

中医药治疗女童性早熟 68 例随机双盲对照试验

俞建¹ 时毓民¹ 蔡德培¹ 陈凤生² 赵俊³
邓伟⁴ 汪永红¹ 乔晓红¹ 沈雅娟¹ 傅美娣¹

摘要 目的:比较滋阴泻火与疏肝理气中药方剂治疗女童性早熟的疗效。方法:采用随机、双盲、对照分组的方法,患儿分为治疗组(滋阴泻火方早熟Ⅱ号)、对照组(疏肝理气方逍遥丸);双盲、双模拟给药。随访比较用药前后两组患儿乳核指数、乳房 Tanner 分期、中医证候积分、B 超检查(子宫、卵巢容积、最大卵泡直径)、骨龄的变化。132 例患儿完成所有随访。结果:两组患儿用药前后比较,治疗组乳核指数、乳房 Tanner 分期、中医证候积分减少程度优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);B 超检查子宫、卵巢容积、卵泡大小,治疗组控制程度均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);骨龄改变比较,两组差异无显著性($P>0.05$)。结论:滋阴泻火中药早熟Ⅱ号治疗女童性早熟疗效优于疏肝理气中药逍遥丸。

主题词 青春期,早熟/中医药疗法

Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial of TCM Treatment for 68 Girls with Sexual Precocity

Yu Jian, Shi Yumin, Cai Depei, et al.

(Hospital of Pediatrics Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032)

Objective: To compare therapeutic effects of Chinese medicine prescriptions for nourishing Yin to purge pathogenic fire, and prescriptions for relieving the depressed liver in treatment of sexual precocity of girls. **Methods:** The girls with sexual precocity were divided with random, double blind and control methods into a treatment group treated with the prescription for nourishing Yin to purge pathogenic fire, Zaoshu No. II, and a control group treated with the prescription for relieving the depressed liver, Xiaoyao Pill. The medicines were given with double blind and double simulated methods. The mammary nucleus index, mammary Tanner phasing, cumulative scores of TCM syndromes, B type ultrasonography (volume of the uterus, ovary, the biggest follicle diameter), change of bone age were followed up and compared before and after treatment in the two groups. Follow-up was completed in 132 cases. **Results:** The treatment group in the mammary nucleus index, mammary Tanner phasing, decrease of cumulative scores of TCM syndromes after treatment was better than the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$); volume of the uterus, volume of ovary and follicle size in the treatment group were better than in the control group ($P<0.01$). There was no significant difference between the two groups in change of bone age ($P>0.05$). **Conclusion:** Chinese medicine for nourishing Yin to purge pathogenic fire, Zaoshu No. II, in therapeutic effect for treatment of sexual precocity of girls is better than the Chinese medicine for relieving the depressed liver, Xiaoyao Pill.

Key Words Puberty, precocity/TCM therapy

儿童性早熟是儿科门诊最常见的内分泌疾病之一。目前,国内中医界治疗性早熟主要采用滋阴泻火与疏肝理气两种方法,均取得一定的疗效。目前国内尚少报道采用符合循证医学方法的疗效研究。最近我们采用随机、双盲、双模拟对照试验的方法,比较了滋阴泻火法与疏肝理气法治疗女童性早熟的临床疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料:病例来源于复旦大学附属儿科医院、上海第二医科大学附属瑞金医院、上海中医药大学附属曙光医院性早熟专科门诊。各中心按照随机数字表,

随机分配病例进入治疗组和对照组。共入组 139 例,其中儿科医院治疗组 35 例、对照组 36 例;瑞金医院治疗组 17 例、对照组 17 例;曙光医院治疗组 16 例、对照组 18 例。完成 1 个月随访 139 例,完成 2 个月随访 137 例,完成所有 3 个月随访 132 例,在未完成全部随访的 7 例中,6 例因 2003 年 SARS 影响中止治疗退出,1 例随父母出境停止随访,失访率 $<10\%$ 。初诊时治疗组患儿年龄 5.06~8.89 岁,平均 (7.20 ± 1.06) 岁,病程 1~48 个月,平均 (17.52 ± 9.13) 个月,乳房 Tanner 分期^[1]:Ⅱ期 61 例、Ⅲ期 7 例,阴毛 Tanner 分期:Ⅰ期 56 例、Ⅱ期 12 例,特发性真性性早熟(CPP)35 例、单纯乳房早发育(PA)33 例;对照组年龄 4.92~9.83 岁,平均 (7.42 ± 1.32) 岁,病程 1~61 个月,平均 (7.49 ± 10.30) 个月,乳房 Tanner 分期:Ⅱ期 62 例、Ⅲ期 9 例,阴毛 Tanner 分期:Ⅰ期 59 例、Ⅱ期 11 例、Ⅲ期 1 例, CPP36 例、PA35 例,两组年龄、病程、乳房 Tanner 分

基金项目:上海市科委科研基金资助项目(011319402)

1 复旦大学附属儿科医院中医科,上海市徐汇区枫林路 183 号 (200032)

2 上海第二医科大学附属瑞金医院

3 上海中医药大学附属曙光医院

4 复旦大学公共卫生学院

收稿日期:2004-10-25;修回日期:2004-11-29

期、阴毛 Tanner 分期差异均无显著性($P>0.05$)。

1.2 诊断与入选标准:参考国内标准并按研究要求制订^[2]。(1)女童发病年龄 ≤ 8 岁,确诊为特发性真性性早熟或单纯性乳房早发育的患儿;(2)乳核 Tanner 分期Ⅰ、Ⅱ期,乳核直径 $< 3\text{cm}$ 。(3)盆腔 B 超检查:特发性性早熟者,子宫容积 $\geq 2.5\text{ml}$,卵巢容积 $\geq 1\text{ml}$,卵泡直径 $\geq 3\text{mm}$;单纯乳房早发育者,子宫及卵巢容积及卵泡直径在同年龄正常范围;(4)骨龄:特发性性早熟者骨龄大于实际年龄 1 岁以上,单纯性乳房早发育者骨龄与实际年龄相当;(5)既往未接受过性激素类药物及促性腺激素释放激素类似剂(GnRHa)类药物治疗。

1.3 排除标准:(1)中枢神经系统器质性病变所导致的真性性早熟;(2)假性性早熟,包括性腺肿瘤、肾上腺疾患、外源性摄入含性激素类药物或食物所致及多发性骨纤维结构不良伴性早熟(McCune Albright 综合征)等;(3)异性性早熟。

2 治疗及观察方法

2.1 给药方法:采用双盲双模拟方法,治疗组和对照组药物外观、包装完全一样,安慰剂由上海童涵春堂制药厂研制提供。治疗组:1 号浓缩合剂(早熟Ⅱ号)+1 号浓缩丸(空白安慰丸);对照组:2 号浓缩合剂(空白安慰合剂)+2 号浓缩丸(逍遥丸)。剂量:特发性性早熟患儿,每日 3 次,每次浓缩合剂 30ml,浓缩丸 10 粒。单纯性乳房早发育患儿每日 2 次,每次浓缩合剂 30ml,浓缩丸 10 粒。早熟Ⅱ号浓缩合剂(院内制剂,批准文号:沪卫药制剂 N97-024-儿科),主要成分:生地 15g,玄参 9g,牡丹皮 9g,泽泻 9g,知母 12g,黄柏 12g,炙龟甲粉 6g,每毫升含生药 1.39g,200ml/瓶,由复旦大学附属儿科医院中药制剂室制成浓缩合剂。逍遥丸:浓缩丸,200 粒/瓶,每 8 粒含生药 3g。治疗组和对照组药物应急信封由监督员掌握,统计结束揭盲。疗程:以 3 个月为 1 个疗程进行观察。

2.2 观察指标:(1)治疗前所有患儿均进行体格检查,乳房 Tanner 分期、乳核直径检查;摄骨龄片,B 超观察子宫、卵巢容积及卵泡大小;部分患儿做 GnRH 兴奋试验。治疗 1 个月、2 个月、3 个月随访体格检查指标,3 个月结束时随访摄骨龄片,B 超观察子宫、卵巢容积及卵泡大小。(2)中医证候积分:结合我科多年临床经验,参考上海市中医病证诊疗常规,总结中医儿科性早熟常见的 8 项证候,怕热、口渴、面部升火、五心烦热、烦躁易怒、便秘、盗汗、舌质红,每项 1 分,有计 1 分、无计 0 分,相加计算总分。

2.3 疗效评估:本病国内尚无统一临床疗效评估标准,根据统计学专家建议,采用以下指标:(1)主要疗效

指标:乳核直径、乳房发育 Tanner 分期;中医证候总分变化;(2)次要疗效指标:骨龄(GP 法)变化、B 超子宫、卵巢容积、卵泡大小变化。

2.4 统计学方法:由复旦大学公共卫生学院卫生统计学与社会医学教研室采用 SAS 统计学软件实施。乳核指数,B 超子宫、卵巢容积,最大卵泡直径,骨龄,中医证候积分采用 Wilcoxon 秩和检验及配对 t 检验,乳房、阴毛 Tanner 分期采用 CMH χ^2 (有序变量)检验。

3 治疗结果

3.1 两组各次随访乳核指数比较:见表 1。治疗前左、右乳核指数(直径的平方, cm^2)两组比较差异均无显著性($P>0.05$);治疗组治疗后各阶段随访与本组治疗前比较,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组治疗后各阶段随访与本组治疗前比较,差异均无显著性($P>0.05$);治疗组和对照组同期比较,乳核指数差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗组乳核指数的减少值明显高于对照组,结果表明,治疗组中药缩小乳核的作用明显强于对照组中药。

表 1 两组患儿治疗前后乳核指数比较($\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	左乳核指数	右乳核指数
治疗组	治疗前	68	3.53 $\pm$ 3.02	3.24 $\pm$ 2.98
	治疗 1 个月后	68	2.36 $\pm$ 2.50*	2.36 $\pm$ 2.59 Δ
	治疗 2 个月后	68	1.86 $\pm$ 2.66**	1.72 $\pm$ 2.51** Δ
	治疗 3 个月后	66	1.44 $\pm$ 2.58** Δ	1.37 $\pm$ 2.52** $\Delta\Delta$
	治疗 3 个月后	66	2.75 $\pm$ 3.34	2.83 $\pm$ 3.43
对照组	治疗前	71	3.25 $\pm$ 2.49	3.12 $\pm$ 2.62
	治疗 1 个月后	71	3.18 $\pm$ 2.94	3.30 $\pm$ 2.86
	治疗 2 个月后	69	2.78 $\pm$ 2.94	2.92 $\pm$ 3.14
	治疗 3 个月后	66	2.75 $\pm$ 3.34	2.83 $\pm$ 3.43
	治疗 3 个月后	66	2.75 $\pm$ 3.34	2.83 $\pm$ 3.43

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同时时间比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。表 2 同

3.2 两组各次随访中医证候积分比较:见表 2。治疗前,中医证候积分两组比较差异无显著性($P>0.05$);治疗组治疗后随访 1、2、3 个月与治疗前比较,中医证候评分差异有极显著性($P<0.01$);对照组治疗后随访 1、2、3 个月与治疗前比较,中医证候评分差异亦有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗组和对照组同期比较,随访 1、2、3 个月时,中医证候评分差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果表明,治疗组和对照组都有改善阴虚火旺证候的作用,治疗组对于阴虚火旺证候的改善作用优于对照组。

3.3 两组各次随访乳房 Tanner 分期比较:见表 3。治疗前和治疗 1 个月、2 个月后两组乳房 Tanner 分期差异无显著性($P>0.05$)。治疗 3 个月后,治疗组和对照组比较,乳房 Tanner 分期差异有显著性($P<0.01$)。结果表明,治疗组中药对于性早熟女童 Tanner 分期的

影响大于对照组中药。

表 2 两组患儿治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候评分
治疗组	治疗前	68	9.21±3.82
	治疗 1 个月后	68	5.88±2.90**△
	治疗 2 个月后	68	3.37±2.58***△△
	治疗 3 个月后	66	2.47±2.49***△△
对照组	治疗前	71	8.76±3.47
	治疗 1 个月后	71	7.27±3.87*
	治疗 2 个月后	69	6.54±4.00**
	治疗 3 个月后	66	5.76±4.34**

表 3 两组患儿各次随访乳房 Tanner 分期比较(例)

乳核分期	组别	治疗前	1 个月	2 个月	3 个月
I	治疗组	0	2	18	29
	对照组	0	2	10	14
II	治疗组	61	61	45	33
	对照组	62	55	51	41
III	治疗组	7	5	5	4
	对照组	9	14	8	11
P 值		0.6600	0.0615	0.0777	0.0024

3.4 两组各次随访阴毛 Tanner 分期的比较:见表 4。治疗前和治疗 1 个月、2 个月、3 个月后两组乳房 Tanner 分期差异均无显著性($P>0.05$)。结果表明,治疗组中药对于性早熟女童阴毛 Tanner 分期的影响在疗程内与对照组差异无显著性。

表 4 两组患儿各次随访阴毛 Tanner 分期比较(例)

阴毛分期	组别	治疗前	1 个月	2 个月	3 个月
I	治疗组	56	55	53	51
	对照组	59	59	54	52
II	治疗组	12	12	13	13
	对照组	11	12	14	13
III	治疗组	0	1	2	2
	对照组	1	0	1	1
P 值		0.9229	0.5957	0.8214	0.7171

3.5 两组 B 超子宫容积、卵巢容积、最大卵泡比较:见表 5。两组治疗前 B 超子宫容积、卵巢容积、最大卵泡比较差异均无显著性($P>0.05$)。治疗 3 个月后随访,治疗组与对照组比较,子宫容积、左卵巢容积、左卵巢最大卵泡、右卵巢容积、右卵巢最大卵泡差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果表明,治疗组中药控

制性早熟女童内生殖器发育程度的作用强于对照组。3.6 两组患儿随访骨龄与治疗前改变量比较:治疗前治疗组和对对照组骨龄分别是(7.76±1.57)岁、(8.05±1.56)岁,治疗 3 个月复诊时两组骨龄分别是(8.08±1.60)岁、(8.51±1.49)岁,两组比较差异无显著性($P>0.05$);结果表明,用药 3 个月后随访两组对患儿骨龄的影响差异无显著性。

4 讨论

性早熟中医无现成的治疗方法可循。20 世纪 70 年代末,顾文华教授通过对性早熟患儿的辨证,认为性早熟的病机为“肾阴虚、相火旺”,并制订了“滋肾阴、泻相火”的治疗原则^[3],以滋肾阴泻相火中药治疗性早熟,后经不断改进,形成一系列治疗性早熟的方剂,应用于临床治疗特发性真性性早熟女童。在患儿阴虚火旺证候改善的同时,第二性征消退,身高增长趋势明显延缓,骨龄提前、骨骺提前闭合的趋势得到遏制,使患儿亢进的下丘脑—垂体—性腺轴功能得到抑制^[4]。

我们在医疗实践中观察总结出性早熟儿童易出现怕热、面部升火、手足心热、盗汗、舌质红等 8 项阴虚火旺征象,中医理论认为,肾主生殖,肾阴虚可致相火旺,故采用“滋肾阴、泻相火”方剂为主治疗儿童性早熟取得满意的疗效^[5,6]。治疗组药物早熟 II 号合剂系儿科医院临床应用多年的院内制剂,由知柏地黄汤为主加减而成,以滋阴泻火取效。中医理论认为,乳房和外阴属足厥阴肝经,肝气郁滞可致乳房胀痛或外阴分泌物增多,而对照组所用逍遥丸是临床常用疏肝解郁的中成药,临床应用于治疗儿童性早熟有一定的效果^[7,8]。

临床试验结果显示,3 个月疗程结束时,在控制性早熟女童的第二性征指标,如双侧乳核大小(以乳核指数表示)以及乳房的性征发育程度(Tanner 分期)方面,治疗组早熟 II 号优于对照组逍遥丸;在控制性早熟女童的内生殖器官——子宫和卵巢的发育成熟程度方面,早熟 II 号优于逍遥丸;但是,对于患儿阴毛和骨龄发育的控制,两组差异无显著性。我们在实验中尝试对于性早熟的中医辨证采用阴虚火旺的 8 项半定量指标评分法来进行比较,结果显示,治疗组滋阴泻火中药对于阴虚火旺证候 8 项指标评分的改善作用显著优于对

表 5 两组患儿 B 超子宫及卵巢容积、最大卵泡直径比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	子宫(cm^3)	左卵巢容积(cm^3)	左最大卵泡直径(mm)	右卵巢容积(cm^3)	右最大卵泡直径(mm)
治疗组	治疗前	68	2.02±1.32	2.03±1.12	3.6±1.7	2.05±1.06	3.2±2.3
	治疗 3 个月	66	1.79±1.38△	1.68±0.91△△	3.1±1.8△△	1.74±0.81△	2.8±2.3△△
对照组	治疗前	71	2.20±1.25	1.99±0.89	3.5±1.7	1.98±0.96	3.2±2.2
	治疗 3 个月	66	2.43±1.66	2.28±1.17	3.9±2.0	2.32±1.45	3.9±2.4

与对照组同时时间比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

照组疏肝理气中药。

女童性早熟随机、对照、双盲、双模拟临床研究结果表明,在治疗临床符合轻、中度性早熟女童时(乳核 Tanner 分期Ⅱ、Ⅲ期,乳核直径<3cm 的特发性真性性早熟和单纯性乳房早发育女童),滋阴泻火中药早熟Ⅱ号在患儿阴虚火旺证候改善、第二性征消退等方面优于疏肝解郁中药逍遥丸,并可使患儿亢进的下丘脑-垂体-性腺轴功能得到更好的抑制。

参考文献

1 Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child, 1969, 44(235): 291~303.

2 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学.第7版.北京:人民卫生出版社,2002:1989~1992.
3 时毓民,曹莲华.滋阴泻火法治疗女童性早熟症.辽宁中医杂志,1981,8(1):31.
4 蔡德培,时毓民.性早熟女童阴虚火旺证本质的探讨.中西医结合杂志,1991,11(7):397~399.
5 时毓民,俞建.滋阴泻火法为主治疗儿童真性性早熟90例.上海中医药杂志,1997,10(7):2~3.
6 俞建,时毓民,汪永红,等.滋阴泻火方对性发育提前女童生长发育的影响.辽宁中医杂志,2001,28(1):19~20.
7 余恒先,徐蔚霖治疗女童性早熟用药经验.辽宁中医杂志,1998,25(10):461~462.
8 萧本农.幼女性早熟治肝治肾辨.浙江中医杂志,1998,33(4):153.

健脾益气汤配合西药治疗耐药幽门螺杆菌相关性疾病 36 例

陈 明*

幽门螺杆菌(Hp)是慢性胃炎、消化性溃疡的重要致病因子,与胃癌、胃黏膜相关性淋巴瘤密切相关。近年来,国内外统计资料表明,随着 Hp 根除疗法的推广应用,Hp 对抗生素的耐药率逐年增高,已明显影响到部分 Hp 的治疗方案实施。本人就中西药联合应用,治疗耐药 Hp 相关性疾病方面做了一些观察,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准:参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》制定的诊断标准入选病例。2002 年 1 月~2004 年 5 月,有典型的临床症状体征,经胃镜证实为胃十二指肠溃疡,Hp 检测为阳性(Hp 检查方法:快速尿素酶试验阳性加粪便 Hp 抗原检测阳性),并经标准 PPI 三联(奥美拉唑 20mg、阿莫西林 1.0g、克拉霉素 2.5g,均为每日 2 次)抗 Hp 治疗 7 天,粪便抗原检测仍为阳性者,列为耐药病例。除外恶性肿瘤和疑似病者。中医辨证标准参照卫生部制定的《中药新药临床研究指导原则》中“胃痛”的有关脾胃虚弱证的辨证标准。

1.2 一般资料:68 例患者均来自我院门诊,按就诊顺序随机分为两组。治疗组 36 例,其中男 24 例,女 12 例,平均年龄 43.2 岁。十二指肠溃疡者 27 例,胃溃疡 9 例。对照组 32 例,男 21 例,女 11 例,平均年龄 44.5 岁。十二指肠溃疡者 25 例,胃溃疡 7 例。各组患者年龄、病情轻重、病程比较,差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 治疗组:标准 PPI 三联治疗 7 天后,停西药加健脾益气汤 3 周。健脾益气汤方组成:太子参 10g,茯苓 15g,白术 10g,甘草 6g,陈皮 10g,半夏 10g,炒枳壳 10g,丹参 10g,公英 20g,酒黄芩 10g,黄连 6g,佩兰 10g。健脾理气,化湿清热。临床加减:肝胃郁热加丹皮 10g,栀子 10g。肝郁气滞加柴胡 10g,郁金 10g;胃阴不

足加白芍 10g,石斛 10g,沙参 10g;血瘀加红花 10g,莪术 10g;脾胃虚寒加桂枝 10g,芫荽 10g,炙黄芪 10g。

2.2 对照组:标准 PPI 三联治疗 7 天后,停阿莫西林及克拉霉素,继服奥美拉唑 20mg,每日 1 次,服用 3 周,共服药 4 周。

两组患者均在治疗结束并停药 1 个月后复查胃镜及粪便 Hp。

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准:(1)中医证候疗效判定标准:参照《中药新药临床研究指导原则》,分为治愈、显效、有效、无效。(2)Hp 的根除标准参照 1999 年我国 Hp 专家共识会议《幽门螺杆菌若干问题的共识意见》。治疗前后进行 Hp 检查,快速尿素酶试验。粪便 Hp 抗原检测,两项检测均为阳性则为 Hp 阳性,两项检测均为阴性则为阴性。

3.2 两组患者中医证候疗效比较:治疗组 36 例,临床治愈 17 例,显效 12 例,有效 5 例,无效 2 例,总有效率为 94.4%;对照组临床治愈 10 例,显效 5 例,有效 12 例,无效 5 例,总有效率为 84.38%,两组总有效率比较,差异有显著性($P<0.05$)。

3.3 两组 Hp 根除率比较:治疗组 36 例,根除 33 例,根除率为 91.67%,对照组 32 例,根除 26 例,根除率为 81.25%。两组比较,差异有显著性($P<0.05$)。

4 讨论

由于单纯中药治疗,Hp 根除率较低,正规的西药三联治疗,Hp 根除率因耐药等原因,也有所下降,故采用中药加西药联合治疗耐药 Hp。我们的临床观察结果表明,应用健脾益气汤加西药治疗耐药 Hp,较单纯应用西药,根除率明显提高。经统计学处理,差异有显著性($P<0.05$)。对临床症状的改善,治疗组也明显优于对照组。其机理可能是中药复方制剂对机体的全面调节作用,提高了抗生素的敏感性;除直接抑菌外,还可调动机体的免疫防御系统对 Hp 的作用;结合西药较强的 Hp 根除,两者配合,不同作用机制产生协同效应,从而使耐药 Hp 的根除取得较好的疗效,其疗效机理值得进一步研究。

* 首都医科大学附属北京中医医院消化中心,北京市东城区美术馆后街(100010)

收稿日期:2005-04-27