

## 滋阴疏肝方对雌性中枢性早熟大鼠 下丘脑 - 垂体 - 性腺轴及体质量的影响

王蔚华<sup>1,2</sup> 向楠<sup>1</sup> 邓玉萍<sup>2</sup> 汤建桥<sup>2</sup> 周亚娜<sup>3</sup> 周广文<sup>1</sup> 鄢素琪<sup>2</sup>

(1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065; 2. 武汉市妇女儿童医疗保健中心, 湖北 武汉 430015;  
3. 湖北省中医院, 湖北 武汉 430061)

**【摘要】**目的 观察滋阴疏肝方对雌性中枢性早熟(CPP)大鼠下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)的作用,并探讨其对大鼠体质量的影响。方法 选择雌性5日龄SD大鼠,按随机数字表法分为正常组、模型组、西药组、中药组,每组8只。采用皮下注射达那唑300 μg复制CPP模型;制模后10 d(15日龄时)西药组开始皮下注射亮丙瑞林100 μg/kg,中药组灌胃滋阴疏肝方煎剂15 mL/kg,正常组和模型组灌胃生理盐水15 mL/kg,均每日1次,共16 d。观察各组大鼠体质量的变化,肉眼观察大鼠阴门开启情况;阴道涂片法观察出现第1个发情期动物数;取卵巢、子宫称质量计算器官指数;制作病理切片观察子宫、卵巢组织形态学改变并计算子宫壁厚度和卵巢黄体生成数;检测血清中的黄体生成素(LH)水平和下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)mRNA的表达。结果 中药组大鼠自25日龄(滋阴疏肝方灌胃10 d后)后体质量明显低于模型组( $g: 64.6 \pm 5.2$ 比 $71.7 \pm 4.7$ ),并持续到实验结束( $g: 102.6 \pm 7.0$ 比 $111.5 \pm 8.0$ ),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。与正常组比较,模型组31日龄时阴门开启数(只:4比0)、子宫系数( $mg/kg: 764 \pm 208$ 比 $473 \pm 186$ )、卵巢系数( $mg/kg: 306 \pm 72$ 比 $202 \pm 62$ )、子宫壁厚度( $\mu m: 319 \pm 61$ 比 $207 \pm 78$ )、卵巢黄体生成数(个: $5.0 \pm 1.3$ 比 $0.0 \pm 0.0$ )和血清LH(U/L: $8.95 \pm 2.54$ 比 $3.67 \pm 0.66$ )、GnRH mRNA( $2^{-\Delta\Delta Ct}: 1.52 \pm 0.33$ 比 $1.01 \pm 0.27$ )表达均明显增加(均 $P < 0.05$ );西药组和中药组31日龄时阴门开启数(只:0和0)、子宫系数( $mg/kg: 138 \pm 52, 532 \pm 218$ )、卵巢系数( $mg/kg: 100 \pm 44, 222 \pm 79$ )、子宫壁厚度( $\mu m: 156 \pm 82, 231 \pm 68$ )、卵巢黄体生成数(个: $0.0 \pm 0.0, 1.1 \pm 0.4$ )和血清LH(U/L: $5.19 \pm 1.83, 6.23 \pm 1.57$ )及下丘脑GnRH mRNA( $2^{-\Delta\Delta Ct}: 1.18 \pm 0.17, 1.21 \pm 0.16$ )表达水平均较模型组明显降低(均 $P < 0.05$ )。结论 滋阴疏肝方可抑制雌性CPP大鼠HPGA的提前启动,降低其体质量。

**【关键词】** 滋阴疏肝方; 雌性大鼠; 中枢性早熟; 下丘脑-垂体-性腺轴; 体质量

**The effects of nourishing Yin and soothing liver decoction on hypothalamus-pituitary-gonad axis and body mass of female central precocious puberty rats** Wang Weihua\*, Xiang Nan, Deng Yuping, Tang Jianqiao, Zhou Yana, Zhou Guangwen, Yan Suqi. \*Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei, China  
Corresponding author: Yan Suqi, Wuhan Women and Children Medical Care Center, Wuhan 430015, Hubei, China;  
Email: yansuqi@sina.com

**【Abstract】** Objective To study the effect of nourishing Yin and soothing liver decoction on hypothalamus-pituitary-gonad axis (HPGA) in female central precocious puberty (CPP) rats and its influence on body mass. Methods Female Sprague-Dawley (SD) rats 5 days old were randomly divided into normal, model, western medicine and Chinese medicine groups, each  $n=8$ . The rats were subcutaneously administered with danazol 300 μg individually to set up CPP model; after modeling for 10 days (15 days old), the rats in western medicine group were subcutaneously administered leuprorelin 100 μg/kg, while the rats in Chinese medicine group received nourishing Yin and soothing liver decoction (15 mL/kg) by gastric perfusion and the rats in normal and model groups received normal saline (15 mL/kg) by gastric perfusion, once daily in all groups for 16 days. The changes of body mass in every group were observed, naked eye visual inspection was conducted for the number of vaginal opening; the number of first estrus appearance was observed by vaginal smear test. Their ovaries and uterus were collected and weighed to calculate organ coefficients. The pathological sections were made to observe the morphological manifestations of uterus and ovary and the thickness of uterus wall and number of ovary corpus luteum were calculated. The levels of luteotropic hormone (LH) in serum and mRNA expressions of gonadotropin releasing hormone (GnRH) from hypothalamus were measured. Results In the rats of Chinese medicine group 25 days old after taking the decoction for 10 days, their body masses were decreased obviously compared with those in the model groups ( $g: 64.6 \pm 5.2$  vs.  $71.7 \pm 4.7$ ), and the situation continued to the end of the experiment ( $g: 102.6 \pm 7.0$  vs.  $111.5 \pm 8.0$ ), these differences being statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Compared with normal group, the number of vaginal opening (rats: 4 vs. 0), uterus coefficients ( $mg/kg: 764 \pm 208$  vs.  $473 \pm 186$ ), ovaries coefficients ( $mg/kg: 306 \pm 72$  vs.  $202 \pm 62$ ), the thickness of uterine walls ( $\mu m:$

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.017

基金项目: 湖北省自然科学基金青年基金(2013CFB466); 湖北省科技计划项目(鄂科技发计[2013]10)

通讯作者: 鄢素琪, Email: yansuqi@sina.com

319 ± 61 vs. 207 ± 78), the number of corpus luteums (individually 5.0 ± 1.3 vs. 0.0 ± 0.0), the level of LH in serum (U/L: 8.95 ± 2.54 vs. 3.67 ± 0.66), expressions of GnRH mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ : 1.52 ± 0.33 vs. 1.01 ± 0.27) of the rats 31 days old in model group were all increased significantly (all  $P < 0.05$ ). The number of vaginal openings (rats: 0 and 0), uterus coefficients (mg/kg: 138 ± 52, 532 ± 218), the ovaries coefficients (mg/kg: 100 ± 44, 222 ± 79), the thickness of uterine walls ( $\mu\text{m}$ : 156 ± 82, 231 ± 68), the number of corpus luteums (individually 0.0 ± 0.0, 1.1 ± 0.4), the level of LH (U/L: 5.19 ± 1.83, 6.23 ± 1.57) and the expressions of GnRH mRNA ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ : 1.18 ± 0.17, 1.21 ± 0.16) in the rats 31 days old in Western medicine group and Chinese medicine group were all significantly decreased compared with those in model group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Nourishing Yin and soothing liver decoction can inhibit the advanced startover of HPGA of female CPP rats, and decreased the body mass of rats.

**【Key words】** Nourishing Yin and soothing liver decoction; Female rats; Central precocious puberty; Hypothalamus-pituitary-gonad axis; Body mass

随着人们饮食结构和生活方式的变化,我国性早熟患儿数量也呈逐年增多的趋势,其中尤以女童中枢性性早熟(CPP)最为常见<sup>[1]</sup>。CPP是由下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)提前启动引起,其中发病原因不明的称为特发性中枢性性早熟(ICPP),约占女童CPP的80%~90%。CPP女童的体质量明显高于同龄正常儿童<sup>[2]</sup>,且单纯性肥胖可引起女童CPP<sup>[3]</sup>。儿童体质量与性激素水平相关<sup>[4]</sup>,进而影响HPGA功能,证实肥胖与女童CPP存在相互影响<sup>[5]</sup>。因此,避免体质量过大和肥胖是预防CPP的重要措施。本课题组前期采用滋阴疏肝方治疗阴虚火旺合并肝郁化火型ICPP取得了良好的临床疗效<sup>[6]</sup>。为诠释滋阴疏肝方治疗ICPP的机制,本研究采用达那唑皮下注射诱发雌性大鼠CPP模型,通过观察滋阴疏肝方对雌性CPP大鼠HPGA和体质量的影响,探讨滋阴疏肝方对雌性CPP大鼠体质量的影响及其作用机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物:**选择健康成熟的SD大鼠,体质量300~400g,由湖北省实验动物研究中心提供,许可证号:SCXK(鄂)2008-0005,实验动物质量合格证号:42000600006662。实验场所为华中科技大学实验动物中心SPF级屏障系统,许可证号:SYXK(鄂)2010-0057,饲养条件为室内温度22~26℃,光照时间为每日06:00~18:00,18:00时合笼(雌、雄比例2:1或3:1),次日08:00通过观察雌鼠阴道内阴栓或阴道脱落细胞涂片判断雌鼠受孕情况,记录受孕日期。待仔鼠出生,每窝选出8只雌仔鼠,不足8只用该母鼠所生的雄仔鼠凑足,由母鼠哺乳喂养,21日龄离乳,取出雄鼠。

**1.2 主要药品与试剂:**滋阴疏肝方中药饮片知母、黄柏、夏枯草、白芍、生地黄、牡丹皮(均由湖北天济中药饮片有限公司提供,批号:20141201),滋阴疏肝方煎剂由武汉市妇女儿童医疗保健中心制剂

室提供,1mL相当于3.2g生药(根据成人用药量,按大鼠与人等效剂量折算方法计算),0.1mPa灭菌15min,4℃冰箱保存备用。注射用醋酸亮丙瑞林(抑那通)由日本武田药品工业株式会社生产(批号J20090037),达那唑由江苏联环药业股份有限公司生产(批号H20023116),黄体生成素(LH)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒由武汉伊莱瑞特生物科技有限公司生产(批号E-EL-R0026c),TRIzol由美国Invotrogen公司生产(批号15596-018)。引物由南京金斯瑞生物科技有限公司合成与设计。

**1.3 CPP模型复制及分组:**将出生后5日龄雌性SD大鼠按随机数字表法分为正常组、模型组、西药组、中药组,每组8只。除正常组外,其余各组大鼠在出生后5d一次性皮下注射达那唑300μg诱发雌性CPP大鼠模型。15d时,西药组皮下注射亮丙瑞林100μg/kg,中药组同时给予滋阴疏肝方煎剂15mL/kg灌胃,正常组、模型组给予生理盐水15mL/kg灌胃,各组均每日1次,共给16d。

**1.4 伦理学:**本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

## 1.5 观察指标及方法

**1.5.1 大鼠体质量变化:**从制模之日起,每4d测一次大鼠体质量,至实验结束,观察体质量变化。

**1.5.2 记录大鼠阴门开启数及出现第1个发情期动物数:**每日08:00肉眼观察各组大鼠阴门开启情况,并记录开启动物数;对已开启的大鼠进行阴道脱落细胞涂片,观察并记录出现第1个发情期的动物数。

**1.5.3 大鼠子宫和卵巢系数、子宫、卵巢的组织形态、卵巢黄体数和子宫壁厚度:**当大鼠阴门开启动物超过半数时终止实验(约31d),当晚24:00称体质量后,红光灯下处死大鼠,开腹取子宫、卵巢,称湿质量,计算子宫和卵巢系数〔器官质量(mg)/体质量(g)×100〕之后将子宫、卵巢置于10%多聚

甲醛水溶液中固定,常规制备组织病理切片,苏木素-伊红(HE)染色后光镜下观察卵巢黄体数,用 MOTIC 显微镜病理图像测定系统分析子宫壁厚度。

**1.5.4 ELISA 检测大鼠血清 LH 水平:**处死大鼠前经眼眶采血,离心分离血清, -20 °C 保存备检。用 ELISA 测定血清 LH 水平,检测方法严格按试剂盒说明书进行操作。

**1.5.5 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)测定下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)mRNA 表达水平:**处死大鼠后冰上迅速取出脑组织并分离下丘脑, -80 °C 保存。采用 TRIzol 试剂一步法提取大鼠下丘脑总 RNA,用 ABI 7500 RT-PCR 体系进行 PCR 扩增,按试剂步骤,每个样本取总 RNA 1 μg,用 20 μL 反应体系反转录合成,再以 cDNA 模板进行扩增,反应体系为 25 μL。用循环阈值(Ct)表示各基因相对表达水平,以三磷酸甘油醛脱氢酶(GADPH)作为内参照,计算各样本 GnRH 相对表达水平 ΔCt,以正常组大鼠下丘脑 ΔCt 为参照因子,计算  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ,即为各组大鼠相对正常组大鼠基因表达的倍数。

**1.6 统计学方法:**使用 SPSS 17.0 统计软件,计量数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析和 *t* 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 滋阴疏肝方对雌性 CPP 大鼠体质量的影响(表 1):**从灌胃 10 d 后(25 日龄)至实验结束(31 日龄),中药组大鼠体质量明显低于正常组、模型组、西药组(均  $P < 0.05$ )。

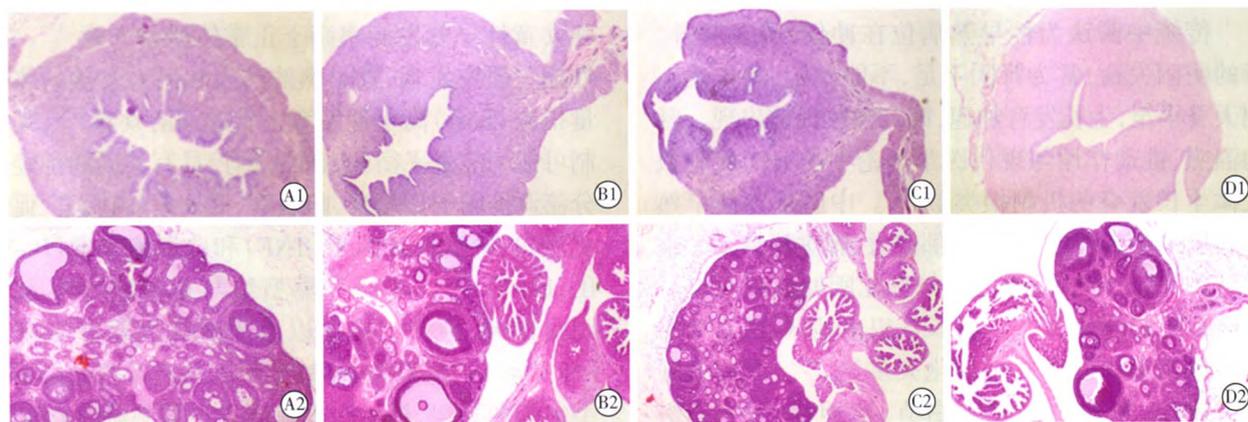
**2.2 各组大鼠阴门开启数和出现第 1 个发情期动物数比较(表 2):**至实验终止时,模型组中有 4 只大鼠出现阴门开启,有 1 只出现规律性周期。正常组、西药组、中药组均未出现阴门开启。各组出现第 1 个发情期动物数比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.3 滋阴疏肝方对雌性 CPP 大鼠子宫和卵巢发育的影响(图 1; 表 2):**与正常组比较,模型组子宫系数、卵巢系数、子宫壁厚度、卵巢黄体生成数均明显增加(均  $P < 0.05$ ),说明模型组大鼠子宫、卵巢提前发育,雌性 CPP 大鼠模型复制成功。与模型组比较,中药组子宫系数、卵巢系数、子宫壁厚度均降低,卵巢黄体生成数减少。光镜下显示,正常组子宫细胞形态基本正常,但模型组子宫壁较正常组增厚,西药组和中药组子宫壁较模型组明显变薄。各组卵巢形态基本正常,模型组卵巢组织较正常组增大,中药组和西药组卵巢组织较模型组减小。

表 1 滋阴疏肝方对雌性 CPP 大鼠体质量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数(只)	不同时间点大鼠体质量(g)							
		5 日龄	9 日龄	13 日龄	17 日龄	21 日龄	25 日龄	29 日龄	31 日龄
正常组	8	10.4 ± 0.6	28.2 ± 1.5	38.4 ± 1.8	42.8 ± 1.7	56.7 ± 1.8	70.2 ± 5.5	90.6 ± 5.7	110.3 ± 7.2
模型组	8	9.4 ± 0.4	27.9 ± 1.0	37.6 ± 2.0	41.4 ± 2.0	57.3 ± 1.2	71.7 ± 4.7	92.5 ± 4.3	111.5 ± 8.0
西药组	8	10.0 ± 0.6	27.3 ± 1.8	37.7 ± 1.3	40.3 ± 1.4	56.9 ± 1.5	69.0 ± 2.2	91.7 ± 5.3	108.9 ± 8.0
中药组	8	9.6 ± 0.5	26.6 ± 2.4	36.5 ± 1.6	40.9 ± 1.1	53.6 ± 1.6	64.6 ± 5.2 <sup>a</sup>	83.8 ± 6.4 <sup>a</sup>	102.6 ± 7.0 <sup>a</sup>

注:与模型组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$



A 为正常组; B 为模型组; C 为西药组; D 为中药组

图 1 各组大鼠子宫组织形态(1)及卵巢组织形态(2)的变化(HE 染色 低倍放大)

表 2 滋阴疏肝方对雌性 CPP 大鼠子宫、卵巢发育及血清 LH 和下丘脑 GnRH mRNA 表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	阴门开启 数(只)	出现第 1 个发情 期动物数(只)	子宫系数 (mg/kg)	卵巢系数 (mg/kg)	子宫壁厚度 ( $\mu\text{m}$ )	卵巢黄体 生成数(个)	LH (U/L)	GnRH mRNA ( $2^{-\Delta\Delta\Delta}$ )
正常组	8	0	0	473 ± 186	202 ± 62	207 ± 78	0.0 ± 0.0	3.67 ± 0.66	1.01 ± 0.27
模型组	8	4 <sup>a</sup>	1	764 ± 208 <sup>a</sup>	306 ± 72 <sup>b</sup>	319 ± 61 <sup>a</sup>	5.0 ± 1.3 <sup>b</sup>	8.95 ± 2.54 <sup>b</sup>	1.52 ± 0.33 <sup>b</sup>
西药组	8	0 <sup>c</sup>	0	138 ± 52 <sup>d</sup>	100 ± 44 <sup>d</sup>	156 ± 82 <sup>d</sup>	0.0 ± 0.0 <sup>d</sup>	5.19 ± 1.83 <sup>d</sup>	1.18 ± 0.17 <sup>c</sup>
中药组	8	0 <sup>c</sup>	0	532 ± 218 <sup>c</sup>	222 ± 79 <sup>c</sup>	231 ± 68 <sup>c</sup>	1.1 ± 0.4 <sup>d</sup>	6.23 ± 1.57 <sup>c</sup>	1.21 ± 0.16 <sup>c</sup>

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

2.4 滋阴疏肝方对雌性 CPP 大鼠血清 LH 含量及下丘脑 GnRH mRNA 表达的影响(表 2):与正常组比较,模型组血清 LH 含量及下丘脑 GnRH mRNA 表达均明显升高(均  $P < 0.01$ ),说明制模成功。中药组血清 LH 和下丘脑 GnRH mRNA 表达均较模型组明显降低(均  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

大鼠已经成为性发育研究的主要实验动物<sup>[7]</sup>,是由于大鼠具有以下特点:青春期发育过程与人类相似,且生命周期短,一般为 2~3 年,性成熟期为 2~3 个月,性发育指征明确,易观察。人类 CPP 是由于 HPGA 提前启动引起的,大鼠的青春期启动与人类相似,也受 HPGA 调控,源于下丘脑 GnRH 脉冲式分泌的增加<sup>[8]</sup>。达那唑是 17 $\alpha$ -乙炔睾酮的衍生物,具有轻微的雄激素和孕激素活性。有研究表明,于 5 日龄时给雌性大鼠皮下注射达那唑 300  $\mu\text{g}$ ,可显著提前雌性大鼠阴门开启日龄和建立动情周期的日龄<sup>[9]</sup>。有动物实验证实,达那唑可使雌性大鼠下丘脑 GnRH 提前合成、分泌和释放,导致雌性大鼠 HPGA 提前启动,从而使雌性大鼠性发育提前,诱发雌性大鼠 CPP 模型,可用于性早熟机制的探讨和药物作用机制的研究<sup>[10]</sup>。故本实验即采用 5 日龄雌性 SD 大鼠皮下注射达那唑 300  $\mu\text{g}$  建立 CPP 模型。

传统中医认为性早熟病位在冲任,源在肝肾。肾的阴阳失衡,常为肾阴不足,不能制阳,相火偏亢则天癸早至,生长发育加速,第二性征提前出现。肾的温煦、推动作用与现代医学理论中的 HPGA 刺激人体生长发育的机制很类似<sup>[11]</sup>。中医认为性早熟的病机主要有阴虚火旺、肝郁化火、脾虚痰结 3 个常见证型<sup>[12]</sup>。性早熟的发生与患儿所处地域及自身体质有密切的关系<sup>[13]</sup>。在长江以南地区,性早熟的证型以阴虚火旺合并肝郁化火多见<sup>[14]</sup>。滋阴疏肝方由知母、黄柏、夏枯草、白芍、生地黄、牡丹皮组成,是在总结本院专科 10 余年治疗 ICPP 经验基础上形成的基础方,其中知母、黄柏共为君药,滋肾阴

清相火;夏枯草、白芍为臣药,清肝散结;佐以生地黄、牡丹皮清热化痰,全方无配伍禁忌。方中知母、黄柏入肾经,滋肾阴清相火,苦寒坚阴,防止妄动之虚火伤及真阴,为治本之道,黄柏清下焦热又兼燥湿功效,善治带下色黄。两药合用,既可清相火又可退虚热。夏枯草辛苦寒,功专清肝热,而散郁结,是治疗乳腺增大,乳房胀痛的特效药。白芍酸苦微寒,养肝阴,调肝气,平肝阳。与夏枯草配伍一散一收,调营柔肝。《本草纲目》指出:“丹皮治血中伏火,除烦热”。生地黄较熟地黄苦寒,偏重于清热养阴、凉血生津。生地黄与牡丹皮合用还可加强清热凉血散瘀功能,诸药合用,共凑清热滋阴,疏肝散结的作用。本实验观察了滋阴疏肝方对雌性 CPP 大鼠的治疗作用,结果表明,经滋阴疏肝方干预后,与模型组比较,雌性 CPP 大鼠相同日龄阴道开口数减少,子宫、卵巢系数、子宫壁厚度均降低,卵巢黄体生成数明显减少,血清 LH 和下丘脑 GnRH mRNA 均下降,表明滋阴疏肝方对 HPGA 有抑制作用,能延缓雌性 CPP 大鼠青春期的提早启动。

学龄儿童体质量与 CPP 密切相关,青春期前肥胖可引起 CPP<sup>[15]</sup>。有研究证实,青春期前,肥胖组大鼠较同期正常组卵巢增大,血清性激素水平随年龄的增长曲线较正常组左移,均提示肥胖雌性大鼠性成熟早于正常大鼠<sup>[16]</sup>。体质量过大女童和肥胖女童性早熟发病率高于正常体质量女童<sup>[17]</sup>。国外相关研究发现,性早熟的白人和黑人女孩的体质量指数(BMI)高于性发育正常的同龄女童<sup>[18]</sup>,其机制可能为能量平衡和 HPGA 调控具有共同的神经内分泌调控因子如瘦素、脂联素、抵抗素、内脂素、促酰化蛋白、肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素(IL-6、IL-18)等<sup>[19]</sup>。本研究模型组与正常组体质量无明显差异,模型组在予以滋阴疏肝方灌胃 10 d 后(25 日龄)至实验结束(31 日龄),体质量明显低于模型组和西药组,提示滋阴疏肝方在抑制雌性 CPP 大鼠 HPGA 功能亢进的同时,对体质量有调控作用。亮丙瑞林对雌性 CPP 大鼠体质量无明显影响,说明

亮丙瑞林可抑制 HPGA 而对体质量无降低作用。

综上所述,本研究结果证实,滋阴疏肝方对雌性大鼠 CPP 具有治疗作用,其作用可能是通过抑制性腺的发育,减少阴门开启数,降低性激素 LH 水平,下调 GnRH mRNA 的表达,延缓 HPGA 的提前启动;同时,能降低雌性 CPP 大鼠的体质量。因此,滋阴疏肝方可能对体质量、HPGA 有着双重调节作用,但其确切机制仍有待进一步研究。在治疗女童 CPP 时,如果既能抑制 HPGA,又能控制体质量,在延缓患儿性发育的同时,又避免了 CPP 患儿因肥胖造成的心理障碍,将促进患儿的身心成长并有巩固疗效的作用,在治疗 CPP 中尤为重要。

### 参考文献

- [1] 李堂,徐爱晶. 儿童性早熟[J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(12): 930-933.
- [2] 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.
- [3] Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, et al. Weight status in young girls and the onset of puberty [J]. Pediatrics, 2007, 119(3): e624-630.
- [4] 傅强,杜超,巩传勇,等. 性激素对严重腹腔感染患者人白细胞-DR 抗原和可溶性髓系细胞触发受体-1 以及预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(8): 461-464.
- [5] 卫海燕,王会贞,刘晓景. 性早熟女童性激素、瘦素水平及其影响因素[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(12): 1133-1135.
- [6] 朱慧萍. 滋阴泻火疏肝散结法治疗女童性早熟 50 例[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(4): 299-300.
- [7] 秦川. 医学实验动物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 304.
- [8] Dutlow CM, Rachman J, Jacobs TW, et al. Prepubertal increases in gonadotropin-releasing hormone mRNA, gonadotropin-releasing hormone precursor, and subsequent maturation of precursor

processing in male rats [J]. J Clin Invest, 1992, 90(6): 2496-2501.

- [9] Morishita H, Takemoto M, Kondo H, et al. Induction of true precocious puberty by neonatal treatment with danazol in female rats [J]. Neurosci Lett, 1993, 157(1): 33-36.
- [10] 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.
- [11] 黄若兰,张忠,徐慕娟,等. 四逆汤对脓毒症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 184-187.
- [12] 王雪峰. 中西医结合儿科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 200.
- [13] 张前进,窦攀,王学美,等. 糖调节受损与中医体质相关关系的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(1): 1-4.
- [14] 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.
- [15] 颜红,应敏超,李旭阳. 小学生肥胖程度与饮食的调查分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 315.
- [16] 崔红,杨爱君,叶卉初,等. 滋阴泻火、清热燥湿中药对雌性大鼠肥胖和性发育相关指标的影响[J]. 中医杂志, 2007, 48(4): 351-353.
- [17] 卫海燕,陈永兴,李春枝,等. 郑州地区 3 ~ 12 岁儿童性早熟流行病学调查[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(20): 1568-1570.
- [18] Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study [J]. J Pediatr, 2001, 138(5): 636-643.
- [19] Wen JP, Lv WS, Yang J, et al. Globular adiponectin inhibits GnRH secretion from GT1-7 hypothalamic GnRH neurons by induction of hyperpolarization of membrane potential [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 371(4): 756-761.

(收稿日期: 2015-07-13)

(本文编辑: 邸美仙 李银平)

## · 消息 ·

《中华危重病急救医学》杂志再次荣获“RCCSE 中国权威学术期刊(A+)”

《中国中西医结合急救杂志》再次荣获“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”

《中国学术期刊评价研究报告》由武汉大学中国科学评价研究中心发布。武汉大学中国科学评价研究中心是中国高等院校中第一个综合性的科学评价中心,是集科研、人才培养和评价咨询服务于一体的多功能中介性实体机构。中心由武汉大学信息管理学院、教育科学学院、图书馆、计算机中心、图书情报研究所、数学与统计学院等单位有关学科的研究人员组建而成,是一个文理交叉的跨学科重点研究基地。

《中国核心期刊评价研究报告》采用定量评价与定性分析相结合的方法,按照科学、合理的多指标评价体系,对 6 448 种中国学术期刊进行了分析评价,得出 65 个学科的学术期刊排行榜。

《中国学术期刊排行榜》是对我国所有学术期刊质量、水平和学术影响力的全面、系统的评价,对选刊投稿、期刊订购、学术评价、科研管理、人事管理等都有着非常重要的应用价值和实际指导作用。

第三届中国学术期刊评价既按照各期刊的指标综合得分排名,又按照排序将期刊分为 A+、A、A-、B+、B、C 6 个等级,以增加评价结果表示的合理性和充分性。本次共有 6 448 种中文学术期刊参与评价,经过综合评价后得到期刊相应的等级,在分学科评价中共计 1 939 种学术期刊进入核心期刊区,其中权威期刊(A+)327 种,核心期刊(A)964 种,扩展核心期刊(A-)648 种,准核心期刊(B+)1 298 种,一般期刊(B)1 922 种,较差期刊(C)1 289 种。

《中华危重病急救医学》(原刊名《中国危重病急救医学》)和《中国中西医结合急救杂志》在第三届“中国学术期刊评价”中被再次分别评为“RCCSE 中国权威学术期刊”和“RCCSE 中国核心学术期刊”,这是两种期刊第三次蝉联该等级的荣誉。