

大补阴丸合丹栀逍遥散加减方治疗阴虚肝郁型特发性性早熟40例

郭丽华, 王菊霞*, 蔡聪敏, 吴燕玲, 刘怀蓉
(福建中医药大学附属人民医院, 福建 福州 350004)

摘要: 目的 观察大补阴丸合丹栀逍遥散加减方对阴虚肝郁型特发性性早熟(ICPP)患儿的临床证候改善情况,以及对性激素水平、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、子宫和卵巢容积及骨龄的影响,并评价其临床疗效。方法 收集2022年8月—2024年6月期间在福建中医药大学附属人民医院儿科门诊、病房诊治的阴虚肝郁型ICPP女性患儿80例。本研究采用前瞻性队列设计,根据患儿就诊顺序采用分层随机法分为中药组和西药组,每组40例。中药组予以大补阴丸合丹栀逍遥散加减方口服治疗,西药组予以皮下注射醋酸亮丙瑞林,2组疗程均为6个月。观察2组治疗前后中医证候评分、性激素[促黄体生成素(LH)、促卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E_2)]、IGF-1、子宫和卵巢容积、骨龄进展差值,并比较2组疗效。结果 与治疗前比较,2组中医证候评分均降低($P<0.05$),中药组治疗后次症的中医证候评分低于西药组($P<0.05$);与治疗前比较,中药组的LH、FSH、 E_2 水平均降低($P<0.05$),IGF-1水平差异无统计学意义($P>0.05$);西药组LH、FSH、 E_2 及IGF-1水平均降低($P<0.05$),且治疗后西药组上述指标均低于中药组($P<0.05$);与治疗前比较,2组子宫容积、卵巢容积、骨龄进展差值均降低($P<0.05$),而治疗后西药组骨龄进展差值低于中药组($P<0.05$),但在子宫和卵巢容积上差异无统计学意义($P>0.05$);中药组总有效率77.5%,与西药组总有效率82.5%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 大补阴丸合丹栀逍遥散加减方可有效改善ICPP患儿症状,降低性激素,缩小子宫和卵巢容积,延缓骨龄进展,但不影响IGF-1水平,为中医药治疗ICPP提供了部分科学依据。

关键词: 特发性性早熟;大补阴丸;丹栀逍遥散;性激素;胰岛素样生长因子-1

特发性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)是真性性早熟中最为常见的一种类型,是儿童内分泌系统常见疾病,表现为第二性征提前发育(女童7.5岁前出现乳房发育或10岁前月经初潮),其与下丘脑-垂体-性腺轴(HPG轴)过早激活有关^[1]。近年来随着物质生活水平的提高,儿童性早熟发病率呈逐年上升的趋势^[2],对儿童的身心健康造成一定的危害^[3-4],因此,对其进行积极干预尤为重要。现代医学主要采用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)注射疗法进行治疗,然而该方案存在明显局限性:①家长对药物潜在不良反应的顾虑。有文献报道GnRHa对生长激素存在直接和间接的抑制作用,并造成不明机制的可逆性骨质损失和体质量增长^[5];②治疗成本较高导致临床推广受限。经研究证实,中医药治疗ICPP疗效肯定,能减轻患儿症状和体征^[6],并且临床观察中未出现明显毒副作用,价格也相对低廉^[7]。故本研究采用大补阴丸合丹栀逍遥散加减方治疗阴虚肝郁型ICPP女性患儿,与注射醋酸亮丙瑞林对照治疗,观察其临床疗效以及对ICPP患儿性激素中促黄体生成素(LH)、促卵泡刺激素(FSH)、雌二醇

(E_2)的水平和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平、子宫和卵巢体积以及骨龄等影响,取得良好疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2022年8月—2024年6月期间在福建中医药大学附属人民医院儿科门诊、病房诊治的阴虚肝郁型ICPP女性患儿80例。本研究采用前瞻性队列设计,根据患儿就诊顺序采用分层随机法分为中药组和西药组,每组40例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。本研究经福建中医药大学附属人民医院伦理委员会审批通过(审批号:2022-037-02)。

表1 2组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别	初诊年龄/岁	病程/月
西药组	40	女	6.97±0.52	4.58±2.66
中药组	40	女	7.14±0.38	5.46±3.09

1.2 西医诊断标准 参考《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)》^[1],结合临床实际,自行拟定诊断标准如下:女童在7.5周岁前出现乳房发育等第二性征,同时满足以下条件中的①和②2项即可诊断。①血清促性腺激素及性激素达青春期水平,GnRH激发试验中LH峰值 ≥ 5.0 IU/L,且LH峰值/FSH峰值 ≥ 0.6 ;②盆腔超声显示子宫、卵巢成熟度超过同龄儿童(卵巢容积 ≥ 1 mL)且存在多个直径超过4 mm的卵泡;③骨龄超过实际年龄1岁;④线

收稿日期:2025-05-20;接受日期:2025-08-20

基金项目:福建中医药大学2022年度校管课题优势学科专项课题(X2022022-专项);2022年度福建省中青年骨干教师教育科研项目(科技类)(JAT220143)

通信作者:王菊霞, E-mail: fanwjx@163.com

DOI: 10.13260/j.cnki.fjctcm.2026.01003

性生长加速、年生长速率超过同龄正常儿童。

1.3 中医辨证标准 参照《儿童性早熟中西医结合诊疗指南(2023版)》^[2]中阴虚火旺证及肝郁化火证(阴虚肝郁证)的标准,具备主症中的乳房发育和次症中的2或3个症状即可诊断:(1)主要症状:乳房发育,或伴外阴发育,外阴出现分泌物增多,或有腋毛生长。(2)次要症状:①阴虚火旺证候表现为五心烦热,潮热盗汗,咽干口燥,舌红少苔,脉细数;②肝郁化火证候表现为胸胁胀闷,心烦易怒,乳房胀痛,小便短黄或大便干结,夜寐不安多梦,舌红苔黄,脉弦细数。

1.4 纳入标准 ①年龄1~14岁女童;②入组前4周内未接受过性激素类药物、其他中药复方或针灸推拿等干预性治疗;③无药物过敏史,尤其是对大补阴丸、丹栀逍遥散组成药物(生地黄、知母、牡丹皮、栀子、柴胡等)无过敏史;④法定代理人(<10岁)或与患儿(≥10岁)知情同意并共同签订知情同意书。

1.5 排除标准 ①颅脑器质性疾病、先天性肾上腺皮质增生症等引起的继发性CPP;②已经予Gn-RHa治疗的患儿;③已经月经来潮的患儿;④正在参加其他药物临床试验的患儿;⑤有心、肝、肾和造血系统等基础疾病需要长期服药者;⑥不遵医嘱,未按时用药、按时复查的患儿;⑦用药过程中出现严重不良反应而中断治疗者。

2 方法

2.1 中药组 予以大补阴丸合丹栀逍遥散加减方口服治疗,组方:知母6g,生地黄15g,龟板12g,赤芍9g,茯苓15g,栀子6g,牡丹皮9g,柴胡6g,甘草5g,麦芽24g,橘核9g,夏枯草15g,牡蛎24g,玄参6g,乳香6g,中药饮片,每日1剂,水煎服,日药量约300mL,早晚分服。

2.2 西药组 采用皮下注射方式给予醋酸亮丙瑞林缓释微球(北京博恩特药业有限公司,规格:3.75mg/支,批号:200407、202308)。初始剂量3.75mg单次注射,后续根据患儿体质量调整剂量:体质量不足30kg者按60~100μg/kg计算,超过30kg则维持3.75mg标准剂量,给药间隔固定为4周。

2组疗程均为6个月。

2.3 观察指标

2.3.1 中医证候评分 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]制定中医证候评分量表。对主症(①乳房发育;②阴道分泌物;③腋毛、阴毛)以及次症(①五心烦热或潮热盗汗;②胸胁胀闷、心烦易怒、乳房胀痛;③咽干口燥;④小便短黄或大便干结;⑤夜寐不安、多梦;⑥舌红,少苔或黄苔,脉弦细数)进行评分,主症各项积分按照程度轻重分别计0、2、4、6分,次症及舌脉各项积分0、1分,对应无症状、有症状。具体评分标准见表2和表3。

表2 中医证候评分量表(主症)

主症	0	2	4	6
乳房发育	I期	II期	III期	IV期
阴道分泌物	无	少许分泌物	分泌物明显	月经初潮
腋毛、阴毛	无	有少许阴毛,色浅,分布于大阴唇,无腋毛	阴毛增多,颜色加深,变粗,扩展于耻骨联合,出现腋毛	阴毛具有成人特征,但仅限于阴阜

表3 中医证候评分量表(次症)

次症	0	1
五心烦热或潮热盗汗	无	有
胸胁胀闷、心烦易怒、乳房胀痛	无	有
咽干口燥	无	有
小便短黄或大便干结	无	有
夜寐不安、多梦	无	有
舌红,少苔或黄苔,脉弦细数	无	有

2.3.2 LH、FSH、E₂及IGF-1水平 于治疗前后收集2组患儿空腹血4mL,由福建中医药大学附属人民医院检验科协助检测,采用Becman-CX5 delate全自动生化仪运用化学免疫发光技术定量检测促黄体生成素(LH)、促卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E₂)水平,采用高效液相色谱质谱法(LC-MS/MS)检测IGF-1水平。

2.3.3 子宫和卵巢容积 于治疗前后由福建中医

药大学附属人民医院彩超室采用超声诊断仪(奥地利通用电气医疗两合公司,型号:GE Voluson)对2组患儿的子宫和卵巢的容积进行检测并计算。当子宫、卵巢双侧容积不一致时,取两侧容积的平均值。

$$\text{容积} = \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚} \times 0.523$$

2.3.4 骨龄测定 全部研究对象于治疗前后进行骨龄测定检查,由福建中医药大学附属人民医院放射科医生采用西门子X射线限束器拍摄患儿左手腕关节正位片,拍摄范围涵盖掌骨、腕骨及所有指骨。严格参照《中国人手腕骨发育标准:中华05及其应用》^[9]判断骨龄,由3位具有骨龄资格证的医师进行评估,记录并计算骨龄进展差值。

$$\text{骨龄进展差值} = \text{骨龄} - \text{生活年龄}$$

2.4 疗效评价标准 参照《诸福棠实用儿科学》^[10]及《中医儿科常见病诊疗指南(2012)》^[11]中相关标准制定。①痊愈:女童的性早熟的症状与体征基本消失,主症和次症总积分减少≥95%;②显效:女童性

早熟症状与体征显著改善,70%≤主症和次症总积分减少率<95%;③有效:女童性早熟的症状与体征改善,30%≤主症和次症总积分减少率<70%;④无效:性早熟的症状与体征无明显改善,主症和次症总积分减少率<30%。总有效率计算如下:

$$\text{总有效率} = (\text{痊愈} + \text{显效} + \text{有效}) / \text{总病例数} \times 100\%$$

2.5 统计学方法 运用SPSS 27.0统计软件对采集到的资料进行统计分析。采用1-Sample K-S检验法进行正态性检验,计量资料满足正态分布者以 $(\bar{x} \pm s)$ 来表示,不满足正态分布以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。组内治疗前后自身比较:满足正态分布者采用配对样本 t 检验;不满足正态分布者采用Wilcoxon

符号秩检验。组间两两比较,满足正态分布且方差齐性者,采用独立样本 t 检验;满足正态分布但方差不齐者,采用Tamhane's T2检验;不满足正态分布者,采用Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 治疗前后中医证候评分比较 见表4。

3.2 2组治疗前后性激素与IGF-1水平比较 见表5。

3.3 2组治疗前后子宫、卵巢与骨龄变化比较 见表6。

3.4 2组疗效比较 见表7。

表4 2组治疗前后中医证候评分比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

分

组别	例数	时间	主症评分	次症评分	总分
西药组	40	治疗前	6.50(6.00, 8.00)	2.78(2.00, 4.00)	9.28(8.00, 10.75)
		治疗后	2.08(0.00, 4.00) ¹⁾	1.65(1.00, 2.00) ¹⁾	3.58(1.00, 5.00) ¹⁾
中药组	40	治疗前	6.45(4.50, 8.00)	2.60(2.00, 3.00)	9.05(7.00, 11.00)
		治疗后	2.90(0.00, 4.00) ¹⁾	0.95(0.00, 1.00) ¹⁾²⁾	3.85(1.25, 5.00) ¹⁾

注:与治疗前比较,1) $P < 0.05$;与西药组比较,2) $P < 0.05$ 。

表5 2组治疗前后性激素与IGF-1水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	时间	LH(IU/L)	FSH(IU/L)	E ₂ (pmol/L)	IGF-1(μ g/L)
西药组	40	治疗前	3.93±1.12	4.45±0.66	61.21±7.31	209.54±43.01
		治疗后	1.32±0.51 ¹⁾	2.70±1.50 ¹⁾	31.78±5.14 ¹⁾	156.34±19.29 ¹⁾
中药组	40	治疗前	3.22±1.49	4.18±0.76	57.97±10.36	219.94±48.88
		治疗后	2.62±0.88 ¹⁾²⁾	3.40±1.47 ¹⁾²⁾	37.29±5.63 ¹⁾²⁾	205.84±38.05 ²⁾

注:与治疗前比较,1) $P < 0.05$;与西药组比较,2) $P < 0.05$ 。

表6 2组治疗前后子宫、卵巢与骨龄变化比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	时间	子宫容积/mL	卵巢容积/mL	骨龄进展差值/年
西药组	40	治疗前	2.47±0.79	2.47±0.69	1.23±0.22
		治疗后	1.28±0.62 ¹⁾	1.30±0.15 ¹⁾	0.89±0.07 ¹⁾
中药组	40	治疗前	2.32±0.71	2.49±0.51	1.22±0.18
		治疗后	1.41±0.46 ¹⁾	1.35±0.30 ¹⁾	0.92±0.07 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,1) $P < 0.05$;与西药组比较,2) $P < 0.05$ 。

表7 2组疗效比较 $(n, \%)$

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
西药组	40	2(5.00)	21(52.50)	10(25.00)	7(17.50)	33(82.50)
中药组	40	2(5.00)	20(50.00)	9(22.50)	9(22.50)	31(77.50)

4 讨论

ICPP是由于HPG轴过早激活,引起LH和FSH的合成和释放,促使性腺、性器官发育,第二性征出现;同时加速骨生长与骨成熟,导致骨龄提前,骨骺早闭,影响终身高。IGF-1作为GnRH神经元调控因子,参与性早熟发病过程,其水平可以间接反映出青春期启动时间,可作为CPP早期识别诊断的参考指标^[12-13]。目前,GnRHa作为ICPP的一线治疗药物,已被纳入国内外主要临床指南的推荐方案。

在现有GnRHa类药物中,曲普瑞林和醋酸亮丙瑞林因其稳定的临床疗效而成为最常用的治疗选择^[1]。然而,该治疗方案仍存在若干值得关注的问题:首先,尽管其短期疗效确切,但长期用药可能产生的远期不良反应仍需更多循证医学证据支持;其次,较高的治疗成本对患者家庭造成显著的经济压力,这一因素在临床实践中往往影响治疗方案的可持续性。

人体生长发育过程,尤其是第二性征的成熟

发育,主要受肝、肾两大脏腑系统调控:肾精的盛衰直接主导生殖功能的发育;肝气的疏泄影响气血的运行与情志调节。而“天癸”作为特殊的生命物质,其蓄溢周期决定着性发育的启动时机。古代医学文献中依据其主要症状:乳房提前发育,出现乳核肿大疼痛,将其归属于“乳疔”范畴。其病因多样,可能涉及多重危险因素,主要包括:① 营养与药物因素,过量摄入滋补类食品或保健品;食用含激素饲料喂养的禽畜产品;不当服用含性激素成分的药物;过多使用抗生素等。② 环境与生活方式因素,长期接触环境内分泌干扰物^[14-15];过早接触成人化媒体内容;不良生活习惯及作息紊乱。③ 其他潜在诱因,塑料制品中的环境雌激素暴露;农药残留等化学污染物接触;家庭护理用品中的激素类似物。其病变主要在肾、肝两脏。肾阴亏虚、相火偏旺是性早熟的基本病机。中医辨证分型常见阴虚火旺证、肝郁化火证、痰湿内蕴证,其中阴虚火旺证是最主要、最常见的证型^[2],治疗常予滋阴降火、疏肝解郁、化痰散结等方法,方药常用知柏地黄汤、柴胡疏肝散、逍遥丸、二陈汤等,对多数病程在早中期或病情较轻的患儿效果较显著,能明显改善性早熟患儿的主要和次要症状,不良反应相对较少^[16],且对 IGF-1 的抑制相对较轻,从而能更好地维持儿童正常生长速率^[17-18]。

本团队通过多年临床观察发现:特发性性早熟患儿临床多以复合证型的方式存在,即阴虚火旺证合并肝郁化火证或阴虚火旺证合并痰湿内蕴证,以前者更为常见,表现为乳房早发育,五心烦热或潮热盗汗,胸胁胀闷,心烦易怒,乳房胀痛,咽干口燥,小便短黄或大便干结,夜寐不安、多梦,舌红,少苔或黄苔,脉弦细数^[19-21]。因此本研究提出“阴虚肝郁”是本病核心病机的新观点,且肝郁日久,易致气滞血瘀,出现乳房发育,触及乳核,伴胸胁乳房处胀痛。故针对阴虚肝郁证的 ICPP 患儿,采用滋阴泻火为主,兼以疏肝解郁、消乳散瘀的治疗方法。常用方剂为大补阴丸合丹栀逍遥散加减方。大补阴丸出自《丹溪心法》,是补阴经典代表方,由知母、黄柏、地黄、龟甲 4 味组成,具有滋阴降火之功;丹栀逍遥散出自《内科摘要》,全方具有疏肝解郁、健脾和营、兼清郁热之效。两方合用,共奏滋阴泻火、疏肝解郁之效,同时去除偏温热之当归和较寒凉之栀子,加用麦芽、橘核、夏枯草、牡蛎、玄参、乳香以活血化瘀,行气止痛,消乳散结。

本研究结果显示,大补阴丸合丹栀逍遥散加减方可以明显改善性早熟女孩的临床症状,使乳房分期降低,子宫、卵巢容积变小,其疗效和醋酸亮丙瑞林相当,降低性激素 LH、FSH、E₂ 水平,使骨龄进展减缓,但不影响 IGF-1 水平,从而不影响患儿正常的生长速率,为中医治疗儿童性早熟提供部分科

学的依据。此方案从中医“肝肾同调”理论出发,兼顾滋阴降火与疏肝解郁、活血行气散结,为女童特发性性早熟提供更全面的干预策略。

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] 中国中西医结合学会儿科专业委员会内分泌工作组,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.
- [3] WANG Y, GOU H, GUO J J. Risk factors for precocious puberty: a systematic review and meta-analysis [J]. Psychoneuroendocrinology, 2025, 176: 107427.
- [4] 赵卫珠, 冯海英, 刘媚. 特发性性早熟女童心理状态与生活质量的相关性及应对措施分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(7): 1249-1252.
- [5] DINKELBACH L, GRASEMANN C, KIEWERT C, et al. Central precocious puberty and psychiatric disorders [J]. JAMA Netw Open, 2025, 8(6): e2516679.
- [6] 丁一诚, 王海, 包木龙, 等. 儿童特发性中枢性性早熟的新型诊断及中西医治疗进展[J]. 科技导报, 2023, 41(20): 89-96.
- [7] 贺艳慧, 孙玲, 李欣, 等. 中医治疗儿童性早熟研究热点和趋势分析[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(16): 3186-3191.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 29-31.
- [9] 张绍岩, 柴建中, 刘丽娟. 中国人手腕部骨龄标准: 中华 05 及其应用[M]. 北京: 科学出版社, 2015: 31.
- [10] 王天有, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 2311-2313.
- [11] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南(2012)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 107-111.
- [12] 邱世超, 汪治华, 宋娜, 等. 女童中枢性性早熟诊断模型构建、评分卡设计及外部验证[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(12): 1267-1274.
- [13] LY H J, ANKARBERG-LINDGREN C, FORS H, et al. Interpreting IGF-1 in children treated with recombinant growth hormone: challenges during early puberty [J]. Front Endocrinol, 2025, 15: 1514935.
- [14] DEMIR A, AYDIN A, BÜYÜKGEBİZ A. Thematic review of endocrine disruptors and their role in shaping pubertal timing [J]. Children, 2025, 12(1): 93.
- [15] PERALTA M, LIZCANO F. Endocrine disruptors and metabolic changes: impact on puberty control [J]. Endocr Pract, 2024, 30(4): 384-397.
- [16] 姜炜琦, 罗世杰. 性早熟的中医研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(29): 3288-3291, 3296.
- [17] 郭春彦, 柳静, 张萌, 等. 基于整合药理学探究复幼合剂治疗性早熟的“中药-化学成分-关键靶标-通路”[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(5): 572-575.
- [18] 杨嘉明, 罗骏, 罗雨薇, 等. 滋阴泻火方治疗女童 ICPP 疗效及对血清 25(OH)D、IGF-1 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(19): 3648-3650.
- [19] 郭丽华, 艾斯, 王菊霞, 等. 知柏地黄汤联合丹栀逍遥散加减方对特发性性早熟患儿肝郁病理的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 5097-5100.
- [20] 艾斯, 江宝春, 余岩雁, 等. 滋阴降火化痰法治疗女童单纯性乳房早发育 63 例[J]. 福建中医药, 2022, 53(6): 58-59, 62.
- [21] 艾斯, 石玉凤, 郭丽华, 等. 知柏地黄汤加减治疗女童中枢性性早熟阴虚火旺证 40 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2025, 21(1): 52-57.