

## 六味地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟的临床研究

许晓霞, 王亚君, 喜雷, 卢旭

北京市通州区妇幼保健院 儿科, 北京 101100

**摘要:** **目的** 探讨六味地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 3 月—2022 年 5 月北京市通州区妇幼保健院收治的 120 例中枢性性早熟女童, 按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组给予注射用醋酸亮丙瑞林微球, 3.75 mg/次, 1 次/4 周, 以附带的注射液溶剂将药物充分混悬后皮下注射。治疗组在对照组治疗基础上口服六味地黄丸, 体质量 15~20 kg 者, 3 g/次; 体质量 21~25 kg 者, 4 g/次; 体质量 > 25 kg 者, 6 g/次; 均为 2 次/d。两组疗程均为 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后两组生长发育指标[骨龄差值 ( $\Delta$ BA)/年龄差值 ( $\Delta$ CA)、生长速率 (GV)], 超声检查相关参数, 儿少心理健康量表 (MHS-CA)、儿少主观生活质量问卷 (ISLQ) 评分, 以及血清促黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、I 型原胶原 N-端前肽 (PINP) 水平。统计两组不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 88.33%, 显著高于对照组的 73.33% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组  $\Delta$ BA/ $\Delta$ CA、GV 均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且以治疗组降低更明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组乳房直径、子宫容积、卵巢容积、最大卵泡直径均较治疗前显著减小 ( $P < 0.05$ ), 以治疗组减小更显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 MHS-CA、ISLQ 评分均较治疗前显著增加 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后, 治疗组 MHS-CA、ISLQ 评分均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清 LH、FSH、IGF-1、PINP 水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 LH、FSH、IGF-1、PINP 水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组和对照组不良反应发生率分别是 6.67%、5.00%, 两组比较差异无统计学意义。**结论** 六味地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟安全性较好, 疗效确切, 能有效减慢患儿骨龄成熟和生长速度, 抑制生殖系统过早发育, 改善心理健康和生活质量, 进一步调节机体性激素水平和骨代谢。

**关键词:** 六味地黄丸; 注射用醋酸亮丙瑞林微球; 中枢性性早熟; 促性腺激素; 骨代谢

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)04-0878-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.021

## Clinical study of Liuwei Dihuang Pills combined with leuprorelin acetate in treatment of central precocious puberty in girls

XU Xiao-xia, WANG Ya-jun, XI Lei, LU Xu

Department of Pediatrics, Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital of Beijing, Beijing 101100, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of Liuwei Dihuang Pills combined with leuprorelin acetate in treatment of central precocious puberty in girls. **Methods** A total of 120 girls with central precocious puberty admitted to Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital of Beijing from March 2021 to May 2022 were selected and divided into control group and treatment group by random number table method, with 60 cases in each group. Patients in the control group were given Leuprorelin Acetate Microspheres for injection, 3.75 mg/time, once/4 weeks, the drug was fully suspended and injected subcutaneously with the included injection solvent. Patients in the treatment group were *po* administered with Liuwei Dihuang Pills, body weight of 15 — 20 kg, 3 g/time, body weight of 21 — 25 kg, 4 g/time, body weight > 25 kg, 6 g/time, twice daily. The treatment course of both groups was 6 months. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the growth and development indicators [ $\Delta$ BA/Age difference ( $\Delta$ CA), growth rate (GV)], ultrasonic-related parameters, adolescent Mental Health Scale (MHS-CA) and Subjective Quality of Life Questionnaire (ISLQ) scores, and serum levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and type I procollagen N-terminal propeptide (PINP) in the two groups were compared before and after treatment. The adverse reactions of the two groups were analyzed. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 88.33%,

收稿日期: 2023-01-13

基金项目: 北京市通州区科技计划项目 (KJ2022CX051)

作者简介: 许晓霞, 主治医师, 主要研究儿童生长发育。E-mail: xuxiaoxia213@163.com

which was significantly higher than that of the control group (73.33%,  $P < 0.05$ ). After treatment,  $\Delta BA/\Delta CA$  and GV in two groups were significantly decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more obvious in the treatment group ( $P < 0.05$ ). After treatment, breast diameter, uterine volume, ovarian volume and maximum follicle diameter in two groups were significantly decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more significant in the treatment group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the MHS-CA and ISLQ scores of the two groups were significantly increased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ), and after treatment, the MHS-CA and ISLQ scores of the two groups were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum levels of LH, FSH, IGF-1 and P1NP in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of LH, FSH, IGF-1 and P1NP in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group and the control group was 6.67% and 5.00%, respectively, and there was no statistical significance between the two groups. **Conclusion** Liuwei Dihuang Pills combined with leuprorelin acetate is safe and effective in the treatment of central precocious puberty in girls, and can effectively slow down the bone age maturity and growth rate of children, inhibit the premature development of reproductive system, improve mental health and quality of life, which can further regulate the level of sex hormone and bone metabolism.

**Key words:** Liuwei Dihuang Pills; Leuprorelin Acetate Microspheres for injection; central precocious puberty; gonadotropin; bone metabolism

中枢性性早熟（又称完全性、真性性早熟）属于小儿内分泌疾病，在性早熟类型（中枢性、外周性、不完全性性早熟）中最为常见，其主要由下丘脑-垂体-性腺轴（HPGA）提前启动而引起。女童中枢性性早熟发生率为男童的 5~10 倍，临床表现为促性腺激素释放激素（GnRH）增加而导致的第二性征发育（7.5 岁前出现腋毛、阴毛生长与乳房增大等）和生殖系统发育（阴唇发育、阴道分泌物增多、10 岁前月经初潮等），同时伴有线性生长加速、骨龄（BA）超前等，对患儿心理行为及成人期最终身高造成不良影响<sup>[1]</sup>。目前针对女童中枢性性早熟以控制性发育进程、延缓骨骼成熟及避免心理问题为治疗宗旨<sup>[2]</sup>。GnRH 类似物（GnRHa）是治疗本病的一线药物，醋酸亮丙瑞林作为其中的代表药物之一，具有抑制垂体功能、减少性腺激素分泌等作用<sup>[3]</sup>。近年来临床实践证明，中医药具有药源充足、价格低廉、不良反应少等优势，是中枢性性早熟可供选择的有效治疗途径。六味地黄丸为补益类中成药，有滋阴降火之功效，适用于阴虚火旺所致的大脑性早熟<sup>[4]</sup>。故而本研究将六味地黄丸与醋酸亮丙瑞林联用治疗女童中枢性性早熟，取得了较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月—2022 年 5 月北京市通州区妇幼保健院收治的 120 例中枢性性早熟女童，其中年龄 6~10 岁，平均年龄（7.87±1.22）岁；体质量指数（BMI）14.62~23.95 kg/m<sup>2</sup>，平均（17.58±2.17）kg/m<sup>2</sup>；病程 6~23 个月，平均病程（11.34±3.16）

个月；乳房发育 Tanner 分期<sup>[5]</sup>：II 期 72 例，III 期 48 例。

纳入标准：（1）满足女童中枢性性早熟诊断标准<sup>[6]</sup>；（2）患儿家属自愿签订知情同意书；（3）首诊病例，既往未接受任何相关治疗；（4）年龄 6~10 岁；（5）依从性好，能坚持长期服药；（6）符合 GnRHa 治疗指征。

排除标准：（1）由 McCune-Albright 综合征、中枢神经系统器质性病变、原发性甲状腺功能减低症等病因继发而来；（2）单纯乳房早发育等不完全性性早熟；（3）BA 进展不超过实际年龄（CA）进展或 BA 虽提前但身高龄（HA）与其相近等无需治疗的情况；（4）伴严重造血系统、肝肾等全身性疾病及可能影响生长发育的疾病；（5）对醋酸亮丙瑞林、六味地黄丸中任何成分过敏；（6）近期服用过性激素类药物或中药而影响疗效判定。

### 1.2 药物

六味地黄丸由国药集团新疆制药有限公司生产，规格每 8 丸重 1.44 g（每 8 丸相当于饮片 3 g），产品批号 2102056、2205124；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 20210109、20220316。

### 1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组，每组各 60 例。其中对照组年龄 6~10 岁，平均年龄（8.14±1.31）岁；BMI 14.62~23.11 kg/m<sup>2</sup>，平均 BMI（17.25±2.34）kg/m<sup>2</sup>；病程 6~21 个月，平均病程（10.97±2.89）个月；乳房发育 Tanner 分期：II 期 39 例，III 期 21 例。治疗组年龄 6~9 岁，平均

年龄 (7.79±1.08) 岁; BMI 14.93~23.95 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI (17.76±2.03) kg/m<sup>2</sup>; 病程 10~23 个月, 平均病程 (11.58±3.25) 个月; 乳房发育 Tanner 分期: II 期 33 例, III 期 27 例。两组一般资料相比差异无统计学意义, 具有可比性。

两组均接受基础调护措施, 包括对患儿及其家属进行健康宣教, 予以营养知识教育和咨询指导, 强调增加体育锻炼、保持适当体质量, 帮助解除心理压力。对照组给予注射用醋酸亮丙瑞林微球, 3.75 mg/次, 1 次/4 周, 以附带的注射液溶剂将药物充分混悬后皮下注射。治疗组在对照组治疗基础上口服六味地黄丸, 体质量 15~20 kg 者, 3 g/次; 体质量 21~25 kg 者, 4 g/次; 体质量 >25 kg 者, 6 g/次; 均为 2 次/d。两组疗程均为 6 个月。

#### 1.4 疗效判定标准<sup>[7]</sup>

以第二性征消退情况、实验室检查及骨骼发育情况为判定依据。治愈: 乳房缩小至青春前期; 月经和阴道分泌物消失, 阴毛停止生长; B 超卵巢容积 <1 mL, 促黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH) 分别 <2.5 IU/L 和 <5 IU/L; 激发试验 LH/FSH <1; BA=HA。好转: 乳房明显缩小; 阴道分泌物消失, 阴毛减缓生长; B 超卵巢容积 1~2 mL, LH、FSH 分别 ≤2.5 IU/L 和 ≤5 IU/L; 激发试验 LH/FSH <1; BA≈HA。未愈: 第二性征发育无明显改变, B 超卵巢容积 >2 mL, LH、FSH 分别 ≥2.5 IU/L 和 ≥5 IU/L; 激发试验 LH/FSH ≥1; BA 超过 HA ≥1 年。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

#### 1.5 观察指标

**1.5.1 BA** 治疗前后运用天津圣鸿医疗产的 SGY-II 型骨密度骨龄测定仪检测受试患儿 BA, 计算 BA 差值 (ΔBA) / CA 差值 (ΔCA)。

生长速率 (GV) = 治疗前后身高增加值 / 间隔时间 / 365

**1.5.2 彩色超声指标** 治疗前后选用美国 GE 公司产的 VOLUSON 730 型彩色超声诊断仪对患子宫、卵巢行超声检查, 分别计算子宫、卵巢容积,

并记录患儿乳房直径、最大卵泡直径。

子宫 (卵巢) 容积 = 长 × 宽 × 厚 × 0.5233

**1.5.3 相关量表评分** 儿少心理健康量表 (MHS-CA): 共涵盖认知功能、情绪体验、个性特征、思维语言、意志行为 5 个维度 24 项内容, 采用条目转换评分 (1~5 分), 总分范围 24~120 分, 分数越高心理健康状况越好<sup>[8]</sup>。儿少主观生活质量问卷 (ISLQ): 共包含自我认识、同伴交往、生活环境、焦虑体验等 8 个维度 52 个条目, 采用条目转换评分 (1~4 分), 总分 52~208 分, 分数越高主观生活质量越高<sup>[8]</sup>。

**1.5.4 血清因子指标** 治疗前后收集受试患儿 5 mL 空腹静脉血, 离心提取上清液冻存待检; 运用电化学发光免疫分析仪 (日本希森美康公司, HISCL-5000 型) 并按电化学发光法试剂盒 (均购自上海润裕生物) 说明书要求检测血清 FSH、LH 水平; 以酶标仪 (北京普天新桥公司, PT-3502C 型) 测定血清胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、I 型原胶原 N-端前肽 (PINP) 水平, 操作均按酶联免疫法试剂盒 (均购自成都迈克生物) 说明书。

#### 1.6 不良反应观察

记录患儿在治疗过程总药物相关不良反应发生情况。

#### 1.7 统计学分析

使用 SPSS 25.0 统计软件包处理数据, 计量资料、计数资料分别以  $\bar{x} \pm s$ 、百分比表示, 分别行 *t*、 $\chi^2$  检验。

### 2 结果

#### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 88.33%, 显著高于对照组的 73.33% ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

#### 2.2 两组生长发育指标比较

治疗后, 两组 ΔBA/ΔCA、GV 均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且以治疗组降低更明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	60	15	29	16	73.33
治疗	60	23	30	7	88.33*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 2.3 两组超声检查相关参数比较

治疗后, 两组乳房直径、子宫容积、卵巢容积、最大卵泡直径均较治疗前显著减小 ( $P < 0.05$ ), 以治疗组减小更显著 ( $P < 0.05$ ), 见表3。

### 2.4 两组 MHS-CA、ISLQ 评分比较

治疗后, 两组 MHS-CA、ISLQ 评分均较治疗前显著增加 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后, 治疗组 MHS-CA、ISLQ 评分均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表4。

### 2.5 两组血清 LH、FSH、IGF-1、PINP 水平比较

治疗后, 两组血清 LH、FSH、IGF-1、PINP 水

平均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组患者 LH、FSH、IGF-1、PINP 水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表5。

### 2.6 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组患者发生一过性骨疼痛、食欲不振、局部注射部位疼痛各1例, 不良反应发生率是5.00%; 治疗组患者发生恶心2例, 一过性骨疼痛、局部注射部位疼痛各1例, 不良反应发生率是6.67%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表2 两组生长发育指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on growth and development indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	$\Delta BA/\Delta CA$		GV/(cm·年 <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	1.68 ± 0.22	0.97 ± 0.19*	7.04 ± 1.01	5.84 ± 0.94*
治疗	60	1.70 ± 0.23	0.76 ± 0.15* <sup>▲</sup>	6.88 ± 0.99	4.95 ± 0.77* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组超声检查相关参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on parameters related to ultrasonic examination between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	乳房直径/mm	子宫容积/mL	卵巢容积/mL	最大卵泡直径/mm
对照	60	治疗前	25.26 ± 8.01	3.44 ± 0.54	2.79 ± 0.38	4.48 ± 0.62
		治疗后	20.04 ± 6.55*	2.35 ± 0.37*	1.85 ± 0.27*	3.91 ± 0.49*
治疗	60	治疗前	24.78 ± 7.29	3.42 ± 0.46	2.82 ± 0.45	4.54 ± 0.60
		治疗后	17.79 ± 4.73* <sup>▲</sup>	1.71 ± 0.28* <sup>▲</sup>	1.36 ± 0.19* <sup>▲</sup>	3.26 ± 0.33* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组 MHS-CA、ISLQ 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on MHS-CA and ISLQ scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	MHS-CA 评分		ISLQ 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	61.99 ± 9.65	71.35 ± 9.41*	151.81 ± 18.63	158.25 ± 19.74*
治疗	60	63.24 ± 10.07	76.94 ± 8.22* <sup>▲</sup>	152.94 ± 20.17	163.01 ± 16.32* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表5 两组血清 LH、FSH、IGF-1、PINP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison on serum LH, FSH, IGF-1 and PINP levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	LH/(IU·L <sup>-1</sup> )	FSH/(IU·L <sup>-1</sup> )	IGF-1/(μg·L <sup>-1</sup> )	PINP/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	60	治疗前	6.02 ± 1.11	10.87 ± 2.84	452.36 ± 100.08	789.35 ± 113.38
		治疗后	2.50 ± 0.63*	4.74 ± 0.72*	275.11 ± 63.39*	656.44 ± 101.01*
治疗	60	治疗前	5.96 ± 1.06	11.03 ± 3.15	444.85 ± 92.16	810.51 ± 122.09
		治疗后	2.42 ± 0.48* <sup>▲</sup>	4.25 ± 0.55* <sup>▲</sup>	218.96 ± 40.17* <sup>▲</sup>	618.27 ± 79.64* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 3 讨论

中枢性性早熟多见于女童,近年来世界范围内呈现性发育提前的趋势,该病发病率逐年提高<sup>[9]</sup>。相关资料显示,我国部分地区女童乳房早发育的比率为 2.91%,性早熟发病率约 1%<sup>[10]</sup>。中枢性性早熟相关发病因素涉及饮食行为习惯(进食肥甘厚味、被激素污染的食品、体育锻炼减少等)、遗传、社会心理(经济发展、媒体信息的开放、学习压力等)、环境污染(塑料工业、洗涤剂、农药等的排放与分解)等<sup>[11]</sup>。该疾病可带来诸多危害,不仅导致患儿 BA 超过 CA 而使骨骺提前闭合,影响生长潜能;且形体与同龄儿童的差异往往使患儿存在心理负担,严重者甚至出现偏激行为;同时儿童心理发育尚未成熟,易提前发生性行为。故中枢性性早熟的研究日益受到重视。本病属于 GnRH 依赖性性早熟,目前认为其发病机制主要为 GnRH 分泌增加并与垂体促性腺细胞膜上的受体特异性结合,从而刺激性激素合成与释放,促使性腺、性器官发育及第二性征出现<sup>[12]</sup>。针对中枢性性早熟的治疗,醋酸亮丙瑞林是国内外指南推荐的标准药物之一,本品主要通过持续、稳定地给予外源性 GnRH,竞争性阻碍垂体促性腺细胞膜受体与自源性 GnRH 结合,以达到减少促性腺激素分泌,降低 LH、FSH 水平的治疗目的,最终抑制性腺及骨龄发育<sup>[13]</sup>。但由于该药物费用较高,且关于性早熟患儿使用后身高获益的报道不一,故在临床治疗中接受度受到一定限制。

古代医籍无中枢性性早熟病名,但早有关于生殖发育的认识。祖国医学认为,本病病源在肝肾,病位在冲任,小儿由于“阳常有余,阴常不足”的体质特点,易出现肾中阴阳平衡失调,往往表现为肾阴亏虚,相火亢盛,伤及冲任二脉,导致第二性征提前出现,天癸早至。治疗上应以补虚为主,重在滋阴补肾,清泻相火。六味地黄丸为补肾的代表方剂,组方出自《小儿药证直诀》(宋·钱乙著),主要由“三补”(熟地黄、山药、山茱萸)、“三泻”(牡丹皮、茯苓、泽泻)共 6 味中药材经现代制药工艺精制而成,具有补益肝脾肾、滋补肾阴、清热泻火、平衡阴阳等功效,高度契合中枢性性早熟阴虚火旺证之病机要点。现代药理研究表明,六味地黄丸中含有黄酮、丹皮酚、环烯醚萜、有机酸等多种活性成分,在增强人体免疫力及调节中枢神经系统和内分泌系统方面均有突出药效<sup>[14]</sup>。另外,动物

实验发现,滋阴泻火类中药可通过调节下丘脑生长激素释放肽及其受体表达、增加外周长骨骨骼板雌激素受体 a 和 IGF-1 含量等途径,抑制雌性性早熟模型大鼠的 HPGA 功能,促使 GnRH 合成分泌减少、外周血 LH、FSH 水平下降及骨龄发育延缓<sup>[15]</sup>。笔者推测这可能是六味地黄丸治疗中枢性性早熟的潜在机理。本研究中,较之对照组(73.33%),治疗组总有效率(88.33%)显著提高,且治疗后治疗组生长发育指标( $\Delta$ BA/ $\Delta$ CA、GV)和超声检查相关参数(乳房直径、子宫容积、卵巢容积、最大卵泡直径)的改善效果均显著优于对照组,MHS-CA、ISLQ 评分均显著高于对照组;同时治疗组与对照组不良反应率相比无明显差异(6.67% vs. 5.00%),说明六味地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟可获得较佳的有效性,且患儿耐受性良好。

中枢性性早熟的发生与性激素分泌水平密切相关。LH、FSH 属于促性腺激素,在中枢性性早熟病理状态下受下丘脑分泌增加的 GnRH 的调节而表达上升,二者协同作用通过血液循环调节性腺类固醇激素的产生和配子发生,刺激卵巢中生殖细胞的发育及由性腺分泌的雌、孕激素的生成,促使内、外生殖器发育和第二性征呈现<sup>[16]</sup>。此外,性激素在骨骼发育方面的影响主要体现在提高成骨细胞和降低破骨细胞活跃度,因此骨代谢旺盛是女童中枢性性早熟的显著特征之一。IGF-1 又称生长素介质,生长激素-IGF-1 轴与青春期发育紧密关联,中枢性性早熟患儿在营养状况、HPGA 及性激素水平的影响下,体内 IGF-1 分泌水平上升,IGF-1 可通过刺激 GnRH 分泌、激活生长轴、诱导细胞分化、促使成骨细胞分裂增殖、减少骨吸收等途径,参与生殖发育、骨代谢调节和骨骼成熟加速过程<sup>[17]</sup>。PINP 是反映成骨细胞骨胶原合成活性的重要骨代谢指标,中枢性性早熟女童表现出骨骼提前发育,PINP 浓度增高,骨生长速度较健康儿童更快,促使骨龄提前<sup>[18]</sup>。本研究中,治疗后治疗组血清 LH、FSH、IGF-1、PINP 水平均显著低于对照组;提示,女童中枢性性早熟采用六味地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗在降低性激素水平及延缓骨骼成熟方面更有优势。

综上所述,六味地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟安全性较好,疗效确切,能有效减慢患儿骨龄成熟和生长速度,抑制生殖系统过早发育,改善心理健康和生活质量,进一步调节机体性激素水平和骨代谢,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 潘金兴. 34例性早熟临床特征分析 [J]. 中国医药指南, 2022, 20(28): 17-20.
- [2] 林后进. 简述儿童特发性中枢性性早熟药物的治疗进展 [J]. 北方药学, 2022, 19(4): 188-191.
- [3] 孔思思, 米秀芳, 舒琦, 等. 醋酸亮丙瑞林缓释微球主要特性评价及临床应用研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2022, 57(15): 1241-1246.
- [4] 曹文华. 六味地黄丸及其基础研究和临床应用 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(19): 201-202.
- [5] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 81.
- [6] 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.
- [7] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局办公室关于印发中风病(脑梗死)等92个病种中医临床路径和中医诊疗方案(2017年版)的通知. 性早熟中医诊疗方案(试行). [EB/OL]. (2017-03-22) [2023-02-10]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/2651.html>.
- [8] 杨玉凤. 儿童发育行为心理评定量表 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 352-355.
- [9] Eckert-Lind C, Busch A S, Petersen J H, *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.
- [10] 朱铭强, 傅君芬, 梁黎, 等. 中国儿童青少年性发育现状研究 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2013, 42(4): 396-402.
- [11] 陈莹, 全会标, 王斐. 中枢性性早熟的发病因素及相关治疗方法应用研究进展 [J]. 山东医药, 2022, 62(36): 105-108.
- [12] 倪娜, 苏恒, 孔祥阳. 浅谈中枢性性早熟的发病机制 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(6): 727-732.
- [13] 韩智慧, 胡海棠, 刘芳, 等. 注射用醋酸亮丙瑞林缓释制剂研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(16): 2018-2021.
- [14] 吴梅艳, 李平. 六味地黄丸的药理作用及临床运用综述 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 1023-1025.
- [15] 孙艳艳, 田占庄, 李婧, 等. 滋阴泻火中药对雌性性早熟模型大鼠下丘脑生长激素释放肽及其受体 GHSR1- $\alpha$  表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 854-859.
- [16] 余月, 刘德云, 杨珺琦, 等. 特发性中枢性性早熟女童糖脂代谢指标、维生素 D 和性激素水平分析 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(22): 3079-3083.
- [17] 董国庆, 李明珠, 黄秒, 等. 特发性中枢性性早熟女童血清骨形成标志物的变化及意义 [J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(3): 273-277.
- [18] 吴慧平, 金献江, 罗越, 等. 骨代谢标志物在特发性中枢性性早熟女童血清中的变化及意义 [J]. 浙江医学, 2015, 37(16): 1347-1349.

[责任编辑 金玉洁]