

【循证研究与数据挖掘】

知柏地黄丸辅助治疗女童中枢性性早熟的系统评价

陈思月¹, 王素梅², 林绿萍¹, 戴秋雨¹, 郝宏文^{2*}

1. 北京中医药大学, 北京 100029

2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

摘要: **目的** 系统评价知柏地黄丸辅助治疗女童中枢性性早熟(CPP)的临床疗效及安全性。**方法** 使用计算机对中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Date)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Cochrane Library、PubMed和Web of Science等数据库进行文献检索, 收集自建库起至2023年10月25日知柏地黄丸联合促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗女童CPP的临床随机对照试验(RCT), 使用RevMan 5.4软件进行Meta分析。**结果** 共纳入14项RCTs、包括1 101例患儿。Meta分析结果显示: 试验组临床有效率高于对照组[RR=1.19, 95%CI(1.13, 1.25), $P<0.000\ 01$]; 试验组治疗后子宫容积[MD=-0.75, 95%CI(-0.93, -0.58)]、卵巢容积[MD=-0.26, 95%CI(-0.34, -0.17)]、卵泡直径[MD=-0.68, 95%CI(-0.85, -0.50)]等第二性征回缩优于对照组(均 $P<0.000\ 01$); 试验组治疗后血清促黄体生成素(LH)水平[MD=-0.75, 95%CI(-0.95, -0.54)]、血清卵泡刺激素(FSH)水平[MD=-1.23, 95%CI(-1.53, -0.94)]、血清雌二醇(E2)水平[SMD=-1.07, 95%CI(-1.54, -0.59)]均明显低于对照组(均 $P<0.000\ 01$); 治疗后骨龄指数(BAI)[MD=-0.12, 95%CI(-0.16, -0.08), $P<0.000\ 01$]的改善优于对照组; 试验组的不良反应率低于对照组[RR=0.64, 95%CI(0.40, 1.03), $P=0.07$]。**结论** 知柏地黄丸联合GnRHa治疗女童CPP临床疗效明显优于单用GnRHa组, 且能够更有效的使患儿第二性征回缩, 降低性激素水平, 抑制下丘脑-垂体-性腺轴的发育, 有效延缓生长发育, 且安全性良好, 不会增加不良反应发生。

关键词: 知柏地黄丸; 中枢性性早熟; 促性腺激素释放激素类似物; Meta分析; 随机对照试验

中图分类号: R287.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)04-0836-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.018

Systematic evaluation of Zhibai Dihuang Pills in adjuvant treatment of central precocious puberty in girls

CHEN Siyue¹, WANG Sumei², LIN Lvping¹, DAI Qiuyu¹, HAO Hongwen²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. The Second Clinical School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract: Objective To analyze and evaluate the clinical efficacy and safety of Zhibai Dihuang Pills in the adjuvant treatment of central precocious puberty (CPP) in girls. **Methods** Databases such as CNKI, VIP, Wanfang Date, CBM, Cochrane Library, PubMed and Web of Science were searched by computer for randomized controlled trials (RCT) of Zhibai Dihuang Pills combined with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) in the treatment of CPP in girls. Data collection from database establishment to October 25, 2023. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 14 RCTs were included, including 1 101 children. The results of Meta-analysis showed that the clinical response rate of the experimental group was higher than that of the control group [RR = 1.19, 95%CI (1.13, 1.25), $P < 0.000\ 01$]. Treatment group after treatment of uterine volume [MD = -0.75, 95%CI (-0.93, -0.58), $P < 0.000\ 01$], after treatment ovarian volume [MD = -0.26, 95%CI (-0.34, -0.17)], follicle diameter [MD = -0.68, 95%CI (-0.85, -0.50)] and other secondary sex characteristics were better than the control group ($P < 0.000\ 01$). After the

收稿日期: 2023-12-08

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(2018YFC1704100, 2018YFC1704101)

第一作者: 陈思月, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药治疗小儿心肝系疾病。E-mail: chensiyue0705@163.com

*通信作者: 郝宏文, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向为中医药治疗小儿心肝系疾病。E-mail: 13501380684@163.com

treatment, the levels of serum luteinizing hormone (LH) [MD = -0.75, 95%CI (-0.95, -0.54)], serum follicle-stimulating hormone (FSH) [MD = -1.23, 95%CI (-1.53, -0.94)] and serum estradiol (E2) [SMD = -1.07, 95%CI (-1.54, -0.59)] in experimental groups were significantly lower than those of the control groups ($P < 0.000\ 01$). After the treatment of bone age index (BAI) [MD = -0.12, 95%CI (-0.16, -0.08), $P < 0.000\ 01$] improved better than that of control group; the adverse reaction rate in the experimental group was lower than that in the control group [RR = 0.64, 95%CI (0.40, 1.03), $P = 0.07$]. **Conclusion** The clinical efficacy of Zhibai Dihuang Pills combined with GnRHa in the treatment of CPP in girls is obviously better than that of GnRHa group alone, and it can more effectively retract the secondary sexual characteristics of children, reduce the level of sex hormones, inhibit the development of hypothalamic-pituitary-gonad axis, effectively delay growth and development, and has good safety without increasing the occurrence of adverse reactions.

Key words: Zhibai Dihuang Pills; central precocious puberty; meta analysis; randomized controlled trial

中枢性性早熟(CPP)是由于下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)功能提前启动、促性腺激素释放激素(GnRH)增加,导致性腺发育并分泌性激素,主要表现为内、外生殖器发育,第二性征提前出现^[1]。近年来CPP发病率有逐年提高的趋势,国内外研究均表明女童患病率远高于男童^[2]。该病可导致患儿生长潜能受损,第二性征发育影响患儿心理健康,促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)为CPP患儿标准用药,其作用机制是与GnRH受体结合,减少促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及性腺激素如雌二醇(E2)分泌,从而有效控制患儿发育进程,延迟骨骼成熟、改善成年身高。有研究表明,临床上GnRHa联用重组人生长激素(rhGH)可明显改善患儿血清中LH、E2水平,明显改善患儿成年身高,但并非所有患儿均有身高受益,且两者联合治疗价格较高,目前不推荐联合用药^[3]。如何在不断增加经济负担的基础上提高临床疗效是目前亟待解决的问题,中医药有明显的优势。

临床上采用单用中医药制剂或联合使用GnRHa治疗CPP,均取得一定的疗效,厉佳艳^[4]发现CPP病机以阴虚火旺为主,临床多治以滋阴降火,处方涉及知柏地黄丸、大补阴丸、滋阴降火颗粒等经验方。相对于中药汤剂、颗粒剂,患儿更易接受中成药丸剂,中成药联合GnRHa治疗CPP临床应用广泛,其中知柏地黄丸的研究较多。目前的临床研究表明,知柏地黄丸治疗CPP主要机制为槲皮素、山柰素、 β -谷甾醇、脱水淫羊藿素、(S)-氢化小檗碱、豆甾醇等活性成分作用于各靶点,抑制色氨酸代谢、类固醇激素生物合成等信号通路上的信号传递,抑制机体分泌雄激素、E2等类固醇激素参与第二性征发育,并抑制HPGA功能提前发动,从而辅助GnRHa治疗CPP^[5]。目前的临床研究纳入对象多为女童,故本研究对知柏地黄丸辅助治疗女童CPP进行Meta分析,分别从临床总有效率、对患儿第二性

征(子宫容积、卵巢容积、卵泡直径)、下丘脑-垂体-性腺轴的发育(血清LH、FSH、E2水平)以及生长指标[如骨龄指数(BAI)],探讨其对CPP女童的治疗效果,并评价知柏地黄丸的安全性,为临床更加合理安全地使用该药辅助治疗CPP提供循证依据。既往有相关学者系统评价知柏地黄丸辅助治疗CPP的临床疗效及安全性,其纳入研究的干预措施包含知柏地黄丸联合其他中成药或知柏地黄丸化裁方辅助治疗CPP,采用亚组分析进行评价,但存在样本量较小、研究成果可信度低等问题^[6]。本研究完善了文献的纳入与排除标准,仅研究知柏地黄丸辅助治疗女童CPP的有效性及安全性的系统评价,以期提高相关可信度,为临床治疗CPP提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT),不限制试验所用盲法、发表平台、语种。

1.1.2 研究对象 CPP患儿,年龄限定为14周岁以下,女童,不限定种族及病程。

1.1.3 干预措施 对照组使用GnRHa(可联用常规治疗如口服钙剂、给予生殖健康宣教、饮食运动等生活干预);试验组在对照组基础上联合使用中成药制剂知柏地黄丸进行治疗。

1.1.4 结局指标 结局指标包括临床疗效总有效率,总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数;子宫容积、卵巢容积、卵泡直径等第二性征发育水平;LH、FSH、E2等相关的生化指标水平;骨龄指数;不良反应率:不良反应率=不良反应例数/总例数,其不良反应主要表现为恶心呕吐、注意力或记忆力下降、局部肌肉疼痛、皮疹、肝功能异常、发热、情绪变化等。

1.2 文献排除标准

非临床疗效研究RCT文献;包含外周性性早

熟、不完全性早熟的研究;器质性病变、肿瘤或其他疾病导致的CPP;治疗组联合其他中医药治疗或使用中药汤剂、颗粒剂加减干预的;包含男童的文献;研究数据不完整、数据无法提取的文献;无法获取全文的文献;重复发表只纳入数据最完整的1篇。

1.3 文献检索策略

使用计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Date)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Cochrane Library、PubMed和Web of Science数据库中知柏地黄丸联合化学药治疗CPP的临床RCT文献,检索时限为建库至2023年10月25日,中文检索词为“知柏地黄丸”“中枢性早熟”;英文检索词为“Zhibai Dihuang Pills”“central precocious puberty”。

1.4 文献筛选与数据提取

由2名研究人员独立阅读文题和摘要,根据文献纳入与排除标准提取文献,继而阅读全文以确定最终是否纳入。使用NoteExpress V 3.9.0软件筛选文献,使用Excel 2021管理数据,提取文献信息(包括标题、第一作者、发表年份、样本量、年龄、病程、骨龄、诊断标准、排除标准、干预措施、疗程、结局指标等),研究设计类型及方法学特征;各结局指标及偏倚风险信息。文献筛选与信息提取后进行交叉核对,如遇分歧请第3方裁定。

1.5 纳入研究的方法学质量评价

使用《Cochrane评价手册5.1.0》^[7]完成偏倚风险评价,内容包括:(1)随机序列产生方法,(2)分配隐藏,(3)对患者、试验人员实施盲法,(4)对结局评估者实施盲法,(5)结局数据不完整,(6)选择性报告,(7)其他偏倚,共7个方面的指标,每个指标的评价结果为“偏倚风险低”“偏倚风险高”或“偏倚风险不确定”。

1.6 统计分析

Meta分析采用RevMan 5.4软件。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(95%CI),测量方式无差异的计量资料采用均数差(MD)及其95%CI评价,测量方法有差异的计量资料采用标准化均数差(SMD)及其95%CI评价,本研究血清E2水平采用SMD及其95%CI评价,其余计量资料采用MD及其95%CI评价。使用 χ^2 检验和 I^2 检验对异质性进行检验,若 $P>0.05$ 、 $I^2\leq 50\%$ 时,同质性较佳,采用固定效应模型进行分析;反之,异质性较大,采用随机效应模型进行分析。纳入10篇以上文

献的指标使用漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索与筛选

初步检索获得相关文献173篇(CNKI 40篇、VIP 32篇、Wanfang Date 52篇、CBM 46篇、Cochrane Library、PubMed、Web of Science 0篇,补充检索文献3篇),排除重复题录后剩余72篇;阅读题目及摘要筛选后剔除文献54篇(其中非临床RCT 21篇、干预措施不符合要求的28篇、包含不完全性早熟或外周性早熟的4篇、手动删除重复毕业论文1篇;为同一作者分别于2018、2019年发布,取2019年发表的),余下18篇文献排除无法获取全文的1篇,余下17篇阅读全文后,排除资料数据资料有误、无法进行分析的3篇^[8-10],最终纳入14项RCTs^[11-24],均为中文文献,发表于2013—2023年。

2.2 纳入文献基本特征

共纳入14项RCTs^[11-24],包括1101例患儿,其中试验组547例、对照组554例,最小样本量53例,最大样本量106例。干预措施包括GnRHa+知柏地黄丸vs GnRHa、GnRHa+一般治疗+知柏地黄丸vs GnRHa+一般治疗;一般治疗包括口服钙剂、健康宣教、饮食运动等生活干预;常用的GnRHa包括曲普瑞林、亮丙瑞林。

2.2.1 GnRHa用量 7项研究^[11,14-15,17,19-20,22]均为醋酸亮丙瑞林,其中1项研究^[11]为每次注射3.75 mg,每4周1次;1项研究^[14]前3个月剂量按体质量计算,每次100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,每5周1次,但每次sc最大剂量不超过3.75 mg,3个月后根据患儿实际情况sc剂量为每次60~80 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,每5周1次;2项研究^[15,20]前3个月每次sc 3.75 mg,每4周1次,后3个月根据患儿实际情况调整给药剂量,每次80~100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,每4周1次;2项研究^[17,22]首次予90 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,每4周1次,治疗3个月后根据患儿实际情况调整剂量为每次60~80 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,每4周1次;1项研究^[19]首次剂量为3.75 mg,后续根据患儿情况增减药物,每4周1次。另7项研究^[12-13,16,18,21,23-24]采用im曲普瑞林,其中1项研究^[12]给药剂量为每次3.75 mg,每4周1次,性发育进程快和成熟度高者首次剂量后2周强化1次;1项研究^[13]给药为每次100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,每30天1次,月经初潮者每2周强化1次;1项研究^[16]初始剂量为每次85~100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,每4周1次im,期间根据患儿生长发育情况调节剂量;1项研究^[18]给药剂量为每次50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,每4周1次;1项研究^[21]首次给药为3.75 mg,此后每次80~100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,每4周1次

im; 2项研究^[23-24]前3个月剂量为每次100 μg·kg⁻¹, 每4周1次, 后3个月减至每次60~80 μg·kg⁻¹, 每4周1次im, 并根据生长发育情况调整用量。

2.2.2 知柏地黄丸用量 均为口服, 其中5项研究^[11, 16-18, 22]每次po 6 g, 每日2次; 2项研究^[12, 14]每次po 给予1.36 g, 每日2次; 1项研究^[13]每次po 给予0.8 g, 每日3次; 1项研究^[15]每次po 给予8丸, 每日2次; 1项研究^[19]根据年龄用药, 前6个月, 每天服用, 后6个月, 每个月服用2周; 1项研究^[20]每次po 给予3 g, 每日2次; 1项研究^[21]给3~6岁患儿每次1.5 g, 每日3次; >6岁患儿每次3 g, 每日2次; 2项研究^[23-24]给<5岁患儿每次6粒, 每日3次; ≥5岁患儿

每次8粒, 每日3次。用药疗程见表1。

所有试验均在中国开展, 其中2项研究^[23-24]分别报告了6个月、12个月的结局指标, 为减少组间差异, 治疗均选择6个月后的各项结局指标。结局指标主要包括: ①临床疗效、②子宫容积、③卵巢容积、④卵泡直径、⑤血清LH水平、⑥血清FSH水平、⑦血清E2水平、⑧BAI、⑨不良反应率。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 纳入文献质量评价结果

随机序列生成方面, 9项研究^[11, 13-16, 18-20, 22]采用随机数字表、电脑随机, 评为低风险; 5项研究^[12, 17, 21, 23-24]未提及随机分组具体方法, 偏倚风险不

表1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic characteristics of included articles

纳入文献	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程/月	结局指标
徐荣荣 ^[11]	对照	50	6.26±1.48	亮丙瑞林	6	①②③④⑤
2023	试验	50	6.34±1.52	亮丙瑞林+知柏地黄丸		⑥⑦⑧⑨
欧阳琦 ^[12]	对照	26	8.62±1.33	曲普瑞林	6	①②③④⑧
2023	试验	27	8.85±1.12	曲普瑞林+知柏地黄丸		⑨
吴佳波 ^[13]	对照	53	8.26±0.57	曲普瑞林	6	①②③⑤⑥
2023	试验	53	8.18±0.68	曲普瑞林+知柏地黄丸		⑦⑧⑨
李胜 ^[14]	对照	30	6.40±0.38	亮丙瑞林	6	①②③④⑤
2023	试验	30	6.28±0.36	亮丙瑞林+知柏地黄丸		⑥⑦⑧⑨
贾雯雯 ^[15]	对照	43	6.41±0.42	亮丙瑞林	6	①②③④⑤
2022	试验	43	6.39±0.43	亮丙瑞林+知柏地黄丸		⑥⑨
许从峰 ^[16]	对照	43	7.18±7.02	一般治疗(口服钙剂、体育锻炼等)+曲普瑞林	6	①②③④⑤
2022	试验	43	7.57±1.23	一般治疗(口服钙剂、体育锻炼等)+曲普瑞林+知柏地黄丸		⑥⑦⑨
羊小华 ^[17]	对照	40	6.41±1.82	亮丙瑞林	6	①②③④⑤
2021	试验	40	6.44±1.79	亮丙瑞林+知柏地黄丸		⑥⑦⑨
赵彤 ^[18]	对照	49	7.15±1.29	生活干预+曲普瑞林	6	①②③⑤⑥
2021	试验	49	7.15±1.08	生活干预+曲普瑞林+知柏地黄丸		⑦⑧
岳宜襄 ^[19]	对照	39	7.88±1.55	亮丙瑞林	12	①②③⑤⑥
2021	试验	34	7.23±1.52	亮丙瑞林+知柏地黄丸		⑦
刘超 ^[20]	对照	30	6.94±1.85	健康宣教、生活干预+亮丙瑞林	12	①②③④⑧
2019	试验	31	7.01±1.93	健康宣教、生活干预+亮丙瑞林+知柏地黄丸		⑨
王颖 ^[21]	对照	40	—	曲普瑞林	6	①⑤⑥⑦
2019	试验	36	—	曲普瑞林+知柏地黄丸		
王丽琴 ^[22]	对照	32	6.4±0.5	亮丙瑞林	6	①
2018	试验	32	6.5±0.4	亮丙瑞林+知柏地黄丸		
傅宏 ^[23]	对照	51	8.2±1.6	曲普瑞林	12	②③⑤④⑥
2013	试验	51	7.0±1.8	曲普瑞林+知柏地黄丸		⑨
顾淑萍 ^[24]	试验	28	6.9±1.6	健康宣教、饮食干预+曲普瑞林	36	②③④⑤⑧
2013	对照	28		健康宣教、饮食干预+曲普瑞林+知柏地黄丸		

①-临床疗效;②-子宫容积;③-卵巢容积;④-卵泡直径;⑤-LH水平;⑥-FSH水平;⑦-E2水平;⑧-BAI;⑨-不良反应率
①-clinical effective rate;②-uterine volume;③-ovarian volume;④-follicular diameter;⑤-LH;⑥-FSH;⑦-E2;⑧-BAI;⑨-adverse reaction rate

清楚。分配隐藏方面,所有研究^[11-24]均未描述,偏倚风险不清楚。对患者、试验人员及结局评估者实施盲法方面,所有研究^[11-24]均未提及,偏倚风险不清楚。结局数据不完整方面,1项研究^[11]明确提及数据完整,不存在数据缺失,评为低风险,其他研究^[12-24]均未明报告数据完整及退出和脱落情况,偏倚风险不清楚。其他偏倚方面没有足够的信息评估是否存在其他偏倚风险,评为偏倚风险不清楚。纳入文献质量评价结果见图1、2。

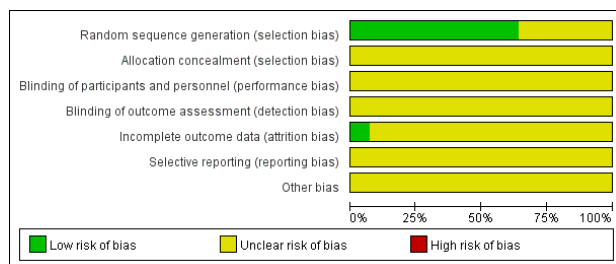


图1 纳入研究偏倚风险评估结果
Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床有效率 12项研究^[11-22]报告了治疗后的临床有效率,异质性检验显示异质性不高($P=0.36$ 、 $I^2=8\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示试验组的临床有效率明显高于对照组[RR=1.19, 95%CI(1.13, 1.25), $P<0.000\ 01$],差异有统计学意义。

2.4.2 子宫容积 12项研究^[11-20, 23-24]报告了子宫容积变化情况,异质性检验显示组间异质性较大($P<0.000\ 01$ 、 $I^2=90\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图4。结果显示,试验组治疗后子宫容积的改善优于对照组, [MD=-0.75, 95%CI(-0.93, -0.58), $P<0.000\ 01$],差异有统计学意义。根据GnRHa种类进行亚组分析,分为曲普瑞林亚组、亮丙瑞林亚组,亚组间异质性($P=0.03$ 、 $I^2=79.4\%$)仍然很高,提示GnRHa种类为异质性来源之一。曲普瑞林亚组[MD=-0.52, 95%CI(-0.82, -0.22), $P=0.000\ 8$]、亮丙瑞林亚组[MD=-0.92, 95%CI(-1.10, -0.74), $P<0.000\ 01$],试验组子宫容积改善均优于对照组。曲普瑞林亚组的组内异质性较大($P=0.002$ 、 $I^2=74\%$),对其进行敏感性分析,核对数据无误后剔除1项研究^[23]后,曲普瑞林亚组内异质性有所改善($P=0.13$ 、 $I^2=44\%$),该研究^[23]可能为异质性来源。剔除该研究^[23]后,结果为[MD=-0.66, 95%CI(-0.90, -0.42), $P<0.000\ 01$],变化不明显,提示结果较稳定。亮丙瑞林亚组的组内异质性较

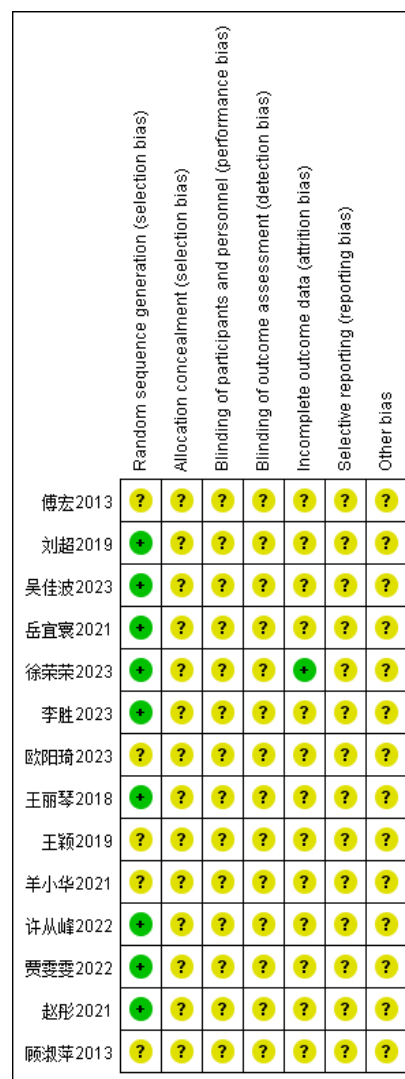


图2 纳入文献的偏倚风险汇总
Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

大($P<0.000\ 01$ 、 $I^2=90\%$),对其进行敏感性分析,剔除1项研究^[19]后,亮丙瑞林亚组的组内同质性较佳,该研究^[19]可能为异质性来源,剔除该研究^[19]后[MD=-1.06, 95%CI(-1.11, -1.00), $P<0.000\ 01$],结果变化不明显,提示结果较稳定。

2.4.3 卵巢容积 12项研究^[11-20, 23-24]报告了子宫容积变化情况,异质性检验显示组间异质性较高($P<0.000\ 01$ 、 $I^2=80\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,见图5。结果显示,试验组治疗后卵巢容积的改善优于对照组[MD=-0.26, 95%CI(-0.34, -0.17), $P<0.000\ 01$],差异有统计学意义。因组间异质性较高,将其分为曲普瑞林亚组、亮丙瑞林亚组进行亚组分析,亚组间存在异质性($P=0.01$ 、 $I^2=83.8\%$),提示GnRHa种类为异质性来源之一。曲普瑞林亚组[MD=-0.17, 95%CI(-0.24, -0.09), $P<$

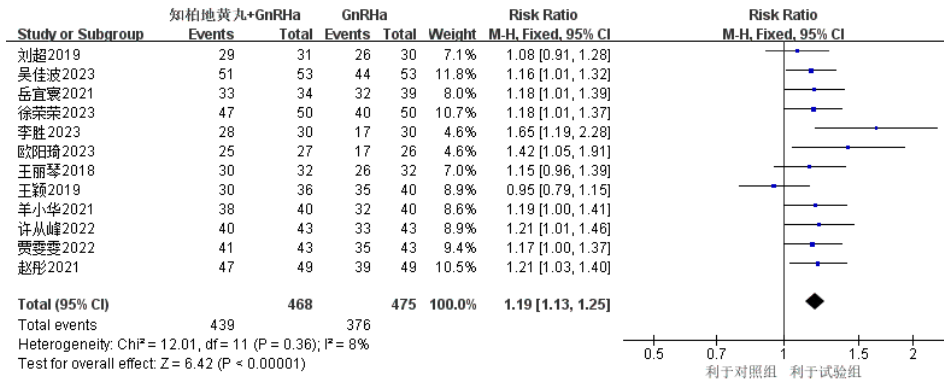


图3 临床有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in clinical effective rate

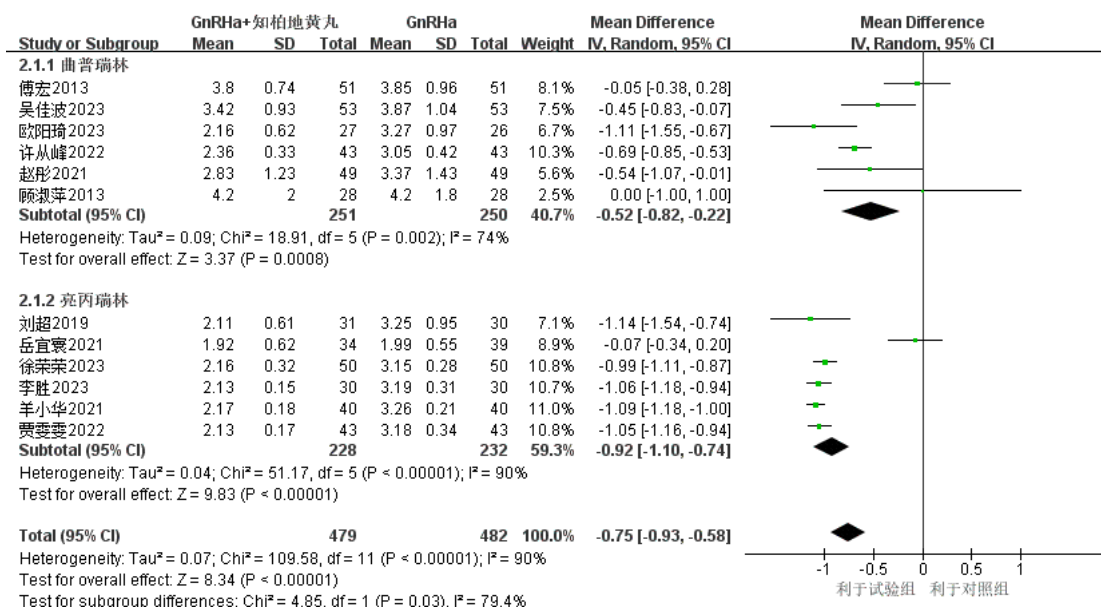


图4 子宫容积的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in uterine volume

0.000 1]、亮丙瑞林亚组[MD=-0.32, 95%CI(-0.42, -0.23), $P<0.000\ 01$], 试验组卵巢容积改善均优于对照组。曲普瑞林亚组的组内同质性较佳($P=0.29$ 、 $I^2=19\%$), 对其进行敏感性分析, 单独剔除各项数据前后的结果变化不明显, 提示结果较稳定。亮丙瑞林亚组的组内异质性较高($P=0.000\ 1$ 、 $I^2=80\%$), 对其进行敏感性分析, 剔除各项数据后, 异质性改善不大, 异质性来源可能为组间知柏地黄丸厂家及用量的不同, 其变化不明显, 提示结果较稳定。

2.4.4 卵泡直径 9项研究^[11-12, 14-17, 20, 23-24]报告了卵泡直径变化情况, 异质性检验显示组间异质性较高($P<0.000\ 01$ 、 $I^2=86\%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 见图6。结果显示, 试验组治疗后卵泡直径的改善优于对照组[MD=-0.68, 95%CI(-0.85, -0.50), $P<0.000\ 01$], 差异有统计学意义。因组间

异质性较高, 将其分为曲普瑞林亚组、亮丙瑞林亚组进行亚组分析, 亚组间存在异质性($P=0.03$ 、 $I^2=78.2\%$), 提示GnRHa种类为异质性来源之一。曲普瑞林亚组[MD=-0.41, 95%CI(-0.72, -0.10), $P=0.009$]、亮丙瑞林亚组[MD=-0.81, 95%CI(-1.01, -0.61), $P<0.000\ 01$], 试验组卵泡直径改善均优于对照组。曲普瑞林亚组的组内异质性较高($P=0.05$ 、 $I^2=61\%$), 对其进行敏感性分析, 单独剔除其中1项研究^[16]后, 曲普瑞林亚组内异质性有所改善($P=0.50$ 、 $I^2=0$), 该研究可能为异质性来源。剔除该研究^[16]后, 结果发生变化[MD=-0.06, 95%CI(-0.54, -0.01), $P<0.000\ 01$], 提示结果不稳定。亮丙瑞林亚组的组内异质性较高($P<0.000\ 01$ 、 $I^2=88\%$), 对其进行敏感性分析, 剔除各项数据后, 异质性改善不大, 异质性来源可能为组间知柏地黄丸厂家及用法用量, 但其结果变化不明显, 提示结

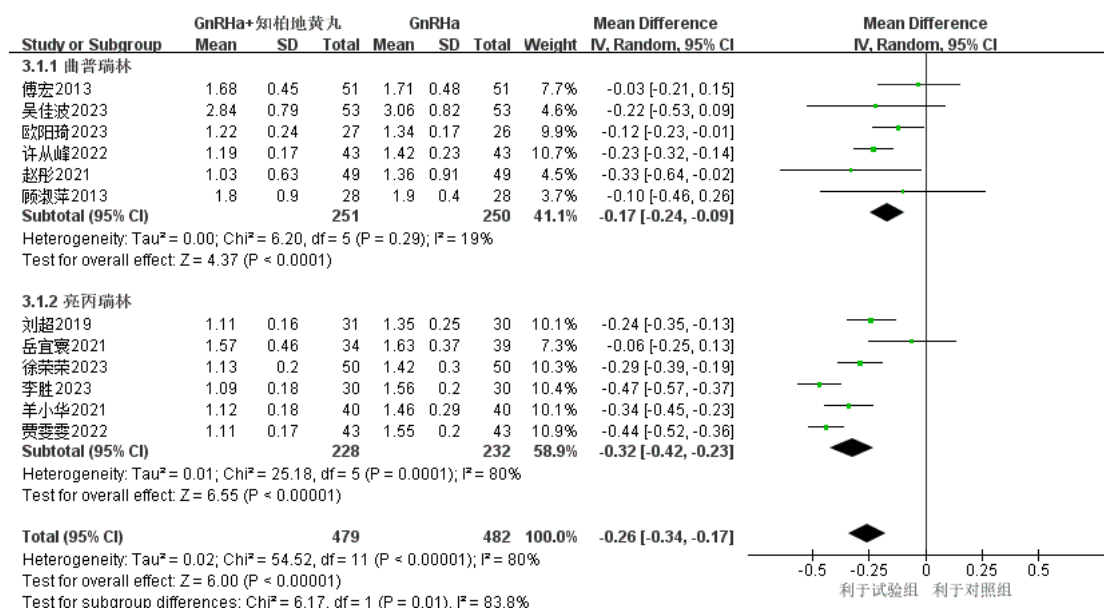


图5 卵巢容积的Meta分析森林图
Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in ovarian volume

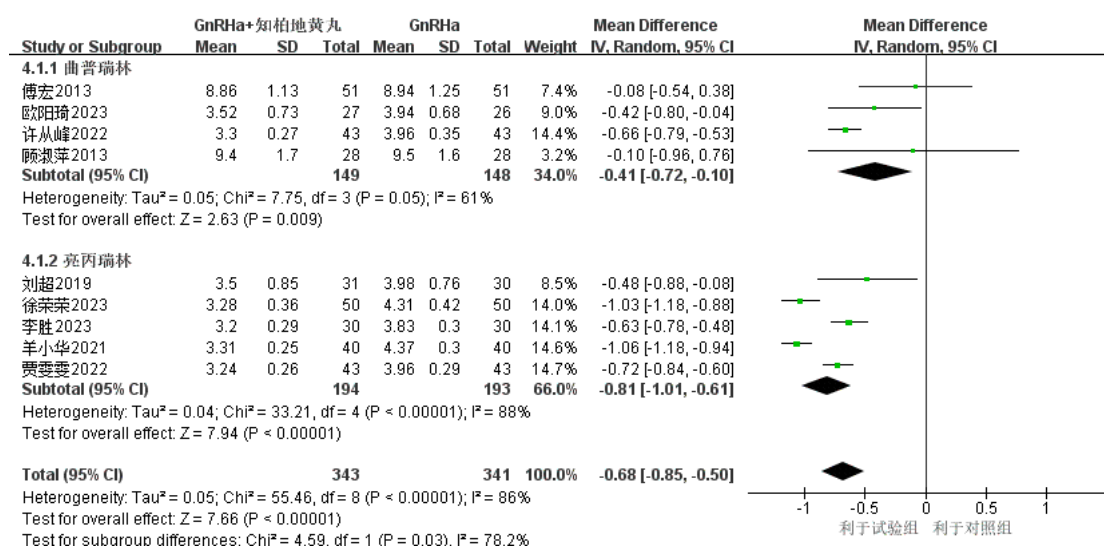


图6 卵泡直径的Meta分析森林图
Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in follicular diameter

果较稳定。

2.4.5 血清LH水平 11项研究^[11,13-19,21,23-24]报告了血清LH水平,异质性检验显示组间异质性高($P < 0.000\ 01$ 、 $I^2 = 93\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,见图7。结果显示,试验组治疗后血清LH水平低于对照组[MD = -0.75, 95%CI(-0.95, -0.54), $P < 0.000\ 01$],差异有统计学意义。组间异质性较高,进行亚组分析,按GnRHa种类分为曲普瑞林亚组、亮丙瑞林亚组进行亚组分析,亚组间存在异质性($P = 0.14$ 、 $I^2 = 54.3\%$),但异质性不高,提示GnRHa种类为异质性来源之一,但并非主要异质性来源。曲普瑞林亚组[MD = -0.59, 95%CI(-0.85,

-0.32), $P < 0.000\ 1$]、亮丙瑞林亚组[MD = -0.83, 95%CI(-1.02, -0.65), $P < 0.000\ 01$],试验组血清LH水平改善均优于对照组。曲普瑞林亚组的组内异质性较高($P < 0.000\ 01$ 、 $I^2 = 87\%$),对其进行敏感性分析,剔除各项数据后,异质性改善不大,异质性来源可能为组间知柏地黄丸厂家及用法用量,但其结果变化不明显,提示结果较稳定。亮丙瑞林亚组的组内异质性较大($P < 0.000\ 1$ 、 $I^2 = 84\%$),对其进行敏感性分析,单独剔除其中1项研究^[15]后,曲普瑞林亚组内异质性有所改善($P = 0.14$ 、 $I^2 = 45\%$),该研究^[15]可能为异质性来源。剔除该研究^[15]数据后[MD = -0.74, 95%CI(-0.84, 0.63), $P < 0.000\ 01$],结

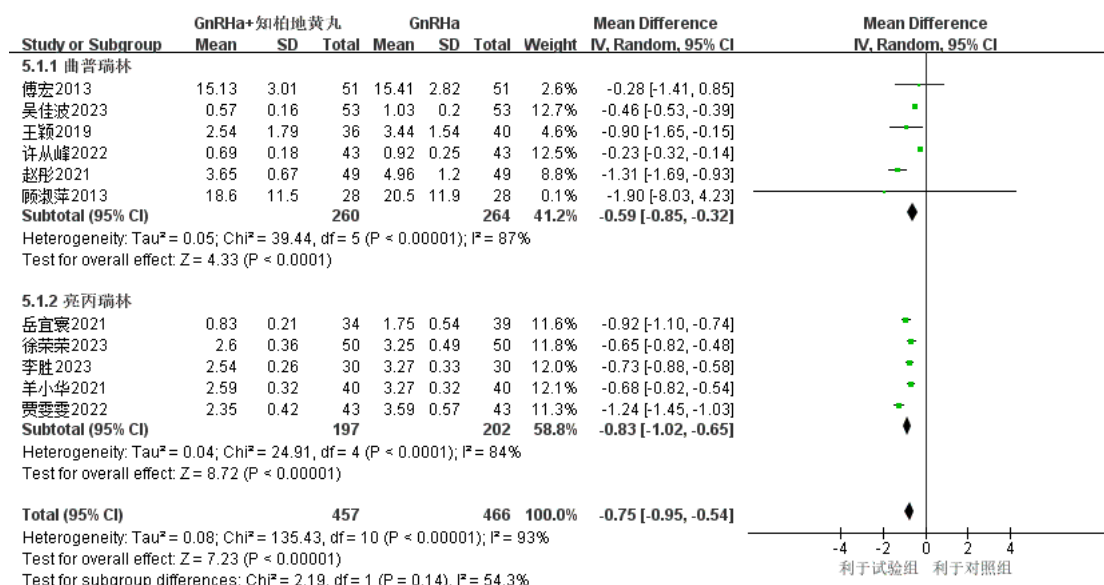


图7 血清LH的Meta分析森林图
Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in serum LH

果未发生变化,提示结果稳定。

2.4.6 血清FSH水平 10项研究^[11,13-19,21,23]报告了血清FSH水平,异质性检验显示组间异质性较高($P < 0.0001$, $I^2 = 92\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,见图8。结果显示,试验组治疗后血清FSH水平低于对照组[MD=-1.23, 95%CI(-1.53, -0.94), $P < 0.0001$],差异有统计学意义。该项分析组间异质性较高,考虑进行亚组分析,但组间同质性佳($P = 0.60$, $I^2 = 0$),考虑GnRHa种类并非组间异质性来源,异质性来源为知柏地黄丸厂家及用法用量,知柏地黄丸用法用量分类较多,按该法进行亚组分析分组较多且研究数量较少,可行性不佳。对其进行敏感性分析,单独剔除各项研究后组间异质性无明显降低,但其结果变化不明显,提示结果较稳定。

2.4.7 血清E2水平 8项研究^[11,13-14,16-19,21]报告了血清FSH水平,异质性检验显示组间异质性较高($P < 0.0001$, $I^2 = 88\%$),故采用随机效应模型进行Meta

分析,见图9。结果显示,试验组治疗后血清E2水平低于对照组[SMD=-1.07, 95%CI(-1.54, -0.59), $P < 0.0001$],差异有统计学意义。该项分析组间异质性较大,考虑进行亚组分析,但组间同质性佳($P = 0.53$, $I^2 = 0$),GnRHa种类并非组间异质性来源,考虑异质性来源为知柏地黄丸厂家及用法用量。对其进行敏感性分析,单独剔除各项研究后组间异质性仍存在,但其结果变化不明显,提示结果较稳定。

2.4.8 BAI 6项研究^[11-14,18,20]报告了治疗前后BAI的变化情况,异质性检验显示组间异质性较高($P < 0.0001$, $I^2 = 85\%$),剔除1项研究^[14]后,异质性明显降低,组间差异变小($P = 0.77$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型进行Meta分析,见图10。结果显示,试验组治疗后BAI的改善优于对照组[MD=-0.12, 95%CI(-0.16, -0.08), $P < 0.0001$],差异有统计学意义。剔除1项研究^[14]后,组间同质性较高,无组间差异,提示该项研究^[14]为异质性来源,且剔除前后

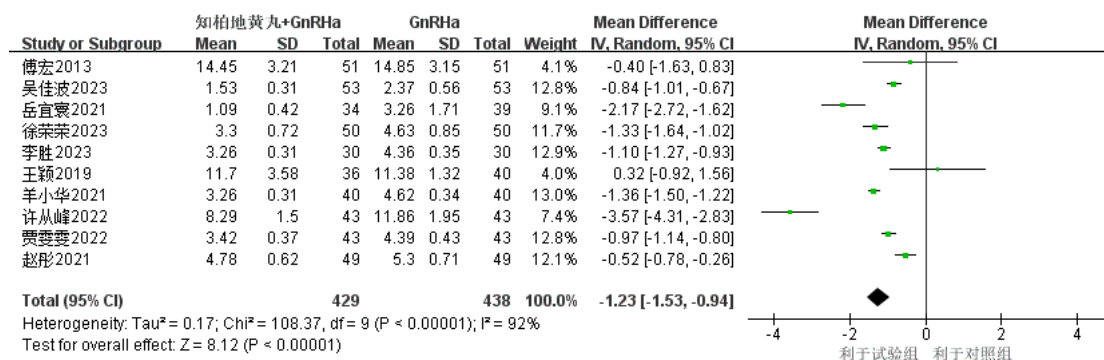


图8 血清FSH的Meta分析森林图
Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in serum FSH

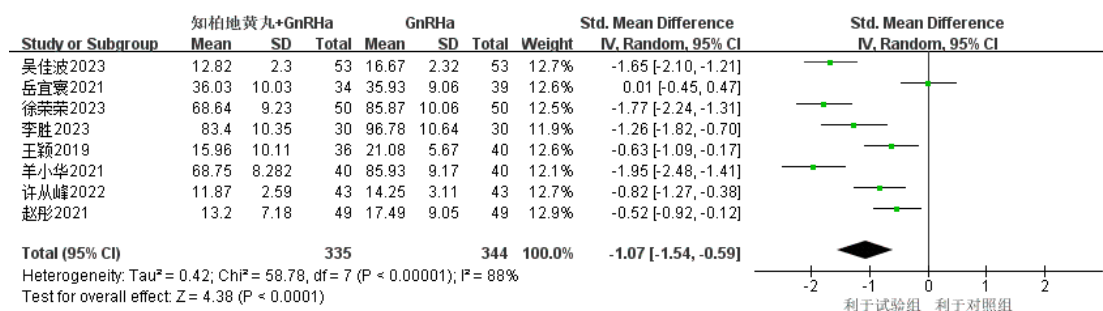


图 9 血清 E2 的 Meta 分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in serum E2

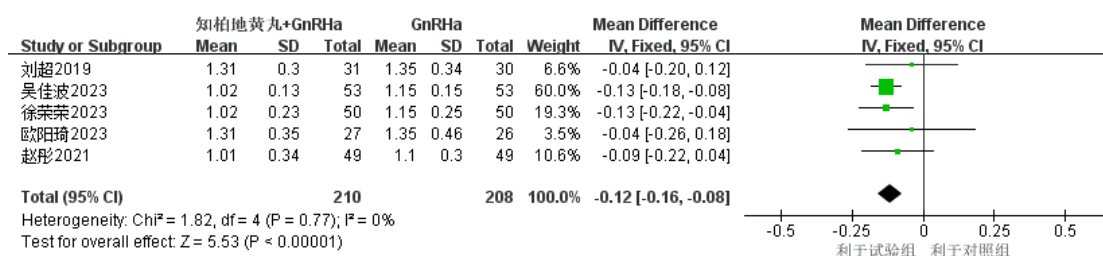


图 10 BAI 的 Meta 分析森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta-analysis in BAI

结果变化不明显,提示结果稳定。

2.4.9 不良反应率 9 项研究^[11-17, 20, 23]报告了不良反应发生情况,其中 1 项研究^[20]中试验组和对照组均未发生不良反应。各研究不良反应主要包括:恶心呕吐、注意力记忆力下降、局部肌肉疼痛、皮疹、肝功能异常、发热、情绪变化、阴毛发育等,其中阴毛发育为 CPP 的临床表现,将其归属为不良反应有待商榷,故本研究未将其纳入不良反应,具体不良

反应情况见表 2。共 734 例患儿,其中对照组 366 例、试验组 368 例,纳入研究异质性检验显示组间同质性好($P=0.99$ 、 $I^2=0$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,见图 11。结果显示,试验组不良反应发生率小于对照组 [$RR=0.64$, 95%CI (0.40, 1.03)], $P=0.07$,差异无统计学意义。说明联用知柏地黄丸治疗 CPP 的安全性良好,不会增加不良反应的发生。

表 2 不良反应情况

Table 2 Occurrence of adverse reactions

组别	恶心呕吐/例	注意力或记忆力下降/例	皮疹/例	发热/例	肌肉疼痛/例	情绪变化/例	不良反应率/%
对照	12	8	5	2	11	1	10.66
试验	8	2	3	2	8	2	6.79

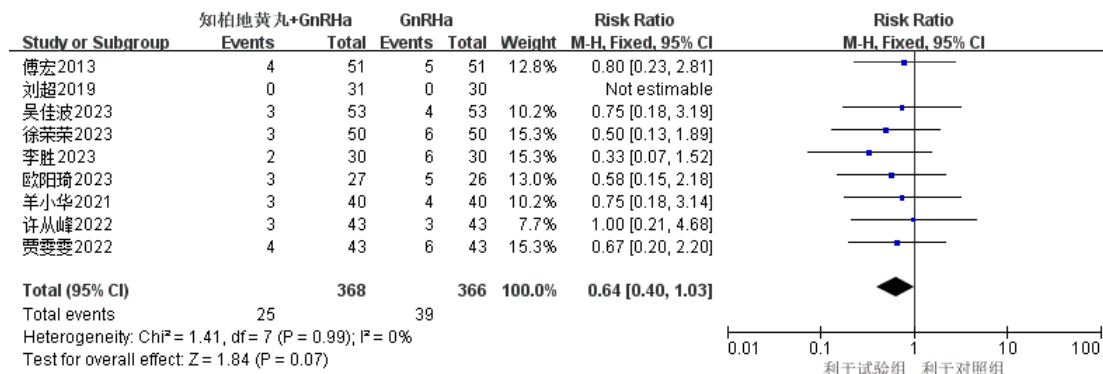


图 11 不良反应率的 Meta 分析森林图

Fig. 11 Forest plot of Meta-analysis in adverse reaction rate

2.5 发表偏倚

对纳入研究的临床有效率、子宫容积、卵巢容积、血清LH水平、血清FSH水平进行发表偏倚评价,各图对称性均一般,提示均可能存在发表偏倚,见图12~16。

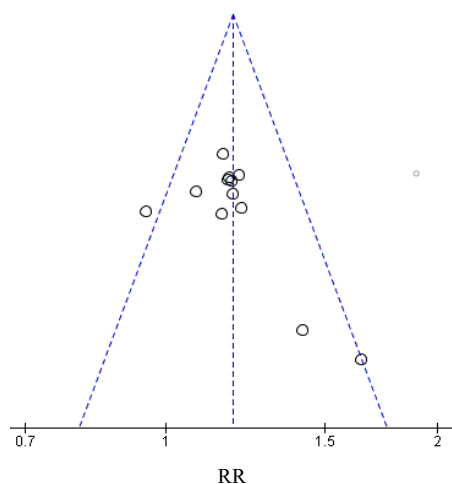


图12 临床有效率的漏斗图

Fig. 12 Funnel plot of clinical effective rate

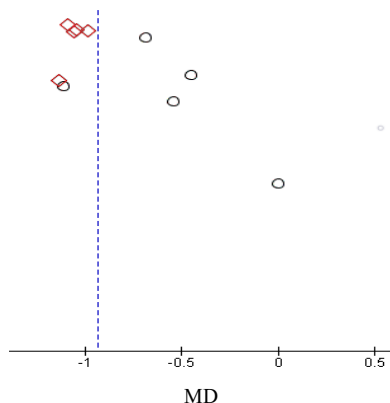


图13 子宫容积的漏斗图

Fig. 13 Funnel plot of uterine volume

3 讨论

3.1 本研究的意义

近年来, CPP的发病率逐年提高,成为儿科常见疾病之一,其原因是由HPGA提前启动,促使垂体分泌大量FSH和LH,两者使卵巢分泌大量雌激素,而雌激素受体(ER)在子宫和卵巢上高表达,雌激素与子宫及卵巢表面ER结合,从而促使第二性征出现、子宫和卵巢生长发育,雌激素还可促进胰岛素生长因子-I(IGF-I)的表达,IGF-I作为重要的组织生长因子,具有促有丝分裂作用,对子宫和卵巢生长发育有重要作用^[25]。IGF-I对骨细胞的分裂增殖有刺激作用,加速骨骼生长、成熟^[26],其中BAI是观察

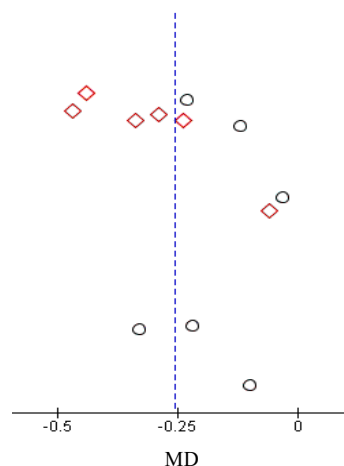


图14 卵巢容积的漏斗图

Fig. 14 Funnel plot of ovarian volume

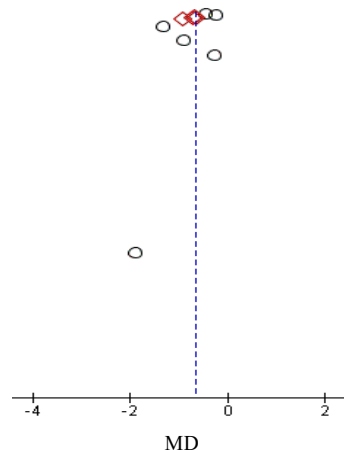


图15 血清LH的漏斗图

Fig. 15 Funnel plot of serum LH

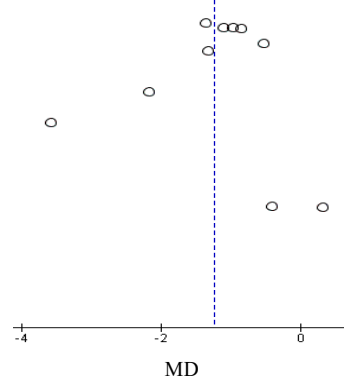


图16 血清FSH的漏斗图

Fig. 16 Funnel plot of serum FSH

骨成熟度和生长发育的重要指标^[27]。卵泡的生长发育亦有赖于HPGA的调节,且FSH和LH在卵泡的发育和优势卵泡选择中起重要作用^[28]。CPP患儿HPGA提前启动,FSH、LH、E2等性激素脉冲式分泌显著提高,IGF-I等相关生长因子高表达,使子宫、

卵巢、卵泡等生长发育提前,第二性征过早出现,骨成熟迅速,影响成年身高,均可能导致儿童出现相应的心理问题。赵卫珠等^[29]对CPP女童进行心理状态与生活质量相关性分析,发现CPP女童心理健康量表明显低于健康对照组,常有消极情绪,极易产生自卑、焦虑、抑郁等不良情绪和心理,导致生活质量明显下降,不利于儿童健康成长。目前GnRHa是相关指南中推荐连续长期治疗CPP的药物,一般建议至少连续用药2年^[1],GnRHa可使雌激素恢复到青春前期水平,控制性发育进程,延迟骨骼成熟,但坚持连续用药增加患儿的家庭经济负担。

近年来,中医药在CPP患儿治疗中优势明显,许多医家认为CPP基本病机为肾虚火旺,治疗均以补肾降火为基本原则,处方多以滋阴泻火、疏肝补肾为主,蔡德培等^[30]通过临床研究发现滋阴泻火中药不仅可以降低GnRH受体的表达,还可以降低GnRH神经元活动,减少GnRH的合成及分泌,对HPGA的活动起抑制作用,从而降低血清中LH、FSH、E2水平,减缓发育进程。

各种中医药剂型中,患儿对中药丸剂的接受度高于汤剂及颗粒剂,其中知柏地黄丸为治疗CPP最常用的补肾降火类中成药。李博等^[31]根据网络药理学研究,认为知柏地黄丸可从分子水平通过多成分、多靶点、多通路、多途径综合调控作用,从而抑制性早熟。本研究通过分析知柏地黄丸联合GnRHa治疗女童CPP的有效性、安全性,旨在为临床治疗女童CPP提供依据,以期缓解患儿症状、减轻其家庭的经济负担。

3.2 有效性分析

CPP的诊断需要从患儿年龄、性腺发育情况、促性腺激素及性激素水平、以及骨龄等方面评估,根据子宫容积、卵巢容积、卵泡直径可明确患儿性腺发育情况,LH、FSH等促性腺激素以及E2是评估HPGA是否启动的重要生化标志,BAI可作为临床判断骨龄提前程度及增长速度的可靠指标。本研究纳入14项知柏地黄丸辅助GnRHa女童的临床RCTs^[11-24],研究结果表明,试验组和对照组在基本特征和干预措施一致可比的情况下,知柏地黄丸联合GnRHa治疗时,其临床疗效优于单用GnRHa;子宫容积、卵巢容积、卵泡直径等第二性征回缩明显优于对照组;联合用药治疗后,血清中FSH、LH、E2水平均低于GnRHa单药组,提示知柏地黄丸能有效降低血清中性激素水平,有效抑制HPGA启动;联合用药组BAI明显小于单药组,提示知柏地黄丸能

够辅助延缓骨发育。本研究结果表明,知柏地黄丸辅助治疗女童CPP能够取得更好的临床疗效。

在临床安全性方面,不良反应主要表现为恶心或呕吐、注意力或记忆力下降、局部肌肉疼痛、皮疹、肝功能异常、发热、情绪变化,其中试验组不良反应率为6.79%,对照组为10.66%,试验组与对照组的不良反应率无统计学差异;总体来说,知柏地黄丸辅助治疗女童CPP具有较好的安全性,能在一定程度上降低不良反应率。综上,知柏地黄丸辅助治疗女童CPP有较好的临床疗效和安全性。

目前临床研究^[32]发现知柏地黄丸治疗性早熟时可抑制HPGA功能提前发动,并抑制机体分泌雄激素、E2等类固醇激素参与第二性征发育,可辅助GnRHa治疗CPP,可有效缩短疗程,减少GnRHa用量^[24]。亦有相关学者系统评价知柏地黄丸辅助治疗CPP的临床疗效及安全性,傅倩云等^[6]发现知柏地黄丸辅助治疗CPP可减缓性腺发育,降低血清LH水平,降低不良反应率,但该研究纳入研究的干预措施包含知柏地黄丸联合其他中成药或知柏地黄丸化裁方辅助治疗CPP,亚组间样本量较小,未纳入近年发表的RCTs。以上研究结论与本研究结论一致。

3.3 研究的局限性

本研究存在一定局限性,具体如下:(1)本研究纳入的RCT质量中等,研究方法学层面有待提高;部分研究未明确提及具体的随机方式,其余研究提及具体随机方法,但并未提及分配隐藏;本次纳入研究均未提及盲法,亦未提及对结局评估者实施盲法。(2)缺少相关研究的英文文献发表,可能存在语言偏倚。(3)纳入文献均为小样本量研究,多项结局指标组间异质性高,可能影响结论的可靠性。(4)部分研究缺少药物的生产厂家及具体的用法用量,增加了异质性来源。因此,未来仍需展开国内外高质量RCTs,设计研究更加注意随机操作的严谨性及分配隐藏,设计盲法以增加研究结果可信度,展开大样本、多中心RCTs,详细记录药品厂家及具体用法用量,提高临床研究质量,降低系统评价的异质性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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专家共识(2022) [J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(1): 16-22.
The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics,

- Chinese Medical Association the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on the diagnosis and treatment of central precocious puberty (2022) [J]. Chin J Pediatr, 2023, 61(1): 16-22.
- [2] Cheuiche A V, da Silveira L G, de Paula L, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: An updated review [J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(10): 3073-3087.
- [3] 钟秀玲, 李柳韶, 李玉凤, 等. 促性腺激素释放激素类似物联合生长激素治疗特发性中枢性性早熟的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(11): 8-11.
- Zhong X L, Li L S, Li Y F, et al. Clinical effect of gonadotropin-releasing hormone analogues combined with growth hormone in the treatment of idiopathic central precocious puberty [J]. China Mod Med, 2019, 26(11): 8-11.
- [4] 厉佳艳, 林丹薇, 冯冠. 基于数据挖掘探讨中医药治疗儿童特发性中枢性性早熟的用药规律 [J]. 中医儿科杂志, 2020, 16(6): 40-45.
- Li J Y, Lin D W, Feng G. Medication rules of traditional Chinese medicine in the treatment of children with idiopathic central precocious puberty based on data mining [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2020, 16(6): 40-45.
- [5] 蔡锶, 黄钢花. 基于网络药理学的知柏地黄丸治疗性早熟机制研究 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(3): 475-484.
- Cai S, Huang G H. Mechanism for Zhibai Dihuang Pill in treating precocious puberty based on network pharmacology [J]. Mod Chin Med, 2021, 23(3): 475-484.
- [6] 傅倩云, 梁家红, 戴燕青, 等. 知柏地黄丸辅助治疗儿童中枢性性早熟有效性和安全性的系统评价 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 85-90.
- Fu Q Y, Liang J H, Dai Y Q, et al. Systematic review on effectiveness and safety of Zhibai Dihuang Pills in the adjuvant treatment of children's central precocious puberty [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(01): 85-90.
- [7] Higgins J, Green S E. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. the Cochrane collaboration (Eds) [J]. N-S Arch Pharmacol, 2011, 5(2): S38.
- [8] 王亚君, 琚玮. 知柏地黄丸辅治女童中枢性性早熟临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(9): 1837-1839.
- Wang Y J, Ju W. Clinical observation of Zhibai Dihuang Pill in treating central precocious puberty in girls [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2023, 39(9): 1837-1839.
- [9] 苗慧, 庞国象, 袁康燕. 分析知柏地黄丸联合醋酸曲普瑞林治疗女童中枢性性早熟的临床治疗安全性 [J]. 中外医疗, 2021, 40(33): 73-76.
- Miao H, Pang G X, Yuan K Y. Analysis of the clinical safety of Zhibai Dihuang Pills combined with triptorelin acetate in the treatment of girls with central precocious puberty [J]. China Foreign Med Treat, 2021, 40(33): 73-76.
- [10] 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.
- Wang S K, Feng B. Effect of Zhibai Dihuang Pills on idiopathic central precocious puberty in girls [J]. Henan Med Res, 2020, 29(23): 4354-4356.
- [11] 徐荣荣, 杨丽娜, 李瑞士. 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及血清神经激肽B、脂联素水平变化 [J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(7): 68-74.
- Xu R R, Yang L N, Li S L. Efficacy of Zhibai Dihuang Pill combined with leuporelin acetate in the treatment of children with central precocious puberty and changes of serum neurokinin B and adiponectin levels [J]. Chin J Ration Drug Use, 2023, 20(7): 68-74.
- [12] 欧阳琦, 王静, 刘玉萍. 知柏地黄丸辅助治疗特发性中枢性性早熟女童的疗效 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(7): 39-42.
- Ouyang Q, Wang J, Liu Y P. Effect of Zhibai Dihuang Pill in the adjuvant treatment of idiopathic central precocious puberty in girls [J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 33(7): 39-42.
- [13] 吴佳波, 毛月燕, 胡忠华. 知柏地黄丸联合达菲林治疗特发性中枢性性早熟女童临床研究 [J]. 新中医, 2023, 55(7): 70-74.
- Wu J B, Mao Y Y, Hu Z H. Clinical Study on Zhibai Dihuang Pills combined with dipherelin for idiopathic central precocious puberty in girls [J]. New Chin Med, 2023, 55(7): 70-74.
- [14] 李胜, 傅碧云, 董冀南. 亮丙瑞林联合中成药治疗儿童中枢性性早熟的疗效观察 [J]. 黑龙江医药, 2023, 36(5): 996-1000.
- Li S, Fu B Y, Dong J N. Effect of leuporelin combined with traditional Chinese patent medicines and simple preparations on central precocious puberty in children [J]. Heilongjiang Med J, 2023, 36(5): 996-1000.
- [15] 贾雯雯, 张海芹, 沙闯, 等. 知柏地黄丸联合注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球治疗特发性中枢性性早熟女童的临床效果 [J]. 中外医学研究, 2022, 20(30): 36-39.
- Jia W W, Zhang H Q, Sha C, et al. Clinical effect of Zhibai Dihuang Pills combined with leuprelin acetate microspheres sustained release for injection in the treatment of girls with idiopathic central precocious puberty [J]. Chin Foreign Med Res, 2022, 20(30): 36-39.
- [16] 许从峰, 韦国栋, 牛忠鹏, 等. 知柏地黄丸治疗对中枢性性早熟女童卵巢容积, 卵泡直径及第二性征发育的影响

- 响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(19): 3772-3775.
- Xu C F, Wei G D, Niu Z P, et al. Effect of Zhibai Dihuang Pill on ovarian volume, follicle diameter and secondary sexual characteristics of girls with central precocious puberty [J]. Progr Mod Biomed, 2022, 22(19): 3772-3775.
- [17] 羊小华, 赵雨芳, 何炜. 知柏地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的疗效和安全性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(14): 3260-3262.
- Yang X H, Zhao Y F, He W. Efficacy and safety of Zhibai Dihuang Pill combined with leuprelin acetate in the treatment of idiopathic central precocious puberty in girls [J]. Mater Child Health Care China, 2021, 36(14): 3260-3262.
- [18] 赵彤, 白华, 袁迎第, 等. 知柏地黄丸治疗特发性性早熟症患儿的治疗效果[J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1726-1729.
- Zhao T, Bai H, Yuan Y D, et al. Curative effects of Zhibai Dihuang Pills on children with idiopathic precocious puberty [J]. World Chin Med, 2021, 16(11): 1726-1729.
- [19] 岳宜寰, 姚丽, 吴婷婷, 等. 亮丙瑞林联合中成药治疗中枢性性早熟疗效评估[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(07): 891-893.
- Yue Y H, Yao L, Wu T T, et al. Efficacy evaluation of leuprelin combined with Chinese patent medicine in the treatment of central precocious puberty [J]. Med Forum, 2021, 25(7): 891-893.
- [20] 刘超, 汪治华, 王旭艳, 等. 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[J]. 药物评价研究, 2019, 42(8): 1592-1595.
- Liu C, Wang Z H, Wang X Y, et al. Effect analysis of Zhibai Dihuang Pill combined with leuprelin in the treatment of central precocious puberty in girls [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(8): 1592-1595.
- [21] 王颖. 知柏地黄丸联合醋酸曲普瑞林治疗女童中枢性性早熟疗效分析[D]. 保定: 河北大学, 2019.
- Wang Y. Clinical observation of Zhibai Dihuang Pills combined with triptorelin acetate in treatment of central precocious puberty in female children [D]. Baoding: Hebei University, 2019.
- [22] 王丽琴. 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[J]. 中国保健营养, 2018, 28(35): 82.
- Wang L Q. Observation on the curative effect of Zhibai Dihuang Pill combined with leuprelin acetate in the treatment of central precocious puberty in children [J]. China Health Care Nutr, 2018, 28(35): 82.
- [23] 傅宏. 知柏地黄丸联合曲普瑞林治疗特发性性早熟的疗效及不良反应分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(26): 2869-2871.
- Fu H. Analysis of efficacy and adverse reactions of Zhibai Dihuang Pill combined with triptorelin in the treatment of idiopathic prematurity [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2013, 22(26): 2869-2871.
- [24] 顾淑萍, 陈美元. 曲普瑞林联合知柏地黄丸对女性特发性性早熟第二性征、骨龄及骨密度的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(26): 2883-2885.
- Gu S P, Chen M Y. Effects of triptorelin combined with Zhibai Dihuang Pill on secondary sex characteristics, bone age and bone mineral density of idiopathic precocious puberty in women [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2013, 22(26): 2883-2885.
- [25] 乔丽丽, 蔡德培. 滋阴泻火中药对青春期大鼠子宫与卵巢ER、IGF-I、AR基因及蛋白表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(5): 62-65.
- Qiao L L, Cai D P. Effects of Chinese herbal medicine for nourishing yin and purging fire on mRNA and protein expression of estrogen receptor, insulin growth factor-I and aromatase in uterus and ovary of adolescent rats [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2009, 23(5): 62-65.
- [26] 季志英, 赵瑞芳, 吕孝妹, 等. 血清IGF1、IGFBP3及OST用于判断性早熟儿童骨骼发育异常及疗效[J]. 中华核医学杂志, 2004(2): 9-12.
- Ji Z Y, Zhao R F, Lv X M, et al. The significance of measuring serum IGF1, IGFBP3 and OST for the judgement of abnormal skeletal development and therapeutic monitoring in precocious children [J]. Chin J Nuclear Med Mol Imag, 2004(2): 9-12.
- [27] 裴丹, 张云玲. 特发中枢性性早熟女童血清神经激肽B和神经肽Y表达与骨龄指数的相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(3): 310-313.
- Pei D, Zhang Y L. Correlation of serum neurokinin B and kisspeptin expressions and bone age index in girls with idiopathic central precocious puberty [J]. Chin J Child Health Care, 2022, 30(3): 310-313.
- [28] 胡变倩, 吴洁. 卵泡发育相关信号通路的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(9): 2256-2261, 2266.
- Hu X Q, Wu J. Research progress of the ovarian follicle development associated signaling pathways [J]. Chin J Fam Plan, 2023, 31(9): 2256-2261, 2266.
- [29] 赵卫珠, 冯海英, 刘媚. 特发性性早熟女童心理状态与生活质量的相关性及应对措施分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(7): 1249-1252.
- Zhao W Z, Feng H Y, Liu M. Correlation between mental state and quality of life of idiopathic precocious girls and analysis of coping measures [J]. Mater Child Health Care China, 2020, 35(7): 1249-1252.
- [30] 蔡德培, 陈伯英, 庄振杰. 滋阴泻火中药对下丘脑GnRH

- 的合成、分泌及其调节机制的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(8): 595-598.
- Cai D P, Chen B Y, Zhuang Z J. Effects of herbs for nourishing yin and removing fire on biosynthesis, secretion and regulative mechanism of gonadotropin-releasing hormone in hypothalamus [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2001, 21(8): 595-598.
- [31] 李博, 廖艳红, 何炜星, 等. 基于网络药理学研究知柏地黄丸治疗特发性中枢性性早熟的活性成分及作用机制 [J]. 湖南中医杂志, 2021, 59(12): 163-168.
- Li B, Liao Y H, He W X, et al. Mechanism of action of Zhibai Dihuang Pills in treatment idiopathic central precocious puberty based on network pharmacology [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2021, 59(12): 163-168.
- [32] 刘孟渊, 徐雯, 肖柳英, 等. 知柏地黄丸对抑那通诱导特发性性早熟小鼠模型的干预作用 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(8): 67-69.
- Liu M Y, Xu W, Xiao L Y, et al. Influence of "Zhibai Dihuang Pill" on idiopathic central precocious puberty induced by enantone in mice [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2009, 43(8): 67-69.

[责任编辑 李红珠]