

中医治疗女童特发性性早熟的研究进展

周芳源, 赵鋈, 宋勤丽, 杨楚文, 芦小叶, 李嘉琦

基金项目:上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划(ZY[2021—2023]-0206-02)

作者单位:201203 上海,上海中医药大学附属曙光医院儿科(周芳源,赵鋈,宋勤丽,杨楚文,芦小叶);150000 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院内分泌一科(李嘉琦)

作者简介:周芳源(1999—),女,上海中医药大学 2022 级硕士研究生在读。研究方向:儿童内分泌疾病的诊治

通讯作者:赵鋈,E-mail:annezhao@sina.com

【摘要】近年来,随着生活水平不断提高,儿童性早熟发病率逐年上升。中医认为,性早熟与肝、脾、肾功能失调密切相关,发病机制复杂,中医药治疗性早熟效果显著。本文通过对近 5 年中医治疗女童特发性性早熟的辨治经验、临床研究与实验研究进行综述,以期对该领域进一步发展提供参考。

【关键词】特发性性早熟; 女童; 中医

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.01.005

【中图分类号】 R725.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)01-0019-04

Research progress in the treatment of idiopathic precocious puberty in girls with Chinese medicine ZHOU Fangyuan, ZHAO Jun, SONG Qinli, YANG Chuwen, LU Xiaoye, LI Jiaqi. Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

【Abstract】 In recent years, with the continuous improvement of living standards, the incidence rate of precocious puberty in children has increased year by year. In traditional Chinese medicine it is believed that precocious puberty is closely related to liver, spleen, and kidney dysfunction, with a complex pathogenesis. Traditional Chinese medicine has a significant therapeutic effect on precocious puberty. This article reviews the differentiated treatment experience, clinical research, and experimental research in the treatment of idiopathic precocious puberty in girls with traditional Chinese medicine in the past 5 years, in order to provide reference for further development in this field.

【Keywords】 Idiopathic precocious puberty; Girl; Traditional Chinese medicine

特发性性早熟(idiopathic precocious puberty, ICPP)又名体质性性早熟,女性多见,约占女童中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)的 80%以上^[1]。本病由于下丘脑对性激素的负反馈敏感性下降,促性腺素释放激素过早增加分泌导致下丘脑-垂体-性腺轴功能提前启动、性腺发育并分泌性激素,使内、外生殖器发育和第二性征呈现,即女童 7.5 岁前出现乳房发育或 10.0 岁前出现月经初潮^[1-2]。随着物质生活日益丰富,伴随营养改变、环境污染,我国性早熟发病率近年来不断上升,儿童性早熟患病率仅次于肥胖症,占内分泌疾病的第二位^[3]。目前,促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone antagonist, GnRHa)作为一线治疗药物,但其存在皮疹、头痛、少量阴道出血等不良反应^[2],

其用药安全性尚待提高。我国于 20 世纪 90 年代开始使用 GnRHa 治疗性早熟,至今已有 30 多年的临床经验^[4]。但是,因其不良反应、价格高昂等各方面原因,同时与我国的文化教育与传承有关,患儿及家属对于西药注射剂治疗性早熟的心理接受度通常不如中医药治疗的高^[5]。

1 性早熟的中医病机与辨治思路

中医在古代文献中并无性早熟这一病名,将其归为“乳疔”“月经先期”等范畴。《沈氏女科辑要笺正·经水》载:“二七经行,七七经止,言其常也,然禀赋不足,行止皆无一定之候。”提示先天禀赋不足是性早熟的潜在病机。段娟等^[6]总结古籍内容与临床经验,认为性发育源于肾,枢于脾,兴衰于精气,交错于膏脂。孙艳艳等^[7]通过研究分析认为性早熟是以

主、兼证复合证型的形式更常见,其中阴虚火旺证是主证,肝郁化火、痰湿内蕴多以兼证的形式与主证阴虚火旺证同时存在,单独的证型较少见。

叶进提出性早熟“虚在肾阴不足,实在痰热内蕴”^[8],强调固护脾胃在治疗中的重要地位。熊磊基于“肝肾同源”理论,提出“从肝论治、疏肝滋肾”^[9],认为肝和肾互根互用,虚实相连,从肝论治,灵活采用疏肝清肝柔肝养肝之法,疏其肝气、清其肝火、养其肝血以达“泻子护母”之效。刘润侠针对患儿肾阴不足、肝火偏亢的主要病机,治则以调补肝肾、滋阴潜阳、清泄相火为主^[10]。

2 中医药治疗 ICPP 的临床研究

2.1 中医内治法

2.1.1 阴虚火旺型

陆建卫^[11]研究发现滋阴泻火方(盐黄柏、盐知母、山萸肉、茯苓、玄参、生地黄、牡丹皮、仙鹤草、山药、夏枯草、泽泻、麦芽各 10 g)辅助治疗阴虚火旺证 ICPP 女童疗效确切,能明显改善患儿第二性征发育症状,降低性激素水平。徐海霞等^[12]采用随机、单盲、阳性对照的实验方法,证实滋阴泻火颗粒(生地黄、天冬各 15 g,玄参、泽泻、知母、黄柏各 9 g,生麦芽 18 g,炙甘草、醋龟甲各 6 g)可有效改善阴虚火旺证女童临床证候,降低血清性激素水平,缩小子宫容积、卵巢容积及卵泡大小,抑制骨龄的快速增长,临床疗效显著。陈佳玲^[13]研究发现经验方清相饮(柴胡、黄柏、牡丹皮、酒萸肉各 6 g,夏枯草、茯苓、生地黄、醋龟甲、泽泻、郁金、山药、陈皮、知母、浙贝母、黄芩各 10 g)可有效抑制第二性征发育,使患儿乳核缩小,甚至消失,延缓骨龄的快速增长,增加患儿的生长空间。

2.1.2 肝郁化火型

刘瑜^[14]采取随机对照的研究方法,证实柴胡疏肝散加减联合 GnRHa 能够显著改善肝郁化火型患儿激素水平,避免第二性征过早出现,效果优于 GnRHa 单一治疗。王斌等^[15]使用调肝防早方(醋柴胡、当归各 12 g,川芎、荆芥、甘草各 6 g,白芍、菝葜、麸炒白术、益母草、牡丹皮各 10 g,茯苓 15 g,夏枯草 8 g)干预治疗 ICPP 女童,发现该方可减缓乳房发育,降低激素及胰岛素样生长因子-1 水平,减小子宫体积、卵巢体积及最大卵泡直径。陈林睿^[16]分别予自拟养阴疏肝散结方(知母、生地、醋鳖甲各 10 g,黄柏、柴胡、麸炒枳壳、醋香附、白芍各 6 g,橘核、夏枯草各 9 g,甘草 3 g)及丹栀逍遥丸联合综合健康管理治疗肝郁化火型女童。连续治疗半年后发现养阴疏肝散结方可以有效改善乳房发育症状、缓解乳房触痛。同时可以有效降低黄体生成素水平、延缓骨龄

进展速度,在抑制患儿性发育进程的同时不抑制身高增长速率。

2.1.3 痰湿内蕴型

王学玲等^[17]使用苍苓化痰抑早方(苍术、茯苓、陈皮、丹参、泽泻各 12 g,半夏、浙贝母、枳壳、川芎各 9 g,香附、知母、生地黄、海藻各 10 g,黄柏 6 g)治疗痰湿壅滞型 ICPP 肥胖型女童,发现该方能有效降低患儿体质量指数和相关性激素水平,改善临床症状,减缓第二性征发育进程。赵梦尧等^[18]分别采用 GnRHa 及联合苍附导痰汤(苍术、茯苓、丹参、胆南星、陈皮、麸炒枳壳各 1 g,浙贝母、夏枯草、姜半夏、醋香附、荔枝核、川芎各 0.5 g,山楂 3 g)治疗脾虚痰结型 ICPP 女童,证实中药治疗能有效改善患儿的性激素紊乱,降低患儿体质量指数,改善患儿脾失健运的情况,从而调解脾胃与痰湿体质。

2.1.4 兼证及其他证型

张晓莹等^[19]探讨疏肝滋阴降火方(生地黄、牡丹皮、泽泻、山茱萸、柴胡、墨旱莲、知母、山药、鳖甲、郁金各 10 g,茯苓 15 g,黄柏 8 g,甘草片 6 g)治疗女童 ICPP 阴虚火旺兼肝郁证的疗效及对中医证候、子宫卵巢容积、性激素的影响。对比发现该方在改善卵巢容积、降低雌二醇水平方面优于醋酸曲普瑞林,对 ICPP 女童的下丘脑-垂体-性腺轴有抑制作用,能在一定程度上延缓性发育。巩海涛^[20]研究发现知柏降火汤(苈苡仁 20 g,夏枯草、炒白芍各 12 g,黄柏、海藻各 10 g,知母、泽泻、浙贝母、牡丹皮、枳壳各 9 g,青皮、僵蚕各 6 g)治疗女童 ICPP 临床效果显著,可降低性激素水平,促进子宫、卵巢容积以及卵泡直径的缩小,提升乳房转归有效率,用药安全且有效。石艳红等^[21]将 80 例 ICPP 患儿随机分为观察组与对照组,分别予中药早熟方(风栗壳、荔枝核、芒果核、女贞子、旱莲草、生地黄、牛膝、泽泻、知母、黄柏、佛手、川楝子、山药各 10 g,炒龟板 12 g,甘草 3 g)及甲地孕酮片治疗。研究发现早熟方在缩小乳房与硬结大小,降低血清雌二醇水平,缩小子宫容积方面效果更为显著。禹远远等^[22]收治 110 例 ICPP 女童,研究发现丹栀逍遥散(“逍遥散”加用牡丹皮、栀子)联合醋酸曲普瑞林疗效优于单独使用醋酸曲普瑞林,可显著降低患儿血清黄体生成素、雌二醇水平,改善患儿骨代谢。许晓霞等^[23]同样证实六味地黄联合注射用醋酸亮丙瑞林微球的治疗总有效率显著高于单独注射用药治疗,疗效确切且安全性较好。许从峰等^[24]探究发现应用知柏地黄丸治疗后的 ICPP 女童卵巢容积、卵泡直径明显较小,卵泡刺激素、雌二醇、黄体生成素、血清 I 型胶原氨基端

肽、N-端骨钙素及 β -I 型胶原羧基端肽水平均明显较低。朱蓓蕾^[25]通过随机对照的方法证实滋阴降火凉血汤(鳖甲、龟甲、知母、黄柏、生地黄、牡丹皮、丹参、夏枯草、郁金、柴胡、白芍、枳壳、橘核、茯苓、僵蚕)可提高女童 ICPP 治疗总有效率,降低患儿性激素水平,推迟第二性征提前发育,抑制骨龄增长,延缓骨骼成熟。

2.2 中医内、外治法结合

徐珊珊等^[26]使用耳穴压丸联合早熟方治疗女童痰热互结型性早熟,在改善中医证候、提高身高生长速度、控制体质、延缓骨骼生长方面效果显著。李霞等^[27]采用消乳贴联合逍遥散加味治疗 ICPP 女童,研究发现相比单纯西医治疗,联合使用逍遥散加味与消乳贴疗效更显著,能有效缓解乳房胀痛等临床症状,调节血清性激素水平,纠正患儿性腺增大情况。姚玉红等^[28]研究发现虎潜丸加减联合耳穴压豆可明显提高阴虚火旺证女童的成年身高,改善血清性激素及 KISS-1/G 蛋白偶联受体 54(G protein coupled receptor 54, GPR54)/GnRH 信号通路。刘莉莉等^[29]研究证实经皮穴位电刺激联合耳穴贴压可有效降低性早熟女童的性激素水平,改善其卵巢和卵泡发育,减缓性腺发育速度,且安全性高。黄丽先等^[30]选取 64 例肝郁化火型性早熟女童,研究证实耳穴压豆联合丹栀逍遥散治疗能明显降低患儿性激素水平,抑制第二性征的发育,提高临床疗效,值得临床推广应用。

3 实验研究

尹蔚萍等^[31]对雌性大鼠进行实验研究,发现疏肝泻火方(柴胡、当归、白芍、茯苓、炒白术、薄荷、墨旱莲、酒女贞子、夏枯草、炮穿山甲粉、炙甘草)可下调下丘脑 KISS-1 mRNA、GPR54 mRNA 的表达,减少下丘脑 GnRH 分泌,从而延缓下丘脑-垂体-性腺轴启动和进展。孙凤平等^[32]研究发现知柏地黄丸化裁方(知母、黄柏、夏枯草、柴胡各 6 g,生地黄 24 g,牡丹皮、泽泻各 12 g)高剂量能显著延缓性早熟雌鼠性发育,抑制血清黄体生成素、卵泡刺激素水平和 KISS-1 mRNA、GPR54 mRNA 表达可能是其重要的治疗机制。黄田田等^[33]通过与西药于戈那瑞林对照研究发现九味楮实方(楮实子、生地黄、知母、黄柏、醋柴胡、白芍、荔枝核、猫爪草、郁金)可以通过影响下丘脑 KISS-1、GPR54、SIRT1 基因,从而抑制性激素的合成与释放,调控下丘脑-垂体-性腺轴,对模型大鼠发挥治疗作用。

4 结语

近年来,我国性早熟发病率逐年增加,这与社会

经济生活水平的提高密不可分。许多家长本着“富养”的观念,为了丰富孩子的营养,购买市场上各类保健品和滋补品,结果适得其反,过早启动了儿童性发育的“开关”。同时,性早熟不仅影响患儿正常的性发育进程、骨骼成熟及成年终身高,还可能引起患儿出现社会适应能力下降等心理问题^[34]。现已有研究发现肝气郁结证患儿在社交退缩方面表现比较明显,痰火郁结证患儿在违纪、多动方面表现比较明显^[35],且均显示出一定程度的自尊和躯体自信问题。

采用传统中医疗法、运用中医辨证思维,根据患儿的不同症状表现进行辨证论治,适当增减药味或药量,形成的个体化治疗方案,因人而异,更具针对性,治疗效果显著,且对比于西医疗法,中药更为温和,无创且安全性高,患儿家长接受度更高,值得临床进一步研究及推广。

参考文献

- [1] 王卫平,孙锟,常立文. 儿科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:402.
- [2] 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. 中枢性早熟诊断与治疗专家共识(2022)[J]. 中华儿科杂志,2023,61(1):16-22.
- [3] 颜纯,王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2006:316-318.
- [4] 马华梅. 促性腺激素释放激素类似物治疗儿童中枢性早熟临床问题思考[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(10):731-733.
- [5] 李全红,郭品,田靖,等. 儿童性早熟长期 GnRHa 治疗问题的哲学思辨[J]. 医学与哲学,2020,41(1):18-20.
- [6] 段娟,刘莱莱. 性发育与性早熟的中医认识及辨治思路[J]. 环球中医药,2022,15(11):2189-2193.
- [7] 孙艳艳,陈柳青,韩兴绘,等. 基于 Delphi 法《儿童性早熟中西医结合诊疗指南》的问卷调查与结果分析[J]. 中国中西医结合儿科学,2022,14(5):453-460.
- [8] 刘栋,杨玲玲,魏蓉. 叶进教授治疗儿童青春期疾病经验[J]. 中医儿科杂志,2022,18(1):21-23.
- [9] 夏杰,刘洁,尹蔚萍. 熊磊教授治疗女童性早熟用药规律研究[J]. 云南中医中药杂志,2023,44(1):26-30.
- [10] 尚红艳,党慧敏,刘润侠,等. 刘润侠教授治疗女童特发性中枢性早熟临证经验[J]. 光明中医,2022,37(22):4045-4049.
- [11] 陆建卫. 滋阴泻火方辅助治疗女童特发性中枢性早熟阴虚火旺证 43 例临床观察[J]. 中医儿科杂志,2023,19(1):69-73.
- [12] 徐海霞,张菲菲,孙海英,等. 滋阴泻火颗粒治疗特发性中枢性早熟(阴虚火旺证)女童的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(3):457-464.
- [13] 陈佳玲. 清相饮治疗女童中枢性性早熟 36 例临床疗效观察[D]. 长春:长春中医药大学,2022.
- [14] 刘瑜. 柴胡疏肝散加减辅助治疗女童中枢性早熟肝郁化火型 26 例临床观察[J]. 中医儿科杂志,2019,15(2):52-55.
- [15] 王斌,刘惠瑾,赵莉,等. 调肝防早方干预肝郁化火型女童特发性性早熟的临床疗效研究[J]. 河北中医药学报,2022,37(5):13-17.

儿童维生素 D 缺乏症的研究进展

王春艳, 唐永在, 乔佩, 王兰英

作者单位: 063000 唐山, 华北理工大学附属唐山市妇幼保健院儿童保健科(王春艳, 王兰英), 神经内科(唐永在, 乔佩)

作者简介: 王春艳(1994-), 女, 医师。研究方向: 儿童保健

通讯作者: 王兰英, E-mail: 1299149713@qq.com

【摘要】 近年来, 随着医疗卫生水平的发展, 维生素 D 缺乏(VDD)在儿童生长发育过程中越来越受到重视, 且发病率较高。维生素 D 主要来源于皮肤暴露在阳光下转化的维生素 D₃, VDD 主要表现为佝偻病、手足搐搦症, 目前 VDD 的诊断标准仍存在争议, 治疗方案一般分为每日和每周治疗方案, VDD 的预防也很重要。本文从流行病学、代谢机制与病因、临床表现、诊断、治疗、预防六个方面就儿童 VDD 的研究进展作一综述, 为儿童 VDD 提供一定的临床参考。

【关键词】 维生素 D 缺乏; 预防; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.01.006

【中图分类号】 R729 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)01-0022-04

Research progress of vitamin D deficiency in children WANG Chunyan, TANG Yongzai, QIAO Pei, WANG Lanying. Tangshan Maternal and Child Health Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

- [16] 陈林睿. 养阴疏肝泻火法联合综合健康管理治疗肝郁化火型性早熟女童的临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [17] 王学玲, 木金雪, 王轻轻, 等. 苍苓化痰抑早方治疗特发性中枢性性早熟女童临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(2): 305-311.
- [18] 赵梦尧, 王樱儒, 韩选明, 等. 苍附导痰汤加减治疗脾虚痰结型女童特发性中枢性性早熟的疗效及对患儿性激素、BMI 的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(9): 1151-1154.
- [19] 张晓莹, 马书鸽, 潘碧琦, 等. 疏肝滋阴降火方治疗女童特发性中枢性性早熟阴虚火旺兼肝郁证的疗效及对中医证候、子宫卵巢容积、性激素的影响[J]. 中医研究, 2022, 35(11): 22-25.
- [20] 巩海涛. 知柏降火汤治疗女童特发性中枢性性早熟的临床疗效[J]. 中国处方药, 2022, 20(12): 142-145.
- [21] 石艳红, 范文萃, 徐雯. 早熟方治疗特发性中枢性性早熟患儿的临床疗效研究[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(7): 982-987.
- [22] 禹远远, 侯卫东, 丁红霞, 等. 丹栀逍遥散联合醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女性患儿疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(11): 1048-1052.
- [23] 许晓霞, 王亚君, 喜雷, 等. 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[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(4): 878-883.
- [24] 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[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(19): 3772-3775.
- [25] 朱蓓蕾. 滋阴降火凉血汤治疗女童特发性中枢性性早熟的疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(2): 320-322.
- [26] 徐珊珊, 赵黎. 耳穴压丸联合早熟方治疗女童性早熟临床研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 190-194.
- [27] 李霞, 彭建, 周利. 逍遥散加味联合消乳贴治疗女童特发性中枢性性早熟的临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(15): 2226-2228.
- [28] 姚玉红, 张华, 李健, 等. 虎潜丸加减联合耳穴压豆治疗中枢性性早熟阴虚火旺证的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17): 112-117.
- [29] 刘莉莉, 万乃君, 孙慧慧, 等. 经穴穴位电刺激联合耳穴贴压对性早熟女童性激素水平及性腺发育的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(2): 199-203.
- [30] 黄丽先, 沈湘妹, 王艳玲, 等. 耳穴压豆联合丹栀逍遥散治疗女童性早熟肝郁化火型 30 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2021, 17(5): 66-68.
- [31] 尹蔚萍, 夏杰, 祁燕, 等. 疏肝泻火方对雌性中枢性性早熟大鼠下丘脑 KISS-1/G 蛋白偶联受体 54 系统的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(7): 1071-1074.
- [32] 孙凤平, 李宁宁, 韩雪. 知柏地黄丸化裁方对达那唑诱导的性早熟 SD 雌性发育的影响[J]. 中医儿科杂志, 2022, 18(3): 13-18.
- [33] 黄田田, 刘建忠, 张雪荣. 九味楮实方对中枢性性早熟模型大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2833-2836.
- [34] 杨芳, 周静茹, 张艳, 等. 特发性中枢性性早熟女童心理社会适应与自我意识、性别角色的相关分析[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(2): 110-117.
- [35] 姚丽, 岳宜寰. 不同中医证型的中枢性性早熟女童心理行为差异的对比研究[J]. 中医药导报, 2021, 27(7): 122-125.

(收稿日期: 2023-07-18)