早熟（ICPP）的临床疗效。**方法：**选取2023年1月—2025年1月余姚市中医医院儿科门诊收治的120例女童ICPP开展研究，按照随机数字表法分为观察组和对照组各60例。观察组给予二陈汤合知柏地黄汤加减治疗，对照组仅让患儿避免接触含外源性雌激素的食品或用品，以降低环境因素对疾病的影响。比较2组临床疗效、骨龄（BA）与实际年龄（CA）的比值、性激素指标［促卵泡生成素（FSH）、黄体生成素（LH）以及雌二醇（E_2）］水平以及卵巢体积变化。**结果：**治疗后，观察组总有效率为90.00%（54/60），对照组为58.33%（35/60），2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组BA/CA值均较治疗前降低，且观察组BA/CA值低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组子宫容积、卵巢容积、卵泡直径均较治疗前显著缩小（$P<0.05$），且观察组3项指标水平均小于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组FSH、LH和E_2水平均较治疗前下降（$P<0.05$），且观察组3项指标水平均低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**二陈汤合知柏地黄汤加减治疗女童ICPP，通过化痰祛瘀、通调窠囊，滋阴降火、调理冲任的治疗策略，可有效控制患儿第二性征的异常发育，延缓骨龄的加速成熟，降低性激素水平。

［关键词］特发性中枢性性早熟；女童；痰瘀互结-窠囊阻滞理论；二陈汤；知柏地黄汤；性激素
［中图分类号］R725.8 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2025）22-0034-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.22.006

Clinical Study on Modified Erchen Decoction Combined with Zhibai Dihuang Decoction for Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls Based on Phlegm-Stasis Intermingling and Kenang-Obstruction Theory

LI Suman, MAO Yuan, ZHU Xuexin

Yuyao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yuyao Zhejiang 315400, China

Abstract: Objective: To evaluate the clinical efficacy of modified Erchen Decoction combined with Zhibai Dihuang Decoction for idiopathic central precocious puberty (ICPP) in girls based on the phlegm-stasis intermingling and Kenang (a traditional Chinese Medicine terminology, denoting the pathological cysted mass developing from intermingling of phlegm-dampness and blood stasis)-obstruction theory. **Methods:** A total of 120 female pediatric patients with ICPP treated at Yuyao Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2023 to January 2025 were divided into the observation and the control group using the random number table method, with 60 cases in each group. The observation group received the modified Erchen Decoction combined with Zhibai Dihuang Decoctior, while the control group only avoided exogenous estrogen exposure. Outcomes included clinical efficacy, bone age (BA)/chronological age (CA) ratio, sex hormone levels [follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone

［收稿日期］2025-04-14
［修回日期］2025-08-16
［基金项目］余姚市科技计划项目（2025YZYB01）
［作者简介］李苏曼（1986-），女，主治中医师，E-mail：33770234@qq.com。

(LH), and estradiol (E_2)], and ovarian volume changes were compared. **Results**: After treatment, the total effective rate was 90.00% (54/60) in the observation group and 58.33% (35/60) in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the BA/CA value in the two groups was decreased compared with that before treatment, and the BA/CA value was lower in the observation group than that in the control group, differences being significant ($P<0.05$). After treatment, the uterine volume, ovarian volume and follicle diameter in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of the three indicators in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of FSH, LH and E_2 in the two groups were decreased compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of the three indicators in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: The modified Erchen Decoction combined with Zhibai Dihuang Decoction effectively controls secondary sexual characteristics development, decelerates bone age advancement, and reduces sex hormone levels through phlegm-resolving, stasis-eliminating, Kenang-regulating, yin-nourishing, fire-purging, and regulating the thoroughfare and conception channels mechanisms.

Keywords: Idiopathic central precocious puberty; Girls; Phlegm-stasis intermingling and Kenang-obstruction theory; Erchen Decoction; Zhibai Dihuang Decoction; Sex hormones

特发性中枢性性早熟(ICPP)是一种病因不明的儿童内分泌疾病，其病理机制为下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)过早激活，引发第二性征提前发育。该病的诊断依据具有显著性别特异性：男性患儿在9岁前出现第二性征，女性患儿在8岁前显现相应发育特征。在现代医学治疗体系中，常以促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗ICPP，其作用机制主要通过与受体发生竞争性结合，抑制HPGA的功能活性，从而有效调控成熟进程。有研究发现，将重组人生长激素(rhGH)与GnRHa联合应用，能够有效调节生长速度与骨骼发育之间的失衡关系，增长患者身高[1]。然而，该治疗方案存在疗程较长(通常持续24~36个月)、经济负担较重等局限性，导致部分患儿难以维持规范化治疗。中医学认为，ICPP以阴虚火旺、肝郁化火及痰湿内蕴为三大基本证型，临床多表现为复合证候。本研究以“痰瘀互结-窠囊阻滞”理论为指导，采用二陈汤合知柏地黄汤加减化裁治疗女童ICPP，获得较为理想的临床效果，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 依据《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)》[2]中ICPP诊断标准，包括以下5项内容。①第二性征呈现时间早于正常发育阶段，表现为女性个体8岁前即开始乳房发育，且乳房Tanner分期达到B2期或更高；②生长速度显著提升，其年度身高增长幅度明显超出同龄正常水平；③骨骼发育呈现超前特征，通过骨龄检测显示其骨骼成熟度较实际年龄提前1岁或以上；④性腺器官呈现增大趋势，经盆腔超声检查可见子宫及卵巢体积增大，且卵巢内存在多个直径超过4 mm的卵泡；⑤下丘脑-垂体-性腺轴功能已激活，通过GnRH激发试验检测，促黄体生成素(LH)峰值达到或超过5.0 U/L，同时LH峰值与促卵泡生成素(FSH)峰值比值不小于0.6。

1.2 辨证标准 符合《儿童性早熟中西医结合诊疗指南(2023版)》[3]中阴虚火旺、肝郁化火、痰湿内蕴证辨证标准。临床表现以第二性征提前发育为特征，伴有肥胖倾向的患者多诉肢体沉重，偏好高脂高糖饮食，情绪波动明显，乳房胀痛，怕热，盗汗，大便黏滞，舌红绛、苔腻，舌下脉络呈暗紫色，脉弦滑数。

1.3 纳入标准 符合ICPP诊断标准和阴虚火旺、肝郁化火、痰湿内蕴证辨证标准；年龄7~9岁女童；受试者监护人对本试验知情同意。

1.4 排除标准 曾接受GnRHa治疗；先天性肾上腺皮质增生或甲状腺功能低下等内分泌系统异常；心、肝、肾脏等重要器官存在功能损害；过去3个月内曾服用调节内分泌系统的药物或接受过性早熟相关干预措施；伴有精神障碍或认知能力缺陷，难以完成研究方案；对本研究所用药物有过敏反应史。

1.5 一般资料 选取2023年1月—2025年1月余姚市中医医院儿科门诊收治的120例ICPP女性患儿，按照随机数字表法分为观察组和对照组各60例。观察组平均病程（13.24±4.8）个月；平均年龄（7.84±1.05）岁；平均骨龄（9.87±0.82）岁；乳房Tanner分期：B2期36例，B3期15例，B4期9例。对照组平均病程（12.05±5.2）个月；平均年龄（7.78±1.14）岁；平均骨龄（9.72±1.11）岁；乳房Tanner分期：B2期36例，B3期18例，B4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。本研究已通过余姚市中医医院医学伦理委员会审核批准（批件号：S2024-071）。

2 治疗方法

2.1 对照组 未采用任何药物进行治疗，仅按照既定观察周期进行定期复查，具体安排为每3个月进行1次检查，在6个月的观察期内累计完成3次随访。在随访过程中，研究人员注重对患儿及其家长进行健康教育，强调在日常生活中应避免接触含外源性雌激素的食品或用品，以降低环境因素对疾病的影响。

2.2 观察组 采用二陈汤合知柏地黄汤加减治疗。处方：法半夏10 g，陈皮6 g，茯苓12 g，甘草3 g，知母6 g，黄柏8 g，熟地黄10 g，山茱萸9 g，山药9 g，鳖甲（先煎）10 g，皂角刺6 g，柴胡8 g，郁金6 g。每天1剂，加水煎煮后取汁200 mL，分早晚2次温服，持续治疗6个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②性早熟特征指标。患儿左手腕部的影像数据通过X射线成像技术采集，运用Greulich-Pyle标准图谱法进行测定骨龄（BA），计算BA与实足年龄（CA）的比值（BA/CA）。③生殖器官容积及卵泡直径，盆腔超声扫描技术被用于获取子宫和卵巢的容积数据，同时对卵泡直径进行量化分析。④内分泌功能。分别于治疗前后采集患儿5 mL空腹静脉血，经离心分离获得血清样本，采用放射免疫分析技术检测血清FSH、LH及雌二醇（E_2）水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0统计学软件进行数据处理。计量资料符合正态分布者以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验，组内治疗前后比较采用配对样本t检验；计数资料以百分比（%）表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$，$P<0.05$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《中医病证诊断疗效标准》[4]中相关标准。治愈：第二性征相关症状及体征完全消失，乳腺组织恢复至青春期前状态，骨骼发育速度低于实际年龄增长，血清性激素水平回归正常范围；显效：第二性征相关症状及体征显著缓解，乳腺发育由Ⅳ期回退至Ⅲ期，骨骼发育与实际年龄增长同步，血清性激素水平显著下降；有效：第二性征相关症状及体征部分缓解，乳腺发育由Ⅲ期回退至Ⅱ期，骨骼发育接近实际年龄增长，血清性激素水平有所下降；无效：第二性征相关症状及体征无改善或加重，乳腺发育未见回缩，骨骼发育速度超过实际年龄增长，血清性激素水平无改善。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，观察组总有效率为90.00%，对照组为58.33%，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	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	60	18（30.00）	27（45.00）	9（15.00）	6（10.00）	54（90.00）
对照组	60	8（13.33）	12（20.00）	15（25.00）	25（41.67）	35（58.33）
χ^2值						3.96
P值						<0.001

4.3 2组治疗前后BA/CA值比较 见表2。治疗前，2组BA/CA值比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组BA/CA值均较治疗前下降，且观察组BA/CA值低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表2 2组治疗前后BA/CA值比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	例数	治疗前	治疗后	t值	P值
观察组	60	1.56±0.12	1.20±0.10	25.03	<0.001
对照组	60	1.57±0.13	1.34±0.11	14.70	<0.001
t值		−0.438	−7.296		
P值		0.662	<0.001		

4.4 2组治疗前后生殖器官容积及卵泡直径比较 见表3。治疗前，2组生殖器官容积（子宫、卵巢）及卵泡直径比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组子宫容积、卵巢容积、卵泡直径均较治疗前缩小（$P<0.05$），且观察组3项指标水平均小于对照组（$P<0.05$）。

表3 2组治疗前后生殖器官容积及卵泡直径比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	子宫容积(mL)	卵巢容积(mL)	卵泡直径(mm)
观察组	治疗前	60	3.22±0.16	2.88±0.27	6.91±1.27
	治疗后	60	1.60±0.14①②	1.30±0.29①②	3.75±0.85①②
对照组	治疗前	60	3.24±0.14	2.86±0.23	6.87±1.24
	治疗后	60	2.00±0.19①	2.00±0.31①	4.92±1.22①

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FSH、LH、E_2水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组FSH、LH和E_2水平均较治疗前下降($P<0.05$)，且观察组3项指标水平均低于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$) mIU/mL

组别	时间	例数	FSH	LH	E_2
观察组	治疗前	60	16.09±3.12	16.72±3.56	38.18±6.27
	治疗后	60	7.38±2.10①②	3.61±0.64①②	13.05±4.29①②
对照组	治疗前	60	15.87±2.87	17.24±3.14	37.76±5.23
	治疗后	60	9.69±2.46①	6.32±0.19①	18.00±3.91①

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

5 讨论

ICPP的病理机制主要涉及HPGA功能的异常激活，然而其具体病因尚未明确。统计资料表明，我国8岁以下女童与9岁以下男童中，分别有11.47%和3.26%的个体呈现性早熟特征，且女性发病率显著高于男性[5]。值得注意的是，环境内分泌干扰物的持续暴露以及生活方式的改变，导致该疾病的发生率呈现明显上升趋势[6]。临床实践中，该病症的诊断与治疗面临诸多挑战。目前，应用GnRHa能够通过抑制性腺轴功能延缓骨骼成熟，但其可能引发的骨密度下降，高昂的治疗费用以及对生殖系统的远期影响仍存在学术争议，故需寻求更为安全且有效的治疗手段。

中医学认为，ICPP归属于童稚肾旺范畴，病机多从阴虚火旺的角度进行阐释。滋阴降火疗法能够缓解部分临床症状[7]，但部分病例仍存在性发育进程持续、骨龄加速等治疗难题。基于朱丹溪《丹溪心法》中“痰挟瘀血，遂成窠囊”的理论观点[8]，有学者认为当患儿存在先天肾精不足或后天饮食失调(如偏好肥甘厚味或过度进补)，加之情志不畅(肝气郁结)，可导致脾脏运化失常，水湿凝聚成痰；同时肝失疏泄，气机阻滞，则成气滞血瘀[9]；痰浊与瘀血相互胶着于冲任二脉等特定部位，形成“窠囊”这一病理产物。窠囊对肾主生殖功能的作用机制表现为双重病理过程：一方面，气机郁滞、痰湿凝聚与血瘀阻滞共同作用于冲任、胞宫及带脉，形成窠囊这一病理产物，直接干扰肾-天癸-冲任-胞宫轴的生理平衡；另一方面，窠囊作为持续性病理刺激源，可激发下焦相火过旺，促使天癸提前释放，继而造成冲任功能失调。这一病理生理过程与现代医学中垂体前叶分泌的多种激素调节机制相呼应，其中促卵泡激素、黄体生成素等促性腺激素及生长激素、催乳素等，均在机体生长发育与生殖功能调控中发挥核心作用。通过“痰瘀窠囊-相火亢盛-冲任失调”的级联反应，最终促使第二性征提前发育。值得关注的是，窠囊的产生反映了“肝(疏泄异常)-脾(运化障碍)-肾(封藏失调)”三脏气机紊乱的病理本质，其“痰-瘀-窠囊”的动态演变规律突破了传统单一脏腑辨证的局限，系统阐释了ICPP“本虚标实、多脏共病”的病理本质。临床研究表明，窠囊作为一种特殊病理产物，具有部位特异性、致病多重性及病程迁延性等特征，这为阐明中医调控性早熟疗效局限的机制提供了重要理论依据[10]。而临床治疗宜以透达窠囊、涤痰逐瘀、疏利窠囊为核心，佐以滋阴降火，旨在恢复气机周流。本研究以二陈汤合知柏地黄汤为基础进行加减化裁，其中二陈汤(半夏、陈皮、茯苓、甘草)具有燥湿化痰、理气和中、通气散结之效；知柏地黄汤(知母、黄柏、熟地、山茱萸、山药)则发挥滋阴降火之功[11]。方中配伍鳖甲、皂角刺以透达窠囊、分解痰瘀胶结，佐以柴胡、郁金疏肝调气，改善肝郁气滞。诸药合用，可透达窠囊、涤痰逐瘀、滋阴降火，以恢复气机周流。

本研究结果显示，治疗后观察组总有效率高于对照组；2组血清FSH、LH和E_2水平均较治疗前下降，且观察组3项指标水平均低于对照组。表明所采用的治疗方案能够有效调节患者性激素水平，提高临床疗效。现代药理学研究证实，皂角刺可调节LH分泌[12]；鳖甲多糖能够抑制血管内皮生长因子表达，阻断HPGA异常激活[13]；柴胡与郁金则通过调节海马区LC3-Ⅱ与LC3-Ⅰ蛋白表达，发挥抗焦虑、缓解炎症反应、降低氧化应激损伤等作用[14]；同时调节

神经内分泌应激状态，发挥抗焦虑、抗炎、抗氧化等多重治疗作用[15]。

BA/CA比值在治疗前后的变化趋势，与生殖系统发育指标（包括子宫容积、卵巢尺寸及卵泡直径）之间呈现显著关联。BA/CA比值的波动与子宫容积的扩张程度密切相关，同时卵巢形态的变化及卵泡直径的增长也与之形成同步性关联。治疗后，BA/CA比值的调整进一步反映了生殖器官发育的阶段性特征，其中卵巢容积的扩大与卵泡直径的发育均显示出与骨龄成熟度的正向相关性。此外，子宫体积的变化趋势与BA/CA比值的动态调整之间也表现出显著的协同效应。本研究结果还显示，治疗后2组BA/CA比值均呈下降趋势，同时生殖系统指标（子宫容积、卵巢容积）与卵泡直径亦明显降低，治疗组在各项指标改善优于对照组。本研究将“化痰祛瘀透窠囊”与“疏肝调气”两种治疗策略有机结合，前者针对窠囊病变本质，通过化解痰瘀互结优化局部微循环[16]；后者旨在调节全身气机，缓解应激对性腺轴的正向刺激。这种“局部病理改善-整体功能调节”的协同机制，为应对女童ICPP的复合病机提供了新的诊疗方向。

综上所述，以“痰瘀互结-窠囊阻滞”理论为指导，应用二陈汤合知柏地黄汤加减治疗ICPP能够提高临床疗效，显著改善患儿的第二性征发育进程，延缓骨龄超前发育，并有效降低性激素水平，值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] 俞建，孙雯，孙艳艳. 儿童性早熟中西医结合诊疗指南（2023版）[J]. 中医杂志，2024，65(5)：546-552.
[2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组，中华儿科杂志编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识（2022）[J]. 中华儿科杂志，2023，61(1)：16-22.
[3] 俞建，孙雯，孙艳艳. 儿童性早熟中西医结合诊疗指南（2023版）[J]. 中医杂志，2024，65(5)：546-552.
[4] 国家中医药管理局. ZY/T 001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：68.
[5] LIU Y，YU T，LI X，et al. Prevalence of precocious puberty among Chinese children：A school population-based study[J]. Endocrine，2021，72(2)：573-581.
[6] 刘倩楠，王彦超，苗艺卓，等. 性早熟的中西医病因研究进展[J]. 中国中西医结合儿科学，2025，17(1)：13-16.
[7] 姜哲秀，许慧洁，叶进. 叶进教授治疗女童性早熟经验[J]. 中医儿科杂志，2021，17(5)：17-19.
[8] 朱丹溪. 朱丹溪医学全书[M]. 北京：中国中医药出版社，2006.
[9] 韩凤娟，王东雪. 基于窠囊理论探讨多囊卵巢综合征[J]. 中华中医药杂志，2017，32(2)：487-489.
[10] 杜菲，陈明显，沈堂彪，等. 朱丹溪“痰挟瘀血，遂成窠囊”学说的临证应用[J]. 浙江中医药大学学报，2021，45(6)：633-636，640.
[11] 乔雪莉，史军，曹鑫鑫，等. 陈小宁教授基于“见痰休治痰“治疗儿童腺样体肥大经验[J]. 河北中医，2025，47(3)：368-370.
[12] 金玉晶，赵帅，孙凤平，等. 加减知柏地黄丸联合穴位埋线对特发性中枢性性早熟女童性激素及血浆Kisspeptin水平的影响[J]. 中华中医药学刊，2025，43(1)：60-63.
[13] 徐先祥，吴杨峥，孙爱静，等. 中药皂苷的植物雌激素样作用[J]. 中国临床药理学与治疗学，2011，16(12)：1431-1436.
[14] 黄晶晶，钟瑞熙，朱荣火，等.《金匮要略》鳖甲煎丸研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2022，24(4)：15-19.
[15] 张颖，陈琛，邵奇，等. 基于自噬信号探讨柴胡-郁金改善小鼠焦虑症的作用机制[J]. 临床医学研究与实践，2022，7(20)：11-13，22.
[16] 钟森杰，李静，王陵军，等. 基于痰瘀相关理论探讨冠心病脂质浸润机制及痰瘀同治的研究进展[J]. 中国中药杂志，2023，48(6)：1431-1437.

[责任编辑：冯天保，蒋维超（英文）]