

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

王玲玲, 吕慧慧

新昌县人民医院儿科, 浙江 绍兴 312500

【摘要】目的: 观察滋阴泻火方与醋酸亮丙瑞林微球联合治疗对性早熟女童性激素水平、第二性征的影响。**方法:** 选取 104 例性早熟女童, 按随机数字表法分为对照组及观察组各 52 例。2 组女童均采用醋酸亮丙瑞林微球治疗, 观察组在此基础上加服滋阴泻火方。观察 2 组临床疗效及不良反应发生情况, 比较 2 组治疗前后血清黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2)、促卵泡激素 (FSH)、胰岛素生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3)、I 型胶原 N-端前肽 (P1NP)、N 端骨钙素 (N-MID) 水平、第二性征的变化。**结果:** 观察组临床总有效率为 96.15%, 对照组为 80.77%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 LH、 E_2 、FSH 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 观察组 LH、 E_2 、FSH 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组子宫容积、卵巢容积、卵泡直径均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 观察组子宫容积、卵巢容积、卵泡直径均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 N-MID、IGFBP-3、P1NP 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 观察组 N-MID、IGFBP-3、P1NP 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为 11.54%, 对照组不良反应发生率为 9.62%, 2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 采用滋阴泻火方联合醋酸亮丙瑞林微球治疗性早熟疗效显著, 可有效抑制患儿性激素水平与成骨细胞活性, 延缓第二性征出现, 且安全性较高。

【关键词】 性早熟; 女童; 滋阴泻火方; 醋酸亮丙瑞林微球; 性激素; 第二性征

【中图分类号】 R725.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 19-0125-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.19.024

Effect of Ziyin Xiehuo Prescription Combined with Leuporelin Acetate Microspheres on Levels of Sex Hormones and Secondary Sex Character in Girls with Precocious Puberty

WANG Lingling, LYU Huihui

Department of Paediatrics, Xinchang People's Hospital, Shaoxing Zhejiang 312500, China

Abstract: Objective: To observe the effect of the therapy of Ziyin Xiehuo Prescription combined with Leuporelin Acetate Microspheres on levels of sex hormones and secondary sex character in girls with precocious puberty. **Methods:** A total of 104 girls with precocious puberty were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 52 cases in each group. The two groups were treated with Leuporelin Acetate Microspheres, and the observation group was additionally given Ziyin Xiehuo Prescription based on the treatment of the control group. The clinical effects and incidence of adverse reactions in the two groups were observed; the changes of levels of serum luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), insulin-like growth factor binding proteins 3 (IGFBP-3), procollagen 1 N-terminal propeptide (P1NP) and N-MID osteocalcin

【收稿日期】 2022-09-27

【修回日期】 2023-07-27

【作者简介】 王玲玲 (1966-), 女, 主任医师, E-mail: wanglinglingsx_wll@163.com。

(N-MID-OT) and secondary sex character were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate was 96.15% in the observation group, and 80.77% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of LH, E_2 and FSH in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above three levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the uterine volume, ovarian volume and follicular diameter in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of the above three indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum N-MID-OT, IGFBP-3 and P1NP in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above three levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 11.54% in the observation group and 9.62% in the control group, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Ziyin Xiehuo Prescription combined with Leuporelin Acetate Microspheres has a definite curative effect on girls with precocious puberty, which can effectively inhibit the levels of sex hormones and activity of osteoblast, and postpone the occurrence of secondary sex character with good safety.

Keywords: Precocious puberty; Girls; Ziyin Xiehuo Prescription; Leuporelin Acetate Microspheres; Sex hormones; Secondary sex character

性早熟属于小儿内分泌系统常见病,性早熟女童常表现为第二性征过早出现,体格过早发育等^[1]。如不及时进行干预,部分患儿骨龄增长速度将会超过身高增长速度,使得机体骨骺过早闭合,从而影响患儿的最终身高。同时,由于性早熟女童会过早进入性发育期,极易给患儿生活、学习等各个方面带来不利影响。醋酸亮丙瑞林微球作为促性腺激素释放激素拟似物(GnRHa),是国际上治疗性早熟的常用药物^[2]。但有研究认为 GnRHa 类药物不仅具有抑制生长激素的作用,还存在用药价格昂贵、用药时间较长等问题^[3]。而中医药对于性早熟的治疗虽已有明确疗效,但仍需进一步的研究以论证其在治疗性早熟女童中的疗效与安全性^[4]。本研究观察滋阴泻火方与醋酸亮丙瑞林微球联合治疗性早熟女童的疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《性早熟诊疗指南(试行)》^[5]中有关性早熟的诊断标准。

1.2 辨证标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]、《中医儿科学》^[7]及《中医内科学》^[8]拟定阴虚火旺型证候辨证标准。主症:第二性征提前出

现,五心烦热,潮热盗汗。兼症:颧红,大便干结,烦躁易怒,舌红少苔。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;符合 GnRHa 应用指征;年龄 4~6 岁,女性;首次发病,既往无性激素类药物、GnRH 类药物、中药治疗史。

1.4 排除标准 由中枢神经系统器质性病变、先天性甲状腺功能减退而导致的中枢性性早熟者;假性性早熟;患有严重内科疾病;对醋酸亮丙瑞林微球、滋阴泻火方成分过敏。

1.5 一般资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 9 月新昌县人民医院儿科收治的 104 例性早熟女童,按随机数字表法分为观察组及对照组各 52 例。对照组平均年龄(5.04 ± 0.84)岁;平均病程(6.86 ± 1.73)个月。观察组平均年龄(4.98 ± 0.85)岁;平均病程(6.52 ± 1.84)个月。2 组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经新昌县人民医院医学伦理委员会批准通过(2023-K-026-01)。所有患儿及家属均自愿参与并签署知情同意书。

2 治疗方法

2.1 对照组 肌肉注射醋酸亮丙瑞林微球(日本武田

药品工业株式会社, 国药准字 H20080633, 规格: 3.75 mg), 4 周 1 次, 初始剂量为 80~100 $\mu\text{g/kg}$, 根据患儿个人状况调整剂量, 最大剂量需 $\leq 3.75\text{ mg}$ 。

2.2 观察组 在对照组基础上采用滋阴泻火方加减治疗。处方: 北柴胡、玄参各 6 g, 炙龟甲(先煎 30 min)、郁金、焦栀子、延胡索、知母、黄柏、茯苓、紫草各 10 g, 夏枯草 20 g。根据患者第二性征状况、排便情况及脉象舌苔等加减大黄、龙胆草、莪术、茜草等, 每天 1 剂, 煎 100 mL 药汁, 早、晚各温服 50 mL。

2 组均连续治疗 6 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①比较 2 组临床疗效。②性激素水平与实验室指标。于治疗前后采集 2 组清晨空腹肘静脉血 6 mL, 离心处理后, 取上清液, 采用放射免疫法检测血清黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、促卵泡激素(FSH)、胰岛素生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)、I 型原胶原 N-端前肽(P1NP)水平; 采用电化学发光免疫分析法检测血清 N 端骨钙素(N-MID)水平。③第二性征。于治疗前后采用超声诊断仪(GE vivid E9, 探头频率 1~5 MHz)测量 2 组子宫容积、卵巢容积、卵泡直径。子宫容积 = $3.14/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚} = 0.52 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚}$, 卵巢容积 = $3.14/6 \times \text{长} \times \text{宽} = 0.52 \times \text{长} \times \text{宽}$ 。④不良反应。观察 2 组治疗期间不良反应情况, 包括恶心呕吐、食欲减退等。

3.2 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计学软件进行分析。计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计

量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《性早熟诊疗指南(实行)》^[9]拟定疗效标准。显效: 第二性征基本消失, 乳房触痛、发力、食欲降低等症状全部消失, 无乳房肿块, 性激素水平检测显示正常; 有效: 症状与第二性征表现有所缓解, 乳房肿块变小, 性激素水平下降但未恢复至正常水平; 无效: 临床症状、第二性征表现、乳房肿块无明显改变, 甚至加重, 性激素水平无显著变化。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组临床总有效率为 96.15%, 对照组为 80.77%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	52	24(46.15)	26(50.00)	2(3.85)	50(96.15)
对照组	52	16(30.77)	26(50.00)	10(19.23)	42(80.77)
χ^2 值					6.029
P 值					0.028

4.3 2 组治疗前后性激素水平比较 见表 2。治疗前, 2 组性激素水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 LH、 E_2 、FSH 水平均较治疗前下降($P < 0.05$), 观察组 LH、 E_2 、FSH 水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LH(IU/L)		$\text{E}_2(\text{pg/mL})$		FSH(IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	5.84 $\pm$ 1.52	2.13 $\pm$ 0.53 ^①	28.74 $\pm$ 4.68	15.26 $\pm$ 3.81 ^①	5.64 $\pm$ 1.43	1.85 $\pm$ 0.47 ^①
对照组	52	5.73 $\pm$ 1.65	3.04 $\pm$ 0.82 ^①	29.26 $\pm$ 5.34	19.74 $\pm$ 4.82 ^①	5.78 $\pm$ 1.55	2.76 $\pm$ 0.63 ^①
t 值		0.354	-6.721	-0.528	-5.258	-0.479	-8.349
P 值		0.724	<0.001	0.599	<0.001	0.633	<0.001

注: ①本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后第二性征情况比较 见表 3。治疗前, 2 组第二性征情况比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组子宫容积、卵巢容积、卵泡直径均较治疗前下降($P < 0.05$), 观察组子宫容积、卵巢容积、卵泡直径均低于对照组($P < 0.05$)。

4.5 2 组治疗前后实验室指标比较 见表 4。治疗

前, 2 组血清 N-MID、IGFBP-3、P1NP 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组血清 N-MID、IGFBP-3、P1NP 水平均较治疗前下降($P < 0.05$), 观察组 N-MID、IGFBP-3、P1NP 水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后第二性征情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	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
观察组	52	4.15 ± 1.26	2.15 ± 0.52 ^①	2.26 ± 0.45	1.28 ± 0.33 ^①	6.72 ± 1.55	3.46 ± 0.92 ^①
对照组	52	4.26 ± 1.11	2.83 ± 0.68 ^①	2.34 ± 0.52	1.61 ± 0.42 ^①	6.62 ± 1.47	4.38 ± 1.02 ^①
t值		-0.472	-5.728	-0.839	-4.455	0.338	-4.830
P值		0.638	<0.001	0.403	<0.001	0.736	<0.001

注: ①本组治疗前比较, $P < 0.05$ 表4 2组治疗前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	N-MID($\mu\text{g/L}$)		IGFBP-3(ng/mL)		P1NP($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	105.74 ± 25.34	48.34 ± 10.57 ^①	6.21 ± 1.45	4.12 ± 0.95 ^①	783.54 ± 152.33	523.74 ± 128.55 ^①
对照组	52	101.84 ± 20.82	62.84 ± 12.82 ^①	6.14 ± 1.38	4.92 ± 1.02 ^①	766.62 ± 145.67	604.82 ± 162.57 ^①
t值		0.858	-6.293	0.252	-4.139	0.579	-2.821
P值		0.393	<0.001	0.801	<0.001	0.564	0.006

注: ①本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.6 2组不良反应发生率比较 观察组不良反应发生率为11.54%, 其中恶心呕吐2例、食欲减退2例、皮疹1例、轻度肝功能异常1例; 对照组不良反应发生率为9.62%, 其中恶心呕吐3例、食欲减退1例、皮疹1例。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.081$, $P = 0.775$)。

5 讨论

儿童性早熟主要为中枢性性早熟, 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并释放性激素从而出现性早熟现象。临床研究表明, 中枢性性早熟发生机制复杂, 是饮食结构、生活环境、作息方式等诸多因素综合作用的结果; 且由于女性性腺更易受外界因素刺激, 因此性早熟多发于女孩^[9]。与正常儿童相比, 性早熟患儿发育年龄提前、骨骼生长加快、骨骺融合提前、生长期缩短; 一方面影响其成年后身材, 且性激素异常可能增加肿瘤发生风险, 另一方面性征过早出现会导致未成熟孩子心理障碍, 产生性格压抑, 不利于日后心理健康^[10]。

醋酸亮丙瑞林微球是一种 GnRH 类似物, 可竞争性结合 GnRH 受体, 且与受体结合的亲和力是 GnRH 的百倍, 因而可持续占用 GnRH 受体并移入细胞内, 使得细胞膜表面受体缺乏, 引发垂体脱敏, 从而抑制性激素节律性分泌, 达到控制性发育、延迟骨骼成熟的治疗目的^[11]。但由于该类药物治疗剂量

大、价格高, 且注射用药时患儿依从性欠佳。肾脏阴阳失调是引起性早熟的根本, 中医治疗阴虚火旺证重在滋阴补肾, 以平衡肾之阴阳^[12]。本研究自拟滋阴泻火方治疗阴虚火旺型性早熟女童, 结果发现, 观察组临床总有效率高于对照组, 说明滋阴泻火方联合 GnRHa 治疗中枢性性早熟疗效显著, 可有效缓解患儿临床症状和体征。本研究滋阴泻火方中北柴胡和解表里, 玄参凉血滋阴, 炙龟甲滋阴潜阳, 郁金行气化瘀, 焦栀子、紫草解毒透疹, 延胡索活血利气, 知母生津润燥, 黄柏泻火除蒸, 茯苓健脾宁心, 夏枯草清火; 诸药共奏滋阴降火、清热散结之效。

研究表明, 下丘脑-垂体-卵巢轴提早发动是女童性早熟的主要因素^[13]; 此时, 下丘脑以脉冲形式分泌释放 GnRH, 引起垂体前叶分泌 LH 和 FSH 水平升高, 并在 LH、FSH 的协同作用下, 卵巢开始分泌 E₂、黄体酮等性激素, 继而导致性器官发育, 卵泡趋向成熟, 卵巢、子宫容积增大, 第二性征提前出现。因此, 有效抑制性激素分泌, 延缓生殖器官成熟是临床性早熟干预重点。本研究结果显示, 观察组治疗后 LH、E₂、FSH 水平, 子宫容积、卵巢容积、卵泡直径明显低于对照组, 说明滋阴泻火方与醋酸亮丙瑞林微球联合治疗可有效控制女童性激素水平, 有助于延缓患儿性腺成熟, 预防第二性征过早出现。现代药理学研究发现, 柴胡中柴胡皂苷成

分可有效调节胆碱能神经系统,由此抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴激活,有助于调节患儿的不良情绪;玄参、延胡索、茯苓等中药行气活血,可有效清除患儿体内的自由基,且各类挥发油成分具有强抗炎功效,可增强机体的免疫功能;郁金中含姜黄素,具有抗孕激素活性和收缩子宫的作用^[14-16]。醋酸亮丙瑞林微球可与 GnRH 受体结合,抑制促性腺激素释放和分泌,两者联合可进一步降低性激素水平,延缓第二性征发育。

临床研究已证实,LH、FSH 等激素不仅对性腺发育起作用,也是促进骨生长、刺激骨吸收和调节骨量的主要影响因素,若性激素水平过早或过量分泌,则骨代谢速度增强,骨生长速度提高,表现为骨代谢异常^[17]。N-MID 与 P1NP 均为常见的骨代谢检测指标,P1NP 可反映成骨细胞骨胶原合成活性;N-MID 是骨基质中重要的特异性非胶原蛋白,可用于维持正常骨矿化。另外,IGFBP-3 是一种类胰岛素生长因子结合蛋白,参与骨细胞生长、增殖与代谢的调节,且对骨形成有刺激作用^[18]。本研究结果显示,观察组治疗后血清 N-MID、IGFBP-3、P1NP 水平均低于对照组,说明滋阴泻火方联合醋酸亮丙瑞林微球治疗可有效抑制性早熟女童成骨细胞活性,有助于改善患儿机体骨质代谢水平。此外,本研究中,2 组患儿治疗期间不良反应发生情况比较无明显差异,提示加服滋阴泻火方有助于提升临床性早熟治疗效果,且安全性较高。

综上所述,采用滋阴泻火方联合醋酸亮丙瑞林微球治疗性早熟女童疗效显著,可有效抑制患儿性激素水平与成骨细胞活性,延缓第二性征出现,且治疗效果安全可靠。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 张田,何洋,万乃君. 应用注射用醋酸亮丙瑞林微球治疗的特发性中枢性性早熟女童血清胰岛素样生长因子1水平的变化及其与生长速度的关系[J]. 中国医药, 2023, 18(4): 564-568.
- [3] 张颖,何雯,马永红,等. 性早熟合剂治疗女童特发性性早熟 25 例疗效观察[J]. 中医儿科杂志, 2010, 6(5): 35-37.
- [4] 杨文庆,李淑闽,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.
- [5] 卫生部. 性早熟诊疗指南(试行)[J]. 中国社区医师, 2011, 27(3): 7.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 中国医药科技出版社, 2002: 388-390.
- [7] 汪受传,虞坚尔. 中医儿科学[M]. 9 版. 北京:中国中医药出版社, 2012: 31-39.
- [8] 吴勉华,王新月. 中医内科学[M]. 9 版. 北京:中国中医药出版社, 2012: 462-446.
- [9] 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.
- [10] LIU G, GUO J, ZHANG X, et al. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study[J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 509.
- [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 Endocr Met, 2019, 32(10): 1065-1070.
- [12] 陆超元,赵望,朱盛国,等. 500 例上海地区性早熟女童中医证型分布特点的多中心研究[J]. 中华全科医学, 2020, 18(5): 843-845.
- [13] AGUIRRE R S, EUGSTER E A. Central precocious puberty: From genetics to treatment[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32 (4): 343-354.
- [14] 林飞武,王自善,戎珍,等. 柴胡的药理作用、化学成分及开发利用研究[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(10): 202-205.
- [15] 何晓凤,张晶,张梅. 延胡索化学成分、药理活性及毒副作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(11): 97-100.
- [16] 曾欣,练美林,毛碧增. 温郁金化学成分、药理作用及病害研究进展[J]. 药物生物技术, 2017, 24(6): 554-560.
- [17] 汪文来,刘梅洁,于峥,等. 大补阴丸对去卵巢所致骨质疏松症大鼠骨组织形态计量学指标的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(1): 78-79.
- [18] 殷欣欣,崔照领,马丽静,等. IGF-2、IGFBP-3 在胎儿生长受限患者胎盘组织中的表达及其临床意义[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(3): 377-383.

(责任编辑:吴凌,郭雨驰)