

· 临床经验 ·

滋阴泻火中药为主治疗女性特发性性早熟的临床分析

陈小平, 李海浪, 郑意楠

(东南大学附属中大医院儿科, 江苏 南京 210009)

[中图分类号] R58;R246.4 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2007)03-0249-02

目前国内外均公认促性腺激素释放激素类似剂是治疗性早熟的首选药物,但其价格昂贵。本研究用滋阴泻火中药为主治疗性早熟取得一定疗效,通过对1996年以来定期在我院儿童性早熟门诊随诊的特发性性早熟(ICPP)患儿进行回顾性分析,评价滋阴泻火中药为主治疗ICPP的疗效并探索最佳停药时间。

1 对象和方法

1.1 临床资料

1996年以来在我院性早熟门诊定期随诊治疗的ICPP女性患儿。研究对象诊断纳入标准参考《小儿内分泌学》^[1]和上海市卫生局中医病症诊疗规范有关标准^[2]。①8岁以前出现第二性征发育或10岁以前月经来潮;②乳房属Tanner II期及以上;③骨龄大于实际年龄1岁以上;④实验室检查:血清卵泡刺激素(FSH)基础值 >3.0 IU/L、黄体生成激素(LH)基础值 >5.0 IU/L;或促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验LH峰值 >12 IU/L, LH/FSH >1 ;⑤B超检查子宫 >2 mL和(或)卵巢 >1 mL,或有卵泡发育,卵泡直径 ≥ 4 mm。其中①,②必备,同时具备③,④,⑤中的任意两条。

所有患者均随访1年以上,部分患者行B超、CT、MRI等检查,排除颅内器质性病变,肾上腺或卵巢肿瘤等。剔除不能按时服药、按时检查、治疗不足3月者。

符合上述纳入标准的ICPP女孩共61例,初治年龄平均 6.99 ± 1.69 岁。初治时骨龄(BA)为 8.93 ± 2.00 岁。乳房发育病程从2天至42个月,按Tanner分期,乳房II期46例,III期9例,IV期5例,V期1例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 滋阴泻火中药联合甲地孕酮

治疗ICPP。滋阴降火方药组成为:生地15 g、知母12 g、炙龟板12 g、黄柏12 g、玄参12 g、夏枯草9 g、天冬10 g、泽泻10 g、山楂10 g和丹皮9 g。由本院中药制剂室煎制成浓缩合剂,批号011225。每天20 mL,分两次服。每mL含生药3.2克。

乳房发育处于III期以上时加用甲地孕酮5~8 mg,分为3次口服,最后1次于临睡前服用。待临床体检乳核明显变软缩小,雌激素水平显著降低后,渐减为每天3~4 mg,分3次口服。

1.2.2 观察指标 平均每3月复查身高、体重、骨龄、雌二醇(E_2)等。乳房发育停止或较前回缩,骨龄与实际年龄的比值较治疗前降低认为临床治疗有效。

1.3 统计方法

应用了SPSS 11.5统计软件进行数据分析,统计数据均以均数 $\pm$ 标准差表示,用自身前后对比配对 t 检验进行显著性检验。

2 结果

2.1 身高增长情况

根据记录的身高数据,计算出各治疗阶段的年身高增长速度,以均数加减标准差表示见表1。各治疗阶段间进行配对 t 检验,均 $P>0.05$,示治疗期间身高增长速率一致。生长速度=治疗时间身高的增加值/治疗时间(年)。

2.2 骨龄治疗前后的变化

经治疗BA增速减缓,治疗前生活年龄(CA)为 6.99 ± 1.69 岁,BA为 8.93 ± 2.00 岁。治疗后BA的增长明显低于CA的增长,随疗程进展BA/CA比值逐渐下降,前2年中的各治疗阶段较治疗前配对比较 $P<0.01$,满2年后的各治疗阶段较治疗前配对比较均 $P>0.05$ 。见表1。

[收稿日期]2006-12-30;[修回日期]2007-02-07

[作者简介]陈小平,女,硕士,医师。主攻方向:儿童性早熟。

2.3 E₂ 治疗前后的变化

治疗前 53 例, 平均血清 E₂ 水平为 (33.66 ± 15.43) pmol/L, 各治疗阶段与治疗前比较差异无显著性。见表 1。

表 1 治疗前后各观察指标的变化

时间 (月)	例数	生长速度 (cm/年)	例数	BA/CA	例数	E ₂ (pmol/L)
治疗前	-	-	61	1.30 ± 0.18	53	33.65 ± 15.43
3~5	44	7.49 ± 4.01	39	1.22 ± 0.15 ^a	26	37.11 ± 17.00
6~8	33	7.09 ± 2.75	29	1.22 ± 0.13 ^a	20	31.88 ± 10.42
9~11	33	7.13 ± 2.10	32	1.19 ± 0.14 ^a	18	38.69 ± 17.98
12~17	21	7.68 ± 2.10	20	1.19 ± 0.14 ^a	16	37.68 ± 15.94
18~24	13	6.73 ± 1.06	12	1.15 ± 0.13 ^a	7	24.68 ± 6.73
25~31	10	6.97 ± 1.43	10	1.18 ± 0.14	6	41.97 ± 19.52
>32月	7	6.57 ± 1.11	8	1.15 ± 0.12	2	28.79 ± 23.30

a 与治疗前比较 $P < 0.01$

3 讨论

中医认为儿童性早熟的病机为肾阴虚而相火旺。中医所谓的“肾”, 主要不是指现代医学的肾脏, 而是指机体的神经内分泌调节系统, 包括下丘脑-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。所谓“肾阴虚相火旺”, 实质上就是指这些调节轴提前发动和功能亢进。蔡德培等^[3]研究认为滋肾阴泻相火中药可明显抑制中枢兴奋性氨基酸递质的释放而促进抑制性氨基酸递质、神经肽 Y 和 β 内啡肽的释放, 使下丘脑 GnRH 神经元的功能活动显著降低, 下丘脑 GnRH、垂体 FSH、LH 的基因表达水平显著下调, GnRH、FSH、LH 的合成及分泌明显减少, 从而明显抑制下丘脑-垂体的促性腺功能。滋肾阴泻相火中药可明显抑制患儿成骨细胞过度亢进的功能活动, 血清骨钙素 (BCP) 水平显著降低, 且骨骼的线性生长减慢, 骨骼的成熟延缓, 从而可防止骨骼的过早融合并改善最终身高。对于治疗临床符合轻、中度性早熟女童时 (乳核 Tanner 分期 II、III 期, 乳核直径 < 3 cm 的特发性真性性早熟和单纯性乳房早发育女童), 中医治疗疗效显著, 容易为大多数中国家庭所接受。

甲地孕酮对改善患儿下丘脑-垂体-卵巢轴功能亢进的程度及消退性征效果较好, 但对延缓骨骼生长, 防止骨骼过早融合无效。而中药虽对病程较长、病情较重 (Tanner IV、V 期) 的患儿疗效较差, 但却可明显改善骨骼的发育。为此采用滋肾阴泻相火中药与甲地孕酮联合治疗的方案, 能相互取长补短^[4]。本研究中以滋肾阴泻相火中药为主, 对乳房发育处 Tanner III 及以上配伍甲地孕酮联合治疗, 当乳房退缩为 II 级时停用甲地孕酮。

Mul 等^[5]认为 E₂ 水平在治疗期间 ≤ 50 pmol/L, 均为治疗有效。本研究中各组 E₂ 值与治疗前组无显著性差异, 无明显下降, 但均值均 < 50 pmol/L, 说明我们的治疗方案能抑制 E₂ 水平。

蔡德培等^[4]研究认为滋肾阴泻相火中药与甲地孕酮联合治疗能明显降低患儿的生长速率, 显著改善骨龄提前的程度。而我们的临床回顾分析中各治疗阶段身高增长速率平均维持在 6.6 ~ 7.7 cm/年, 与正常青春期身高增长速率一致, 各治疗阶段间身高增长无明显加速趋势亦无明显减慢趋势, 与以上研究不一致。分析原因可能是研究对象病程较重以乳房发育 Tanner III 级及以上为主, 且治疗中 E₂ 的水平明显下降; 而我们的研究对象以乳房发育 Tanner II, III 级为主, 治疗中许多病例是单独采用滋肾阴泻相火中药治疗, E₂ 水平基本控制在治疗前水平。已知治疗中 E₂ 分泌减少, 甚至低于青春前期水平, 被公认为是身高增长减速的主要原因^[6]。仅应用生长速率指标尚不能全面反映药物对生长方面的影响。通过计算 BA/CA 值, 我们清楚看到药物治疗对骨龄变化的影响。治疗开始前 BA/CA 比值为 1.30 ± 0.18, 说明治疗开始时骨龄大于实际年龄。治疗后 BA/CA 值均下降, 其中前 2 年的各治疗阶段与治疗前比有统计学意义的下降, $P < 0.01$, 说明前两年的治疗能明显抑制骨龄的快速增长, 实现实际年龄对骨龄的追赶。2 年后的各治疗阶段其平均 BA/CA 值亦较治疗前低, 但无统计学意义。在 (18 ~ 24) 月治疗阶段, 观察对象的平均实际年龄为 8.67 岁, 在 (25 ~ 31) 月治疗阶段观察对象的平均实际年龄为 9.11 岁, 由此推测年龄在 9 岁左右时可能为最佳停药时间。

[参 考 文 献]

- [1] 李永昶, 颜纯. 小儿内分泌学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 184.
- [2] 上海市卫生局. 上海市中医病证诊疗常规 (第 2 版) [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2003, 256-258.
- [3] 蔡德培. 儿童性早熟的研究进展 [J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(6): 497-499.
- [4] 蔡德培, 季志英, 时毓民. 滋肾阴泻相火中药及甲地孕酮治疗女性特发性性早熟的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(10): 732-735.
- [5] Mul D, Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Drop SL. Auxological and biochemical evaluation of pubertal suppression with the GnRH agonist leuprolide acetate in early and precocious puberty [J]. Horm Res, 1999, 51(6): 270-276.
- [6] Lampit M, Colander A, Guttman H, Hochberg Z. Estrogen minidose replacement during GnRH agonist therapy in central precocious puberty: a pilot study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2): 687.

(本文编辑: 吉耕中)