

## ◆古籍古方研究◆

## 知柏地黄汤药膏敷脐治疗女童单纯性乳房早发育临床研究

曾可, 李丽云, 杨东新, 潘明沃, 邓文喻, 曾伟宏, 林志成, 徐建峰

广东省妇幼保健院, 广东 广州 511400

**[摘要]** 目的: 观察知柏地黄汤药膏敷脐治疗女童单纯性乳房早发育 (PT) 的临床疗效。方法: 选取 100 例单纯性 PT 患儿为研究对象, 随机分为观察组和对照组各 50 例。观察组给予知柏地黄汤药膏敷脐治疗, 对照组给予知柏地黄汤口服治疗, 2 组均治疗 3 月。比较 2 组临床疗效, 观察 2 组治疗前后促黄体生成素 (LH)、促卵泡激素 (FSH)、雌二醇 ( $E_2$ ) 及泌乳素 (PRL) 水平的变化。结果: 经 Ridit 分析, 观察组临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗前, 2 组 LH 基值、FSH 基值及  $E_2$ 、PRL 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 对照组 LH 基值、PRL 值和观察组 PRL 值与同组治疗前比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 2 组治疗后 PRL 值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 知柏地黄汤药膏敷脐对单纯性 PT 女童性征及部分性激素水平的改善疗效确切。

**[关键词]** 单纯性乳房早发育 (PT); 知柏地黄汤; 敷脐疗法; 性激素

**[中图分类号]** R725.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 04-0088-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.04.028

## Clinical Study on Umbilical Ointment Application of Zhibai Dihuang Tang for Simple Premature Thelarche in Girls

ZENG Ke, LI Liyun, YANG Dongxin, PAN Mingwo, DENG Wenyu,  
ZENG Weihong, LIN Zhicheng, XU Jianfeng

**Abstract:** Objective: To observe the clinical effect of umbilical ointment application of Zhibai Dihuang tang for simple premature thelarche (PT) in girls. **Methods:** Selected 100 cases of female children with simple PT as subjects and randomly divided them into the observation group and the control group, 50 cases in each group. The observation group was treated with the umbilical ointment application of Zhibai Dihuang tang, and the control group was treated with the oral application of Zhibai Dihuang tang. Both groups were treated for 3 months. Compared the clinical effect in the two groups, and observed the changes of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol ( $E_2$ ) and prolactin (PRL) in the two groups before and after treatment. **Results:** According to Ridit analysis, the clinical effect of the observation group was better than that of the control group, difference being significant ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there were no significant differences being found in the comparison of LH base values, FSH base values and levels of  $E_2$  and PRL between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, there were significant differences being found in the comparison of the LH base value and PRL value in the control group and the PRL value in the observation group between those in the same group before treatment ( $P < 0.05$ ); there was significant difference being found in the comparison of the difference of PRL values between the two groups after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The umbilical ointment application of Zhibai Dihuang tang has clear curative effect in improving sexual characteristics and part of sex hormones in girls with simple PT.

**Keywords:** Simple premature thelarche (PT); Zhibai Dihuang tang; Umbilical application therapy; Sex hormones

**[收稿日期]** 2018-07-02

**[基金项目]** 广东省中医药局建设中医药强省科研课题 (20142006)

**[作者简介]** 曾可 (1971-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗儿童内分泌疾病。

随着社会环境因素的影响,儿童性早熟由20世纪80年代初期的罕见病、少见病逐渐成为当今常见病、多发病。目前,性早熟已构成儿童内分泌专科门诊的主要病种之一。对于单纯性乳房早发育(PT)女童,西医多采取观察态度,待发展至真性性早熟再予处理,增加了治愈难度且代价较大。由于性早熟的危害具有多面性和不确定性,如何将性早熟症状控制在初期,是儿童内分泌专科临床研究的一项重要课题。本研究采用中药透皮给药技术,结合经络腧穴理论,以敷脐为治疗途径,用知柏地黄汤药膏治疗PT女童疗效良好。现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取2016年3月—2017年10月在本院儿童内分泌专科门诊就诊的青春发育分期Tanner II期单纯性PT女童100例,随机分为观察组和对照组各50例,最终按计划完成治疗者共76例。其中观察组44例,年龄(6.10±1.11)岁;病程(5.97±1.20)月。对照组32例,年龄(6.11±1.13)岁;病程(5.40±2.04)月。2组年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 诊断标准** ①年龄<8岁,乳腺发育;②身高无突然增速;③外阴呈幼稚状态,无阴道出血;④促性腺激素浓度未进入青春期水平:基础促黄体生成素(LH)<0.1 IU/L,雌二醇( $E_2$ )<30 pg/mL;或经化学发光法进行LHRHa激发试验峰值LH<3.3 IU/L, LH/促卵泡激素(FSH)<0.6;⑤B超提示子宫、卵巢大小均未进入青春发育状态,≥4 mm 卵泡<4个;⑥骨龄与实际年龄相差不大于12月。

**1.3 纳入标准** ①符合PT的诊断标准,分期为女性青春期发育Tanner II期;②经本院医学伦理审查委员会审查通过,研究方案家长知情并同意参与。

**1.4 排除标准** ①伴其他第二性征出现者;②其他病因导致乳房发育,如外源性雌激素摄入、卵巢囊肿、肿瘤等;③B超提示为乳房肥大而乳腺未发育;④皮肤敏感,或配合度欠佳,不能坚持完成治疗者;⑤脐部发育不良、脐疝,或脐窝浅不能容药、脐炎。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 对照组采用知柏地黄汤口服治疗。处方:泽泻、茯苓、牡丹皮各6g,知母、黄柏、山茱萸、山药各8g,熟地

黄16g。每天1剂,水煎至100~200 mL,分2次口服。

**2.2 观察组** 用知柏地黄汤药膏进行敷脐,药物组成同对照组。制备方法:研磨成粉,100目细筛过筛后,配以3%氮酮为促渗透剂,拌适量蜂蜜为黏糊剂,制成膏药,装管。敷脐前清洁脐部,将脐部局部干燥温热后,将膏剂挤入脐窝,捏起脐轮皮肤,将膏药挤入脐窝深处后,将膏药加满至与脐轮平齐,最后用输液贴外贴,睡前及晨起后各敷脐1次。每次药耗相当于原药材1.5g。

2组均治疗3个月。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** 每月复诊1次,共随访3个月。①对比2组综合疗效。②用化学发光法检测2组治疗前后LH、FSH、 $E_2$ 及泌乳素(PRL)水平。

**3.2 统计学方法** 采用SPSS10.0统计学软件包处理数据。2组综合疗效比较用Ridit分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 以Tanner分期为标准,肉眼观察乳房发育转归情况,结合乳房B超,乳腺发育回缩至青春前期状态为治愈;乳腺发育回缩50%以上,但未完全消退为显效;乳腺发育回缩未达50%,仍处于Tanner II期为好转;无明显改善为无效。

**4.2 2组临床疗效比较** 见表1。经Ridit分析,观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 2组临床疗效比较

组别	<i>n</i>	治愈	显效	好转	无效
对照组	32	8	7	6	11
观察组	44	15	16	8	5

**4.3 2组治疗前后性激素水平比较** 见表2。治疗前,2组LH基值、FSH基值及 $E_2$ 、PRL水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,对照组LH基值、PRL值和观察组PRL值与同组治疗前比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );2组治疗后PRL值比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表2 2组治疗前后性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	LH基值(IU/L)		FSH基值(IU/L)		$E_2$ (pmol/L)		PRL(mIU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	0.910±0.025	0.090±0.029 <sup>①</sup>	2.10±1.69	2.05±1.32	37.58±4.12	38.11±4.08	142.50±28.10	127.78±30.25 <sup>①</sup>
观察组	44	0.090±0.038	0.089±0.030	2.08±1.71	2.05±1.48	38.30±4.75	38.42±3.89	149.82±21.50	108.60±30.32 <sup>②</sup>

与同组治疗前比较,① $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

## 5 讨论

从西医角度来说,由于大部分PT患儿病程呈自限性,且用药不一定能改善预后,因此在临床中多采取观察态度。然而在本质上,中枢性性早熟(CPP)有PT的过渡期,其时间长短不

一。有研究显示,PT患儿中有20.5%最终转化为CPP<sup>[1]</sup>。PT女童转化为CPP时,患儿社会心理健康和生长发育将受到负面影响,青春期生长高峰提前呈现,骨龄加速,骨骺过早闭合,基础身高落后于正常骨龄者,多导致成年身材矮小,且增加成

年后相关内分泌疾病发病风险,如代谢综合征等,而心理和社会问题更不容忽视<sup>[2]</sup>。如果能及时有效的对PT女童进行干预,其性早熟进展过程可以有效控制。

中医学认为,PT归属于女童稚乳疔。单纯性PT的发病机制在于肾阴阳失衡,最终出现肾阴虚而相火旺所致。中医理论里“肾”的概念等同于西医体系里人体的神经内分泌调节系统,下丘脑-垂体-性腺轴即为中医理论里肾功能范畴。肾阴虚而相火旺的本质其实就是肾的生长发育及生殖调节方面的功能障碍,PT即为相关调节轴的功能出现紊乱所致。具体来说,PT为肝肾不足,肝失条达,气机郁结,冲任失调,乳房经络瘀滞而致。而肝病及脾,则脾失健运,生湿为痰,久积乳络,渐成肿块而发病<sup>[3]</sup>。故儿童性早熟源在肝肾,病在冲任,历来为医家所共识。据此,治疗该病从肾论治,以滋阴降火为法,为现代大多数医家所采纳。其中,以知柏地黄汤或者大补阴丸为代表,或两者联用,具备良好效果,据此基础形成的成方有早熟1号、2号、3号等系列,临床并未发现不良反应<sup>[4-5]</sup>。

本课题立论依据之一,主要为应用知柏地黄汤本身滋阴泻火之功效,能够引火归元,使肝肾之上浮虚火下行归元。肝火上亢可凝湿为痰,而依据阴阳五行相生相克原理,肝火下抑亦可达健脾之效,脾运化五谷精微,健脾则利湿,可同时起到滋阴降火、疏肝泻火、健脾化痰利湿的功效。

关于脐疗法,医学史上记述颇多。《五十二病方》中有“治齐(脐)”的记载,为脐疗法奠定了相对系统的基础。清代吴尚先在《理渝骈文》中阐述:“外治之理即内治之理,外治之药亦即内治之药,所异者法耳……虽治在外,无殊治在内也。”临床上,脐疗法在统治百病方面为吴氏所强调,同时在养生保健方面达到防治结合的效果,影响深远,延世推崇。究其统治百病的原因,与脐部的生理位置与生理功能密切相关,《寿世青编·卷上养肾说》云:“一茎即脐带,连蕊即两肾也,为五脏六腑之本,十二脉之根,呼吸之主,三焦之原。”《伤寒论纲目·卷三》亦云:“脐者,先天之气所存也,气实则充而固,气虚则摇而动。”历来的理论与经验相结合,使吴氏脐疗法得以发挥巨大作用。

现代医学研究发现,经络属于低电阻运行通路系统,经穴对药物具有外敏感性和级联放大效应,故而将药物贴敷于穴位,能够在相应组织器官产生药理效应,且作用迅速而较强烈,其作用为单相或双相调节<sup>[6]</sup>。脐即神阙穴,是将十二经络与五脏六腑进行联络的中枢穴位,因该处皮肤薄嫩,渗透性

强,敏感性高,故而采用中药敷脐治疗,生物利用度更高,药物可以通过脐部直接到达五脏六腑,进而达到相应的治疗目的。研究表明,药物经脐部给药的生物利用度最高可达到前臂给药的6倍<sup>[7]</sup>。

本研究结果发现,治疗后2组PRL比较有统计学意义。PRL由脑垂体分泌,是一种多肽激素,在促进乳腺发育及乳腺靶器官对E<sub>2</sub>敏感性方面起着重要作用。在临床中发现,单纯性PT女童的PRL值比正常儿童高,患儿治愈后PRL值下降,年龄越小PRL值下降越明显,极少例外。其他几项性激素水平治疗前后并无实际临床意义。故笔者推测单纯性PT的发生可能与高PRL状态有关。

在本课题中,采用知柏地黄汤药膏敷脐治疗女童单纯性PT,结果表明,对患儿部分性激素水平及性征的改善疗效确切,具有用药经济简便、患儿依从性高的特点。除了部分患儿皮肤敏感,无其他不良反应,值得临床推广应用。

#### [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] Golub MS, Collman GW, Foster PM, et al. Public health implications of altered puberty timing [J]. Pediatrics, 2008, 121 Suppl3: S218-230.
- [3] 孔荣华,徐雯. 中医药治疗单纯乳房早发育研究述评[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(10): 1500-1501.
- [4] 王瑞芹,刘国华,牟春山,等. 中药大补阴丸治疗女性特发性性早熟的临床研究[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(1): 19-20.
- [5] 欧光顺,王舒雅,陈虹,等. 中药治疗女童性早熟有效性及安全性的系统评价[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(9): 8-13.
- [6] 袁久荣,王爱武,荆淑红,等. 中医经皮给药与中药透皮吸收研究进展[J]. 中国医药学报, 2003, 18(4): 243-246.
- [7] 贺振泉,张进,陈文华,等. 脐疗机制新解—经络筋膜说[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(18): 2099-2100.

(责任编辑:吴凌,刘迪成)