

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.010

滋阴泻火方治疗女童 ICPP 疗效及对血清 25(OH)D、IGF-1 的影响*

杨嘉明 罗骏 罗雨薇 屈满娇 刘玉清[△]

(北京中医药大学东直门医院儿科 北京 100700)

摘要 目的:探讨滋阴泻火方治疗女童特发性中枢性性早熟(ICPP)疗效及对血清 25-羟基维生素 D[25(OH)D]、胰岛素样生长因子(IGF)-1 的影响。**方法:**选取 2021 年 1 月~2024 年 1 月期间于本院收治的 80 例 ICPP 女童并对其以随机数表法分为对照组(n=40)与观察组(n=40)。对照组常规西药[促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)]治疗,观察组在此基础上予以滋阴泻火方治疗,均治疗 3 个月。对比两组疗效、中医证候积分、盆腔发育情况(卵巢容积、子宫容积、卵泡直径)、性激素[雌二醇(E₂)、促黄体素(LH)、促卵泡素(FSH)]、血清 25(OH)D、IGF-1 水平及不良反应。**结果:**与对照组的 80.00%相比,观察组 95.00%总有效率更高(P<0.05)。与对照组相比,治疗后观察组中医证候积分、卵巢与子宫容积、卵泡直径均更低(P<0.05)。观察组治疗后血清 E₂、LH、FSH、IGF-1 水平均较对照组更低,血清 25(OH)D 水平较对照组更高(P<0.05)。两组治疗期间均无明显不良反应发生。**结论:**滋阴泻火方治疗女童 ICPP 有利于提高临床疗效,降低性激素水平,改善盆腔发育情况及血清 25(OH)D、IGF-1 水平,且具安全性。

关键词:滋阴泻火方;女童特发性中枢性性早熟;疗效;血清 25-羟基维生素 D;胰岛素样生长因子;性激素

中图分类号:R289.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)19-3648-03

Curative Effect of Ziyin Xiehuo Prescription and its Influences on Serum 25(OH)D and IGF-1 in Girls with ICPP*

YANG Jia-ming, LUO Jun, LUO Yu-wei, QU Man-jiao, LIU Yu-qing[△]

(Department of Pediatrics, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, China)

ABSTRACT Objective: To explore the curative effect of Ziyin Xiehuo prescription and its influences on serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and insulin-like growth factor (IGF)-1 in girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP). **Methods:** A total of 80 girls with ICPP admitted to the hospital were enrolled between January 2021 and January 2024. According to random number table method, they were divided into control group (n=40) and observation group (n=40). The control group was treated with routine western medicine [gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa)], while observation group was treated with Ziyin Xiehuo prescription on basis of control group for 3 months. The curative effect, scores of TCM syndromes, pelvic development (ovarian volume, uterine volume, follicle diameter), sex hormones [estradiol (E₂), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH)], serum 25(OH)D, IGF-1 and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate in the observation group was 95.00%, compared with 80.00% in the control group (P<0.05). After treatment, scores of TCM syndromes, ovarian volume, uterine volume and follicle diameter in observation group were lower (P<0.05). Compared with the control group, the levels of serum E₂, LH, FSH and IGF-1 were lower in the observation group after treatment, and the level of 25(OH)D was higher (P<0.05). There were no significant adverse reactions in either groups during treatment. **Conclusion:** Ziyin Xiehuo prescription is beneficial to improve clinical curative effect, reduce levels of sex hormones, improve pelvic development, increase levels of serum 25(OH)D and IGF-1 in ICPP girls, which has certain safety.

Key words: Ziyin Xiehuo prescription; Idiopathic central precocious puberty in girl; Curative effect; Serum 25-hydroxyvitamin D; Insulin-like growth factor; Sex hormone

Chinese Library Classification(CLC): R289.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3648-03

前言

特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)是儿童内分泌多见疾病,女童居多,临床主要以月经来潮、乳房发育、子宫、卵巢增大等为主要表现。由于患儿生长发

育异常,不仅会对其心理健康造成影响,还会影响骨代谢因子,加速体格增长,导致终身身高不理想。现如今临床主要采用促性腺激素释放激素类似物(Gonadotropin releasing hormone analogues, GnRHa)治疗女童 ICPP 患儿,虽可抑制促性腺激素的分泌,推迟第二性征出现,但费用高昂,且部分患儿可能对

* 基金项目:北京中医药大学研究生自主科研课题(ZJKT2023053)

作者简介:杨嘉明(1998-),女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:中医儿科学、儿童生长发育,E-mail: yjm.316@163.com

△ 通讯作者:刘玉清(1982-),女,博士研究生,副主任医师,研究方向:中医儿科学、儿童生长发育,E-mail: yuqingliu_2008@126.com

(收稿日期:2024-04-27 接受日期:2024-05-20)

GnRHa 治疗不敏感或生长迟缓等, 导致对身高的提升效果并不理想^[1,2]。因此临床多采取联合用药。近年来随中医药的广泛普及, 其在 ICPP 中的治疗作用已受到临床医师们的认可与肯定^[3,4]。祖国医学认为女童 ICPP 证型多为阴虚火旺, 治疗应以滋阴补肾、疏肝泻火为宜。滋阴泻火方具有滋阴降火、补脾肝肾的功效^[5]。据此本研究将采用滋阴泻火方治疗 ICPP, 并与 GnRHa 开展随机对照试验, 从疗效、盆腔发育情况、性激素和骨代谢指标等方面进一步探讨中药方剂在女童 ICPP 治疗中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入本院于 2021 年 1 月~2024 年 1 月收治的 80 例 ICPP 女童并对其采用随机数表法分为对照组 (n=40) 与观察组 (n=40)。纳入标准:(1)西医:符合 ICPP 诊断标准^[6];(2)中医^[7]:符合阴虚火旺型;(3)年龄 3~8 岁;(4)治疗依从性良好。排除标准:对此研究所用药物过敏者;严重内科疾病者;由其他原因(如先天性甲状腺功能减退)导致的中枢性性早熟;入组前曾接受过相关治疗者。

观察组:年龄(平均)3~8(5.57±0.85)岁,骨龄(平均)4~9(6.47±1.21)岁,病程(平均)2~7(4.36±1.03)个月,体质量(平均)23~32(27.84±1.65)kg,乳房 Tanner 分期:B2/B3=14/26 例;对照组:年龄(平均)3~8(5.40±0.76)岁,骨龄(平均)4~9(6.29±1.05)岁,病程(平均)2~7(4.17±1.24)个月,体质量(平均)23~32(27.53±1.41)kg,乳房 Tanner 分期:B2/B3=17/23 例。两组基线资料对比无差异($P>0.05$)。患儿及其主要监护人均对此次研究知情,且本次研究符合赫尔辛基宣言涉及人类的医学研究伦理准则。

1.2 方法

对照组给予 GnRHa(注射用醋酸亮丙瑞林微球)皮下注射治疗,首次以 3.75 mg 剂量进行注射,往后每 1 个月注射一次(剂量均为 90 μg/kg),总剂量不超过 3.75 mg。

观察组则联合滋阴泻火方治疗。药方组成:生地黄、知母、牡丹皮、玄参、夏枯草、白芍、郁金、龟板(先煎)各 10 g,海藻 8 g,黄柏 6 g。均由本院中药房统一煎制,200 mL,分早晚两次温服,100 mL/次。

两组女童治疗时间均为 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[8] 于治疗结束后评估,患儿中医证候积分降低 $>90%$,第二性征表现基本消失,骨龄增长符合年龄增长为治愈;患儿中医证候积分降低 70%~90%,第二性征表现明显改善且骨龄增长与年龄增长相符为显效;患儿中医证候积分减少 30%~69%,第二性征表现有缓解且骨龄增长与年龄增长相接近为有效;上述标准均未达到,相关症状甚至加重为无效。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.3.2 中医证候积分^[9] 于治疗前后,评估两组患儿主症中医证候积分,分别记为 0(无)、2(轻度)、4(中度)、6(重度),分数降低提示症状好转。

1.3.3 盆腔发育情况 采用超声诊断仪检测并计算两组治疗前后卵巢容积、子宫容积、卵泡直径,其中子宫容积=0.52×长×宽×高;卵巢容积=0.52×长×宽。

1.3.4 血清 25(OH)D、IGF-1 水平 分别于治疗前后采集患儿空腹静脉血 3 mL,离心后保存备检。采用化学发光免疫法检测血清 IGF-1 水平;采用酶联法检测血清 25(OH)D 水平。

1.3.5 不良反应 记录两组恶心呕吐、过敏和发烧等发生率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行分析,性激素、血清 25(OH)D、IGF-1 水平均为计量资料,满足正态分布,采用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,计数资料(疗效、乳房 Tanner 分期)以 n(%)表示,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 ICPP 患儿总有效率对比

与对照组的 80.00%相比,观察组 95.00%总有效率更高($P<0.05$)。

2.2 两组中医证候积分对比

治疗前,观察组、对照组中医证候积分分别为(8.41±1.69)分、(8.29±1.34)分,两组比较无差异($t=0.352, P=0.726$);治疗后,观察组、对照组中医证候积分分别为(3.16±0.75)分、(5.93±1.02)分,两组比较有差异($t=13.837, P<0.001$)。

2.3 两组盆腔发育情况对比

与对照组比较,治疗后观察组卵巢容积、子宫容积、卵泡直径治疗后均更低($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组盆腔发育情况对比($\bar{x}\pm s, n=40$)

Table 1 Comparison of pelvic development between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=40$)

Groups	Ovarian volume(mL)		Uterine volume(mL)		Follicle diameter(mm)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	2.86±0.74	1.55±0.30*	3.17±0.85	2.32±0.54*	5.26±1.03	3.45±1.06*
Control group	2.97±0.78	1.89±0.45*	3.26±0.88	2.70±0.61*	5.41±1.25	4.38±1.24*
t	0.647	3.976	0.465	2.950	0.586	3.606
P	0.520	<0.001	0.643	0.004	0.560	<0.001

Note: Compared with the same group before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组血清 25(OH)D、IGF-1 水平对比

治疗后两组血清 25(OH)D 水平均升高,IGF-1 水平均降

低,且与对照组比较,观察组血清 25(OH)D 水平更高,IGF-1 水平更低($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组血清 25(OH)D、IGF-1 水平对比($\bar{x} \pm s, n=40$)
Table 2 Comparison of serum 25(OH)D and IGF-1 between the two groups($\bar{x} \pm s, n=40$)

Groups	25(OH)D(ng/mL)		IGF-1(ng/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	43.41± 3.69	56.94± 4.18*	201.32± 18.70	145.67± 12.59*
Control group	43.57± 3.42	50.32± 3.64*	201.61± 18.92	178.40± 13.78*
t	0.201	7.554	0.069	11.090
P	0.841	<0.001	0.945	<0.001

Note: Compared with the same group before treatment, *P<0.05.

2.5 不良反应

两组治疗期间均无明显不良反应发生。

3 讨论

女童 ICPP 是指机体的下丘脑 - 垂体 - 性腺轴功能提前激发, 导致患儿下丘脑提前分泌释放性激素而出现性早熟征象, 不仅对患儿心理健康造成不利影响, 还会导致骨骼生长加快, 生长期缩短, 影响成年后身材^[10]。醋酸亮丙瑞林微球为一种 GnRHa, 可通过抑制腺垂体的 GnRH 的分泌而达到控制性发育、延迟骨骼成熟的治疗作用, 其在 ICPP 患儿治疗中的效果已得到临床认可^[11]。

中医认为 ICPP 的病理基础为阴虚火旺, 肝郁化火, 病源于肝肾。肾藏精, 主生长发育与生殖, 可以助力生长、发育、生殖, 若小儿肾阴阳不平衡, 肾阴不足, 相火偏亢则天癸早至, 第二性征提前出现^[12,13]。

本研究中所用的滋阴泻火方中, 生地黄清热凉血, 养阴生津, 为君药。知母主治烦热, 黄柏尤擅下焦湿热, 二药合用, 加强清热泻火之功; 玄参、牡丹皮清热凉血; 四药共为臣药, 助君药滋阴泻火凉血之力。夏枯草清泄肝火, 郁金行气凉血, 解郁散结, 海藻清热散结, 白芍滋润肝脾, 养阴柔肝, 四药合用共为佐药。龟板具有滋阴潜阳的作用, 可引诸药入肾, 为使药。诸药合用, 共奏滋阴泻火, 疏肝补肾之效。本研究中与对照组的 80.00% 相比, 观察组总有效率更高, 为 95.00%, 且观察组中医证候积分低于对照组, 提示滋阴泻火方治疗有利于提高女童 ICPP 临床疗效, 缓解临床症状。与既往研究相符^[4], 说明了滋阴泻火方治疗的有效性, 分析认为可能与滋阴泻火方具有滋阴补肾, 疏肝泻火的作用有关, 与常规西药治疗后起到协同作用, 可增强药物疗效, 进而提高临床疗效, 改善患儿临床症状。

本研究将血清 25(OH)D、IGF-1 作为疗效评估指标。结果显示, 治疗后观察组 IGF-1 水平低于对照组, 血清 25(OH)D 水平高于对照组, 提示滋阴泻火方有利于改善 ICPP 患儿血清 25(OH)D、IGF-1 水平, 这可能与性激素水平的改善有关^[15], 可间接影响血清 25(OH)D、IGF-1 水平, 但其具体机制仍需进一步探究探讨。本研究显示两组并无明显不良反应出现, 说明中药方剂的使用安全性亦较高。

综上所述, 对 ICPP 患儿使用滋阴泻火方治疗疗效颇佳, 可有效延缓第二性征出现, 改善性激素和血清 25(OH)D、IGF-1 水平, 且具安全性。本研究局限性在于: 纳入样本量偏少, 结果存在单一性和偏倚性, 今后应扩大样本量对更多的可能机制加

以研究证实。

参考文献 (References)

- [1] 罗宁, 徐建. 不同剂量生长激素联合促性腺激素释放激素类似物治疗特发性中枢性性早熟女童的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(21): 131-134, 138.
- [2] Vuralli D, Ozon ZA, Gonc EN, et al. Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33 (1): 99-105.
- [3] 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.
- [4] 赵梦尧, 王樱儒, 韩选明, 等. 苍附导痰汤加减治疗脾虚痰结型女童特发性中枢性性早熟的疗效及对患儿性激素、BMI 的影响 [J]. 海南医学, 2022, 33(9): 1151-1154.
- [5] 杨文庆, 李淑润, 林魁, 等. 女童特发性中枢性性早熟中医证素特点研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 31-34.
- [6] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性性早熟诊断及治疗共识(2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.
- [7] 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.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.
- [9] 黄蓓. 《证候类中药新药临床研究技术指导原则》发布 [J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(21): 1-2.
- [10] He J, Kang Y, Zheng L. Correlation of serum levels of LH, IGF-1 and leptin in girls with the development of idiopathic central precocious puberty [J]. Minerva Pediatr (Torino), 2023, 75(3): 381-386.
- [11] Censani M, Feuer A, Orton S, et al. Changes in body mass index in children on gonadotropin-releasing hormone agonist therapy with precocious puberty, early puberty or short stature [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(10): 1065-1070.
- [12] 杨楚文, 赵黎, 芦小叶, 等. 特发性中枢性性早熟和快速进展型早发育儿童的体质研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2024, 46(1): 24-29.
- [13] 苏艳, 王艳芬, 董丽萍. 知柏地黄汤对阴虚火旺型儿童性早熟的疗效探究 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(17): 3169-3172.
- [14] 谢坤霞, 王翠翠, 刘庆. 重组人生长激素对矮小症患者 rs66593747 基因位点不同基因型及 IGF-1 的影响 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36 (1): 113-117.
- [15] 王玲玲, 吕慧慧. 滋阴泻火方联合醋酸亮丙瑞林微球治疗对性早熟女童性激素水平、第二性征的影响 [J]. 新中医, 2023, 55(19): 125-129.