

DOI:10.13350/j.cjpb.250506

• 论著 •

逍遥散干预对女童特发性性早熟疗效 及对雌激素受体1(ESR1)信号通路的影响*

屠倩倩,王静,孙建华**

(湖州市中医院儿科,浙江湖州 313000)

【摘要】 目的 本研究旨在探讨在病原微生物感染背景下,传统中医药方剂逍遥散对女童特发性性早熟(Idiopathic Central Precocious Puberty,ICPP)的治疗效果及其对雌激素受体1(Estrogen Receptor 1,ESR1)信号通路的影响。方法 通过随机对照试验设计,将80例病原微生物感染的ICPP患者随机分为治疗组和对照组,每组40例。治疗组在常规治疗基础上加用逍遥散,对照组仅接受常规治疗。结果 治疗组总有效率为85.00%,显著高于对照组的67.50%。治疗组ESR1蛋白表达水平治疗后显著降低,ESR1信号通路相关因子表达水平也呈现下降趋势(均 $P<0.05$)。此外,治疗组不良反应发生率低于对照组,显示出逍遥散辅助治疗具有较高的安全性。在激素水平方面,治疗组治疗后雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成素(LH)水平显著降低(均 $P<0.05$)。乳腺发育方面,治疗组在治疗前后的Tanner分级平均值有显著提高($P<0.05$)。骨龄增长方面,治疗组的治疗后平均骨龄和骨龄增长速度均高于对照组(均 $P<0.05$)。结论 逍遥散能够通过调节ESR1信号通路,降低激素水平,促进乳腺发育,提高ICPP患者的临床疗效,为病原微生物感染背景下的ICPP治疗提供了新的思路和方法。

【关键词】 逍遥散;特发性性早熟;ESR1信号通路;病原微生物感染;激素

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)05-0577-05

[Journal of Pathogen Biology. 2025 May;20(05):577-581.]

Effect of Xiaoyao Powder on Idiopathic Precocious puberty in girls and its influence on estrogen receptor 1 (ESR1) signaling pathway

TU Qianqian, WANG Jing, SUN Jianhua (Department of Pediatrics, Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huzhou, Zhejiang 313000, China)***

【Abstract】 **Objective** This study aims to investigate the therapeutic effect of traditional Chinese medicine prescription Xiaoyao Powder on girls' Idiopathic Central Precocious Puberty (ICPP) and its influence on the estrogen receptor 1 (ESR1) signaling pathway in the context of pathogenic microbial infection. **Methods** Through a randomized controlled trial design, 80 patients with ICPP infected by pathogenic microorganisms were randomly divided into a treatment group and a control group, with 40 patients in each group. The treatment group received Xiaoyao Powder on the basis of conventional treatment, and the control group only received conventional treatment. **Results** The total effective rate in the treatment group was 85.00%, which was significantly higher than 67.50% in the control group. The expression level of ESR1 protein in the treatment group decreased significantly after treatment, and the expression level of factors related to ESR1 signaling pathway also showed a downward trend (both $P<0.05$). In addition, the incidence of adverse reactions in the treatment group was lower than that in the control group, indicating that Xiaoyao Powder has high safety as an adjuvant treatment. In terms of hormone levels, the levels of estradiol (E2), follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were significantly reduced in the treatment group after treatment ($P<0.05$ for all). In terms of breast development, the average value of Tanner classification in the treatment group before and after treatment was significantly improved ($P<0.05$). In terms of bone age growth, the average bone age and bone age growth rate after treatment in the treatment group were higher than those in the control group (both $P<0.05$). **Conclusion** Xiaoyao Powder can regulate the ESR1 signal pathway, reduce hormone levels, promote breast development, and improve the clinical efficacy of ICPP patients, providing new ideas and methods for the treatment of ICPP in the context of pathogenic microbial infections.

【Keywords】 Xiaoyao Powder; idiopathic precocious puberty; ESR1 signaling pathway; pathogenic microbial infection; hormones

* **【基金项目】** 湖州市科技局项目(No. 2021GYB45)。

** **【通信作者】** 孙建华, E-mail: 827659862@qq.com

【作者简介】 屠倩倩(1988-),女,浙江长兴人,硕士,主治医师,主要从事中医儿科方向临床研究。E-mail: tq1234562024@163.com

特发性性早熟(ICPP)是一种常见的内分泌疾病,表现为女孩在8岁之前出现第二性征发育和/或月经来潮^[1]。ICPP的病因复杂,与遗传、环境因素、内分泌系统失调等有关,但具体机制尚未完全阐明^[2]。病原微生物在ICPP发病机制中的作用是近年来的研究热点。微生物感染可以影响下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴,导致提前激活和性早熟的发生。近期的研究表明,某些病原微生物感染,如病毒、细菌或真菌,可能通过干扰内分泌系统或免疫系统的平衡,诱发或加剧ICPP的发生和发展^[3]。此外,微生物感染还会扰乱肠道菌群,肠道菌群在维持内分泌和免疫稳态方面发挥着关键作用。肠道菌群的失调已被证实与多种内分泌疾病有关,包括ICPP。因此,通过干预微生物失衡可能成为ICPP治疗的一个潜在方法。目前,ICPP的治疗主要依赖于药物干预,如使用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂来抑制性腺激素的分泌,以减缓第二性征的发育和推迟月经来潮。然而,这些治疗方法存在一定的局限性,包括可能的副作用、治疗周期长、停药后症状复发等^[4-5]。因此,寻找新的治疗策略,特别是针对病原微生物感染背景下的ICPP治疗策略,显得尤为重要。

传统中医药方剂在治疗内分泌疾病方面具有独特的优势,其中逍遥散作为一种经典的中医方剂,由柴胡、白芍、当归等药材组成,具有疏肝解郁、调和气血的功效^[6]。逍遥散已经显示出对多种病原体的抗菌活性,包括细菌和真菌。逍遥散中的药材,如柴胡和当归,已经证明具有抗菌和抗真菌活性,这表明逍遥散可以用于治疗与ICPP相关的微生物感染。此外,逍遥散的免疫调节作用可以帮助恢复免疫系统的平衡,免疫系统在病原微生物存在时往往受到损害。通过解决微生物感染和免疫系统失调,逍遥散可能为ICPP的管理提供一种全面的方法。

中医药在性早熟治疗领域的应用越来越受到重视,尤其是在病原微生物感染背景下,逍遥散可能通过调节免疫系统、改善内分泌失调,以及直接对抗病原微生物,从而对ICPP的治疗起到积极作用^[7]。本研究旨在评估逍遥散在病原微生物感染背景下对女童ICPP的治疗效果,并探讨其对雌激素受体ESR1信号通路的影响,以期为ICPP的治疗提供新的思路和方法,同时也为中医药在现代医学中的应用提供科学依据。

对象与方法

1 研究对象

选取2021年10月至2023年9月间于湖州市中医院就诊的80例病原微生物背景下女童特发性性早

熟患者作为研究对象。纳入标准包括:(1)患者年龄在8~10岁之间;(2)通过临床检查,确诊为特发性性早熟;(3)近3个月内有过呼吸道感染、胃肠道感染或其他明确病原微生物感染史的女童;(4)患者及其家长同意参与本研究,并已知情同意。排除标准包括:(1)对逍遥散成分有已知过敏反应的患者;(2)患有严重心脏、肝脏、肾脏等器质性疾病的患者;(3)近3个月内使用过抗生素或其他抗感染药物的女童;(4)正在接受其他针对性早熟药物治疗的患儿。通过随机数字表法,将符合条件的研究对象随机分为对照组和治疗组,每组各包含40例女童。

2 治疗方案

对照组患儿接受常规治疗方案,使用GnRH激动剂(曲普瑞林)治疗。曲普瑞林初始剂量为3.3~4.4 μg/kg,每4周皮下注射一次。治疗期间,将密切监测患儿的生长发育情况,并根据病情变化适时调整药物剂量。

治疗组患儿在常规治疗的基础上,加用中医经典方剂一逍遥散。在治疗过程中,严格遵循中医辨证施治原则,根据患儿的体质和病情调整逍遥散的组成及剂量,以期达到中西合璧、协同增效的治疗目的。

3 观察指标

3.1 临床疗效指标 包括治疗前后患儿的身高、体重和Body Mass Index(BMI)等生长发育的关键指标。采用Tanner等级系统来评估乳腺发育分期的变化。观察患儿初潮年龄的变化,以及通过X射线检查评估的骨龄变化。记录和分析临床症状的改善情况,包括月经周期的规律性、情绪波动等。

3.2 ESR1信号通路相关指标 监测血清中ESR1蛋白表达水平的变化以及ESR1信号通路中的关键因子,包括磷酸肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(AKT)、类固醇受体辅激活因子-1(SRC-1)等的活性及表达水平变化。

3.3 激素水平指标 观察促卵泡激素、促黄体生成素和雌二醇的血清浓度变化。

3.4 安全性指标 不良反应的类型、频率和严重程度,以及治疗过程中出现的任何副作用或并发症。

3.5 病原微生物 在研究过程中,定期对女童进行病原微生物检测,监测感染情况的变化。

4 统计方法

采用SPSS26.0软件进行数据分析。计量资料以均值±标准差(Mean±SD)表示,采用t检验比较两组间的差异。如果数据不符合正态分布,使用Mann-Whitney U检验。计数资料以频数(百分比)表示,采用χ²检验来比较分类变量之间的关联性。P<0.05为差异有统计学意义。

结果

1 基线资料比较

本研究共纳入 80 例女童 ICPP 患者,其中治疗组 40 例,对照组 40 例。两组患者的基线资料比较结果显示(表 1),在年龄、体重、身高、BMI、性别、病程、初潮年龄、骨龄、乳腺发育分期、微生物病原体、FSH、LH 和 E2 等指标上,治疗组与对照组差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。这表明两组患者在研究开始时具有良好的可比性,有利于后续治疗效果的评估。

表 1 治疗组与对照组的基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between treatment group and control group

基线资料	治疗组 (n=40)	对照组 (n=40)	P
年龄(岁)	8.2±1.5	8.4±1.3	0.452
体重(kg)	28.6±4.2	29.1±3.9	0.601
身高(cm)	135.2±8.6	134.8±7.9	0.521
BMI(kg/m ²)	18.2±2.1	18.5±2.3	0.529
性别(男/女)	5/35	6/34	0.740
病程(月)	6.4±2.1	6.6±2.3	0.558
初潮年龄(岁)	7.8±1.2	7.9±1.1	0.728
骨龄(岁)	9.1±0.8	9.2±0.9	0.588
乳腺发育分期			0.391
Tanner I 期	3 (7.5%)	5 (12.5%)	
Tanner II/III 期	37 (92.5%)	35 (87.5%)	
微生物病原体检出			0.427
革兰阳性菌	22 (55%)	18 (45%)	
革兰阴性菌	10 (25%)	12 (30%)	
真菌	8 (20%)	10 (25%)	
FSH(mIU/mL)	6.2±2.1	6.5±2.3	0.652
LH(mIU/mL)	5.8±1.9	6.1±2.0	0.640
E2(pg/mL)	58.2±14.6	59.4±15.2	0.721

注:数据表示为均值±标准差或个数(%).乳腺发育分期根据 Tanner 等级系统评估,其中 Tanner I 期为青春前期,Tanner II/III 期为青春早期和中期。

2 临床疗效比较

经过 3 个月的治疗,治疗组总有效率为 85.00%,显效 20 例(50.00%),有效 15 例(37.50%),无效 5 例(12.50%);对照组总有效率为 67.50%,显效 10 例(25.00%),有效 20 例(50.00%),无效 10 例(25.00%)。治疗组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。表明逍遥散辅助治疗能够显著提高 ICPP 患者的临床疗效。

3 ESR1 信号通路影响

治疗前,两组患者血清中 ESR1 蛋白以及 ESR1 信号通路相关因子(PI3K、AKT、SRC-1)的表达水平均无明显差异(均 $P > 0.05$)。治疗后,治疗组 ESR1 表达水平较治疗前显著降低($P < 0.05$),而对照组 ESR1 蛋白表达水平变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后 ESR1 信号通路相关因子(PI3K、AKT、SRC-1)的表达水平也呈现下降趋势,差

异有统计学意义(均 $P < 0.05$,图 1)。这些结果表明逍遥散能够通过调节 ESR1 信号通路相关因子,影响 ESR1 信号通路的活动。

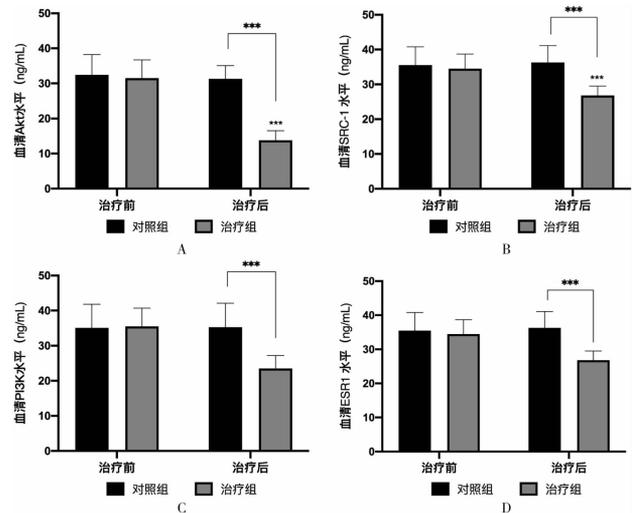


图 1 两组治疗前后血清中 ESR1 蛋白以及 ESR1 信号通路相关因子的表达水平变化
Fig. 1 Changes in the expression levels of ESR1 protein and ESR1 signaling path-related factors in the serum of the two groups before and after treatment

4 不良反应观察

在治疗过程中,治疗组共有 2 例(5.0%)出现轻微不良反应,包括 1 例胃肠道反应和 1 例头痛,不良反应均较轻,未经特殊处理自行缓解。对照组共有 8 例(20.0%)出现不良反应,包括 4 例胃肠道反应,3 例头痛,以及 1 例皮疹,其中 3 例需进行对症治疗。治疗组不良反应发生率低于对照组,提示,逍遥散的辅助治疗具有较高的安全性。

5 激素水平变化

本研究还观察了治疗前后患者激素水平的变化情况,包括 FSH、LH 和雌二醇。结果显示,治疗前,两组患者的 FSH、LH 和雌二醇水平无显著差异(均 $P > 0.05$)。治疗后,治疗组的雌二醇、FSH 和 LH 水平显著降低(均 $P < 0.05$,图 2),而对照组的改变不显著。

6 乳腺发育情况

治疗组在治疗前后的 Tanner 分级平均值分别为 2.1 和 3.5,治疗组在治疗前后的 Tanner 分级平均值有显著提高($P < 0.05$),表明逍遥散治疗对乳腺发育具有显著影响。

对照组在治疗前后的 Tanner 分级平均值分别为 2.1 和 2.8,通过对治疗组和对照组数据的对比分析显示,逍遥散治疗在促进乳腺发育方面的效果要优于对照组。

7 骨龄增长情况

治疗组治疗前后平均骨龄分别为(12.5±1.2)岁

和(13.8±1.5)岁,骨龄增长速度为(1.3±0.3)岁/年;对照组治疗前后平均骨龄分别为(12.4±1.3)岁和(13.1±1.4)岁,骨龄增长速度为(0.7±0.2)岁/年,治疗组治疗后平均骨龄和骨龄增长速度均高于对照组($P < 0.05$),提示逍遥散治疗对骨龄增长有显著影响。

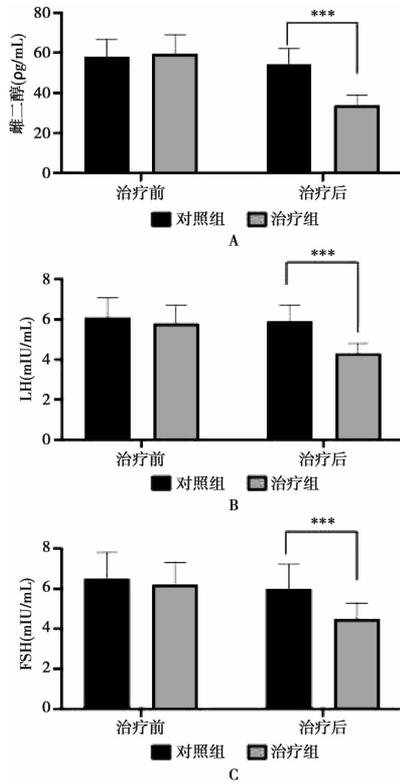


图 2 两组治疗前后激素水平变化比较

Fig. 2 Comparison of changes in hormone levels between the two groups before and after treatment

8 微生物病原体检出情况

逍遥散治疗组革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌检出率分别为 55.00%、25.00%和 20.00%,对照组检出率分别为 45.00%、30.00%和 25.00%,治疗组与对照组微生物病原体检出率差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

讨论

特发性性早熟(ICPP)作为一种内分泌疾病,其对患儿的身心健康和家庭生活产生了重大影响。传统治疗手段虽有一定效果,但副作用和复发问题仍然是临床治疗的难题^[8,9]。近年来,研究发现病原微生物在人体内分泌系统中发挥着至关重要的作用^[10]。微生物菌群的失衡可能与内分泌功能紊乱有关,包括 ICPP 的发生。因此,本研究通过随机对照试验设计,不仅探讨了传统中医药方剂逍遥散在治疗 ICPP 中的疗效,还观察了其对患儿微生物菌群的影响,以及其对雌激素受体 ESR1 信号通路的作用,为 ICPP 的治疗提供了新的思路和方法。

本研究结果显示,逍遥散辅助治疗能显著提高 ICPP 患者的临床疗效,总有效率为 85.00%,显著高于对照组的 67.50%。逍遥散的传统功效,即疏肝解郁和调和气血,与现代医学对 ICPP 的病理机制的相符。中医理论中,肝脏功能的失调被认为是导致情绪波动和内分泌失衡的重要因素,而现代研究显示,肝脏功能也与肠道微生物菌群的健康密切相关。逍遥散中的药材如柴胡、白芍、当归等,不仅具有疏肝解郁的作用,还通过调节肠道微生物菌群来改善患儿的内分泌状态^[11]。研究发现,逍遥散能够改善患儿的微生物菌群结构,减少潜在的有害病原微生物,增加有益菌的数量。这种微生物菌群的调节作用可能有助于减轻性早熟的症状^[12]。同时,调和气血的作用有助于改善全身血液循环,促进新陈代谢,这对调节内分泌系统和微生物菌群平衡都有积极作用。此外,逍遥散的疗效与其多成分协同作用有关,中药的复方制剂通常含有多种活性成分,这些成分可能相互作用,共同调节多个靶点,包括病原微生物和内分泌系统^[13]。

本研究揭示了逍遥散在治疗 ICPP 中的重要作用,尤其是其对 ESR1 信号通路的调节作用以及对病原微生物的潜在影响。ESR1 作为雌激素受体的一种,其在细胞内信号传导中扮演着关键角色,尤其是在性早熟这一内分泌疾病的发生和发展过程中^[14]。本研究显示,治疗组中 ESR1 蛋白表达水平显著降低,同时 ESR1 信号通路相关因子 PI3K、AKT、SRC-1 的表达也呈现下降趋势,表明逍遥散通过抑制这一信号通路来减缓第二性征的发育。此外,逍遥散还能通过抑制病原微生物的生长和调节免疫反应,减轻炎症对内分泌系统的影响,从而有助于恢复正常内分泌功能。这一综合作用不仅减少了性腺激素的分泌,还对患儿的整体代谢和生长产生积极影响,为 ICPP 的治疗提供了新的分子机制。

在激素水平的变化与病原微生物的影响方面,本研究发现逍遥散对内分泌系统具有显著的调节作用,同时可能对病原微生物产生积极影响。治疗组雌二醇、FSH 和 LH 水平的显著降低与逍遥散疏肝解郁、调和气血的功效相吻合,这表明逍遥散在治疗 ICPP 方面具有潜在机制。FSH 和 LH 作为调控生殖腺激素分泌的关键激素,在性腺发育和性激素产生中发挥重要作用^[15-16]。逍遥散对这些激素水平的调节作用可能反映了其对性腺功能的抑制作用,从而减缓第二性征的发育,对 ICPP 产生治疗效应。此外,治疗组骨龄增长速度的显著提高表明逍遥散对骨龄增长有显著影响,这可能与促进骨骼正常生长和发育的能力有关。同时,逍遥散中的成分可能具有抗病原微生物的作用,通过抑制病原微生物的生长,减轻其对内分泌系统的

干扰,进一步促进内分泌平衡和骨龄的正常增长,这对于评估患儿的生长发育潜力和成年身高具有重要意义。此外,治疗组在治疗前后的 Tanner 分级平均值有显著提高,这表明逍遥散治疗不仅对内分泌系统具有调节作用,而且对乳腺发育具有显著的促进作用。Tanner 分级作为评估乳腺发育分期的重要指标,其变化直观地反映了患儿第二性征的发育情况^[17]。治疗组乳腺发育的显著改善,可能归因于逍遥散中的成分能够调节内分泌系统,减少性腺激素的分泌,从而减缓了性早熟的症状。同时,逍遥散的抗病原微生物作用可能减少了病原体对内分泌系统的干扰,有助于维持激素水平的平衡^[18]。逍遥散疏肝解郁和调和气血的功效,也可能有助于改善患儿的整体内分泌环境,包括促进乳腺的正常发育。因此,逍遥散的综合作用不仅有助于减缓性早熟,还可能通过改善内分泌状况和抑制病原微生物的影响,进一步促进了乳腺的正常发育。

本研究的另一个重要发现是逍遥散辅助治疗在安全性方面的优异表现。治疗组不良反应发生率的显著低于对照组,这不仅证实了逍遥散在治疗 ICPP 中的安全性,还可能与逍遥散对病原微生物的抑制作用有关。在现代医学治疗中,药物的安全性是一个至关重要的考虑因素,特别是在治疗儿童疾病时^[19]。本研究中,治疗组仅有少数患儿出现轻微的不良反应,如胃肠道反应和头痛,且这些不良反应未经特殊处理即自行缓解。逍遥散的安全性与其天然草药成分有关,这些成分在抑制病原微生物的同时,可能也减少了药物副作用的发生。逍遥散中的药材,如柴胡、白芍、当归等,不仅具有治疗作用,还能够一定程度上减轻药物的副作用,这可能是治疗组不良反应发生率较低的原因之一。此外,逍遥散的抗病原微生物特性可能有助于减少因感染引起的额外不良反应,从而提高了整体治疗的安全性^[20-21]。尽管本研究表明逍遥散具有较高的安全性,但仍然需要更多的研究来确认这一结果。长期使用逍遥散的疗效和安全性评估,以及在不同年龄段和体质的患儿中的应用效果,都是未来研究的重要方向。此外,对于逍遥散的成分分析、药理作用机制、抗病原微生物的具体作用靶点以及与其他药物的相互作用,也都需要进一步的研究,以更全面地了解逍遥散在治疗 ICPP 中的潜在价值。

本研究表明逍遥散辅助治疗 ICPP 具有良好的临床疗效,能够通过调节 ESR1 信号通路来发挥治疗作用。逍遥散作为一种传统中医药方剂,在治疗 ICPP 方面显示出巨大的潜力。然而,仍需要进一步的研究来验证其疗效和安全性,并探讨其具体的作用机制。

【参考文献】

[1] Senning DL, Rix M, Andersen G, et al. Idiopathic precocious

puberty is common in girls[J]. *Ugeskr Laeger*, 2019, 181(29): 109-110.

[2] 刘倩兰. 彩色多普勒超声联合血清性激素水平对特发性性早熟女童治疗前后子宫卵巢的诊断价值[J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(16): 3221-3224.

[3] 龚美霞,曹松霞. 特发性性早熟女童的中西医治疗研究进展[J]. *中国医药导刊*, 2022, 24(8): 830-835.

[4] Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(12): 886-896.

[5] Wu W, Zhu X, Chen Y, et al. Development and validation of a model for predicting the adult height of girls with idiopathic central precocious puberty[J]. *Eur J Pediatr* 2023, 182(4): 1627-1635.

[6] 常人瑞,王亚丽,张英美,等. 逍遥散治疗抑郁症相关作用机制研究探讨[J]. *辽宁中医药大学学报* 2023, 25(2): 157-161.

[7] 岳上赛. 基于土壅木郁探讨逍遥散治疗特发性性早熟的思路[J]. *光明中医*, 2022, 37(7): 4.

[8] Jiang H, Shu Z, Luo X, et al. Noninvasive radiomics-based method for evaluating idiopathic central precocious puberty in girls[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(2): 300060521991023.

[9] Zou P, Zhang L, Zhang R, et al. Development and validation of a combined mri radiomics, imaging and clinical parameter-based machine learning model for identifying idiopathic central precocious puberty in girls[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 58(6): 1977-1987.

[10] 王淑琴,薛颖,高怡青,等. 单用促性腺激素释放激素类似物及联合重组人生长激素治疗对月经初潮后特发性中枢性性早熟女童身高的影响[J]. *安徽医药*, 2024, 28(8): 1650-1655.

[11] 廖州杰. 养阴降火方联合 GnRH-a 治疗女童特发性中枢性性早熟的疗效观察[J]. *中国中医药科技*, 2024, 31(2): 345-347.

[12] 渐村. 基于肠道菌偶联 Th17/Treg 平衡探讨逍遥散联合帕罗西汀抗抑郁作用机制[J]. *山西大学*, 2023, 16(5): 330-333.

[13] 代康莉,李燕,张震,等. 逍遥散加减方对高催乳素血症肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑多巴胺能神经元细胞凋亡及内质网应激的影响[J]. *中医杂志*, 2023, 64(6): 33.

[14] Arao Y, Korach KS. The physiological role of estrogen receptor functional domains[J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(6): 867-875.

[15] Boegl M, Dewailly D, Marculescu R, et al. The LH:FSH ratio in functional hypothalamic amenorrhea: An observational study[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(5): 96-97.

[16] 黄华勇,叶艳彬,叶育芳,等. 大豆粉对围绝经期患者血清 E2, FSH 和 LH 激素水平的影响及症状的改善研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(20): 2491-2495.

[17] Geng J, Zhang W, Ge Y, et al. Inter-rater variability and repeatability in the assessment of the Tanner-Whitehouse classification of hand radiographs for the estimation of bone age [J]. *Skeletal Radiol*, 2024, 53(12): 2635-2642.

[18] 罗山河,黄凯琳,王茜,等. 逍遥散加减辅助治疗高血压病合并焦虑抑郁有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *中国医药*, 2023, 18(12): 1863-1868.

[19] 李浩,王秀敏,李芸芸,等. 一项儿童药物临床试验相关安全问题解析及改进[J]. *中国卫生质量管理*, 2023, 30(11): 60-63.

[20] 余璐妮,王梓怡,字晨霞,等. 逍遥散加减方治疗慢性乙型肝炎临床疗效及安全性 Meta 分析[J]. *中草药*, 2022, 20(19): 22-23.

[21] 刘雪娥,周月红,荣三群,等. 逍遥散加减治疗高泌乳素血症有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2023, 47(3): 110-115.

【收稿日期】 2024-12-25 【修回日期】 2025-03-13