

领域的系统认识, 尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] 李晓冰, 赵宏艳, 郭栋. 灵芝多糖药理学研究进展[J]. 中成药, 2012, 34(2): 332-335.
- [2] 张群豪, 於东晖, 林志彬. 用血清药理学方法研究灵芝浸膏 GLE 的抗肿瘤作用机制[J]. 北京医科大学学报, 2000, 32 (3): 210-213.
- [3] Sun LX, Lin ZB, Li XJ, et al. Promoting effects of Ganoderma lucidum polysaccharides on B16F10 cells to activate lymphocytes [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2011, 108(3): 149-154.
- [4] Huang FH, Shang MH, Xiong YT, et al. Antitumor Activity and Mechanism in vivo of Low-Molecular Weight Polysaccharides from Ganoderma lucidum[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2010, (3): 114-118.
- [5] Baron V, Adamson ED, Calogero A, et al. The transcription factor Egr-1 is a direct regulator of multiple tumor suppressors including TGF- β 1, PTEN, p53, and fibronectin [J]. Cancer Gene Ther, 2006, 13: 115-124.
- [6] Ragione FD, Cucciolla V, Criniti V, et al. p21Cip1 gene expression is modulated by Egr-1: a novel regulatory mechanism involved in the resveratrol antiproliferative effect[J]. Biol Chem, 2003, 278: 23360-23368.
- [7] Mittelbronn M, Harter P, Warth A, et al. EGR-1 is regulated by N-methyl-D-aspartate-receptor stimulation and associated with patient survival in human high grade astrocytomas[J]. Brain Pathol, 2009, 19: 195-204.
- [8] Yoshida Y, Nakada M, Sugimoto N, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor type 1 regulates glioma cell proliferation and correlates with patient survival[J]. Int J Cancer, 2010, 126: 2341-2352.
- [9] Calogero A, Porcellini A, Lombardi V, et al. Sensitivity to cisplatin in primary cell lines derived from human glioma correlates with levels of EGR-1 expression[J]. Cancer Cell International, 2011, 11: 5.
- [10] 崔文, 胡建莉, 孔灵玲, 等. 上调 EGR-1 表达对乳腺癌多柔比星耐药细胞的化疗增敏作用[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(10): 744-747.
- [11] Lopez CA, Kimchi ET, Mauceri HJ, et al. Chemoinducible gene therapy: A strategy to enhance doxorubicin antitumor activity[J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3(9): 1167-1175.
- [12] 李洪佳, 于洪洋, 原浩, 等. Egr-1 基因与肿瘤腺癌放射敏感性关系的研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 28(12): 5411-5414.
- [13] Gitenay D, Baron VT. Is EGR-1 a potential target for prostate cancer therapy? [J]. Future Oncol, 2009, 5(7): 993-1003.
- [14] 曲红光, 高磊, 贺丹, 等. 灵芝多糖逆转卵巢癌细胞株顺铂耐药的作用及其机制[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2011, 37(2): 250-254.
- [15] 梁曾恩妮, 易有金, 郭雨桐, 等. 灵芝多糖联合 5-FU 对人结肠癌 HCT-116 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 食品科学, 2012, 33 (19): 321-312.

(编辑: 邓响潮)

加减知柏地黄丸拮抗抑那通诱导小鼠特发性性早熟的实验研究

刘孟渊¹, 徐雯², 肖柳英¹, 韩超¹ (1. 广州市中医中药研究所, 广东 广州 510130; 2. 广州市中医医院, 广东 广州 510130)

摘要: **目的** 观察加减知柏地黄丸对抑那通诱导的小鼠特发性中枢性性早熟(ICPP)的影响。**方法** 选用日龄 18 d 的 BALB/c 雌性小鼠, 随机分为 5 组: 正常对照组, ICPP 模型组, 加减知柏地黄丸高、低剂量组, 甲地孕酮组。除正常对照组外, 其他各组均给予外源性促性腺激素释放激素拟似物抑那通复制 ICPP 模型, 并给予不同的药物干预后检测各组小鼠阴道开口数、体质量、血清雌二醇(E₂)及黄体生成素(LH)水平, 测定子宫、卵巢质量, 计算子宫指数和卵巢指数, 做子宫和阴道脱落细胞涂片, 观察卵巢组织病理学变化等。**结果** 加减知柏地黄丸高剂量组于造模第 2~6 天对阴道开口提前有抑制作用($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而低剂量组于造模第 2~4 天对抑那通所致阴道开口提前有抑制作用($P < 0.05$, $P < 0.01$), 甲地孕酮组仅于造模第 3 天对阴道开口提前有抑制作用($P < 0.05$); 加减知柏地黄丸高剂量组和甲地孕酮组均可降低子宫和卵巢质量、子宫指数和卵巢指数($P < 0.01$), 加减知柏地黄丸低剂量组可降低子宫质量增加及子宫指数和卵巢指数($P < 0.05$); 加减知柏地

收稿日期: 2013-04-17

作者简介: 刘孟渊, 女, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 中西医结合科研以及中医风湿病和疑难杂病的临床治疗。Email: mymyliu@sina.cn。通讯作者: 徐雯, 主任中医师, 硕士生导师。研究方向: 儿童性早熟的中医治疗。Email: xuwenlaoshi@sina.com。

基金项目: 广东省中医药管理局项目(101039)。

黄丸低剂量组及甲地孕酮组均有抑制抑那通降低 E_2 水平的作用($P < 0.05$, $P < 0.01$), 各给药组对 LH 水平、诱导阴道角化细胞、排卵后出现的子宫内膜分泌期改变无明显影响。**结论** 加减知柏地黄丸可拮抗抑那通刺激诱导的 ICPP, 其机制可能是通过抑制下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)的功能起作用。

关键词: 加减知柏地黄丸; 性早熟; 黄体生成素; 雌二醇; 疾病模型, 动物; 小鼠

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)05-0479-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.05.013

Effect of Modified *Zhibo Dihuang* Pills on Counteracting Leuporelin in Inducing Mice Idiopathic Central Precocious Puberty

LIU Mengyuan¹, XU Wen², XIAO Liuying¹, HAN Chao¹ (1. Guangzhou Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130 Guangdong, China; 2. Guangzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130 Guangdong, China)

Abstract: Objective To observe the effect of modified *Zhibo Dihuang* Pills(MZDP) on counteracting Leuporelin in inducing mice idiopathic central precocious puberty(ICPP). **Methods** Fifty BALB/c female mice aged 18 days were randomized into 5 groups: normal group, model group, high- and low- dose MZDP groups, and megestrol acetate group. The mice in the normal group received intramuscular injection of saline and intragastric administration of distilled water, the mice in other groups received the intramuscular injection of Leuporelin, a gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH-A) to establish ICPP model, and then were given the corresponding drugs by intragastric administration. After treatment, the vaginal opening, body weight, uterine weight and ovarian weight as well as the serum levels of luteinizing hormone(LH) and estrogen(E_2) were detected. Meanwhile, the uterus index and ovaries index were examined, and ovarian histopathology was examined by vagina and cervix exfoliated cell smear. **Results** High-dose or low-dose MZDP had inhibition on the advance of vaginal opening in ICPP mice from modeling day 2-6 or 2-4($P < 0.05$ or $P < 0.01$ compared with the model group), while megestrol acetate had the same effect on ICPP mice from modeling day 3. Compared with the model group, high-dose MZDP and megestrol acetate decreased the weight of uterus and ovaries, and inhibited the rise of uterus index and ovaries index($P < 0.01$), low-dose MZDP decreased the uterine weight and inhibited the rise of uterus index and ovaries index ($P < 0.05$). Low-dose MZDP and megestrol acetate counteracted the decrease of serum E_2 level of ICPP mice($P < 0.05$ or $P < 0.01$). All of the medication groups had no effect on the increase of serum LH level and the formation of vaginal keratinocytose, and post-ovulation endometrial secretory phase of Leuporelin-induced ICPP mice. **Conclusion** MZDP can antagonize Leuporelin-induced ICPP, and the mechanism is probably related with the inhibition of the function of hypothalamic-pituitary-gonad axis.

Keywords: Modified *Zhibo Dihuang* Pills; Precocious puberty; Luteinizing hormone; Estradiol; Disease models, animal; Mice

特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)简称特发性性早熟, 是一种生长发育异常, 表现为青春期特征提前出现。ICPP 以女童为多见, ICPP 的发病机理尚未完全清楚, 可能系下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)功能的提前发动所致, 主要是促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲释放频率和峰度增加所触发, 尤其是夜间 GnRH 脉冲式分泌的增

加, 被认为是青春期开始启动的标志。本实验根据前期的研究结果, 拟用外源性促性腺激素释放激素拟似剂(GnRH-A)——亮丙瑞林(商品名抑那通)刺激未成熟雌性 BALB/C 小鼠复制 ICPP 模型, 观察加减知柏地黄丸(MZDP)对抗小鼠 ICPP 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 药物及试剂 加减知柏地黄丸由知柏地黄丸去淮

山、山萸肉，加炙龟板、牛膝、石斛等组成，购自广东一方药厂生产的颗粒剂，用蒸馏水溶解，密封蒸浴加热消毒。加减知柏地黄丸高、低剂量分别为 116.9, 58.5 g·kg⁻¹；醋酸甲地孕酮片，上海信谊康捷药业有限公司，批号：030101，剂量为 3.9 mg·kg⁻¹；抑那通针剂，日本武田药品工业株式会社，批号：368，首剂、次剂量分别为 1573.5, 1180 μg·kg⁻¹。血清雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)检测试剂盒，美国 DR lab. California 公司。

1.2 仪器 Mettler Toledo 电子天平(1/1000)，上海衡器设备制造公司；贝克曼 GS-15R 台式冷冻高速离心机，美国贝克曼库尔特有限公司；Clinic Bio128C 酶标仪，奥地利 ASYS-Hitech 有限公司。

1.3 动物分组、模型复制及给药 选用日龄 18 d 的 BALB/c 雌性小鼠 50 只，由中国医学科学院上海实验动物中心提供，常规分笼饲养，自然照明，随意取食和饮水。日龄 19 d 时称体质量，随机分为 5 组：正常对照组，ICPP 模型组，加减知柏地黄丸高、低剂量组，甲地孕酮组，每组 10 只小鼠。日龄 20 d 时开始复制模型并给药。正常对照组给予生理盐水于右后肢肌肉处肌注(im)，ICPP 模型组给予抑那通 im，同时予蒸馏水灌胃 (ig)。各给药组均予抑那通 im，加减知柏地黄丸高、低剂量组分别予高、低剂量的知柏地黄丸药液 ig，甲地孕酮组给予甲地孕酮药液 ig。各组肌注容积为 1 mL·kg⁻¹，灌胃容积为 3 mL·kg⁻¹，均为上午给药，每天 1 次，连续 7 d，小鼠日龄 26 d 时结束实验。此外，抑那通按以下方法给药：分别以抑那通首剂药液和次剂药液于右后肢处 im，隔天 1 次，首剂药液给药 1 次，次剂药液给药 2 次，共给药 3 次，给药量为 1 mL·kg⁻¹。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 阴道开口 根据预试验观察正常 BALB/C 雌性小鼠阴道开口时间一般在日龄 26~28 d，以 27 d 较为集中。本实验造模、给药后第 2 天(即 21 d 日龄)开始每天 4 pm 观察各组动物阴道开口。

1.4.2 体质量变化 每天记录各组小鼠体质量变化。

1.4.3 阴道脱落细胞涂片 实验结束前 1 天，4 pm 对各组动物进行阴道脱落细胞涂片，普通显微镜下观察阴道细胞变化情况。

1.4.4 血清 LH、E₂ 含量测定 实验结束时，摘取眼眶眼眶取血，3500 r·min⁻¹、4 °C 离心 15 min，取上

清，分别测定 LH、E₂ 含量(ELISA 法)。

1.4.5 子宫、卵巢质量及指数测量 各组动物眼眶取血后，摘取子宫、卵巢分别称质量。

1.5 统计学处理方法 采用 SPSS11.5 统计软件包进行数据处理，计数资料用列联表的 Crosstabs 过程进行统计学处理，计量资料采用独立样本 t 检验、非参数统计的两独立样本秩和检验。

2 结果

2.1 各组阴道开口及脱落细胞比较 见表 1。正常对照组实验第 4 天有 2/9 小鼠出现阴道开口，阴道开口的平均天数是 5.8 d。ICPP 模型组实验第 2 天即有 4/9 小鼠出现阴道开口，阴道开口的平均天数是 2.7 d，较正常对照组提前 3.1 d (P < 0.05)，提示抑那通可以提前未成熟的幼龄雌鼠阴道开口时间。造模第 3~5 天，ICPP 模型组小鼠的阴道开口较正常对照组提前，差异均有显著性意义(P < 0.05, P < 0.01)。

加减知柏地黄丸高剂量组于造模的第 4 天始有 2/10 小鼠出现阴道开口，于造模的第 2~6 天均显示对抗抑那通诱导的阴道开口提前(P < 0.05, P < 0.01)；加减知柏地黄丸低剂量组亦于造模的第 4 天始有 4/10 小鼠出现阴道开口，于造模第 2~4 天均显示能对抗抑那通诱导的阴道开口提前 (P < 0.05, P < 0.01)。甲地孕酮组于造模第 2 天即有 1/10 小鼠出现阴道开口，仅于造模第 3 天时显示对抑那通诱导的阴道开口提前有抑制作用(P < 0.05)。

阴道分泌物大量角化细胞的出现表明动情期的出现。本实验所见各组小鼠阴道脱落细胞涂片除正常对照组可见到较少的角化细胞外，其余各组均可见较多的角化细胞，表明抑那通刺激可致幼龄雌鼠动情期提前出现，而加减知柏地黄丸对此无抑制作用。

表 1 各组小鼠阴道开口数比较

Table 1 Comparison of the number of mice with vaginal opening in each group

组别	n	阴道开口数					
		2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
正常对照组	9	0	0	2	4	5	8
ICPP 模型组	9	4	8 ^{△△}	9 ^{△△}	9 [△]	9	9
加减知柏地黄丸高剂量组	10	0*	0**	2**	5*	5*	9
加减知柏地黄丸低剂量组	10	0*	0**	4*	7	7	8
甲地孕酮组	10	1	3*	8 [△]	9	9	10

注：与正常对照组比较，[△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01；与 ICPP 模型组比较，*P < 0.05, **P < 0.01。

2.2 各组子宫、卵巢质量及体质量比较 见表2。与正常对照组比较,ICPP模型组小鼠的子宫、卵巢质量均明显增加($P < 0.01$)。

表2 各组子宫、卵巢质量及体质量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the uterus, ovary and body weight in mice of each group

组别	n	子宫/g	卵巢/g	体质量/g
正常对照组	9	0.029211 ± 0.005155	0.003344 ± 0.000828	13.89 ± 1.054
ICPP模型组	9	0.146800 ± 0.018357 ^{△△}	0.019422 ± 0.002446 ^{△△}	14.00 ± 1.323
加减知柏地黄丸高剂量组	10	0.105080 ± 0.024580 ^{**}	0.014700 ± 0.004022 ^{**}	14.40 ± 1.265
加减知柏地黄丸低剂量组	10	0.124580 ± 0.026159 [*]	0.016820 ± 0.003762	14.90 ± 1.370
甲地孕酮组	10	0.101510 ± 0.017192 ^{**}	0.001369 ± 0.002860 ^{**}	14.50 ± 0.527

注:与正常对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与ICPP模型组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ 。

与ICPP模型组比较,加减知柏地黄丸高剂量组子宫、卵巢质量均降低($P < 0.01$);加减知柏地黄丸低剂量组的子宫质量较ICPP模型组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而卵巢质量虽较ICPP模型组降低,但两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);甲地孕酮组子宫、卵巢质量均较ICPP模型组降低($P < 0.01$)。各组间体质量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示抑那通增加子宫和卵巢质量、促进性早熟的作用,与动物体质量变化无关,各药物对抗抑那通的作用亦与体质量变化无关联。

2.3 各组子宫、卵巢指数比较 见表3。与正常对照组比较,ICPP模型组小鼠的子宫指数、卵巢指数均明显升高($P < 0.01$)。与ICPP模型组比较,加减知柏地黄丸高、低剂量组均能抑制抑那通所致子宫指数和卵巢指数的升高(均 $P < 0.05$, $P < 0.01$);甲地孕酮组亦能抑制抑那通所致子宫指数和卵巢指数的升高($P < 0.01$)。

表3 各组子宫指数、卵巢指数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the index of uterus and ovaries in mice of each group

组别	n	子宫指数	卵巢指数
正常对照组	9	0.002117 ± 0.000413	0.000243 ± 0.000066
ICPP模型组	9	0.010616 ± 0.001850 ^{△△}	0.001401 ± 0.000237 ^{△△}
加减知柏地黄丸高剂量组	10	0.007448 ± 0.001179 ^{**}	0.000887 ± 0.000318 ^{**}
加减知柏地黄丸低剂量组	10	0.008398 ± 0.001668 [*]	0.001135 ± 0.000245 [*]
甲地孕酮组	10	0.007011 ± 0.001209 ^{**}	0.000945 ± 0.000194 ^{**}

注:与正常对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与ICPP模型组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ 。

2.4 各组血清 LH、E₂ 水平比较 见表4。与正常对照组比较,ICPP模型组 LH 水平升高($P < 0.05$),提示抑那通有诱导ICPP模型组 LH 升高的作用;同时ICPP模型组 E₂ 水平则降低($P < 0.01$),提示抑那通有降低ICPP模型组 E₂ 水平的作用。与ICPP模型组比较,各给药组对抑那通升高 LH 的作用无明显影响($P > 0.05$);加减知柏地黄丸高剂量组血清 E₂ 水平虽升高,但与ICPP模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);而加减知柏地黄丸低剂量组及甲地孕酮组均能使抑那通降低的血清 E₂ 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表4 各组血清 LH、E₂ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of LH and E₂ in mice serum of each group

组别	n	LH/U·L ⁻¹	E ₂ /nmol·L ⁻¹
正常对照组	9	3.668 ± 0.704	1646.195 ± 13.148
ICPP模型组	9	4.595 ± 0.715 [△]	1536.418 ± 11.316 ^{△△}
加减知柏地黄丸高剂量组	10	4.671 ± 1.565	1548.489 ± 29.746
加减知柏地黄丸低剂量组	10	4.130 ± 2.086	1556.729 ± 30.031 [*]
甲地孕酮组	10	4.712 ± 1.275	1553.473 ± 11.483 ^{**}

注:与正常对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与ICPP模型组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ 。

3 讨论

文献报道^[1],阴虚火旺是ICPP的主要病机,因而滋阴降火是ICPP的主要治疗法则。本课题组根据ICPP患儿除有阴虚火旺症候外,多伴有胃热炽盛、虚火上炎的表现,在知柏地黄丸基础上组方加减,治疗阴虚火旺兼胃热炽盛之ICPP,在临床上取得较好的疗效^[2]。

青春启动的显著标志不仅是下丘脑 GnRH 基础分泌的增加,更重要的是 GnRH 脉冲释放频率和峰度显著提高^[3],尤其是夜间 GnRH 脉冲式分泌的增加,被认为是青春期开始启动的标志^[4]。目前认为,青春发育的启动过程是分泌 GnRH 的神经元受多种细胞因子网络性激活的结果^[5]。ICPP 是 GnRH 神经元激活,HPGA 过早发动的结果,因而推测给幼龄雌鼠以 GnRH 刺激,可激活 HPGA 功能,促进性成熟的提前,诱导 ICPP。有学者一次性给予青春发动期前动物以促性腺激素释放激素拟似物^[6]或一次性给予达那唑诱导性早熟^[7-8]。

抑那通是一种 GnRH-A 制剂,对垂体具有双相作用,开始时能促进垂体前叶分泌 LH 和促卵泡激素

(FSH), 1~2 周后则可使垂体中 GnRH 受体减少, 抑制垂体-性腺轴功能, 目前临床上用作 ICPP 的治疗药物^[9]。本课题组曾用抑那通作为对照药物观察其对抗 ICPP 模型的作用, 结果发现短暂给药的抑那通具有明显的促进性成熟的作用, 因而本实验用抑那通作为诱导剂, 刺激幼龄 BALB/c 雌鼠, 诱导建立 ICPP 动物模型。本实验发现, 与正常对照组比较, 抑那通可诱导幼龄 BALB/c 雌鼠阴道开口提前、子宫和卵巢质量增加、子宫指数和卵巢指数升高、阴道角化细胞增多、LH 升高, 并促进子宫内膜由增生期向分泌期转化, 表明抑那通刺激幼龄雌鼠可诱导建立 ICPP 模型, 其机制可能与抑那通激活 HPGA 有关。

第二性征的提前发育是 ICPP 的临床特征。在雌鼠(啮齿类动物)最能代表第二性征发育的指征即是阴道开口。本实验发现高、低剂量的加减知柏地黄丸组均于造模第 2 天起即有抑制抑那通所致小鼠阴道开口提前的作用, 高剂量加减知柏地黄丸组于造模的第 2~6 天均显示对阴道开口提前的抑制作用, 低剂量加减知柏地黄丸组则于造模的第 2~4 天显示对阴道开口提前的抑制作用。甲地孕酮组仅于造模第 3 天时显示能对抗抑那通诱导的阴道开口提前。

性腺轴功能的启动, 可促进其靶腺—子宫和卵巢的生长发育。本实验结果显示, 高、低剂量的加减知柏地黄丸对抑那通诱导的子宫和卵巢质量增加以及子宫指数和卵巢指数的升高均有抑制作用, 提示加减知柏地黄丸能有效抑制抑那通诱导的 ICPP 模型小鼠外周性腺的生长发育。

LH 在正常月经周期中呈周期性变化, 在排卵前达到峰值, 因而作为预测排卵常用的最显著的激素标志, 亦为 ICPP 的临床标志之一^[10]。本实验结果显示, 模型组及各给药组的 LH 水平均较正常对照组升高, 但与本课题组以瘦素诱导建立 ICPP 模型的另一实验结果所见(另文发表)相比, 仍处于较低水平, 提示可能系排卵后所致; 这亦与本实验所见正常对照组小鼠子宫内膜呈增生期改变、模型组和各给药组小鼠的子宫内膜均呈分泌期改变是一致的。同时, 模型组 E₂ 则较正常对照组降低, 提示可能由于排卵后 E₂ 随着 LH 峰值的下降而下降, 也可能由于 E₂ 的负反馈

作用所致; 实验中发现高、低剂量的加减知柏地黄丸对抑那通诱导 LH 水平的升高无明显影响, 而能使抑那通降低的 E₂ 水平升高, 但仍低于正常对照组, 这可能因于加减知柏地黄丸未能抑制抑那通所致排卵提前, 排卵后 E₂ 水平随着 LH 峰值的下降而下降, 但加减知柏地黄丸使 E₂ 水平的降低相对滞后。

综合而言, 加减知柏地黄丸对抑那通诱导的小鼠 ICPP 具有一定的对抗作用, 可抑制该模型表现出的阴道开口提前、子宫和卵巢质量增加、子宫指数和卵巢指数升高及 E₂ 水平下降, 但加减知柏地黄丸对抑那通诱导动情期提前出现、LH 水平升高及排卵后出现的子宫内膜分泌期改变均无明显影响。加减知柏地黄丸的作用机制可能是通过抑制 HPGA 的功能而起作用的。

参考文献:

- [1] 孙雯, 俞建. 时毓民教授治疗儿童性早熟经验浅谈[J]. 中国中西医结合儿科学, 2011, 3(2): 114-115.
- [2] 徐雯, 刘孟渊, 邱志文. 加减知柏地黄丸治疗女童特发性中枢性性早熟的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(11): 1839-1841.
- [3] 陈非. 瘦素与男性青春期发育[J]. 国外医学: 妇幼保健分册, 2002, 13(4): 177-178.
- [4] 沈皓, 蔡德培, 陈伯英. 补肾中药对下丘脑-垂体促性腺机能的影响[J]. 中西医结合学报, 2004, 2(1): 53-57.
- [5] 杜敏联. 性早熟的临床研究进展——儿科进展(2). 新医学, 2007, 38(2): 118.
- [6] Urbanski HF, Ojeda SR. Activation of luteinizing hormone releasing hormone release advances the onset of female puberty [J]. Neuroendocrinology, 1987, 46: 273-276.
- [7] 田占庄, 赵宏, 陈伯英. 达那唑诱导的雌性性早熟大鼠 GnRH 及其受体 mRNA 的表达[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(5): 399-401.
- [8] Hajime M, Mikihiko T, et al. Induction of true precocious puberty by neonatal treatment with danazol in female rats[J]. Neuroscience Lett, 1993, 157: 33-36.
- [9] 陈秋莉, 马华梅, 李燕虹, 等. 促性腺激素释放激素类似物改善中枢性性早熟和快速进展型早发育女孩成年身高: 单中心 15 年 102 例病例追踪研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3): 236-240.
- [10] 夏斯莉, 周建敏, 冯婷, 等. 性早熟女童子宫、卵巢发育与 LHRH 激发试验 LH 峰值关系探讨[J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(5): 645-646.

(编辑: 邓响潮)