

## 苍苓化痰抑早方治疗特发性中枢性性早熟女童临床疗效观察

王学玲, 木金雪, 王轻轻, 靳千城, 缪青芳, 耿少怡

(河北中医学院第一附属医院, 河北石家庄 050011)

**摘要:**【目的】探讨苍苓化痰抑早方治疗痰湿壅滞证特发性中枢性性早熟(ICPP)女性患儿的临床疗效。【方法】将60例5~8岁痰湿壅滞证ICPP女性患儿随机分为观察组和对照组, 每组各30例。2组患儿均给予生活方式干预, 在此基础上, 观察组给予苍苓化痰抑早方治疗, 对照组给予知柏地黄丸治疗, 疗程为6个月。观察2组患儿治疗前后体质量指数(BMI)、中医证候积分、性激素水平、乳核直径及卵巢、子宫容积和骨龄差的变化情况, 并评价2组患儿的临床疗效和安全性。【结果】(1)治疗6个月后, 观察组的总有效率为80.00%(24/30), 对照组为73.33%(22/30), 组间比较(秩和检验), 观察组的总体疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ )。 (2)治疗后, 2组患儿的BMI、乳房发育情况和阴道分泌物情况均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ), 且观察组的改善作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。 (3)治疗后, 观察组的各项中医证候积分均较治疗前改善( $P < 0.05$ ), 而对照组仅口中黏腻、便溏情况较治疗前改善( $P < 0.05$ ); 组间比较, 观察组在改善各项中医证候积分方面均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。 (4)治疗后, 2组患儿的卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)水平均较治疗前下降( $P < 0.05$ ), 且观察组的下降作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。 (5)治疗后, 2组患儿的乳核直径、子宫容积、卵巢容积均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ), 且观察组的改善作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ ), 但2组患儿的骨龄差均改善不明显( $P > 0.05$ )。 (6)治疗期间, 2组患儿的血、尿常规及肝、肾功能等安全性指标均未见明显异常。【结论】苍苓化痰抑早方治疗痰湿壅滞证ICPP肥胖型女性患儿疗效确切, 能有效降低BMI和相关性激素水平, 改善患儿临床症状, 减缓患儿第二性征发育进程, 且具有较高的安全性。  
**关键词:** 苍苓化痰抑早方; 生活方式干预; 痰湿壅滞证; 特发性中枢性性早熟(ICPP); 体质量指数(BMI); 性激素; 第二性征; 女性患儿

中图分类号: R742

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)02-0305-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.02.014

## Clinical Observation of Cangling Huatan Yizao Prescription in the Treatment of Girl-children with Idiopathic Central Precocious Puberty

WANG Xue-Ling, MU Jin-Xue, WANG Qing-Qing, JIN Qian-Cheng,  
MIAO Qing-Fang, GENG Shao-Yi

(The First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 05001 Hebei, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy of Cangling Huatan Yizao Prescription on girl-children with idiopathic central precocious puberty (ICPP). **Methods** Sixty ICPP girl-children aged 5 to 8 years with phlegm-damp obstruction syndrome were randomly divided into the observation group and the control group, with 30 cases in each group. Both groups of patients were given lifestyle intervention, and additionally, the observation group was given oral use of Cangling Huatan Yizao Prescription, the control group was given oral use of Zhibai Dihuang Pill treatment, and the course of treatment lasted for 6 months. The changes of body mass index (BMI), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, sex hormone level, the diameter of mammary nodule, ovarian and uterine volume, and bone-age difference in the two groups were observed before and after treatment, and the clinical efficacy and safety of the two groups were evaluated. **Results** (1) After 6 months of treatment, the total effective rate of the observation group was 80.00% (24/30) and that of the control group was 73.33% (22/30). The intergroup comparison by rank-sum test showed that the overall efficacy of the observation group was significantly superior to that of the control group ( $P < 0.05$ ). (2) After treatment, BMI, breast development and

收稿日期: 2021-05-19

作者简介: 王学玲(1991-), 女, 硕士研究生; E-mail: 2362547530@qq.com

通讯作者: 耿少怡, 女, 硕士, 教授、主任中医师; E-mail: zhoup@126.com

vaginal secretion in the two groups were significantly improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the improvement effect of the observation group was significantly superior to that of the control group ( $P < 0.05$ ). (3) After treatment, the scores of various TCM syndromes in the observation group were improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), while in the control group only the scores of sticky and greasy sensation in the mouth and loose stool were improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ). The intergroup comparison showed that the effect on improving the TCM syndrome scores in the observation group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). (4) After treatment, the levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E2) in the two groups were decreased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the lowering effect of the observation group was significantly superior to that of the control group ( $P < 0.05$ ). (5) After treatment, the diameter of mammary nodule, uterine volume and ovarian volume of the two groups were significantly improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the improvement effect of the observation group was significantly superior to that of the control group ( $P < 0.05$ ), but the bone-age difference of the two groups was not significantly improved ( $P > 0.05$ ). (6) During the treatment, there were no obvious abnormalities shown in the routine test of blood, urine, and liver and kidney function in the two groups. **Conclusion** Cangling Huatan Yizao Prescription exerts certain effect in treating ICPP girl-children with phlegm-damp obstruction syndrome. The prescription can effectively reduce BMI and related sex hormone levels, improve the clinical symptoms of children, and slow down the development of secondary sexual characters with higher safety.

**Keywords:** Cangling Huatan Yizao Prescription; lifestyle intervention; phlegm-damp obstruction syndrome; idiopathic central precocious puberty (ICPP); body mass index; sex hormone; secondary sex characteristics; girl-child patients

性早熟是指男童在9岁前,女童在8岁前呈现第二性征的一种儿科内分泌系统疾病<sup>[1]</sup>。多由下丘脑、垂体器质性病变所导致<sup>[2]</sup>。女童发病率较男童多见,临床上多分为中枢性(真性)性早熟和外周性(假性)性早熟,未出现器质性病变者称为特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP),女童以ICPP多见<sup>[3]</sup>。性早熟会造成患儿性发育提前,骨骺提前闭合,生长时间缩短,导致成年身材矮小<sup>[4]</sup>,并且第二性征的过早出现对儿童造成了一定的心理负担,影响儿童的生理健康及社会生活。既往研究<sup>[3-5]</sup>表明,中医药在治疗ICPP方面有独特优势。临床上,耿少怡教授用自拟验方苍苓化痰抑早方治疗痰湿壅滞证ICPP女性患儿,也可取得令人满意的疗效。基于此,本研究采用随机对照方法,进一步观察苍苓化痰抑早方治疗痰湿壅滞证ICPP肥胖型女性患儿的临床疗效,现将研究结果报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 样本量估算及研究对象的选取和分组 根据

以下公式估算样本量( $n$ ): 
$$n = \frac{[\pi_1(100\% - \pi_1)] \cdot f(\alpha, \beta)}{(\pi_1 - \pi_2)^2}$$

其中, $\alpha$ 是I类统计学错误的概率,通常取可信区间95%,即 $\alpha$ 取0.05; $\beta$ 是II类统计学错误的概率,通常取0.10;通过查表, $f(\alpha, \beta)$ 值为10.5; $\pi_1$ 、 $\pi_2$ 是参考相关文献所述治疗组和对照组有效率,利用公式计算得到样本量为25例,考虑10%脱落率,需要样本量60例。故在经医院伦理委员会批准后,选取2018年10月至2019年4月就诊于河北中医学院第一附属医院(即河北省中医院)生长发育门诊,明确诊断为痰湿壅滞证ICPP肥胖型的女性患儿,共60例,并定期随访至2021年1月。采用随机数字表将患儿随机分为观察组和对照组,每组各30例。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华预防医学会妇女保健分会青春期学组制定的《女性性早熟的诊治共识》<sup>[6]</sup>中ICPP的西医诊断标准:①女童8岁前出现第二性征;②性激素水平达青春期;③甲状腺激素水平升高;④促性腺激素释放激素(GnRH)激

发试验: 黄体生成素(LH)峰值(放射免疫法测定) $>12.0$  U/L(女童)、LH峰值/FSH峰值 $>0.6$ ;  
⑤女童B超卵巢容积 $>1$  mL, 并可见多个直径 $>4$  mm的卵泡; ⑥骨龄大于实际年龄1年以上;  
⑦无垂体、肾上腺卵巢等器质性病变者。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医儿科临床诊疗指南·性早熟(修订)》<sup>[2]</sup>中有关痰湿壅滞证的辨证标准。(1)主要症状: ①乳房发育提前; ②阴道分泌物增多。(2)次要症状: ①肢体困重; ②口中黏腻; ③胸闷叹息; ④便溏; ⑤舌苔厚腻。满足主要症状和次要症状中满足任何3项时即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合上述ICPP的西医诊断标准; ②符合上述痰湿壅滞证的中医辨证标准; ③年龄为5~8岁; ④既往未接受过性激素类药物、GnRH类药物和性早熟中药治疗; ⑤监护人同意参加本研究并签署了知情同意书的女性患儿。

1.4 排除标准 ①药物、肾上腺疾病及性腺肿瘤等因素引起的假性早熟患儿; ②影像学检查发现是由器质性病变而导致的中枢性性早熟患儿; ③合并有心、肝、肾及造血系统等严重疾病的患儿; ④精神病患儿; ⑤依从性差, 未按规定进行治疗的患儿。

### 1.5 治疗方法

1.5.1 生活方式干预 2组患儿均在饮食起居方面进行调整, 包括: 加强患儿的生活护理, 注意合理膳食, 平衡营养, 不食人工喂养的肉禽类、保健滋补类、反季节水果类等食物, 加强体育锻炼, 增加午睡并保持充足睡眠及健康的娱乐生活等。

1.5.2 观察组 给予苍苓化痰抑早方治疗。方药组成: 苍术12 g、茯苓12 g、半夏9 g、陈皮12 g、香附10 g、丹参12 g、知母10 g、黄柏6 g、生地黄10 g、泽泻12 g、海藻10 g、浙贝母9 g、枳壳9 g、川芎9 g。上述中药均由河北中医学院第一附属医院提供。常规煎取200 mL, 分早晚2次温服, 每次100 mL。疗程为6个月。

1.5.3 对照组 给予知柏地黄丸治疗。用法: 知柏地黄丸(昆明中药厂有限公司生产, 批准文号: 国药准字Z53020887; 主要成分为知母、黄柏、熟地黄、山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻), 口服, 每次6 g, 每日2次。疗程为6个月。

### 1.6 观察指标

1.6.1 体格检查 所有患儿进行乳房、外阴部位

检查, 乳房进行Tanner分期<sup>[7]</sup>, 测量身高和体质量, 固定专人操作。计算体质量指数(BMI):  $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / [\text{身高}(\text{m})]^2$ 。

1.6.2 中医证候积分 观察2组患儿治疗前后各项中医证候积分的变化情况, 其中, 乳房发育情况(参照Tanner等制作的分期标准<sup>[7]</sup>)、阴道分泌物, 按无、轻、中、重度分别计为0、2、4、6分; 肢体困重、口中黏腻、胸闷叹息、便溏、舌苔厚腻, 按无、轻、中、重度分别计为0、1、2、3分。

1.6.3 性激素水平测定 观察2组患儿治疗前后卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)等性激素水平的变化情况。

1.6.4 B超检查情况 采用B超检查, 观察2组患儿治疗前后乳核直径、子宫容积、卵巢容积的变化情况。

1.6.5 骨龄测算和骨龄差的计算 拍摄左手正位X线片(包括腕骨及桡尺骨下端), 由固定专人按TW2方法进行骨龄测算和骨龄差的计算<sup>[8]</sup>。

1.6.6 安全性指标 观察2组患儿治疗前后的血、尿常规及肝、肾功能等安全性指标的变化情况。安全性评价参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[9]</sup>。I级: 安全, 无任何不良反应; II级: 比较安全, 如有不良反应, 不需做任何处理可继续给药; III级: 有安全性问题, 有中等程度的不良反应, 做处理后可继续给药; IV级: 因不良反应中止治疗。

1.7 疗效判定标准 参照国家中医药管理局制定的《中医病证诊断疗效标准》<sup>[10]</sup>, 根据治疗前后证候积分的变化情况评价疗效。计算公式(尼莫地平法): 证候积分减少率 = (治疗前证候积分 - 治疗后证候积分) / 治疗前证候积分  $\times 100\%$ 。痊愈: 证候积分减少 $\geq 95\%$ ; 显效:  $70\% \leq$ 证候积分减少 $< 95\%$ ; 有效:  $30\% \leq$ 证候积分减少 $< 70\%$ ; 无效: 证候积分减少 $< 30\%$ 。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总病例数  $\times 100\%$ 。

1.8 统计方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据的统计分析。对所收集的数据进行正态性检验, 计量资料(均符合正态性分布和方差齐性要求)用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组内治疗前后比较采用配对 $t$ 检验, 组间比较采用两独立样本 $t$ 检验; 计数资料用率或构成比表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验; 等级资料组间比较采用非参数秩和检验。以

$P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患儿基线资料比较** 观察组30例患儿的平均年龄为 $(6.80 \pm 0.77)$ 岁, 平均病程为 $(7.94 \pm 0.60)$ 个月; 对照组30例患儿的平均年龄为 $(6.71 \pm 0.30)$ 岁, 平均病程为 $(8.18 \pm 0.51)$ 个月。2组患儿的年龄、病程等基线资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**2.2 2组患儿临床疗效比较** 表1结果显示: 治疗6个月后, 观察组的总有效率为80.00%(24/30), 对照组为73.33%(22/30), 2组的总有效率(卡方检

验)比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但观察组的总体疗效明显优于对照组, 组间比较(秩和检验), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 2组患儿治疗前后身高、体质量及BMI比较** 表2结果显示: 治疗前, 2组患儿的身高、体质量和体质量指数(BMI)比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患儿的BMI较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 且治疗组的降低作用明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而2组患儿的身高、体质量治疗前后和治疗后组间比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 2组特发性中枢性性早熟(ICPP)患儿临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups of children with idiopathic central precocious puberty(ICPP) [例(%)]

组别	例数/例	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组 <sup>①</sup>	30	10(33.33)	10(33.33)	4(13.33)	6(20.00)	24(80.00)
对照组	30	5(16.67)	4(13.33)	13(43.33)	8(26.67)	22(73.33)

① $P < 0.05$ , 与对照组比较

表2 2组特发性中枢性性早熟(ICPP)患儿治疗前后身高、体质量和体质量指数(BMI)比较

Table 2 Comparison of body height, body mass and body mass index(BMI) between the two groups of children with idiopathic central precocious puberty(ICPP) before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	时间	身高/cm	体质量/kg	BMI/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )
观察组	30	治疗前	128.93 $\pm$ 8.05	38.92 $\pm$ 6.15	24.97 $\pm$ 1.33
	30	治疗后	132.96 $\pm$ 8.11	39.88 $\pm$ 5.96	22.26 $\pm$ 2.26 <sup>②</sup>
对照组	30	治疗前	129.12 $\pm$ 7.53	39.05 $\pm$ 6.34	24.21 $\pm$ 1.46
	30	治疗后	132.01 $\pm$ 8.61	41.18 $\pm$ 6.29	23.73 $\pm$ 2.27 <sup>①</sup>

① $P < 0.05$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较

**2.4 2组患儿治疗前后乳房发育情况和阴道分泌物情况比较** 表3结果显示: 治疗前, 2组患儿的乳房发育情况和阴道分泌物情况比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患儿的乳房发育情况和阴道分泌物情况均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ), 且观察组的改善作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.5 2组患儿治疗前后中医证候积分比较** 表4结果显示: 治疗前, 2组患儿的肢体困重、口中黏腻、胸闷叹息、便溏、舌苔厚腻等各项中医证候积分比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 观察组的各项中医证候积分均较治疗前改善( $P < 0.05$ ), 而对照组仅口中黏腻、便溏情况较治

表3 2组特发性中枢性性早熟(ICPP)患儿治疗前后乳房发育情况与阴道分泌物情况比较

Table 3 Comparison of breast development and vaginal secretion between the two groups of children with idiopathic central precocious puberty(ICPP) before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数/例	时间	乳房发育情况	阴道分泌物情况
观察组	30	治疗前	4.67 $\pm$ 0.72	2.52 $\pm$ 0.75
	30	治疗后	2.15 $\pm$ 0.14 <sup>②</sup>	1.63 $\pm$ 0.46 <sup>②</sup>
对照组	30	治疗前	4.89 $\pm$ 0.73	2.49 $\pm$ 0.68
	30	治疗后	2.62 $\pm$ 0.32 <sup>①</sup>	1.91 $\pm$ 0.23 <sup>①</sup>

① $P < 0.05$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较

表4 2组特发性中枢性性早熟(ICPP)患儿治疗前后中医证候积分比较

Table 4 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups of children with idiopathic central precocious puberty(ICPP) before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数/例	时间	肢体困重	口中黏腻	胸闷叹息	便溏	舌苔厚腻
观察组	30	治疗前	2.77 ± 0.30	2.80 ± 0.38	2.75 ± 0.39	2.79 ± 0.40	2.80 ± 0.41
	30	治疗后	0.42 ± 0.41 <sup>①②</sup>	0.60 ± 0.39 <sup>①②</sup>	0.63 ± 0.39 <sup>①②</sup>	0.42 ± 0.48 <sup>①②</sup>	0.59 ± 0.34 <sup>①②</sup>
对照组	30	治疗前	2.72 ± 0.40	2.85 ± 0.43	2.81 ± 0.42	2.57 ± 0.48	2.71 ± 0.39
	30	治疗后	1.24 ± 0.41	1.22 ± 0.46 <sup>①</sup>	1.13 ± 0.41	1.59 ± 0.59 <sup>①</sup>	1.14 ± 0.48

① $P < 0.05$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较

疗前改善( $P < 0.05$ ); 组间比较, 观察组在改善各项中医证候积分方面均明显优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.6 2组患儿治疗前后骨龄差的变化情况比较  
表5结果显示: 治疗前, 2组患儿的骨龄差比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患儿的骨龄差均较治疗前略有下降, 但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 组间比较, 差异也均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.7 2组患儿治疗前后性激素水平比较 表6结果显示: 治疗前, 2组患儿的FSH、LH、E2水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患儿的FSH、LH、E2水平均较治疗前下降( $P < 0.05$ ), 且观察组的下降作用均明显优于对照

表5 2组特发性中枢性性早熟(ICPP)患儿治疗前后骨龄差的比较

Table 5 Comparison of bone- age difference between the two groups of children with idiopathic central precocious puberty(ICPP) before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	治疗前	治疗后
观察组	30	1.08 ± 0.26	0.89 ± 0.14
对照组	30	1.06 ± 0.23	0.93 ± 0.15

组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.8 2组患儿治疗前后乳核直径、子宫容积和卵巢容积比较 表7结果显示: 治疗前, 2组患儿的乳核直径、子宫容积和卵巢容积比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患儿的乳

表6 2组特发性中枢性性早熟(ICPP)患儿治疗前后性激素水平比较

Table 6 Comparison of sex hormone level between the two groups of children with idiopathic central precocious puberty(ICPP) before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	时间	FSH/(mU·mL <sup>-1</sup> )	LH/(mU·mL <sup>-1</sup> )	E2/(pg·mL <sup>-1</sup> )
观察组	30	治疗前	15.23 ± 5.31	5.43 ± 1.43	32.68 ± 5.77
	30	治疗后	11.46 ± 4.23 <sup>①②</sup>	3.89 ± 1.12 <sup>①②</sup>	14.32 ± 5.31 <sup>①②</sup>
对照组	30	治疗前	15.43 ± 5.29	5.39 ± 1.39	32.79 ± 4.64
	30	治疗后	13.38 ± 4.31 <sup>①</sup>	4.76 ± 1.23 <sup>①</sup>	19.56 ± 4.81 <sup>①</sup>

① $P < 0.05$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较

表7 2组特发性中枢性性早熟(ICPP)患儿治疗前后乳核直径、子宫容积、卵巢容积比较

Table 7 Comparison of mammary nodule diameter, uterine volume and ovarian volume between the two groups of children with idiopathic central precocious puberty(ICPP) before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	时间	乳核直径/cm	卵巢容积/cm <sup>3</sup>	子宫容积/cm <sup>3</sup>
观察组	30	治疗前	11.30 ± 0.80	2.89 ± 1.32	3.39 ± 1.26
	30	治疗后	3.22 ± 0.71 <sup>①②</sup>	1.59 ± 0.96 <sup>①②</sup>	1.71 ± 0.81
对照组	30	治疗前	11.27 ± 0.85	2.78 ± 1.17	3.51 ± 1.32
	30	治疗后	5.45 ± 0.83 <sup>①②</sup>	2.65 ± 0.93 <sup>①</sup>	2.64 ± 0.79

① $P < 0.05$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较

核直径、子宫容积、卵巢容积均明显改善( $P < 0.05$ ),且观察组的改善作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.9 安全性评价** 治疗期间,2组患儿的血、尿常规及肝、肾功能等安全性指标均未见明显异常。

### 3 讨论

性早熟为儿童性发育提前启动的一种内分泌系统疾病,其发病原因多与基因、遗传代谢性疾病、外源性激素摄入等因素有关。相关研究<sup>[8]</sup>发现,肥胖与性早熟的发生有密切联系,肥胖型儿童体内拥有大量的脂肪组织,青春期的启动需要脂肪组织的供能,当脂肪水平发展到一定的程度,细胞分泌的瘦素刺激促性腺激素释放激素(GnRH)产生,使卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)的水平增高,则使青春期发育提前,而体质指数(BMI)作为衡量人体体脂水平的重要指标,与瘦素水平呈正相关。除此之外,也有研究<sup>[11]</sup>发现,外源性雌激素、含化学成分的食品及生活用品、残留农药等一系列环境内分泌干扰物,能干扰人体内的激素分泌、代谢等过程,使机体的生长发育受到影响,且部分与雌激素结构相似的环境内分泌干扰物与雌激素受体结合并激活,发挥雌激素样效应,从而使生长发育进展提前;同时,该研究还提出,肠道菌群失调对性发育与性早熟存在一定的关联性。目前80%女童特发性中枢性性早熟(ICPP)的临床治疗主要以控制、减缓性发育,延缓骨龄的进展,使患儿的最终身高得到改善为目标。GnRHa是治疗儿童ICPP的一线药物,通过作用于垂体前叶促性腺细胞,调节垂体靶细胞受体的水平,抑制垂体-性腺轴,从而使性发育暂停进展,使骨骼的成熟延迟<sup>[12]</sup>。但随着GnRHa药物的临床应用越来越多,相关的临床研究<sup>[13]</sup>发现GnRHa类药物长期使用使骨质疏松和多囊卵巢综合征的发生风险增加,而且该药物价格昂贵,长期使用增加了家庭的经济负担。中医在治疗性早熟方面具有疗效确切、费用低廉、不良反应较少、患儿依从性较好等优点。

查阅历代中医古籍,并无“性早熟”之病名,但根据性早熟患儿的乳房发育过早、带下过多、月事早至等临床表现,可将其归为“乳疔”“女童稚乳疔”“月经先期”等范畴。《程杏轩医案·方氏女孩带下·罕见之证》记载:“邻村方氏

女,年才四岁,其母求治。曰带下。……予曰:此先天稟弱,脾虚挟湿故也,……令夜服地黄丸,早服参苓白术散,匝月而效”<sup>[14]</sup>。古代医家对于性早熟的症状及治疗已有初步的认识。目前多数医家治疗儿童性早熟主要从肾、肝着眼,认为肾阴不足、相火偏亢,或情志不畅、气滞肝郁、郁而化火、热迫阴精,致天癸早至。而耿少怡教授在多年的临床工作中发现,痰湿壅滞证的ICPP患儿也不在少数,此类患儿除了第二性征早现外,还大多伴有形体肥胖、肢体困重、少气懒言、口中黏腻、多食肥甘、舌质红、苔腻等症状。究其原因,与当今儿童饮食结构及生活方式的改变有关,有相当一部分性早熟患儿常常伴有嗜食肥甘、过分滋补、缺乏运动等不良生活习惯。加之小儿脾、肾常不足的生理特点,致脾失健运,水谷不布,内生痰湿,日久变生膏脂,转化失司,停于肌表而发为肥胖;停于肝经,则见乳核内生;阻滞气机,则见乳房胀痛;下注二阴,则见带下量多;积聚日久,化热伤津,耗损阴液,致肾阴亏损,阴不制阳,引动相火,血海浮动,则见天癸早至<sup>[15]</sup>。段娟等<sup>[16]</sup>认为,性发育的启动与脾肾相关,膏脂相当于人体体内的脂肪组织,是性早熟的启动因子。因而通过健脾化痰,防止膏脂过度生成,从而减轻体质量,降低BMI水平,降低瘦素水平,减少GnRH释放,对延缓性早熟具有一定的临床意义。

耿少怡教授在治疗痰湿壅滞证性早熟患儿时,针对痰湿壅滞,日久化火,耗伤肾阴的病机特点,多从脾、肾二脏论治,认为肾为先天之本,脾为后天之本,二者“为生人之根本”,有“相赞之功能”。具体来说,就是指脾与肾相辅相成、互相影响,在促进人体生长发育上,脾肾二脏保持着双向影响的关系;在病理上,脾病及肾,两者互为因果<sup>[17]</sup>。因此,在治疗上,可针对脾脏,采用具有助脾运、化痰湿、调气机作用的苍苓化痰抑早方治疗。方中苍术运脾化湿,茯苓健脾渗湿、利水消肿,共为君药;半夏燥湿化痰、消痞散结,与苍术、茯苓合用,能使脾复健运、化痰散结、膏脂无以生;生地黄益肾滋阴,知母、黄柏滋阴泻火、清热凉血,三药合用,能滋补已耗损之肾阴,抑制妄动之相火;香附行气散结,陈皮理气健脾,川芎理气行血,枳壳理气散结,四药合用,调畅气机,使气顺而痰消;浙贝

母化痰散结,海藻活血化痰、软坚散结,两者合用,能消乳核,散经脉内外之坚结;丹参活血化痰,与行气药合用,通调气血,且可清解血分热邪;泽泻下利湿热,防湿热带下生成过多。诸药合用,共奏助脾运、化痰湿、调气机之功效,从而发挥延缓乳房、子宫、卵巢、阴毛发育,减少阴道分泌物生成的作用。

通过对性早熟发病的危险因素调查发现,不良的生活方式对性早熟影响不容小觑。相关研究<sup>[18]</sup>发现,过度食用滋补品、反季节蔬菜、人工喂养的肉禽等食品与性早熟的发病有密切关系。这可能与滋补品含有生长激素或性激素,人工喂养的肉禽类及反季节蔬菜瓜果在饲养与种植过程中使用大量激素,使该类食品对激素过多摄入,刺激患儿性腺,使其性激素分泌增多,导致内分泌紊乱而造成性发育提前。可见不良的生活方式是儿童性早熟的危险因素,因此,对儿童生活方式的干预对协助治疗性早熟意义重大。

临床观察表明,苍苓化痰抑早方联合生活方式干预治疗痰湿壅滞证ICPP女童,疗效确切,可显著改善性早熟患儿的临床症状和体征,降低性激素水平,缩小子宫体积,减小乳核,降低患儿的BMI水平,改善患儿的肥胖问题,减少导致性早熟的危险因素,但其对降低骨龄差值的效果并不明显。

综上所述,苍苓化痰抑早方治疗痰湿壅滞证ICPP女童,可降低BMI水平,调整患儿第二性征发育进程,改善临床症状,从而减缓性早熟的发展进程,值得临床进一步深入研究。随着临床实践的深入,中西医在治疗性早熟方面均积累了一定的经验,但临床上治疗性早熟疾病的药物均存在用药周期长,给患儿的日常生活带来诸多不便,患儿的依从性较差等问题。因此,积极寻求有效的治疗方法,提高用药疗效,缩短用药时间,为临床治疗性早熟提出了新的要求。

#### 参考文献:

[1] 应建红,王玉明.知柏降火汤治疗女童特发性中枢性性早熟临

床研究[J].新中医,2019,51(11):173-175.

- [2] 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.
- [3] 张庆梅,尚清,马彩云,等.滋肾疏肝泻火方对特发中枢性性早熟女童第二性征和生长发育的影响[J].南京中医药大学学报,2016,32(6):524-527.
- [4] 王仕奎,冯斌.知柏地黄丸在女童特发性中枢性性早熟中的应用效果[J].河南医学研究,2020,29(23):4354-4356.
- [5] 石艳红,范文萃,徐雯.早熟方治疗特发性中枢性性早熟患儿的临床疗效研究[J].广州中医药大学学报,2019,36(7):982-987.
- [6] 中华预防医学会妇女保健分会青春期学组.女性性早熟的诊治共识[J].中国妇幼健康研究,2018,29(2):135-138.
- [7] TARANGER J. Evaluation of biological maturation by means of maturity criteria[J]. Acta Paediatr Scand Suppl, 1976, 258: 77-82.
- [8] 李长春,舒帮,范典标.肥胖儿童性早熟的相关危险因素分析[J].山西医药杂志,2019,48(8):897-898.
- [9] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,1998:252.
- [10] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].北京:中国医药科技出版社,2012:234.
- [11] 倪娜,苏恒,孔祥阳.浅谈中枢性性早熟的发病机制[J/OL].中国生物化学与分子生物学报:1-8[2021-05-15].<http://ife.helib.net:80/rwt/CNKI/https/MSYXTLUQPJUB/10.13865/j.cnki.cjbmb.2020.11.1468>.
- [12] 梁雁,杜敏联,罗小平.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.
- [13] 张森,柳静,潘宇琛,等.滋肾疏肝法对特发性中枢性性早熟女童第二性征及生长发育的影响[J].世界中医药,2019,14(7):1825-1827,1831.
- [14] 陈燕子.滋阴泻火方治疗女童特发性中枢性性早熟(阴虚火旺证)的临床疗效观察[D].成都:成都中医药大学,2018.
- [15] 张鹏飞.从脾肾论治肥胖症痰湿内盛证的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2018.
- [16] 段娟,刘莱莱.从脾肾互赞、膏脂互化理论探讨青春期性发育[J].新中医,2011,43(9):7-8.
- [17] 孙海霞.脾肾互赞的理论渊源及其对后世的影响[J].山西中医学院学报,2007,8(3):14-15.
- [18] 汤军,孙洁,陈蓉蓉,等.儿童性早熟的非疾病因素调查[J].中国健康教育,2005,21(12):955-957.

【责任编辑:陈建宏】