

知柏地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗儿童中枢性性早熟的疗效观察

谢 坚, 徐 冰, 余 静, 刘亚琼

绵阳市中心医院 儿科, 四川 绵阳 621000

摘 要: **目的** 探讨知柏地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗儿童中枢性性早熟的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 10 月—2015 年 10 月在绵阳市中心医院治疗的儿童中枢性性早熟患儿 86 例, 根据治疗方案的不同分为对照组 (43 例) 和治疗组 (43 例)。对照组患儿皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球, 1 次/5 周, 初始剂量为 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 连续用药 3 个月后将剂量调整为 60~80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。治疗组在对照组的基础上口服知柏地黄丸, 6 g/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。评价两组患者临床疗效, 同时比较两组患子宫体积、卵巢体积, 骨龄指数和性激素水平变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 81.40%、97.67%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患儿的子宫体积、卵巢体积, 骨龄指数均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组上述临床指标比对照组更低, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患儿性激素水平明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组的性激素水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 知柏地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗儿童中枢性性早熟效果显著, 能够有效改善机体性激素水平, 延迟发育时间, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 知柏地黄丸; 注射用醋酸亮丙瑞林微球; 中枢性性早熟; 骨龄指数; 性激素

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)12-1976-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.025

Clinical observation of Zhibai Dihuang Pills combined with leuprolide acetate in treatment of children central precocious puberty

XIE Jian, XU Bing, YU Jing, LIU Ya-qiong

Department of Pediatrics, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Zhibai Dihuang Pills combined with leuprolide acetate in treatment of children central precocious puberty. **Methods** Children (86 cases) with central precocious puberty in Mianyang Central Hospital from October 2014 to October 2015 were divided into the control (43 cases) and treatment (43 cases) groups according to different treatment. Children in the control group were iv administered with Leuprolide Acetate Microspheres for injection, once every 5 weeks, the initial dosage was 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, and then adjusted to 60 — 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ after 3 months according to treatment-response. Children in the treatment group were po administered with Zhibai Dihuang Pills on the basis of the control group, 6 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the change of uterus size, ovarian size, bone age index and sex hormone levels in two groups was compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group was 81.40% and 97.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, uterus size, ovarian size, bone age index in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, sex hormone level in two groups was significantly decreased, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). And the sex hormone level in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhibai Dihuang Pills combined with leuprolide acetate has a significant clinical effect in treatment of children central precocious puberty, can effectively improve hormone level and delayed the development time, which has a certain clinical application value.

Key words: Zhibai Dihuang Pills; Leuprolide Acetate Microspheres for injection; central precocious puberty; bone age index; sex hormone

收稿日期: 2016-08-24

作者简介: 谢 坚 (1964—), 男, 主任医师, 研究方向为小儿内分泌。Tel: 13778087780 E-mail: xiejian19649@sina.com

儿童中枢性性早熟是由于下丘脑提前增加了促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌和释放量,使得性腺轴功能提前被激活,促进性腺发育和分泌性激素,造成患儿提前出现性腺增大和第二性征发育^[1]。若不及时进行有效的治疗,极易出现骨龄提前,致使骨骼提前愈合,引起发育障碍及身材矮小等,严重影响患儿的健康成长^[2]。因此,寻找积极有效的治疗手段是极为重要的。注射用醋酸亮丙瑞林微球是一种新型的GnRH药物,属于促黄体生成激素释放激素(LHRH)类似物,其可引起腺垂体敏感性降低,进而使卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成素(LH)分泌减少,并且停药后,患儿性腺和垂体功能都可快速恢复正常水平^[3]。知柏地黄丸具有滋阴清热的作用^[4]。本研究对儿童中枢性性早熟患儿采用知柏地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗,取得了满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

收集2014年10月—2015年10月在绵阳市中心医院治疗的86例儿童中枢性性早熟女性患儿临床资料进行回顾性分析,所有患儿均符合儿童中枢性性早熟诊断标准^[5]。其中年龄4~9岁,平均年龄(6.43±0.38)岁;病程1~7年,平均病程(3.21±0.18)年。

排除标准:由各种性腺肿瘤及生殖细胞肿瘤等所致的外周性性早熟者;伴有严重肝肾功能不全者;近期应用过对本研究疗效有影响的药物及本次研究药物治疗者;激素等药物和污染所致的性早熟者;因颅内肿瘤等中枢神经系统疾病所致的性早熟者;未签署知情协议者。

1.2 药物

注射用醋酸亮丙瑞林微球由上海丽珠制药有限公司生产,规格3.75 mg/瓶,产品批号140711;知柏地黄丸由北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产,规格0.2 g/粒,产品批号140806。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的不同分为对照组(43例)和治疗组(43例)。其中对照组患儿年龄5~9岁,平均年龄(6.42±0.35)岁;病程1~6年,平均病程(3.17±0.16)年。治疗组年龄4~9岁,平均年龄(6.38±0.32)岁;病程2~7年,平均病程(3.15±0.14)年。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患儿皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球,1次/5周,初始剂量为90 μg/kg,连续用药3个月后根据治疗反应将剂量调整为60~80 μg/kg。治疗组在对照组的基础上口服知柏地黄丸,6 g/次,2次/d。两组患者均连续治疗6个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:治疗后患儿LH<5 U/L,乳腺增大控制在0.1 mm以内,B超下卵巢和子宫体积≤2.5 mL,卵巢容积≤1 mL,卵泡<0.4 mm;有效:治疗后患儿乳腺增大控制在0.1~0.3 mm,B超下卵巢和子宫体积≤3 mL,卵巢容积≤2 mL,卵泡0.4~0.5 mm;无效:乳房无回缩,卵巢仍有增大,性激素水平仍高。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

治疗前后采用B超对患子宫、卵巢大小进行测定;对两组患者治疗前后分别进行左手腕骨X线正位平片,计算骨龄指数。

骨龄指数=骨龄/实际年龄

GnRH激发试验:采用曲普瑞林2.5 μg/kg静脉注射,于注射前后30、60、90 min分别采集静脉血2 mL,测定血清FSH和LH水平,以LH、FSH峰值作为诊断及疗效判断指标。比较治疗前后性激素激发试验LH、FSH峰值及治疗前后应用化学发光法测定雌二醇(E₂)水平。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现皮疹、胃肠道反应、头晕等不良反应情况进行比较分析。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件对研究中得到的数据进行统计学分析,治疗前后子宫、卵巢大小,骨龄指数和性激素水平的比较采用 t 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,总有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效17例,有效18例,无效8例,总有效率为81.40%;治疗组显效31例,有效11例,无效1例,总有效率为97.67%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组临床指标比较

治疗后,两组子宫体积、卵巢体积,骨龄指数均明显降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组上述临床指标比对照组更低,两组

比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组性激素水平比较

治疗后, 两组患儿 LH、FSH 和 E_2 等性激素水

平均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述性激素水平优于对照组,

两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	17	18	8	81.40
治疗	43	31	11	1	97.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患儿临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	n/例	子宫体积/mL	卵巢体积/mL	骨龄指数
对照	治疗前	43	4.35 ± 0.36	1.77 ± 0.44	1.45 ± 0.35
	治疗后		$3.24 \pm 0.16^*$	$1.38 \pm 0.26^*$	$1.15 \pm 0.12^*$
治疗	治疗前	43	4.38 ± 0.34	1.79 ± 0.42	1.43 ± 0.32
	治疗后		$2.15 \pm 0.14^{*\Delta}$	$1.12 \pm 0.23^{*\Delta}$	$0.87 \pm 0.04^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患儿性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	n/例	E_2 (pmol·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	43	163.88 ± 22.53	10.79 ± 4.51	11.35 ± 5.47
	治疗后		$96.77 \pm 11.46^*$	$3.27 \pm 0.34^*$	$4.63 \pm 0.37^*$
治疗	治疗前	43	163.85 ± 22.56	10.86 ± 5.47	11.58 ± 4.45
	治疗后		$83.42 \pm 11.37^{*\Delta}$	$2.42 \pm 0.25^{*\Delta}$	$3.26 \pm 0.34^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应发生情况比较

两组患者在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应。

3 讨论

儿童中枢性性早熟是下丘脑提前增加了 GnRH 的分泌和释放量, 而使得性腺轴功能提前被激活, 促进性腺发育和分泌性激素, 使患儿提前出现性腺增大和第二性征发育。若得不到及时有效的治疗, 极易出现骨龄提前, 致使骨骼提前愈合, 引起发育障碍及身材矮小等, 严重影响患儿的身心健康。因此, 寻找积极有效的治疗手段是极为重要的。

近年来, 公认治疗儿童中枢性性早熟最为有效的药物为 GnRH, 其可持续性的作用于 GnRH 受体, 调节下丘脑功能, 进而使 GnRH 敏感性丧失, 从而

抑制 FSH 和 LH 分泌, 减少 E_2 的合成和分泌, 促使过早的第二性征消失, 并发挥抑制患儿青春期进展、延迟骨骼成熟及提高患儿身高等作用^[7]。注射用醋酸亮丙瑞林微球是一种新型的 GnRH 药物, 属于 LHRH 类似物, 在注射后 4 周以内就可缓慢的释放 LHRH, 使其作用于腺垂体, 大剂量使用的初期可导致 FSH 和 LH 一过性增加, 而在后期会引起腺垂体敏感性降低, 进而使 FSH 和 LH 分泌减少, 并且停药后, 患儿性腺和垂体功能都可快速恢复正常水平^[3]。

中医认为肾上通于脑, 下连于任、冲二脉而系胞宫, 其对生殖功能具有重要的调节作用, 患儿肾阳虚时, 其对生殖功能的调节起到衰退作用, 当阴虚而火旺时, 其对生殖功能的调节起到亢进作用, 所以, 中医认为儿童中枢性性早熟发病的根本为肾

的阴阳失衡^[8]。知柏地黄丸是由熟地黄、黄柏、知母、茯苓、山茱萸、泽泻、山药和牡丹皮等制成的中药制剂。其中知母具有清热泻火、生津润燥等功效；黄柏具有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮等功效；熟地黄具有滋阴补血、益精填髓等功效；山茱萸具有补益肝肾、涩精固脱等功效；山药具有补脾养胃、生津益肺、补肾涩精等功效；茯苓具有利水渗湿、健脾宁心等功效；泽泻具有利小便、清湿热等功效。

本研究中，治疗组有效率为97.67%，显著高于对照组的81.40%，两组差异比较具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。同治疗前相比，治疗后两组患儿的子宫、卵巢大小，骨龄指数和性激素水平均明显降低，且治疗组降低的更显著（ $P < 0.05$ ）。说明知柏地黄丸联合醋酸亮丙瑞林微球治疗儿童中枢性性早熟效果确切。

综上所述，知柏地黄丸联合醋酸亮丙瑞林微球治疗儿童儿童中枢性性早熟效果显著，能够有效改善机体性激素水平，延迟发育时间，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 颜 纯, 王慕狄. 小儿内分泌学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 79.
- [2] 赵 兰, 钟 燕. 中枢性性早熟对儿童体格及性发育的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 555-559.
- [3] 刘 婧, 涂家生. 醋酸亮丙瑞林的临床应用和制剂研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2009, 17(4): 309-315.
- [4] 周 芳, 侯春光. 知柏地黄丸加大补阴丸联合赖氨酸治疗青春早期矮小女童的临床研究 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19(3): 204-206.
- [5] 中华医学会内分泌遗传代谢组. 对中枢性(真性)性早熟诊断和治疗的建议 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(4): 272-273.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊疗指南(试行) [J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 390-392.
- [7] 马华梅. 儿童性早熟药物治疗进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2011, 26(8): 553-556.
- [8] 孙丽英, 高 微, 胡晓阳, 等. 中医学对儿童性早熟病因病机的认识 [J]. 中医药学报, 2012, 7(4): 10-11.