补肾调经方配合激素替代疗法治疗卵巢早衰患者的临床观察

徐碧红[1]　李茂清[2]　骆宇戟[3]

摘要　目的　观察补肾调经方配合激素替代疗法(HRT)治疗卵巢早衰(POF)的临床疗效。**方法**　将 72 例 POF 患者采取随机数字表法分成 3 组,中药组(24 例)给予补肾调经方治疗,西药组(24 例)给予激素替代治疗,中西药组(24 例)给予补肾调经方配合 HRT 治疗,治疗 3 个疗程,治疗结束后随访 3 个月。比较 3 组治疗前、治疗结束时、停药 3 个月的疗效、临床症状积分和血清性激素水平[卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)]。**结果**　(1)中西药组总有效率优于中药组、西药组($P<0.05$);(2)治疗结束时 3 组症状积分较治疗前降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);停药 3 个月西药组症状积分高于治疗结束时($P<0.05$),中药组、中西药组症状积分变化差异无统计学意义($P>0.05$);(3)治疗结束时 3 组血清 E_2 升高($P<0.01$),FSH、LH 下降($P<0.01$),以中西药组、西药组改善更显著($P<0.05$,$P<0.01$);停药 3 个月后西药组血清 E_2 下降, FSH、LH 升高,与中药组、中西药组比较,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$),而中药组与中西药组比较,血 E_2、FSH、LH 变化差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　补肾调经方配合 HRT 治疗 POF 能明显地改善患者的临床症状、月经情况及血清性激素水平,且复发率低,不良反应少。

关键词　卵巢早衰;补肾调经方;激素替代疗法

Treatment of Premature Ovarian Failure Patients by Bushen Tiaojing Recipe Combined Hormone Replacement Therapy: a Clinical Observation

XU Bi-hong[1], LI Mao-qing[2], and LUO Yu-ji[3]　*1 Department of Obstetrics, Wuyi Chinese Medical Hospital of Jiangmen City, Guangdong (529031), China; 2 Institute of Tropical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510045), China; 3 Department of Surgery, Wuyi Chinese Medical Hospital of Jiangmen City, Guangdong (529031), China*

ABSTRACT　Objective　To observe the clinical effect on treatment of premature ovarian failure (POF) patients by Bushen Tiaojing Recipe (BTR) and hormone replacement therapy (HRT). Methods　Totally 72 POF patients were randomly assigned to three groups by random digit table, i.e., the Chinese medicine group, the Western medicine group, and the integrative medicine group, 24 in each group. Those in the Chinese medicine group took BTR. Those in the Western medicine group were treated by HRT. Those in the integrative medicine group were treated by BTR + HRT. All were treated for three courses and followed-up for 3 months after treatment. The clinical efficacy, integrals of clinical symptoms, and serum sex hormones levels [follicular stimulating hormone (FSH), estradiol (E_2), luteinizing hormone (LH)] were compared among the three groups before treatment, at the end of treatment, and 3 months after withdrawal. Results　(1) The total effective rate was better in the integrative medicine group than in the Chinese medicine group and the Western medicine group ($P<0.05$). (2) At the end of treatment, the integrals of clinical symptoms decreased in the 3 groups when compared with before treatment in the same group ($P<0.05$, $P<0.01$). The integrals of clinical symptoms were higher at 3 months after withdrawal than at the end of treatment in the Western medicine group ($P<0.05$). But there was no

基金项目:广东省江门市卫生局课题资助项目(No. 12A056)

作者单位:1.广东省江门市五邑中医院产科(广东 529031);2.广州中医药大学热带医学研究所(广州 510045);3.广东省江门市五邑中医院外科(广东 529031)

通讯作者:李茂清,Tel:0750-3509897,E-mail:xbh0750@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.10.1332

中国中西医结合杂志

statistical difference in changes of integrals between the Chinese medicine group and the integrative medicine group ($P>0.05$). (3) By the end of treatment serum E_2 increased ($P<0.01$), FSH and LH decreased ($P<0.01$) in the three groups, more significantly in the integrative medicine group and the Western medicine group ($P<0.05$, $P<0.01$). At 3 months after withdrawal serum E_2 decreased, FSH and LH increased in the Western medicine group, showing statistical difference when compared with the other two groups ($P<0.05$, $P<0.01$). There was no statistical difference in changes of serum E_2, FSH, or LH between the Chinese medicine group and the integrative medicine group ($P>0.05$). Conclusions BTR combined HRT had significant effect on treatment of POF, could significantly improve patients' clinical symptoms, menstrual states, and serum sex hormones levels. It had lower recurrence rate. Patients suffered from less adverse reactions.

KEYWORDS premature ovarian failure; Bushen Tiaojing Recipe; hormone replacement therapy

卵巢早衰(premature ovary failure,POF)是指妇女在40岁前由于卵巢功能衰退出现以闭经、不孕、雌激素缺乏和促性腺激素水平升高为特征的疾病[1]。有研究报道[2],在激素替代疗法(hormone replacement therapy,HRT)的基础上加用中药治疗POF,能发挥两者优势,改善患者临床症状,加快卵巢功能的恢复。为此,笔者医院自2010年11月—2012年10月运用补肾调经汤配合HRT治疗肾虚型的POF患者,取得较好的疗效,现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断参照《妇产科学》[3]POF的诊断标准,即:(1)临床表现:40岁以前出现3个月以上的闭经,多伴有围绝经期综合征症状;(2)激素水平测定:卵泡刺激素(FSH)>40 U/L,雌二醇(E_2)<73.2 pmol/L,黄体生成素(LH)正常或升高。中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》[4]属肾阳虚证型:40岁前绝经,月经稀少至经闭或突然停经,腰膝酸软,潮热出汗,或畏寒怕冷,伴头晕耳鸣,失眠多梦,性欲减退,阴道干涩、舌淡,苔薄,脉沉细。

2 纳入标准 (1)符合西医诊断标准及中医肾阳虚证辨证;(2)年龄20~39岁;(3)经本人或其家属同意并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)排除双侧卵巢切除、卵巢功能障碍、卵巢不敏感综合征、性腺发育不全及妇科器质性病变等;(2)非POF引起的闭经患者;(3)合并有严重心血管,肝、肾和造血系统等疾病;(4)治疗前3个月有服药治疗。

4 一般资料 72例均为2010年11月—2012年10月广东省江门市五邑中医院患者,符合纳入标准。采用随机数字表法分为3组,中药组24例,年龄25~38岁,平均(31.8±3.6)岁;初潮年龄12~17岁,平均(13.9±2.5)岁;病程0.6~2.5年,平均(1.5±0.4)年;有分娩史18例,原发不孕6例。西药组24例,年龄24~39岁,平均(31.6±3.7)岁;初潮年龄12~16岁,平均(14.2±2.3)岁;病程0.7~2.4年,平均(1.6±0.5)年;有分娩史19例,原发不孕5例。中西药组24例,年龄23~39岁,平均(32.1±3.8)岁;初潮年龄12~16岁,平均(14.1±2.4)岁;病程0.5~2.7年,平均(1.7±0.5)年;有分娩史17例,原发不孕7例。3组病例基本情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 治疗方法 中药组:给予服用补肾调经方,药物组成:熟地20 g 淮山药15 g 山茱萸10 g 枸杞子15 g 菟丝子15 g 黄精15 g 当归10 g 川牛膝15 g 益母草15 g 泽兰10 g 甘草3 g。随症加减:畏寒肢冷者,加肉桂6 g,紫河车10 g,仙茅6 g,仙灵脾10 g;夜尿频数者,加金樱子10 g,覆盆子10 g;心烦、多梦者,加柏子仁12 g,酸枣仁10 g,夜交藤10 g,合欢皮12 g等。每天1剂,水煎分2次服,经期停服。28天为1个疗程,共3个疗程。西药组:给予HRT治疗,口服结合雌激素(倍美力,0.625 mg/片,惠氏制药有限公司),每次1片,每天1次,连服21天;后5天加服安宫黄体酮片(醋酸甲羟孕酮片,2 mg/片,仙琚制药股份有限公司),每次5片,每天1次。28天为1个疗程,共3个疗程。中西药组:补肾调经汤加HRT治疗,用量、用法、疗程分别同中、西药组。28天为1个疗程,共3个疗程。

全部病例治疗前均行血、尿、便常规,肝、肾功能和性激素测定(E_2、FSH、LH),B超(子宫附件、乳腺),心电图,胸透等检查,治疗结束时、停药3个月复查。在上述3个时间点采取改良Kupperman评分法[5]对临床症状进行评分。

6 观察项目及检测方法

6.1　临床疗效　参照《中医病证诊断疗效标准》[6]中相关标准评定。治愈:治疗后月经来潮,维持 3 个周期以上正常行经,临床症状(腰膝酸软,潮热出汗,或畏寒怕冷,伴头晕耳鸣,失眠多梦,性欲减退,阴道干涩等)消失;好转:治疗后月经恢复来潮,但月经周期未正常,临床症状减轻;无效:治疗后月经未见来潮或临床症状无变化。

6.2　临床症状积分　结合改良 Kupperman 评分法[5]进行评分:包括潮热出汗、感觉异常、失眠、易激动、抑郁、眩晕、疲乏、骨关节肌肉痛、头痛、心悸、皮肤蚁行感、性交痛、泌尿系症状共 13 项,其中潮热出汗为 4 分,感觉异常、失眠、易激动、泌尿系症状、性交痛为 2 分,其余皆为 1 分。

6.3　血清性激素水平　全部患者分别于治疗前、治疗结束时、停药 3 个月进行血清性激素检查(E_2、FSH、LH),采用化学发光方法测定。

6.4　不良反应　检测血、尿、便常规,肝、肾功能,行 B 超检查了解子宫内膜、乳腺情况和药物不良反应事件。

7　统计学方法　采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较 3 组连续变量整体差异采用 K 个样本非参数检验 *Kruskal-Wallis* 法,整体内组间两两比较采用 *Dunnett's t3* 法,单组前后比较采用非参数配对检验 *Wilcoxon* 法,计数等级资料采用多个独立样本非参数检验 *Kruskal-Wallis* 法,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1　3 组临床症状积分比较(表 1)　3 组治疗前的临床症状积分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗结束时 3 组症状积分较治疗前降低($P<0.05$,$P<0.01$),与西药组比较,中药组、中西药组降低更显著($P<0.01$)。停药 3 个月西药组症状积分高于治疗结束时($P<0.05$);中药组、中西药组症状积分稍升高,但与治疗结束时比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与西药组同期比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1　3 组临床症状积分比较　(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	临床症状积分		
		治疗前	治疗结束时	停药 3 个月
中药	24	15.1±3.9	8.1±2.3**▲	8.3±2.8**▲
西药	24	14.8±4.1	11.9±3.5*	13.2±3.7△
中西药	24	15.2±4.2	7.9±2.4**▲	8.2±2.9**▲

注:与本组治疗前比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与本组治疗结束时比较,△$P<0.05$;与西药组同期比较,▲$P<0.01$

2　3 组临床疗效比较(表 2)　中西药组总有效率优于中药组、西药组($P<0.05$);中药组与西药组总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2　3 组临床疗效比较　[例(%)]

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效率
中药	24	7(29.1)	10(41.7)	7(29.2)	17(70.8)*
西药	24	6(25.0)	10(41.7)	8(33.3)	16(66.7)*
中西药	24	14(58.4)	8(33.3)	2(8.3)	22(91.7)

注:与中西药组比较,*$P<0.05$

3　3 组血清性激素(E_2、FSH、LH)水平比较(表 3)　治疗前 3 组 E_2、FSH、LH 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗结束时 3 组血清 E_2 水平升高,FSH、LH 水平下降(均 $P<0.01$),且西药组 E_2 较中药组改善更显著($P<0.05$);停药 3 个月后西药组血清的 E_2 水平下降,FSH、LH 水平升高,与治疗结束时比较,差异有统计学意义($P<0.01$),与同期中药组、中西药组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$)。

表 3　3 组血清性激素水平比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	E_2(pmol/L)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)
中药	24	治疗前	43.4±4.9	56.9±7.5	37.1±4.9
		治疗结束时	75.4±7.6*▲	30.6±4.9*	29.1±4.3*
		停药 3 个月	71.6±7.2*▲▲	33.1±5.5*▲▲	30.8±3.9*▲
西药	24	治疗前	44.2±4.8	57.1±7.7	36.9±5.2
		治疗结束时	80.1±8.3*	29.8±5.2*	28.2±4.5*
		停药 3 个月	46.7±5.2△	54.4±6.6△	33.3±4.1△
中西药	24	治疗前	43.8±5.0	57.2±7.6	37.0±5.1
		治疗结束时	81.8±8.7*	28.8±4.8*	27.5±3.8*
		停药 3 个月	80.5±7.8*▲▲	29.4±5.3*▲▲	28.3±3.9*▲▲

注:与本组治疗前比较,*$P<0.01$;与本组治疗结束时比较,△$P<0.01$;与西药组同期比较,▲$P<0.05$,▲▲$P<0.01$

4　不良反应　西药组有 3 例患者出现恶心呕吐,2 例头痛,不良反应发生率为 20.8%;中西药组有 1 例患者出现头晕,不良反应发生率为 4.2%。经对症治疗,病情得到缓解,无病例退出研究。

讨　论

POF 是妇科常见的内分泌疾病,发病率为 1% ~ 3%,近年有研究提示该病发病率呈上升趋势,并呈年轻化[7,8],严重影响妇女身心健康。POF 病因和发病机制尚未明确,可能与遗传因素、免疫因素、心理因素和酶的异常等多种因素导致原始卵泡储备过少、耗竭过快或卵巢闭锁有关[9]。目前临床多采用 HRT,可提高体内雌激素水平,恢复衰退的卵泡功能,调整月经,减少心血管疾病及骨质疏松症的发病率,但停药后复发率高,长期使用会增加乳腺癌、子宫内膜癌的危险

性[10]。如何有效地防治 POF,降低其发病率,是当今生殖医学研究的难点之一。

POF 在中医古籍中并无明确记载,根据临床表现,可归于“血枯”、“血隔”、“闭经”、“不孕”等范畴。月经的产生主要与“肾—天癸—冲任—胞宫”生殖轴的功能相关。肾藏精系胞,主生殖,POF 究其病机多为精血不足,阴阳失调,命门火衰所致,临床上以肾阳虚证多见。本研究以补肾助阳、养血调经为治法,自拟补肾调经方治疗本病。方中熟地黄、山茱萸、枸杞子滋肾养肝,菟丝子补益肾气,当归补血调经,仙茅、仙灵脾温补肾阳,山药、茯苓健脾和中,益母草活血调经,甘草调和诸药。综观全方阴阳并补,使肾中阴平阳秘,精血旺盛,冲任得养,经水有源,且补中有泻,经水可自来。现代临床药理研究表明[11,12],熟地黄、山茱萸等能增强免疫、提高促性腺水平、促进下丘脑—垂体—卵巢轴的反馈控制作用;菟丝子能兴奋子宫,具有雌激素样作用;当归具有孕酮分泌作用;仙灵脾、仙茅等温补肾阳、补肾益精、养血活血中药能提高雌激素水平,增加子宫内膜雌激素受体水平等作用。

本观察在前期研究[13]基础上,采用补肾调经方配合 HRT 治疗肾虚型的 POF 患者,结果发现:单纯西药治疗能改善患者血清性激素水平,但停药后难以维持在正常范围;中药能通过整体调节作用,在一定程度上能改善生殖内分泌的作用,停药后不易反复;中西药联合治疗能克服单纯用药的缺点,充分发挥各自的优势,取得较好的临床疗效。结果与文献[14,15]研究相似。

参 考 文 献

[1] 杨鉴冰. 补肾育宫汤配合西药治疗卵巢早衰 22 例[J]. 陕西中医, 2009, 30(7): 773 -774.

[2] 刘丽清,郭树榜,刘雁,等. 中西医结合治疗卵巢早衰 30 例临床观察[J]. 山西中医, 2010, 26(7): 39 -40.

[3] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 7 版.北京:人民卫生出版社, 2008: 321.

[4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 239 -243.

[5] Nevesecastro M,Wren BG. Menopause[M]. New York: The Parthenon Publishing Group, 2002: 49 -140.

[6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994: 66.

[7] 金婧,阮祥燕. 卵巢早衰的病因研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2007, 23(3): 142 -144.

[8] 赵建春,徐萍,宋亚光. 巢衰复元汤治疗卵巢早衰 38 例临床观察[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2006, 13(6): 23 -24.

[9] 孙敏玲. 卵巢早衰 38 例临床分析[J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(4): 552 -555.

[10] 周焰焰. 中西医结合治疗卵巢早衰 30 例疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(1): 84.

[11] 刘娜,王永宏,熊利. 益肾抗衰汤配合克龄蒙治疗肾虚型卵巢早衰的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(3): 49 -51.

[12] 葛盛. 中医对卵巢早衰的认识及防治思考[J]. 中医学报, 2010, 25(2): 306 -307.

[13] 徐碧红,李茂清,于萍,等. 补肾调经汤对卵巢早衰患者性激素的影响[J]. 四川中医, 2011, 30(5): 88 -90.

[14] 叶根英. 中西医结合序贯治疗卵巢早衰 43 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(1): 59 -60.

[15] 曹丽琴,张蔷蓉,叶天真,等. 补肾抗衰汤联合人工周期疗法治疗卵巢早衰临床观察[J]. 中草药, 2008, 39(7): 1067 -1068.

(收稿:2012 -11 -23 修回:2013 -06 -20)

《中国中西医结合杂志》获 2012 年度中国科协精品科技期刊工程

期刊学术质量提升项目资助

为进一步促进中国科协科技期刊创新发展,增强科技期刊核心竞争力,大力培育精品科技期刊,中国科协 2012 年继续实施精品科技期刊工程,主要项目有精品科技期刊培育计划、科技期刊国际推广计划和科技期刊能力发展建设平台项目。

截止到 2012 年 8 月 10 日, 2012 年度中国科协精品科技期刊工程项目评审工作已经结束,共评出精品科技期刊培育计划 77 项,科技期刊国际推广计划 7 项,科技期刊发展能力建设平台 3 项。

《中国中西医结合杂志》获精品科技期刊培育计划资助,资助亚类为期刊学术质量提升项目。以此次资助为契机,本刊将进一步提高学术质量,扩大影响。欢迎广大中医及中西医结合工作者积极给本刊赐稿或组稿,积极参加本刊的审稿工作,共同推进杂志影响力和竞争力的提升,为打造精品科技期刊而继续努力!