

抗衰汤联合激素补充疗法治疗卵巢早衰 对妇女内分泌及卵巢功能的影响

孙阿梅¹ 刘长云¹ 刘汉蓉¹ 汪正芳²

(1 湖北省应城市人民医院, 应城, 432400; 2 首都医科大学附属北京中医医院消化中心, 北京, 100010)

摘要 目的:探讨抗衰汤联合激素补充疗法治疗卵巢早衰(Premature Ovarian Failure, POF)对妇女内分泌及卵巢功能的影响。方法:选取2014年1月至2016年10月湖北省应城市人民医院收治的POF患者500例,随机分为观察组与对照组,每组250例。对照组采用激素补充疗法,观察组在对照组的基础上给予抗衰汤治疗,21 d为1个疗程,2组均连续治疗3个疗程。统计2组临床疗效;比较治疗前后2组内分泌激素水平、卵巢功能指标;记录治疗期间2组不良反应发生率。结果:治疗后观察组总有效率为92.40%,显著高于对照组的80.80%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后2组血清 E_2 水平较治疗前显著升高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后2组血清LH、FSH水平较治疗前显著下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后2组OV增大、FN及子宫内膜厚度增大,PSV加快,且观察组均显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗期间观察组不良反应发生率(22.00%)显著低于对照组(38.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:抗衰汤联合激素补充疗法可有效调节POF妇女内分泌激素水平,显著改善其卵巢功能,临床疗效优于单纯激素补充治疗。

关键词 卵巢早衰;抗衰汤;激素补充疗法;内分泌;卵巢功能

Effects of Kangshuai Decoction Combined with Hormone Replacement Therapy on the Endocrine and Ovarian Function in the Treatment of Women with Premature Ovarian Failure

Sun Amei¹, Liu Changyun¹, Liu Hanrong¹, Wang Zhengfang²

(1 Yingcheng People's Hospital, Yingcheng 432400, China; 2 Digestion Center, Beijing TCM Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To explore the effects of Kangshuai Decoction combined with hormone replacement therapy on the endocrine and ovarian function in the treatment of women with premature ovarian failure (POF). **Methods:** A total of 500 cases of POF patients treated in our hospital from January 2014 to October 2016 were selected and randomly divided into observation group and control group, with 250 cases in each group. Control group was treated with hormone replacement therapy, and the observation group was treated with Kangshuai Decoction on the basis of control group. 21 days were for a treatment course. Both groups were treated for 3 courses continuously. The clinical effects of 2 groups were statistised, and the endocrine hormone levels, ovarian function of 2 groups were compared before and after treatment; the incidence of adverse reactions of 2 groups in the treatment were recorded. **Results:** The total effective rate of observation group after treatment was 92.40%, which was significantly higher than the 80.80% of control group ($P < 0.05$); the levels of serum E_2 in 2 groups after treatment were significantly higher than before treatment, and observation group was significantly higher than control group ($P < 0.01$); the levels of serum LH and FSH in 2 groups after treatment were significantly lower than before treatment, and observation group was significantly lower than control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); compared with control group, the OV, FN, endometrium thickness of 2 groups increased, and the PSV of 2 groups quickened after treatment. The observation group was significantly better than control group ($P < 0.01$); the incidence of adverse reactions in the treatment group (22.00%) was significantly lower than that of the control group (38.00%) ($P < 0.05$). **Conclusion:** Kangshuai Decoction combined with hormone replacement therapy in the treatment of POF can effectively regulate the level of endocrine hormones in women, and significantly improve their ovarian function. The clinical efficacy is superior to simple hormone replacement therapy.

Key Words Premature ovarian failure; Kangshuai Decoction; Hormone replacement therapy; Endocrine; Ovarian function

中图分类号: R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.024

卵巢早衰的发病与卵泡储备减少、卵泡异常凋亡或成熟障碍等多种因素密切相关,患者主要表现为腰膝酸软、失眠、阴道干涩与潮热等,且长期低迷的雌激素水平易损伤生育能力^[1]。目前尚无治疗 POF 的特效药物,临床主要以雌、孕激素补充疗法为主,旨在建立规律性撤退性出血,改善围绝经期及绝经后症状,但长期使用导致妇科恶性肿瘤、静脉血栓等疾病风险增加^[2]。中医将 POF 归属于“血枯”“血隔”等范畴,抗衰汤遵循中医中“治未病”的原则,在预防卵巢功能衰退及保护卵巢功能方面具有独特优势。本研究旨在探讨抗衰汤联合激素补充疗法治疗 POF 对妇女内分泌及卵巢功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2016 年 10 月湖北省应城市人民医院收治的 500 例 POF 患者,随机分为观察组与对照组,每组 250 例。观察组年龄 25~50 岁,平均年龄 (32.58 ± 6.54) 岁;病程 2~7 个月,平均病程 (4.10 ± 1.48) 个月;闭经时间 6~18 个月,平均时间 (13.59 ± 3.42) 个月。对照组年龄 25~50 岁,平均年龄 (33.15 ± 6.04) 岁;病程 2~6 个月,平均病程 (3.80 ± 1.35) 个月;闭经时间 6~19 个月,平均时间 (14.20 ± 3.38) 个月。2 组间年龄、病程及闭经时间等一般资料比较,差异无统计学意义 $(P>0.05)$,组间具有可比性。本研究经过我院伦理委员会批准并经患者及其家属知情同意。

1.2 诊断标准 西医诊断参照《妇科学》^[3]中 POF 的相关诊断标准,中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》^[4]中 POF 的相关诊断标准,诊断时应充分结合血清学检查结果。

1.3 纳入标准 1)符合中西医诊断标准者,且经过影像学检查或血清学检查确诊者;2)存在月经异常、出汗、潮热、失眠及生殖器萎缩等症状者;3)近期未使用影响疗效判定的药物者;4)自愿加入本研究,且签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)由先天性生殖器发育异常、后天性器质病变等导致的原发或继发性闭经者;2)合并心脑血管疾病、恶性肿瘤、精神疾病、出血性疾病者;3)对研究所用药物过敏者;临床资料不全等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间发生严重不良反应者;擅自调整治疗方案;主动退出研究者等。

1.6 治疗方法 对照组采用激素补充疗法,口服戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字 J20030089),1 片/次,2 次/d,21 d 为 1 个疗

程;观察组在对照组的基础上给予抗衰汤治疗,取黄芪 30 g,党参、枸杞子、牡丹皮、肉苁蓉各 20 g,菟丝子、龟板、白芍、当归各 15 g,桂枝、甘草各 10 g,加水煎煮 60 min,滤后取汁 300 mL,1 剂/d,每日早晚分 2 次温服,21 d 为 1 个疗程,2 组均连续治疗 3 个疗程。

1.7 观察指标 1)统计 2 组患者临床疗效;2)分别于治疗前后非月经期采集 2 组患者空腹静脉血 5 mL,离心分离血清,用化学发光法检测血清雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)及卵泡生成素(FSH)等内分泌激素水平;3)分别于治疗前后非月经期采用彩色多普勒超声检测仪检测 2 组卵巢体积(OV)、子宫内膜厚度、卵泡数量(FN)、卵巢血流收缩期峰值流速(PSV)等卵巢功能指标;4)记录治疗期间 2 组恶心、呕吐、腹胀、乳房胀痛及子宫肌瘤等不良反应发生率。

1.8 疗效判定标准 依据《中药新药临床研究指导原则》^[5]评估 2 组患者临床疗效:治疗后腰膝酸软、阴道干涩及失眠等症状基本消失,月经周期恢复正常为治愈;临床症状显著缓解,闭经状况显著改善为显效;临床症状有所缓解,闭经状况有所改善为有效;临床症状无变化,闭经状况无改善甚至恶化为无效。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件对上述指标进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比($\%$)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 治疗后观察组的总有效率为 92.40%,显著高于对照组的 80.80%,差异有统计学意义 $(P<0.05)$ 。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=250$)	55(22.00)	117(46.80)	59(23.60)	19(7.60)	231(92.40)*
对照组($n=250$)	27(10.80)	93(37.20)	82(32.80)	48(19.20)	202(80.80)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 2 组患者治疗前后血清内分泌激素水平比较 治疗后 2 组患者血清 E_2 水平较治疗前显著升高,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义 $(P<0.01)$;治疗后 2 组血清 LH、FSH 水平较治疗前显著下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义 $(P<0.05$ 或 $P<0.01)$ 。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后血清内分泌激素水平比较($\bar{x} \pm s$, IU/L)

组别	E ₂	LH	FSH
观察组(<i>n</i> = 250)			
治疗前	121.23 ± 11.45	57.62 ± 12.95	71.48 ± 14.95
治疗后	175.84 ± 14.26 ^{△△**}	31.20 ± 9.64 ^{△**}	40.46 ± 10.81 ^{△***}
对照组(<i>n</i> = 250)			
治疗前	123.25 ± 11.32	57.71 ± 12.87	72.08 ± 13.99
治疗后	171.61 ± 13.87 ^{**}	33.15 ± 9.72 ^{**}	42.64 ± 10.48 ^{**}

注:与治疗前比较, ** *P* < 0.01;与对照组比较, [△]*P* < 0.05, ^{△△}*P* < 0.01

表 3 2 组患者治疗前后卵巢功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	OV (cm ³)	子宫内膜厚度 (mm)	FN (个)	PSV (cm/s)
观察组(<i>n</i> = 250)				
治疗前	4.31 ± 1.56	5.03 ± 1.46	2.75 ± 0.59	9.46 ± 1.82
治疗后	5.90 ± 1.83 ^{△△**}	8.74 ± 1.17 ^{△△**}	5.30 ± 1.35 ^{△△*}	11.17 ± 2.04 ^{△△**}
对照组(<i>n</i> = 250)				
治疗前	4.27 ± 1.54	5.06 ± 1.44	2.74 ± 0.52	9.38 ± 1.79
治疗后	4.89 ± 1.80 ^{**}	7.42 ± 1.40 ^{**}	3.21 ± 1.62 ^{**}	10.06 ± 1.51 ^{**}

注:与治疗前比较, ** *P* < 0.01;与对照组比较, ^{△△}*P* < 0.01

2.3 2 组患者治疗前后卵巢功能指标比较 治疗后 2 组 OV、FN 及子宫内膜厚度显著增加,PSV 显著加快且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.01)。见表 3。

2.4 2 组患者治疗期间不良反应发生率比较 治疗期间观察组发生 23 例恶心(9.20%)、18 例呕吐(7.20%)、14 例乳房胀痛(5.60%),不良反应总发生率为 22.00%;对照组发生 38 例恶心(15.20%)、22 例呕吐(8.80%)、35 例乳房胀痛(14.00%),不良反应总发生率为 38.00%,2 组均未发生子宫肌瘤,观察组不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

3 讨论

POF 患者由于下丘脑-垂体-性腺轴功能失调,因而常表现为内分泌激素紊乱,进而引发围绝经期综合征,导致妇女长时间闭经、卵巢萎缩、性欲低下等,严重影响妇女正常生活^[6-7]。激素补充疗法虽可显著改善其激素水平,但长期应用增加了乳腺癌、子宫内膜癌的发病风险,因此有必要探索更加有效安全的治疗方法。

中医认为 POF 的发生与肾气的盛衰密切相关,《素问·上古天真论》中有“七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”的记载,《医学正传》云“肾水既乏则经水日以干涸……渐而至于闭塞不通”^[8-9]。由此可知,中医认为肾虚引起冲任虚衰,血海空虚,从而导致“天癸早枯”,阴精亏虚不能制约浮阳,故出现烘热、盗汗、腰痛、疲劳、阴

道干涩等症状;肾水不足,心神失养,故出现失眠^[10-11]。POF 是一种渐进性疾病,预防及治疗同样重要。中医讲究未病先防、既病防变,抗衰汤方中黄芪补肾益气;党参、枸杞子、肉苁蓉益气生津、滋阴润燥;白芍、当归活血养血,调经理气;牡丹皮、桂枝尤擅治疗闭经痛经;菟丝子滋补肝肾;龟板滋阴潜阳、兼顾补肾;甘草调和诸药,全方补肾益气、滋阴潜阳。本研究显示,治疗后观察组的总有效率显著高于对照组,提示抗衰汤联合激素补充疗法可有效缓解患者临床症状,与孙淑梅等^[12]研究结果相似。

内分泌激素紊乱在 POF 的发展中扮演者重要角色,长期性激素匮乏可导致妇女卵巢功能下降,进而影响其生育能力,而激素补充疗法虽可在短期内升高 E₂ 水平,促进卵泡发育及排卵,但长期应用的安全性逐渐引发质疑^[13-14]。抗衰汤可改善机体内分泌功能,促进雌激素正常分泌。张邵宁^[15]应用补肾活血法联合雌激素治疗 POF 后可有效调节雌激素水平回归正常。本研究结果中,治疗后 2 组患者血清 E₂ 水平较治疗前显著升高,且观察组显著高于对照组;治疗后 2 组血清 LH、FSH 水平较治疗前显著下降,且观察组显著低于对照组,提示抗衰汤联合激素补充疗法可有效改善 POF 患者内分泌激素水平,促进卵泡正常发育。抗衰汤通过降低 LH、FSH 等激素水平,从而抑制其对卵泡的过度消耗,阻止卵巢萎缩性改变,同时通过提升 E₂ 水平促进子宫内膜的正常发育,从而抑制病情进展,增强患者卵巢功能^[16-17]。本研究中治疗后

(下接第 888 页)

综上所述,中医颈椎牵引联合内服、外敷对神经根型颈椎病患者临床疗效显著,值得广泛推广应用。

参考文献

- [1] 王英杰,贾连顺.神经根型颈椎病治疗现状与进展[J].中国矫形外科杂志,2014,22(9):812-814.
- [2] 张竞亮,夏建龙.中药治疗脊髓型颈椎病研究概况[J].中国医药,2014,9(5):766-768.
- [3] Schell A, Rhee JM, Holbrook J, et al. Assessing Foraminal Stenosis in the Cervical Spine: A Comparison of Three-Dimensional Computed Tomographic Surface Reconstruction to Two-Dimensional Modalities[J]. Global Spine J, 2017, 7(3): 266-271.
- [4] Shimohata K, Hasegawa K, Onodera O, et al. The Clinical Features, Risk Factors, and Surgical Treatment of Cervicogenic Headache in Patients With Cervical Spine Disorders Requiring Surgery[J]. Headache, 2017, 57(7): 1109-1117.
- [5] 陆永军,廖萍,杨吉丽.中医综合治疗颈椎病随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2017,31(9):15-17.
- [6] 平少华,梁春雨,刘昊.痹祺胶囊联合手法及颈椎牵引治疗神经根型颈椎病的临床研究[J].中华中医药杂志,2016,31(2):742-744.
- [7] Heo J, Chang JC, Park HK. Long-Term Outcome of Posterior Cervical

Inclinary Foraminotomy[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2016, 59(4): 374-378.

- [8] Kamani MM, Ballal A, Shetty V, et al. A Prospective Study of the Functional Outcome of Anterior Cervical Discectomy With Fusion in Single Level Degenerative Cervical Disc Prolapse[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(5): RC01-4.
- [9] 徐筱潇,王楚怀.非手术脊柱减压牵引对神经根型颈椎病患者颈部肌肉表面肌电信号的影响[J].华中科技大学学报:医学版, 2017, 46(3): 336-340.
- [10] 邬黎平,陈永源,黄远翘,等.不同体位下颈椎拔伸旋转手法治疗神经根型颈椎病的疗效对比研究[J].中国康复医学杂志, 2014, 29(1): 47-50.
- [11] 王英杰,贾连顺.神经根型颈椎病定位诊断新进展[J].中国矫形外科杂志, 2015, 23(5): 438-440.
- [12] 丁海涛,王庆甫,唐学章,等.俯卧拔伸微调法治疗神经根型颈椎病[J].中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2139-2142.
- [13] 鄂远,马勇.中药内服治疗神经根型颈椎病研究进展[J].河南中医, 2014, 34(9): 1747-1748.
- [14] 刘朝阳.身痛逐瘀汤内服外敷联合牵引治疗神经根型颈椎病 43 例疗效观察[J].临床医学研究与实践, 2016, 1(14): 108-109.

(2018-01-01 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 884 页)

2 组 OV、子宫内膜厚度、FN、PSV 水平均较治疗前显著升高,且观察组显著高于对照组,表明抗衰汤联合激素补充疗法显著增强 POF 患者卵巢功能。此外,本研究考察安全性后发现,治疗过程中观察组不良反应发生率显著低于对照组,提示抗衰汤联合激素补充疗法的治疗方法更为安全,与苏肖京^[18]研究结果一致。

综上所述,抗衰汤联合激素补充疗法治疗 POF 可有效缓解患者临床症状,调控其内分泌激素水平恢复正常,从而有效保护其卵巢功能,临床疗效显著,值得推广应用。

参考文献

- [1] 黄晓桃,梁少荣,何丹娟.中西医结合治疗卵巢早衰的临床观察[J].湖北中医药大学学报, 2015, 10(3): 29-31.
- [2] 王亚平,郁琦.卵巢早衰激素补充治疗[J].中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(8): 730-733.
- [3] 拜赖克,郎景和,向阳.妇科学[M].北京:人民卫生出版社, 2008.
- [4] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社, 1994.
- [5] 国家食品药品监督管理局.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.
- [6] Yang X, Zhou Y, Peng S, et al. Differentially expressed plasma microRNAs in premature ovarian failure patients and the potential regulatory function of mir-23a in granulosa cell apoptosis[J]. Reproduction, 2012, 144(2): 235-244.

- [7] 黄雪君,孙冬梅,陈玉兴,等.护卵颗粒对重复制动应激致卵巢功能减退模型大鼠的影响[J].世界中医药, 2016, 11(3): 502-506.
- [8] 叶慧慈.基于现代中医文献数据分析的卵巢早衰的方药证治规律研究与临床实践[D].广东:广州中医药大学, 2017.
- [9] 沈劼.卵巢早衰病因病机的古代文献研究[J].中医文献杂志, 2016, 34(6): 13-15.
- [10] 王影,薛雯.卵巢早衰的中西医研究进展[J].中国妇幼保健, 2015, 30(17): 2896-2898.
- [11] 王冰,王旭东.中医药对不同卵巢早衰模型治疗的研究进展[J].医学综述, 2016, 22(6): 1156-1159.
- [12] 孙淑梅,宋清霞.保坤汤结合西药雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰的临床观察[J].陕西中医, 2016, 37(11): 1516-1517.
- [13] Kuo FT, Bentsibarnes IK, Barlow GM, et al. Mutant Forkhead L2 (FOX L2) proteins associated with premature ovarian failure (POF) dimerize with wild-type FOX L2, leading to altered regulation of genes associated with granulosa cell differentiation[J]. Endocrinology, 2011, 152(10): 3917-3929.
- [14] 吕群,何东杰.卵巢早衰的病因及治疗进展[J].现代临床医学, 2014, 4(3): 225-229.
- [15] 张邵宁.补肾养血汤在卵巢早衰治疗中的应用研究[J].四川中医, 2016, 34(9): 137-139.
- [16] 王晓红.抗衰复集汤与激素补充疗法结合治疗卵巢早衰的临床观察[J].中国现代药物应用, 2015, 9(20): 134-136.
- [17] 樊莹.益坤抗衰汤联合克龄蒙治疗肾虚型卵巢早衰的临床观察[D].太原:山西省中医药研究院, 2017.
- [18] 苏肖京.雌孕激素替代联合中药调经抗衰汤治疗卵巢早衰的疗效及其副作用观察[J].中国实用医药, 2017, 12(16): 145-146.

(2017-12-26 收稿 责任编辑:张文婷)