

2004–2013 年中医药治疗性早熟的文献计量学分析*

郑南¹, 唐哲¹, 冯养正², 陈德欣³, 刘莉³, 王琰华¹, 侯冠楠¹, 杨丽珍^{3△}

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江哈尔滨 150040; 2. 美国密西西比大学, 美国密西西比州 999039;

3. 黑龙江中医药大学附属一院, 黑龙江哈尔滨 150040)

摘要: 通过对 2004 年—2013 年中医药治疗性早熟的文献进行系统整理, 对其中的中医证治部分进行统计分析, 总结性早熟的主要证型和用药规律, 探讨南北地域差异性所致中医证治的不同, 为中医临床工作提供有价值的参考资料。

关键词: 性早熟; 中医药; 证治; 南北差异; 计量学分析; 中国知网

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2014)04-0055-04

性早熟是一种儿童生长发育异常的内分泌疾病, 主要表现为第二性征出现提前。一般认为, 男孩在 9~9.5 岁以前出现第二性征, 女孩在 8 岁前出现乳房发育, 10 岁前月经初潮称为性早熟。随着人民生活水平普遍提高, 儿童营养过剩, 以及环境内分泌干扰物的出现^[1-3], 导致本病成为儿科最常见的内分泌疾病之一^[4]。由于患儿年龄过小, 对于第二性征的出现无法理解, 常因自己的不同容易被其他孩子嘲笑排挤形成精神与心理上的巨大负担。本病以女童为多见^[5]。目前西医首选促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗^[6-7], 作用显著但与用药年龄密切相关^[8-9], 且价格过于昂贵; 中药治疗本病疗效肯定, 价格相对便宜, 成为当今的热门研究对象。

1 研究资料与方法

本研究对 2004-01-01 至 2013-12-31 中国知网(CNKI)中收录的主题词为“性早熟”、“单纯乳房发育”、“乳房”的全部文献进行检索, 共得到 377 篇文献。依据纳入标准: ①研究对象为被确诊为性早熟的患儿, 且年龄、性别、种族不限; ②治疗组病例数≥30 例的中医药临床研究文献或观察分析性研究; ③来源明确的个人医案。排除标准: ①西医研究文献; ②综述类文献; ③科普类文献; ④纯理论研究; ⑤纯药物成分研究; ⑥动物实验; ⑦一稿多

投的重复类文献按一篇记载; ⑧对于使用同一实验发表, 实质内容相同的文献(来自同一单位或同一时间段或同一作者)按一篇记载; ⑨个人医案没有来源出处; ⑩没有明确的证型及其对应的中医证候、方药记载。以及文献筛选后共得到符合本次研究标准的文献 102 篇, 并对文献质量进行相应的符合国际评价报告规范的评价研究, 依照循证医学对纳入文献进行质量评价, 为评价研究结果提供客观的数据分析。继则对文献中的证候和药味进行统一和修正及描述, 并建立 Excel 数据库, 录入文献的标题、作者, 杂志的年、卷、期, 会议、期刊的名称, 疾病和证候的诊断标准来源, 不良反应、就诊地区、证候和方药。然后应用 SPSS19.0 软件对所得数据进行频数统计及聚类分析, 尝试探索性早熟的主要证型和用药规律, 探讨南北地域差异性所致中医证治的不同, 为中医临床工作提供有价值的参考资料。

2 研究结论

2.1 文献的中西医疗效对比

23 篇 RCT 文献(RCT 是一种对医疗卫生服务中的某种疗法或药物的效果进行检测的手段, 特别常用于医学、药学、护理学研究中, 在司法、教育、社会科学等其他领域也有所应用)中注明不良反应发

* 基金项目: 2009 年度教育部“春晖计划”合作科研项目(Z2009-1-15018)

收稿日期: 2014-06-24

作者简介: 郑南(1981-), 男, 辽宁大连人, 在读博士研究生, 主要从事中医基础理论研究。

△通信作者: 杨丽珍, E-mail: yanglizhen1966@126.com

生情况 4 篇(占 17.39%)。其中应用中医药治疗不良反应 1 篇(占 4.35%),叙及治疗组 1 例胃部不适,后消失。应用相应西药对照治疗出现不良反应 3 篇(占 13.04%),分别为抑那通(注射用醋酸亮丙瑞林微球)治疗出现一过性少量阴道出血 3 例,安宫黄体酮治疗出现恶心、食欲不振 11 例,糖尿病倾向 3 例,血压增高 2 例。可见中医药治疗本病的不良反应发生率,相比西药治疗有很大优势。

2.2 证型分布与差异分析

纳入的 6 篇观察性研究文献涉及患儿 805 例,其中男女比例为 3/802。6 篇文献共涉及 7 个中医证候,按主证病例数依次排列为阴虚火旺证 492 例,肝郁化火证 129 例,肝气郁结证 48 例,痰火郁结证 46 例,肝肾阴虚证 45 例,脾虚痰结证 44 例,湿热内蕴证 1 例,见表 1。

表 1 南北文献证候分布

区域	病例数 /例	证候及分布(n/%)			
		阴虚火旺	肝郁化火	痰热内蕴	其它/合并
北方	1091	605(55.45)	53(4.86)	107(9.81)	326(29.88)
南方	4161	1609(38.67)	365(8.77)	643(15.45)	1544(37.11)
总计	5252	2214(42.16)	418(7.96)	750(14.28)	1870(35.61)

总体来看,全国证型分布为阴虚火旺证>合并证>痰热内蕴证>肝郁化火证。分析其原因,可能是 6 篇文献因地域差异导致采样有一定的偏倚性:5 篇文献出自南方医院,1 篇出自北方医院,因地域差异导致患儿体质特点不同,患病倾向亦有所差异。另一方面,102 篇文献大多数为针对一个证候进行中医药疗效研究,在其选择患儿的时候已确定中医证候标准,这对于证候分布造成一定的偏倚性。故针对本病的全国证候分布需要大样本、地区随机性、南北数量平均的调查。

2.3 证型的地域差异对比

将 102 篇文献中患儿就诊地区划分南北地域,依照最新划归标准,以秦岭-淮河作为分界线将中国分为南北两部分。对于横跨分界线的省市:江苏省及安徽省大部分位于分界线以南,暂划归于南方;河南省及陕西省大部分位于分界线以北,暂划归于北方。北方地域文献共 25 篇,去除 1 篇无证候文献,共 24 篇文献,共收纳患儿 1091 例;南方地域文献共 77 篇,去除 5 篇无证候文献或证候不明确文献,共 72 篇,收纳患儿 4161 例,见表 2,表 3。

表 2 北方合并证证候分布

证型	病例数	比重/%
肝郁化火合并痰热内蕴	146	44.79
阴虚火旺合并肝郁化火	90	27.61
阴虚火旺合并痰热内蕴	50	15.34
3 证候合并	40	12.27
总计	326	100.00

表 3 南方合并证证候分布

证型	病例数	比重/%
3 证候合并	435	28.17
阴虚火旺合并痰热内蕴	355	22.99
阴虚火旺合并肝郁化火	196	12.69
阴虚火旺合并胃热炽盛	121	7.84
肝郁化火合并痰热内蕴	106	6.87
阴虚火旺合并食积	90	5.83
肝郁化火合并阴虚火旺	76	4.92
脾虚肝旺	70	4.53
痰热内蕴合并阴虚火旺	60	3.89
其它	35	2.27
总计	1544	100.00

本研究对全国 102 篇文献按照南北地区进行文献差异比较分析,研究表明:①本病南方较北方易发:南方病例数占总数的 79.23%,导致南方文献的证型分布对全国总体证型分布产生较大的影响。②就合并证型分布规律而言,北方以肝郁化火证合并痰热内蕴证为主,其次为阴虚火旺证合并肝郁化火证;南方以 3 证候合并证为主,阴虚火旺证合并痰热内蕴证次之。③北方的具体证型分布为阴虚火旺证>肝郁化火证合并痰热内蕴证>痰热内蕴证>阴虚火旺证合并肝郁化火证>肝郁化火证>阴虚火旺证合并痰热内蕴证>3 证候合并证。南方的具体证型分布为阴虚火旺证>痰热内蕴证>3 证候合并证>肝郁化火证>阴虚火旺证合并痰热内蕴证>阴虚火旺证合并肝郁化火证>阴虚火旺证合并胃热炽盛证>肝郁化火证合并痰热内蕴证>阴虚火旺证合并食积证>肝郁化火证合并阴虚火旺证>脾虚肝旺证>痰热内蕴证合并阴虚火旺证。

2.4 文献治法研究与探析

94 篇文献涉及中医治法统计结果,中药汤剂应用最广泛,其次是中成药及中西医结合治疗,见表 4。

表4 治法分布

治疗方法	篇数	比例/%
中药(汤剂、合剂)	82	87.23
中成药	16	17.02
中西医结合治疗	6	6.38
联合中医外治法	6	6.38
联合食疗	1	1.06

中药对于性早熟的治疗主要还是以传统剂型汤剂为主(87.23%),这方便于中医针对个体的辨证施治的实施。另外,中成药治疗也有一定的优势:剂型方便于服用及携带,易被患者接受,且其疗效肯定。1篇提到联合食疗的方法,此篇为刁本恕先生的个人医案《刁本恕教授防治儿童性早熟经验总结》^[10]。文中列举2则医案,均为中药结合外用药酒及食疗方法综合治疗,且外用药酒及食疗方也是根据患儿具体情况辨证给予,且刁老也强调合理饮食、适当运动、保证充足的睡眠,从而帮助疾病的恢复。正如《黄帝内经》中言“故圣人杂合以治,各得其所宜,故治所以异而病皆愈者,得病之情,知治之大体也”,值得我们后辈学习和借鉴。在5篇文献中,提到有使用小儿推拿手法、耳穴贴压法、局部外敷膏药法,这提醒医者治疗疾病不可拘于一法,多法应用不仅可以减轻内服药之峻烈伤正之弊,促进人体恢复,还可以减轻患儿服药的剂量和次数。

2.5 辨证用药规律研究

2.5.1 总体用药方向

中药以生地黄、知母、黄柏、夏枯草、牡丹皮、柴胡、茯苓、白芍等为主。按功效对中药进行分类统计结果表明,治疗本病的主要使用中药主要有清热药、补虚药、化痰药、利水渗湿药、理气药。补虚药中补血药主要为白芍、当归,取其养肝血之效;补气药主要为甘草,起调和诸药之效;补阴药主要为龟甲、鳖甲,取其补肝肾之阴、潜阳息风、软坚散结之效。利水渗湿药主要为泽泻及茯苓,在六味地黄汤中功效利湿泻浊,并防补药之滋腻。分析其中的解表药,主要为柴胡及薄荷,对于本病主要是利用其疏肝理气的功效,而非其解表的作用。故对于按《中药学》教材对中药功效分类进行统计时,需结合临床。

2.5.2 药物性味

药物性味的分类研究结果表明,治疗本病的药物药性多为寒凉,其中以寒性药为主;五味中以甘味、苦味、辛味为主。通过聚类分析得到用药类别以

滋阴清热类、疏肝清肝类、化痰散结类为主。分析其原因,可能与甘味多为滋补药物,苦味多为清热泻火药物滋味而性寒,辛味多为行气化痰药物而性凉。表明治疗性早熟主要以补虚、清热、化痰为治疗大法。

2.5.3 药物聚类分析

对治疗性早熟的中药(频次 ≥ 10 次)进行聚类后,得到6类常同时出现的药组:第一类药物包括生地黄、牡丹皮、黄柏、知母,与第二类药物中泽泻、山茱萸、山药可组成为知柏地黄汤加减。其中生地黄、牡丹皮清热凉血养阴,知母清热泻火、滋阴润燥,黄柏清热燥湿,4者配伍使用滋肾阴、泻相火;泽泻利湿泻浊,山茱萸、山药可补益肝脾肾三脏,又与生地黄配伍,共同滋补三阴。第三类药物中柴胡疏肝,白芍敛肝养肝平肝,黄芩、栀子清肝泻火,当归滋养肝血,均入肝经,即从肝论治本病。第四类中海藻、昆布常作为药对出现,2者性味咸寒,均入肝肾经,功效软坚化痰散结;半夏、陈皮燥湿化痰,消痞散结,4者共奏软坚散结之效,用于治疗患儿乳房有硬结伴疼痛者。聚类分析如图1。

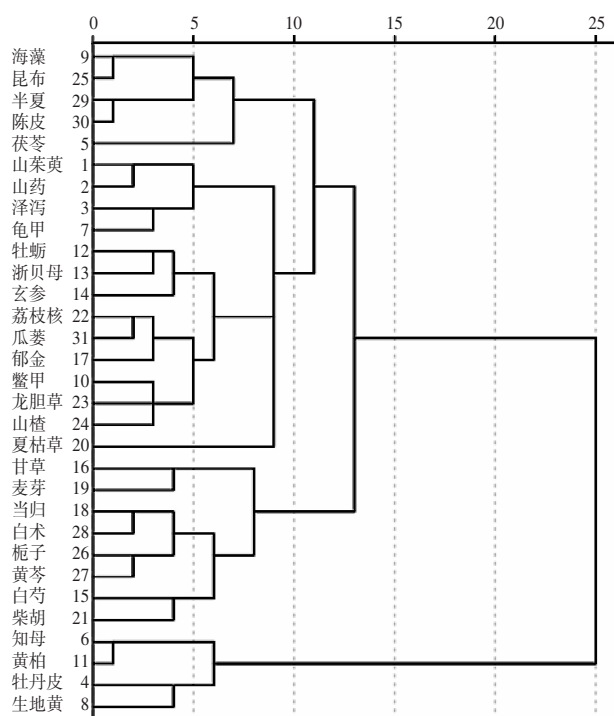


图1 治疗性早熟中药聚类分析

2.5.4 证型用药

阴虚火旺证中药使用频次最高是生地黄,其次为知母、牡丹皮、黄柏、龟甲等,分析排名前10的中

药,性味多为甘、苦、寒,归经多为肝、肾经,功效多为滋阴清热凉血。肝郁化火证使用频次最高的是柴胡,依次排列为白芍、夏枯草、当归、栀子等,性味多为苦、辛、寒,归肝经,功效多为清热泻火。痰热内蕴

证频次排列为茯苓、陈皮、半夏、夏枯草、黄柏等,性味多为苦、寒,归经多为肝、脾、肾经,功效多清热泻火、化痰理气。各证型用药物数据情况见表 5~表 7。

3 问题与展望

本研究通过搜索 CNKI 关于性早熟的中医药研究文献,探讨近 10 年中医证治分布规律性,由于南北文献数量分布差异,南方文献所占比例较大,故对总体证型分布造成偏移,对用药分布及药物性味分布均有一定的影响。因而北方及全国患儿的证型分布有待做大样本临床、地区随机性、南北数量平均调查,以确定北方及全国具体证型及用药分布规律。

参考文献:

- [1] 孙艳艳,黄蓉,俞建,等. 200 例青春期启动提前女童中医证候的临床调查 [J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(6): 770-773.
- [2] 师翠云. 小儿体质特点与性早熟的关系探讨[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(6B):110-111.
- [3] 莫珊,李伟元,邓丽莎,等. 痰火型特发性真性性早熟女孩心理行为及中医药治疗临床观察 [J]. 新中医,2012,44(9):42-44.
- [4] 陈永辉,凌科,高晓林,等. 早熟中药方治疗特发性性早熟女童临床疗效 [J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(17): 324-327.
- [5] 林燕燕,俞建,时毓民,等. 性早熟女孩中医证候分布规律及中医证候量化的研究模式 [C]. //第二十九次全国中医儿科学术大会暨“小儿感染性疾病的中医药防治”培训班. 湖南,2012:651-656.
- [6] 钱进,张巨明. 滋阴泻火方治疗女童真性性早熟 62 例[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(12):2128-2129.
- [7] 陈丽亚. 滋阴泻火法治疗女童单纯性乳房早发育 30 例疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(6):781-782.
- [8] 刘慧丽,柳静,刘桂琴. 复幼合剂治疗女童真性性早熟 30 例的临床研究[C]. //全国第八次中医妇科学术研讨会. 四川,2008:14-16.
- [9] 杜玉琳. 和元缓癸汤治疗女童特发性真性性早熟 32 例临床疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(3):278-279.
- [10] 王眉,刁本恕. 刁本恕教授防治儿童性早熟经验总结[J]. 中国中西医结合儿科学,2009,1(6):496-497.

(编辑:岳胜难)

表 5 阴虚火旺证前 10 味中药分布

排序	中药	频数/次	百分比/%	累积频数/次	百分比/%
1	生地黄	23	9.31	23	9.31
2	知母	22	8.91	45	18.22
3	牡丹皮	20	8.10	65	26.32
4	黄柏	18	7.29	83	33.60
5	龟甲	17	6.88	100	40.49
6	泽泻	16	6.48	116	46.96
7	夏枯草	13	5.26	129	52.23
8	玄参	12	4.86	141	57.09
9	茯苓	8	3.24	149	60.32
10	山茱萸	7	2.83	156	63.16

表 6 肝郁化火证前 10 味中药分布

排序	中药	频数/次	百分比/%	累积频数/次	百分比/%
1	柴胡	8	7.55	8	7.55
2	白芍	7	6.60	15	14.15
3	夏枯草	6	5.66	21	19.81
4	当归	6	5.66	27	25.47
5	栀子	5	4.72	32	30.19
6	黄芩	5	4.72	37	34.91
7	薄荷	5	4.72	42	39.62
8	茯苓	4	3.77	46	43.40
9	白术	4	3.77	50	47.17
10	生地	4	3.77	54	50.94

表 7 痰热内蕴证前 10 味中药分布

排序	中药	频数/次	百分比/%	累积频数/次	百分比/%
1	茯苓	9	7.20	9	7.20
2	陈皮	9	7.20	18	14.40
3	半夏	8	6.40	26	20.80
4	夏枯草	7	5.60	33	26.40
5	黄柏	7	5.60	40	32.00
6	知母	6	4.80	46	36.80
7	海藻	5	4.00	51	40.80
8	甘草	5	4.00	56	44.80
9	牡丹皮	4	3.20	60	48.00
10	昆布	4	3.20	64	51.20