

本文引用:解娟,陈明芳.滋肾育胎丸联合克龄蒙治疗卵巢早衰的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(12):1396-1399.

滋肾育胎丸联合克龄蒙治疗卵巢早衰的临床观察

解娟¹,陈明芳^{2*}

(1.陕西省人民医院药剂科,陕西西安710068;2.安康市汉滨区第一医院,陕西安康725000)

〔摘要〕目的 探讨滋肾育胎丸联合克龄蒙治疗卵巢早衰(premature ovarian failure,POF)的临床疗效。方法 将我院收治的78例POF患者随机平均分为观察组和对照组,对照组给予口服克龄蒙治疗;观察组在对照组治疗基础上给予口服滋肾育胎丸。2组治疗时间均为6个月。治疗后,评价2组疗效。治疗前后,分别观察2组烦躁易怒、潮热汗出、头晕耳鸣、腰膝酸软、失眠健忘等各项症状评分,并分别检测2组雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、子宫内膜厚度、卵巢动脉收缩期峰值流速(PSV)及平均卵巢直径(MOD)水平。治疗期间,密切观察2组患者出现的不良反应。**结果** 治疗后,观察组总有效率为92.3%,明显高于对照组74.4%($P<0.05$)。治疗后,观察组各项症状评分均明显低于对照组($P<0.05$);其中,LH、FSH及E₂含量改善程度均明显优于对照组($P<0.05$);子宫内膜厚度、PSV及MOD水平均明显高于对照组($P<0.05$)。治疗期间,所有患者均未出现严重不良反应。**结论** 滋肾育胎丸联合克龄蒙治疗POF疗效确切,且能够有效改善患者激素水平,提高子宫功能。

〔关键词〕 卵巢早衰;滋肾育胎丸;克龄蒙

〔中图分类号〕 R271.1;R289.5

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.12.023

Clinical Effect of Zishen Yutai Pill Combined with Climen on Premature Ovarian Failure

XIE Juan¹, CHEN Mingfang^{2*}

(1. Department of Pharmacy, Shaanxi Province People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China;

2. The First Hospital of Hanbin District, Ankang, Shaanxi 725000, China)

〔Abstract〕 Objective To explore the clinical efficacy of Zishen Yutai pill combined with Climen in treatment of premature ovarian failure (POF). **Methods** 78 patients with POF in our hospital were randomly divided into control group ($n=39$) and observation group ($n=39$). The control group was given climen, while the observation group was given Zishen Yutai pill on the basis of control group. Both groups were treated for 6 months. After treatment, the effects in two groups were compared. The levels of symptom scores, including sweat, dizziness tinnitus, lumbar debility, insomnia, forgetfulness and irritability in the two groups were observed before and after treatment. The levels of E₂, LH, FSH, endometrial thickness, PSV and MOD in the two groups were detected before and after treatment. The adverse actions in the two groups were observed. **Results** After treatment, the total effective rate 92.3% in treatment group, significantly higher than that 74.4% in control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of symptom scores in observation group were significantly lower than control group ($P<0.05$). After the treatment, the levels of LH, FSH, E₂ were superior to the control group ($P<0.05$). The endometrial thickness, PSV and MOD levels in observation group were significantly higher than the control group ($P<0.05$). There were no serious adverse actions occurred in the patients. **Conclusion** The effect of Zishen Yutai pill combined with Climen in treatment of POF is exact, and could promote the hormone levels and uterine function in the patients.

〔Keywords〕 premature ovarian failure; Zishen Yutai pill; Climen

〔收稿日期〕 2017-05-11

〔基金项目〕 陕西省卫计委基金项目(2015D062)。

〔作者简介〕 解娟,女,本科,主管药师,研究方向:药学。

〔通讯作者〕 * 陈明芳,女,主治医师,E-mail:1149483770@qq.com。

卵巢早衰(premature ovarian failure,POF)是一种临床常见的妇科内分泌疾病,具有病因复杂、发病率高及发病机制不明等特点,主要临床表现为第二性征退化、性功能减退、闭经、潮热、情绪不稳定及失眠等,严重影响患者的生活质量及身体健康^[1-2]。目前,西医主要采用激素替代疗法对该疾病进行治疗,尽管其具有起效较快等优点,但仍存在部分患者疗效不佳,停药后极易复发等不足,还需优化治疗^[3-4]。诸多研究结果表明,中西医结合用于POF较单纯西药疗效更佳,且能够更有效的改善症状^[5]。为此,本课题组采用滋肾育胎丸联合克龄蒙治疗卵巢早衰,期望为该疾病的优化治疗提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月~2017年1月我院妇科收治的78例脾肾虚弱型POF患者作为研究对象,采用随机数字表法将其平均分为观察组和对照组,每组39例。观察组中,患者年龄24~39岁,平均年龄(28.2±3.2)岁;病程3个月~4年,平均病程(2.7±0.4)年;病史情况包括:结扎史2例,卵巢手术史1例,人流史2例,宫外孕史3例。对照组中,患者年龄23~38岁,平均年龄(28.5±3.0)岁;病程4个月~4年,平均病程(2.8±0.5)年;病史情况包括:结扎史1例,卵巢手术史2例,人流史2例,宫外孕史2例。两组患者年龄、病程及病史等一般情况相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 西医学诊断标准^[6]:年龄≤40岁,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 U/L(两次检查间隔1个月以上),雌二醇水平<73.2 pmol/L,有正常月经史,但月经周期突然缩短或月经稀发,且持续时间长达3个周期以上的患者。中医脾肾虚弱型辨证标准^[7]:主症:月经量少或月经周期推后,且质稀色淡;次症:神疲乏力、腰膝酸软、性欲减退、头晕耳鸣、心悸、自汗、失眠多梦、少气懒言。舌脉:舌淡胖或舌淡黯,苔白且薄,脉沉细弱。上述主症需必备,次症满足2项即可。

1.2.2 纳入标准 (1)符合上述西医学诊断标准,且满足中医脾肾虚弱型辨证标准,确诊为脾肾虚弱型卵巢早衰的患者;(2)参与本项目3个月内未采用其他药物治疗的患者;(3)通过我院伦理委员会批准,本人及其主要亲属均同意参与本项目,并签署知情

同意书的患者。

1.2.3 排除标准 (1)由于放射线损伤、外伤等其他原因造成卵巢损伤的患者;(2)年龄>40岁的患者;(3)合并患有卵巢癌等其他卵巢疾病的患者;(4)合并患有严重心脑血管疾病、严重肝肾损伤与糖尿病等疾病的患者;(5)药物过敏的患者。

1.3 治疗方法

对照组患者均给予口服克龄蒙(拜耳医药保健有限公司;通用名:戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片;国药准字:J20130006;批号:9801223),于月经周期的第5天开始服药,1片/d,先服用戊酸雌二醇片(规格:2 mg/片),连续服用11天后,给予雌二醇环丙孕酮片(规格:醋酸环丙孕酮1 mg+戊酸雌二醇2 mg/片),连续服用10天,共服用21天后停药,3月/疗程。观察组患者在对照组治疗基础上另给予滋肾育胎丸(广州白云山中一药业有限公司;国药准字:Z44020008;批号:2015110923),5 g/次,3次/日。2组治疗时间均为6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状观察 采用《中药新药临床研究指导原则》^[8]中对卵巢早衰症状的评分方法制定本研究症状评价标准,主要包括烦躁易怒、潮热汗出、头晕耳鸣、腰膝酸软、失眠健忘等项目。

1.4.2 激素指标水平检测 治疗前后,分别于月经来潮第3天取2组患者肘静脉血5 mL,利用化学发光法检测其中 E_2 、LH与FSH等激素指标水平。

1.4.3 妇科彩超指标检测 治疗前后,分别于月经期第10 d,利用阴道彩超检测2组患者子宫内厚度、卵巢动脉收缩期峰值流速(PSV)及卵巢最大平面的平均卵巢直径(MOD)。

1.4.4 不良反应观察 治疗期间,密切观察2组患者的药物不良反应,主要监测指标包括心电图、肝肾功能检测及血常规等。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效:治疗后,患者失眠、情绪不稳定及性功能降低等症状均基本消失,月经周期、经量与经期均恢复正常,且雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)与卵泡刺激素(FSH)等激素水平均恢复正常。有效:治疗后,患者上述症状部分消失或均出现改善,月经周期缩短,月经经量增加,且 E_2 、LH与FSH等激素水平部分恢复正常或均有所改善。无效:治疗后患者症状、月经情况及激素水平等均未明显改善,甚至出现恶化。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对本研究数据进行分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用卡方分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗效果比较

治疗后,观察组总有效率为 92.3%,明显高于对照组的 74.4%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	39	11	25	3	92.3 [#]
对照组	39	7	22	10	74.4

注:与对照组相比较,# $P<0.05$ 。

2.2 2 组患者治疗前后症状评分比较

治疗前,2 组患者烦躁易怒、潮热汗出、头晕耳鸣、腰膝酸软、失眠健忘等症状评分水平均基本一致,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者上述评分均明显降低,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后症状评分比较

($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗阶段	烦躁易怒	潮热汗出	头晕耳鸣	腰膝酸软	失眠健忘
观察组	39	治疗前	1.36±0.12	1.78±0.21	1.38±0.12	1.57±0.18	1.01±0.13
		治疗后	0.11±0.02 ^{△#}	0.29±0.07 ^{△#}	0.10±0.02 ^{△#}	0.32±0.08 ^{△#}	0.12±0.03 ^{△#}
对照组	39	治疗前	1.33±0.14	1.76±0.19	1.36±0.11	1.56±0.19	1.03±0.11
		治疗后	0.39±0.05 [△]	0.61±0.15 [△]	0.51±0.13 [△]	0.71±0.15 [△]	0.44±0.05 [△]

注:与治疗前相比较,△ $P<0.05$;与对照组相比较,# $P<0.05$ 。

2.3 2 组患者治疗前后激素指标比较

治疗前,2 组患者 E_2 、LH 与 FSH 水平均基本一致,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者 LH 与 FSH 水平均明显降低,且观察组明显低于对照组,而 E_2 水平明显增高,且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后激素指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗阶段	LH/mIU·mL ⁻¹	FSH/mIU·mL ⁻¹	E_2 /pg·mL ⁻¹
观察组	39	治疗前	34.81±3.71	48.39±4.98	61.98±6.24
		治疗后	23.57±2.47 ^{△#}	24.57±3.07 ^{△#}	116.21±10.0 ^{△#}
对照组	39	治疗前	34.78±3.72	48.45±5.01	61.21±6.21
		治疗后	27.98±2.15 [△]	31.28±3.85 [△]	89.82±8.33 [△]

注:与治疗前相比较,△ $P<0.05$;与对照组相比较,# $P<0.05$ 。

2.4 2 组患者治疗前后妇科彩超指标比较

治疗前,2 组患者子宫内膜厚度、PSV 及 MOD 水平均基本一致,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者子宫内膜厚度、PSV 及 MOD 水平均明显增高,且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后妇科彩超指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗阶段	子宫内膜厚度/mm	PSV/mm·s	MOD/mm
观察组	39	治疗前	3.36±0.39	0.87±0.17	16.26±1.38
		治疗后	4.87±0.56 ^{△#}	2.51±0.39 ^{△#}	21.31±2.26 ^{△#}
对照组	39	治疗前	3.38±0.40	0.85±0.18	16.34±1.39
		治疗后	4.21±0.47 [△]	1.87±0.31 [△]	18.23±2.01 [△]

注:与治疗前相比较,△ $P<0.05$;与对照组相比较,# $P<0.05$ 。

2.5 2 组不良反应比较

治疗期间,2 组患者均未出现严重不良反应。观察组中出现 1 例轻微腹泻、1 例皮疹及 2 例恶心呕吐;对照组中出现 1 例轻微腹泻、1 例皮疹及 1 例恶心呕吐。上述不良反应发生后,患者未停药处理自行得到恢复。

3 讨论

卵巢早衰(POF)是妇科的一大疑难病和常见病,其发病率呈逐年上升趋势,且患病人群逐渐年轻化,严重威胁女性的身心健康^[9-10]。由于该疾病的具体致病机制尚不清楚,故西医尚无明确有效的治疗方法,而多采用激素替代疗法作为基础治疗,目的在于促进患者第二性征及生殖器的发育,形成撤退性规律性的出血^[11]。但激素类药物存在着部分患者疗效不佳等不足,且停药后多会出现反复,而长期用药又会造成一系列不良反应^[12]。因此,如何对卵巢早衰进行合理有效的治疗是广大妇科医师迫切需要解决的重要问题。

随着中医药的迅速发展,利用祖国医学治疗 POF 渐为临床所推崇。传统医学认为,该疾病属“血枯”“月经过少”“血隔”“经断前后诸症”“不孕症”“月经后期”“闭经”及“月经先期”等范畴^[13]。中医认为,肾主生殖,而肾虚是 POF 发病的根本,故治疗大法以补肾为主,并兼以温经散寒、补肝脾胃^[14]。肾藏精,主生殖,为先天之本,肾中精气充盛,天癸成熟,月经

来潮而有子,标志着女性卵巢生殖周期活动的开始;肾中精气衰退,天癸耗竭,月经闭绝,形坏而无子,提示女性卵巢生殖功能的结束^[15]。所以,肾与女性卵巢生理功能密切相关,主宰着女性生殖功能的发育、旺盛与衰退,肾对女性卵巢生理功能起着决定性作用,故《傅青主女科》指出“经水出诸肾”。脾为后天之本,气血生化之源,月经以血为用,《兰室秘藏》曰:“妇人脾胃久虚或形羸气血俱衰而致经断绝不行”,《景岳全书》云:“仓廩薄则化源亏而冲任穷也。”故月经正常与否与脾肾功能密切相关,因此补肾健脾法是调经之本^[16]。

滋肾育胎丸主要由菟丝子、熟地黄、党参、鹿角霜、巴戟天、枸杞子、桑寄生、白术、砂仁、人参、杜仲、阿胶、首乌、艾叶及续断等药材组成,具有补肾健脾、养血安胎及益气培元等功效。方中菟丝子补肾气、滋肝肾、生精血;熟地黄滋肝肾;女贞子、党参、人参益阴培本、滋补肝肾;鹿角霜及巴戟天补肝肾、益精血;桑寄生、白术补肾气、填精髓;白术、砂仁、杜仲益元气、补肾阳;阿胶、首乌养血调经、活血祛瘀;艾叶、续断活血通经,诸药共奏补肾健脾,益气培元,养血安胎之效^[17]。最新研究发现,滋肾育胎丸可有效促进女性性器官的血液供应,促进卵泡的发育及黄体酮的分泌,提示该方剂具有较好的促进卵巢功能活性^[18]。克龄蒙可有效抑制高促性腺激素的恶性循环作用,使高促性腺激素对女性卵巢作用调节至正常的敏感状态,并以此调节女性内分泌激素的含量,最终达到促进排卵,缓解围绝经期症状的目的^[19]。为此,笔者采用滋肾育胎丸联合克龄蒙治疗POF,期望为该疾病的优化治疗提供一定的依据。

本研究结果显示,治疗后观察组总有效率明显高于对照组,而烦躁易怒、潮热汗出、头晕耳鸣、腰膝酸软、失眠健忘等症状评分水平均明显低于对照组,提示滋肾育胎丸可有效提高治疗效果,改善患者临床症状。与此同时,治疗后观察组各项激素指标及B超检查指标水平改善程度均明显优于对照组,这说明了滋肾育胎丸在调节POF患者激素水平,改善子宫功能等方面均具有重要意义。不良反应观察结果表明本研究治疗方法均安全可靠,但由于克龄蒙存在着长期服用可增加患者出现乳腺癌、子宫内膜癌几率的风险,故在后期研究中还应在安全性观察方

面进行更为长期和深入的观察。

参考文献:

- [1] Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation[J]. Fertil Steril, 2013, 99(6): 1503-1513.
- [2] Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency[J]. Sci China Life Sci, 2012, 55(8): 677-686.
- [3] Ghassemzadeh A, Farzadi L, Beyhaghi E. Premature ovarian failure risk factors in an Iranian population[J]. Int J Gen Med, 2012, 5: 335-338.
- [4] Hashimoto S, Hayashi S, Yoshida A. Acute effects of postprandial aerobic exercise on glucose and lipoprotein metabolism in healthy young women[J]. J Atheroscler Thromb, 2013, 20(2): 204-213.
- [5] 徐 苓,宋亦军.卵巢早衰的临床表现和诊断标准[J].实用妇产科杂志,2003,19(4):195-196.
- [6] 国家中医药管理局医政司.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,2012:450.
- [7] 李灿东,吴承玉.中医诊断学[M].北京:中国中医药出版社,2012.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [9] 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.
- [10] 徐晓琴,徐向荣.补肾中药对卵巢早衰患者卵巢储备功能及免疫调节影响的研究[J].中华全科医学,2014,12(12):2004-2006.
- [11] 朱春兰,夏亦冬.中药结合激素替代疗法治疗卵巢早衰研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(10):92-95.
- [12] 徐 晖.卵巢早衰的治疗现状及进展[J].中国现代医生,2015,53(21):157-160.
- [13] 钟 琳,吴媛媛,吴 阳,罗志娟教授治疗卵巢早衰性不孕症经验总结[J].广西中医药,2015,38(3):52-53.
- [14] 田 超,吴凌燕.夏阳运用补肾填精法治疗卵巢早衰经验[J].河南中医,2013,33(5):739-740.
- [15] 王 敏,赵苏萍,李 瑛,等.补肾益气胶囊治疗卵巢功能低下的临床疗效观察[J].中国妇幼保健,2014,29(28):4640-4642.
- [16] 徐京晓,冯 导.中药补肾序贯疗法治疗卵巢功能减退疗效观察[J].中华中医药学刊,2013,31(5):1210-1212.
- [17] 闫晓彤,齐 聪.滋肾育胎丸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.
- [18] 史 云,杨胜华,陶莉莉,等.滋肾育胎丸治疗脾胃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,2013,34(4):292-294.
- [19] 欧 玲,刘福珍,刘清青.复方玄驹胶囊联合克龄蒙治疗卵巢功能减退临床观察[J].新中医,2016,48(8):170-171.

(本文编辑 李 杰)