

补肾调经方对卵巢早衰患者生殖轴的影响

徐碧红¹, 李茂清^{2*}, 骆宇戟¹, 赵晓东¹

(1. 江门市五邑中医院, 广东 江门 529031; 2. 梅州市残联康复医院, 广东 梅州 514000)

[摘要] **目的:**观察补肾调经方治疗卵巢早衰(POF)的临床疗效,及其对生殖轴的影响。**方法:**将 96 例 POF 患者采取随机数字表法分成 3 组,中药组(32 例)给予补肾调经方治疗,西药组(32 例)给予激素替代治疗(HRT),中西药组(32 例)给予补肾调经方加激素替代治疗(HRT),治疗 6 个疗程,治疗结束后随访 3 个月。比较分析 3 组治疗前、治疗结束时、停药 3 个月的临床疗效、临床症状、性激素水平[雌二醇(E_2)、卵泡成熟素(FSH)、黄体生成素(LH)]及复发率等。**结果:**中药组、西药组、中西药组总有效率分别为 83.3%、70.0%、93.3%,3 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗结束时、停药 3 个月中药组和中西药组的临床症状积分均优于西药组($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗结束时、停药 3 个月中药组和中西药组改善血 E_2 , FSH, LH 和 FSH/LH 水平均优于西药组($P < 0.05$, $P < 0.01$);中西药组在月经改善情况、改善时间优于中药组、西药组($P < 0.05$),中药组和中西药组复发率低于西药组($P < 0.05$)。**结论:**补肾调经方改善卵巢早衰(POF)患者的临床症状、恢复正常月经和调节血清性激素水平的疗效较显著,且复发率低,不良反应少,其作用机制可能是通过调节“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴来实现的。

[关键词] 卵巢早衰; 补肾调经方; 激素替代疗法; 生殖轴

[中图分类号] R287.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)21-0221-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014210221

Effect of Bushen Tiaojing Decoction on Reproductive Axis in Patients with Premature Ovarian Failure

XU Bi-hong¹, LI Mao-qing^{2*}, LUO Yu-jǐ¹, ZHAO Xiao-dong¹

(1. Wuyi Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangmen, Jiangmen 529031, China;

2. FIMITIC Rehabilitation Hospital of Meizhou, Meizhou 514000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Bushen Tiaojing decoction in treating patients with premature ovarian failure (POF), and its effect on reproductive axis. **Method:** Ninety-six patients with POF were divided into three groups by a random number table. Patients in traditional Chinese medicine (TCM) group (32 cases) took Bushen Tiaojing decoction, patients in western medicine (WM) group (32 cases) took hormone replacement therapy (HRT), Chinese and Western medicine (CWM) group (32 cases) took Bushen Tiaojing decoction plus HRT. All patients in three groups received six 4-week or six 1-month periods of treatment and 3-months follow-up after treatment. The clinical efficacy, clinical symptom score and serum sex hormones levels [estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH)] and recurrence rate in three groups were compared before and after treatment, and after 3-months withdrawal. **Result:** The total effective rate of TCM group, WM group and CWM group were 83.3%, 70% and 93.3% with statistically significant difference among three groups ($P < 0.05$). At the end of treatment and withdrawal of 3 months, clinical symptom scores in TCM and CWM groups were better than that in WM group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). At the end of treatment and withdrawal of 3 months, the improvement in blood E_2 , FSH, LH and FSH/LH levels in TCM and CWM groups

[收稿日期] 20140506(014)

[基金项目] 广东省江门市卫生局课题(12A056)

[第一作者] 徐碧红,副主任中医师,从事中医或中西医结合治疗妇科疾病的基础与临床研究,E-mail:xbh0750@126.com

[通讯作者] *李茂清,博士,从事中医或中西医结合治疗慢性病的基础与临床研究,Tel:18023538365,E-mail:329473003@qq.com

were better than that in WM group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The improvement in the situation and time of menses in CWM group were better than that in TCM and WM groups ($P < 0.05$), and recurrence rate in TCM and CWM groups was lower than that in WM group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Bushen Tiaoqing decoction can improve the clinical symptoms of patients with POF, restore normal menstruation and regulate serum sex hormones levels. Moreover, it had low recurrence rate and fewer adverse reactions. Its mechanism may be achieved by regulating the reproductive axis of *Kidney-Tianguai-Chongren-Uterus* of traditional Chinese medicine theory.

[Key words] premature ovary failure; Bushen Tiaoqing decoction; hormone replacement therapy; reproductive axis

卵巢早衰 (premature ovary failure, POF) 是指妇女在 40 岁前由于卵巢功能衰退而出现以闭经、不孕、低雌激素血症和高促性腺激素血症为特征的内分泌疾病^[1-2]。但 POF 的病因和发病机制尚未阐明,被多数学者公认是由于遗传因素、免疫因素、心理因素和医源性因素等导致卵泡发育、成熟障碍、卵巢合成性激素功能下降,降低了对下丘脑-垂体轴的负反馈作用,使血清促性腺激素水平升高^[8]。如何减缓 POF 患者卵巢功能衰退的速度,尽早恢复卵巢功能,提高患者的生活质量,已成为国内外妇产科领域亟待解决的问题。“肾-天癸-冲任-胞宫”中医生殖轴理论于 20 世纪 80 年代由名老中医罗元恺教授最早提出,已成为中医妇科基础与临床研究的重要指导理论之一。有研究发现,“肾”与生殖轴、生殖内分泌密切相关^[4],补肾药能整合调节生殖轴内分泌生物因子之间的关系,起到改善机体功能的作用^[5]。为此,本院采用补肾调经方治疗肾虚型卵巢早衰 (POF) 患者,旨在探讨补肾调经方对 POF 患者生殖轴的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

1.1.1 纳入标准 西医诊断参照第 7 版《妇产科学》^[6] 卵巢早衰的诊断标准;中医诊断与辨证参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)2002 年版的“闭经”等范畴属肾虚证型;年龄 20 ~ 39 岁;取得患者知情同意。

1.1.2 排除标准 有卵巢功能障碍、双侧卵巢切除、性腺发育不全及妇科器质性病变等原因引起闭经者;合并有严重血液、肝肾功能异常和心血管疾病者;前 3 个月有使用性激素治疗者;依从性差和失访者。

1.2 一般资料 选取 2012 年 4 月—2013 年 6 月在江门市五邑中医院妇产科诊断为肾虚型 POF 患者 96 例为研究对象,采用随机数字表法分为 3 组。中药组 32 例,年龄 27 ~ 39 岁,平均(36.5 ± 2.8)岁,初

潮年龄 11 ~ 17 岁,平均(14.0 ± 1.5)岁,病程 0.6 ~ 2.5 年,平均(1.5 ± 0.4)年,孕次 0 ~ 3 次,平均(1.5 ± 0.4)次;西药组 32 例,年龄 29 ~ 39 岁,平均(36.0 ± 2.7)岁,初潮年龄 12 ~ 17 岁,平均(14.2 ± 1.4)岁,病程 0.7 ~ 2.6 年,平均(1.6 ± 0.5)年,孕次 0 ~ 4 次,平均(1.6 ± 0.5)次;中西药组 32 例,年龄 28 ~ 39 岁,平均(37.0 ± 2.9)岁,初潮年龄 11 ~ 16 岁,平均(14.1 ± 1.5)岁,病程 0.5 ~ 2.7 年,平均(1.7 ± 0.5)年,孕次 0 ~ 3 次,平均(1.4 ± 0.5)次。3 组在年龄、初潮年龄、病程、孕次等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗

1.3.1 中药组 予服用补肾调经方治疗,药物主要组成:熟地黄 20 g,山药 15 g,山茱萸 10 g,枸杞子 15 g,菟丝子 15 g,续断 15 g,当归 10 g,川牛膝 15 g,益母草 15 g,茯苓 10 g,牡丹皮 10 g。方随证加减:潮热出汗者,加黄芪 15 g,白术 10 g,女贞子 15 g,旱莲草 15 g;畏寒肢冷者,加巴戟天 15 g,肉桂 6 g,仙茅 10 g,仙灵脾 10 g;夜尿频数者,加补骨脂 10 g,五味子 5 g,覆盆子 10 g;心烦、多梦者,加夜交藤 10 g,合欢皮 15 g,柏子仁 10 g 等。每天 1 剂,水煎成 200 ~ 300 mL,分 2 次服,经期停止服药,28 d 为 1 个疗程,共治疗 6 个疗程。

1.3.2 西药组 予激素替代治疗,口服结合雌激素片(倍美力,规格 0.625 mg/片,由惠氏制药有限公司,批号 J20650120),0.625 mg/次,每天 1 次,连续服药 21 d;后 5 d 加服安宫黄体酮片(规格 2 mg/片,由仙琚制药股份有限公司,批号 H33020715)10 mg/次,每天 1 次。28 d 为 1 个疗程,共治疗 6 个疗程。

1.3.3 中西药组 予补肾调经汤加激素替代治疗(HRT)治疗,药物的用量、用法、疗程与中药组、西药组相同。28 d 为 1 个疗程,共治疗 6 个疗程。

1.4 观察指标及疗效评价标准

1.4.1 临床疗效 参照《中医病证诊断疗效标准》^[7] 制定疗效评价标准,分为治愈:治疗后月经能

来潮,维持3个周期以上正常行经,临床症状消失或基本消失。好转:治疗后月经恢复来潮,但月经周期尚未恢复正常,临床症状减轻。无效:治疗后月经未见来潮或临床症状无明显变化。总有效率=治愈率+好转率。

1.4.2 临床症状积分 参照改良 Kupperman 评分法^[8]进行评分:包括潮热出汗、感觉异常、失眠、情绪波动、抑郁、眩晕、疲乏、骨关疼痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感、泌尿系症状和性生活异常共13项症状。其中潮热出汗为4分,感觉异常、失眠、情绪波动、泌尿系症状和性生活异常为2分,其余皆为1分。分值为0~18分,分值越高,病情越重。

1.4.3 血清性激素水平 3组患者分别于治疗前、治疗结束时、停药3个月行血清性激素检查雌二醇(E_2)、卵泡成熟素(FSH)、黄体生成素(LH),采用化学发光方法测定。

1.4.4 相关指标 包括月经改善情况、月经改善时间和复发率。复发是治疗后月经恢复来潮,但停药后再次出现停经超过2个月及以上。

1.4.5 药物安全性评价 全部患者于治疗前、治疗结束时、停药3个月分别检测血、尿、便三大常规,肝肾功能,心电图,B超检查了解子宫、乳腺情况,并记录药物的不良反应。

1.5 统计学方法 分析用SPSS 17.0统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较3组间的连续变量用方差分析,组间两两比较采用LSD法,比较两组群体之间的连续变量用 t 检验,计数资料检验采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组临床疗效比较 3组各有2例患者因无法坚持服药治疗,失访而退出研究。中药组、西药组、中西药组总有效率分别为83.3%、70.0%、93.3%,

3组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);中西药组总有效率优于中药组、西药组,而中药组优于西药组。见表1。

表1 3组临床疗效比较 例(%)

组别	治愈	好转	无效	总有效
中药	8(26.7)	17(56.6)	5(16.7)	25(83.3)
西药	2(6.7)	19(63.3)	9(30.0)	21(70.0) ¹⁾
中西药	11(36.6)	17(56.7)	2(6.7)	28(93.3)

注:与中西药组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 3组临床症状积分比较 治疗前3组临床症状积分差异无统计学意义;治疗结束时3组临床症状积分明显降低($P < 0.01$),中药组、中西药组优于西药组($P < 0.01$)。停药3个月西药组症状积分较治疗结束时升高($P < 0.01$),中药组、中西药组临床症状积分变化无统计学意义,但与西药组同期比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

表2 3组临床症状积分比较($\bar{x} \pm s, n = 30$) 分

组别	临床症状积分		
	治疗前	治疗结束	停药3个月
中药	14.1 ± 2.3	8.0 ± 1.8 ^{1,3)}	8.2 ± 1.9 ^{1,3)}
西药	13.9 ± 2.4	10.5 ± 2.0 ¹⁾	13.2 ± 2.6 ²⁾
中西药	13.7 ± 2.2	7.8 ± 1.7 ^{1,3)}	8.3 ± 2.1 ^{1,3)}

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与同组治疗结束时比较²⁾ $P < 0.01$;与西药组同期比较³⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 3组血清性激素水平比较 治疗前3组血清 E_2 、FSH、LH和FSH/LH水平差异无统计学意义;治疗结束时3组血清 E_2 水平升高($P < 0.01$),FSH、LH和FSH/LH水平下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);停药3个月后西药组血清 E_2 水平下降,FSH、LH和FSH/LH水平升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而中药组、中西药组变化不显著。见表3。

表3 3组性激素水平比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	$E_2/\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$	FSH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	LH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	FSH/LH
中药	治疗前	43.8 ± 5.0	70.2 ± 7.3	32.1 ± 4.3	2.20 ± 0.23
	治疗结束时	73.4 ± 7.5 ^{2,6)}	41.5 ± 4.8 ²⁾	29.8 ± 3.9 ¹⁾	1.43 ± 0.17 ²⁾
	停药3个月	71.2 ± 7.0 ^{2,6)}	42.2 ± 5.3 ^{2,6)}	29.7 ± 4.1 ¹⁾	1.43 ± 0.17 ^{2,6)}
西药	治疗前	44.2 ± 4.9	69.6 ± 7.2	31.9 ± 4.2	2.17 ± 0.22
	治疗结束时	81.2 ± 8.4 ²⁾	39.8 ± 5.1 ²⁾	28.3 ± 3.8 ²⁾	1.40 ± 0.17 ²⁾
	停药3个月	48.0 ± 5.3 ^{2,4)}	49.2 ± 5.5 ^{2,4)}	30.9 ± 4.0 ³⁾	1.60 ± 0.18 ^{2,4)}
中西药	治疗前	44.0 ± 5.1	69.8 ± 7.1	32.4 ± 4.4	2.17 ± 0.23
	治疗结束时	82.3 ± 8.6 ²⁾	38.5 ± 4.8 ²⁾	27.5 ± 3.8 ²⁾	1.40 ± 0.16 ²⁾
	停药3个月	80.5 ± 8.3 ^{2,6)}	40.4 ± 5.0 ^{2,6)}	28.3 ± 3.9 ^{2,5)}	1.43 ± 0.16 ^{2,6)}

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与同组治疗结束时比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与西药组同期比较⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 3组相关指标比较 中西药组在月经改善情况、改善时间优于中药组和西药组($P < 0.05$),中药

组和中西药组复发率低于西药组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组相关指标比较

组别	月经改善 /例 (%)	月经改善时间 /月	复发 /例 (%)
中药	25 (83.3)	4.52 ± 0.92 ¹⁾	2 (8.0) ¹⁾
西药	21 (70.0)	3.33 ± 0.86	11 (52.4)
中西药	28 (93.3) ¹⁾	2.68 ± 0.61 ¹⁾	3 (10.7) ¹⁾

注:与西药组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 不良反应比较 3 组均无病例出现心血管、血液系统、肝肾功能明显异常, B 超(乳腺、子宫)也未见异常。中药组出现 1 例(3.33%)患者腹胀不适;西药组出现 2 例患者恶心呕吐, 3 例患者头痛, 不良反应发生率为 16.7%;中西药组出现 1 例(3.33%)患者头晕。上述患者经对症及支持治疗后, 病情均得到缓解, 无病例因药物不良反应退出研究。

3 讨论

本课题以滋肾益阴, 养血调经通络为治法, 自拟补肾调经汤治疗本病, 取得较好的疗效。方中熟地黄为君药, 滋补肾阴、益精填髓; 配山茱萸温肾补肝, 山药健脾滋肾固精为臣, 三阴并补以求补肾之本; 佐以枸杞子补肾益精、养血安神, 菟丝子补益肾气, 当归补血调经, 牡丹皮清泄肝火、活血化瘀, 茯苓淡渗健脾和中, 川牛膝补肾活血通经、引药下行。综观全方阴阳并补, 使肾中精血旺盛, 冲任得养, 经水有源, 且补中有泻, 经水可复来。本课题结果显示: 治疗结束时、停药 3 个月中药组和中西药组的临床症状积分明显低于西药组 ($P < 0.01$), 提示补肾调经汤能明显地改善 POF 患者的临床症状, 使机体恢复正常状态, 从而提高了患者的生活质量。

现代药理研究表明^[9-11], 补肾中药能调节血清 E_2 , FSH 和 LH 水平, 增加子宫内膜对雌激素受体敏感性等作用; 熟地黄、山茱萸等能控制“下丘脑-垂体-卵巢轴”的反馈作用, 提高促性腺水平; 当归具有孕酮分泌作用等。本课题在前期研究^[12-13]的基础上, 采用补肾调经汤治疗肾虚型卵巢早衰 (POF) 患者, 结果发现: 治疗结束时 3 组血清 E_2 水平升高 ($P < 0.01$), FSH, LH 和 FSH/LH 水平下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 停药 3 个月中药组和中西药组血清性激素水平变化不显著, 而西药组停药后性激素水平难以维持在正常范围。可见, 补肾调经汤通过提高 POF 患者血清 E_2 , 降低 FSH, LH 和 FSH/LH 水平, 从而达到改善卵巢内分泌功能。本课题结果也发现, 部分闭经患者血 E_2 , FSH 和 LH 水平基本在

正常范围, 但 FSH/LH > 2 , 须警惕有卵巢早衰的可能, 要做好早期防治工作。

综上所述, 补肾调经方改善卵巢早衰 (POF) 患者的临床症状、恢复正常月经和调节血清性激素水平的疗效较显著, 且复发率低, 不良反应少, 可明显地提高患者的生活质量, 其作用机制可能是通过调节“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴来实现的。由于中药通过调节机体整体功能来达到改善卵巢内分泌的作用, 具有起效较缓慢, 停药后复发率低的特点。本课题观察到单纯中药治疗起效较缓慢, 采用中西药结合治疗卵巢早衰的效果更佳, 但停药后复发率稍高于中药组, 至于中西药治疗的远期复发率有待进一步研究。临床上, 对未服西药治疗的患者, 可先予中药治疗; 对曾服西药治疗的患者, 采取中西药治疗效果较好, 具体需视患者病情选择合适的治疗方法。

[参考文献]

- [1] 乔东艳, 于红, 任慕兰, 等. 卵巢早衰危险因素 Meta 分析[J]. 生殖与避孕, 2013, 33(1): 30.
- [2] 袁桢, 姚吉龙. 卵巢早衰相关候选基因的研究进展[J]. 中国优生与遗传, 2014, 22(1): 1.
- [3] 施晓波. 自身免疫性卵巢早衰的诊断与治疗的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2009: 1.
- [4] 罗来成, 伍庆华, 李静, 等. 卵巢早衰及中药干预状态生殖内分泌网络因子调控关系的演变[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8): 1808.
- [5] 罗来成, 王建红, 马娜, 等. 补肾药对心理应激下生殖轴内分泌网络影响的因子分析模型[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(7): 1062.
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 321.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 66.
- [8] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2568.
- [9] 张宸铭, 倪张俊, 罗颂平. 从经穴特异性研究“中医生殖轴”的思路[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(3): 291.
- [10] 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.
- [11] 宋根伟, 张晓燕, 姚霜, 等. 补肾中药的药理作用研究概况[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(8): 787.
- [12] 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.
- [13] 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.

[责任编辑 邹晓翠]