

早熟方治疗痰热型女童性早熟 140 例临床研究

赵 璠¹ 陈伟斌² 林 洁³ 沈 健¹ 朱敏华¹ 袁羽昀¹

(1 上海中医药大学附属曙光医院儿科, 上海, 201203; 2 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院儿科, 上海, 200437; 3 上海市中医医院儿科, 上海, 200071)

摘要 目的:验证早熟方治疗女童痰热互结型性早熟的临床疗效。方法:本课题采用多中心、单盲、随机对照方法,研究早熟方对女童性早熟痰热互结型的临床疗效,并与抗早 2 号方进行阳性对照。临床收集 140 例痰热互结型性早熟女童病例,随机分为治疗组 70 例和对照组 70 例,2 组分别予早熟方、抗早 2 号方治疗,疗程均为 12 周;每 4 周随访观察临床症状、体征、身高、体质量、生长速率,乳核直径,并进行中医证候评分。入组初筛及治疗 12 周后分别检查子宫容积、卵巢容积、骨龄的变化情况及血清促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)水平,评价临床疗效,监测 ALT、BUN、Cr 进行安全性评价。结果:1)治疗组与对照组总有效率分别为 96%、100%;2 组间临床疗效比较无统计学意义($P > 0.05$)。2)治疗组与对照组乳核直径治疗前后自身比较有统计学意义($P < 0.05$);2 组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。3)治疗组及对照组子宫、卵巢容积治疗前后自身比较无统计学意义($P > 0.05$);治疗后组间比较亦无统计学意义($P > 0.05$)。4)2 组血清 LH、 E_2 治疗前后自身比较有统计学意义($P < 0.05$);治疗后组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。5)治疗组与对照组治疗前后中医证候评分比较,差异有统计学意义($P < 0.001$);治疗后 2 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。6)治疗前后 ALT、BUN、Cr 测定数值均在正常范围。结论:早熟方能有效治疗儿童痰热互结型性早熟,能明显改善中医证候积分,缩小乳核直径,降低 LH、 E_2 水平,但对 FSH 无明显影响,对子宫、卵巢容积无明显影响。临床疗效与抗早 2 号方相当。

关键词 女童性早熟;痰热互结证;早熟方;临床研究

A Hundred and Forty Cases of Clinical Study on “Zaoshu Granule” for Sexually Precocious Girls of Phlegm-heat Pattern

Zhao Jun¹, Chen Weibin², Lin Jie³, Shen Jian¹, Zhu Minhua¹, Yuan Yujun¹

(1 Department of Pediatrics, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine hospital, Shanghai 201203, China;

2 Department of Pediatrics, Yueyang integrated traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 3 Pediatric department of

Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

Abstract Objective: To observe the curative effect of “Zaoshu Granule” in treating sexually precocious girls of phlegm-heat pattern. **Methods:** The clinical effect of “Zaoshu Granule” was investigated in a multi-center, randomized, single-blind clinical trial with the control of No. 2 prescription. Among the 140 cases, seventy patients in the treatment group were given “Zaoshu Granule” and 70 patients in the control group were treated by No. 2 prescription. The course lasted for 12 weeks. Every four weeks, the clinical symptoms, sign, height, weight, growth rate, diameter of nodule in breast and evaluation for TCM syndrome grade were detected in two groups respectively. Intrauterine volume, ovarian volume, bone age, levels of FSH, LH and E_2 were detected at primary screening of enrollment and after 12 weeks treatment to evaluate the clinical effects. Safety evaluation was monitored by levels of ALT, BUN and Cr. **Results:** 1) The total effective rate was 96% in treatment group and 100% in control group without significant difference ($P > 0.05$). 2) Within both of the groups, there was significant difference in diameter of nodule in breast before and after treatment ($P < 0.05$), but no significant difference was found between the two groups ($P > 0.05$). 3) Within both of the groups, there was no significant difference in intrauterine volume and ovarian volume before and after treatment ($P > 0.05$), and also no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). 4) Within both of the groups, there was significant difference in serum levels of LH and E_2 before and after treatment ($P < 0.05$), but after treatment, no significant difference was found in all the indexes between the two groups ($P > 0.05$). 5) Within both of the groups, there was significant difference in evaluation for TCM syndrome grade before and after treatment ($P < 0.001$), but no significant difference was found between the two groups ($P > 0.05$). 6) Within both of the groups, levels of ALT, BUN and Cr before and after treatment were within normal range. **Conclusion:** “Zaoshu Granule” has positive effect on sexually precocious girls of phlegm-heat pattern and it can obviously improve TCM syndrome grade, reduce the nodule in breast diameter, and decrease the levels of LH and E_2 . While it has no significant effect on

基金项目:上海市卫生局资助项目(编号:ZYSNXD-YL-YSZK006, ZYSNXD-CC-HPGC-JD-005, ZYSNXD-CC-MZY002);上海市科委资助项目(编号:10DZ1973500)

作者简介:赵璠(1971—),女,博士,儿科主任,主任医师,硕士研究生导师,擅长中医治疗儿童内分泌疾病, E-mail: annezhao@sina.com, 地址:上海市浦东新区张衡路 528 号,邮编:201203

FSH, intrauterine volume and ovarian volume. “Zaoshu Granule” has equivalent clinical effect of No. 2 prescription in treating sexually precocious girls of phlegm-heat pattern.

Key Words Sexually precocious girls; Phlegm-heat pattern; “Zaoshu Granule”; Clinical research

中图分类号:R272.6;R585 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.016

现代医学通过临床观察、流行病学调查、实验研究证实青春发育与肥胖、营养状况、体脂含量等密切相关,当营养储积到一定程度,或体脂含量达到阈值后可触发青春发育。特别是女性性早熟,与饮食等因素有关^[1]。我院性早熟专科针对具有嗜食肥甘,形体肥胖,动则汗出,少动懒言,舌红苔腻等证候特点的患儿回归辨证论治,以“形体丰者多湿多痰”的体质特点为切入点,明确患儿痰湿内阻,郁而化热的体质与病机特点,将此类性早熟病证辨为“痰热互结证”。治法以健脾化痰、清热散结为纲,制定经验方抗早2号方,临床运用10余年,疗效显著。本研究将由12味中药组成的抗早2号方精简成仅含6味中药的早熟方,并与原方对照,进行临床疗效观察,研究结果如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 西医诊断标准参照2007年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组制定的《中枢性(真性)性早熟诊治指南》^[2];中医辨证标准参照2009年人民卫生出版社出版的《中医儿科临床研究》^[3]。1)女童,发病年龄<8岁;2)Tanner II-III期;3)B超检查:子宫容积 ≥ 2.5 mL,和/或卵巢容积 ≥ 1 mL,卵泡直径 ≥ 4 mm和/或血清FSH、LH、 E_2 至少一项增高;4)既往未接受过GnRH a类药物治疗;5)中医辨证符合痰热互结证型。

1.1.2 排除标准 1)颅内器质性病变导致的真性性早熟;2)假性性早熟,包括肾上腺或卵巢肿瘤,骨纤维发育不良伴性早熟综合征,误食雌激素;3)异性性早熟;4)Tanner IV期有月经来潮者;5)依从性差,不能遵医嘱服药者,资料不全无法判定疗效者。

1.2 一般资料 课题研究对象为上海中医药大学附属曙光医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、上海市中医院3家医院性早熟专科门诊患儿。就诊日期在2010年10月至2013年3月,期间共收集145例痰热互结型性早熟女童,脱落5例,完成140例。其中治疗组70例,对照组70例。2组年龄最大12.8岁,最小5.3岁,平均年龄 (8.4 ± 1.49) 岁;发病年龄最大7.92岁,最小5.11岁,平均 (7.64 ± 1.09) 岁;病程最长72个月,最短1个月,平均

(8.75 ± 11.25) 个月;骨龄年龄差最大24个月,最小3个月,平均 (13.78 ± 4.11) 个月。子宫容积最大40.96 mL,最小0.23 mL,平均 (2.87 ± 4.00) mL;左卵巢容积最大5.0 mL,最小0.11 mL,平均 (1.49 ± 1.03) mL;右卵巢容积最大8.25 mL,最小0.14 mL,平均 (1.60 ± 1.14) mL。2组在发病年龄、病程、病情等基线资料无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 治疗组用早熟方(方药组成:茯苓、制半夏、甘草、山慈菇等六味中药);对照组用抗早2号方(方药组成:茯苓、制半夏、甘草、山慈菇、生麦芽、柴胡、海藻、昆布等十二味中药)。2组药物均制成免煎颗粒剂,外包装标明随机数字。1剂/d,早晚2次饭后分服,5岁以下患儿使用2/3剂量,疗程均为3个月,期间患儿不使用其他中西医药物治疗。

1.4 观察方法

1.4.1 临床症状与体征 身高,体质量,身高速率(cm/月);乳房形态,乳核大小,阴道分泌物,阴唇发育情况(其中乳房发育情况依据Tanner分期^[4]划分为I~IV期);舌苔,脉象。入组时、用药4、8、12周各随访记录1次,共4次。

1.4.2 子宫及卵巢容积 采用美国GE LOGIQ P5、GE VELSION 730超声诊断仪测量子宫体和卵巢长、宽、厚径,按 $(长 \times 宽 \times 厚/2)$ 公式计算子宫容积和卵巢容积。治疗前、用药12周各1次。

1.4.3 血清性激素水平 用放射免疫法(罗氏E601)测定血清促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2),治疗前及于用药12周各检测1次。

1.4.4 中医证候评分 参照《中医儿科临床研究》及《中医量化诊断》^[5]制定性早熟女童“痰热互结证”中医证候评分表。主症——女孩提前出现乳房发育,阴道分泌物黄臭量多,阴唇发育,色素沉着,月经来潮。兼证——身热不扬,肢体困重,口中黏腻,多食肥甘,形体肥胖,小便短赤不利,舌质红,苔黄腻,脉濡数或脉滑数。评分等级划分:依据上述症状及体征的有无、轻重程度,将证候划分为“无”“轻”“中”“重”四个等级,分别记为0分、1分、2分、3分。接诊医师用统一的语句提问,进行问卷调查。回答以患儿为主,必要时由直接照料患儿的亲属作补充。入组时、用药4、8、12周各随访记录一次,共4次。

1.4.5 临床疗效 参照《上海市中医病证诊疗常规》^[6]划分临床疗效,痊愈:乳核、子宫、卵巢恢复到 Tanner I 期,相关症状、体征积分减少 $\geq 95\%$;显效:乳核、子宫、卵巢缩小到前一级别 Tanner 分期水平,或乳核、子宫、卵巢中任 2 项恢复到 Tanner I 期水平,相关症状、体征积分减少 $\geq 70\%$ 、 $<95\%$;有效:乳核/子宫或卵巢缩小,相关症状、体征积分减少 $\geq 30\%$ 、 $<70\%$;无效:乳核、子宫、卵巢大小不变或增大,相关症状、体征积分减少不足 30%。

1.5 统计方法 用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计数资料用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;等级资料采用秩和检验,进行非劣效性临床试验统计分析。

2 结果

2.1 临床疗效比较 治疗组与对照组总有效率分别为 96%、100%;2 组间临床疗效比较, $Z = -1.065$, $P = 0.287$ 差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组 70 人,70 人。

表 1 2 组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	70	2(2.9)	39(55.7)	29(41.4)	0(0)	100%
治疗组	70	3(4.3)	32(45.7)	32(45.7)	3(4.3)	96%

2.2 乳核直径治疗前后的比较 治疗组与对照组乳核直径治疗前后组内比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2.1 左侧乳核直径变化 见表 2、图 1。

表 2 左侧乳核直径变化 $(\bar{x} \pm s, \text{cm})$

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照组	70	1.946 $\pm$ 0.625	1.573 $\pm$ 0.660	1.281 $\pm$ 0.664	0.908 $\pm$ 0.641
治疗组	70	1.863 $\pm$ 0.748	1.563 $\pm$ 0.693	1.280 $\pm$ 0.657	0.931 $\pm$ 0.609

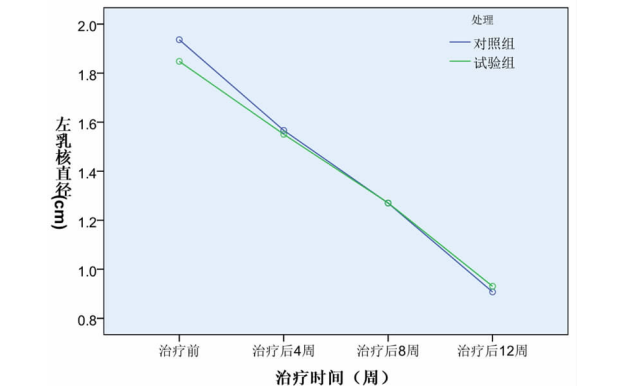


图 1 试验组和对照组治疗前后左侧乳核直径变化

治疗前后 4 次测量的左侧乳核直径值的比较(重复测量设计的方差分析 Greenhouse-Geisser 校正): $F = 176.478, P < 0.001$;治疗前后 4 次测量的左侧乳核直径值的组间比较: $F = 0.042, P = 0.838$ 。

2.2.2 右侧乳核直径变化 见表 3、图 2

表 3 右侧乳核直径变化 $(\bar{x} \pm s, \text{cm})$

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照组	70	1.797 $\pm$ 0.7693	1.534 $\pm$ 0.6826	1.245 $\pm$ 0.6740	0.868 $\pm$ 0.6097
治疗组	70	1.820 $\pm$ 0.8485	1.492 $\pm$ 0.7673	1.207 $\pm$ 0.7423	0.908 $\pm$ 0.6659

治疗前后 4 次测量的右侧乳核直径值的比较(重复测量设计的方差分析 Greenhouse-Geisser 校正): $F = 149.721, P < 0.001$;治疗前后 4 次测量的右侧乳核直径值的组间比较: $F = 0.019, P = 0.891$ 。

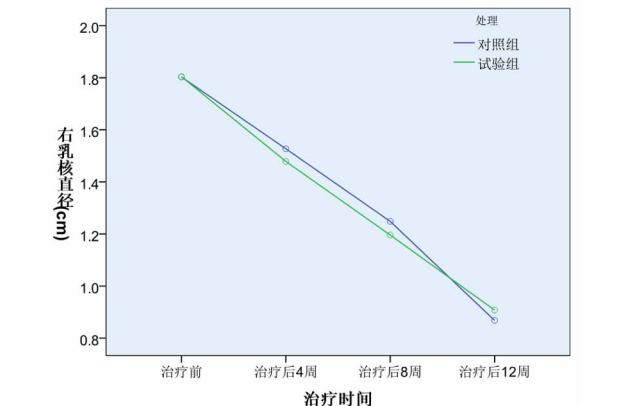


图 2 试验组和对照组治疗前后右侧乳核直径变化

2.2.3 左乳核直径治疗前后缩小程度比较 见表 4、图 3。

表 4 左乳核直径治疗前后缩小程度比较 $(\bar{x} \pm s, \text{cm})$

组别	例数	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照组	70	0.370 $\pm$ 0.518	0.667 $\pm$ 0.534	1.029 $\pm$ 0.627
治疗组	70	0.297 $\pm$ 0.507	0.582 $\pm$ 0.508	0.918 $\pm$ 0.670

注: $F = 115.606, P < 0.001$ (治疗前后 3 次差值的比较)

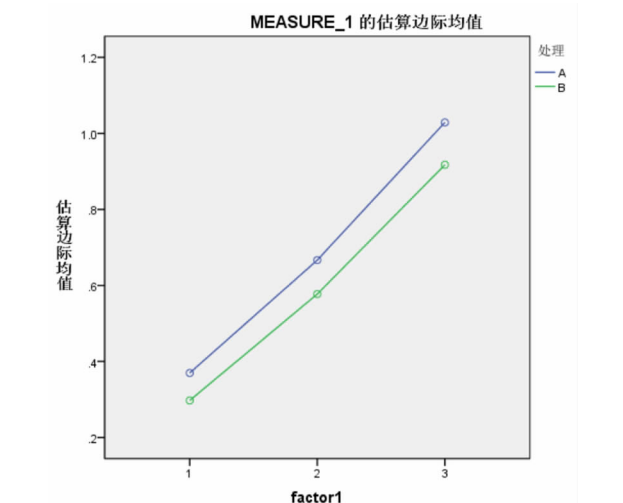


图 3 试验组、对照组左乳核治疗后直径差值变化

2.2.4 右乳核直径治疗前后缩小程度比较 见表5、图4。

表5 右乳核直径治疗前后缩小程度比较($\bar{x} \pm s$, cm)				
组别	例数	治疗4周	治疗8周	治疗12周
对照组	70	0.276 ± 0.510	0.555 ± 0.531	0.935 ± 0.685
治疗组	70	0.325 ± 0.512	0.608 ± 0.594	0.896 ± 0.708

注： $F=115.437, P<0.001$ （治疗前后3次差值的比较）。

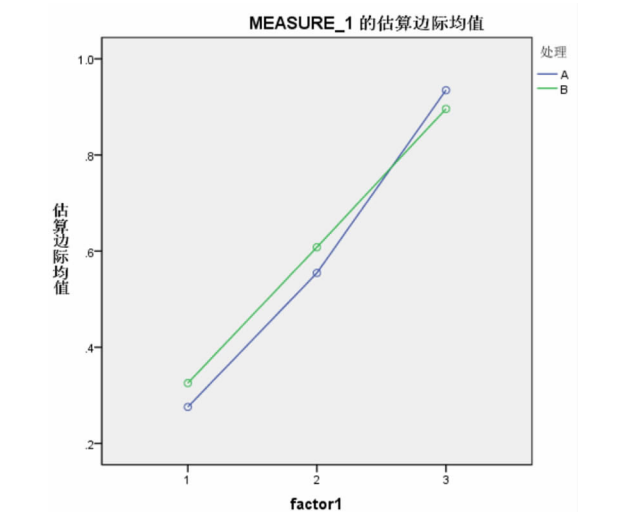


图4 试验组、对照组右乳核直径治疗后差值变化

2.3 子宫、卵巢容积比较 2组治疗前后组内比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后组间比较,各指标差异亦无统计学意义($P>0.05$)。见表6、图5、图6。

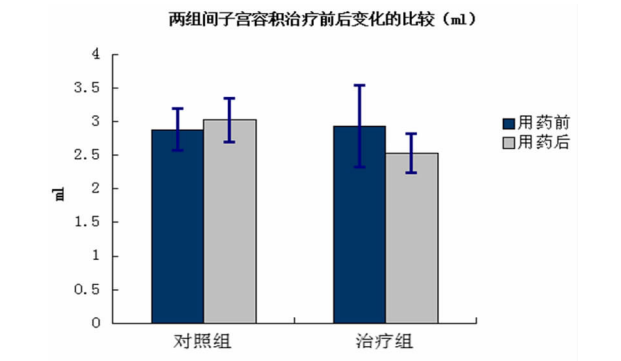


图5 2组间子宫容积治疗前后的比较

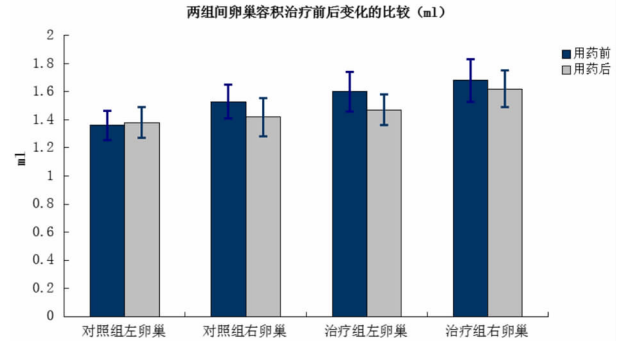


图6 2组间卵巢容积治疗前后的比较

表6 2组间子宫容积、卵巢容积治疗前后变化的比较($\bar{x} \pm s$, mL)

组别		子宫容积	左卵巢容积	右卵巢容积
对照组 (n=70)	治疗前	2.88 ± 2.58	1.36 ± 0.86	1.53 ± 0.99
	治疗后	3.02 ± 2.75	1.38 ± 0.94	1.42 ± 1.13
治疗组 (n=70)	治疗前	2.93 ± 5.05	1.60 ± 1.18	1.68 ± 1.29
	治疗后	2.53 ± 2.51	1.47 ± 0.94	1.62 ± 1.16

2.4 性激素、促性腺激素的变化 2组血清LH、 E_2 水平治疗前后组内比较,差异有统计学意义($P<0.05$);组间治疗后比较,各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。2组性激素、促性腺激素变化的比较(差值),见表7、图7-图10。

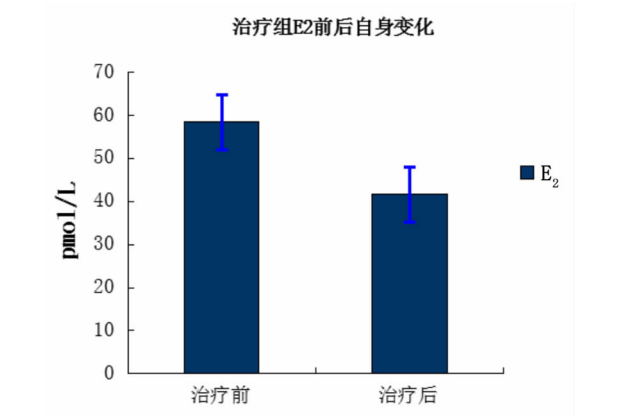


图7 治疗组 E_2 前后自身变化

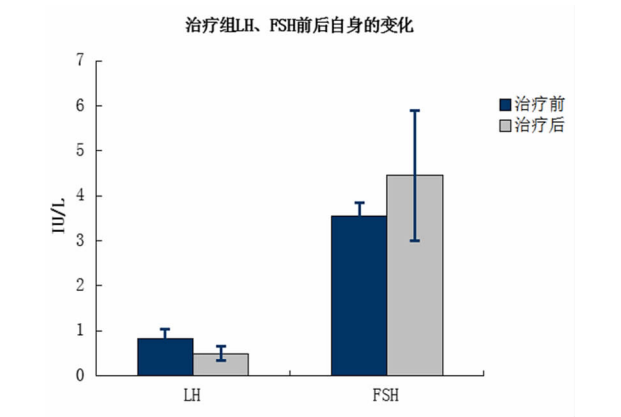


图8 治疗组 LH、FSH 前后自身变化

表7 2组性激素、促性腺激素的比较(差值)($\bar{x} \pm s$)

组别		LH(IU/L)	FSH(IU/L)	E_2 (pmol/L)
对照组 (n=55)	治疗前	0.60 ± 1.52	3.58 ± 2.75	42.87 ± 28.64
	治疗后	0.57 ± 1.74	3.31 ± 2.46	36.85 ± 32.38
治疗组 (n=57)	治疗前	0.83 ± 1.43	3.54 ± 2.09	58.38 ± 43.64
	治疗后	0.50 ± 1.02	4.45 ± 10.02	41.58 ± 41.62

治疗组 LH 前后比较 $Z = -2.298, P = 0.022$;
FSH 前后比较 $Z = -3.280, P = 0.001$; E_2 前后比较
 $Z = -2.683, P = 0.007$ 。

对照组 LH 前后比较 $P = 0.035^*$; FSH 前后比

较 $Z = -1.044, P = 0.296$; E_2 前后比较 $Z = -2.932, P = 0.003$ 。

* 按照 2 项分布直接计算概率。

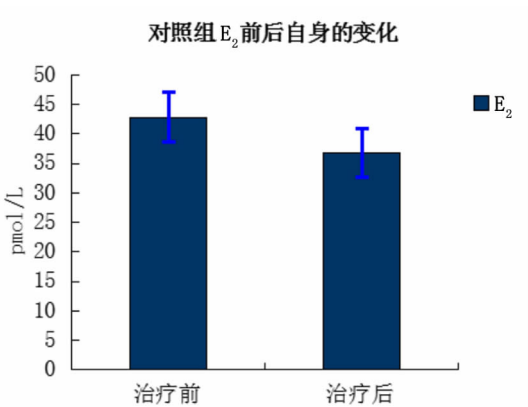


图 9 对照组 E_2 前后自身变化

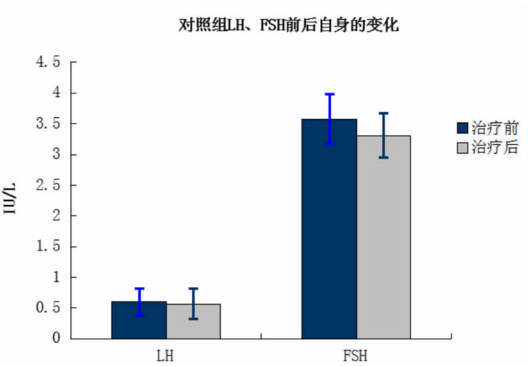


图 10 对照组 LH、FSH 前后自身变化

表 8 中医证候评分变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	4 周	8 周	12 周
对照组	70	14.20 ± 3.94	9.85 ± 3.50	6.73 ± 2.53	3.97 ± 1.69
治疗组	70	13.81 ± 4.03	9.69 ± 4.14	6.87 ± 3.16	4.25 ± 2.35

注:治疗组治疗前后比较 $F = 300.28, P < 0.001$; 对照组治疗前后比较 $F = 319.23, P < 0.001$; 2 组间比较 $P = 0.468$ 。

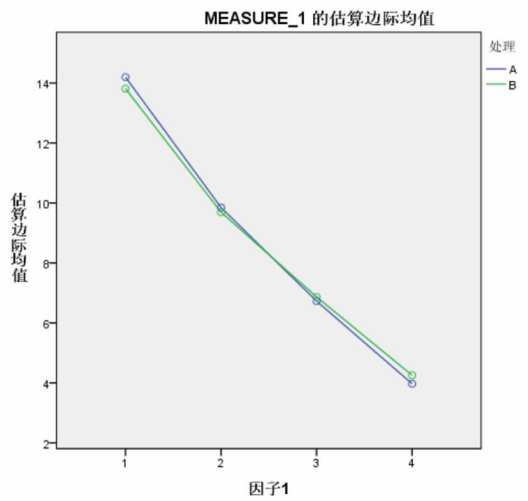


图 11 试验组、对照组治疗前后中医证候评分变化

2.5 中医证候评分变化 治疗组与对照组治疗前后中医证候评分比较,差异有统计学意义 ($P <$

0.001); 治疗后 2 组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 8、图 11。

2.6 安全性分析 治疗组、对照组在用药后自身比较,Cr 均有统计学意义 ($P < 0.05$),但均在正常范围内。用药后 3 项安全指标 (差值) 2 组间比较发现 ALT 有统计学意义 ($P < 0.05$),但数值在正常范围内,见表 9。

表 9 血清谷丙转氨酶、尿素氮、肌酐用药前后比较 (差值)

组别	例数	ALT (IU/L)	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)
对照组	55	-1.30 ± 6.34	-1.37 ± 6.79	-4.99 ± 16.72
治疗组	57	1.43 ± 6.11	-0.23 ± 0.86	-3.22 ± 10.54

注:ALT 用药前后比较 $t = -2.318, P = 0.022$; BUN 用药前后比较 $t = -1.236, P = 0.221$; Cr 用药前后比较 $t = -0.668, P = 0.506$ 。

3 讨论

性早熟作为近年来发病率不断攀升的儿童内分泌疾病,其对儿童生长发育及心理等多重影响逐步显现,早期、安全的医疗干预成为治疗该病的重点。西医治疗多采用促性腺激素释放激素类似物,或者联合生长激素治疗,以改善性征、增加患儿成年终身高^[7-8],宜尽早开展治疗^[9]。中医认为性早熟女童中阴虚火旺证型占比例最高^[10],其次为肝郁化火证型等^[11]。我院性早熟专科通过对近年来大量临床病例的整理分析,发现许多性早熟患儿形体偏胖,饮食自倍,营养过剩,呈现痰湿体质,表现为痰热互结征象^[12]。针对“痰”这一核心症结从脾论治,采用健脾化痰,清热散结法治疗,有别于此前中医治疗性早熟从肝肾论治的思路和以知柏地黄丸、大补阴丸为主的方药,临证选用《太平惠民和剂局方》所载并沿用至今的“二陈汤”(半夏,陈皮,茯苓,甘草)为主方加味而成的“早熟方”“抗早 2 号方”治疗。二陈汤燥湿化痰,理气和中之力专,清代儿科名医陈复正言陈皮、半夏二药为“治体肥有痰的变方之设”,此方切中病机。依据性早熟患儿恶热汗多,五心烦热等相火萌动之症,我们在主方中酌添生知母、黄柏,滋肾阴,清虚热,顾其兼证。知母善清胃家实热,而黄柏善清下焦湿热,黄柏清下焦有形湿热,知母泻下焦无根之火。二药合用,可增强其清泄相火、退热除蒸之效。《本草纲目》曰:“知母之辛苦寒凉,下则润肾燥而滋阴,上则清肺金而泻火,乃二经气分药也,黄柏则是肾经血分药,故二药必相须而行。”乳核触之较硬者,佐山慈菇化痰散结,《本草新编》言:“山慈姑,玉枢丹中为君,可治怪病。大约怪病多起于痰,山慈姑正消痰之药,治痰而怪病自除也。”综上,我们治疗性早熟痰热互结证型的处方用药特点为:侧重运脾

化痰,力避苦寒伐阳,佐以清热滋阴。

另外,痰热互结证型性早熟女童普遍存在体重超标现象,而肥胖可以使女童性发育提前^[13],因而服药期间需嘱患儿饮食节制,忌食肥甘厚腻之品,嘱家长对患儿在饮食、生活起居、心理等方面悉心调护。

通过本课题研究发现,早熟方与抗早 2 号方均能显著改善性早熟痰热互结证患儿的临床症状及体征,经药物治疗 3 个月,患儿乳核直径缩小,中医证候评分降低,且组间比较无统计学意义,从中医角度验证了两方治疗痰热互结证型性早熟药专力宏。患儿经两方治疗后 LH、E₂ 下降,治疗组 FSH 略上升,对照组 FSH 则无明显改变,这与我们此前相关研究结果一致^[14]。分析原因可能是由于化痰清热散结中药降低下丘脑 GnRH 释放脉冲频率所致。现已证实低频 GnRH 脉冲主要刺激 FSH 分泌,减小 LH 和 FSH 释放量的比值;而高频、高幅的 GnRH 脉冲主要刺激 LH 的分泌,增大 LH 和 FSH 释放量的比值^[15]。这一结果为进一步研究方药起效途径和作用机制提供具体思路和方向。

参考文献

- [1]杨章萍,郑晓萍,张旭慧,等.女童性早熟的影响因素分析[J].中国学校卫生,2014,35(1):133-135.
- [2]中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组.中枢性(真性)性早熟诊断和治疗的建议[S].中华儿科杂志,2003,42(4):272-273.
- [3]汪受传,俞景茂.中医儿科临床研究[M].北京:人民卫生出版社,

2009;362.

- [4]吴瑞萍,胡亚美,江载芳.诸福堂实用儿科学[M].北京:人民卫生出版社,1997;1930.
- [5]徐迪华,徐剑秋.中医量化诊断[M].南京:江苏科学技术出版社,1997;99-103,112-137.
- [6]上海市卫生局.上海市中医病证诊疗常规[S].上海:上海中医药大学出版社,2003;257.
- [7]吴静,吕瑞丽,何春风,等.不同治疗方法对特发性中枢性性早熟女童初潮年龄及成年终身高的影响[J].中国妇幼保健,2014,29(36):6032-6034.
- [8]王春林,梁黎,留佩宁,等.促性腺激素释放激素类似物联合重组人生长激素对中枢性性早熟女童身高的影响[J].中国当代儿科学杂志,2014,16(1):25-30.
- [9]金献江,罗越,吴慧平,等.促性腺激素释放激素类似物治疗不同年龄中枢性性早熟女孩的剩余生长能力评价[J].Chiese Gernal Practice,2014,17(25):2965-2968.
- [10]程敏,叶小弟,缪云萍,等.大补阴丸治疗雌性大鼠真性性早熟的实验研究[J].中国中药杂志,2013,38(3):386.
- [11]黄蓉,汪永红,俞建,等.中医治疗儿童性早熟辨证用药规律探析[J].中华中医药杂志,2011,26(2):347-349.
- [12]赵盛,虞坚尔,朱敏华,等.抗早 2 号方治疗女童真性性早熟 150 例临床观察[J].上海中医药大学学报,2005,19(1):15-17.
- [13]尤箭萌,单川,沈秀华,等.儿童肥胖与性早熟的研究进展[J].上海交通大学学报:医学版,2012;32(7):949-951.
- [14]赵盛,朱敏华,卓跃红,等.抗早 2 号方对青春期雌性大鼠下丘脑-垂体-性腺轴的影响[J].上海中医药杂志,2006,40(5):44-45.
- [15]姚泰.生理学[M].北京:人民卫生出版社,2010;530.

(2015-03-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 64 页)

- [13]何世梅,黄玉蓉.中药外敷对患者术后康复影响的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2015,24(1):104-106.
- [14]陈敏,皮军亮,朱海涛.大黄煎服芒硝外敷、丹参注射液、肠内营养、生长抑素治疗急性重症胰腺炎 175 例[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2014,14(36):302-303.
- [15]周岩,赵永辰.大黄和芒硝对急性胰腺炎患者胃肠功能衰竭的预防作用及腹内压的影响[J].河北医药,2012,34(4):534-535.
- [16]唐宇.血浆 NT-proBNP 与 CRP 联合检测在陈旧性心肌梗死心力

衰竭诊断中的应用价值[J].中国实验诊断学,2014,18(3):410-413.

- [17]贺岩,李富荣,杜宗孝,等.血清 BNP、hs-CRP、cTnI 及 UA 联合检测对心力衰竭的临床价值[J].检验医学,2012,27(8):647-650.
- [18]张军艳,何启强,陆明海,等.CRP、Fib 和 NT-proBNP 联合检测在慢性心房颤动并发心力衰竭患者中的意义[J].医学综述,2015,1(15):2855-2856.

(2015-07-28 收稿 责任编辑:徐颖)