

滋阴泻火中药改善性早熟儿童骨骼发育的作用及机理探讨*

蔡德培

摘要 目的: 观察滋阴泻火中药改善性早熟儿童骨骼发育的作用并探讨其作用机理。方法: 女性特发性性早熟患儿, 50 例采用滋阴泻火中药与甲地孕酮联合治疗, 32 例单纯采用甲地孕酮治疗, 疗程为一年。对照组 25 例不用药物治疗。于治疗前后分别进行生长速率和 X 线骨龄的测算、桡骨骨密度和血清骨钙素水平的测定以及最终身高的预测。结果: 对照组于 1 年后骨龄差/年龄差 ($\Delta BA/\Delta CA$) 值从 1.39 ± 0.24 上升为 1.54 ± 0.20 ($P < 0.01$), 最终身高预测值从 154.2 ± 5.3 cm 下降至 149.4 ± 4.8 cm ($P < 0.01$)。单纯使用甲地孕酮治疗, 对患儿骨龄提前及最终身高预测值下降的这种趋势无明显的影响。联合治疗的患儿生长速率减慢, $\Delta BA/\Delta CA$ 值从 1.36 ± 0.19 下降为 0.65 ± 0.16 ($P < 0.001$)。骨密度从 0.585 ± 0.052 g/cm² ($P < 0.05$), 血清骨钙素从 16.85 ± 3.16 μ g/L 下降为 10.06 ± 3.37 μ g/L ($P < 0.001$)。最终身高的预测值从 153.6 ± 3.8 cm 增加至 158.8 ± 4.4 cm ($P < 0.001$)。结论: 滋阴泻火中药可明显减慢性早熟儿童的骨骼生长, 延缓其骨骼成熟, 从而防止骨骼过早融合并改善最终身高。滋阴泻火中药对成骨细胞过度亢进的功能活动有明显的抑制作用, 这可能是其改善性早熟儿童骨骼发育的主要作用环节及作用机理之一。

关键词 性早熟, 特发性 中药 骨骼发育 骨密度 骨钙素

特发性性早熟患儿由于青春期提前, 使性征提早出现, 且因其骨骼生长加速, 骨骺提前融合, 故成年后身材将比正常人矮小。国外目前采用 GnRH agonist 治疗性早熟⁽¹⁾, 但价格十分昂贵, 非一般国内家庭所能承受, 且药源也比较困难, 而国内目前尚缺乏理想的治疗药物。为了探索适合国情的有效治疗途径, 我们采用滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗女性特发性性早熟。已观察到这一方案可明显缓解患儿下丘脑-垂体-卵巢轴功能的亢进并消退性征⁽²⁾。为了进一步了解该方案对患儿骨骼发育的影响, 我们于治疗前后分别进行了生长速率和 X 线骨龄的测算, 桡骨骨密度和血清骨钙素水平的测定以及最终身高的预测, 并分析对比, 以观察滋阴泻火中药及甲地孕酮减慢骨骼发育、延缓骨骼成熟的作用, 并探讨其作用机理。

*本课题为卫生部科研基金资助项目 (96-1-197)

对象及方法

(一) 研究对象

特发性真性性早熟女孩 82 例, 诊断及青春发育分期标准均按《小儿内分泌学》⁽³⁾。各期的病例数、年龄及病程见表 1。

表 1 性早熟各期的病例数、年龄及病程

分期	例数	起病年龄(岁)	初诊年龄(岁)	病程(年)
II	20	5.5~7.5	6.0~9.0	0.5~1.5
III	20	6.0~8.0	7.0~10.5	1.0~2.5
IV	24	5.0~8.5	6.0~11.5	1.0~4.5
V	18	7.0~8.5	9.0~11.5	2.0~4.5

(一) 治疗方法

1. 甲地孕酮: 开始剂量为每日 6~8mg, 分 3 次服, 最后 1 次于临睡前服用。待临床上乳核明显变软缩小, 阴道涂片示雌激素水平显著降低后, 渐减为每日 3~4mg, 分 2~3 次服。疗程为 1 年。

2. 滋阴泻火中药(简称中药): 方剂由生地、炙龟板、黄柏、知母等组成。由本院中药制剂室煎制成浓缩合剂, 每 ml 约含生药 2.5g, 每剂 60ml, 每日 1 剂, 分 2 次服。疗程同上。病情缓解后, 酌情减量, 长期服用以巩固疗效。

(二) 分组

1. 中药+甲地孕酮组: 滋阴泻火中药与甲地孕酮联合治疗, 共 50 例。其中 Tanner II 期 10 例, III 期 12 例, IV 期 16 例, V 期 12 例。

2. 甲地孕酮组: 单纯使用甲地孕酮治疗, 共 32 例。其中 Tanner II 期 6 例, III 期 8 例, IV 期 10 例, V 期 8 例。

3. 对照组: 按相同诊断标准选择患儿, 不用药物治疗(系家长不愿让患儿接受药物治疗), 随访其病情变化, 作为对照, 共 25 例。其中 Tanner II 期 5 例, III 期 6 例, IV 期 8 例, V 期 6 例。

(四) 研究方法

1. 年身高增长值: 每 3 个月测量 1 次身高, 并计算年身高增长值。

2. 骨龄的测算和比较: 拍摄左手正位 X 线片(包括腕骨和桡尺骨下端)。按 Greulich Pyle 图谱法测算骨龄。于治疗前及疗程结束后分别测算 1 次。按初诊时骨龄/初诊时实足年龄公式计算治疗前的 $\Delta BA/\Delta CA$ 值; 按治疗前后骨龄的差值/治疗前后实足年龄的差值公式计算治疗后的 $\Delta BA/\Delta CA$ 值⁽⁴⁾。对照组则于初诊时及 1 年后分别摄片, 按同样方法计算 $\Delta BA/\Delta$

CA 值。

3. 骨矿含量及骨密度测定：以单光子吸收法，采用 SPA-4 型骨矿测定仪，²⁴¹Am 为放射源，测量部位为右侧桡骨中、下 1/3 交界处，测定指标为骨宽度 (BW)、骨矿含量 (BMC) 及骨密度 (BD)。同年龄儿童的正常值按参考文献⁽³⁾。中药+甲地孕酮组患儿于初诊时及治疗 3~4 个月后分别测定 1 次。

4. 血清骨钙素 (BGP) 测定：采用放射免疫分析法，试剂盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所提供。批内 CV 为 2.61%，批间 CV 为 5.74%。正常值 6~10 岁为 6.02±1.84 μg/L，10~12 岁为 8.10±3.32 μg/L。中药+甲地孕酮组患儿于初诊时及治疗 3~4 个月后分别测定 1 次。

2. 最终身高的预测：按 Bayley-Pinneau 方法预测患儿的最终身高。对 74 例骨龄大于 7 岁的患儿于初诊时及 1 年后分别测算 1 次。

(五) 统计方法：数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验。治疗前后的对比，采用自身对比的配对 *t* 检验。

结 果

(一) 年身高增长值(见表 2)

表 2 性早熟患儿治疗后的生长速度 ($\bar{x} \pm s$)

分组	中药+甲地孕酮组 (50 例)	甲地孕酮组 (32 例)	对照组 (25 例)
年身高增长值 (cm/a)	5.3±1.8*	6.7±1.9	7.2±2.0

* 与对照组相比， $P < 0.001$ ；与甲地孕酮组相比， $P < 0.01$

(二) Δ BA/ Δ CA 值 (见表 3)

表 3 性早熟患儿治疗前后骨龄差/年龄差 (Δ BA/ Δ CA) 值的变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	中药+甲地孕酮组 (50 例)	甲地孕酮组 (32 例)	对照组 (25 例)
治疗前	1.36±0.19	1.37±0.20	1.39±0.24
治疗后	0.65±0.16 [△]	1.44±0.18	1.54±0.20**

*与治疗前自身对比 $P < 0.001$ ，**与初诊时对比 $P < 0.01$

[△]与对照组及甲地孕酮组相比 $P < 0.001$

(一) 骨矿含量及骨密度 (见表 4)

表 4 中药+甲地孕酮组治疗前后骨矿含量及骨密度变化 ($\bar{x} \pm s$)

分期 例数	治疗前			治疗后		
	BW (cm)	BMC (g/cm)	BD (g/cm ²)	BW (cm)	BMC (g/cm)	BD (g/cm ²)

IV~V	28	0.98±0.16 [#]	0.576±0.094 ^{##}	0.585±0.052 [#]	0.89±0.12 [*]	0.511±0.07 ^{***}	0.573±0.072 [*]
II~III	22	0.85±0.14	0.452±0.08	0.537±0.067	0.76±0.16	0.399±0.093 ^{**}	0.517±0.056 [*]

IV~V期与II~III期相比[#] $P<0.01$, ^{##} $P<0.001$; 与治疗前自身对比^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$, ^{***} $P<0.001$

(四) 血清骨钙素 (BGP): 中药+甲地孕酮组血清 BGP 含量治疗前为 $16.85\pm 3.16\ \mu\text{g/L}$, 治疗后下降为 $10.06\pm 3.37\ \mu\text{g/L}$ ($P<0.001$)。

(五) 最终身高的预测值 (见表 5)

表 5 性早熟儿治疗前后预测最终身高 (cm) 的变化 ($\bar{x}\pm s$)

分组	中药+甲地孕酮组 (50例)	甲地孕酮组 (32例)	对照组 (25例)
治疗前	153.6±3.8	152.7±3.6	154.2±5.3
治疗后	158.8±4.4 [△]	151.5±3.5	149.4±4.8 ^{**}

*与治疗前自身对比 $P<0.001$, **与初诊时相比 $P<0.01$; [△]与对照组及甲地孕酮组相比 $P<0.001$

讨 论

(一) 性早熟患儿骨骼发育加速、成熟提前

骨龄是根据骨化中心的发育程度来估算的, 代表骨骼的成熟程度; 骨矿含量及骨密度是骨盐沉积状态的一种定量指标, 在儿童及青春期能够比较精确地反映骨骼的发育及成熟状态^[6]。我们的结果显示, 性早熟患儿与同年龄的正常儿童相比, 骨龄明显提前, 骨矿含量及骨密度显著增高, 说明其骨骼发育加速, 成熟提前, 且病情越重, 病程越长, 增高也越严重, 而最终身高的预测值显著低于正常儿童。

(二) 滋阴泻火中药对患儿骨骼发育的影响

我们的结果显示, 如果患儿不经治疗, 一年后其骨龄提前更形加剧, 最终身高的预测值更为下降; 单纯使用甲地孕酮治疗, 对患儿骨龄提前及最终身高预测值下降的这种趋势无明显影响, 而中药及甲地孕酮联合治疗则能明显减缓患儿的生长速度, 显著改善骨龄提前的程度, 明显降低骨矿含量及骨密度, 并增加最终身高的预测值。说明中药具有一定的减慢骨骼线性生长及延缓骨骼成熟的作用, 从而可防止骨骺过早融合并改善最终身高。

(三) 滋阴泻火中药改善患儿骨骼发育的机理

骨钙素 (Osteocalcin) 即骨 γ 羧基谷氨酸蛋白 (BGP) 是成骨细胞分泌的一种多肽, 主要生理功能是促进骨组织矿物质沉积的正常钙化过程, 从而促进骨基质的成熟。血清骨钙素与骨组织中骨钙素水平呈正相关, 故可作为骨形成的一项敏感而特异的生化指标。通过血清骨钙素的测定可了解成骨细胞特别是新形成的成骨细胞的功能活动状态^[7, 8]。我们的结果显

示,性早熟患儿的血清骨钙素水平比正常同龄儿显著增高,而经滋阴泻火中药治疗后,血清骨钙素的水平显著降低,说明中药可明显抑制成骨细胞过度亢进的功能活动,这可能是其改善性早熟患儿骨骼发育的主要作用环节及作用机理之一。

参考文献

- [1] Wheeler M D, Styne D M. The treatment of precocious puberty. *Endocr Metab Clin North Am*, 1991, 20(1) : 183.
- [2] 蔡德培, 傅美娣. 滋阴泻火中药及甲地孕酮治疗女性特发性性早熟的研究. 见: 吴伯平、王沛主编. 中国传统性医学. 北京: 中国医药科技出版社, 1994 : 35.
- [3] 李永昶, 颜纯. 小儿内分泌学. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 88、168.
- [4] Comite F, Cassorla F, et al. Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty. *JAMA* , 1986, 255 : 2615.
- [5] 王洪复, 翁世芳. 上海市人群桡、尺骨骨矿含量的性别、年龄分布. 见: 刘忠厚主编, 骨质疏松症. 北京: 化学工业出版社, 1992 : 20.
- [6] Gunnes M. Bone mineral density in the cortical and trabecular distal forearm in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr*, 1994, 83 : 463.
- [7] Johansen J S, Giwercman A. Serum bone gla-protein as a marker of bone growth in children and adolescents. *J Clin Endocr Metab*, 1988, 67 : 273.
- [8] 孟昭亨. 骨钙素及其临床意义. 见: 刘忠厚主编. 骨质疏松症. 北京: 化学工业出版社, 1992 : 457.
- [发表于《中医杂志》1997, 38(10) : 615~617]