

儿童性早熟及身高受损的中医治疗经验及思考

熊磊, 贺喜盈, 曹婷

基金项目:国家自然科学基金项目(82374523,82074421,82160924);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(国中医药人教函〔2023〕85 号);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75 号);岐黄学者-国家中医药领军人才支持计划(国中医药人教函〔2022〕6 号);云南省科技厅重点研发计划项目(202103AC100005);云南省科技厅中医联合重大项目(2019FF002-001);云南省院士专家工作站(202105AF150037);云南省科技厅科技计划项目(202301AS070084);2023 年度云南省研究生导师团队建设项目(云学位〔2023〕8 号)

作者单位:650021 昆明,云南中医药大学第一附属医院儿科

作者简介:熊磊(1963—),女,教授。研究方向:中医药防治儿科疾病的临床和基础研究

通信作者:熊磊,E-mail:xlluck@sina.com

【摘要】 性早熟临床表现为第二性征提前发育,可引起生长速率增快、骨骼成熟迅速、骨骺闭合过早等,如不及时干预易引起患儿成年后矮身材、增加内分泌疾病罹患风险。西医治疗本病首选促性腺激素释放激素类似剂,通过调节下丘脑-垂体-性腺轴显著抑制性发育进程,但在患儿身高获益方面尚有争议。中医药疗法已被研究证实可以改善患儿症状、调节性激素水平、延缓性腺发育和改善身高受损、增加成年终身高方面安全有效。熊磊教授认为本病核心病机为肾阴亏虚、相火妄动,治当滋阴培本,降火清源。同时,对伴见肝经郁热者,佐以疏肝泻火之法;对痰湿内蕴者,佐以健脾化痰之法;对中焦失和者,佐以健脾和胃之法。针对快速进展型患儿,可联合使用促性腺激素释放激素类似剂;针对生长发育迟缓、身高受损患儿,应当考虑加用重组人生长激素,尽可能使其身高获益。

【关键词】 性早熟; 乳房早发育; 身高受损; 知柏龟元汤

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.05.003

【中图分类号】 R339.3+5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)05-0377-03

Experience and reflection on traditional Chinese medicine treatment for precocious puberty in children and impaired height

XIONG Lei, HE Xiying, CAO Ting

Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China

Corresponding author: XIONG Lei, E-mail: xlluck@sina.com

【Abstract】 The clinical manifestation of precocious puberty is the premature development of secondary sexual characteristics, which can cause increased growth rate, rapid skeletal maturation, premature epiphyseal closure, etc. If not treated in time, it may cause children to be short in adulthood and increase the risk of endocrine diseases. Gonadotrophin releasing hormone analogue is the first choice in the treatment of this disease in western medicine, which can significantly inhibit the sexual development process by regulating the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, but there is still controversy in terms of benefits to children's height. Traditional Chinese medicine therapy has been proven to be safe and effective in improving children's symptoms, regulating sex hormone levels, delaying gonadal development, improving height impairment, and increasing adult height. Professor Xiong Lei believes that the core pathological mechanism of this disease is kidney-yin deficiency and hyperactivity of liver-yang fire. The treatment should be nourishing yin to strengthen the root, and lowering fire to clear sources. At the same time, for the patients with stagnated heat of liver channel, the method of dispersing stagnated liver qi and clearing fire is used; for those with internal retention of phlegm-dampness, the method of invigorating spleen to dissipate phlegm is used; for those with disharmony in the middle jiao, the method of invigorating spleen and harmonizing stomach is used. For children with rapid progression, gonadotrophin releasing hormone analogue can be used at the same time; for children with growth retardation and height impairment, recombinant human growth hormone should be considered to maximize their benefits to the height.

【Keywords】 Precocious puberty; Premature thelarche; Impaired height; Zhibai Guiyuan decoction

性早熟是儿童第二大内分泌疾病,女童在 7.5 岁前、男童在 9 岁前出现第二性征发育征象,包括女童的乳房发育、阴毛生长和月经来潮,以及男童的睾丸增大、阴毛生长、阴茎长度增加和声音变化。根据下丘脑-垂体-性腺轴是否提前激活,性早熟可分为中枢性性早熟、外周性性早熟和部分性性早熟(不完全性性早熟)^[1]。其中,中枢性性早熟被认为是性早熟最常见的形式,约占 80% 的病例^[2]。我国性早熟患病率为 0.43%^[3],女童发病率为男童的 5~10 倍,75%~90% 的女童中枢性性早熟属于特发性^[2]。本病由于性发育过早,可引起女孩月经初潮早、骨骼成熟过早导致的成年身材矮小以及心理社会问题。西医以促性腺激素释放激素类似剂(gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRHa)为一线用药,但可能引起部分患儿生长速率下降,若要在身高方面获益,通常需要持续治疗 2 年以上,同时还可能引起过敏、阴道出血、潮热、关节痛等不良反应^[4]。中医药在改善患儿症状、调节性激素水平、延缓性腺发育、提高身高生长速度方面疗效显著,且安全性高。现就临床关注的儿童性早熟及身高受损的临证诊疗思路做简要介绍。

1 性早熟及身高受损的中医理论基础

儿童性早熟病因多样,包括先天禀赋因素和后天起居饮食失当、环境刺激、情志失调、疾病和药物影响等因素。《素问·上古天真论》载:“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”“丈夫八岁,肾气实,发长齿更。二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子”,指出人体在生长发育过程中,肾气充盛到一定程度时会产生精微物质“天癸”,促进生殖功能的成熟。由于肾藏精,主生长发育和生殖,肝藏血,主疏泄,乙癸同源,二者与天癸的充盈和溢泻密切相关。因此性早熟的病位责之于肾、肝二脏,基本病机为肾阴亏虚、相火偏亢^[1]。若患儿先天禀赋差异,体属阴虚或痰湿质;后天偏食、嗜食肥甘炙煖之品,或过食营养滋补之品,或受其他疾病影响,或误服某些药物,或受外界环境刺激,以致过度培补肾气,肾阴不足,难以制阳,相火亢盛,引起天癸早至,则见女童月经早潮、阴毛早现,男童睾丸、阴茎提前发育、遗精等;乳房为足厥阴肝经所过,肝气郁结,日久化火,灼津为痰,气滞痰凝,阻于乳络,则见女童乳房早发育、乳核增大、胀痛等;肝经郁滞,湿热下注,损及任带二脉,约固无力,则见女童阴道分泌物增多等。此外,肾藏精,在体合骨,其主骨生髓功能直接影响儿童的生长发育。初期可因患儿肾气偏盛、相火妄动,而表现出生长发育迅速、升高增长加快;但本就不足的肾阴也随

之被进一步消耗,阴精亏虚,生长发育自然难以为继,导致后期患儿出现生长发育迟缓、身材矮小等症。

2 性早熟及身高受损的中医辨治思路

小儿为稚阴稚阳之体,无论物质基础及生理功能活动,均未成熟和完善。又因其具有“肾常虚”的生理特点,即便性早熟患儿以乳房发育,出现硬块伴触痛、胀痛感,阴道分泌物增多等实证为主要临床症状,但临证须谨记本病根由肾阴不足。相火妄动是性早熟发病的直接推动因素,相火源于命门,寄于肝、肾,需得真水以涵濡,正如虞抟所言“小儿八岁以前曰纯阳,盖其真水未旺”,因而当遵王冰“壮水之主,以制阳光”之旨,以滋阴培本为主,降火清源为次。同时,对伴有脾气急躁、易激惹、胸胁胀闷等肝经郁热征象者,佐以疏肝泻火之法;对喜荤素少,过食肥甘油腻,痰湿内蕴者,佐以健脾化痰之法;对身材矮小、体质量偏低、纳差、汗多、喜翻身踢被,中焦失和者,应当先后天兼顾,佐以健脾和胃之法。临床研究证实,大补阴丸联合知柏地黄丸治疗性早熟女童能够显著缩短乳核直径,减少子宫容积和卵巢容积,同时缓解其骨龄进展,且未增加不良反应发生风险^[5]。一项使用由六味地黄丸化裁而成的玄地滋阴合剂治疗中枢性性早熟女童的前瞻性队列研究显示,199 例阴虚火旺证患儿经过 6 个月的治疗后,临床症状得到改善,骨龄增速减缓,性激素水平下降,卵巢、子宫体积及最大卵泡直径减小,而且未观察到肝肾功能损害及不良反应^[6]。赵鋈教授团队采用“健脾滋肾法”治疗性早熟能有效抑制骨龄加速增长,显著改善患儿身高受损,进而实现终身高获益^[7]。

3 性早熟及身高受损的临证遣方用药

钱乙言小儿“肾主虚,无实也”,立地黄丸为补肾阴之代表方,性早熟患儿相火妄动征象明显,知柏地黄丸已成为临床治疗中枢性性早熟最常用的中成药^[8]。笔者多年临床发现,女童性早熟发病多自乳房发育、出现硬结开始,盖“女子以肝为先天”,而乳房为足厥阴肝经、足少阴肾经循行之处,采用滋阴泻火、软坚散结之知柏龟元汤加减治疗,收效显著。此方化裁自大补阴丸,易滋腻之熟地为生地以增清热凉血之力,合血肉有情之品醋龟甲滋阴潜阳,壮水以培本;知母、黄柏、生地、玄参、泽泻仿知柏地黄丸之意,泻相火、固肾阴以清源;择用橘核、荔枝核、浙贝母、夏枯草、皂角刺、牡蛎、昆布等软坚散结治其标;若患儿脾气急躁、胸闷不舒、乳房胀痛,加用柴胡、川楝子、麦芽、青皮、寒水石疏肝理气降火;若患儿潮热、盗汗、夜寐不宁,加用银柴胡、淡竹叶、丹皮、焦栀子、天竺黄、浮小麦清热除烦敛汗;若患儿面部痤疮

较多,加用紫草、茜草、赤芍、薏苡仁;若患儿阴道分泌物多,加用车前子、龙胆草、败酱草、马鞭草、土茯苓清热燥湿、凉血活血;若患儿形体肥胖,舌苔厚腻,加用荷叶、山楂、陈皮以化痰浊;若患儿纳差、汗多、夜眠不安,加用神曲、麦芽、连翘健脾清心。

4 中西互参助力性早熟患儿身高获益

性早熟患儿常因性发育提前启动,出现早期生长速率突增,骨骼成熟迅速,出现“骨龄”提前,生长板过早闭合,进而导致身材矮小和成人终身高受损。尤其是快速进展型患儿,从一个发育分期进展到下一分期的时间较短(通常<6个月)^[9],其治疗时间窗也被极大压缩。针对此部分患儿,必要时可考虑使用 GnRHa,尽快抑制“骨龄”的快速进展。但是 GnRHa 对身高的改善作用仍然存在争议。部分患儿在 GnRHa 治疗期间会出现生长速率过度下降(降至正常范围以下),进而可能无法达到理想身高^[10-11]。这一现象可能归因于 GnRHa 治疗会在抑制性激素水平的同时抑制生长激素-胰岛素样生长因子轴,降低胰岛素样生长因子 1 的生物活性^[12-13]。研究表明中药如丹栀逍遥丸、知柏地黄丸联合 GnRHa 在改善预测成年终身高方面有显著优势^[14-15]。临床实践中,对于骨龄别身高的百分位数值在 $P_3 \sim P_{10}$,甚至 P_3 以下者或预测成年身高严重受损者,还可在前述药物基础上加用重组人生长激素,以刺激胰岛素样生长因子 1 的产生,促进机体生长,并增强性早熟女童下丘脑-垂体性腺轴功能、抑制性激素分泌^[16],使患儿身高获益最大化。

5 关于性早熟及身高受损的临证思考

近年来性早熟发病率呈增高趋势,尤以女童为多,很多学者认为这与不良生活习惯及社会环境刺激直接相关,应当加强科普宣教。研究显示偏食、常喝含糖饮料、食用油炸烧烤类食品或洋快餐、经常食用反季节水果蔬菜等不健康饮食习惯,生活中接触各类内分泌干扰物如增塑剂、多环芳烃等物质,父母关系不和睦、父母陪伴少以及长期观看情感类影视剧或书籍等均为儿童性早熟的危险因素^[17-20]。此外,性早熟患儿生长迟缓、成年后矮身材是本病治疗中的一大难题,临证应当谨记肾阴亏虚之本,不可过早或久用泻肾之品,避免引起患儿生长速率下降,同时考虑采用中西医结合治疗的方式使患儿生长发育方面尽可能获益。

综上,儿童性早熟重在尽早识别、及时干预,已知初治年龄与终身高获益呈负相关^[21],积极采用中医或中西医结合疗法可使性早熟患儿,尤其是部分生长发育迟缓患儿在身高受损方面明显获益。

参考文献

[1] 俞建,孙雯,孙艳艳. 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.

[2] Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Genetic factors in precocious puberty[J]. Clin Exp Pediatr,2022,65(4):172-181.

[3] 朱铭强,傅君芬,梁黎,等. 中国儿童青少年性发育现状研究[J]. 浙江大学学报(医学版),2013,42(4):396-402.

[4] 董关萍,傅君芬. 促性腺激素释放激素类似物在儿童中枢性性早熟中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(4):241-243.

[5] 喻妮娜,陈绍红,徐萍,等. 中药治疗女童性早熟的临床效果[J]. 中国医学创新,2024,21(21):89-93.

[6] 王文沁,林雅婷,袁琳,等. 玄地滋阴合剂治疗中枢性性早熟阴虚火旺证女童 199 例前瞻性队列研究[J]. 中医杂志,2024,65(16):1673-1680.

[7] 金莺,韩俊秋,宋勤丽,等. 健脾滋肾法治疗痰湿壅滞证性早熟女童远期影响的回顾性队列研究[J]. 中国中医药信息杂志,2023,30(2):129-134.

[8] 陈思月,王素梅,林绿萍,等. 知柏地黄丸辅助治疗女童中枢性性早熟的系统评价[J]. 药物评价研究,2024,47(4):836-849.

[9] 熊英,程萌,徐克惠. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)解读[J]. 实用妇产科杂志,2023,39(6):422-424.

[10] 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.

[11] Shi Y, Ma Z, Yang X, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogue and recombinant human growth hormone treatment for idiopathic central precocious puberty in girls[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2022,13:1085385.

[12] Müller J, Juul A, Andersson AM, et al. Hormonal changes during GnRH analogue therapy in children with central precocious puberty[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2000,13 Suppl 1:739-746.

[13] 汪鹿瑶,刘晓静. IGF-1 及其相关指标对 CPP 患儿 GnRHa 治疗期间生长减速的诊断价值[J]. 临床医学研究与实践,2024,9(15):54-57.

[14] 李双,林晓波,干烨. 丹栀逍遥散联合亮丙瑞林对特发中枢性性早熟患儿第二性征骨龄发育及安全性的影响[J]. 中国药物与临床,2024,24(19):1241-1246.

[15] 张会云,姜红霞,玄小英,等. 知柏地黄丸联合健康指导治疗女童特发性中枢性性早熟的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2024,19(8):1641-1646.

[16] 陆颖,陈林伟. GnRHa 联合 GH 治疗中枢性性早熟女童有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志,2024,44(16):1909-1914.

[17] 罗璇,胡蓉,曾仙,等. 中枢性性早熟对儿童生长发育的影响及其危险因素分析[J]. 现代生物医学进展,2024,24(3):582-586.

[18] 程耀慧. 性早熟儿童的体脂比率、性激素水平的特点及性早熟影响因素研究[D]. 蚌埠:蚌埠医学院,2023.

[19] 杨菲,马薇. 青春发动时相影响因素研究进展[J]. 中国儿童保健杂志,2024,32(1):64-67.

[20] 陈莹. 海南地区中枢性性早熟女童临床特点及诊治随访[D]. 海口:海南医学院,2023.

[21] 马晓宇,倪继红,杨露露,等. GnRHa 治疗对特发性中枢性性早熟和快速进展型早发育儿童的远期影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):58-62.