

滋水清肝饮对女童特发性性早熟（阴虚火旺证）临床疗效观察

陈燕子

昭通市中医医院儿保科 云南昭通 657000

摘要：目的 观察滋水清肝饮治疗女童特发性性早熟临床疗效。方法 纳入100例符合诊断标准患儿，随机对照分为2组，对照组皮下注射亮丙瑞林微球；试验组口服中药滋水清肝饮，治疗3个月为一治疗周期，连续观察治疗2个周期。结果 疾病疗效比较：试验组总有效率63%，对照组总有效率88%，两组总有效率对照组优于试验组；中医证候总有效率：试验组总有效率80%，对照组总有效率88%，差异无统计学意义。结论 滋水清肝饮在一定程度上能治疗女童特发性中枢性性早熟阴虚火旺证型。

关键词：滋水清肝饮；女童中枢性性早熟；亮丙瑞林微球；临床疗效

性早熟是指女童7.5岁前、男童9岁前出现第二性征的发育或女童10岁前出现月经来潮的一种常见儿科内分泌疾病^[1, 2]。性早熟按照下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)功能是否提前启动分为中枢性性早熟、外周性性早熟和不完全性性早熟三大种类；中枢性性早熟按照病因分类，则分为以下两大类：(1)中枢神经系统器质性病变；(2)特发性CPP(ICPP)。女童80%~90%以上为ICPP；而男孩则相反，80%以上是器质性的^[3]。ICPP主要特点是儿童仅有青春期表现，但无任何器质性病变^[4]。ICPP主要临床表现是乳腺发育、骨龄提前、卵巢卵泡增大等相关表现。近年来，随着我国经济水平的快速发展，人民的饮食习惯、生活环境也随之发生巨大改变，导致性早熟的发病率呈现逐年上升的趋势，且呈现出低龄化趋势^[5, 6, 7, 8]。目前国内外对特发性性早熟主要采用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗，此类药物疗效确切^[9, 10]，但治疗费用比较昂贵，而且有关GnRHa治疗后对患儿CPP最终身高及成年后身高改善获益的报道不一致^[11, 12, 13, 14]，许多ICPP家长难以接受。近年来国内诸多中医学者、儿科专家在儿童性早熟治疗方面进行了诸多研究，证实中药在一定程度上能有效治疗儿童性早熟，改善儿童性早熟临床表现。基于此，通过临床实践及参考众多文献，发现性早熟患儿均存在不同程度的阴虚火旺证候表现^[15, 16]，故在知柏地黄丸基础上筛选有效药物进行组方，自拟滋水清肝饮治疗女童特发性中枢性性早熟，对比观察其临床疗效，结果如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

该临床试验获得本院伦理委员会审核批准。纳入100例患儿均来源于2022年1月至2023年12月就诊于我院门诊或住院病人，并采用随机分组方法，随机对照分为2组，各组50例。其中试验组年龄4.8~8岁，平均年龄(7.13±0.78)岁；病程3~18月，平均病程(3.12±2.20)月；乳房发育Tanner分期占比：Ⅱ期(30例)Ⅲ期(19例)Ⅳ期(1例)；平均骨龄(1.25±0.13)岁；对照组年龄4.8~8岁，平均年龄(7.24±0.66)岁；病程2.5~20月，平均病程(3.84±2.15)月；乳房发育Tanner分期占比：Ⅱ期(28例)Ⅲ期(20例)Ⅳ期(2例)；平均骨龄(1.30±0.10)岁；两组中医主症乳房发育情况、次症(五心烦热、潮热盗汗、面红耳赤、口渴喜饮、烦躁易怒、夜寐不安、大便秘结)差异无统计学意义，存在可比性。

1.2 诊断标准

中医诊断标准 参照2016年张奇文主编的《实用中医儿科学》^[17, 18]及中医儿科临床诊疗指南·性早熟(修订)“中阴虚火旺型分型标准^[19, 20]，制定证型为阴虚火旺证。主症：女孩乳房早发，有硬结，触痛明显；次症：五心烦热、潮热盗汗、面红耳赤、烦躁易怒、口渴喜饮、夜寐难安、大便秘结；舌质红或红降，苔少或无苔，脉细数。主症+次症1项及以上+舌脉方可诊断

西医诊断标准 参照中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组2022年制定的《中枢性性早熟诊断与治疗专家共

识》^[1]及2015年汪载芳,申昆玲主编的《诸福棠实用儿科学》^[21]

1.3 纳入标准

1) 符合儿童特发性中枢性性早熟西医诊断标准; 2) 符合儿童性早熟(阴虚火旺证)中医证候诊断标准; 3) 无任何器质性病变, 仅限女童, 排除男童, 年龄4-8岁; 4) 符合促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)用药指征; 5) 研究对象应获得法定监护人知情同意, 并签订知情同意书。

1.4 排除标准

1) 中枢神经系统器质性病变引发的性早熟, 如下丘脑、垂体肿瘤等; 2) 原发性甲状腺功能减退者; 3) 假性性早熟者, 包括肾上腺疾病、性腺肿瘤或囊肿、异位性分泌hCG(人绒毛膜促性腺激素)的肿瘤、McCune-Albright综合征(多发性骨纤维发育不良)、外源性摄入含性激素类药物及食物等; 4) 家族性男性限性早熟者; 5) 月经已初潮者; 6) 除外阴虚火旺证型以外的中医证型; 7) 伴有严重心血管、肝肾和造血系统等全身性疾病或脏腑功能衰竭者; 8) 不能坚持长期服药、中途自行停用、依从性差, 无法配合治疗者; 9) 高过敏体质或对本研究中某一药物过敏者; 10) 治疗期间参加其他临床试验而影响试验疗效判定或者最近经常服用性激素类药物或中药者。

2 方法

2.1 具体试验方法

试验组口服滋水清肝饮, 具体方药如下: 熟地黄 12g 当地 6g 炒白芍 6g 酒萸肉 9g 茯苓 9g 山药 9g 醋滇柴胡 6g 牡丹皮 6g 炒栀子 5g 盐泽泻 5g 盐知母 9g 盐黄柏 9g 天冬 9g 盐橘核 9g 荔枝核 9g 醋青皮 6g 酒女贞子 9g 墨旱莲 9g 熬制好的中药饭后半小时服用, 每日三次, 4-5岁 50ml; 6-8岁 80ml; 对照组皮下注射醋酸亮丙瑞林微球, 北京博恩特药业有限公司, 规格 3.75mg/支)。治疗3个月为一治疗周期, 连续观察治疗2个周期。

2.2 观察指标

1) 中医证候量化积分: 两组患儿于治疗前后采用症状分级量化表评估患儿阴虚火旺症状: 包括乳房发育、五心烦热、潮热盗汗、面红耳赤、口渴喜饮、烦躁易怒、大便秘结、夜寐不安, 无(0分)、轻(1分)、中(2分)、重(3分); 2) 所有入组患儿全部进行乳房分期分类, 同时测量身高、体重。平均每月记录入组患儿乳房分期、身高、体重变化; 治疗前、治疗后子宫容积、卵巢容积、卵泡直径、卵泡数量4项指标

变化; 并监测基础性激素水平治疗前、治疗后的变化。

2.3 疗效判断

参照《小儿内分泌学》^[22]中性早熟的疗效判定标准。

2.4 统计学方法

采用SPSS20.0统计数据。

3 结果

表1 两组疾病疗效比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
试验组	50	2	9	21	18	63%
对照组	50	10	21	13	6	88%

经卡方检验, 对照组与试验组总有效率比较, $\chi^2=4.931, P=0.026, < 0.05$, 差异有统计学意义, 提示对照组优于试验组

表2 两组中医证候疗效比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
试验组	50	4	12	24	10	80%
对照组	50	8	19	17	6	88%

差异无统计学意义, 提示: 两组疗效相当。

表3 两组血清激素水平比较

组别	例数(n)		FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E2 (pg/ml)
试验组	50	治疗前	15.81 ± 5.35	11.62 ± 4.81	34.84 ± 11.73
		治疗后	15.22 ± 5.20	11.28 ± 3.87	33.06 ± 10.33
		Z	-1.821	-1.867	-1.867
		P	0.067	0.058	0.059
对照组	50	治疗前	16.06 ± 5.48	12.32 ± 5.08	34.80 ± 11.14
		治疗后	15.05 ± 5.51	9.81 ± 4.40	28.02 ± 9.74
		Z	-2.540	-2.175	-2.322
		P	0.011	0.030	0.020

经秩和检验, 治疗后, 试验组FSH、LH、E2较前下降不明显, $P > 0.05$, 差异无统计学意义; 对照组治疗后FSH、LH、E2较前下降明显, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

表4 两组治疗前后子宫容积、卵巢容积、卵泡直径情况

组别	例数(n)		子宫容积(ml)	左侧卵巢容积(ml)	右侧卵巢容积(ml)	卵泡直径(mm)
试验组	50	治疗前	2.54 ± 0.77	2.27 ± 0.89	2.28 ± 0.78	5.64 ± 1.08
		治疗后	2.58 ± 0.80	2.47 ± 0.90	2.30 ± 0.79	5.72 ± 2.14
		Z	-1.141	-1.127	-1.120	-0.954
		P	0.102	0.133	0.134	0.221
对照组	50	治疗前	2.60 ± 0.75	2.25 ± 0.81	2.33 ± 0.88	5.65 ± 1.23
		治疗后	2.18 ± 0.78	1.73 ± 0.83	2.12 ± 0.65	5.20 ± 1.36
		Z	-2.273	-2.221	-2.421	-2.519
		P	0.023	0.026	0.020	0.012

经秩和检验; 试验组治疗后子宫容积、卵巢容积、卵泡

直径3项指标较前改变不明显($P > 0.05$); 对照组治疗后子宫、卵巢容积、卵泡直径3项指标较前改变明显($P < 0.05$)。

表5 两组治疗后主要症状积分比较

主要症状	试验组	对照组	Z	P
乳房发育	1.41 ± 0.61	1.22 ± 0.12	-2.195	0.027

治疗后两组主要症状比较, $P < 0.05$, 差异有统计学意义, 提示对照组优于试验组。

表6 两组治疗后次要症状积分比较

次要症状	试验组	对照组	Z	P
五心烦热	0.32 ± 0.05	0.53 ± 0.30	-3.160	0.002
潮热盗汗	0.30 ± 0.02	0.53 ± 0.36	-2.967	0.003
面红耳赤	0.12 ± 0.01	0.57 ± 0.25	-2.452	0.012
口渴喜饮	0.13 ± 0.01	0.30 ± 0.10	-2.195	0.028
烦躁易怒	0.30 ± 0.14	0.43 ± 0.27	-2.968	0.003
夜寐不安	0.30 ± 0.11	0.44 ± 0.22	-2.373	0.017
大便秘结	0.42 ± 0.10	0.50 ± 0.26	-3.190	0.001
次要指标积分和	3.23 ± 1.05	4.60 ± 1.30	-3.372	0.001

两组次要症状治疗后, 试验组组内比较, 上述7项次要指标积分和方面较前均 $P < 0.05$, 差异有统计学意义; 对照组组内比较, 均 $P > 0.05$, 差异无统计学意义。试验组优于对照组

4 讨论

近年临床流行病学数据显示, 儿童青春期发育年龄在世界范围内均逐渐前移, 性早熟的发病率逐年增加, 儿童性早熟已成为小儿内分泌疾病中发病率较高的病种, 短期内可能会对儿童的生长发育、心理健康产生不良影响, 远期有可能危害成年后儿童生殖健康, 成为乳腺癌及代谢性疾病的高危因素之一^[23, 24]。GnRHa是目前世界范围内治疗性早熟的首选药物。GnRHa治疗后可获得比较好的短期疗效, 对减缓性腺发育进程、延缓骨龄快速进展方面有一定疗效, 对成年后患儿身高有一定治疗作用。但从GnRHa的长期疗效方面看, 在成年后最终身高、生殖器官功能、生殖代谢等方面的远期影响来看, 目前可供参考资料尚有限^[25]。近年来, 国内中医中药治疗儿童性早熟案例越来越多, 中医中药有效性逐渐显现, 一定程度上可寻求中药治疗儿童性早熟。

早在《素问·上古天真论》中明确指出“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……丈夫八岁, 肾气实, 齿更发长; 二八、肾气盛, 天癸至, 精气溢泻, 阴阳和, 故能有子”性早熟的

病名可追溯于“乳疔”、“月经先期”的范畴。发病病因当属先天禀赋不足、后天失于调养所致, 涉及肝、肾、脾三个脏腑^[26, 27, 28]。小儿“肾常不足”, 容易出现肾阴亏损, 肾水不可遏制相火, 导致相火偏旺, 阴阳平衡失条, 导致第二性征提前出现, 月经提前来潮^[29, 30, 31]; 小儿“肝常有余”, 肝失疏泄, 容易导致气机郁滞, 郁久化火, 火易上炎, 则天癸早至, 出现性早熟^[32, 33, 34]; 小儿“脾常不足”, 脾弱则运化失常, 湿聚成痰, 痰郁化热, 热灼冲任, 而致青春提前^[35, 36, 37]。本病治疗关键点在于滋补肾阴, 清泻相火。根据文献检索及临床经验拟定滋水清肝饮。熟地黄性味甘微苦, 重在滋阴益肾填精; 盐知母性味甘, 寒, 质地润泽, 清热泻火, 滋肾阴; 盐黄柏性味苦, 寒, 泻虚火, 实肾阴, 两药相须为用, 清相火, 退虚热; 山茱萸滋补肝肾; 山药补脾益阴; 茯苓、利水渗湿; 牡丹皮清热凉血消瘀; 当归功在凉血补血, 与熟地黄相须为用, 增强滋阴降火之效; 女贞子、墨旱莲两药共奏凉血滋阴之效; 白芍养阴柔肝、青皮疏肝行气, 栀子清心火, 天冬养阴生津; 橘核、荔枝核消痞散结; 泽泻清利既能防止补药滞邪, 又能通调水道, 且阴虚火旺, 可引阳下行, 一药三用也, 全方共奏滋补肝肾、引降相火、软坚散结之功。

本研究结果显示: 疾病疗效比较: 试验组总有效率63%, 对照组总有效率88%, 两组总有效率对照组优于试验组; 中医证候比较: 从改善主要症状方面比较, 两组 $P < 0.05$, 差异有统计学意义; 从改善次要症状方面比较, 两组 $P < 0.05$, 差异有统计学意义, 试验组优于对照组; 试验组中医证候总有效率80%, 对照组88%, 两组比较 $P > 0.05$, 差异无统计学意义; 实验指标方面比较(血清激素水平、卵巢容积、子宫容积、卵泡直径): 试验组较前未见明显改善, $P > 0.05$, 差异无统计学意义; 对照组较前明显改善, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

综上所述, 滋水清肝饮在一定程度上能治疗女童特发性中枢性性早熟阴虚火旺证型, 用药简单, 方剂便宜, 为治疗女童特发性中枢性性早熟的治疗提供另一种方案, 能一定程度减轻临床症状, 但本实验样本较小, 仍存在诸多不足之处, 仅供广大医者参考。

参考文献:

[1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科学会编辑委员会. 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

[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共识(2015)

[J]. 中华儿科杂志, 2015,53(6):412-418.

[3] 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(04):390-392.

[4] 钱晔, 陈晓波. 特发性中枢性性早熟女童维生素D与体重指数□性激素水平的相关性分析[J]. 中国当代医药, 2022,29(29):97-100

[5] Joberts SA, Kaiser UB. Genetics in endocrinology: genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes[J]. Eur J Endocrinol, 2020,183(4):107-117

[6] 林峰, 郑昌华. 浙江沿海地区性早熟的调查与研究[J]. 实用儿科杂志, 2004(8):640-642.

[7] 卫海燕, 陈永兴. 郑州地区3-12岁儿童性早熟流行病学调查[J]. 实用儿科临床杂志, 2010,25(20):1568-1570.

[8] 戴丽凤, 田华, 杨群燕, 等. 儿童性早熟流行病学特征及相关影响因素分析[J]. 中国公共卫生管理, 2017,33(1):136-137,140.

[9] 杜敏联, 马华梅. 促性腺素释放激素类似物对特发性中枢性性早熟女孩生长的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000,(05):8-11.

[10] 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.

[11] Care IJC, Lahlou N, Roger M, et al. Precocious puberty and statural growth[J]. Hum Reprod Update, 2004,10(2):135-14

[12] Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth Pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007,92(9):3483-3489

[13] Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008,93(1):190-195

[14] Klein KO, Barnes KM, Jones JV, et al. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001,86(10):4711-4716

[15] 胡盼, 林连美, 等. 儿童性早熟中医辨证用药研究[J]. 世界中医药, 2016,11(8):1602-1604

[16] 李康健, 王璋, 周期. 基于数据挖掘研究性早熟的中药用药规律[J]. 广州中医药大学学报, 2020,37(4):777-782.

[17] 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.

[18] 汪受传, 虞坚尔. 中医儿科学[M]. 9版. 北京: 中国中医药出版社, 2012:217-222.

[19] 林甦, 杨文庆, 俞建. 中医儿科临床诊疗指南·性早熟(修订)[J]. 中医儿科杂志, 2016,12(3):1-5.

[20] 邓铁涛. 中医证候规范[M]. 广州: 广东科技出版社, 1990:51,139,218.

[21] 汪载芳, 申昆玲, 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社: 2015,1026

[22] 颜纯, 王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 316-317.

[23] ECKERT-LIND C, BUSCH AS, PETERSEN JH, et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA pediatr, 2020,174(4):e195881

[24] STANLEY T, MISRA M. Endocrine conditions in pediatrics: a practice guideline [M/OL]. (2021-05-01)[2023-12-06]. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-52215-5>

[25] 梁雁, 罗小平. 促性腺激素释放激素类似物治疗中枢性性早熟远期效果的系统综述[J]. 中国循证儿科杂志, 2017,12(5):392-395

[26] 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.

[27] 邓传超, 董美辰, 李晓静, 等. 从肝肾论治性早熟体会[J]. 山东中医杂志, 2015,34(6):430-431.

[28] 王梦然, 武玉法, 姜丽, 等. 儿童性早熟病因病机探讨[J]. 中国中西医结合儿科学, 2017,9(4):290-292

[29] 陈永辉, 凌科, 高晓林, 等. 早熟中药方治疗特发性性早熟女童临床疗效[A]. 北京中医药学会. 北京中医药

学,2013年学术年会论文汇编[C].北京中医药学会,2013:4.

[30] 陈赛斌,李蕙.滋阴降火法治疗单纯性乳房早发育53例疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2011,(2):107-108.

[31] 万英.试从天癸论治儿童特发性中枢性性早熟[A].中华中医药学会儿科分会.第二十九次全国中医儿科学术大会暨“小儿感染性疾病的中医药防治”培训班论文汇编[C].中华中医药学会儿科分会,2012:2.

[32] 孙丽英,胡晓阳,陈宝忠,等.龟贞地黄饮治疗女童特发性中枢性性早熟43例临床研究[J].中医药信息,2012,29(2):34-35.

[33] 钟涛,庞慧,何平.从肝论治为主治疗女童性早熟16例疗效观察[J].湖南中医杂志,2013,29(7):67-68.

[34] 王利群,辛宁宁.疏肝解郁中药对女童肝郁型特发

性真性性早熟的疗效[J].中外医疗,2014,33(24):1-2.

[35] 莫珊,李伟元,邓丽萍,等.痰火型特发性真性性早熟女孩心理行为及中医药治疗临床观察[J].新中医,2012,44(9):42-44.

[36] 莫珊,李伟元,等.痰火型特发性真性性早熟女孩心里行为及中医药治疗临床观察[J].新中医,2012,9(4):48-50

[37] 王晔.中医药治疗儿童性早熟的研究进展[J].吉林中医药,2007,6(2):68-69

作者简介:

陈燕子(1990—),女,硕士研究生,毕业于成都中医药大学,现从事儿科临床工作5年余。

基金项目:

2022年云南中医药大学院校联合基金。