DOI：10. 13288/j. 11-2166/r. 2024. 16. 008

临床研究

玄地滋阴合剂治疗中枢性性早熟阴虚火旺证女童199例前瞻性队列研究

王文沁，林雅婷，袁琳，和婧伟，韩兴绘，汪永红，俞建，严卫丽，孙雯✉

复旦大学附属儿科医院，上海市闵行区万源路399号，201102

［摘要］ **目的** 观察玄地滋阴合剂治疗女童中枢性性早熟（CPP）阴虚火旺证的临床疗效和安全性，并分析身体质量指数（BMI）对疗效的影响。**方法** 纳入236例CPP阴虚火旺证女童，均给予玄地滋阴合剂口服治疗，每次30 ml，每天2次，共治疗6个月。治疗前后检测患儿体重、身高、骨龄，计算BMI和BMI标准化值（BMI Z值）、骨龄与实际年龄差值；B超检测子宫卵巢大小，计算子宫容积（$V_{子宫}$）、双侧卵巢容积（$V_{左卵巢}$，$V_{右卵巢}$）、双侧最大卵泡直径（$r_{左卵泡}$及$r_{右卵泡}$）；检测血清性激素水平，包括促卵泡激素（FSH）、促黄体生成素（LH）、泌乳素（PRL）、雌二醇（E_2）、睾酮（T），并进行中医证候评分。采用多元线性回归分析骨龄与实际年龄差值、子宫容积变化的影响因素。患儿根据基线BMI分为正常体重组及超重/肥胖组两组，比较两组患儿治疗前后骨龄、骨龄与实际年龄差值、$V_{子宫}$及BMI Z值。**结果** 最终199例患儿进入统计分析，与治疗前比较，治疗后患儿骨龄、BMI及BMI Z值增大，骨龄与实际年龄差值、中医证候积分、$V_{子宫}$、$V_{左卵巢}$、$V_{右卵巢}$、$r_{左卵泡}$、$r_{右卵泡}$减小，血清FSH、LH、E_2、T水平下降（$P<0.05$或$P<0.01$）。骨龄与实际年龄差值变化与LH、$V_{子宫}$呈负相关（$P<0.05$），子宫容积变化与LH呈正相关（$P<0.01$）。治疗前后组间比较，正常体重组（100例）患儿骨龄、骨龄与实际年龄差值、BMI Z值明显小于超重/肥胖组（99例）（$P<0.01$）。与本组治疗前比较，两组患儿骨龄增大，骨龄与实际年龄差值、$V_{子宫}$缩小（$P<0.01$）。进一步对两组患儿Δ骨龄与实际年龄差值、$\Delta V_{子宫}$比较（Δ=治疗后值-治疗前值），差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 玄地滋阴合剂治疗CPP阴虚火旺证女童可降低患儿骨龄、性激素水平，减小卵巢和子宫体积，改善临床症状，对超重/肥胖儿童效果亦佳，对CPP女童骨龄的抑制作用不受BMI影响，且安全性好。

［关键词］ 中枢性性早熟；女童；阴虚火旺证；玄地滋阴合剂；肥胖；骨龄；性激素；身体质量指数

下丘脑-垂体-性腺（hypothalamic-pituitary-gonadal，HPG）轴的提前启动会导致儿童青春期提前即中枢性性早熟（central precocious puberty，CPP）的发生，临床主要表现为第二性征的提前出现，女童多伴有骨龄提前、子宫卵巢容积及卵泡直径增大以及性激素水平升高[1]。CPP可引起骨骺过早闭合，从而导致成人后身材矮小，并增加成年后罹患糖尿病、乳腺癌和高血压病的风险[2]。近年来由于生活方式和饮食习惯的改变，性早熟的患病率及检出率逐年升高[3]。研究[4]表明，过度肥胖及高脂饮食可能会加速CPP的发生，在女童中尤为明显。

本团队临床发现，性早熟患儿性征发育提前的同时多伴有五心烦热、口渴、烦躁易怒、盗汗、便秘、舌质红、颧红等表现，辨证属肾阴虚、相火旺。滋阴泻火中药治疗可明显改善患儿的阴虚火旺征象，同时可抑制HPG轴的提前启动及其所造成的性征发育、性腺增大（子宫、卵巢）及骨龄超前等[5]。玄地滋阴合剂由六味地黄丸化裁而来，经30余年的临床实践显示了肯定的疗效[6]。本研究采用前瞻性队列研究方法，观察玄地滋阴合剂对CPP阴虚火旺证女童骨龄、性激素、性腺的影响，并进一步分析其对体重正常和超重/肥胖患儿的疗

基金项目：全国中医药创新骨干人才培训项目（国中医药人教函〔2019〕128号）

✉ 通讯作者：sunwenhere@163. com

效差异，探讨可能影响骨龄与实际年龄差值的因素，为其临床应用提供依据。本研究实施方案已经过复旦大学附属儿科医院伦理委员会批准（伦理批复书编号：复儿伦审〔2020〕413号），并在Clinical Trial网站完成注册（注册号：NCT04665713）。

1 临床资料

1.1 诊断标准

女童CPP西医诊断标准参考中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组制定的《中枢性性早熟诊断与治疗共识（2015）》[7] 拟定，均符合以下标准：1）女童8岁前出现乳房发育；2）盆腔B超检查显示子宫长度＞3.2 cm，卵巢容积1~3 ml，并可见多个直径≥4 mm的卵泡；3）HPG轴启动：促黄体生成素（LH）基础值＞0.2 U/L，若LH基础值＜0.2 U/L，需结合临床分析，必要时进行激发试验，LH峰值≥5.0 U/L且LH峰值/促卵泡激素（FSH）≥0.6；4）骨龄超前。

中医诊断及辨证标准根据中华中医药学会《中医儿科常见病诊疗指南》[8] 拟定，阴虚火旺证为主证，肝郁化火、痰湿内蕴为兼证。辨证要点如下：1）阴虚火旺证：患儿提前出现性征发育表现，同时可伴有乳房胀痛、便秘、盗汗、怕热、盗汗、大便干结、五心烦热、寐少或喜荤少素、舌红或舌尖红、苔薄黄或少苔、脉细数。2）阴虚火旺兼痰湿内蕴证：患儿提前出现性征发育及阴虚火旺证表现，同时可伴有多食肥甘、形体肥胖、口中黏腻、口臭、舌红、苔厚腻或苔黄腻、脉细数。3）阴虚火旺兼肝郁化火证：患儿提前出现性征发育及阴虚火旺证表现，同时可伴有烦躁易怒、口苦咽干、目赤胀痛、胸胁胀闷不舒、舌红、苔黄、脉弦。

1.2 纳入标准

1）符合上述西医诊断及中医诊断及辨证标准；2）年龄5~9岁；3）骨龄不超过实际年龄3岁；4）监护人知晓研究内容并签署知情同意书；5）父母及家族中无异常体重、身高者，无器质性疾病，未曾服用对性腺轴或肥胖有影响的药物；6）无内分泌及遗传代谢性疾病引起的继发性肥胖，未通过生活方式进行干预治疗肥胖。

1.3 排除标准

1）先天性甲状腺功能减低症伴发性早熟、不完全性性早熟等；2）合并中枢性肿瘤性病变、罕见综合征、严重的心肝肾等疾病及其他慢性疾病（如肺结核、支气管哮喘、风湿病等）；3）合并感染。

1.4 剔除和脱落标准

1）未按要求服药，中途停药或自行服用其他药物，无法评估本研究疗效；2）服药期间发生严重不良反应；3）中途放弃治疗、未能按时复诊或失访。

1.5 一般资料

样本量计算：根据预实验结果，身体质量指数[9]（body mass index，BMI）Z值标准差σ_x为1.22，骨龄与实际年龄差值的标准差σ_y为0.77；两者的回归系数λ为0.152；α为0.05，β为0.9。使用PASS15.0软件采用如下公式计算线性回归样本量[10]：

$$n = \left[\frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})\sqrt{\sigma_y^2 - \lambda_1^2\sigma_x^2}}{\lambda_1\sigma_x} \right]^2$$

最后算得样本数为173例，按照10%的脱失率进行考虑样本数应为192例。

收集2020年12月1日至2022年11月30日在复旦大学附属儿科医院中医科门诊就诊的CPP女童236例，平均年龄（7.97±0.79）岁，平均病程（3.40±3.21）年，平均身高（1.31±0.06）m，平均体重（32.71±6.49）kg；其中阴虚火旺证141例（59.74%），阴虚火旺兼痰湿内蕴证77例（32.63%），阴虚火旺兼肝郁化火证18例（7.63%）。纳入的236例患儿治疗过程中共脱落37例（其中未能按要求服药21例，失访16例），至研究结束时共有199例被纳入统计分析。根据《中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准》[11] 中BMI界值点标准进行分组，BMI在百分位数为5%（P_5）至85%（P_{85}）范围内为正常，BMI＞P_{85}为超重/肥胖。正常体重组100例，肥胖/超重组99例。表1示，两组患儿平均年龄、平均病程差异无统计学意义（P＞0.05），超重/肥胖组患儿平均身高、体重均高于正常体重组，肥胖/超重组中阴虚火旺兼痰湿内蕴证占比较正常体重组多（P＜0.05或P＜0.01）。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患儿给予玄地滋阴合剂口服，组成：生地黄15 g，玄参9 g，牡丹皮9 g，泽泻9 g，知母12 g，黄柏12 g，炙龟甲6 g，炙甘草5 g。每毫升含生药1.39 g，每瓶200 ml，上海药物系统编号：Z05170908，上海炼糖药业有限公司生产，批号：20200212。每次30 ml，每天2次，每3个月为1个

表1 两组中枢性性早熟阴虚火旺证女童一般资料比较

Table 1 Comparison of the general information of girls with central precocious puberty of *yin* deficiency and fire exuberance syndrome in the two groups

组别	例数	平均年龄/岁，$\bar{x}\pm s$	平均病程/年，$\bar{x}\pm s$	平均身高/m，$\bar{x}\pm s$	平均体重/kg，$\bar{x}\pm s$	中医辨证/例（%）		
						阴虚火旺证	阴虚火旺兼痰湿内蕴证	阴虚火旺兼肝郁化火证
正常体重组	100	7.97±0.68	3.04±3.00	1.30±0.07	26.57±3.17	69（69.00）	24（24.00）	7（7.00）
超重/肥胖组	99	7.94±0.72	3.77±3.84	1.33±0.06	34.88±5.67	52（52.52）	39（39.40）	8（8.08）
t/x^2值		0.131	−1.479	−3.564	−12.780	6.022		
*P*值		0.896	0.070	<0.001	<0.001	0.049		

疗程，共观察2个疗程。

2.2 观察指标及方法

所有患儿在服药前（治疗前）和治疗6个月结束时（治疗后）接受检查。

2.2.1 身高和体重测量 要求为同一测量时间、同一体重计/身高计和同一医生进行操作。1）体重测量：将电子体重计（臻贝医疗器械有限公司，型号：YX-1012）平放于地面，校正体重计读数，嘱患儿排空大小便，着单衣裤，赤足自然站立于电子体重计踏板中央，记录数据，单位为kg，精确到0.1。2）身高测量：将机械式的身高计（臻贝医疗器械有限公司，型号QL-1100）水平放于平坦的地面上，校正身高计读数，嘱患儿赤足站立在身高计底板上，背向立柱站立，水平压板与头部接触，松紧要适度，读取数据以cm为单位，精确到0.1。3）计算BMI[9]，BMI=体重/身高^2，为了实现BMI值在年龄的连贯性和筛查标准的一致性，根据《中国2~18岁儿童青少年超重和肥胖筛查体重指数界值点的研究》[12]将BMI值标准化得到BMI Z值。

2.2.2 骨龄评估 拍摄左手正位片，根据G-P图谱法[13]判读骨龄。患儿实际年龄由初诊当日根据身份证信息计算，均由双人核对后录入数据，计算骨龄与实际年龄差值。

2.2.3 测量子宫、卵巢容积及最大卵泡直径 采用迈瑞全数字便携式超声诊断系统DP-20进行检测，由同一超声医生为患儿测量子宫、双侧卵巢及双侧卵泡的大小和形态。计算子宫容积及双侧卵巢容积：容积（V）=（π/6）×纵径×前后径×横径，单位ml，分别记为$V_{子宫}$、$V_{左卵巢}$、$V_{右卵巢}$；双侧卵巢内最大卵泡直径记为$r_{左卵泡}$、$r_{右卵泡}$，单位为mm。

2.2.4 血清性激素水平检测 所有患儿均晨起空腹采集静脉血检测血清性激素5项水平，包括FSH、LH、泌乳素（PRL）、雌二醇（E_2）、睾酮（T），应用深圳迈瑞化学发光免疫分析仪CL-2000i及其配套试剂盒（批号：203586）进行测定。

2.2.5 中医证候积分 根据《中医儿科常见病诊疗指南》[8]及临床经验，筛选出CPP女童常见的12项中医症状，包括怕热、口渴、面部升火、五心烦热、喜肥甘、烦躁易怒、目赤胀痛、乳房胀痛、便秘、盗汗、口臭、舌红，按照有、好转、无分别计为2、1、0分，相加求得证候积分，得分越高代表患儿阴虚火旺症状越明显。

2.2.6 安全性观察 治疗前后检测患儿肝肾功能，治疗期间观察并记录不良反应及不良事件的发生情况。

2.2.7 相关性分析 采用多元线性回归分析。1）骨龄与实际年龄差值变化影响因素分析：设因变量为骨龄与实际年龄差值，将BMI Z值、性激素（FSH、LH、E_2、PRL、T）水平、子宫卵巢容积（$V_{子宫}$、$V_{左卵巢}$、$V_{右卵巢}$）及最大卵泡直径（$r_{左卵泡}$、$r_{右卵泡}$）作为自变量。2）子宫容积变化影响因素分析：设因变量为子宫容积变化，将BMI Z值、性激素（FSH、LH、E_2、PRL、T）水平、卵巢容积（$V_{左卵巢}$、$V_{右卵巢}$）及最大卵泡直径（$r_{左卵泡}$、$r_{右卵泡}$）作为自变量。采用线性回归分析因变量与自变量的相关性，先进行单因素分析，将$P<0.2$作为纳入多因素分析的前提，结合临床意义，筛选自变量进行多因素分析。

2.3 统计学方法

所有数据资料使用ACCESS建库，由两人独立双遍录入计算机，并由程序进行对比核查，核查后数据库妥善保存。采用SPSS 25.0统计软件进行分析，符合正态分布计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，方差齐用t检验，方差不齐用t'检验；不符合正态分布用中位数（四分位数）［M（P_{25}，P_{75}）］表示，采用非参数秩和检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 199例患儿治疗前后骨龄、BMI及中医证候积分比较

表2示，与治疗前比较，治疗后患儿骨龄增大，骨龄与实际年龄差值减小，BMI及BMI Z值均增大，中医证候积分减少，差异均具有统计学意义（$P<0.01$）。

3.2 199例患儿治疗前后子宫卵巢容积及最大卵泡直径比较

表3示，与治疗前比较，患儿治疗后$V_{子宫}$、$V_{左卵巢}$、$V_{右卵巢}$、$r_{左卵泡}$及$r_{右卵泡}$均明显减小（$P<0.05$或$P<0.01$）。

3.3 199例患儿治疗前后性激素水平比较

表4示，与治疗前比较，治疗后患儿血清FSH、LH、E_2、T水平均明显降低（$P<0.01$），血清PRL水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3.4 199例患儿骨龄与实际年龄差值变化影响因素分析结果

表5示，单因素分析结果显示，骨龄与实际年龄差值变化与$V_{子宫}$、$V_{左卵巢}$、$V_{右卵巢}$、LH呈负相关（$P<0.05$）。将$P<0.2$的自变量结合临床意义，纳入多因素分析，结果显示骨龄与实际年龄差值变化与BMI Z值无相关性（$P>0.05$），与LH、$V_{子宫}$及$V_{左卵巢}$呈负相关（$P<0.05$）。

3.5 199例患儿子宫容积变化影响因素分析结果

表6示，单因素分析结果显示，子宫容积变化与LH呈正相关（$P<0.01$）。将$P<0.2$的自变量结合临床意义，纳入多因素分析，结果表明子宫容积变化与LH呈正相关（$P<0.01$）。

3.6 两组患儿治疗前后骨龄、骨龄与实际年龄差值、$V_{子宫}$及BMI Z值比较

表7、表8示，与本组治疗前比较，两组患儿骨龄增大，骨龄与实际年龄差值、$V_{子宫}$明显缩小

表2 199例中枢性性早熟阴虚火旺证女童治疗前后骨龄、BMI及中医证候积分比较

Table 2 Comparison of bone age，BMI and traditional Chinese medicine syndrome scores before and after treatment in 199 girls with central precocious puberty of *yin* deficiency and fire exuberance syndrome （$\bar{x}\pm s$）

时间	例数	骨龄/年	骨龄与实际年龄差值/年	BMI /kg·m^{-2}	BMI Z值	中医证候积分/分
治疗前	199	8.84±1.01	0.89±0.87	17.54±2.49	1.17±1.12	15.09±2.14
治疗后	199	9.09±1.09	0.60±0.95	17.73±2.41	1.28±1.04	10.12±3.43
*t*值		−6.220	6.12	−2.464	−2.925	17.342
*P*值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：BMI，身体质量指数；BMI Z值，身体质量指数标准化值。

表3 199例中枢性性早熟阴虚火旺证女童治疗前后子宫卵巢容积、最大卵泡直径比较

Table 3 Comparison of uterine ovarian volume and maximum follicle diameter before and after treatment in 199 girls with central precocious puberty of *yin* deficiency and fire exuberance syndrome （$\bar{x}\pm s$）

时间	例数	$V_{子宫}$/ml	$V_{左卵巢}$/ml	$V_{右卵巢}$/ml	$r_{左卵泡}$/mm	$r_{右卵泡}$/mm
治疗前	199	2.36±1.56	2.23±1.12	2.25±1.12	3.74±1.64	3.71±1.29
治疗后	199	1.62±0.87	1.78±0.76	1.84±0.90	3.42±1.08	3.47±1.20
*t*值		8.656	6.090	5.121	2.500	2.119
*P*值		<0.001	<0.001	<0.001	0.013	0.035

注：$V_{子宫}$，子宫容积；$V_{左卵巢}$，左侧卵巢容积；$V_{右卵巢}$，右侧卵巢容积；$r_{左卵泡}$，左侧最大卵泡直径；$r_{右卵泡}$，右侧最大卵泡直径。

表4 199例中枢性性早熟阴虚火旺证女童治疗前后性激素水平比较

Table 4 Comparison of sex hormone levels before and after treatment in 199 girls with central precocious puberty of *yin* deficiency and fire exuberance syndrome ［*M*（P_{25}，P_{75}）］

时间	例数	FSH/U·L^{-1}	LH /U·L^{-1}	E_2/pmol·L^{-1}	PRL/mIU·L^{-1}	T /nmol·L^{-1}
治疗前	199	2.91（2.12，3.97）	0.37（0.27，0.68）	62.50（34.85，102.25）	156.09（117.45，214.58）	0.35（0，0.76）
治疗后	199	2.56（1.79，3.64）	0.32（0.19，0.39）	40.50（11.25，78.14）	152.86（118.87，152.86）	0.05（0，0.52）
*z*值		−3.115	−4.329	−4.092	−1.297	−5.592
*P*值		0.002	<0.001	<0.001	0.195	<0.001

注：FSH，促卵泡激素；LH，促黄体生成素；E_2，雌二醇；PRL，泌乳素；T，睾酮。

表5 199例中枢性性早熟阴虚火旺证女童骨龄与实际年龄差值变化影响因素的单因素及多因素线性回归分析结果

Table 5 Results of single-factor and multi-factor linear regression analyses of the factors affecting the difference between bone age and actual age in 199 girls with central precocious puberty of *yin* deficiency and fire exuberance syndrome

自变量	单因素分析		多因素分析	
	OR（95%*CI*）	*P*值	OR（95%*CI*）	*P*值
BMI Z值	0.101（-0.200，0.123）	0.156	0.074（-0.037，0.112）	0.322
$V_{子宫}$	-0.242（-0.248，-0.069）	0.001	-0.158（-1.745，0.083）	0.013
$V_{左卵巢}$	-0.178（-0.239，-0.029）	0.012	-0.537（-0.271，-0.040）	0.017
$r_{左卵泡}$	-0.115（-0.135，0.014）	0.109	—	—
$V_{右卵巢}$	-0.155（0.185，-0.009）	0.032	-0.044（-0.159，0.104）	0.676
$r_{右卵泡}$	-0.902（-0.111，-0.025）	0.212	—	—
FSH	-0.310（-0.700，0.045）	0.671	—	—
LH	-0.230（-0.477，-0.120）	0.001	-0.291（-0.500，-0.090）	0.024
E_2	-0.021（-0.002，0.001）	0.768	—	—
PRL	-0.113（-0.001，0）	0.115	-0.134（-0.001，0）	0.061
T	-0.034（-0.265，0.163）	0.638	—	—

注：BMI Z值，身体质量指数标准化值；$V_{子宫}$，子宫容积；$V_{左卵巢}$，左侧卵巢容积；$r_{左卵泡}$，左侧最大卵泡直径；$V_{右卵巢}$，右侧卵巢容积；$r_{右卵泡}$，右侧最大卵泡直径；FSH，促卵泡激素；LH，促黄体生成素；E_2，雌二醇；PRL，泌乳素；T，睾酮；—，未检测。

表6 199例中枢性性早熟阴虚火旺证女童子宫容积变化影响因素的单因素及多因素线性回归分析结果

Table 6 Results of single-factor and multi-factor linear regression analyses of the factors affecting the change in uterine volume in 199 girls with central precocious puberty of *yin* deficiency and fire exuberance syndrome

自变量	单因素分析		多因素分析	
	OR（95%*CI*）	*P*值	OR（95%*CI*）	*P*值
BMI Z值	0.037（-0.112，0.191）	0.606	—	—
$V_{左卵巢}$	0.089（-0.084，0.361）	0.221	—	—
$r_{左卵泡}$	-0.027（-0.188，0.128）	0.376	—	—
$V_{右卵巢}$	-0.063（-0.270，0.105）	0.387	—	—
$r_{右卵泡}$	-0.037（-0.179，0.105）	0.609	—	—
FSH	0.123（-0.016，0.224）	0.089	0.005（-0.124，0.133）	0.068
LH	0.288（0.405，1.139）	<0.001	0.286（0.261，1.172）	<0.001
E_2	-0.072（-0.005，0.002）	0.323	—	—
PRL	0.121（0，0.003）	0.095	0.126（0，0.003）	0.072
T	0.036（-0.334，0.561）	0.618	—	—

注：BMI Z值，身体质量指数标准化值；$V_{子宫}$，子宫容积；$V_{左卵巢}$，左侧卵巢容积；$r_{左卵泡}$，左侧最大卵泡直径；$V_{右卵巢}$，右侧卵巢容积；$r_{右卵泡}$，右侧最大卵泡直径；FSH，促卵泡激素；LH，促黄体生成素；E_2，雌二醇；PRL，泌乳素；T，睾酮；—，未检测。。

表7 两组中枢性性早熟阴虚火旺证女童骨龄、骨龄与实际年龄差值比较

Table 7 Comparison of bone age，difference between bone age and actual age between the two groups of girls with central precocious puberty of *yin* deficiency and fire exuberance syndrome （$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	骨龄/岁		*t*值	*P*值	骨龄与实际年龄差值/岁		*t*值	*P*值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
正常体重组	100	8.56±1.09	9.37±1.18	-13.31	<0.001	0.60±0.93	0.41±1.06	3.143	<0.001
超重/肥胖组	99	9.11±0.83	9.81±0.95	-13.05	<0.001	1.17±0.70	0.86±0.76	5.742	0.001
*t*值		-4.018	-2.885			-4.832	-3.443		
*P*值		<0.001	<0.001			<0.001	<0.001		

（*P*<0.01）。治疗前后超重/肥胖组BMI Z值差异无统计学意义（*P*>0.05），正常体重组治疗后BMI Z值高于本组治疗前（*P*<0.01）。治疗前后组间比较，超重/肥胖组患儿骨龄、骨龄与实际年龄差值及BMI Z值显著高于正常体重组（*P*<0.01），而$V_{子宫}$差异均无统计学意义（*P*>0.05）。由于治疗前两组患儿骨龄与实际年龄差值、$V_{子宫}$基线不平，进一步对两组患儿治疗前后变化值进行了比较，即Δ=

表 8　两组中枢性性早熟阴虚火旺证女童子宫容积及 BMI Z 值比较

Table 8　Comparison of vuterus volume and BMI Z scores between the two groups of girls with central precocious puberty of *yin* deficiency and fire exuberance syndrome　（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	$V_{子宫}$/ml		t 值	P 值	BMI Z 值		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
正常体重组	100	2. 36±1. 54	1. 62±0. 84	−0. 51	<0. 001	0. 25±0. 64	0. 53±0. 67	−5. 650	<0. 001
超重/肥胖组	99	2. 36±1. 60	1. 63±0. 88	−0. 48	<0. 001	2. 10±0. 63	2. 04±0. 77	1. 063	0. 290
t 值		−0. 003	0. 070			−20. 347	−14. 634		
P 值		0. 997	0. 994			<0. 001	<0. 001		

注：$V_{子宫}$，子宫容积；BMI Z 值，身体质量指数标准化值。

治疗后值-治疗前值。表 9 示，两组患儿 Δ 骨龄与实际年龄差值、$\Delta V_{子宫}$差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 9　两组中枢性性早熟阴虚火旺证女童 Δ 骨龄与实际年龄差值、$\Delta V_{子宫}$比较

Table 9　Comparison of Δdifference between bone age and actual age，ΔVuterus and BMI Z scores between the two groups of girls with central precocious puberty of *yin* deficiency and fire exuberance syndrome　（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	Δ 骨龄与实际年龄差值/岁	$\Delta V_{子宫}$/ml
正常体重组	100	−0. 19±0. 60	−0. 74±1. 14
超重/肥胖组	99	−0. 31±0. 52	−0. 73±1. 23
t 值		−1. 417	0. 043
P 值		0. 158	0. 966

注：Δ 为治疗后值-治疗前值；$V_{子宫}$，子宫容积。

3. 7　患儿安全性观察结果

研究过程中未发生肝肾功能异常及不良事件。

4　讨论

《素问·上古天真论篇》曰："女子……二七而天癸至，任脉通，太冲脉盛，月事以时下。"肾中精气充盈到一定程度就会产生"天癸"，促进人体生殖器官成熟并维持生殖功能。天癸早至的内因是先天遗传了父母的阴虚内热体质；外因与过食膏粱厚味、血肉有情之品，或长期接触或食用补品等有关。如今儿童的营养状况普遍提高，营养过剩可导致肾元精气过早充盛，即相火早旺。因此纠正"肾阴虚、相火旺"阴阳的失衡可有效控制发育进程。玄地滋阴合剂方中生地黄、玄参滋肾阴降虚火；知母、黄柏相须为用，知母甘寒，滋肾阴清虚热，黄柏苦寒，泻虚火坚真阴，两药合用增强滋阴泻火之功。黄柏中的有效成分槲皮素可抑制卵巢细胞增殖和卵巢类固醇及肽激素的释放，知母、黄柏可能对糖尿病、高脂血症和炎症性疾病等有治疗作用[14]。炙龟甲滋阴清热，牡丹皮、泽泻清泻肝肾之火，炙甘草调和诸药。诸药合用，可有效泻火而不伤阴。

近年来研究显示，肥胖增加了女童青春期提前的比率[15]。在肥胖状态下，营养和代谢信号影响了青春期发育的中枢神经系统，刺激下丘脑弓状核内的 kisspeptin 神经元，导致青春期提前[16]。促性腺激素释放激素激动剂（GnRHa）是治疗特发性性早熟公认的药物，可有效控制性征及骨龄[17]。然而临床使用 GnRHa 治疗用药指征标准较高，单纯 GnRHa 治疗可能会增加多囊卵巢综合征及肥胖、脂代谢异常的发生率[18-19]，联合使用生长激素会增加血糖代谢及甲状腺激素代谢相关疾病风险[20]。本研究结果显示，玄地滋阴合剂治疗 6 个月后，199 例患儿阴虚火旺中医证候改善，骨龄增速减缓，性激素水平下降，卵巢子宫体积及最大卵泡直径减小，证明其临床疗效肯定。

为了探讨影响骨龄增速及子宫发育效果的因素，本研究进行了相关性分析。结果显示，骨龄与实际年龄差值与 BMI Z 值无相关性，说明肥胖程度对玄地滋阴合剂治疗性早熟疗效无明显影响，因此临床医生在治疗过程中无须根据患儿体重进行剂量调整。LH 由垂体分泌，LH 越高则性发育程度越高，单一基础 LH 值可以诊断大多数的 CPP[21]。骨龄与实际年龄差值变化与 LH、$V_{子宫}$及$V_{左卵巢}$呈负相关，提示玄地滋阴合剂可能对治疗 LH 较低的 CPP 患儿疗效更好。值得注意的是，有研究发现肥胖女童的 LH 峰值低于正常体重女童[22]，肥胖儿童容易出现瘦素抵抗，瘦素信号的反馈调节减弱，从而减少 LH 分泌[23]，子宫和卵巢容积与 LH 呈正相关[24]。上述研究提示肥胖会一定程度上掩盖 LH 的表达，由于人为测量误差以及青春前期子宫容积个人差异较大等因素，单一子宫或卵巢容积并不具有诊断意义，临床用药时可以参照 LH 调整药物剂量。

本研究还发现，超重/肥胖组患儿较正常体重组患儿的骨龄提前更多、身高更高、体重更大，这

与既往研究[25]结果相一致，说明肥胖加速了骨龄提前。同时身高的快速增长也反作用于骨龄促使其加速成熟[26]。两组患儿治疗前后骨龄均有不同程度增长，但骨龄与实际年龄差值、$V_{子宫}$缩小。两组Δ骨龄与实际年龄差值和$\Delta V_{子宫}$无明显差异，再一次证明肥胖程度并不是影响玄地滋阴合剂疗效的因素。治疗后，所有患儿的BMI Z值显著增加，但超重/肥胖组患儿中无明显变化，与既往类似研究[27]结果一致，其原因可能是在治疗期间，超重/肥胖组患儿更易意识到自身的肥胖问题，并采取相应措施（如改善饮食习惯、调整睡眠模式和增加运动等）以实现体重控制。

综上所述，玄地滋阴合剂治疗CPP阴虚火旺证女童，可降低患儿骨龄、性激素水平，减小卵巢和子宫体积，改善临床症状，对超重/肥胖儿童效果亦佳，对CPP女童骨龄的抑制作用不受BMI影响，且安全性好。本研究未对患儿遗传因素及生活方式的影响进行分析，未来需要更大样本量和纳入与营养相关的数据来探索潜在因素，以便更全面地分析肥胖CPP患儿体重控制问题。

参考文献

[1]上海市中西医结合学会儿科专业委员会. 儿童性早熟中西医结合诊疗指南(2023版)[J]. 中医杂志，2024，65(5)：546-552.

[2]BRADLEY SH，LAWRENCE N，STEELE C，et al. Precocious puberty [J]. BMJ，2020，368：l6597. doi：10.1136/bmj. 16597.

[3]BRÄUNER EV，BUSCH AS，ECKERT-LIND C，et al. Trends in the incidence of central precocious puberty and normal variant puberty among children in denmark，1998 to 2017[J]. JAMA Netw Open，2020，3(10)：e2015665.

[4]CALCATERRA V，MAGENES VC，HRUBY C，et al. Links between childhood obesity，high-fat diet，and central precocious uberty [J]. Children (Basel)，2023，10(2)：241-245.

[5]孙雯，何媛媛，韩兴绘，等. 多中心随机对照评价中医药治疗特发性性早熟轻型疗效 [J]. 中华中医药杂志，2017，32(9)：4292-4295.

[6]傅美娣，蔡德培，时毓民. 中西医结合治疗女童性早熟30例[J]. 辽宁中医杂志，1997，24(5)：33-34.

[7]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]. 中华儿科杂志，2015，53(6)：412-418.

[8]中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [M]. 北京：中国中医药出版社，2012：126-133.

[9]李红娟，杨柳，张楠. 身体质量指数作为肥胖筛查标准的判别准确性评价[J]. 中国预防医学杂志，2014，15(6)：571-575.

[10]DUPONT WD，PLUMMER WD JR. Power and sample size calculations for studies involving linear regression [J]. Control Clin Trials，1998，19(6)：589-601.

[11]中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准[J]. 中华流行病学杂志，2004，25(2)：10-15.

[12]李辉，宗南，季成叶，等. 中国2～18岁儿童青少年超重和肥胖筛查体重指数界值点的研究[J]. 中华流行病杂志，2010，31(6)：616-620.

[13]张绍岩，邵伟东，杨世增，等. 中国人骨成熟度评价标准及应用：CHN计分法和骨龄标准图谱 [M]. 北京：人民体育出版社，1995：24-53.

[14]MA Y，SUN F，ZHANG E，et al. Efficacy and mechanism of nourishing yin and purging fire therapy for central precocious puberty based on meta-analysis and network pharmacology [J]. Medicine (Baltimore)，2023，102(48)：e36395.

[15]REINEHR T，ROTH CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty?[J]. Lancet Child Adolesc，2019，3(1)：44-54.

[16]VAZQUEZ MJ，TORO CA，CASTELLANO JM，et al. SIRT1 mediates obesity- and nutrient-dependent perturbation of pubertal timing by epigenetically controlling Kiss1 expression [J]. Nat Commun，2018，9(1)：4194-4207.

[17]KHADILKAR VV，MASKATI GB. Growth hormone and GnRHa combination therapy in the management of precocious puberty [J]. Indian Pediatr，2005，42(1)：57-60.

[18]CORRIPIO R，SORIANO-GUILLEN L，HERRERO FJ，et al. Changes in body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty under gonadotropin-releasing hormone analogue therapy：the Spanish registry [J]. Horm Res Paediatr，2016，86(3)：154-160.

[19]BANGALORE KRISHNA K，FUQUA JS，ROGOL AD，et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children：update by an international consortium [J]. Horm Res Paediatr，2019，91(6)：357-372.

[20]SEMINARA S，STAGI S，CANDURA L，et al. Changes of thyroid function during long-term hGH therapy in GHD children. A possible relationship with catch-up growth? [J]. Horm Metab Res，2005，37(12)：751-756.

[21]VUKOVIC R，MILENKOVIC T，SOLDATOVIC I，et al. Triptorelin stimulated luteinizing hormone concentrations for diagnosing central precocious puberty：study of diagnostic accuracy [J]. Endocrine，2022，75(3)：934-941.

[22]SAKORNYUTTHADEJ NMP, WANKANIT S, POOMTHAVORN P. Peak serum luteinising hormone cut-off during gonadotropin-releasing hormone analogue test for diagnosing central precocious puberty was lower in girls with obesity as compared with girls with normal weight [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2024, 100(4): 368-378.

[23]OBRADOVIC M, SUDER-MILOVANOVIC E, SOSKIC S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 585887. doi: 10. 3389/fendo. 2021. 585887.

[24]王伟,曹妞妞,肖雅,等. 黄体生成素基础值联合子宫体积对不同Tanner分期女童中枢性性早熟早期诊断价值的研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(2): 159-165.

[25]DE ZEGHER F, GARCIA BELTRAN C, LOPEZ-BERMEJO A, et al. Metformin for rapidly maturing girls with central adiposity: less liver fat and slower bone maturation [J]. Horm Res Paediatr, 2018, 89(2): 136-140.

[26]TOMOVA A, ROBEVA R, KUMANOV P. Influence of the body weight on the onset and progression of puberty in boys [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(7/8): 859-865.

[27]ZHU X, QIN J, XUE W, et al. The effect of GnRH analog treatment on BMI in children treated for precocious puberty: a systematic review and meta-analysis [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2024, 37(4): 297-308.

Xuandi Ziyin Mixture（玄地滋阴合剂）for Central Precocious Puberty in Girls with Syndrome of *Yin* Deficiency and Fire Exuberance: A Prospective Cohort Study

WANG Wenqin, LIN Yating, YUAN Lin, HE Jingwei, HAN Xinghui, WANG Yonghong, YU Jian, YAN Weili, SUN Wen

Childrens' Hospital of Fudan University, Shanghai, 201102

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical effectiveness and safety of *Xuandi Ziyin Mixture*（玄地滋阴合剂）for central precocious puberty (CPP) in girls with syndrome of *yin* deficiency and fire exuberance, and to analyse the effect of body mass index (BMI) on the effectiveness. **Methods** A total of 236 girls with CPP of *yin* deficiency and fire exuberance syndrome were included, and all of them were given *Xuandi Ziyin Mixture*, 30 ml each time, twice a day, for a total treatment period of 6 months. Before and after treatment, children's weight, height and bone age were measured, BMI and BMI Z-score (BMI Z) and the difference between bone age and actual age were calculated; ultrasound was used to detect uterine and ovarian sizes, and to calculate uterine volume (V_{uterus}), bilateral ovarian volume ($V_{left\ ovary}$, $V_{right\ ovary}$), and bilateral maximal follicle diameters ($r_{left\ follicle}$ and $r_{right\ follicle}$); and serum sex hormones were measured, including follicle-stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E_2), and testosterone (T), and were scored for traditional Chinese medicine (TCM) syndrome. Multiple linear regression was used to analyse the influence factors of the difference between bone age and actual age, and changes in uterine volume. The children were divided into the normal weight group and the overweight/obesity group according to baseline BMI, and the bone age, the difference between bone age and actual age, V_{uterus} and BMI Z scores before and after treatment were compared between the two groups. **Results** Finally, 199 children entered the statistical analysis. Compared with pre-treatment, the bone age, BMI and BMI Z scores of the children increased after treatment, and the difference between bone age and actual age, TCM syndrome scores, V_{uterus}, $V_{left\ ovary}$, $V_{right\ ovary}$, $r_{left\ follicle}$ and $r_{right\ follicle}$ decreased; and the levels of serum FSH, LH, E_2, and T significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). The difference between bone age and actual age was negatively correlated with LH and V_{uterus} ($P<0.05$), and changes in uterine volume were positively correlated with LH ($P<0.01$). Comparing between the groups before and after treatment, the bone age, difference between bone age and actual age, and BMI Z scores of children in the normal weight group (100 cases) were significantly smaller than those in the overweight/obesity group (99 cases) ($P<0.01$). Compared with pre-treatment, the bone age of the children in both groups increased, but the difference between bone age and actual age and V_{uterus} were significantly smaller ($P<0.01$). Further comparison of Δ bone age and actual age difference and ΔV_{uterus} (Δ = post-treatment value − pre-treatment value) between the two groups showed no statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusions** *Xuandi Ziyin Mixture* can reduce bone age, sex hormone level, ovary and uterus size, and improve clinical symptoms in girls with *yin* deficiency and fire exuberance syndrome of CPP. It is also effective in overweight/obese children, and the inhibitory effect on bone age in girls with CPP is not affected by BMI, with good safety.

Keywords central precocious puberty; girls; syndrome of *yin* deficiency and fire exuberance; *Xuandi Ziyin Mixture*（玄地滋阴合剂）; overweight and obesity; bone age; sex hormones; body mass index

（收稿日期：2024-03-25；修回日期：2024-06-10）

［编辑：叶 晨］