

性早熟的中西医病因研究进展

刘倩楠, 王彦超, 苗艺卓, 李岚

基金项目: 国家自然科学基金项目(81973905); 浙江省国医名师(俞景茂)传承工作室建设项目(GZS2020003)

作者单位: 310053 杭州, 浙江中医药大学第一临床医学院中医儿科学专业研究生(刘倩楠, 王彦超, 苗艺卓); 310006 杭州, 浙江中医药大学附属第一医院儿科(李岚)

作者简介: 刘倩楠(1999—), 女, 浙江中医药大学第一临床医学院 2022 级硕士研究生在读。研究方向: 中西医结合治疗小儿内分泌疾病

通信作者: 李岚, E-mail: lilan99@zcmu.edu.cn

【摘要】 自 20 世纪 70 年代以来, 中医认为性早熟病机主要与“阴虚火旺”相关, 倡导滋阴泻火治疗, 并逐渐形成中西医结合的治疗方案。现代医学研究表明, 性早熟是基因和环境共同作用的结果, 涉及遗传、饮食、化学物质干扰及心理因素等。中医强调内外因共同作用, 如饮食不节、情志失调等, 治疗上注重滋阴泻火、疏肝解郁等法。中西医结合治疗性早熟提供了更全面的方案, 中医“治未病”理论强调预防为主, 减少危险因素并积极治疗, 以避免远期并发症。

【关键词】 性早熟; 中医儿科; 影响因素; 儿童

doi:10.20274/j.cnki.issn.1674-3865.2025.01.003

【中图分类号】 R725.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2025)01-0013-04

Research progress in causes of premature puberty in traditional Chinese and western medicine

LIU Qiannan¹, WANG Yanchao¹, MIAO Yizhuo¹, LI Lan²

¹The First Clinical Medical School, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

²The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

Corresponding author: LI Lan, E-mail: lilan99@zcmu.edu.cn

Fund program: National Natural Science Foundation of China(No. 81973905)

【Abstract】 Since the 1970s, it has been believed in traditional Chinese medicine (TCM) that the pathogenesis of precocious puberty is primarily associated with yin-deficiency and fire-excess, and the treatments that nourish yin and purge fire are advocated. Therefore, an integrated treatment strategy combining TCM and western medicine has gradually been formulated. Modern medical research indicates that precocious puberty results from the interplay of genetic and environmental factors, involving heredity, diet, chemical substance interference, and psychological factors. TCM emphasizes the combined influence of internal and external factors, such as dietary irregularities and emotional disturbances, and focuses on therapeutic methods like nourishing yin, purging fire, soothing the liver, and relieving stagnation. The integrated approach of TCM and western medicine offers a more comprehensive treatment plan for precocious puberty. The TCM theory of "preventive treatment of disease" underscores the importance of prevention, reducing risk factors and performing proactive treatment to avoid long-term complications.

【Keywords】 Precocious puberty; TCM pediatrics; Influencing factors; Child

20 世纪 70 年代起, 专家提出性早熟多因阴虚火旺, 顾文华教授率先提出“肾阴虚, 相火旺”为儿童性早熟的中医病机, 并倡导滋阴泻火治疗。在顾文华、时毓民、蔡德培、俞建等专家的努力下, 中西医结合的小儿性早熟治疗方案逐渐形成, 并于 1987 年设立全国首个性早熟专科门诊。2012 至 2016 年, 顾

教授主导制定了国家中医药管理局的中医儿童常见病诊疗指南, 将性早熟的中医诊疗方案推向全国, 使其成为首批中医优势病种之一。近年来, 性早熟研究从单一学科拓展至多学科交叉, 深入探讨发病机制, 病因学研究也日益精化, 涵盖基因突变、环境因素及社会心理因素等多元因素。

1 现代医学对性早熟的危险因素及机制研究

性早熟是基因和环境共同作用的结果,包括遗传、环境、饮食、心理等各方面,并且研究显示大脑结构异常(如下丘脑错构瘤、脑炎和脑积水等)也是性早熟的重要诱因^[1]。

1.1 基因突变

遗传因素在性早熟中起着重要作用。父母的遗传因素,如母亲月经来潮早、父亲遗精时间早,都可能增加女性早熟的风险^[2]。研究发现部分基因与性早熟发病可能相关,如 *KISS1* (kisspeptin 1)/*KISS1R* (kisspeptin 1 receptor) 基因、*MKRN3* (makorin ring finger protein 3) 基因、*DLK1* (delta-like 1 homolog) 基因和 *LIN28B* (lin-28 homolog B gene) 基因^[3]。

近年来,中国科研界对促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 神经元调控通路的研究兴趣日益浓厚。GnRH 神经元的调控同时受到正向调节因子及负向调节因子的双向调节作用。具体而言,正向调节因子主要为来源于下丘脑前腹侧视旁核 *KISS1* 神经元和下丘脑弓形核 Kisspeptin/神经激肽 B/强啡肽(kisspeptin/neurokininB/dynorphin, KNDy) 神经元分泌的 Kisspeptin, Kisspeptin 可直接作用于 GnRH 神经元促进 GnRH 分泌^[4]。另一方面, KNDy 的负向调控则依赖于下丘脑神经元释放的 MKRN3 分子。MKRN3 展现出了双重抑制效应:一方面,它可直接作用于 GnRH 神经元,抑制 GnRH 的分泌;另一方面, MKRN3 还能作用于 KNDy 神经元,通过抑制 Kisspeptin 分泌间接抑制 GnRH 分泌^[5]。

值得注意的是, *PLCβ1* (phospholipase C beta 1) 基因编码的 PLCβ1 蛋白在 *KISS1*/GPR54(G protein-coupled receptor 54) 信号通路中扮演着关键角色,参与调控该通路的信号转导过程。一项聚焦于 *PLCβ1* 基因多态性与中国汉族女童中枢性性早熟关联性研究揭示了基因变异对疾病风险的潜在影响^[6]。研究发现,位于 *PLCβ1* 基因同义突变区的 rs2235613 位点,其突变纯合子状态与女童性早熟发病风险呈负相关,显示出一定的保护作用;相反, rs3761176 位点的变异则与疾病风险正相关,携带此变异位点的个体面临更高的患病风险。

1.2 化学物质干扰

环境因素也是性早熟的重要影响因素之一。环境中的激素、药物、污染物等都可能对性早熟产生影响。例如,工业污染物、洗涤用品等中的某些成分,

如双酚 A 等,可能与性发育提前有关。

知网收录的文献中,2007—2014 年间我国研究者对于环境内分泌干扰物(environmental endocrine disrupting chemicals, EEDCs)和性早熟的研究达到高峰。EEDCs 又称环境激素、内分泌活性化合物、内分泌干扰化合物^[7]。EEDCs 广泛源自药物、工业产品及农药,难以降解,易通过水循环、大气循环等环境循环富集于生物体内,对神经、免疫、内分泌系统有深远影响。鉴于其对未来世代的潜在危害,环境保护尤为迫切。

塑料制品普及虽便利生活,却也显著增加 EEDCs 排放。双酚 A 是目前世界上产量最大的一种 EEDCs,由于其化学结构与雌激素相似,具有雌激素样活性而被广为关注^[8]。全球流行病学调查指出,儿童双酚 A 暴露水平远高于成人^[9]。我国科研以双酚 A 诱导青春前期雌性大鼠性早熟为基础,成功构建小鼠模型^[10],为性早熟研究提供了重要动物实验平台。

此外,随着现代社会的发展,学习压力增大,儿童过早地接触与性相关的书籍、影视剧、网络信息等,也可能对性早熟产生影响^[11]。

1.3 高热量饮食

营养过剩,特别是摄入过多的高热量食物,如高蛋白质、高脂和高糖的食物,可能导致儿童体内脂肪堆积,进而促进性发育提前。此外,某些食物中可能含有激素或激素类似物,如某些零食、膨化食品等,也可能对性早熟产生影响。

近 5 年来肥胖可能增加女童性早熟的患病风险已在诸多研究中得以证实^[12-13]。儿童肥胖是中枢性性早熟的重要危险因素,二者之间的关系复杂且会受到 EEDCs、遗传和表观遗传调控等多种因素的影响,二者之间的关联机制主要与营养及代谢信号对下丘脑-垂体-性腺轴功能的调节有关。有研究通过给雌性小鼠喂养高脂饮食,建立肥胖导致性早熟模型,生命早期高脂饮食喂养可导致雌鼠青春期启动提前,青春期提前启动女童和动物体内 Ghrelin 水平均较正常生理情况下更低,对 GnRH 神经元兴奋性的抑制作用减弱可能是女童性早熟的发生机制之一^[13]。

1.4 负面情绪

心理因素也是性早熟的重要影响因素之一。心理压力、焦虑、抑郁等情绪状态可能会对性早熟产生影响。长期的心理压力可能导致内分泌失调,进而促进性发育提前。此外,家庭环境、教育方式等也可能对儿童的心理状态产生影响,从而间接影响性早熟的发生^[14]。研究表明性早熟女童父母关系不和睦是影响女童性早熟的独立危险因素^[2]。

2 中医对性早熟的病因病机研究

从 20 世纪 80 年代起,我国对于中医药治疗儿童性早熟逐渐引起重视。时毓民等^[15]在 1981 年首先报道以滋阴泻火法治疗女童性早熟,取得佳效。性早熟相关文献数量整体趋势飞速增加,检索知网平台,发现其中两个研究年度高峰:2010 年 281 篇以及 2022 年 296 篇。

2.1 病因繁多,内外共论

性早熟由多种致病因素影响,阴虚火旺,相火妄动或肝郁化火,最终导致“天癸”早至。中医认为,可能导致性早熟的原因有社会和环境因素,生活方式改变,饮食不节,过食肥甘厚腻,服用补品,服用某些药物和情志因素等病因。其中过食滋补之品、情志因素是中医较为特色的病因。

随着生活水平的提高,儿童的营养问题愈来愈受家长们的重视,挑食、蛻补现象日趋严重,其饮食多以荤菜为主,很少吃蔬菜,而鸡鸭鱼肉蛋奶等均为血肉有情之品,有培补肾气的作用,多食使小儿纯阳之体内蕴火热,促使性早熟发生^[16]。小儿“脾常虚”,过食膏粱厚味,易伤脾胃,运化水湿失调,聚为痰湿,流于肢体而肥胖,聚于乳房则生痰核,注于下部则白带增多。

另一方面,情绪因素在中医看来也是性早熟不可忽视的原因之一。情绪不佳,或抑郁或急躁,责之于肝,中医学认为乳房归肝、胃二经,肝经循阴部,抵少腹,布两胁,肝木伐脾土,所谓“土虚木乘”,脾虚导致水谷精微不能正常运化,而致脾虚湿困,痰湿困于乳房,则见乳房硬结。情志抑郁还可导致肝气郁滞,进而影响肾精与肾阴的充养,使相火妄动,冲任二脉失调,易致月经先期。

2.2 阴虚兼夹,法随机立

然而,随着性早熟发病率的增高和研究的深入,究其病因病机,不仅限于阴虚火旺,还涉及肝郁、痰湿、痰火等多元因素,且中医界对此认知不一。

徐蔚霖教授认为本病基本病机为病在冲任,源在肝肾^[17]。辨证分虚实,治疗先疏肝,用药以入肝经药为先,治疗重在肝、肾二脏及冲任二脉,临床可从虚、实来辨证,虚者为肾阴不足,实者为肝郁气滞,因以疏肝解郁、清利湿热为治则。根据小儿“脾常不足”的生理特点,使用独特的间歇服药法,让脾胃有吸收调整的过程,利于药效发挥。

时毓民教授结合顾文华老中医和个人临证经验总结提出病因包括内因和外因两方面^[18]。内因方面,遗传自父母的阴虚内热体质可能增加性早熟风

险;外因则涉及长期营养失衡,特别是过度摄入高蛋白高脂高糖的食物,促使肾元精气过早充盈,引发天癸提前到来。病位主要在肝肾,以肾为主。性早熟辨证有虚实之分,虚者多属先天阴虚火旺体质或喂养不当;实者则多因饮食肥甘厚味,特别是过多食用滋补之物,甚至可能因误食或过量摄入受污染食品、补品及药物,导致肾气过早强盛,进而气火过旺,相火妄动。

3 中西医结合视角分析性早熟的内外因

3.1 中西医内因探析

从内因来看,性腺轴和“心脑-肾气-天癸-冲任-胞宫”轴密切相关^[19]。《素问·上古天真论》早已深刻阐述了性发育的自然规律:“女子七岁,肾气盛,齿更发长。二七,而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子。”天癸秉承于先天,藏于肾,依赖后天水谷精微的滋养。随着肾气逐渐充盛,肾中精气滋养到一定程度时,天癸即至。天癸由“至”到“竭”的变化,反映了女子生、长、盛、衰的生理过程。从功能对应角度而言,天癸的作用类似于现代医学中垂体前叶分泌的促性腺激素(促卵泡激素、黄体生成素)、生长素及泌乳素等,对机体的生长发育及生殖功能起着至关重要的调节作用。因此可以认为天癸具有垂体的调节功能。另外,患儿体质可部分对应西医所说的疾病易感性,与基因等遗传因素环环相扣。因此,中西医在性早熟内因的看法上高度吻合。

3.2 中西医外因关联

从外因来看,EEDCs 引起的环境污染成为性早熟的危险因素,结合“天人合一”“取象比类”“道法自然”的中医传统理论,近 100 年,鸟类、鱼类、哺乳类的生殖、免疫、神经等系统均出现了各种异常现象,如鱼体内检测出可致雌性性早熟的物质^[20-22]。有研究指出,下丘脑-垂体-性腺轴相关激素及受体基因多态性可能与双酚 A 诱发女童性早熟的遗传易感性有关^[23-24]。由此可见,内因之机体疾病易感性也受外因影响。今后,我们应该尊重自然规律,避免过度干预和破坏环境,以减少对儿童性发育的不良影响。

结合以上二点而言,中西医结合内外因视角下,性早熟的病因可理解为基因所调控的患儿机体体质因素,对环境接触、饮食摄入等外界因素高度敏感,导致性腺轴提前启动或第二性征器官提早发育。

4 结语

中西医结合治疗性早熟是近年来研究的热点,深入探究其病因,有重要的现实意义。基于中医“治未病”的理论基础,将来对于性早熟的患儿,关键在

于“未病先防、既病防变”。“未病先防”要求家长、社会、医生做到预防性早熟的危险因素,做好宣教,尽量减少过度喂养,减少环境中污染物的接触等。“既病防变”做到一旦确诊性早熟,当积极治疗,应用中中西医结合的优势,避免远期并发症的发生。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 刘倩楠:论文撰写;
王彦超:数据收集;
苗艺卓:论文修改;
李岚:论文修改、技术指导、经费支持。

参考文献

[1] 王成龙,武书丽,贾富华. 中枢性性早熟的病因及相关因素的作用机制[J]. 中国性科学, 2024, 33(6): 151-156.

[2] 刘海莲. 女童性早熟的家庭社会行为因素 Logistic 回归分析与防控建议[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 153-156.

[3] 苏晓萌,张春霞. 中枢性性早熟相关基因研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2024, 18(2): 161-164.

[4] 黄田田,张雪荣,刘建忠. KISS-1/KISS-1R 系统在调控生殖内分泌系统的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(20): 33-36.

[5] 孙凤平,马远,赵帅. 知柏地黄汤化裁方对性早熟模型雌鼠 Kiss-1/GPR54/GnRH 及 MKRN3 轴的影响[J]/OL. 中国现代应用药学, 1-7. [2024-09-20]. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20233328>.

[6] 李岷,罗青山,湛丁艳,等. *PLCβ1* 基因多态性与中国汉族女童中枢性性早熟的关联性[J]. 中国学校卫生, 2020, 41(7): 1040-1043.

[7] 王文娜,吴刚,何席伟,等. 酚类环境内分泌干扰物微生物降解研究进展[J]. 环境监控与预警, 2024, 16(4): 9-21.

[8] 吴雨珂,陆祥,任艳萍,等. 环境内分泌干扰物双酚 A 对雌性生殖的影响[J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(3): 399-406.

[9] 田华,单立鑫,崔凯洁,等. 双酚类化合物污染现状及对生命早期的不良影响[J]. 生态毒理学报, 2022, 17(4): 96-111.

[10] 罗小娟,曹科,金晨,等. 双酚 A 诱导青春前期雌性大鼠中枢性性

早熟模型的建立[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(3): 264-268.

[11] 李长春,郑永华,沈红蕾,等. 上海金山区儿童性早熟发病情况及影响因素研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2020, 31(10): 1301-1307.

[12] 刘玲,林秀雯,余娟娟. 学龄期儿童肥胖与性早熟的关联性分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(5): 536-538.

[13] 徐丹. Ghrelin 在女性性早熟青春期启动中的作用和机制研究[D]. 南昌:南昌大学, 2023.

[14] 王亚,李晶,袁静怡,等. 性早熟女童早期成长逆境暴露与非稳态负荷的关联[J]. 中国学校卫生, 2022, 43(11): 1690-1694.

[15] 时毓民,曹莲华. 滋阴泻火法治疗女童性早熟症[J]. 辽宁中医杂志, 1981, 8(1): 31.

[16] 姬康媚,陈卓,周小兰,等. 安康地区 4~10 岁 200 例性早熟儿童与饮食因素相关性分析研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2024, 16(2): 182-185.

[17] 何丽,景晓平. 徐蔚霖治疗儿童性早熟经验及用药特色[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(10): 12-13.

[18] 孙雯,俞建. 时毓民教授治疗儿童性早熟经验浅谈[J]. 中国中西医结合儿科学, 2011, 3(2): 114-115.

[19] 齐丽晶,侯雨辉,吴效科. 天葵功能异常探讨[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(1): 222-224.

[20] 孙胜香. 环境内分泌干扰物影响鱼类脂代谢的生物学机制探究及对鱼类消费人群的健康危害风险评估[D]. 上海:华东师范大学, 2019.

[21] 陶文静,张子婷,刘媛,等. N-乙酰半胱氨酸对双酚 A 诱导的猪肾细胞凋亡和炎症反应的抑制作用[J]. 中国农业科学, 2023, 56(3): 549-558.

[22] 吴国云. 染料木素和双酚 A 对雌性动物生殖的影响[D]. 南京:南京农业大学, 2019.

[23] 高毅,金薇. 湖州地区儿童性早熟与环境内分泌干扰物的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(9): 1614-1617.

[24] 罗小娟,曹科,叶炳均,等. 双酚 A 和邻苯二甲酸二丁酯暴露对雌性幼鼠青春期发育的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(19): 2803-2808.

(收稿日期:2024-10-01 修回日期:2024-11-20)

读者·作者·编者

本刊对论文统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验研究(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q,R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理。