

· 临床论著 ·

补肾活血方联合雌孕激素治疗
卵巢早衰的临床研究

金志春 黄晓桃 杨雅琴 王 璐 何丹娟 刘文静

摘要 **目的** 观察补肾活血方联合雌孕激素治疗卵巢早衰(POF)的疗效,探索中西医结合治疗 POF 的有效方法。**方法** 265 例 POF 患者随机分为 I 组(86 例,补肾活血方治疗)、II 组(88 例,结合雌激素加醋酸甲羟孕酮治疗)和 III 组(91 例,采用 I 组和 II 组药物联合治疗),每组疗程均为 6 个月,于治疗结束时和结束后 6 个月,比较 3 组治疗前后主要症状(月经周期、潮热、盗汗、阴道干涩和性欲低下)、实验室检测指标[卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)和抑制素 B(INH-B)]、超声检查指标(子宫内膜厚度、卵巢体积和窦卵泡数)以及不良反应情况。**结果** 与治疗前比较,治疗结束时及结束后 6 个月 3 组主要症状、实验室指标及超声检查结果均显著改善($P < 0.05$, $P < 0.01$);在改善月经周期、阴道干涩和性欲低下等症,降低 FSH、LH 水平,提高 E_2 、INH-B 水平,改善子宫内膜厚度、卵巢体积和窦卵泡数等方面,III 组优于 I 组或 II 组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。3 组均未见明显不良反应。**结论** 补肾活血方联合雌孕激素治疗 POF 疗效优于单纯补肾活血方或雌孕激素治疗,提示补肾活血方联合雌孕激素是治疗 POF 有效的方法。

关键词 卵巢早衰;补肾活血方;雌激素;孕激素

Treatment of Premature Ovarian Failure by Bushen Huoxue Recipe Combined Estrogen and Progesterone: a Clinical Research JIN Zhi-chun, HUANG Xiao-tao, YANG Ya-qin, WANG Lu, HE Dan-juan, and LIU Wen-jing Department of Integrative Medicine, Hubei Province Hospital of Maternal and Children Health Care, Wuhan (430070), China

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy of Bushen Huoxue Recipe (BHR) combined estrogen and progesterone in treating premature ovarian failure (POF), and to explore an effective treatment program of POF by integrative medicine. **Methods** Totally 265 POF patients were randomly assigned to 3 groups, i.e., Group I (86 cases, treated by BHR), Group II (88 cases, treated by conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate), and Group III (91 cases, treated by BHR + conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate). The therapeutic course for each group was 6 months. The main symptoms (including menstrual cycle, hectic fever, night sweat, vaginal dryness, and low libido), laboratory indices [including follicle stimulating hormone (FSH), luteotropic hormone (LH), estradiol (E_2), and inhibin B (INH-B)], B-ultrasound indicators (including endometrial thickness, ovarian volume, and antral follicle count), and adverse reactions were observed in the three groups at the end of treatment and 6 months after treatment. **Results** Compared with before treatment, the main symptoms, laboratory indices, and B-ultrasound indicators were statistically improved in the three groups at the end of treatment and 6 months after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Better effects were obtained in Group III in improving symptoms of the menstrual cycle, vaginal dryness, and low libido, lowering levels of FSH and LH, elevating levels of E_2 and INH-B, and ameliorating the endometrial thickness, the ovarian volume, and the antral follicle count ($P < 0.05$, $P < 0.01$). No obvious adverse reaction occurred in the three groups. **Conclusion** BHR combined estrogen and progesterone showed better clinical efficacy than use of BHR or estrogen/progesterone alone, indicating it was an effective treatment program for POF.

基金项目:湖北省科技攻关项目(No. 2006AA301B63);湖北省卫生厅科研项目(No. 2008Z-Y26)

作者单位:湖北省妇幼保健院中西医结合科(武汉 430070)

通讯作者:金志春, Tel: 027-87889320, E-mail: jzc88@163.com

KEYWORDS premature ovarian failure; Bushen Huoxue Recipe; estrogen; progesterone

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是指女性在 40 岁前卵巢功能提前衰退, 出现以闭经、不孕、低雌激素、高促性腺激素为特征的一种疾病。其发病率在闭经人群中为 2% ~ 10%, 近年来呈上升趋势, 病因与自身免疫损伤、遗传、代谢异常、医源性卵巢损伤和卵巢感染等多种因素有关^[1-3]。目前尚无比较有效的治疗方法, 西医主要采用雌孕激素治疗^[4]。笔者自 2008 年 1 月—2011 年 9 月进行了补肾活血方联合雌孕激素治疗 POF 的临床观察, 旨在探索中西医结合治疗 POF 的有效方法, 现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 参照《中华妇产科学》^[5]、《不孕与不育》^[6] 和《实用不孕不育诊断与治疗技术》^[7] 拟定: (1) 年龄 < 40 岁; (2) 闭经 > 3 个月; (3) 至少 2 次检查卵泡刺激素 (FSH) > 40 U/L、雌二醇 (E₂) < 20 pg/mL, 2 次检查间隔 ≥ 2 个月。

2 纳入标准 (1) 符合诊断标准; (2) 年龄 20 ~ 40 周岁; (3) 签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 卵巢不敏感综合征、性腺发育不全等疾病; (2) 合并糖尿病, 甲状腺疾病, 心、肝、肾和脑疾病, 精神神经疾病, 遗传代谢性疾病, 自身免疫性疾病, 血液系统疾病以及恶性肿瘤等; (3) 依从性差者。

4 临床资料 按照 PEMS 3.1 “统计设计—完全随机多组设计” 提供的随机分组方法, 在研究开始前获得随机分组号, 对符合研究标准的病例按顺序进行分组。本研究共有合格病例 265 例, 其中, I 组 86 例, 平均年龄 (33.25 ± 3.11) 岁, 停经时间 (147.99 ± 21.85) 天; II 组 88 例, 平均年龄 (34.11 ± 3.31) 岁, 停经时间 (148.11 ± 21.89) 天; III 组 91 例, 平均年龄 (33.32 ± 3.22) 岁, 停经时间 (148.22 ± 22.12) 天; I、II、III 组潮热分别为 54、58、62 例, 盗汗分别为 51、52、59 例, 阴道干涩分别为 44、47、51 例, 性欲低下分别为 75、76、80 例。3 组病例年龄、主要症状、实验室检测指标 [FSH、黄体生成素 (LH)、E₂、抑制素 B (INH-B)] 及 B 超检查指标 (子宫内膜厚度、双侧卵巢体积和双侧窦卵泡数) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

5 治疗方法 I 组口服补肾活血方, 由熟地 15 g 菟丝子 15 g 鹿角胶 15 g 女贞子 15 g 补骨脂 10 g 山萸肉 10 g 白芍 10 g 当归 10 g 川

芎 10 g 桃仁 10 g 红花 10 g 组成, 煎药室煎制封装, 每天 1 剂, 煎成 200 mL 药液, 早、晚分服, 经期停服 5 天。II 组口服雌孕激素, 即结合雌激素片 (0.625 mg/片, 惠氏制药公司) 月经周期第 5 天开始, 每天 2 片, 晚睡前服, 连服 21 天, 最后 7 天每天加服醋酸甲羟孕酮片 (2 mg/片, 浙江仙居制药公司) 5 片。III 组口服补肾活血方和雌孕激素, 即 I 组药和 II 组药, 方法、用量同前两组。3 组均在接诊程序完成后开始用药。3 组疗程均为 6 个月。

6 疗效判断 参照《中华妇产科学》^[5] 和《中药新药临床研究指导原则》^[8] 拟定: 临床治愈: 治疗结束后 6 个月时月经来潮至少 3 次, 潮热、盗汗、阴道干涩和性欲低下等主要症状消失, 实验室指标 (FSH、LH、E₂、INH-B) 基本恢复正常; 有效: 治疗结束后 6 个月时月经来潮至少 2 次, 主要症状消失或减轻, 实验室指标有所改善; 无效: 治疗结束后 6 个月时月经未来潮, 或主要症状依然存在, 实验室指标无改善。

7 观察指标及检测方法 (1) 治疗前、治疗结束时和结束后 6 个月时, 主要症状 (月经周期、潮热、盗汗、阴道干涩和性欲低下) 改善情况; (2) 血清 FSH、LH、E₂ 和 INH-B 检测, 采用 ELISA 法, 试剂盒由 Groundwork Biotechnology Diagnosticate 提供, 按照试剂盒提供的检测方法检测; (3) 超声检测子宫内膜厚度、双侧卵巢体积和窦卵泡数; (4) 不良反应。

8 统计学方法 采用 PEMS 3.1 进行统计分析。分类计数资料用 χ^2 检验, 等级计数资料用 Ridit 分析, 计量资料用 SNK-q 检验 (Student-Newman-Keuls 法), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 3 组治疗后疗效比较 I 组临床治愈 60 例 (69.77%), 有效 20 例 (23.26%), 无效 6 例 (6.98%); II 组分别为 61 例 (69.32%)、20 例 (22.73%)、7 例 (7.95%); III 组分别为 79 例 (86.81%)、10 例 (10.99%)、2 例 (2.20%); 与 III 组比较, I、II 组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 I 组与 II 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果表明, 3 种疗法均有一定的治疗 POF 作用, 但补肾活血方联合雌孕激素疗效优于补肾活血方或雌孕激素。

2 3 组治疗前后月经周期情况比较 (表 1) 与治疗前比较, 3 组治疗结束时及治疗后 6 个月时月经周期改善差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗结束

时,与 I 组比较,Ⅱ、Ⅲ组差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗后 6 个月时,Ⅲ组与 I、Ⅱ组比较,差异亦有统计学意义($P < 0.01$),表明 3 种疗法于治疗结束时和治疗后 6 个月时均有一定的改善月经周期作用,但补肾活血方联合雌孕激素作用优于补肾活血方或雌孕激素。

表 1 3 组治疗前后月经周期情况比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前停经时间	月经周期	
			治疗结束时	治疗后 6 个月时
I	86	147.99 $\pm$ 21.85	43.45 $\pm$ 10.78 *	45.67 $\pm$ 12.12 *
Ⅱ	88	148.11 $\pm$ 21.89	30.43 $\pm$ 4.22 * Δ	44.65 $\pm$ 14.54 *
Ⅲ	91	148.22 $\pm$ 22.12	30.11 $\pm$ 4.13 * Δ	35.72 $\pm$ 6.35 * $\Delta\Delta$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与 I 组同期比较, $\Delta P < 0.01$;与Ⅱ组同期比较, $\Delta P < 0.01$

2 3 组治疗前后潮热、盗汗、阴道干涩和性欲低下改善情况比较(表 2) 与治疗前比较,治疗结束时 3 组潮热、盗汗、阴道干涩和性欲低下均有明显改善($P < 0.01$);治疗结束时和治疗后 6 个月时,阴道干涩、性欲低下Ⅲ组与 I 组、Ⅱ组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明改善阴道干涩和性欲低下症状

表 2 3 组治疗前后主要症状改善情况比较 [例(%)]

组别	例数	时间	潮热	盗汗	阴道干涩	性欲低下
I	86	治疗前	54(62.79)	51(59.30)	44(51.16)	75(87.21)
		治疗结束时	0 *	0 *	12(13.95) *	41(47.67) *
		治后 6 个月时	4(4.65) *	4(4.65) *	15(17.44) *	46(53.49) *
Ⅱ	88	治疗前	58(65.91)	52(59.09)	47(53.41)	76(86.36)
		治疗结束时	0 *	0 *	13(14.77) *	40(45.45) *
		治后 6 个月时	5(5.68) *	5(5.68) *	16(18.18) *	47(53.41) *
Ⅲ	91	治疗前	62(68.13)	59(64.84)	51(56.04)	80(87.91)
		治疗结束时	0 *	0 *	2(2.20) * $\Delta\Delta$	25(27.47) * $\Delta\Delta$
		治后 6 个月时	2(2.20) *	2(2.20) *	5(5.49) * $\Delta\Delta$	30(32.97) * $\Delta\Delta$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与 I 组同期比较, $\Delta P < 0.05$;与Ⅱ组同期比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 3 组治疗前后 FSH、LH、E₂ 及 INH-B 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E ₂ (pg/mL)	INH-B (pg/mL)
I	86	治疗前	72.87 $\pm$ 10.30	45.43 $\pm$ 7.40	14.11 $\pm$ 2.67	20.10 $\pm$ 6.10
		治疗结束时	20.12 $\pm$ 4.21 *	15.32 $\pm$ 2.10 *	33.55 $\pm$ 3.76 *	34.23 $\pm$ 5.34 *
		治后 6 个月时	21.45 $\pm$ 4.33 *	16.11 $\pm$ 2.22 *	30.10 $\pm$ 2.81 *	31.18 $\pm$ 4.78 *
Ⅱ	88	治疗前	72.25 $\pm$ 11.70	44.57 $\pm$ 6.41	14.10 $\pm$ 2.21	21.02 $\pm$ 5.91
		治疗结束时	18.56 $\pm$ 5.22 * Δ	14.11 $\pm$ 2.34 * $\Delta\Delta$	35.55 $\pm$ 3.87 * $\Delta\Delta$	37.10 $\pm$ 6.10 * $\Delta\Delta$
		治后 6 个月时	24.46 $\pm$ 6.35 * $\Delta\Delta$	16.98 $\pm$ 2.56 * Δ	28.22 $\pm$ 3.21 * $\Delta\Delta$	33.14 $\pm$ 4.54 * Δ
Ⅲ	91	治疗前	70.08 $\pm$ 10.70	43.65 $\pm$ 6.32	14.14 $\pm$ 2.10	20.89 $\pm$ 5.31
		治疗结束时	16.53 $\pm$ 4.56 * $\Delta\Delta\Delta$	12.21 $\pm$ 2.03 * $\Delta\Delta$	37.10 $\pm$ 2.98 * $\Delta\Delta\Delta$	39.89 $\pm$ 7.05 * $\Delta\Delta\Delta$
		治后 6 个月时	18.76 $\pm$ 4.22 * $\Delta\Delta\Delta$	13.25 $\pm$ 2.14 * $\Delta\Delta\Delta$	34.59 $\pm$ 4.78 * $\Delta\Delta\Delta$	36.54 $\pm$ 5.45 * $\Delta\Delta\Delta$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与 I 组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与Ⅱ组同期比较, $\Delta P < 0.01$

补肾活血方联合雌孕激素治疗优于单纯补肾活血方或雌孕激素。

3 3 组治疗前后 FSH、LH、E₂ 及 INH-B 检测结果比较(表 3) 3 组治疗结束时及治疗后 6 个月时,与治疗前比较,FSH、LH、E₂ 及 INH-B 均有改善,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与 I 组比较,Ⅱ、Ⅲ组 FSH、LH、E₂ 及 INH-B 改善程度大于 I 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),与Ⅱ组比较,Ⅲ组 FSH、LH、E₂ 及 INH-B 改善程度更大,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

4 3 组治疗前后超声检查指标比较(表 4) 与治疗前比较,3 组治疗结束时及治疗后 6 个月时超声检查子宫内膜厚度、卵巢体积和窦卵泡数改善差异均有统计学意义($P < 0.01$);Ⅲ组的改善程度与 I 组、Ⅱ组比较,差异亦有统计学意义($P < 0.01$)。表明 3 组疗法均有一定的改善子宫内膜厚度、卵巢体积和窦卵泡数作用,但补肾活血方联合雌孕激素疗效优于补肾活血方或雌孕激素。

5 不良反应 3 组均未见明显不良反应,肝、肾功能指标在正常范围。

表 4 3 组治疗前后超声检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	子宫内膜厚度(mm)	卵巢体积(cm^3)	窦卵泡数(个)
I	86	治疗前	3.1±0.5	2.41±0.45	1.11±0.42
		治疗结束时	7.5±0.6*	3.68±0.67*	1.89±0.65*
		治疗后 6 个月时	6.9±0.5*	3.44±0.57*	1.68±0.62*
II	88	治疗前	3.2±0.6	2.46±0.42	1.14±0.45
		治疗结束时	7.6±0.7*	3.59±0.59*	1.87±0.66*
		治疗后 6 个月时	6.8±0.7*	3.37±0.40*	1.65±0.55*
III	91	治疗前	3.2±0.6	2.43±0.44	1.12±0.44
		治疗结束时	7.9±0.6* $\Delta\Delta$	4.12±0.77* $\Delta\Delta$	2.31±0.67* $\Delta\Delta$
		治疗后 6 个月时	7.2±0.6* $\Delta\Delta$	3.98±0.65* $\Delta\Delta$	2.14±0.55* $\Delta\Delta$

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与 I 组同期比较, $\Delta P<0.01$;与 II 组同期比较, $\Delta P<0.01$

讨 论

POF 是由多种原因引起卵巢储备卵泡大量消耗所致,与 FSH、LH、雌激素(以 E_2 为代表)和 INH-B 有密切关系。在 POF 发生、发展过程中,卵巢储备卵泡大量消耗,分泌雌激素减少,对垂体反馈抑制作用减弱,FSH 分泌增加并加速卵巢储备卵泡消耗;LH 上升机制与 FSH 相似;INH-B 由初级和次级卵泡产生,卵泡大量消耗导致分泌 INH-B 降低,对 FSH 抑制作用减退,FSH 分泌增高;卵巢储备卵泡和窦卵泡极度减少或耗竭,卵巢向萎缩性改变发展;同时由于雌激素显著降低,子宫内膜发育不良^[9,10]。

目前,西医治疗 POF 主要采用雌孕激素替代疗法,通过补充雌激素不足,增加雌激素水平,抑制过高 FSH 水平,减少对卵巢残留卵泡的消耗,同时雌孕激素合用可维持周期性月经,改善雌激素不足症状^[4,11]。且实验研究表明,中医药对 POF 有一定的防治作用^[12,13]。

POF 属中医学“经水早断”,因肾气衰,肾精弱,任脉不通,冲脉不盛,而经断不行。治当补益肾气,填补肾精,养血调冲,通行任脉,即补肾养血,活血通经。补肾活血方中,熟地滋肝肾,生精血;菟丝子平补肾阴阳,善治肾气不足,两药相配,补肾气,滋肝肾,生精血,益肾之阴阳,共为君药;山萸肉补肾气,添精髓;鹿角胶补肝肾,益精血;补骨脂补肾阳,益元气;女贞子滋补肝肾,益阴培本,以上四药补肝肾,助君药而为臣;白芍滋阴柔肝,养血调经;当归善补血养血,活血调经;川芎行气活血;桃仁活血祛瘀;红花活血通经,以上五药或养血或行血而调经,共为佐使药。熟地、当归、川芎和白芍为四物汤,是补血基础方,与桃仁、红花相伍名桃红四物汤,为养血活血基础方,与补肾药相伍,精血同补,补而不滞。全方补肾与和血诸药相伍,具有补肾气、填肾精、滋阴血、调冲任和通血脉作用。

参 考 文 献

[1] Luborsky JL, Thirupathi P, Rivnay B, et al. Evi-

dence for different aetiologies of low estradiol response to FSH: age-related accelerated luteinization of follicles or presence of ovarian antibodies [J]. Hum Reprod, 2002, 17(1): 2641-2649.

[2] Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, et al. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology [J]. Human Reprod Update, 2004, 10(2): 163-175.

[3] Gobert B, Olivet-Reynaud C, Dalbon P, et al. An immunoreactive peptide of the FSH involved in autoimmune infertility [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 28(9): 819-824.

[4] 李继俊主编.妇产科内分泌治疗学[M].北京:人民军医出版社,2012:269.

[5] 曹泽毅主编.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:2138-2139.

[6] 罗丽兰主编.不孕与不育[M].北京:人民卫生出版社,1998:375-377.

[7] 金志春主编.实用不孕不育诊断与治疗技术[M].武汉:湖北科学技术出版社,2009:222-226.

[8] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].(第一辑).1993:241.

[9] Chand AL, Harrison CA, Shelling AN. Inhibin and premature ovarian failure [J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(1): 39-50.

[10] Rebar RW. Premature ovarian failure [J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(6): 1355-1363.

[11] Tommaso F, William W. Hurd, 主编.乔杰主译.临床生殖医学与手术[M].北京:人民军医出版社,2012:311-312.

[12] 朱玲,罗颂平,许丽锦,等.左归丸对小鼠自身免疫性卵巢损伤的保护作用[J].中国中西医结合杂志,2005,25(10): 920-924.

[13] 王琳,连方.二至天癸颗粒含药血清对初老小鼠卵巢颗粒细胞分泌功能的影响[J].中国中医药信息杂志,2008,15(12): 47-48.

(收稿:2012-09-12 修回:2013-01-08)