

· 临床报道 ·

健脾补肾活血方治疗卵巢早衰脾肾阳虚证疗效观察

滕秀香 李培培

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 指女性 40 岁之前卵巢功能衰退,其特点是原发或继发闭经,伴随血清促卵泡生成激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 水平升高和 E_2 水平降低,伴有不同程度低雌激素症状,如潮热汗出、烦躁易怒、心慌、失眠、性欲低下等。目前其病因尚不明确,遗传学因素^[1-3]、免疫学因素^[4,5]、先天性酶缺陷^[6]、医源性因素^[7,8]、心理因素^[9,10]等是公认的致病因素。实验显示中药具有改善 POF 大鼠性激素水平,改善卵巢组织及延缓衰老的作用^[11-13]。临床研究结果亦证实中医药对 POF 有确切疗效^[14-16]。本研究观察了健脾补肾活血方对 POF 患者中医证候、内分泌的影响,报道如下。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 POF 诊断标准^[17]:女性 40 岁以前出现至少 4 个月以上闭经,并有 2 次或以上血清 $FSH > 40$ IU/L (两次检查间隔 1 个月以上), $E_2 < 20$ pg/mL。脾肾阳虚证辨证标准^[18]:主症:闭经,神疲气短,腰膝酸软;次症:不孕或不育,足跟痛,心悸,失眠,精神萎靡,食欲不振,便溏,面色萎黄或黧黑,耳鸣或听力下降,夜尿多,小便清长,性欲淡漠,阴道干涩。舌象:舌肥淡,舌苔白。脉象:脉细滑或沉细。具有主症及次症 3 项以上,结合舌脉即可诊断。

2 纳入及排除标准 纳入标准:年龄 18 ~ 40 岁;符合 POF 诊断和脾肾阳虚证标准;在日常生活及工作中无长期接触放射线与化学毒物史、无炎症及肿瘤疾病病史;无其他内分泌免疫系统疾病;3 个月内未服用激素类和免疫抑制剂药物史。排除标准:先天性生殖器官发育异常,后天性生殖器官器质性病及损伤所致原发或继发性闭经;多囊卵巢综合征、高泌乳素血症等其他内分泌失常性疾病引起的闭经;对多种药

物过敏或已知对本药成分过敏;合并有心、肝、肾和造血系统严重疾病、精神病。

3 一般资料 63 例均为 2012 年 6 月—2013 年 12 月就诊于首都医科大学附属北京中医医院妇科门诊 POF 脾肾阳虚证患者。尊重患者意愿及心理需求分为治疗组 (42 例) 及对照组 (21 例)。治疗组年龄高于对照组 ($P < 0.05$), 两组其他一般资料比较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	初潮年龄 (岁)	病程 (月)	FSH (mIU/mL)	中医证候 积分(分)
对照	21	28 ± 5 *	13.4 ± 1.1	28 ± 29	88 ± 32	19 ± 9
治疗	42	31 ± 5	13.6 ± 1.3	31 ± 37	85 ± 34	22 ± 10

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

4 治疗方法 治疗组予健脾补肾活血方 (组成:太子参 15 g 菟丝子 15 g 熟地黄 10 g 炒白术 10 g 茯苓 10 g 蛇床子 3 g 女贞子 15 g 旱莲草 15 g 杜仲 10 g 黄精 10 g 红花 5 g 当归 10 g)。症见舌苔白腻、周身困重脾虚湿阻者,酌加冬瓜皮、砂仁、泽兰;兼见胸闷、烦躁、口苦脾虚肝郁者,酌加郁金、月季花、酒炒白芍。首都医科大学附属北京中医医院药剂室代煎,水煎服,每日 1 剂,分 2 次口服,连续 21 日,停药 5 日后续服。对照组予补佳乐、黄体酮胶丸治疗。补佳乐 1 mg, 1 次/日,连续 21 日,最后 10 日加黄体酮胶丸 200 mg, 1 次/日,月经第 5 日或停药第 5 日重复用药。两组 3 个月用药周期为 1 个疗程,连续 2 个疗程。

5 观察指标及方法

5.1 综合疗效判定 参照文献^[19]。痊愈:治疗结束后,妊娠或定期有月经来潮、基础体温呈双相或不典型双相;中医症状消失,中医证候疗效指数 $\geq 90\%$;FSH 值降至正常范围。显效:治疗结束后,间断有月经来潮或闭经;中医症状明显减轻,中医证候疗效指数 60% ~ 89%;FSH 10 ~ 40 mIU/mL。有效:治疗结束后,偶有月经或闭经;中医症状减轻,中医证候疗效指数 30% ~ 59%;FSH ≥ 40 mIU/mL,但较治疗前有明显下降趋势。无效:治疗结束后,仍闭经;中医症

基金项目:首都临床特色应用研究项目 (No: Z131107002213138)

作者单位:首都医科大学附属北京中医医院妇科 (北京 100010)

通讯作者:滕秀香, Tel: 010 - 52176913, E-mail: tengxx @

126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 01. 0119

状无减轻或加重,中医证候疗效指数 $\leq 30\%$;FSH 值无变化甚或升高。

5.2 中医证候积分及疗效判定 采用中医证候疗效指数判定疗效^[19],中医证候疗效指数计算以尼莫地平法计算。中医证候疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。主症:闭经、神疲气短、腰膝酸软;次症:夜尿频、耳鸣、足跟痛、失眠多梦、精神萎靡、便溏、脘腹胀满、健忘、面色萎黄或黧黑、阴道干涩。痊愈:治疗后各中医症状消失,中医证候疗效指数 $\geq 90\%$;显效:治疗后各中医症状明显减轻,中医证候疗效指数 $60\% \sim 89\%$;有效:治疗后各中医症状减轻,中医证候疗效指数 $30\% \sim 59\%$;无效:治疗后各中医症状无减轻或加重,中医证候疗效指数 $\leq 30\%$ 。

5.3 理化指标及 FSH 疗效判定 采用化学发光法检测治疗前后 FSH、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、 E_2 。以 FSH 值为疗效判定指标。参照文献[19],痊愈:FSH < 10 mIU/mL;显效:10 $\leq$ FSH < 40 mIU/mL;有效:FSH ≥ 40 mIU/mL,但较治疗前有下降趋势;无效:FSH 无变化或升高。

5.4 B 超检查 治疗前后采用 B 超检测子宫,计算子宫三径之和。

5.5 安全性指标 分别于初诊首日、治疗 3、6 个月后 1 周检测 1 次 ALT、AST、GGT、BUN、Cr。

6 统计学方法 全部病例资料采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述。两组间等级资料采用 Mann-Whitney U 检验。组内比较正态分布采用配对 t 检验,非正态分布采用配对秩和检验,差值服从正态分布采用独立样本 t 检验,不服从正态分布采用 Wilcoxon 符号秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组综合疗效比较(表 2) 治疗组有效率高 于对照组($Z = -1.99, P = 0.047$)。两组愈显率比 较,差异无统计学意义($Z = -1.498, P = 0.134$)。

表 2 两组疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	愈显	有效
对照	21	1(4.8)	3(14.3)	4(19.0)	13(61.9)	4(19.0)	8(38.1)
治疗	42	4(9.5)	12(28.6)	16(38.1)	10(23.8)	16(38.1)	32(76.2)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2 两组中医证候积分及疗效比较(表 3、4) 治 疗组 16 例月经恢复,对照组 19 例月经恢复。与本组

治疗前比较,治疗组治疗后中医证候积分降低 ($t = 6.88, P = 0.000$),对照组中医证候积分差异无 统计学意义($t = 1.887, P = 0.074$)。治疗组治疗前 后中医证候积分差值高于对照组($t = 2.278, P = 0.026$)。治疗组中医证候有效率高 于对照组($Z = -2.204, P = 0.028$)。

表 3 两组治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
对照	21	19 ± 9	15 ± 11	3 ± 9
治疗	42	22 ± 10	12 $\pm 9^*$	9 $\pm 8^\Delta$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较, $^\Delta P < 0.05$

表 4 两组中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效
对照	21	1(4.8)	3(14.3)	5(23.8)	12(57.1)	9(42.9)
治疗	42	5(11.9)	12(28.6)	13(31.0)	12(28.6)	30(71.4)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 两组 FSH 及疗效比较(表 5、6) 与本组治疗 前比较,治疗组治疗后 FSH 降低($P < 0.01$),对照组 FSH 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗前后 FSH 差值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 组 FSH 有效率高 于对照组($P < 0.05$)。

表 5 两组治疗前后 FSH 比较 (mIU/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
对照	21	88 ± 32	77 ± 37	10 ± 43
治疗	42	85 ± 34	53 $\pm 38^*$	31 ± 42

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

表 6 两组 FSH 疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效
对照	21	1(4.76)	3(14.3)	6(28.6)	11(52.4)	10(47.6)
治疗	42	3(7.1)	16(38.1)	14(33.3)	9(21.4)	33(78.5)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

4 两组治疗前后 LH、 E_2 及子宫三径之和比较 (表 7、8) 与本组治疗前比较,治疗组治疗后 LH 降 低, E_2 升高($P < 0.01$)。对照组治疗前后各指标比 较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 7 两组治疗前后 LH、 E_2 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	LH (mIU/mL)	E_2 (pg/mL)
对照	21	治疗前	39 ± 13	14 ± 8
		治疗后	33 ± 18	35 ± 61
		差值	5 ± 20	21 ± 63
治疗	42	治疗前	38 ± 14	28 ± 27
		治疗后	24 $\pm 16^*$	62 $\pm 65^*$
		差值	13 ± 17	33 ± 66

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

表 8 两组治疗前后子宫三径之和比较 (cm, $\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	治疗前	治疗后
对照	16	10 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1
治疗	37	10 $\pm$ 1	10 $\pm$ 2

5 安全性指标 两组治疗前肝肾功能均正常。对照组治疗后 1 例 ACT 58 U/L,1 周后复查降至正常水平(32 U/L)。其余患者治疗后肝肾功能均正常。

讨 论

现代诸医家认为,肾阴不足是 POF 主要病机^[20,21],首都国医名师柴松岩亦认为,肾虚是 POF 的病理根源^[22,23]。本研究基于前期 POF 中医证候研究,提出 POF“病位在脾肾,或可因脾虚损而及肾”观点^[24,25]。以往 POF 辨证病位多在肾、肝二脏,较少重视脾脏。而临床发现尚有部分患者,辨其症、舌、脉,病位不仅在肾,亦关乎于脾,存脾肾阳虚之象,可辨证为脾肾阳虚证。脾为后天之本,气血生化之源。脾虚健运失常,气血生化不足,致冲任亏虚;脾阳不振,运化失职,致水湿流注下焦,壅滞冲任胞宫;肾阳虚衰,上不能温煦脾土加重脾阳之虚,下不能温煦胞宫致胞宫虚寒。故脾肾阳虚是 POF 发病的病理基础之一。《万氏妇人科》曰:“妇人女子,闭经不行,其候有三:乃脾胃损,饮食减少,气耗血枯而不行”^[26],意即思虑伤脾或饮食不节伤脾,导致生化之源不足,精亏血少,冲任失养,故月水先闭,亦讲明“脾”在 POF 发病中的作用。目前,FSH 是评价卵巢功能衰竭程度较为公认的客观指标^[27,28]。本研究结果提示,以健脾补肾活血方治疗 POF 脾肾阳虚证,除改善中医证候,还可降低患者血清 FSH。

本研究采用健脾补肾活血方,源于中药经典方剂“毓麟珠”(张景岳《景岳全书·妇人规·子嗣类》)。原方由“八珍汤”加鹿角霜、菟丝子、杜仲、川椒组成。张氏在学术思想上重脾、肾,提出:“调经种子之法,亦惟以填补命门,顾借阳气为之主,然精血之都在命门,而精血之源又在二阳心脾之间”。方中以“四物汤”补血活血;以“四君子汤”健脾益气助生血;加菟丝子、杜仲、鹿角霜、川椒,温肝肾,填精血,调冲任,补命门。全方功效补气养血,调经种子。“毓麟珠”为治疗妇人气血俱虚、经脉不调,或断续,或带浊,或腹痛,或腰酸,或饮食不甘、瘦弱不孕之效方,长久以来一直在临床为后人仿效。本研究用方之“加减毓麟汤”,恐人参、鹿角霜、川椒过于温燥,恐白芍过于酸敛,而去之。改用清补之太子参,药力平和,体润性和,既能益气,又可养阴生津;加女贞子、旱莲草滋补肝肾,阴中求阳;加黄精补

脾气、益脾阴;加蛇床子温肾助阳;加红花活血通经。全方温补先天肾气以生精,培后天脾胃以生血。温而不燥,补而不膩,动静结合。

综上,健脾补肾活血方治疗 POF 脾肾阳虚证中医证候改善情况优于西药人工周期治疗;可降低患者血清 FSH 值,疗效优于对照组。有降低 LH、升高 E₂ 值的作用,而对患者子宫三径之和无明显改善作用。

参 考 文 献

[1] Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure[J]. J Mol Endocrinol, 2010, 45(5): 257-279.

[2] Jiao X, Qin C, Li J, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure[J]. Hum Reprod, 2012, 27(7): 2201-2207.

[3] Toniolo D, Rizzolio F. X chromosome and ovarian failure [J]. Semin Reprod Med, 2007, 25(4): 264-271.

[4] Dragojević-Dikić S, Marisavljević D, Mitrović A, et al. An immunological insight into premature ovarian failure (POF) [J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(11): 771-774.

[5] 秦姗, 沈鸿敏, 徐素欣, 等. 卵巢早衰免疫因素的相关研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(16): 2293.

[6] 岳立稳. 卵巢早衰的病因学研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15(3): 410-412.

[7] 许树根, 李彩凤, 沈淑琼, 等. 环磷酰胺治疗难治性肾病综合征导致卵巢早衰的影响因素研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(7): 599-601.

[8] Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure[J]. Horm Res, 2007, 68(4): 196-202.

[9] 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.

[10] 庞震苗, 梁菁, 邓高丕. 卵巢早衰患者个性特征及心理健康状况调查[J]. 临床心身疾病杂志, 2007, 13(5): 428-429.

[11] Dong L, Tan Y, Ping YJ, et al. Comparative study of different therapeutic methods on autoimmune premature ovarian failure in mice [J]. J Integr Med, 2010, 8(1): 86-89.

[12] 张广梅, 任世存, 王仁媛, 等. 益经汤对卵巢早衰大鼠作用的实验研究[J]. 中医药信息, 2013, 30(3): 46-48.

[13] 丁青, 欧阳进, 伍参荣, 等. 右归丸对卵巢早衰模型小鼠 Th17/Treg 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1091-1093.

[14] 滕秀香, 李培培. 补肾疏肝祛湿法治疗卵巢早衰妊娠成功 1 例[J]. 中国临床医生, 2014, 42(5): 92-93.

- [15] 崔骞,冀志芹,冯擎.温肾助阳益气养血方配合人工周期疗法治疗肾阳虚型卵巢早衰疗效观察[J].中国中西医结合杂志,2013,33(12):1642-1644.
- [16] 徐碧红,李茂清,骆宇戟.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[J].中国中西医结合杂志,2013,33(10):1332-1335.
- [17] 中华医学会.临床诊疗指南(妇产科学分册)[M].北京:人民卫生出版社,2007:118.
- [18] 中华中医药学会.中医妇科常见病诊治指南[M].北京:中国中医药出版社,2012:448,450-451,453.
- [19] 国家中医药管理局.24个专业104个病种中医诊疗方案(试行)[M].北京:国家中医药管理局医政司,2012.
- [20] 杨利侠.卵巢早衰的中医药证治思路与方法[J].四川中医,2005,23(8):11-12.
- [21] 桑海滨,江瑜.卵巢早衰的中西医诊治[J].贵阳中医学院学报,2010,28(4):41-43.
- [22] 滕秀香.柴松岩辨证治疗卵巢早衰经验[J].中国中医药信息杂志,2011,18(11):92-93.
- [23] 佟庆.柴松岩诊治卵巢早衰经验[J].北京中医药,2009,28(3):196-197.
- [24] 滕秀香.122例卵巢早衰患者中医证候分析及致病因素调查[J].中国中医药信息杂志,2008,15(4):18-20.
- [25] 滕秀香,陶立新,郭秀花,等.卵巢早衰中医证候潜变量模型分析[J].中国临床医生,2013,41(9):61-63.
- [26] 明·万全著.万氏妇人科[M].武汉:湖北人民出版社,1983:9.
- [27] Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, et al. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after *in vitro* fertilization: a meta-analysis [J]. Fertil Steril, 2003, 79(5): 1091-1100.
- [28] Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve [J]. Hum Reprod, 2004, 19(4): 893-898.

(收稿:2014-06-15 修回:2015-10-21)

第十一届全国中西医结合学会基础理论学术研讨会会议纪要

“第十一届全国中西医结合基础理论学术研讨会”于2015年10月15—16日在宁夏银川市召开。会议由中国中西医结合学会基础理论研究专业委员会主办,宁夏医科大学中医学院、宁夏医科大学附属医院回医医院承办。来自全国26个省、市、自治区的大专院校、科研单位和医院代表共119人出席了会议。15日,预备会议一致通过了总会批准的符合要求的新增委员54人(原35人)和青年委员33人(原13人)名单。

会议由大会执行主席牛阳主持;主任委员黄熙致开幕词,并就大会的背景和银川共识初稿进行了介绍;宁夏回族自治区科技厅、教育厅与卫计委领导出席了会议并致欢迎词;出席会议的还有名誉主任委员徐志伟、前副主任委员葛金文;副主任委员潘华峰宣读了新当选委员和青年委员名单。

会议收到论文(摘要)111篇,涉及中西医结合相关的基础与临床应用基础、师资教学与人才培养、肝藏象相关疾病、药理学、民族医与西医结合等相关多学科。

黄熙主任委员从专业委员会发展的角度作了“中西医结合基础理论研究:现状与展望”,通过对比中医、西医与中西医结合研究现状后,在以往中西医结合丰硕成果的基础上,结合自己长期多学科、藉方剂药效物质的证机理研究,以Gan(肝主疏泄)轴可双向/多向调控应激后的情绪、循环、消化、生殖的研究进展,展望了中西医结合理论发展的未来。孔令东教授在“中药抑制NLRP3炎症小体在治疗代谢性疾病中的意义”报告中指出炎症小体能够诱导IL-1等多种炎症介质的产生,应用中药抑制NLRP3炎症小体对于治疗代谢性疾病具有重要意义。高剑峰教授指出,儿童期多次暴露于麻醉剂导致学习障碍的发生率提高,放射线照射后引起的神经系统长期的不良反应需要引起重视。折改梅团队从民族药滇白珠中寻找具有活性的新成分。王全年教授做了论中医理论构建二元思维的报告,丰富了中医基础理论研究的内容,并为构建和完善中医理论提供了新的思维模型。刘敬霞对关于回医方脑缺血再灌注损伤机理做了简要总结。大会报告的专家、学者及内容分别有:陈小野“冠心病热证”;孙学刚“内源性凋亡Bax-PGAM5L-Drp1”;盛蕾“焦虑、抑郁情绪中医体质研究”;张红敏“角膜炎小鼠模型”;赵自明“川乌煎剂、配方颗粒药效等定量研究”;石志兴“玉屏风颗粒治疗过敏性鼻炎”;蔡琨“小鼠免疫功能调节研究”;陈美娟“桔梗皂苷诱导凋亡研究”;吴云霞“DS-147促着床研究”;宋祖荣“脑缺血再灌注大鼠海马CA1区影响”;徐伟“脑缺血再灌注大鼠额顶叶皮质影响”;周俊杰“丹川红抗动脉粥样硬化作用”;王云“水合橙皮内酯抗抑郁研究”;林木海“枳朴抗抑郁研究”;穆云妹“急性酒精性肝损研究”;程偲婧“汗法治疗慢性肾脏疾病研究”;肖哲“柴胡郁金抗抑郁研究”;柳进“水合橙皮内酯加橙皮苷抗抑郁促动力研究”。大会评选出周俊杰等7位青年学者获得了青年优秀论文。陈小野副主委在闭幕式上总结了会议并颁奖。

(中国中西医结合学会基础理论研究专业委员会 整理)