

滋肾育胎丸合滋癸益经汤治疗早发性卵巢功能不全的临床研究

简焕玲¹, 赵颖²

(1. 广州中医药大学第三附属医院妇科, 广东广州 510145; 2. 广州中医药大学第一附属医院妇科, 广东广州 510405)

摘要:【目的】观察滋肾育胎丸合滋癸益经汤治疗早发性卵巢功能不全(POI)的临床疗效,为“治疗POI应当大补气血精而非单纯滋阴补肾”的诊疗思路提供事实依据。【方法】将90例POI患者随机分为观察组46例和对照组44例。2组患者均给予滋癸益经汤治疗,在此基础上,观察组合用滋肾育胎丸治疗,对照组合用维生素E治疗,3个月为1个疗程,连续治疗2个疗程。观察2组患者治疗前后月经情况评分、中医症候评分、改良Kupperman评分、血清性激素[促卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E2)、黄体生成素(LH)及抗缪勒氏管激素(AMH)]水平以及子宫附件彩超指标的变化情况,评价2组患者的综合疗效。【结果】(1)治疗过程中,观察组脱落1例,对照组脱落5例,最终共84例完成试验,其中观察组45例,对照组39例。(2)疗效方面,治疗6个月后,观察组总有效率为68.9%(31/45),对照组为51.3%(20/39),观察组的综合疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3)月经情况评分方面,治疗6个月后,观察组除了周期及经期外,其余月经情况评分均较治疗前明显改善($P < 0.05$),对照组在经色、经质、痛经、经前乳胀、腰膝酸软上的评分也较治疗前明显改善($P < 0.05$),但2组患者对各项月经情况评分的改善作用均无显著性差异($P > 0.05$)。(4)中医症候评分和改良Kupperman评分方面,在治疗3、6个月后,2组患者的绝大多数症候评分、改良Kupperman评分及其总积分较治疗前改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组在治疗3、6个月后对中医症候总积分和改良Kupperman总积分的改善作用均明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(5)血清性激素方面,治疗3、6个月后,2组患者血清性激素水平均较治疗前有不同程度改善,其中FSH、LH水平较治疗前下降,E2、AMH水平较治疗前上升;且观察组在改善FSH、LH水平方面均优于对照组($P < 0.05$)。(6)彩超指标方面,治疗3、6个月后,2组患者的子宫大小、子宫内膜厚度、双侧卵巢体积和卵巢窦卵泡数(AFC)等均较治疗前改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组患者在改善AFC方面明显优于对照组($P < 0.05$)。【结论】相比维生素E,滋癸益经汤合用滋肾育胎丸可更有效缓解POI患者的临床症状,改善月经情况,调节性激素水平。论证了治疗POI应当在补肾的基础上大补气血精,并确定了以补肾填精、益气养血为主要治法,以滋癸益经汤合用滋肾育胎丸为基本的治疗方案。

关键词: 滋肾育胎丸; 滋癸益经汤; 早发性卵巢功能不全; 补肾填精; 益气养血

中图分类号: R271.9

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)04-0703-09

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.04.010

Clinical Study of *Zishen Yutai* Pills Combined with *Zigui Yijing* Decoction for the Treatment of Premature Ovarian Insufficiency

JIAN Huan-Ling¹, ZHAO Ying²

(1. The Gynecology Dept., the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510145 Guangdong, China; 2. The Gynecology Dept., the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Objective To observe the curative effect of *Zishen Yutai* Pills combined with *Zigui Yijing* Decoction for the treatment of premature ovarian insufficiency (POI), so as to provide evidence for the thoughts that treatment of premature ovarian insufficiency should be achieved by potently tonifying *qi*, blood and essence rather than simply nourishing yin and tonifying the kidney. **Methods** A total of 90 qualified POI patients were randomly divided into observation group (46 cases) and control group (44 cases). The two groups were given oral use of *Zigui Yijing* Decoction orally, and additionally, the observation group was treated with *Zishen Yutai* Pills orally and the control

收稿日期: 2020-05-15

作者简介: 简焕玲(1991-),女,硕士,住院医师; E-mail: 543610903@qq.com

通讯作者: 赵颖(1973-),女,主任中医师,博士研究生导师; E-mail: drzhaoying@126.com

基金项目: 广东省科技计划项目(编号: 2016A020215180); 国家中医药管理局张玉珍全国名老中医药专家传承工作室(编号: 国中医药人教函[2018]134号); 广东省中医药局张玉珍广东省名老中医药专家传承工作室(编号: 粤中医办函[2017]209号)

Decoction orally, and additionally, the observation group was treated with *Zishen Yutai* Pills orally and the control group was treated with vitamin E soft capsules orally. Three months constituted a course of treatment, and the treatment for the two groups lasted 2 continuous courses. Before and after treatment, we observed the scores of menstruation, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, modified Kupperman index scores, and serum hormone levels such as follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), luteinizing hormone (LH), and anti-Mullerian hormone (AMH) as well as the color Doppler ultrasonography parameters for uterine appendages in the two groups. After treatment, the comprehensive therapeutic efficacy in the two groups was evaluated.

Results (1) During the trial, one case from the observation group and 5 cases from the control group dropped out, and a total of 84 cases (45 cases of the observation group and 39 cases of the control group) completed the trial. (2) After treatment for 6 months, the total effective rate of the observation group was 68.9% (31/45) and that of the control group was 51.3% (20/39). The intergroup comparison showed that the clinical efficacy of the observation group was superior to that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (3) After treatment for 6 months, the scores of each item of menstruation status except for the menstrual cycle and menstrual period in the observation group were improved in comparison with those before treatment ($P < 0.05$). And the scores of menstruation color, menstruation property, dysmenorrhea, premenstrual breast distention, and aching in the lumbar region and knee in the control group were improved in comparison with those before treatment ($P < 0.05$). However, the difference of the improvement of menstruation scores between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). (4) After treatment for 3, 6 months, scores of most of the TCM syndrome manifestations, overall TCM syndrome scores, and modified Kupperman index scores in the two groups were improved in comparison with those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the observation group had stronger effect on improving the overall TCM syndrome scores and modified Kupperman index scores than the control group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). (5) After treatment for 3, 6 months, serum sexual hormone levels in the two groups were improved to various degrees, of which basal FSH and basal LH were decreased, and basal E2 and AMH were increased in comparison with those before treatment ($P < 0.05$). And the observation group had stronger effect on improving basal FSH and basal LH than the control group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). (6) After treatment for 3, 6 months, size of the uterine, thickness of the endometrium, volume of the bilateral ovaries, and antral follicle count (AFC) in the two groups were improved in comparison with those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the observation group had stronger effect on improving AFC than the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Compared with vitamin E soft capsules, *Zishen Yutai* Pills combined with *Zigui Yijing* Decoction are effective on relieving the clinical symptoms of the POI patients, improving the menstruation status, and regulating the levels of sex hormones. The results indicated that the therapeutic principle for the treatment of premature ovarian insufficiency should be achieved by potently tonifying *qi*, blood and essence based on tonifying kidney. And *Zishen Yutai* Pills combined with *Zigui Yijing* Decoction which have the actions of reinforcing kidney to replenish essence and replenishing *qi* and nourishing blood can be regarded as the fundamental treatment for POI.

Keywords: *Zishen Yutai* Pills; *Zigui Yijing* Decoction; premature ovarian insufficiency; reinforcing kidney to replenish essence; replenishing *qi* and nourishing blood

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI), 既往又称原发性卵巢功能不全、卵巢早衰 (POF) 等, 是指小于 40 岁的女性出现 4 个月或以上的月经稀发, 甚或闭经, 同时伴有促卵泡

刺激素 (FSH) 大于 25 U/L, 和 (或) 雌二醇 (E2) 小于 73.2 pmol/L 的一组临床综合征。本病在一般人群中发病率为 1% ~ 3%^[1], 而在原发性闭经患者中为 10% ~ 28%, 在继发性闭经患者中为 4% ~ 18%^[2]。

近年来, POI的发病率逐年上升并呈年轻化趋势,严重影响患者的生活质量,给患者自身及其家庭成员造成巨大的身心负担。现代医学主要采用心理辅导、生活方式干预、激素替代疗法、非激素疗法结合促排卵和辅助生殖技术等进行治疗,虽有一定疗效,但存在副作用大、复发率高、妊娠率低、流产率高、远期并发症多等弊端,而卵巢冷冻移植、干细胞移植、基因编辑等新技术仍处于初步研究阶段,尚未成熟,其有效性及安全性仍需进一步深入探究。

本病在中医学中可统归于“年未老经水断”“经水不当绝而绝”“血枯”“闭经”等范畴。治疗上主要以补肾(侧重补肾阴)为主,佐以疏肝解郁、健脾益气、活血化瘀、祛痰化湿等。岭南罗氏妇科第三代传承人张玉珍教授、赵颖教授及其团队多年来在中医药防治POI、POF方面开展了深入研究。我们认为,POI是人体脏腑、气血精、天癸、冲任、胞宫先后受病,互为因果,导致整个生殖轴的功能早衰,而非单一脏腑的虚衰,其病机本质是肾脾亏虚、肝郁血瘀^[1]。治疗上主张“在补肾基础上大补气血精”,而非独补肾阴,以图振衰起废,喜用自拟专方“滋癸益经汤”。全方补肾健脾、疏肝活血,能够起到滋养天癸、化生经水、振衰起废的作用。该方着重于补肾健脾、疏肝活血,对调补气血之力稍显不足,故常加用滋肾育胎丸。滋肾育胎丸由岭南罗氏妇科第二代传承人罗元恺教授以四君子汤合寿胎丸为基础创制而成,是补肾健脾、益气养血的代表方。两药合用,具有肾肝脾三经同调、大补气血精的作用。已有近百年历史的维生素E,是我们最为熟悉的抗氧化药物之一,应用广泛,能促进女性生殖功能,提高雌激素水平,促进子宫内膜生长,且能调节相关酶的活性,促使子宫发育,临床上常用于先兆流产、复发性流产、不孕症等妇科疾病^[2]。因此,本研究在滋癸益经汤的基础上,以口服滋肾育胎丸为观察组,以口服维生素E为对照组,对比二者在治疗POI中的疗效,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 在2016年6月至2017年12月就诊于广州中医药大学第一附属医院妇科门诊的女性中,选取符合纳入标准的90例POI患者作为

研究对象。患者进入为期6个月的临床观察,按期如实填写《中医症候评分表》、《改良Kupperman评分表》、《辅助检查记录表》等。按就诊先后顺序,采用随机数字表将患者随机分为观察组46例和对照组44例。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 参照《早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识》^[3]的相关诊断标准。

1.2.2 纳入标准 ①符合POI的现代医学诊断标准,且既往曾有过月经规律;②合并不孕症者,入组前尿妊娠试验呈阴性;③自愿参加本研究,知悉相关权利与风险,并签署知情同意书的患者。

1.2.3 排除标准 ①先天性生殖器官发育异常,或恶性肿瘤术后、放化疗后等所致的原发性或继发性闭经患者;②染色体异常患者;③合并有内科重大疾病或精神疾病患者;④对多种药物过敏或已知对本研究所使用药物过敏的患者;⑤3个月内曾参加过其他临床研究的患者。

1.2.4 脱落和剔除标准 ①试验阶段出现某些严重合并症、并发症、不良反应、毒副反应,或特殊生理变化,无法继续配合治疗的患者;②主动要求放弃本试验的患者;③依从性较差,未按要求接受治疗,或自行加用其他有治疗作用的药物,从而影响疗效判定的患者。

1.3 治疗方法

1.3.1 药物组成及用法 ①滋癸益经汤:盐菟丝子20g、熟地黄15g、当归10g、枸杞子15g、酒女贞子15g、丹参15g、熟党参30g、玉竹20g、白芍15g、柴胡10g、淫羊藿15g、巴戟天15g。用法:每日1剂,早晚各煎煮1次,每次煎取250mL,于饭后0.5h温服。②滋肾育胎丸(广州白云山中一药业有限公司生产,批准文号:国药准字Z44020008)用法:口服,每次5g,每日3次,蜂蜜水或淡盐水送服。③维生素E软胶囊(上海东海制药股份有限公司东海制药厂生产,批准文号:国药准字H31020898)用法:口服,每次100mg,每日3次。

1.3.2 治疗方案 观察组给予滋癸益经汤合滋肾育胎丸治疗,对照组给予滋癸益经汤合维生素E软胶囊治疗。3个月为1个疗程,连续治疗2个疗程,共6个月,经期停药。

1.4 观察指标 ①观察2组患者治疗前后月经周

期、经期、经量、经色、经质、血块、痛经、经前乳胀、腰膝酸软等月经情况评分的变化；②观察2组患者中医症候评分、改良Kupperman评分的变化情况。③于月经第2~4天内检测血清FSH、E2、黄体生成素(LH)及抗缪勒氏管激素(AMH)数值，观察2组患者治疗前后各项血清性激素水平的变化情况。④于月经第2~4天内检测双卵巢窦卵泡数(AFC)，月经第10~12天内检测子宫大小、子宫内膜厚度、双侧卵巢体积大小，观察2组患者治疗前后各项子宫附件彩超指标的变化情况。⑤若治疗3、6个月后月经尚未来潮者，则先行B超检查，若提示子宫内膜厚度 $<5\text{ mm}$ ，卵泡直径 $<10\text{ mm}$ ，此时可认为性激素水平仍处于基础状态，可检测血清性激素水平，并于相应疗程结束后行B超检查。

1.7 综合疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[1]中的相关疗效标准。①临床痊愈：月经周期基本得到正常恢复，临床症状、体征基本消失，内分泌恢复正常水平，或不孕患者妊娠，疗效指数减少 $\geq 95\%$ 。②显效：半年内月经来潮2次以上，临床症状、体征明显好转，内分泌尚未恢复正常， $70\% \leq$ 疗效指数减少 $< 95\%$ 。③有效：半年内月经来潮1次或以上，临床症状、体征较前有好转， $30\% \leq$ 疗效指数减少 $< 70\%$ 。④无效：半年内未曾有过月经的来潮，临床症状、体征较前无明显好转，甚至加重，疗效指数减少 $< 30\%$ 。疗效指数 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 $\times 100\%$ ；总有效率 = (临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总病例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计方法 应用SPSS 22.0 统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表

示，符合正态分布者采用 t 检验，不符合正态分布者采用秩和检验；计数资料用率或构成比表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者脱落情况及基线资料比较 治疗过程中，观察组有1例患者脱落(因个人原因而放弃治疗)；对照组有5例患者脱落[其中1例因路途遥远而未能如期返院，1例因自行加服脱氢表雄酮(DHEA)，1例因自行服用激素类药物，2例因治疗3个月后激素水平好转至外院生殖中心拟行体外受精-胚胎移植术(IVF-ET)]，故最后纳入统计的POI患者共84例，其中观察组45例，对照组39例。2组患者的年龄、病程及病情严重程度等基线资料比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2.2 2组患者治疗前后月经情况评分比较 表1结果显示：治疗前，2组患者的月经周期、经期、经量、经色、经质、血块、痛经、经前乳胀、腰膝酸软等月经情况评分比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后，观察组在经量、经色、痛经、经前乳胀、腰膝酸软上的评分较治疗前下降，对照组在经色、经质上的评分较治疗前下降，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗6个月后，观察组除了周期及经期外，其余月经情况评分均较治疗前明显改善，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，对照组在经色、经质、痛经、经前乳胀、腰膝酸软上的评分也较治疗前明显改善，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较：治疗3、6个月后，2组患者对各项月经情况评分的改

表1 2组早发性卵巢功能不全(POI)患者治疗前后月经情况评分比较

Table 1 Comparison of the scores of menstruation status of the premature ovarian insufficiency patients in the two groups before and after treatment

组别	例数(例)	时间	周期	经期	经量	经色	经质	血块	痛经	经前乳胀	腰膝酸软
观察组	45	治疗前	4.33 \pm 3.48	1.20 \pm 2.43	3.00 \pm 3.07	0.91 \pm 0.79	0.53 \pm 0.76	0.96 \pm 0.64	0.71 \pm 0.79	0.96 \pm 0.77	0.91 \pm 0.70
	45	治疗3个月后	3.93 \pm 3.19	1.00 \pm 1.92	2.20 \pm 2.43 ^①	0.69 \pm 0.63 ^①	0.38 \pm 0.61	0.89 \pm 0.57	0.47 \pm 0.63 ^①	0.67 \pm 0.67 ^①	0.71 \pm 0.59 ^①
	45	治疗6个月后	4.07 \pm 3.08	0.93 \pm 1.90	1.93 \pm 2.41 ^①	0.49 \pm 0.63 ^①	0.29 \pm 0.59 ^①	0.67 \pm 0.56 ^①	0.24 \pm 0.53 ^①	0.47 \pm 0.66 ^①	0.60 \pm 0.72 ^①
对照组	39	治疗前	5.31 \pm 2.62	1.69 \pm 2.82	3.00 \pm 3.08	1.00 \pm 0.78	0.77 \pm 0.81	0.82 \pm 0.68	0.64 \pm 0.78	0.82 \pm 0.72	0.95 \pm 0.79
	39	治疗3个月后	4.77 \pm 3.21	1.31 \pm 2.36	3.31 \pm 3.14	0.79 \pm 0.73 ^①	0.46 \pm 0.68 ^①	0.79 \pm 0.57	0.51 \pm 0.60	0.64 \pm 0.71	0.90 \pm 0.64
	39	治疗6个月后	4.77 \pm 3.21	1.30 \pm 2.15	2.62 \pm 2.40	0.62 \pm 0.71 ^①	0.36 \pm 0.67 ^①	0.69 \pm 0.52	0.31 \pm 0.52 ^①	0.44 \pm 0.64 ^①	0.72 \pm 0.69 ^①

① $P < 0.05$ ，与治疗前比较

善作用均无显著性差异($P>0.05$)。

2.3 2组患者治疗前后中医症候评分比较

2.3.1 2组患者治疗前后各项中医症候评分比较 表2结果显示:治疗前,2组患者潮热汗出、五心烦热、头晕耳鸣、失眠多梦、阴道干涩、性欲减退、神疲乏力、形寒怕冷、胸闷胁痛、急躁易怒、精神抑郁和口干口苦等各项症候评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组在治疗3、6个月时各项症候评分均较治疗前明显改善,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组

在治疗3个月后,其头晕耳鸣、阴道干涩、形寒怕冷、急躁易怒、精神抑郁、口干口苦等症候评分均较治疗前改善,差异均有统计学意义($P<0.05$),在治疗6个月后,其头晕耳鸣、失眠多梦、阴道干涩、性欲减退、神疲乏力、形寒怕冷、胸闷胁痛、急躁易怒、精神抑郁、口干口苦等症候评分均较治疗前改善,差异均有统计学意义($P<0.05$)。组间比较:治疗3、6个月后,2组患者对各项症候评分的改善作用均无显著性差异($P>0.05$)。

表2 2组早发性卵巢功能不全(POI)患者治疗前后各项中医症候评分比较

Table 2 Comparison of the scores of each TCM syndrome manifestations of the premature ovarian insufficiency patients in the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数(例)	时间	潮热汗出	五心烦热	头晕耳鸣	失眠多梦	阴道干涩	性欲减退
观察组	45	治疗前	0.82 ± 0.96	0.98 ± 0.84	0.53 ± 0.66	1.09 ± 0.95	1.13 ± 1.12	1.11 ± 1.07
	45	治疗3个月后	0.67 ± 0.83 ^①	0.73 ± 0.65 ^①	0.33 ± 0.48 ^①	0.71 ± 0.79 ^①	0.73 ± 0.78 ^①	0.78 ± 0.74 ^①
	45	治疗6个月后	0.51 ± 0.63 ^①	0.42 ± 0.58 ^①	0.18 ± 0.39 ^①	0.56 ± 0.72 ^①	0.51 ± 0.66 ^①	0.60 ± 0.72 ^①
对照组	39	治疗前	0.85 ± 0.96	1.23 ± 0.96	0.59 ± 0.72	1.26 ± 0.81	1.23 ± 0.99	1.10 ± 0.94
	39	治疗3个月后	0.74 ± 0.88	1.10 ± 0.94	0.44 ± 0.64 ^①	1.05 ± 0.86	0.92 ± 0.74 ^①	0.87 ± 0.80
	39	治疗6个月后	0.67 ± 0.77	0.72 ± 0.83	0.21 ± 0.47 ^①	0.77 ± 0.71 ^①	0.77 ± 0.67 ^①	0.77 ± 0.67 ^①

组别	例数(例)	时间	神疲乏力	形寒怕冷	胸闷胁痛	急躁易怒	精神抑郁	口干口苦
观察组	45	治疗前	1.31 ± 0.90	1.00 ± 0.85	0.58 ± 0.78	1.22 ± 0.93	1.02 ± 0.97	0.53 ± 0.69
	45	治疗3个月后	1.00 ± 0.67 ^①	0.51 ± 0.59 ^①	0.27 ± 0.50 ^①	0.82 ± 0.75 ^①	0.67 ± 0.77 ^①	0.24 ± 0.43 ^①
	45	治疗6个月后	0.80 ± 0.69 ^①	0.36 ± 0.48 ^①	0.09 ± 0.29 ^①	0.44 ± 0.50 ^①	0.42 ± 0.54 ^①	0.09 ± 0.29 ^①
对照组	39	治疗前	1.13 ± 0.92	1.08 ± 0.90	0.41 ± 0.55	1.18 ± 0.85	0.95 ± 0.89	0.77 ± 0.81
	39	治疗3个月后	1.00 ± 0.89	0.79 ± 0.73 ^①	0.26 ± 0.50	0.92 ± 0.74 ^①	0.62 ± 0.54 ^①	0.46 ± 0.64 ^①
	39	治疗6个月后	0.74 ± 0.75 ^①	0.56 ± 0.64 ^①	0.18 ± 0.45 ^①	0.56 ± 0.64 ^①	0.33 ± 0.58 ^①	0.18 ± 0.51 ^①

① $P<0.05$,与治疗前比较

2.3.2 2组患者治疗前后中医症候总积分比较 表3结果显示:治疗前,2组患者的中医症候总积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗3、6个月后,2组患者的中医症候总积分均较治疗前明显下降,差异均有统计学意义($P<0.01$)。组间比较:观察组在治疗3、6个月中对中医症候总积分的下降作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明滋癸益经汤合用滋肾育胎丸在改善POI患者的中医症候总积分方面优于合用维生素E。

2.4 2组患者治疗前后改良 Kupperman 评分比较

2.4.1 2组患者治疗前后改良 Kupperman 各项症状评分比较 表4结果显示:治疗前,2组患者的

表3 2组早发性卵巢功能不全(POI)患者治疗前后中医症候总积分比较

Table 3 Comparison of the overall scores of TCM syndrome of the premature ovarian insufficiency patients in the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数(例)	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
观察组	45	24.84 ± 11.65	18.40 ± 7.96 ^{①②}	14.67 ± 6.88 ^{①②}
对照组	39	26.64 ± 10.43	22.72 ± 9.33 ^①	18.31 ± 7.65 ^①
t值		0.782 0	2.289 7	2.296 6
P值		0.436 4	0.024 6	0.024 2

① $P<0.01$,与治疗前比较;② $P<0.05$,与对照组同期比较

表4 2组早发性卵巢功能不全(POI)患者治疗前后改良 Kupperman 各项症状评分比较

Table 4 Comparison of the scores of each of modified Kupperman indexes of the premature ovarian insufficiency

patients in the two groups before and after treatment

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数(例)	时间	潮热汗出	感觉异常	失眠	易激动	性交痛	泌尿系症状	抑郁
观察组	45	治疗前	2.67 ± 2.70	0.80 ± 1.16	1.60 ± 1.63	1.51 ± 1.49	1.38 ± 1.34	0.53 ± 0.99	0.89 ± 0.71
	45	治疗3个月后	2.40 ± 2.16	0.53 ± 0.99	1.33 ± 1.21	1.07 ± 1.10 ^①	1.29 ± 1.14	0.31 ± 0.73	0.58 ± 0.58 ^①
	45	治疗6个月后	1.87 ± 2.02 ^①	0.18 ± 0.58 ^①	0.93 ± 1.18 ^①	0.53 ± 0.89 ^①	0.76 ± 0.98 ^①	0.22 ± 0.64 ^①	0.51 ± 0.59 ^①
对照组	39	治疗前	3.60 ± 3.65	1.23 ± 1.69	2.05 ± 1.69	1.48 ± 1.50	1.79 ± 1.70	0.69 ± 1.15	0.74 ± 0.82
	39	治疗3个月后	3.28 ± 3.54	0.74 ± 1.07 ^①	1.82 ± 1.68	1.15 ± 1.35	1.41 ± 1.45 ^①	0.54 ± 0.10	0.79 ± 0.86
	39	治疗6个月后	3.28 ± 3.42 ^②	0.46 ± 0.97 ^①	1.62 ± 1.58 ^{①②}	0.85 ± 1.35 ^①	1.10 ± 1.19 ^①	0.38 ± 0.91	0.67 ± 0.87

组别	例数(例)	时间	眩晕	疲乏	骨关节肌肉痛	头痛	心悸	皮肤蚁走感
观察组	45	治疗前	0.85 ± 0.85	1.49 ± 0.69	0.58 ± 0.54	0.60 ± 0.54	0.76 ± 0.77	0.27 ± 0.50
	45	治疗3个月后	0.47 ± 0.63 ^①	0.89 ± 0.57 ^①	0.20 ± 0.46 ^①	0.26 ± 0.45 ^①	0.40 ± 0.58 ^①	0.11 ± 0.32 ^①
	45	治疗6个月后	0.25 ± 0.53 ^①	0.73 ± 0.54 ^①	0.13 ± 0.34 ^①	0.13 ± 0.34 ^①	0.18 ± 0.39 ^①	0.07 ± 0.25 ^①
对照组	39	治疗前	0.69 ± 0.86	1.46 ± 1.52	0.56 ± 1.55	0.49 ± 0.64	0.51 ± 0.68	0.26 ± 0.50
	39	治疗3个月后	0.33 ± 0.53 ^①	1.08 ± 0.81	0.23 ± 0.53 ^①	0.26 ± 0.44 ^①	0.38 ± 0.59	0.28 ± 0.65
	39	治疗6个月后	0.18 ± 0.45 ^①	0.90 ± 0.72 ^①	0.21 ± 0.52 ^①	0.21 ± 0.41 ^①	0.33 ± 0.53	0.23 ± 0.58

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组同期比较

潮热汗出、感觉异常、失眠、易激动、性交痛、泌尿系症状、抑郁、眩晕、疲乏、骨关节肌肉痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感等改良 Kupperman 各项症状评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组在治疗3个月后, 患者的易激动、抑郁、眩晕、疲乏、骨关节肌肉痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感等症状得到改善; 在治疗6个月后, 各项症状均得到明显改善, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组在治疗3个月后, 患者的感觉异常、性交痛、眩晕、骨关节肌肉痛、头痛等症状得到改善; 在治疗6个月后, 患者的潮热汗出、感觉异常、失眠、易激动、性交痛、眩晕、疲乏、骨关节肌肉痛、头痛等症状均得到改善, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较: 治疗6个月后, 观察组在改善潮热盗汗和失眠评分方面明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 说明滋癸益经汤合用滋肾育胎丸在改善 POI 患者潮热盗汗和失眠方面较合用维生素 E 更具有优势。

2.4.2 2组患者治疗前后改良 Kupperman 总积分比较 表5结果显示: 治疗前, 2组患者的改良 Kupperman 总积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3、6个月后, 2组患者的改良 Kupperman 总积分均较治疗前明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。组间比较: 观察组在治疗6个月后

表5 2组早发性卵巢功能不全(POI)患者治疗前后改良 Kupperman 总积分比较

Table 5 Comparison of the overall scores of modified Kupperman indexes of the premature ovarian insufficiency patients in the two groups before

and after treatment

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数(例)	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
观察组	45	13.80 ± 8.18	9.69 ± 5.60 ^①	6.49 ± 4.46 ^{①②}
对照组	39	15.64 ± 10.67	12.72 ± 8.27 ^①	10.77 ± 7.45 ^①
<i>t</i> 值		0.893 9	/	/
<i>P</i> 值		0.374 0	0.146 7	0.004 6

① $P < 0.01$, 与治疗前比较; ② $P < 0.01$, 与对照组同期比较

对改良 Kupperman 总积分的下降作用明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.5 2组患者治疗前后血清性激素水平比较 表6结果显示: 治疗前, 2组患者的血清性激素 FSH、LH、E₂、AMH 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3、6个月后, 2组患者血清性激素水平均较治疗前有不同程度改善, FSH、LH 水平较治疗前下降, E₂、AMH 水平较治疗前上升。其中观察组除治疗3个月后的 E₂ 水平外, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对照组治疗3、6个月后在改善 FSH、AMH 方面差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而在改善 LH、E₂ 方

表6 2组早发性卵巢功能不全(POI)患者治疗前后血清性激素水平比较

Table 6 Comparison of serum sex hormone levels of the premature ovarian insufficiency patients in the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	时间	FSH(U·L ⁻¹)	LH(U·L ⁻¹)	E2(pmol·L ⁻¹)	AMH(ng·mL ⁻¹)
观察组	45	治疗前	66.50 ± 28.97	32.61 ± 15.43	109.75 ± 173.39	0.11 ± 0.19
	45	治疗3个月后	51.96 ± 28.97 ^{②③}	25.99 ± 17.14 ^{①③}	129.04 ± 205.50	0.19 ± 0.28 ^②
	45	治疗6个月后	50.69 ± 35.06 ^{②③}	24.58 ± 17.95 ^{②③}	138.27 ± 115.69 ^①	0.24 ± 0.33 ^②
对照组	39	治疗前	78.24 ± 34.77	36.14 ± 20.71	90.57 ± 97.90	0.08 ± 0.09
	39	治疗3个月后	69.21 ± 33.51 ^①	34.17 ± 18.60	100.76 ± 147.52	0.11 ± 0.12 ^②
	39	治疗6个月后	67.50 ± 39.07 ^①	29.49 ± 13.94	129.11 ± 144.54	0.13 ± 0.13 ^②

① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$, 与治疗前比较; ③ $P < 0.05$, 与对照组同期比较

面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。组间比较: 观察组治疗3、6个月月在改善FSH、LH水平方面均优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 2组患者治疗前后子宫附件彩超指标比较 表7结果显示: 治疗前, 2组患者的子宫附件彩超指标(包括子宫大小、子宫内膜厚度、卵巢体积和AFC)比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗

3、6个月月后, 2组患者的子宫大小、子宫内膜厚度、双侧卵巢体积和AFC等各项子宫附件彩超指标均较治疗前改善, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 组间比较, 观察组患者在改善AFC方面明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表7 2组早发性卵巢功能不全(POI)患者治疗前后子宫附件彩超指标比较

Table 7 Comparison of the color Doppler ultrasonography parameters for uterine appendages of the premature ovarian insufficiency patients in the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	时间	子宫大小(mm)	子宫内膜厚度(mm)	卵巢体积(mm ³)	AFC(个)
观察组	45	治疗前	9.70 ± 1.90	4.66 ± 2.24	1.62 ± 1.19	0.56 ± 0.70
	45	治疗3个月后	10.51 ± 2.33 ^②	5.74 ± 2.19 ^②	1.89 ± 1.17 ^②	1.52 ± 1.02 ^{②③}
	45	治疗6个月后	10.81 ± 2.06 ^②	7.07 ± 2.17 ^②	2.16 ± 1.09 ^②	2.18 ± 1.21 ^{②③}
对照组	39	治疗前	9.64 ± 1.73	4.64 ± 2.14	1.50 ± 1.15	0.45 ± 0.77
	39	治疗3个月后	9.98 ± 1.64 ^①	5.27 ± 2.46 ^①	1.68 ± 1.31 ^②	1.03 ± 0.96 ^②
	39	治疗6个月后	10.03 ± 1.94 ^②	6.11 ± 2.61 ^②	1.72 ± 1.27 ^②	1.59 ± 1.25 ^②

① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$, 与治疗前比较; ③ $P < 0.05$, 与对照组同期比较

2.7 2组患者综合疗效比较 表8结果显示: 治疗6个月月后, 观察组临床痊愈6例(有3例获得妊娠, 其中2例患者获得自然妊娠, 1例通过辅助生殖技术获得妊娠; 但有1例孕5⁺周和1例孕6⁺周发生自然流产), 显效13例, 有效12例, 总有效率为

68.9%(31/45); 对照组临床痊愈1例, 显效8例, 有效11例, 总有效率为51.3%(20/39)。组间比较(秩和检验), 观察组的综合疗效优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表8 2组早发性卵巢功能不全(POI)患者综合疗效比较

Table 8 Comparison of the comprehensive therapeutic efficacy of the premature ovarian insufficiency patients in the two groups before and after treatment [例(%)]

组别	例数(例)	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	45	6(13.3)	13(28.9)	12(26.7)	14(31.1)	31(68.9) ^①
对照组	39	1(25.6)	8(20.5)	11(28.2)	19(48.7)	20(51.3)

① $P < 0.05$, 与对照组比较

3 讨论

女性最显著的生殖生理为经、带、胎、产、乳，而月经期及月经的量、色、质的正常，是其生殖功能正常的重要体现。张景岳云：“女人以血为主，血旺则经调而子嗣，身体之盛衰，无不肇端于此。故治妇人之病，当以经血为先。”我们普遍认为，月经是肾、天癸、冲任、气血协调作用于胞宫，并在其他脏腑、经络的协同作用下使胞宫定期藏泻的生理性现象，且以肾为主导作用。《素问·六节藏象论》说：“肾者，主蛰，封藏之本，精之处也。”肾藏精，精化气，肾精足则肾气充，生长发育迅速，天癸来至，冲任通盛，月经来潮。对于卵巢功能减退甚至衰竭的患者，肾精提前出现亏衰，肾精亏则肾气衰，天癸亦相应随之衰减，以至竭绝而经闭、无子。妇人以血为本，月经以血为用，而肝藏血，肝为血海，为经血之源，是女子月经按时来潮的重要保证。肝血不足，则容易出现月经量少、闭经。肝体阴而用阳，具有疏通、畅达全身气机的作用。肝气疏泄、调畅气机的功能正常，则血液运行畅达而无瘀滞。肾司封藏，肝主疏泄，一藏一泻，使经水行止有度，女子按时排卵。脾主运化，为后天之本，气血生化之源。且脾与胃相表里，足阳明胃经与冲脉交会于气街。脾升胃降，功能协调，太冲脉盛，月事自然能按时而下。此外，脾主统血，具有统摄、控制血液在脉中正常运行而不溢出脉外的功能。脾气健旺，运化正常，气血生化有源，固摄有度，月事如常。所以说，月经的产生，与肾、肝、脾三脏关系最为密切。

综合各家观点，本研究团队认为，POI、POF是月经病发展到最后的严重阶段，是人体脏腑、气血精、天癸、冲任、胞宫先后受病，互为因果，导致整个生殖轴的功能早衰，而并非单一脏腑的虚衰，其病机本质是肾脾亏虚、肝郁血瘀，累及肾、肝、脾等多个脏腑，病因病机复杂，病程日久，虚实杂夹。

若先天禀赋不足，或大病久病伤肾，或房劳多产损肾耗精，均可引起肾虚而影响冲任，天癸早竭而经水不当绝而绝，临床主要有肾精亏虚、肾气不足、肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳俱虚等证候表现。肾为水火之宅，内藏元阴元阳，当病情发展到一定程度，可阴损及阳，或阳损及阴，导致

肾阴阳俱虚，阴阳失衡，冲任失调，月经紊乱。我们认为，POI患者并非单纯的肾精(阴)亏损或肾气不足或肾阳不足，而是肾阴阳俱虚，同时又因患者的病情程度不同，阴阳各有所侧重。《万氏女科》云：“忧愁思虑，恼怒怨恨，气郁血滞而经不行。”POI患者面对自己未老先衰的病情，犹如精神枷锁，压力巨大，身心俱惫。张玉珍教授认为，肝气郁结、肝阳上亢一定程度上反映了体内肝阴不足。肝体阴而用阳，其滋养、宁静、柔润的一面，能制约过亢的肝阳。肝血充足，气行有度，疏中有柔，畅而不刚。肝主疏泄功能的正常发挥，有赖于肝血充沛，治疗上应养肝与疏肝并行。《兰室秘藏》云：“妇人脾胃久虚，或形羸气血俱虚，而致经水断绝不行。”或素体脾胃虚弱，或思虑劳倦过度，或饮食不节(洁)，损伤脾气，气血生化乏源，冲任失养，血海不能按时满盈，可出现月经量少、延后而至；脾气虚衰，进一步阳气不振，升清降浊和运化水湿功能障碍，痰饮水湿内生，壅滞冲任，可出现月经后期、闭经或不孕。此类患者，病程日久，缠绵难愈。或脏腑功能虚损，虚滞不通；或阳气不足，失于温煦，血行滞涩而成瘀；或气虚运血无力而成瘀；或阴血涸竭，血枯瘀阻；或七情内伤，气滞血瘀等，导致瘀血阻滞冲任，留滞胞宫，胞脉闭塞而经血不行，不能摄精成孕。

POI患者未老先衰，形容枯槁，脏腑亏损，阴阳虚衰。我们主张“在补肾基础上大补气血精”，补肾填精，益气养血，阴阳同补，肾肝脾三经同调，以图振衰起废，调整肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴的整体功能。临床上喜用张玉珍教授自拟专方滋癸益经汤治疗，全方由张景岳的归肾丸合大补元煎组成，重治气血精以滋养天癸，又合傅青主的益经汤，大补肾水当中，兼能散心肝脾之郁，再合陈自明的丹参散，活血化瘀通经。方中菟丝子性平，补肾填精，平补肾中阴阳，熟党参归心、脾经，健脾益气，补后天以养先天，先后天同调，共为君药；熟地黄、枸杞子、女贞子滋养肝肾，养阴补血，而淫羊藿、巴戟天温补肾阳，一阴一阳，阴阳并补，共为臣药；玉竹入阳明胃经，养阴润燥；肝体阴而用阳，白芍敛阴补血以养肝体，柴胡调达肝气以实肝用，养肝疏肝并行；另佐丹参活血通经。全方共奏补肾健脾、疏

肝活血之功效,以达滋养天癸、振衰起废的目的^[1]。

张玉珍教授在治疗本病时还喜用国家中药保护品种滋肾育胎丸,过去又称补肾固冲丸。方中菟丝子补肾安胎,人参大补元气,共为君药;杜仲、巴戟天、桑寄生、续断补肾固冲,鹿角霜温肾固涩,共为臣药;熟地黄滋阴补肾,党参、白术健脾益气,制何首乌、枸杞子养血和血,阿胶兼能固涩止血,共为佐药;砂仁理气和醒脾,艾叶温经散寒止血,共为使药。全方具有补肾固冲、健脾养血、止血安胎的功效,临床上已广泛应用于肾虚、脾肾两虚之胎漏、胎动不安及滑胎。根据“异病同治”理论,我们用本品治疗脾肾虚弱型月经不调、崩漏、绝经前后诸证、不孕病、卵巢功能减退(DOR)、POF等,并应用于IVF-ET术中,取得了较好的疗效^[6-7]。史云等^[8]观察40例滋肾育胎丸治疗脾肾虚弱型DOR患者的临床疗效,结果表明观察组(滋肾育胎丸)的总有效率(高达90%)明显优于对照组(戊酸雌二醇+黄体酮),提示滋肾育胎丸可有效缓解临床症状,降低血清FSH、LH水平,提高血清AMH、INR-β水平,改善卵巢储备功能。药理实验^[9]表明,该药能够增加实验兔性腺和性器官血液供应,促进卵泡和黄体发育。经SD大鼠胚胎-胚仔发育毒性试验^[10],发现滋肾育胎丸对孕鼠的妊娠结局及对胚仔的内脏、外观和体格生长发育均未见明显影响,安全性得到验证。

本研究结果显示,滋癸益经汤合用滋肾育胎丸或维生素E这两种治疗方案均能改善POI患者的临床症状,降低血清FSH、LH水平,提高血清E2、AMH水平,促进子宫、卵巢发育,增加子宫内膜厚度及AFC。但对比维生素E,滋癸益经汤合用滋肾育胎丸治疗POI具有更明显的疗效,总有效率为68.89%,在改善部分临床症状、FSH、LH以

及AFC方面的差异也均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。证实了“在补肾基础上大补气血精,调节肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴”这一治疗思路的有效性及其合理性,并且反过来验证了POI的病因病机正如我们所认为的“肾脾亏虚,肝郁血瘀”,并为此提供了理论和事实依据。因此,我们确定了以补肾填精、调理气血为早发性卵巢功能不全的主要治法,以滋癸益经汤合滋肾育胎丸为基本的治疗方案。

参考文献:

- [1] 张玉珍,史云.卵巢早衰的中医药防治[M].北京:中国中医药出版社,2016:65-67,101-108.
- [2] 滕秀香,李培培,姚海洋,等.“益肾疏肝汤”联合人工周期疗法治疗卵巢早衰肾虚肝郁证的临床研究[J].辽宁中医杂志,2016,43(1):93-96.
- [3] 黄玉英.维生素E在妇产科临床中的应用[J].海峡药学,1994,6(3):64-65.
- [4] 陈子江,田秦杰,乔杰,等.早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2017,52(9):577-581.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [6] 赵颖,曹蕾,罗颂平.滋肾育胎丸的临床应用与研究[J].世界中医药,2011,6(4):318-319.
- [7] 刘思诗,赵颖.滋肾育胎丸对IVF-ET女性卵巢储备功能影响的临床研究[J].广州中医药大学学报,2016,33(4):469-472.
- [8] 史云,杨胜华,陶莉莉,等.滋肾育胎丸治疗脾肾虚弱型卵巢储备功能减退临床观察[J].山东中医药大学学报,2013,37(4):292-294.
- [9] 闫晓彤,齐聪.滋肾育胎丸的临床应用及作用机制研究进展[J].上海中医药杂志,2016,50(8):98-100.
- [10] 邹琦,黄秋凌,崇立明,等.滋肾育胎丸对SD大鼠胚胎-胎仔发育的影响[J].中国新药杂志,2017,26(3):330-336.

【责任编辑:陈建宏】