健脾化痰通络方治疗女童单纯性乳房发育 50 例临床观察

刘栋, 杨玲玲, 马韩铮, 李岩

基金项目: 苏州市科技局民生科技指导项目(SYSD2020152)

作者单位: 215000 江苏 苏州, 苏州市中医医院儿科

作者简介: 刘栋(1993-), 男, 医学硕士, 医师。研究方向: 中西医结合诊治儿童内分泌疾病

通讯作者: 杨玲玲, E-mail: yanglingling1116@163.com

【摘要】 目的 评价健脾化痰通络方治疗女童单纯性乳房发育的临床疗效与安全性。方法 回顾性分析 2019 年 6 月至 2022 年 1 月就诊于苏州市中医医院儿科生长发育专科门诊, 诊断为单纯性乳房发育的女童 90 例, 其中观察组 50 例予健脾化痰通络方干预治疗, 对照组 40 例予临床随访, 对比观察组和对照组的临床结局, 并对健脾化痰通络方进行疗效与安全性评价。结果 与对照组相比, 观察组采用健脾化痰通络方干预随访期间有 4 例发展为中枢性性早熟, 对照组有 7 例转化为中枢性性早熟; 观察组经过治疗后, 临床症状及体征均有改善, 卵巢容积较治疗前有下降趋势($P < 0.05$), 血清雌二醇与促黄体生成素呈现下降趋势($P < 0.05$), 血清卵泡刺激素差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组在改善中医证候积分方面优势明显, 并且未观察到明显的不良反应。结论 采用健脾化痰通络方治疗女童单纯性乳房发育确有临床疗效, 值得临床推广应用。

【关键词】 单纯性乳房发育; 女童; 健脾化痰通络方

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2023.01.011

【中图分类号】 R585 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2023)01-0052-04

Clinical observation of 50 cases of premature thelarche in girls treated with Jianpi Huatan Tongluo recipe LIU Dong, YANG Lingling, MA Hanzheng, LI Yan. *Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215000, China*

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Jianpi Huatan Tongluo recipe in the treatment of premature thelarche in girls. **Methods** A retrospective analysis was made in 90 girls who were diagnosed with premature thelarche in the pediatric growth and development clinic of our hospital from June 2019 to January 2022. Among them, 50 cases in the treatment group were treated with Jianpi Huatan Tongluo recipe; 40 cases in the control group were given clinical follow-up. The clinical outcomes of the treatment group and the control group were compared, and the efficacy and safety of Jianpi Huatan Tongluo recipe were evaluated. **Results** Compared with the control group, 4 cases in the treatment group developed into central precocious puberty during the treatment with Jianpi Huatan Tongluo recipe and the follow-up, and 7 cases in the control group developed into central precocious puberty. After treatment, the clinical symptoms and signs of the treatment group were improved, the ovarian volume had a trend of decrease compared with that before treatment ($P < 0.05$), and the serum estradiol and luteinizing hormone showed a

[19] Burke AP, Aubry MC, Maleszewski JJ, et al. Practical thoracic pathology [A]//Burke AP, Aubry MC. Viral pneumonias [M]. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2016:174-180.

[20] Lu MP, Ma LY, Zheng Q, et al. Clinical characteristics of adenovirus associated lower respiratory tract infection in children [J]. *World J Pediatr*, 2013, 9(4):346-349.

[21] 尹加林, 魏静, 徐坤, 等. 齐齐哈尔市 156 例小儿社区获得性肺

炎的病原学特点及影响预后的相关因素分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(3):352-355.

(收稿日期: 2022-06-27)

(本文编辑: 刘颖; 外审专家: 马明星)

trend of decrease ($P < 0.05$), while the serum follicle stimulating hormone had no significant difference ($P > 0.05$). The treatment group had obvious advantages in improving TCM syndrome scores, and no obvious adverse reactions were observed. **Conclusion** The use of Jianpi Huatan Tongluo recipe in the treatment of premature thelarche in girls is clinically effective, and it is worthy of clinical application.

【Keywords】 Premature thelarche; Girl; Jianpi Huatan Tongluo recipe

单纯性乳房早发育 (premature thelarche, PT) 是指女孩在 8 岁之前出现孤立性乳房发育, 而无其他性征体现, 也不伴有生长及骨龄加速, 是部分性早熟中常见的一种类型。以往认为本病是暂时性乳房发育, 一般呈自限性, 一段时间后可自行回缩甚至消退, 然而, 近年来研究发现本病具有转化为中枢性性早熟的倾向^[1], 呈现出生长及骨龄加速, 从而容易导致最终成年身高受损, 影响患儿身心健康, 越来越受家长及临床医师关注。目前西医对于 PT 没有明确的干预治疗药物, 只在转化为中枢性性早熟并且排除禁忌证时才给予促性腺激素释放激素类似物干预治疗, 目前仍然是以饮食生活指导、定期随访观察

作为干预手段, 缺乏有效的治疗措施。与此相反地, 越来越多证据表明, 中医中药在治疗本病中发挥出独特优势^[2-3]。

本研究结合地域特点, 在改善饮食及生活方式的基础上, 采用健脾化痰通络的方法治疗本病, 现将相关结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 6 月至 2022 年 1 月就诊于苏州市中医医院儿科诊断为 PT 女童 90 例, 分为观察组 50 例和对照组 40 例, 两组在年龄、骨龄、病程、身高、体质量方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组治疗前基本情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	骨龄(岁)	病程(月)	身高(cm)	体质量(kg)
对照组	40	7.20±0.59	7.3±0.5	4.2±1.0	120.5±0.9	21.9±1.8
观察组	50	7.12±0.68	7.2±0.5	4.0±1.2	121.3±1.2	20.8±2.3

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 女童, ≤ 8 周岁; 出现单侧或双侧乳房发育, 而无乳晕着色和其他第二性征发育; 不伴有生长加速和骨骼发育提前, 无阴道流血; 性激素激发试验促性腺激素峰值不符合中枢性性早熟诊断标准; 雌二醇 (estradiol, E_2)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 的基础值处于青春前期水平; 排除其他外周性性早熟、外源性雌激素摄入、乳腺局部增生性疾病等。

1.2.2 中医辨证标准 依据《中华人民共和国中医药行业标准: 中医病证诊断疗效标准》制定: 病痰湿壅滞证诊断依据: 主症: (1) 乳核早出现; (2) 形体肥胖。次症: (3) 肢体困重、胸闷叹息; (4) 口中黏腻, 多食肥甘; (5) 舌脉: 舌红, 苔腻, 脉滑数。 (6) 无其他系统疾病。其中第 (1)、(2)、(6) 项为必备项, 兼有或无 (3)、(4)、(5) 项中任 1 项以上。主症每项计 2 分, 次症每项计 1 分。

1.3 纳入标准 (1) 女童, 年龄 < 8 周岁或在此之前即出现症状者; (2) 出现单侧或双侧乳房发育, 而无其他第二性征发育表现; (3) 不伴有生长加速和骨骼发育提前; (4) 性激素激发试验 (采用促性腺激素释放激素类似物激发) 不符合中枢性性早熟诊断标

准; (5) 血清 E_2 、LH 的基础值处于青春期前水平; (6) 监护人签署知情同意书, 本研究通过苏州市中医医院伦理委员会审查批准 (批号: 2020 伦研批 046)。

1.4 排除标准 (1) 合并有肺、心、肝、肾等原发性疾病者; (2) 根据研究者判断, 具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变者; (3) 未按规定治疗, 无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.5 治疗方法 对照组予饮食及生活方式干预指导, 禁食滋补品及保健品, 加强体育锻炼。观察组在对照组基础上加用健脾化痰通络方治疗, 基本药物组成包括: 茯苓、苍术、薏苡仁、白术、夏枯草、白扁豆、麸炒枳壳、浙贝母、海藻、昆布、丝瓜络各 10 g, 陈皮、制香附各 6 g。加减: 乳房硬结明显者, 可加橘核、麦芽; 热重于湿者, 见大便秘结, 口苦, 舌质红, 可加栀子、黄芩清热燥湿。药物剂量根据患儿的年龄、体质适度加减, 6 岁前每天 100~150 mL, 6 岁后每天 150~200 mL。治疗 3 个月为 1 个疗程。

1.6 观察指标 分别于治疗前、治疗 3 个月、6 个月临床观察记录 1 次, 内容包括身高, 体质量, 乳腺腺体大小, 中医证候, 乳腺、盆腔超声, 血清激素水平等。观察组在治疗前后分别进行血常规、心电图及肝肾功能的实验室检查, 并观察记录治疗期间药

物不良反应。其中中医证候包括形体肥胖、肢体困重及胸闷叹息、多食肥甘及口中黏腻、舌象及脉象等,根据轻重程度评分。

1.7 疗效判定标准 临床疗效评价参照《中医病证诊断疗效标准》^[4]和《中药新药临床研究指导原则》(2002 年第 1 版标准)^[5]制定。(1)治愈:治疗后证候有效率≥90.0%,临床症状及体征基本消失,实验室检查接近正常值;(2)显效:治疗后证候有效率70.0%~<90.0%,临床症状及体征明显好转;(3)有效:治疗后证候有效率30.0%~<70.0%,临床症状及体征有好转;(4)无效:治疗后证候有效率<30.0%,临床症状及体征无好转或者加重。其中,证候积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。痰湿壅滞证包括:形体肥胖、肢体困重、胸闷叹息、口中黏腻、多食肥甘、舌红苔腻、脉滑数。

中枢性性早熟转化标准参考: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)》^[6]中有关中枢性性早熟的诊断标准制定:(1)第二性征出现:女孩 8 岁前出现第二性征发育;(2)线性生长加速:年生长速率高于正常儿童;(3)骨龄超前:骨龄超过实际年龄 1 岁或以上;(4)性腺增大:盆腔 B 超显示女孩子子宫、卵巢容积增大,且卵巢内可见多个直径>4 mm 的卵泡;(5)下丘脑-垂体-性腺轴启动,血清激素水平达青春期标准,

以性激素激发试验阳性为金标准。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。两组对比分析,定性资料采用 Raddit 分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布采用独立样本 *t* 检验,组内用配对样本 *t* 检验比较;非正态分布及等级资料用非参数检验中 Wilcoxon 秩和检验比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组前后总体疗效比较 在治疗随访的 6 个月内,临床评价发现治愈 3 例,显效 15 例,有效 28 例,无效 4 例,愈显率 36%,总体有效率达 92%。

2.2 两组患儿转化为中枢性性早熟情况比较 在随访观察的 6 个月内,观察组 50 例中有 4 例发展为中枢性性早熟,转化率为 8.0%;对照组有 7 例转化为中枢性性早熟,转化率为 17.5%。

2.3 两组患儿就诊前后卵巢容积、血清激素水平比较 最终具有完整实验检查检验结果的观察组有 35 例,对照组有 28 例,其中观察组在治疗后卵巢容积、 E_2 、LH 均有下降趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$),而卵泡刺激素差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组在观察前后卵巢容积、 E_2 、卵泡刺激素差异无统计学意义($P > 0.05$),LH 在观察随访后出现增高趋势,前后差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿就诊前后卵巢容积、血清激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>		卵巢容积(mL)	E_2 (pmol/L)	LH(IU/L)	卵泡刺激素(IU/L)
对照组	28	观察前	0.83±0.26	22.30±3.40	0.17±0.14	3.68±1.59
		观察后	0.85±0.27	21.53±3.42	0.19±0.14 ^a	3.72±1.63
观察组	35	治疗前	0.73±0.25	23.61±3.21	0.16±0.12	3.72±1.60
		治疗后	0.62±0.19 ^b	22.48±3.68 ^b	0.13±0.09 ^b	3.59±1.64

注:与观察前比较,^a $t=3.614, P < 0.05$;与治疗前比较,^b $t=3.391, 3.709, 2.250, P < 0.05$ 。

2.4 两组前后中医证候积分比较 观察组在治疗后证候积分有下降趋势,前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);而对照组在观察前后中医证候积分差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>		证候积分
对照组	40	观察前	5.15±1.34
		观察后	5.23±1.37
观察组	50	治疗前	5.01±1.39
		治疗后	3.42±1.35 ^a

注:与治疗前比较,^a $t=5.558, P < 0.05$ 。

出现胃肠道不适,发生率为 18%,经过浓煎、添加冰糖、口服益生菌等处理后,胃肠道反应改善,余未见明显不良反应。

3 讨论

PT 是一种儿童生长发育异常的内分泌疾病,具体发病机制仍然不明,本病经典意义上多发生在两岁之前,与小青春期有关,然而临床发现两岁之后亦有一部分出现单纯乳房发育,可能与性腺轴的暂时性激活有关,也可能与机体对雌激素的敏感性增加有关。本病女童以 8 岁以前出现单纯的乳房增大为主要临床表现,与同龄人身体的差异很容易引起她们的不安,甚至出现冲动、烦躁、抑郁、社交退缩等心理和行为异常,容易引起心理行为方面的问题,此

2.5 安全性评价 观察组在服用中药期间有 9 例

外,如果本病进一步发展,容易导致下丘脑-垂体-性腺轴的完全激活,从而使生长加速,骨骺加速融合,形成中枢性性早熟,致使成年终身高受损,或者早初潮。然而,目前为止,现代医学对于本病没有确切的药物治疗,只在诊断为中枢性性早熟,并且排除相关禁忌证之后才能应用促性腺激素释放激素类似物进行干预治疗。此外,目前尚无有效的预测参数准确预测单纯性乳房发育向中枢性性早熟的转化,有必要对本病进行早期干预以降低转化率。

单纯性乳房发育是性早熟的一种,目前中医病名亦为“性早熟”,其辨证论治参照性早熟诊治指南^[7],主要的证型为阴虚火旺证、痰湿壅滞证和肝郁化火证。临床上本病需要严密观察与随访,中医药在此期间可以发挥“治未病”的功用,临床研究表明,连续或间断服用中药可以减轻此类儿童乳腺组织发育状态^[8-10],调整下丘脑-垂体相关激素水平,延缓性发育状态,在一定程度上阻断了其向中枢性性早熟发展,减轻父母焦虑心理,比单纯随访观察更合理,然而需要临床准确辨证,在辨证论治思想的指导下,规范使用中医药。

临床表明,“痰湿”为本病的重要病理因素,脾为气机升降之枢纽,亦为生痰助湿之源,加之儿童饮食不知自节,过食肥甘厚腻或盲目进补,则脾胃受损,脾虚失健,易致生湿酿痰,互为因果,产生恶性循环,最终导致乳腺发育,表现为形体肥胖,肢体困重,口中黏腻,大便不调,苔腻,脉滑等。结合临床及苏州地区的环境特点,本次研究以痰湿壅滞证女童为主。苏州地处江南,“吾吴湿邪害人最广”,湿又分为外湿和内湿,外湿与气候、环境等因素相关,内湿与脾最相关,“脾主运化水湿”,脾虚则运化乏力,水湿不化,加上小儿本就“脾常虚”,若因饮食不节、或过食肥甘厚味、或嗜食生冷瓜果、或外感六淫之湿、或久卧湿地等,皆可损伤脾胃功能,导致脾失健运,运化无权,水液输布失常,停而为湿,凝而为痰,痰湿阻滞络脉而出现络脉不通之临床表现^[11-12]。基于此,本研究采用健脾化痰通络方治疗单纯性乳房发育,临床观察表明其可以改善中医证候,降低血清激素水平,在阻断其向中枢性性早熟的转化方面起到一定作用。方中苍术,辛、苦,健脾燥湿,为健脾、运脾要药;白术,甘、苦,健脾益气,燥湿利水,二者同用,健脾运脾;茯苓,甘、平,健脾利湿而不伤正气;薏苡仁,甘、淡,健脾渗湿;枳壳,破气、行痰、消积;白扁豆,健脾化湿。香附,理气解郁;海藻、昆布为常用对药,具有

消痰软坚散结,利水消肿之功效;夏枯草清热解毒、消肿散结;浙贝母有消痈散结之功。丝瓜络,活血通络散结,对于乳房疾病有良好的作用。方中重用化痰散结药物,可以有效改善此类单纯乳房发育的临床症状及体征,也在一定程度上降低了体内激素水平。诸药合用,起到健脾运脾祛湿,理气化痰散结的效果。本次研究以健脾化痰通络方治疗为主,这与本地区儿童的生活环境及体质特点有关,创制健脾化痰通络方治疗,总体有效率达 92%,在阻断本病向中枢性性早熟转化方起到积极作用。

本研究为短期的临床观察性研究,未进行远期临床评价,需要延长随访时间以验证健脾化痰通络方的近远期疗效及其对中枢性性早熟转化率的影响。另外,基于复方中药药效成分的复杂性,具体的作用机制与靶点需要更深入的研究。

参考文献

- [1] 朱顺叶,杜敏联,林爱华.单纯性乳房早发育向完全性中枢性性早熟转化的相关因素分析[J].中国实用儿科杂志,2008,23(3):174-176.
- [2] 刘云,黄峰,严靖,等.中成药治疗儿童单纯性乳房早发育疗效分析[J].中医儿科杂志,2010,6(4):32-35.
- [3] 郑君,郭盛,何丽.中医药治疗女童单纯性乳房早发育有效性和安全性系统评价[J].河南中医,2020,40(12):1848-1854.
- [4] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:234.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [6] 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.
- [7] 林魁,杨文庆,俞建.中医儿科临床诊疗指南·性早熟(修订)[J].中医儿科杂志,2016,12(3):1-5.
- [8] 张满燕,沈科,沈红,等.大补阴丸对治疗单纯性乳房早发育女孩之正常青春期后续乳房发育影响的临床研究[J].中国性科学,2016,25(1):115-117.
- [9] 肖睿雪,王素婷,琚玮.琚玮采用中药移行减量服药法治疗单纯性乳房早发育经验[J].中国民间疗法,2016,24(4):9-10.
- [10] 陈赛斌,李蕙.滋阴降火法治疗单纯性乳房早发育 53 例疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2011,3(2):107-108.
- [11] 潘立文,王晓明,杨先振,等.痰湿体质易感疾病探析[J].吉林中医药,2017,37(8):761-765.
- [12] 任娟,李辉,叶进.叶进教授从痰论治小儿单纯乳房早发育[J].贵阳中医学院学报,2019,41(3):15-18.

(收稿日期:2022-07-29)

(本文编辑:刘颖;外审专家:刘芳)