

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.13.009

滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗快进展型性早熟女童 61 例随机对照研究

韩兴绘, 孙艳艳, 汪永红, 孙雯, 俞建[✉]

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** 观察滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗快进展型性早熟女童的临床疗效。**方法** 130 例快进展型性早熟女童随机分为治疗组和对照组各 65 例。治疗组予口服滋阴泻火方中药颗粒剂 (每次 30 g、每日 2 次) 联合甲地孕酮片 (每日 6 或 8 mg、分为 3 次), 对照组予皮下注射促性腺激素释放激素类似剂 (GnRHa) 注射用醋酸亮丙瑞林微球 (初次剂量为 3.75 mg, 4 周后根据患儿体重以 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量每 4 周皮下注射 1 次), 疗程为 6 个月。比较两组治疗前后乳核直径及乳核缩小患儿比例、中医证候积分、子宫及卵巢容积、卵泡直径、身高及骨龄变化、生长速率、体重指数, 并监测肝肾功能及不良反应的发生以评估其安全性。**结果** 最终纳入 123 例患儿进行分析, 其中治疗组 61 例、对照组 62 例。治疗后治疗组有 52 例 (85.25%) 患儿乳核缩小, 对照组有 54 例 (87.10%), 两组乳核缩小患儿比例差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后乳核直径和卵泡直径缩小, 骨龄、身高及体重指数均增加 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 治疗组治疗后中医证候积分降低, 对照组治疗后子宫及卵巢容积缩小 ($P<0.01$)。治疗后两组间比较, 治疗组中医证候积分低于对照组, 而子宫、卵巢容积及卵泡直径、生长速率高于对照组 ($P<0.01$)。两组患儿均未发生严重不良反应。**结论** 滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗快进展型性早熟女童可抑制乳核发育, 延缓子宫及卵巢发育进程, 抑制骨龄超前趋势, 且不会造成明显的生长减速。

[关键词] 快进展型性早熟; 促性腺激素释放激素类似剂; 甲地孕酮; 滋阴泻火方; 随机对照研究

近年来性早熟已成为儿童常见内分泌疾病之一, 其中尤以女童最为多见。女童性早熟的发病年龄有提前趋势, 《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识 (2022)》^[1] 将女童性早熟的诊断年龄由《中枢性性早熟诊断与治疗共识 (2015)》^[2] 中的 8 岁前提前至 7.5 岁前。快进展型性早熟属于中枢性性早熟的一种特殊类型, 该类型性发育进程迅速, 骨龄超前明显, 严重影响患儿的成年终身高, 且会带来相应的心理问题和社会行为异常^[2]。目前现代医学治疗快进展型性早熟主要采用促性腺激素释放激素类似剂 (GnRHa), 但单纯 GnRHa 治疗可能会造成

生长减速, 增加多囊卵巢综合征及肥胖、脂代谢异常的发生率^[3-4]。现有研究普遍认为 6 岁以前开始 GnRHa 治疗的性早熟患儿终身高获益明显, 6~8 岁患儿有所获益, 而 8 岁以后开始 GnRHa 治疗对性早熟患儿的成年终身高改善作用有限^[5]。对于生长减速明显的性早熟患儿, 可能需要 GnRHa 联合生长激素治疗, 但生长激素价格昂贵, 还可能影响血糖代谢及甲状腺功能^[6-7]。因此, 寻找 GnRHa 的替代疗法受到临床越来越多的关注。临床中有部分性早熟患儿由于某些原因无法应用 GnRHa 治疗, 如家长拒绝使用、家庭自身经济难以承担治疗费用、患儿对 GnRHa 过敏或患儿伴有肿瘤、糖尿病等疾病。针对此类患儿, 我们运用复旦大学附属儿科医院院内协定方滋阴泻火方联合甲地孕酮进行治疗, 经长期临床实践观察发现其疗效接近 GnRHa, 且不

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划 (18401902300); 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)-0205-03, ZY (2021-2023)-0206-06]

[✉] 通讯作者: yuj@shmu.edu.cn

不良反应较小。性早熟的中医病机多为阴虚火旺^[8-9]，治疗常用滋阴泻火类方药且其已被证实能够抑制性发育，临床疗效确切^[9-10]。滋阴泻火方正是针对性早熟之阴虚火旺病机而设，研究表明其能控制性早熟女童的乳核发育，改善中医证候^[11-12]。甲地孕酮是孕激素类药物，用于女童性早熟的治疗能有效抑制提前发育的性征，终止月经来潮，但单纯甲地孕酮治疗对控制骨龄增长效果不佳^[13-14]。基于此，本研究采用随机、阳性对照试验设计，以 GnRHa 作为对照药物，观察滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗快进展型性早熟女童的有效性及其安全性，为该治疗方案的临床应用提供循证医学依据。本研究通过了复旦大学附属儿科医院伦理委员会审批（伦理批件号：复儿伦审[2018]182号），并已在国际临床试验注册中心(<http://clinicaltrials.gov>)注册（注册号：NCT03963752）。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《中枢性性早熟诊断与治疗共识（2015）》^[2]拟定：1）女童发病年龄≤8岁，促性腺激素释放激素（GnRH）兴奋试验确诊为特发性中枢性性早熟；2）乳核 Tanner 分期^[15]在Ⅲ期以上，乳核直径≥3 cm；3）盆腔 B 超检查：子宫容积>3 ml，卵巢容积>1.5 ml，卵泡直径>4 mm；4）骨龄-年龄≥1岁，且骨龄≤11.5岁；5）发育进程迅速，骨龄增长加速且快于年龄增长。

中医诊断及辨证标准参照《中医儿科常见病诊疗指南》^[16]中性早熟阴虚火旺证标准：1）主症：乳房胀痛，怕热，盗汗，五心烦热；2）次症：口渴，面部升火，喜肥甘，烦躁易怒，目赤肿痛，便秘，口臭，舌质红。具有上述主症3项或主症2项兼次症2项，且符合脉细数或弦数，即可诊断。

1.2 纳入标准

1）符合上述诊断和辨证标准；2）既往未接受过性激素类药物及 GnRHa 药物治疗；3）入组前3个月内未参加其他治疗性临床试验；4）自愿参加本研究，同时患儿法定监护人知情同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1）中枢神经系统器质性病变导致的性早熟；2）先天性甲状腺功能减低症伴性早熟，先天性肾上腺皮质增生症，肾上腺皮质肿瘤，卵巢肿瘤，多发性骨纤维发育不良伴性早熟综合征；3）有肿瘤、

糖尿病、系统性红斑狼疮家族史；4）有精神病史。

1.4 脱落标准

1）依从性差，未遵医嘱服用药物或拒绝接受用药效果的评价；2）失访。

1.5 一般资料

选择2019年1月5日至2022年3月31日就诊于复旦大学附属儿科医院中医科的首次确诊为快进展型性早熟女童130例，随机分为治疗组和对照组各65例。表1示，两组患儿一般资料比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

表1 两组快进展型性早熟女童一般资料比较

Table 1 Baseline characteristics of rapid progressive

precocious puberty girls in both groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组(65例)	对照组(65例)	<i>t</i> / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
年龄/岁	8.88±0.93	8.84±0.71	0.263	0.793
体重/kg	31.18±5.54	31.58±4.60	-0.441	0.660
父亲身高/cm	171.64±4.50	171.28±4.81	0.444	0.658
母亲身高/cm	159.47±4.14	158.73±4.36	0.980	0.329
FSH/mIU·ml ⁻¹	4.21±1.93	4.62±2.42	-1.012	0.314
LH/mIU·ml ⁻¹	1.31±1.20	1.45±1.02	-0.548	0.585
E2/pmol·L ⁻¹	83.42±76.88	73.78±72.04	0.700	0.485

注：FSH，卵泡刺激素；LH，黄体生成素；E2，雌二醇。

2 方法

2.1 样本量估算及分组方法

本研究按照主要疗效指标乳核缩小患儿比例计算样本量，采用非劣效性检验。根据既往临床研究结果，GnRHa 治疗有效率（即乳核缩小患儿比例）为85%^[17]，滋阴泻火中药联合甲地孕酮治疗有效率为70%^[18-19]，故考虑两种治疗方案疗效均在80%左右，差异不超过15%。参照样本量计算公式^[20]，利用PASS 11.0软件按照非劣效性试验计算，将两组比例设定为1：1，设定非劣效界值δ为-15%、α为0.10（单侧）、把握度（1-β）为0.80，计算得出每组所需样本量为65例，共130例；预计脱落率为10%，估算得出本研究每组样本量为72例、共144例。

根据样本量估算结果，由不参与实验的第三方利用Excel 2016软件产生随机序列进行分组，将受试者按照1：1的比例随机分为治疗组和对照组各65例，同时用不透光的信封进行随机隐藏。

2.2 干预方法

治疗组：给予滋阴泻火方中药颗粒剂联合甲地孕酮片口服。甲地孕酮片（每片1 mg，上海信谊天平药业有限公司，批号：56191001）体重≤30 kg

的患儿每日 6 mg, 体重 >30 kg 的患儿每日 8 mg, 分 3 次口服。滋阴泻火方药物组成: 生地黄 5 g、玄参 3 g、泽泻 3 g、知母 3 g、黄柏 3 g、炙龟甲粉 2 g、麦芽 6 g、天冬 3 g、炙甘草 2 g, 中药颗粒剂每袋 30 g, 由培力(南宁)药业有限公司生产, 批号: 1501453, 每次 1 袋、每日 2 次, 开水冲服。

对照组: 给予 GnRHa 药物注射用醋酸亮丙瑞林微球(每瓶 3.75 mg, 日本武田药品公司, 批号: 11724029), 初次剂量以 3.75 mg 皮下注射 1 次, 4 周后根据患儿体重以 80 $\mu\text{g/kg}$ 的剂量每 4 周皮下注射 1 次。

每 3 个月复诊 1 次, 两组疗程均为 6 个月, 期间无药物调整。

2.3 观察指标和方法

2.3.1 主要疗效指标 乳核缩小患儿比例: 治疗前后用直尺经过乳房正中线测量并记录乳核直径, 统计治疗后较治疗前乳核直径缩小的患儿病例数, 即乳核缩小患儿比例。乳核缩小患儿比例=治疗后乳核直径缩小的病例数/本组总病例数 $\times 100\%$ 。

2.3.2 次要疗效指标

1) 中医证候积分: 根据《中医儿科常见病诊疗指南》^[16] 中性早熟阴虚火旺证常见的 12 项中医证候(乳房胀痛、怕热、盗汗、五心烦热、口渴、面部升火、喜肥甘、烦躁易怒、目赤胀痛、便秘、口臭、舌质红), 按症状无、轻、重分别计为 0、1、2 分, 各项相加总分即为中医证候积分, 于治疗前后进行评测。

2) 身高及生长速率: 采用身高测量仪(江苏南通衡器厂, 型号: SZG-180 型)测量治疗前后身高, Δ 身高=治疗后身高-治疗前身高。生长速率^[2]=(治疗后身高-治疗前身高)/0.5 年。

3) 体重指数(BMI): 采用体重秤(上海龙辉衡器有限公司, 型号: RGZ-1 20 II 型)测量治疗前后体重, 根据身高及体重计算 BMI, 即 BMI=体重(kg)/身高(m)²。

4) 骨龄(BA): 采用 G-P 图谱法^[21]评估治疗前后骨龄, Δ 骨龄=治疗后骨龄-治疗前骨龄。

5) 子宫、卵巢容积及卵泡直径: 治疗前后通过超声诊断仪(荷兰皇家飞利浦公司, 型号: EPIQ5)测量子宫和卵巢的长径、宽径、厚度, 根据公式($\pi/6 \times \text{长径} \times \text{宽径} \times \text{厚度}$)^[11]分别计算子宫和卵巢的容积; 测量最大卵泡的直径。

2.4 安全性观察

治疗前后分别检测两组患儿肝肾功能, 治疗期间观察并记录不良反应及事件的发生情况。

2.5 统计学方法

采用意向性分析原则, 意向治疗集定义为合格病例和脱落病例的集合, 对未能观察到全部治疗过程的脱落病例资料采用末次观测值结转的方法评估。使用 Microsoft Excel 2016 软件建立数据库, 运用 SPSS 25.0 软件进行统计。除主要疗效指标采用非劣效性检验外, 其他统计学分析均采用双侧检验。计量资料服从正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 满足方差齐性两组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验, 不满足方差齐性则采用两独立样本近似 t 检验; 不服从正态分布以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 采用非参数检验方法 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分比表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

研究过程中共脱落 23 例, 其中治疗组 12 例(4 例治疗开始后即失访, 8 例治疗 3 个月后失访), 实际完成研究 53 例; 对照组 11 例(3 例治疗开始后即失访, 8 例治疗 3 个月后失访), 实际完成研究 54 例。根据意向性分析原则, 最终纳入 123 例患儿进行分析, 其中治疗组 61 例, 对照组 62 例。

3.1 两组患儿治疗前后乳核直径及乳核缩小患儿比例比较

表 2 示, 组间比较, 两组患儿治疗前及治疗后乳核直径差异均无统计学意义($P > 0.05$); 组内比较, 两组患儿治疗后乳核直径较本组治疗前均明显缩小($P < 0.01$)。

表 2 两组快速进展型性早熟女童治疗前后乳核直径比较
Table 2 Comparison of mammary nucleus diameters before and after treatment in two groups of rapid progressive precocious puberty girls (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	61	38.00 $\pm$ 5.59	32.98 $\pm$ 8.86	4.923	<0.001
对照组	62	39.34 $\pm$ 6.39	30.16 $\pm$ 10.04	7.123	<0.001
t 值		-1.266	1.621		
P 值		0.208	0.108		

治疗组有 52 例患儿治疗后乳核缩小, 占比 85.25%; 对照组有 54 例, 占比 87.10%, 两组乳核缩小患儿比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。

对治疗后两组乳核缩小患儿比例进行非劣效性检验，两组差值的双侧 95% 置信区间为 (-14.05%，10.35%)，按照预设-15% 的非劣效界值，非劣效检验合格。

3.2 两组患儿中医证候积分比较

表 3 示，两组患儿治疗前中医证候积分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，治疗后治疗组中医证候积分明显低于对照组 ($P<0.01$)；治疗组治疗后中医证候积分较本组治疗前明显降低 ($P<0.01$)，对照组治疗前后比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 两组快进展型性早熟女童治疗前后中医证候积分比较
Table 3 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment in two groups of rapid progressive precocious puberty girls (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	61	12.18±2.78	8.07±1.98	13.496	<0.001
对照组	62	11.50±2.90	10.10±2.33	7.600	0.061
<i>t</i> 值		1.328	-5.202		
<i>P</i> 值		0.187	<0.001		

3.3 两组患儿治疗前后身高及生长速率比较

表 4 示，组间比较，两组患儿治疗前及治疗后身高差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；组内比较，两组患儿治疗后身高较本组治疗前均增加 ($P<0.01$)。另两组患儿治疗前后 Δ 身高比较，治疗组 Δ 身高为 (3.95±0.83)cm，对照组 Δ 身高为 (3.46±0.68)cm，差异有统计学意义 ($t=3.479, P<0.001$)；治疗组生长速率为 (7.76±1.56) cm/yr，对照组生

表 4 两组快进展型性早熟女童治疗前后身高比较
Table 4 Comparison of height before and after treatment in two groups of rapid progressive precocious puberty girls (cm, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	61	136.91±7.26	140.79±7.12	-34.272	<0.001
对照组	62	135.91±6.69	139.34±7.76	-38.473	<0.001
<i>t</i> 值		0.796	1.158		
<i>P</i> 值		0.428	0.249		

表 6 两组快进展型性早熟女童治疗前后骨龄比较
Table 6 Comparison of bone age before and after treatment in two groups of rapid progressive precocious puberty girls [岁, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	61	10.50 (9.38, 11.00)	11.00 (10.00, 11.25)	-5.843	<0.001
对照组	62	10.50 (9.94, 11.00)	11.00 (10.44, 11.25)	-5.708	<0.001
<i>Z</i> 值		-1.228	-0.344		
<i>P</i> 值		0.219	0.731		

长速率为 (6.85±1.31) cm/yr，两组比较差异有统计学意义 ($t=2.791, P<0.001$)。

3.4 两组患儿治疗前后 BMI 比较

表 5 示，组间比较，两组患儿治疗前及治疗后 BMI 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；组内比较，两组患儿治疗后 BMI 较本组治疗前均增加 ($P<0.01$)。

表 5 两组快进展型性早熟女童治疗前后 BMI 比较
Table 5 Comparison of BMI before and after treatment in two groups of rapid progressive precocious puberty girls ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	61	16.49±1.61	17.27±1.87	-4.462	<0.001
对照组	62	17.00±1.76	17.51±1.78	-5.133	<0.001
<i>t</i> 值		1.328	-0.738		
<i>P</i> 值		0.187	0.462		

注：BMI，体重指数。

3.5 两组患儿治疗前后骨龄比较

表 6 示，组间比较，两组患儿治疗前及治疗后骨龄差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；组内比较，两组患儿治疗后骨龄较本组治疗前均增加 ($P<0.01$)。另两组患儿治疗前后 Δ 骨龄比较，治疗组 Δ 骨龄为 [0.50 (0.25, 0.63)] 岁，对照组 Δ 骨龄为 [0.50 (0.00, 0.50)] 岁，差异无统计学意义 ($Z=-1.492, P=0.136$)。

3.6 两组患儿治疗前后子宫、卵巢容积及卵泡直径比较

表 7 示，两组患儿治疗前子宫、卵巢容积及卵泡直径比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，治疗后治疗组子宫、卵巢容积及卵泡直径均大于对照组 ($P<0.01$)。两组患儿治疗后，治疗组卵泡直径较本组治疗前缩小 ($P<0.05$)，但子宫及卵巢容积差异无统计学意义 ($P>0.05$)；对照组子宫、卵巢容积及卵泡直径较本组治疗前均缩小 ($P<0.01$)。

3.7 安全性观察结果

研究过程中两组患儿均未出现肝肾功能异常的情况。治疗组 1 例出现 1 次少量阴道出血，考虑患儿漏服甲地孕酮片所致，叮嘱患儿避免漏服药物后

表7 两组快进展型性早熟女童治疗前后子宫、卵巢容积及卵泡直径比较

Table 7 Comparison of the size of uterine and ovary and follicle diameters before and after treatment in two groups of rapid progressive precocious puberty girls ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	子宫容积/ml		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	卵巢容积/ml		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	卵泡直径/mm		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	61	3.00±1.24	3.09±1.72	-1.143	0.259	2.41±1.09	2.36±0.99	0.232	0.817	4.05±1.38	3.67±0.83	1.768	0.048
对照组	62	3.13±1.08	2.08±1.12	4.878	<0.001	2.44±0.83	1.72±0.83	5.252	<0.001	4.15±0.95	3.16±1.06	5.220	<0.001
<i>t</i> 值		-0.538	3.835			-0.142	3.838			-0.407	2.996		
<i>P</i> 值		0.592	<0.001			0.887	<0.001			0.685	0.003		

未再出现类似症状。对照组有1例出现一过性少量阴道出血,考虑GnRHa“点火效应”^[2],未予特殊处理,后自行消失;1例短暂出现局部注射部位轻微红肿、硬结,未予特殊处理,后自行消失。

4 讨论

根据性早熟的临床特征,可将其归属中医学“乳房”“月经先期”范畴。小儿为纯阳之体,具有“阳常有余,阴常不足”特性,多因后天环境、饮食等因素致阴阳平衡失调,阴虚火旺,相火妄动,导致天癸早至。性早熟的病位主要在肾、肝,涉及脾,以阴虚火旺证最为多见,其次为肝郁化火、痰湿阻滞证^[8,22],临床治疗多在滋肾阴降相火的基础上随症加减^[23]。本研究中滋阴泻火方具有滋阴泻火功效,方中生地黄、玄参滋肾阴降虚火;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;炙龟甲滋阴清热,天冬滋补肾阴,泽泻清泻肝肾之火,麦芽退乳消积,炙甘草调和诸药。

研究表明,滋阴泻火类方药治疗特发性中枢性性早熟轻型能够延缓患儿性征发育进展,抑制骨龄增长,改善身高预期^[9-10,24]。我们经长期临床实践发现,单纯使用中药治疗虽然能改善性早熟患儿骨龄超前的趋势,但对于骨龄严重超前、性发育进程迅速的快进展型性早熟患儿效果欠佳。甲地孕酮属于17 α -羟孕酮类衍生物,为高效的合成孕激素,其可通过负反馈抑制下丘脑GnRH的释放,并降低腺垂体对GnRH的敏感性,从而阻断垂体促性腺激素的释放,有明显抗雌激素作用^[25]。研究发现,甲地孕酮虽可有效改善性早熟患儿性发育进程,但其延缓骨龄增长的作用有限^[26];而滋阴泻火中药联合甲地孕酮治疗在延缓骨龄超前进程方面优于单纯甲地孕酮治疗,且能改善成年终身高^[19]。因此,本研究运用滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗快进展型性早熟女童。GnRHa作为现代医学治疗快进展型

性早熟的普遍应用药物,其对下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)的抑制作用已获得公认,故本研究选其作为阳性对照药。

本研究是针对快进展型性早熟女童,对比滋阴泻火方联合甲地孕酮与GnRHa治疗效果的非劣效性试验。研究结果显示,滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗可明显改善患儿阴虚火旺症状,缩小乳核及卵泡直径,抑制子宫、卵巢进一步发育,抑制骨龄超前的趋势。该治疗方案在抑制乳核发育及抑制骨龄增长方面与GnRHa比较差异无统计学意义,提示其疗效可能与GnRHa相当;但该治疗方案在抑制子宫、卵巢、卵泡等性腺发育方面的作用则弱于GnRHa。此外,滋阴泻火方联合甲地孕酮组患儿的生长速率优于GnRHa组。综上,本研究初步发现滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗快进展型性早熟女童虽然在抑制HPGA、延缓性发育进程方面的作用不及GnRHa强,但其抑制身高增长的作用弱于GnRHa,提示滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗快进展型性早熟患儿在成年终身高方面获益可能更多。

本研究也有一定的局限性。首先,由于两组患儿不同的给药途径(注射针剂及口服药物)所限,无法实施盲法而可能产生偏倚。为了避免较大偏倚,本研究采用多项客观指标,如以乳核缩小比例、子宫及卵巢容积、卵泡大小等指标综合评估性腺轴的控制情况,以骨龄、骨龄差、身高、身高差、生长速率等指标评估生长轴情况。其次,一般性早熟治疗疗程为2年左右,本研究疗程为6个月,疗程较短。由于快进展型性早熟骨龄超前明显、性发育进展快,导致身高生长潜能受损严重,GnRHa治疗半年后生长速率明显下降,多数需联合运用生长激素改善成年终身高,故单纯运用GnRHa治疗快进展型性早熟女童1年甚至2年的病例较少,临床数据不足。目前本研究结果仅提示滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗6个月时有一定延缓性发育的作用,生长速率、终身高获益优于单纯GnRHa治疗,

但尚不清楚长期疗效,因此还需进一步随访。最后,本研究为单中心研究,且纳入病例数不足(低于样本量估算值),可能存在选择偏倚。

综上所述,中药滋阴泻火方联合甲地孕酮治疗快进展型性早熟女童可有效抑制性发育进程、抑制骨龄超前趋势,且不会造成明显的生长减速。未来需要进行多中心、大样本、长期随访的临床对照研究进一步验证本研究结论,以便为中枢性性早熟快进展型患儿提供确切的中西医结合替代疗法。

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.
- [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. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.
- [3]FAIENZA MF, BRUNETTI G, ACQUAFREDDA A, et al. Metabolic outcomes, bone health, and risk of polycystic ovary syndrome in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 87(3): 162-169.
- [4]CORRIPIO R, SORIANO-GUILLÉN 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.
- [5]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.
- [6]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.
- [7]CUTFIELD WS, WILTON P, BENNMARKER H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment[J]. Lancet, 2000, 355(9204): 610-613.
- [8]黄蓉,汪永红,俞建. 国内中医药治疗儿童性早熟30年文献计量分析[J]. 中医杂志, 2010, 51(S2): 33-35.
- [9]金莺,赵莹,刘建刚,等. 近五年中医治疗女童性早熟的研究进展[J]. 国医论坛, 2022, 37(3): 72-74.
- [10]周小平. 知柏地黄丸加减治疗阴虚火旺型特发性中枢性性早熟女童的回顾性研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2022.
- [11]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.
- [12]SUN W, HAN XH, WANG YH, et al. Effectiveness of ZiYin Xiehuo granules and Zishen Qinggan granules on partial precocious puberty in girls: a multicenter, randomized, single-blind, controlled trial [J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(5): 740-745.
- [13]林志航,蒋建家. 醋酸亮丙瑞林对性早熟女童血清激素水平的影响及临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5316-5318.
- [14]张满燕,何英,沈红. 醋酸亮丙瑞林治疗小儿性早熟的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(14): 1296-1298.
- [15]MARSHALL WA, TANNER JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls [J]. Arch Dis Child, 1969, 44(235): 291-303.
- [16]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.
- [17]鄢力,程昕然,魏艳,等. 促性腺激素释放激素类似物治疗女童特发性中枢性性早熟的疗效分析[J]. 四川医学, 2012, 33(6): 933-935.
- [18]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.
- [19]蔡德培,季志英,时毓民. 滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗女性特发性性早熟的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(10): 732-735.
- [20]李雪迎. 非劣效性设计样本量估算:计数指标[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(6): 346.
- [21]倪继红,肖园,王伟,等. GnRHa治疗女性中枢性性早熟疗效及不良反应观察[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(4): 384-387.
- [22]孙艳艳,黄蓉,俞建,等. 200例青春期启动提前女童中医证候的临床调查[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 770-773.
- [23]付晶. 基于数据挖掘的儿童性早熟临床用药规律研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2022.
- [24]陈永辉. 中药治疗特发性性早熟女童38例[J]. 中医杂志, 2009, 50(3): 267.
- [25]COMITE F, CUTLER GJ, RIVIER J, et al. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. A preliminary report[J]. N Engl J Med, 1981, 305(26): 1546-1550.
- [26]张颖,张洁,倪金凤,等. 醋酸曲普瑞林与醋酸甲地孕酮片治疗特发性中枢性早熟临床疗效比较[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(22): 4352-4354.

Treatment of 61 Rapid Progressive Central Precocious Puberty Girls with Combined Therapy of Ziyin Xiehuo Formula (滋阴泻火方) and Megestrol: A Randomized Controlled Trial

HAN Xinghui, SUN Yanyan, WANG Yonghong, SUN Wen, YU Jian

Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, 201102

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of combined therapy of Ziyin Xiehuo Formula (滋阴泻火方, ZXF) and megestrol in the treatment of girls with rapid progressive central precocious puberty. **Methods** A total of 130 girls with rapid progressive central precocious puberty were randomized into the treatment group (65 cases) and control group (65 cases). ZXF granules (30 g per time, twice daily) and megestrol tablets (6 or 8 mg per day with three times) were administered orally in the treatment group, while subcutaneous injection of hormone-releasing hormone analogue (GnRHa) and leuprolide acetate microspheres injection (the initial dose was 3.75 mg for 4 weeks, then the dose was determined based on the weight as to 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, once every 4 weeks) were given to the control group, both for 6 months. The mammary nucleus diameter and the proportion of children with nucleus that retract, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, size of uterus and ovary, follicle diameter, height and X-ray bone age, growth rate and body mass were observed before and after treatment in both groups. And the liver and kidney function and adverse reactions were assessed to evaluate the safety. **Results** Finally, 123 cases including 61 cases in the treatment group and 62 cases in the control group were included in the analysis. At 6-month treatment, there were 52 children (85.25%) with mammary nucleus that retract in the treatment group and 54 children (87.10%) in the control group, with no significant difference ($P>0.05$). The mammary nucleus diameter and follicle diameter reduced, the bone age, height, and body mass significantly increased in both groups after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$); TCM syndrome scores significantly decreased in the treatment group, and the sizes of uterus and ovary were reduced in the control group after treatment ($P<0.01$). Compared to those in the control group, TCM syndrome scores were lower, while the sizes of uterus and ovary were greater, follicle diameter and growth rate were higher in the treatment group ($P<0.01$). No serious adverse reactions occurred. **Conclusion** In the treatment of girls with rapid progressive central precocious puberty, ZXF combined with megestrol can inhibit the growth of mammary nucleus, delay the development of uterus and ovary, inhibit the advanced trend of bone age and will not cause significant height growth deceleration.

Keywords rapid progressive central precocious puberty; GnRHa; megestrol; Ziyin Xiehuo Formula (滋阴泻火方); randomized controlled trials

(收稿日期: 2023-04-05; 修回日期: 2023-04-30)

[编辑: 叶晨]

广告

欢迎订阅 2023 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R)是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 中医药科技期刊分级目录 T1 级期刊。荣获第五届中国出版政府奖期刊奖, 第二届、第三届、第四届中国出版政府奖期刊奖提名奖。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、循证中医药、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 30.00 元, 全年 720 元。国内读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2-698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64035632, 010-64089195。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: SM140)。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。

网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

