知柏地黄丸辅助治疗儿童中枢性性早熟有效性和安全性的系统评价

傅倩云，梁家红，戴燕青，方罗，吴妙莲，高向波，黄梦珊，蔡志波*(浙江大学医学院附属儿童医院药剂科，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，杭州 310003)

摘要：目的 系统评价知柏地黄丸辅助治疗儿童中枢性性早熟(central precocious puberty，CPP)的有效性和安全性。**方法** 通过检索 Embase、Web of Science、Pubmed、Cochrane Library、CNKI、万方数据库、VIP 数据库，根据纳入标准收集知柏地黄丸辅助治疗儿童 CPP 的随机对照试验文献，利用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 共有 10 篇文献符合纳入标准，总例数 862 例。Meta 分析结果显示，知柏地黄丸不论与其他中成药或者西药联合治疗儿童 CPP 的临床疗效均高于促性腺激素释放激素拟似药(gonadotropin-releasing hormone analogue，GnRH-a)单独治疗。知柏地黄丸与 GnRH-a 联合治疗在抑制骨龄和血清促黄体生成素水平上与 GnRH-a 单独治疗相比无优势，而在减缓子宫、卵巢、卵泡的发育和抑制血清促卵泡激素水平上的疗效更佳。同时，联合治疗可缩短疗程，减轻患者的经济负担。**结论** 知柏地黄丸辅助治疗儿童 CPP 安全有效。

关键词：知柏地黄丸；中枢性性早熟；儿童；meta 分析

中图分类号：R969.4 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2020)01-0085-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.01.016

引用本文：傅倩云，梁家红，戴燕青，等. 知柏地黄丸辅助治疗儿童中枢性性早熟有效性和安全性的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 85-90.

Systematic Review on Effectiveness and Safety of Zhibai Dihuang Pills in the Adjuvant Treatment of Children's Central Precocious Puberty

FU Qianyun, LIANG Jiahong, DAI Yanqing, FANG Luo, WU Miaolian, GAO Xiangbo, HUANG Mengshan, CAI Zhibo*(*Department of Pharmacy, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310003, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systemically review the effectiveness and safety of Zhibai Dihuang pills(ZDP) in the adjuvant treatment of central precocious puberty(CPP) in children. **METHODS** The databases of Embase, Web of Science, Pubmed, Cochrane Libray, CNKI, Wan Fang, and VIP were retrieved for collecting the randomized controlled trial(RCT) about the adjuvant treatment of CPP in children with ZDP. All the meta-analyses were performed by RevMan 5.3. **RESULTS** Ten RCTs were included and totally 862 patients. Meta-analysis showed that ZDP were superior to GnRH-a alone in the treatment of CPP whether combined with other proprietary Chinese medicines or western medicines. ZDP combined with gonadotropin-releasing hormone analogue(GnRH-a) had no advantage in inhibiting bone age and the content of luteinizing hormone levels in serum, but it was better in slowing the development level of the uterus, ovarian, follicular and inhibiting the level of follicle stimulating hormone in serum compared with GnRH-a alone. The combined therapy could shorten the course of treatment and reduce the economic burden of patients. **CONCLUSION** It's safe and reliable in the adjuvant treatment of CPP in children with ZDP.

KEYWORDS: Zhibai Dihuang pills; central precocious puberty; children; meta-analysis

中枢性性早熟(central precocious puberty，CPP)是由下丘脑-垂体-性腺轴功能提前开启所引起的生长发育疾病，主要表现为未成年女孩在 8 岁前或男孩在 9 岁前出现第二性征[1]。多组流行病学研究表明 CPP 是由生理与心理因素共同引起的[2]。国内外治疗 CPP 的药物主要是以曲普瑞林和亮丙瑞林制剂为主的促性腺激素释放激素拟似药(gonadotropin-releasing hormone analogue，GnRH-a)。但是 GnRH-a 类药物价格昂贵、用药持续时间长达 2 年以上、患者依从性不高，且长期使用会导致骨质疏松[3]。因此，我国目前临床多采用知柏地黄丸或各类滋阴类中药制剂联合 GnRH-a 治疗儿童 CPP，并取得了一定疗效[4-7]。

虽然国内有不少病例应用滋阴类的中药来治疗儿童 CPP，但仍缺乏对知柏地黄丸这一单药完整的系统分析，也未有关于知柏地黄丸与 GnRH-a 联合应用的疗效和安全性的系统分析。故本研究对知柏地黄丸辅助治疗儿童 CPP 进行 meta 分析，分别从总有效率、身高增速、骨龄差/年龄差(ΔBA/ΔCA)和第二性征的发育水平、相关生化

作者简介：傅倩云，女，硕士，药师 Tel: (0571)88873404 E-mail: 6515120@zju.edu.cn *通信作者：蔡志波，男，硕士，副主任药师 Tel: (0571)88873404 E-mail: caizhibo@zju.edu.cn

指标、疗程等方面进行系统评价，特别关注知柏地黄丸与 GnRH-a 的联合应用，探讨其对儿童 CPP 的治疗效果，以期为临床用药提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 文献收集

检索数据库包括 Embase、Web of Science、Pubmed、Cochrane Library、CNKI、万方数据库、VIP 数据库，收集 1995 年 1 月—2018 年 5 月有关知柏地黄丸辅助治疗儿童 CPP 的临床随机对照试验(randomized controlled trial，RCT)文献。分别以“知柏地黄丸”“中枢性性早熟”“儿童”“Zhibai Dihuang pills”“central premature puberty”“child”“pediatric patients”“randomized controlled trail”为检索词进行检索。

1.2 纳入标准

纳入 RCT 的所有文献均要求实验组为知柏地黄丸与其他药物(中药、中成药和包括 GnRH-a、甲地孕酮在内的西药)联合治疗，对照组为阳性对照药物 GnRH-a 或甲地孕酮，并符合《中枢性性早熟诊断与治疗共识》中的临床诊断标准[8]。

1.3 排除标准

①外周性性早熟、不完全性性早熟；②器质性病变或肿瘤以及其他疾病导致的 CPP；③消化道功能紊乱及肝肾功能障碍不宜服用中药者；④综述、动物实验等非临床疗效的研究；⑤重复发表的文献。

1.4 资料提取和文献质量评估

由 2 位研究者独立对文献进行筛选评估，再进行交叉核对，如产生分歧则通过讨论解决，必要时由第三方研究人员进行裁决。纳入的所有文献均参考 Jadad 量表进行评分[9]。

1.5 研究指标

总有效率、身高增速、ΔBA/ΔCA、第二性征(子宫、卵巢、卵泡)的发育水平、相关生化指标[促黄体生成素(luteinizing hormone，LH)、促卵泡激素(follicle stimulating hormone，FSH)、疗程和不良反应。

1.6 统计学方法

Meta 分析采用 RevMan 5.3 软件。χ^2 检验用于所纳入研究间的异质性分析，若 $P\geqslant0.1$，$I^2\leqslant50\%$，采用固定效应模型进行分析，反之，则采用随机效应模型合并分析。在本研究中，使用相对危险度(relative risk，*RR*)作为分类变量，标准化均数差(standard mean difference，*SMD*)作为连续型变量的疗效效应量，两者都选择 95%可信区间(confidence intervals，*CI*)，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。发表偏倚是否存在采用倒漏斗图法分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得文献 52 篇，其中中文 52 篇，英文 0 篇。经过阅读题录和摘要，根据事先制定好的纳入和排除标准，最终纳入 10 篇 RCT 文献[10-19]进行 meta 分析。共纳入 862 例病例，所有入选患儿均未中途退出。其中以知柏地黄丸辅助治疗为干预项的实验组共 444 例，对照组为 418 例。纳入文献的一般情况见表 1。

表 1 纳入 RCT 文献的一般情况

Tab. 1 General conditions of the included RCT literature

纳入文献	病例数(实验/对照)	年龄/岁	干预措施			观察指标	Jadad 评分
			实验组	对照组	干预时间/月		
洪敏 2009[10]	45(30/15)	5.6~8.3	知柏地黄丸+乳癖消	甲地孕酮	未描述	a,b	2
马小旭 2011[11]	88(48/40)	5.9~8.1	知柏地黄丸+甲地孕酮	甲地孕酮	24	b,c,d	1
傅宏 2013[12]	102(51/51)	7.0±1.8	知柏地黄丸+曲普瑞林	曲普瑞林	36	b,c,d,f	1
顾淑萍，等 2013[13]	56(28/28)	6.9±1.6	知柏地黄丸+曲普瑞林	曲普瑞林	36	b,c,d,f	1
胡敏，等 2015[14]	172(86/86)	7.93±3.73	知柏地黄丸+大补阴丸	醋酸亮丙瑞林+醋酸曲普瑞林	未描述	a,d,e	2
朱文彬 2015[15]	120(60/60)	未描述	知柏地黄丸+曲普瑞林	曲普瑞林	未描述	c,f	1
崔艳，等 2015[16]	51(27/24)	6.9±1.7	知柏地黄汤+穴位帖敷	达菲林	6	a,c,d	1
张敏 2017[17]	80(40/40)	7.2±1.1	知柏地黄丸+大补阴丸+曲普瑞林	曲普瑞林	未描述	a,d,e	1
刘建平，等 2018[18]	60(30/30)	5.23±1.35	知柏地黄丸+大补阴丸	醋酸亮丙瑞林+曲普瑞林	6	d,e	2
沈玉祥 2018[19]	88(44/44)	7.51±2.64	加减知柏地黄丸+曲普瑞林	曲普瑞林	6	a,b,c,d	1

注：a–总有效率；b–骨龄；c–第二性征发育水平；d–血清生化指标；e–身高增速；f–疗程。

Note: a–overall validity; b–bone age; c–the development level of the secondary sex characterist; d–serum biochemical indices; e–height growth rate; f–course.

2.2 相关指标的 meta 分析

2.2.1 总有效率 对 5 篇报道了总有效率的文献进行 meta 分析。知柏地黄丸添加治疗与 GnRH-a 单独治疗比较，效应量无统计学异质性，故采用固定模式分析。结果显示差异具有统计学意义(*RR*=1.30，95%*CI*=1.17~1.44，*P*<0.000 01)，合并研究的 95%*CI* 落在无效竖线的右侧。故可认为知柏地黄丸不论与其他中成药或者西药联合治疗 CPP 的临床疗效均高于 GnRH-a 单独治疗。结果见图 1。

2.2.2 身高增速 知柏地黄丸联合大补阴丸治疗与 GnRH-a 单独治疗比较，研究的效应量有统计学异质性，采用随机效应模型合并分析。结果显示 2 组效应量之间比较差异有统计学意义(*SMD*=1.58，95% *CI*=0.08~3.08，*P*=0.04)。可认为知柏地黄丸联合大补阴丸的治疗方案对患儿身高增速效果显著，且治疗中是否使用 GnRH-a 对身高增速影响不大。结果见图 2。

2.2.3 ΔBA/ΔCA 知柏地黄丸联合 GnRH-a 治疗与 GnRH-a 单独治疗比较，研究的效应量有统计学异质性，采用随机效应模型合并分析。结果显示，2 组差异无统计学意义(*SMD*=–0.83，95% *CI*=–2.05~0.39，*P*=0.18)。其中，知柏地黄丸与乳癖消联合治疗比甲地孕酮单独治疗的骨抑制作用效果好。结果见图 3。

2.2.4 生化指标、疗程比较 为比较 GnRH-a 单独治疗与知柏地黄丸+GnRH-a 联合治疗对第二性征发育和相应血清生化指标的影响，对纳入文献的子宫、卵巢、卵泡发育水平和血清 LH、FSH 水平以及疗程的效应量进行 meta 分析。

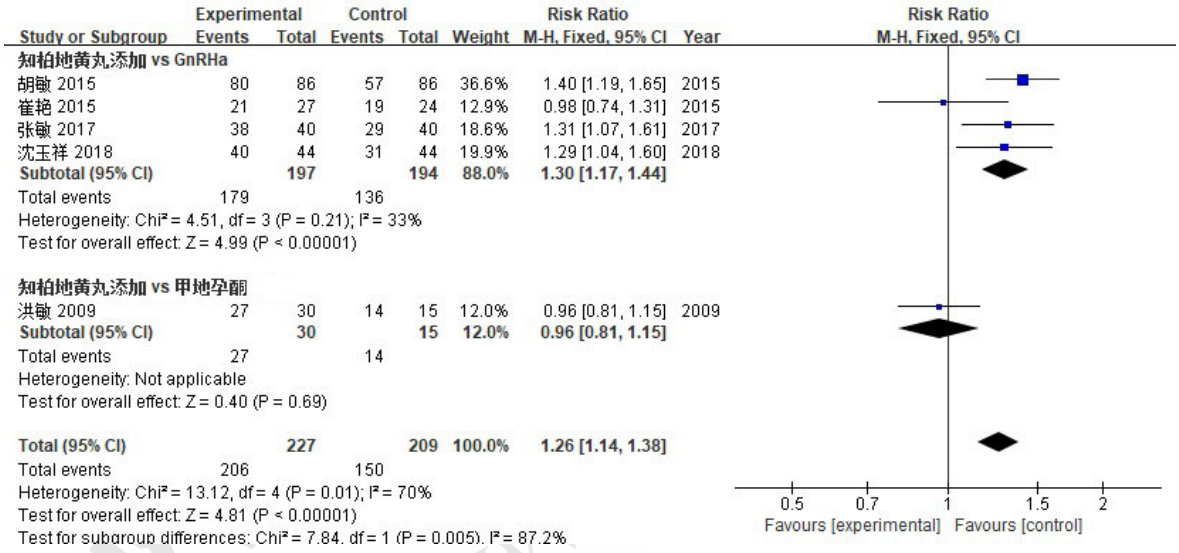

图 1 临床总有效率 meta 分析

Fig. 1 Clinical total effective meta-analysis

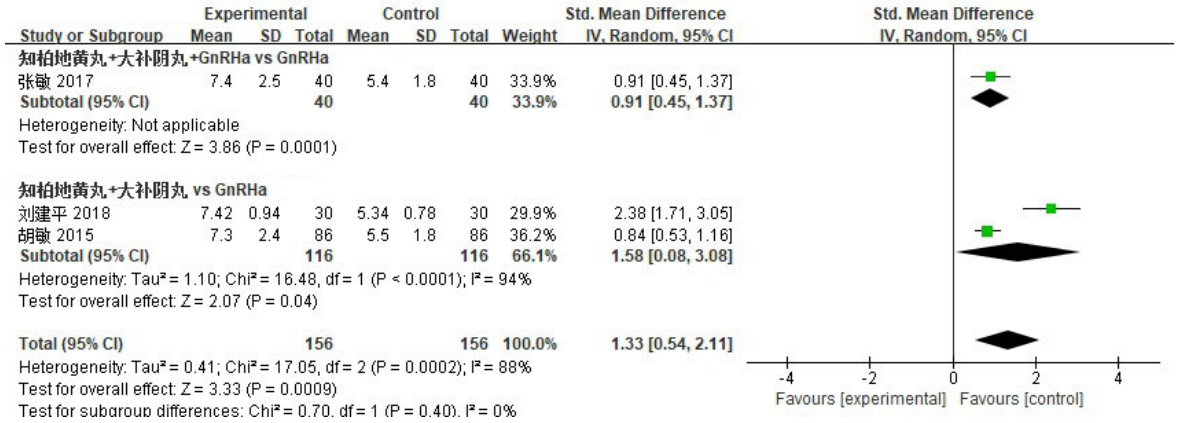

图 2 纳入身高增速研究的 meta 分析

Fig. 2 Height growth rate in meta-analysis

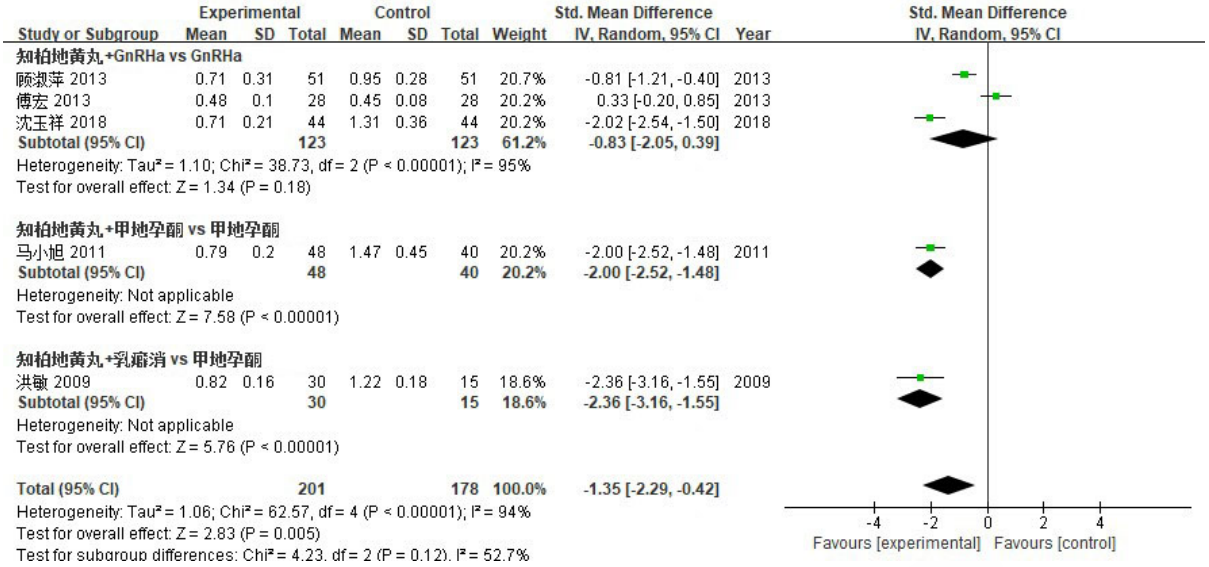

图 3 纳入ΔBA/ΔCA 比值研究的 meta 分析

Fig. 3 Bone age difference/age difference ratio value(ΔBA/ΔCA) in meta-analysis

知柏地黄丸与 GnRH-a 联合治疗、GnRH-a 单独治疗对子宫、卵巢、卵泡发育水平、血清 FSH 水平的抑制作用的研究效应量差异均具有统计学意义(*SMD*=–0.41，95% *CI*=–0.68~–0.13，*P*=0.003；*SMD*=–0.31，95% *CI*=–0.54~–0.08，*P*=0.008；*SMD*=–0.72，95% *CI*=–1.04~–0.39，*P*<0.000 1；*SMD*=–1.73，95% *CI*=–2.47~–1.00，*P*<0.000 01)，合并研究的 95% *CI* 落在无效竖线的左侧，故认为联合治疗比单独治疗的抑制作用更加显著。而 2 组在降低血清 LH 水平方面的差异不具有统计学意义(*P*=0.17)，合并研究的 95% *CI* 经过无效竖线，故认为 2 组作用效应相当。同时，2 组疗程的研究效应量差异具有统计学意义(*SMD*=–0.43，95% *CI*=–0.75~–0.11，*P*=0.008)，合并研究的 95% *CI* 落在无效竖线的左侧，因此联合治疗的疗程比单独治疗更短。结果见图 4。

综上，可认为知柏地黄丸联合 GnRH-a 治疗比 GnRH-a 单独治疗在子宫、卵巢、卵泡、血清 FSH 水平的抑制作用更加显著，且能缩短疗程。知柏地黄丸在 CPP 治疗中起到了一定的辅助作用。

2.2.5 不良反应 所有纳入的研究均未发生严重不良反应。实验组出现 4 例不良反应，其中轻度腹泻 2 例，恶心呕吐 1 例，皮疹 1 例；对照组发生不良反应 11 例，其中阴毛发育 3 例，轻度腹泻 3 例，恶心呕吐 3 例，皮疹 2 例。结果表明，知柏地黄丸辅助治疗的不良反应发生率更低，故可认为添加知柏地黄丸治疗后更加安全可控。

2.3 发表偏倚分析

通过绘制倒漏斗图分析发表偏倚：横坐标为总有效率的 *OR* 值，纵坐标为 SE(log[*OR*])。各点对称性一般，有点落于区域外，说明纳入的研究存在一定的发表偏倚，各项研究间存在较大的异质性，可能是由于纳入文献质量不高所导致。

3 讨论

CPP 发病率逐年上升，已成为儿科常见的内分泌疾病。其对身体的影响主要表现在 2 个方面：①由于骨成熟迅速，骨龄超过实际年龄而骨骺愈合较早，影响了儿童的终身高；②由于第二性征和性的提前发育和成熟，可能导致相应的心理问题和社会行为异常。

知柏地黄丸由知母、地黄、黄柏、山楂、牡丹皮、茯苓、山药、泽泻组成。其中，知母、黄柏、牡丹皮具有滋阴泻下的功能，山楂具有补肾益肾的作用，茯苓和泽泻具有扶脾利热的效果[20-21]。相对于 GnRH-a，中药历史更悠久，不良反应更低，更加经济，值得进一步推广。

本研究旨在探讨知柏地黄丸辅助治疗对儿童 CPP 的有效性和安全性。结果显示，从总有效率来看，知柏地黄丸不论与其他中成药或者西药联合治疗 CPP 的临床疗效均高于 GnRH-a 单独治疗。根据分析结果，在所有治疗方案中提示知柏地黄丸与大补阴丸 2 种中成药的联合治疗在身高增速的疗效上尤为显著，较 GnRH-a 单独治疗或 GnRH-a 联合知柏地黄丸治疗的效果更佳。通过比

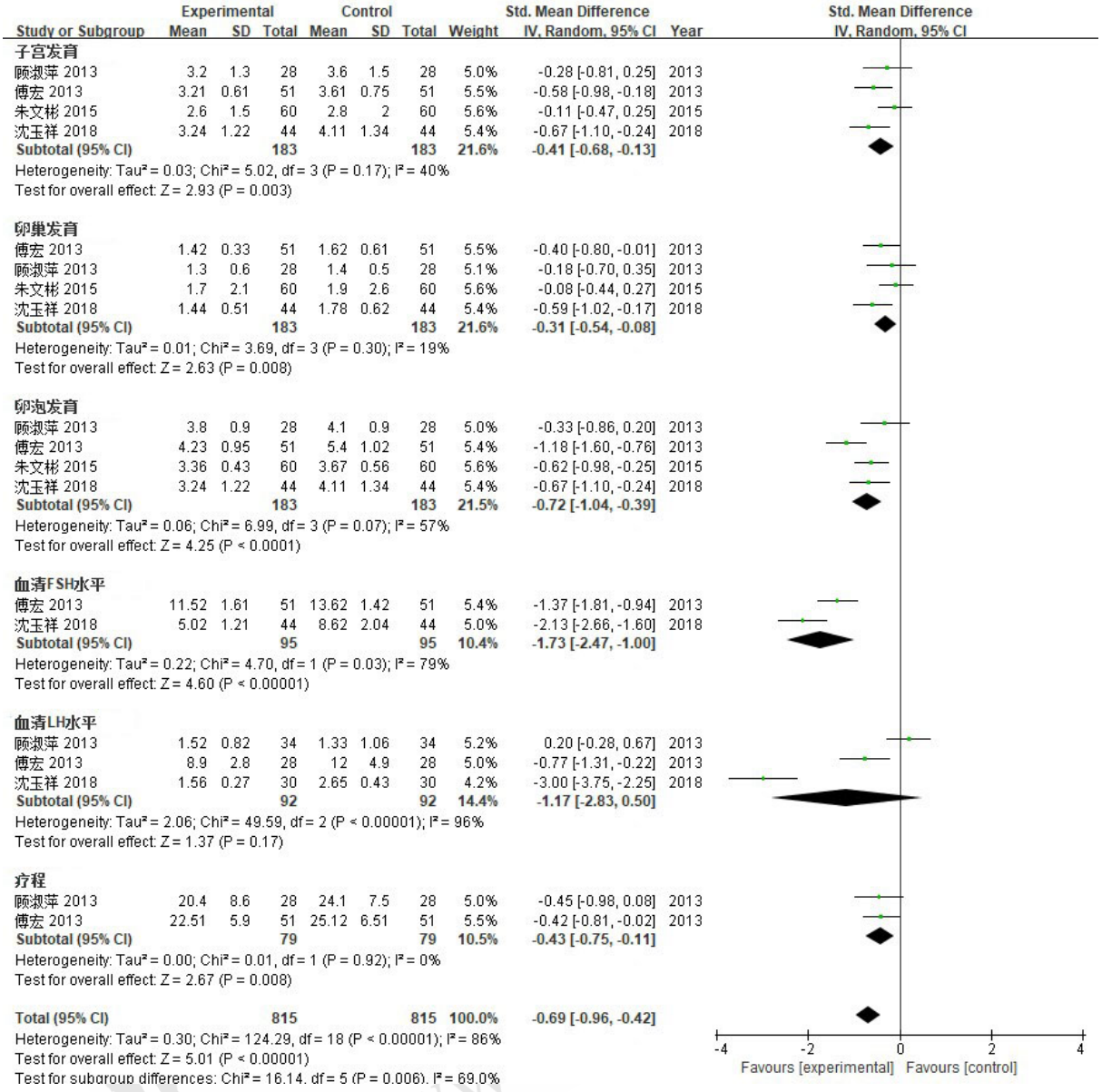

图 4 联合用药与单一用药对子宫、卵巢、卵泡、FSH、LH、疗程的影响

Fig. 4 Combination therapy and single drug on the efficacy index(uterus, ovary, follicle, FSH, LH of serum and the course)

较知柏地黄丸与 GnRH-a 联合治疗和 GnRH-a 单独治疗，可以发现联合治疗在骨龄抑制上并没有优势，而在减缓子宫、卵巢、卵泡的发育和抑制血清 FSH 水平上的疗效更佳，同时联合治疗可以缩短疗程，减轻患者的经济负担。从安全角度来说，知柏地黄丸辅助治疗的不良反应发生率更低，故可认为添加知柏地黄丸治疗后更加安全可控。知柏地黄丸与常规治疗药物的联用值得推广。

但是，由于本研究所纳入的每项研究样本量均较少，普遍质量偏低，且均为中文文献，尤其是未采用盲法及分配隐藏，疗程长短不一，各项研究间异质性较大，可能存在发表偏倚。因此，知柏地黄丸添加治疗儿童 CPP 的有效性和安全性亟待更多更严格的多中心、随机双盲对照试验的验证。

REFERENCES

[1] BRITO V N, LATRONICO A C, ARNHOLD I J, et al. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2008, 52(1): 18-31.

[2] FAIZAH M Z, ZUHANIS A H, RAHMAH R, et al. Precocious puberty in children: A review of imaging findings [J]. Biomed Imaging Interv, 2012, 8(1): 6.

[3] LU J M, CAO D, GAO X, et al. A meta-analysis of yin-rich herbal preparations in treatment of precocious puberty girls [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2014, 36(3): 485-491.

[4] OU J Y. Observation on 57 cases of precocious puberty with Yin deficiency and fire heat syndrome treated by Nourishing Yin and purging fire prescription [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med(浙江中医杂志), 2012, 47(4): 274-275.
[5] SUN Y Y, YU J. Study process in etiologies of precocious puberty [J]. J Appl Clin Pediatr(实用儿科临床杂志), 2011, 26(20): 1599-1601.
[6] YI W P, XIA J. Chinese medicine treatment of precocious puberty compatibility drug law [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2011(3): 603-604.
[7] CAI D P, SHI Y M. A preliminary study on the essence of yin deficiency and fire hyperactivity syndrome in girls with precocious puberty: Third National Academic Conference on deficiency syndrome and geriatric diseases in the integrative medicine [C]. Chengdu, Sichuang, 1988: 139.
[8] Department of Endocrinology, Metabolism and Metabolism, Chinese Medical Association. Consensus on diagnosis and treatment of central precocious puberty [J]. Chin J Pediatr(中华儿科杂志), 2015, 53(6): 412.
[9] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J] Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
[10] HONG M. Clinical observation on treatment of precocious puberty in girls with Zhibai Dihuang pill and Ru Pi Xiao [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2009, 16(7): 76-77.
[11] MA X X. Combination of traditional Chinese and western medicine in the treatment of infantile precocious puberty [J]. Chin J Exp Med Form(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(24): 210-211.
[12] FU H. Efficacy and adverse reactions of zhibai dihuang pill combined with triprel in the treatment of idiopathic precocious puberty [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2013, 22(26): 2869-2871.
[13] GU S P, CHEN M Y. Effect of triptorelin combined with Zhibai Dihuang pill on secondary sexual characteristics, bone age and bone mineral density in women with idiopathic precocious puberty [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2013, 22(26): 2883-2885.
[14] HU M, PAN W W. The clinical effectiveness analysis of zhibai dihuang pill and dabuyin pill combination treatment of children with central precocious puberty [J]. Chin J Hum Sex(中国性科学), 2015(3): 76-78.
[15] ZHU W B. Efficacy and adverse reactions of Zhibai Dihuang pill combined with triptorelin in the treatment of idiopathic precocious puberty [J]. J Fam Psych(家庭心理医生), 2015(6): 258.
[16] CUI Y, WANG L L, WANG D, et al. Study on the IGF-1 level and curative effect of girls with idiopathic precocious puberty treated with Chinese characteristic therapy [J]. J Qiqihar Univ Med(齐齐哈尔医学院学报), 2015, 12(36): 1772-1773.
[17] ZHANG M. Study on the effect of Zhibai Dihuang pill combined with Dabuyin pill in treating central precocious puberty [J]. Chin Foreign Med Res(中外医学研究), 2017, 15(29): 10-11.
[18] LIU J P, WANG H. Clinical effect and safety of Zhibai Dihuang pill combined with Dabuyin pill in the sexual precocity of girls [J]. Chin J Hum Sex(中国性科学), 2018, 27(1): 64-67.
[19] SHEN Y X. Clinical observation on the effect of modified Zhibai Dihuang pills as an adjunctive therapy in treating of 44 cases of girls with idiopathic precocious puberty [J]. J Pediatr Tradit Chin Med(中医儿科杂志), 2018, 14(2): 64-67.
[20] LI C Z, GU J P, CHEN Y X, et al. Zhibai Dihuang pill combined with Dabuyin pill treatment of children with central precocious puberty: clinical analysis of 56 cases [J]. Chin J Obstetr Gynecol Pediatr(中华妇幼临床医学杂志), 2013, 9(4): 432-434.
[21] WANG C S, LIU Y L, FENG L. Study on UPLC fingerprint of Zhibai Dihuang pills [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(10): 1432-1436.

收稿日期：2018-07-02
(本文责编：沈倩)

http://www.chinjmap.com