

知柏地黄丸联合亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟的效果分析

刘 超, 汪治华, 王旭艳, 李 佳, 邱世超, 荀泽丽*

西安市儿童医院内分泌遗传代谢科, 陕西 西安 710001

摘要: **目的** 探讨知柏地黄丸联合亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟的效果分析。**方法** 选取2015年11月—2017年11月西安市儿童医院收治的中枢性性早熟女童61例, 采用随机数字表法将患儿分为两组, 对照组患儿给予亮丙瑞林, 观察组在对照组的基础上给予知柏地黄丸, 比较两组患儿的临床治疗效果及骨龄指数, B超观察两组患儿的乳房转归情况、子宫容积、卵巢容积和卵泡直径变化趋势。**结果** 两组患儿治疗的总有效率比较无统计学差异; 治疗前后两组患儿的骨龄指数比较及组间比较无统计学差异。观察组患儿乳房转归有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组患儿的子宫容积、卵巢容积和卵泡直径均显著下降 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患儿治疗期间均未出现不良反应, 且肝肾功能检查均在正常范围内。**结论** 知柏地黄丸联合亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟的乳房转归有效率较高, 并可显著改善患儿的子宫容积、卵巢容积和卵泡直径, 延缓且不良反应较少, 安全性较高。

关键词: 知柏地黄丸; 亮丙瑞林; 女童中枢性性早熟; 效果

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 08-1592-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.020

Effect analysis of Zhibai Dihuang Pill combined with leuporelin in treatment of central precocious puberty in girls

LIU Chao, WANG Zhizhua, WANG Xuyan, LI Jia, QIU Shichao, XUN Zeli

Department of Endocrine Genetics and Metabolism, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710001, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Zhibai Dihuang Pill combined with leuporelin in the treatment of central precocious puberty in girls. **Methods** 61 cases of central precocious puberty girls were selected from November 2015 to November 2017 in our hospital, and were divided into two groups by random number table method. The control group was given leuporelin, and the observation group was given Zhibai Dihuang Pills on the basis of the control group. The clinical therapeutic effect and bone age index of the two groups were compared, and the breast outcome, uterine volume, ovarian volume and follicular diameter of the two groups were observed by ultrasound. **Results** There was no significant difference in the total effective rate between the two groups. There was no significant difference in bone age index between the two groups before and after treatment. The breast conversion efficiency of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in uterine volume, ovarian volume and follicular diameter between the two groups before treatment. After treatment, both groups were significantly decreased, and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). No adverse reactions were found in the two groups during treatment, and the liver and kidney function tests were within the normal range. **Conclusion** Zhibai Dihuang Pill combined with leuporelin in the treatment of girls with central precocious puberty has a higher breast conversion efficiency, and can significantly improve the uterine volume, ovary volume and follicular diameter of the children, delay and less adverse reactions, higher safety.

Key words: Zhibai Dihuang Pill; leuporelin; central precocious puberty in girls; effect

收稿日期: 2019-03-14

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(2015SF215)

第一作者: 刘 超(1984—), 男, 河南人, 硕士, 主治医师, 研究方向为小儿内分泌、遗传代谢性疾病。

Tel: 13572230480 E-mail: liuchao_198405@163.com

*通信作者: 荀泽丽(1985—), 女, 山西人, 硕士, 主治医师, 研究方向为儿童内分泌、遗传代谢性疾病。

Tel: 13630238751 E-mail: 410122743@qq.com

性早熟是指女童8岁前、男童9岁前出现第二性征的一种内分泌疾病,是儿科内分泌常见的疾病之一^[1]。中枢性性早熟的发病率为0.01%~0.02%,近年来随着人们生活水平的提高,环境的改变,儿童性早熟的发病率逐年增加,且女童的发病率为男童的5~10倍^[2]。女童的临床表现主要为青春期提前,乳房提早发育、子宫和卵巢发育提前,月经初潮提前,如未能及时接受治疗,可使患儿的骨愈合速度加快,骨龄提前,影响患儿的生长发育,导致身材矮小,对患儿的身心健康造成影响^[3]。中枢性性早熟的发病机制主要是下丘脑-垂体-性腺轴提前启动,性激素分泌过多导致一系列临床症状的发生^[4]。临床通过给予促性腺激素释放激素类似物进行治疗,但该类药物副作用较多,如何在保证临床疗效的前提下,减少副作用,缩短疗程是目前需要解决的问题^[5]。因此,本研究采用中西医结合的方法治疗女童中枢性性早熟,观察临床效果,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年11月—2017年11月西安市儿童医院收治的中枢性性早熟女童61例,纳入标准:①所有患儿均符合《中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)》中相关的诊断标准^[6];②年龄<12岁;③既往未接受相关治疗者;④患儿及家属知情同意并签署同意书。排除标准:①精神性性早熟以及其他疾病所致性早熟患儿;②长期使用糖皮质激素者;③合并肝肾功能障碍者;④对本研究所用药物过敏者。采用随机数字表法将患儿分为两组,对照组30例,年龄6~11岁,平均(6.94±1.85)岁;病程5~23个月,平均(7.02±2.13)个月;Tanner分期:Ⅱ期22例,Ⅲ期8例。观察组31例,年龄6~12岁,平均(7.01±1.93)岁;病程5~24个月,平均(7.15±2.18)个月;Tanner分期:Ⅱ期23例,Ⅲ期8例。两组患儿一般资料比较无统计学差异。

1.2 治疗方法

所有患儿均给予生殖健康教育、饮食运动等生活干预。对照组患儿给予醋酸亮丙瑞林微球(上海丽珠制药有限公司,国药准字H20093852,规格3.75 mg,生产批号150806、160509、171010),初始剂量为3.75 mg,皮下注射,每4周注射1次,连续用药3个月后调整剂量为80~100 μg/kg。观察组在对照组的基础上给予知柏地黄丸(兰州佛慈制药股份有限公司,国药准字Z62020887,生产批号15L58、

16L61、17L62),口服,3 g/次,2次/d。两组均持续治疗12个月。

1.3 观察指标

①比较两组患儿的临床治疗效果及骨龄指数,对患儿的左手腕骨行X线检查,计算骨龄指数,骨龄指数=骨龄/实际年龄。②比较两组患儿的乳房转归有效率。③分别于治疗前后采用B超观察两组患儿的子宫容积、卵巢容积和卵泡直径。④比较两组患儿的不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准^[6]

1.4.1 临床疗效评价 治愈:乳房、子宫和卵巢等提早发育未继续,有逆向改变的情况,患儿心理健康;显效:乳房、子宫和卵巢等提早发育情况停止,患儿心理较为正常;有效:乳房、子宫和卵巢等提早发育情况减慢,心理有所改善;无效:乳房、子宫和卵巢等提早发育情况无好转,心理状况没有明显改善。

总有效率=(治愈+显效+有效)/例数

1.4.2 心理健康状况评价 采用艾氏儿童行为评价量表对患儿的心理健康状况进行评价,包括攻击、违纪、抑郁、社交退缩和多动5种因子。0分:无上述表现;1分:偶尔出现;2分:经常出现,分值越高表示患儿的心理健康程度越差。

1.4.3 乳房转归情况评价 治愈:乳腺回缩至青春前期状态;显效:回缩50%以上但乳腺组织未完全消退;好转:回缩未达到50%但有明显回缩;无效:没有明显改善。

总有效率=(治愈+显效+好转)/例数

1.5 统计学方法

使用SPSS16.0对采集的数据实施分析,计数资料以率(%)的形式表示,采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患儿治疗效果比较

治疗后两组患儿的临床有效率比较无统计学差异,治疗前后两组患儿的骨龄指数比较及组间比较无统计学差异。见表1。

2.2 两组患儿乳房转归情况比较

观察组患儿乳房转归有效率为90.32%,显著高于对照组的63.33%($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患子宫容积、卵巢容积和卵泡直径比较

治疗前两组患儿的子宫容积、卵巢容积和卵泡直径比较无统计学差异,治疗后两组均显著下降($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表3。

表1 两组患儿治疗效果比较

Table 1 Comparison on therapeutic effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%	骨龄指数	
							治疗前	治疗后
对照	30	4	11	11	4	86.67	1.44±0.41	1.35±0.34
观察	31	9	10	10	2	93.55	1.46±0.42	1.31±0.30

表2 两组患儿乳房转归情况比较

Table 2 Comparison on breast outcome between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	5	6	8	11	63.33
观察	31	10	12	6	3	90.32*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表3 两组患子宫容积、卵巢容积和卵泡直径比较

Table 3 Comparisons on uterine volume, ovarian volume and follicular diameter between two groups

组别	n/例	子宫容积/mL		卵巢容积/mL		卵泡直径/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	4.36±1.03	3.25±0.95*	1.78±0.47	1.35±0.25*	4.57±1.02	3.98±0.76*
观察	31	4.39±1.06	2.11±0.61**	1.76±0.45	1.11±0.16**	4.59±1.08	3.50±0.85**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组患儿不良反应发生情况比较

两组患儿治疗期间均未出现肥胖、多毛、皮肤老化、发热、呕吐和腹泻等不良反应,且肝肾功能检查均在正常范围内。

3 讨论

中医认为肾上通脑而下连于冲,指肾脏对于机体的生殖器官功能具有重要的调节作用,如果患儿出现肾阳虚症候,可对生殖系统进行衰退调节,如出现肾阴虚症候,可对生殖系统进行亢进调节,肾脏的阴阳平衡失调是性早熟发生的关键^[7-8]。而性早熟患儿发病时多为阴虚火旺、肝郁化火,对患儿的影响较大^[9]。治疗应当以滋阴补肾降火为主,以维持机体的阴阳平衡^[10]。知柏地黄丸是治疗该病的代表药物,主要成分为知母、黄柏、熟地黄、山药、牡丹皮、泽泻、山茱萸、茯苓等组成,具有滋阴补肾的功效,因此,本研究采用知柏地黄丸联合亮丙瑞林对中枢性性早熟女童进行治疗,观察其临床治疗效果。

中枢性性早熟治疗的核心目标为减缓患儿第二性征发育,防止因性早熟带来的成年期终身高受损及心理问题^[11]。因此,药物治疗成为该病治疗的首选。目前临床普遍认为促性腺激素释放激素类

似物是治疗女童中枢性性早熟的首选,其代表药物为亮丙瑞林,可通过抑制患儿丘脑-垂体-性腺轴的活性抑制激素的过度释放,从而改善患儿的临床症状、减缓第二性征和骨龄的进展^[12-13]。本研究结果显示,两组患儿临床治疗效果和骨龄指数比较无统计学差异,但观察组患儿治疗后的乳房转归有效率显著高于对照组,子宫容积、卵巢容积和卵泡直径均显著低于对照组。说明知柏地黄丸联合亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟的效果相当,联合用药可提高患儿的乳房转归有效率,降低子宫容积、卵巢容积和卵泡直径,减缓患儿第二性征的进展。这与知柏地黄丸具有清泻相火、滋补肝肾之功有关,组方中的黄柏具有温热燥湿、泻火除蒸的功效;知母具有清热泻火、生津润燥的功效;熟地黄具有滋阴补血、益精填髓的功效;茯苓具有利水渗湿、健脾宁心的功效;山茱萸具有补益肝肾、涩精固脱的功效;泽泻具有清湿热、利小便的功效,诸药联合应用共奏滋阴补肾泻火的功效^[14]。不良反应方面,两组在治疗期间均未发生相关不良反应,说明联合用药的安全性较好。

综上所述,知柏地黄丸联合亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟的乳房转归有效率较高,并可显著改

善患儿的子宫容积、卵巢容积和卵泡直径,且不良反应较少,安全性较高。

参考文献

- [1] Latronico A C, Brito V N, Carel J C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty [J]. Lancet Diab Endocrinol, 2016, 4(3): 265-274.
- [2] 赵兰. 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] 熊翔宇, 杨玉. 血浆Kisspeptin水平对女童中枢性性早熟的诊断及疗效评估的意义 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(8): 612-615.
- [4] Lee H S, Yoon J S, Roh J K, et al. Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty [J]. Endocrine, 2016, 54(2): 497-503.
- [5] 马华梅. 促性腺激素释放激素类似物治疗儿童中枢性性早熟临床问题思考 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(10): 731-733.
- [6] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015) [J]. 2015, 53(6): 412-418.
- [7] 杨丽珍, 王琰华, 王琳, 等. 特发性中枢性性早熟中医辨证分型分布特点 [J]. 中医药信息, 2013, 30(6): 11-13.
- [8] 黄俊雷, 叶进, 孔飞, 等. 抗早颗粒治疗特发性中枢性性早熟女童40例临床观察 [J]. 中医药导报, 2015, 21(24): 49-51.
- [9] 代薇, 王绍洁, 万里鹏. 中药治疗女童乳房早发育临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2321-2324.
- [10] 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.
- [11] 顾军养, 吴金华, 蔡锡顶, 等. 延续护理干预对GnRHa治疗中枢性性早熟女童的效果评价 [J]. 护理管理杂志, 2014, 14(10): 696-697.
- [12] 师美玲, 薛丹, 王磊, 等. 醋酸亮丙瑞林对不同体质量中枢性性早熟女童的影响 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17(9): 1362-1364.
- [13] 陈苗苗, 王安茹, 高兰英, 等. 亮丙瑞林治疗后血清黄体生成素水平评估中枢性性早熟患儿疗效的价值 [J]. 江苏医药, 2016, 42(6): 677-679.
- [14] 吴丽萍, 李玉霞, 尚菁, 等. 知柏地黄丸对性早熟模型大鼠FSH、T水平的影响 [J]. 西部中医药, 2013, 26(11): 10-12.