

养巢方治疗卵巢功能减退的临床观察

朱晓娟 张晓金[△]

(复旦大学附属妇产科医院中西医结合科 上海 200090)

【摘要】 目的 观察中药养巢方及西药芬吗通治疗对卵巢功能减退患者生殖内分泌激素及卵泡发育的影响。**方法** 采用随机对照研究,将 87 例卵巢功能减退的患者分为治疗组和对照组。治疗组采用中药养巢方单纯中药治疗,对照组采用芬吗通 2 mg 周期治疗,疗程为 3 个月。比较两组患者的生殖内分泌激素水平、卵泡发育情况、Kupperman 评分等方面的变化。**结果** 中药治疗组在改善更年期症状 Kupperman 症状评分及性激素 FSH、LH 水平升高,卵泡发育、妊娠率,优于对照组芬吗通治疗($P < 0.01$)。中药治疗前后比较,能改善潮热汗出、失眠、感觉异常及情绪波动、疲乏、心悸及性生活、泌尿系感染等方面的作用。中药治疗组与对照组比较,在失眠、疲乏症状的改善上有显著性差异。**结论** 中药养巢方治疗卵巢功能减退疗效显著,优于单纯激素替代疗法。

【关键词】 卵巢功能减退; 中药; 自拟养巢方

【中图分类号】 R271.11+6,R711.75 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.04.015

Clinical observation of ovary maintenance prescription in treating ovarian hypofunction

ZHU Xiao-juan, ZHANG Xiao-jin[△]

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Obstetrics and Gynecology Hospital,
Fudan University, Shanghai 200090, China)

【Abstract】 Objective To observe the effects of traditional Chinese medicine ovary maintenance prescription recipe and western medicine fenmorocton on reproductive endocrine hormones and follicular development in patients with ovarian hypofunction. **Methods** Eighty-seven patients with ovarian hypofunction were randomly divided into treatment group and control group. The treatment group was treated with traditional Chinese medicine ovary maintenance prescription and the control group was treated with 2 mg of fenmorocton for 3 months. The changes of reproductive endocrine hormone level, follicular development and kupperman score in the two groups were compared. **Results** The traditional Chinese medicine treatment group was superior to the western medicine treatment group in improving the kupperman symptom score, increasing the levels of sex hormones FSH and LH, follicular development and pregnancy rate ($P < 0.01$). Compared with the control group, the effect of the traditional Chinese medicine treatment group in improving hot flashes, sweating, insomnia, abnormal sensation, mood swings, fatigue, palpitation, sexual life, urinary tract infection and other aspects had significant difference in improving insomnia and fatigue symptoms. **Conclusions** Traditional Chinese medicine has obvious curative effect on ovarian hypofunction and is superior to hormone replacement therapy alone.

[△]Corresponding author E-mail:zxjgcp@sina.com

【Key words】 ovarian dysfunction; traditional Chinese medicine; self-made ovary maintenance prescription

卵巢储备功能指卵巢皮质区卵泡生长、发育,并形成可受精的卵母细胞的能力,此能力取决于卵巢内库存卵泡的数量和质量。卵巢储备功能减退,又称卵巢功能减退,常指早卵泡期的血清卵泡刺激素(follicular estrogen,FSH)水平在 10 U/L 以上或两侧窦卵泡数<5 个。卵巢储备功能减退是一个渐进性的过程,是卵巢早衰的前期,从卵巢储备功能减退到卵巢早衰需要 1~6 年^[1],严重影响女性的生育能力。目前雌激素替代治疗是主要的方法,但不能明显逆转卵巢功能减退。而中国中医药学在改善卵巢功能减退方面干预及治疗有独特的优势^[2-3]。针对卵巢功能减退患者临床情况反复修改拟定的养巢方,我们发现在卵巢功能减退的月经失调及引起的

不孕有一定疗效。
本文对采用自拟养巢方治疗卵巢功能减退的患者进行临床观察和疗效探讨,现报道方法与结果。

资 料 和 方 法

一般资料 收集 2017 年 1 月—2018 年 3 月在复旦大学附属妇产科医院就诊的卵巢功能减退患者 87 例。年龄 17~40 岁,研究对象按照就诊的先后顺序随机分为治疗组 43 例和对照组 44 例。所有患者对治疗方案知情同意。观察 3 个月,随访 4 个月。两组患者年龄、病程、病情、体重、月经情况、婚育及孕产情况差异无统计学意义($P<0.05$,表 1、2)。

表 1 两组患者一般情况比较

Tab 1 Comparison of general conditions in patients of two groups

Group	Age (y)	Disease course (y)	Weight (kg)	Delayed menstrual cycle	Shortened menstrual cycle	Irregular menstrual cycle	Hypomenorrhea	Hypermenorrhea	Endless menstruation
Treatment (n = 43)	32.72 ± 5.37	2.89 ± 1.91	53.93 ± 5.95	10	13	6	19	10	5
Control (n = 44)	32.76 ± 4.86	2.83 ± 1.86	54.02 ± 6.02	9	14	8	20	9	5

表 2 两组患者婚育及孕产史比较

Tab 2 Comparison of marriage,childbearing and abortion in patients of two groups

Group	Unmarried	Married	Unpregnant	Pregnant	Two or more spontaneous abortions	One spontaneous abortion	10≤FSH<25 (IU/L)	25≤FSH<40 (IU/L)
Treatment (n = 43)	2	41	26	15	7	2	37	6
Control (n = 44)	3	41	27	14	7	1	38	6

诊断标准 参照《实用妇科内分泌学(第 2 版)》^[4]、《妇科内分泌疾病检查项目选择及应用》^[5],将卵巢功能减退标准定为:(1)年龄 18~40 岁,已建立正常月经周期 2 年以上,后出现月经量少,或月经稀发,或月经紊乱,或闭经,或不孕;可伴腰膝酸软、烦躁易怒、神疲体倦等类围绝经期症状。(2)基础内分泌情况符合 10 IU/L<FSH<40 IU/L。

病例排除标准 符合以下情况之一者予以排除:(1)先天性生殖器发育异常,或后天器质性病变及损伤,曾行卵巢手术而致的卵巢功能减退。(2)合并有心脑血管、肝肾等全身性疾病者。(3)患有乳腺

或生殖器官良性、恶性肿瘤需行手术治疗者。(4)患有其他内分泌疾病,如高催乳素血症、库欣综合征等。(5)近 3 个月曾服激素药物或行放化疗者。(6)对多种药物过敏的过敏体质者。(7)不符合纳入标准,不能按规定用药、随访,不能判断疗效,或资料不全影响疗效判断者。

治疗方法

治疗组 基本方:黄芪 15 g,当归 12 g,炒白术 15 g,制远志 12 g,熟地黄 15 g,山药 15 g,鹿角 12 g(先煎),龟板 12 g,知母 15 g,肉苁蓉 15 g,炒黄柏 12 g,麦冬 12 g,紫河车 10 g,茯苓 15 g,川芎 9 g;如果月经

频发,加茜草 15 g 海螵蛸 15 g。

使用本院的中药饮片。冷水浸泡药材,倒入药锅内摊平,加常温水浸泡 30~45 min,轻压药材时水高出药平面约 2 cm。以药材浸透为原则。鹿角打碎先煎约 30 min,再与其他药材同煎。武火煮沸后文火煎煮 30 min,药汁滤出,再次加水至高出药平面约 1 cm,继续武火沸腾后文火煎煮 20 min。混合两次药汁,早、晚饭后 30 min 分两次服用。经期停用,连续服用 3 个月经周期。

对照组 月经第 5 天开始口服芬吗通 2 mg (荷兰 Abbott Healthcare Products B. V. 公司,进口药品注册证号 H20150345),砂红色片为雌二醇片 2 mg;黄色片为雌二醇地屈孕酮片(雌二醇 2 mg 和地屈孕酮 10 mg),每日 1 片,28 天/疗程。前 14 天,每日 1 片砖红色片,后 14 天,每日 1 片黄色片。月经来潮停止口服,连服 3 个月经周期。

观察指标及方法 (1) FSH、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(E2)于月经或激素撤退性出血第 3~5 天,取肘静脉血 2 mL,使用放免分析法检测。治疗前及治疗结束后第 1 个月经周期各检测 1 次。(2)治疗期间测 BBT 有无高温相及其持续时间,首剂药后 5~7 天开始行阴道超声检查,每周 1~2 次,当卵泡直径(FD)≥14 mm 后隔天监测,测子宫内膜厚度(Em),卵巢最大长、横及前后径,每侧卵巢内≥12 mm 的卵泡数及其 FD;根据监测情况指导夫妻性生活;尿绒毛膜促性腺激素

检查妊娠结果。(3)绝经综合征症状评分采用 Kupperman 改良记分法^[6]。

在治疗前后填表并评分,症状评分 = 基本分 × 程度评分,各症状评分之和为总评分。症状程度评分采用半定量法,无症状为 0 分,轻度症状为 1 分,中度症状为 2 分,重度症状为 3 分。

统计学方法 数据应用统计软件 SPSS 22.0 进行统计分析。分析治疗组和对照组的组间差异时,采用 *t* 检验。采用非参数统计学方法统计用药前后各监测指标的统计学差异。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

治疗前后性激素比较 两组组间比较:治疗组血清 FSH 下降,与对照组相比,差异具有统计学意义($P < 0.01$),LH 水平下降差异亦有统计意义($P < 0.01$),E2 则无显著差异。自身前后对照比较,治疗组 FSH 及 LH 治疗后下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。对照组自身前后比较 E2 差异无统计学意义。提示中药能降低 FSH 和 LH 水平,与对照组比较差异有统计学意义,中药较单纯激素更能改善 FSH 及 LH 的值(表 3)。

症状改善 治疗组治疗后月经周期转为规则者 29 例,月经量少 12/19 例,月经量多 5/10 例,月经淋漓不尽 5/5 例。

表 3 两组患者治疗前后性激素比较

Tab 3 Comparison of sex hormones between the two groups before and after treatment

($\bar{x} \pm s$)

Group	FSH (IU/L)		LH (IU/L)		E2 (pg/mL)	
	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Treatment ($n = 43$)	12.86 ± 3.96	9.02 ± 4.10 ⁽¹⁾⁽²⁾	7.77 ± 4.19	4.42 ± 4.50 ⁽¹⁾⁽²⁾	55.36 ± 33.36	56.12 ± 49.36
Control ($n = 44$)	13.07 ± 3.15	11.50 ± 4.02 ⁽¹⁾	10.43 ± 8.26	7.08 ± 7.49	63.44 ± 88.33	73.79 ± 89.84

Intra group comparison,⁽¹⁾ $P < 0.01$; Comparison among groups,⁽²⁾ $P < 0.01$.

治疗前后妊娠率比较 治疗 3 个月并随访观察 3 个月妊娠情况。治疗组治疗第 4~6 个月妊娠 8 例,其中 1 例胚胎停育,2 例自然流产。治疗第 2~3 个月妊娠 5 例,其中 1 例自然流产,1 例胚胎停育。年龄 ≤ 36 岁,FSH 值 ≤ 15 (IU/L)。对照组治疗第 4~6 个月显示妊娠 1 例。提示中药较单纯激素更能提高妊娠率。

两组患者治疗前后子宫内膜厚度和周期性卵泡发育变化比较 治疗前两组 Em、最大 FD 和 FD ≥

12 mm 的卵泡个数差异无统计学意义(表 4),对照组治疗后较治疗前仅内膜增多($P < 0.01$),而治疗组最大 FD 和 FD ≥ 12 mm 的卵泡个数与本组治疗前及对照组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。故中药能明显改善卵泡发育,从而能提高妊娠率。

治疗前后对 Kupperman 量表总积分的比较 治疗前治疗组和对照组的 Kupperman 量表总积分 14.80 ± 7.01,对照组为 15.50 ± 6.20,差异无统计

表 4 两组患者治疗前后 Em 及卵泡发育情况变化比较

Tab 4 Comparison of Em and follicular development before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	Em (mm)		Maximum FD (mm)		Follicle numbers of FD \geq 12 mm	
	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Treatment ($n=43$)	6.55 \pm 3.11	7.57 \pm 3.86	11.59 \pm 4.01	18.45 \pm 3.05 ⁽¹⁾⁽²⁾	2.23 \pm 0.89	2.72 \pm 0.62 ⁽¹⁾⁽²⁾
Control ($n=44$)	6.48 \pm 2.63	7.95 \pm 2.08 ⁽¹⁾	11.45 \pm 3.88	12.93 \pm 3.51	2.10 \pm 0.72	2.35 \pm 0.59

FD:Follicular diameter. ⁽¹⁾ vs. pretherapy, $P<0.01$; ⁽²⁾ vs. control group, $P<0.01$.

学意义,具有可比性;治疗后比较,治疗组为 5.90 \pm 3.50,对照组为 10.02 \pm 6.0,两组总分积分较治疗前均有显著差异($P<0.01$)。

表 5 提示,治疗组治疗前后在潮热汗出、失眠、感觉异常及情绪波动、疲乏、心悸及性生活、泌尿感

染等差异有统计学意义,提示中药具有改善潮热汗出、失眠、感觉异常及情绪波动、疲乏、心悸、性生活及泌尿感染。与观察组比较,治疗后在失眠、疲乏差异有统计学意义,提示中药较芬吗通更能改善失眠及疲乏等症状。

表 5 各组 Kupperman 量表单项症状积分差值比较

Tab 5 Comparison of symptoms between Kupperman scale and single symptom integral difference in each group

Symptom	Treatment group		Control group	
	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Tidal fever with perspiration	0.67 \pm 0.94	0.14 \pm 0.64 ⁽¹⁾	0.72 \pm 1.01	0.20 \pm 0.89 ⁽¹⁾
Ahynosis	1.13 \pm 0.91	0.11 \pm 0.32 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.11 \pm 0.99	0.28 \pm 0.43 ⁽¹⁾
Abnormal sensation	0.18 \pm 0.39	0.02 \pm 0.15 ⁽¹⁾	0.20 \pm 0.41	0.07 \pm 0.33
Mood swings	0.63 \pm 0.98	0.12 \pm 0.33 ⁽¹⁾	0.63 \pm 0.96	0.20 \pm 0.51 ⁽¹⁾
Depression, suspicion	0.20 \pm 0.59	0.05 \pm 0.21	0.27 \pm 0.66	0.09 \pm 0.29
Dizziness	0.14 \pm 0.55	0.02 \pm 0.15	0.16 \pm 0.57	0.05 \pm 0.21
Fatigue	1.53 \pm 1.05	0.04 \pm 0.21 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.54 \pm 1.04	0.27 \pm 0.49 ⁽¹⁾
Osteoarthritis	0.14 \pm 0.56	0.02 \pm 0.16	0.16 \pm 0.58	0.05 \pm 0.23
Headache	0.25 \pm 0.75	0.02 \pm 0.15	0.23 \pm 0.68	0.04 \pm 0.21
Palpitation	0.47 \pm 0.85	0.02 \pm 0.15 ⁽¹⁾	0.54 \pm 0.87	0.09 \pm 0.29 ⁽¹⁾
Feeling of skin ant walking	0.14 \pm 0.56	0.02 \pm 0.16	0.16 \pm 0.57	0.05 \pm 0.21
Sex life	0.41 \pm 0.81	0.07 \pm 0.25 ⁽¹⁾	0.36 \pm 0.87	0.06 \pm 0.26 ⁽¹⁾
Urinary infection	0.32 \pm 0.77	0.07 \pm 0.25 ⁽¹⁾	0.34 \pm 0.77	0.11 \pm 0.32

⁽¹⁾ vs. pretherapy, $P<0.05$; ⁽²⁾ vs. control group, $P<0.05$.

不良反应 用药期间,两组主要不良反应为胃部不适和乳房胀痛、牙龈肿痛、腹泻等,其中治疗组胃部不适 5 例,乳房胀痛 1 例,牙龈肿痛 2 例,腹泻 3 例;对照组胃部不适 5 例,乳房胀痛 6 例。两组均未发生严重不良反应。

讨 论

卵巢早衰是一个连续、动态的过程,可大致分为 4 个阶段,即隐匿期-生化期-显性期-卵巢功能早衰期。病程中可有短暂或间断的卵巢功能恢复,早期可有正常或稀少的月经。以往所提到的卵巢储备功能减退就相当于隐匿和生化异常的阶段^[2]。

现代医学指出卵巢功能减退发病与遗传学因

素、免疫因素、酶缺陷、盆腔手术、放化疗、感染等有关。其他如环境污染、化学毒物、有害气体也导致卵巢功能减退。婚姻状况差,促排卵治疗、多次流产、慢性病、过度节食及长期焦虑、忧郁、悲伤、愤怒、恐惧等负性情绪可影响下丘脑水平影响垂体-卵巢轴或直接影响卵巢导致减退。目前临床上缺乏针对性、有效性的治疗方式^[6]。主要治疗方案是激素替代治疗。雌孕激素减轻血管舒缩症状,维持正常性功能,而且能降低心血管疾病、骨质疏松、阿尔茨海默病的风险。国外动物实验表明,雌二醇是雌激素替代治疗的主要方法,短期内可以取得理想的疗效,但从长远看对卵巢本身的功能无明显改善^[7],因而疗效并不理想,长期运用雌孕激素增加罹患卵巢癌、子宫内膜癌、脑卒中等疾病的风险。

而中医学没有卵巢功能减退病名,见于“不孕”、“月经过少”、“血枯”、“经闭”等范畴。《黄帝素问》指出“女子二七而天癸至,任脉通,太衝脉盛,月事以时下,故有子”。“衝脉任脉,为经血之海,女子主育胞胎”。《骨空论》指出“督脉生病,其女子不孕”。《素问 阴阳别论》谓:“二阳之病发心脾,有不得隐曲,女子不月”。二阳指阳明大肠及胃。纳谷衰少,无以化生精微灌注经脉,血脉枯,月事不得以时下。故心脾与经闭相关。《广嗣纪要》指出女子之性偏急而难容,女子之情媚悦而易感,难容则多怒而气逆,易感则多交而沥枯,气逆不行,血少不荣,则月事不以时也。此女子所以贵平心定意,养其血也。古代医家指出妇女以荣血为基本,脾胃为荣血生化之源,脾胃功能正常,荣血充足,则月经正常。肾主生殖,肾精是生殖功能基础。肾精充足,生殖功能才能正常。冲任督三脉密切参与调节生殖功能。冲任为经血之海,经血充足,才能妊娠。而肝脏调节全身气机功能。肝脏气机功能紊乱,七情内伤,血少不荣,引起月经周期紊乱。女子注意愤怒伤心等情绪引起气机不畅,荣血亏少,需平心定意,养血调经。而以补肾填精,调理冲任督,调畅气机,平心定意为原则。

近代医家指出肾虚是本病主要病机,兼及心、肝、脾 三脏失调,病位在冲任胞宫,变化在气血。痰湿及血瘀是两大重要致病因素。将卵巢功能低下的病机特点归纳为“肾虚为主,多脏受累,阴阳偏颇,气血失和”^[8-9]。

其中部分学者对该病进行中医辨证分型。潘嘉玲^[10]对 118 例卵巢储备功能下降与卵巢早衰的患者,对其进行中医辨证分型,依次为:肝肾阴虚 57 例(48.31%);脾肾阳虚 38 例(32.20%);肾虚肝郁 16 例(13.56%);肾虚血瘀证 4 例(3.39%),其他 3 例(2.54%)。其中 3 例其他证型包含肾虚血亏 2 例(1.69%),气血两虚 1 例(0.85%)。林淑莹^[11]检索符合要求的中医药治疗 DOR 的临床观察型文献共 46 篇,出现药物种类 87 种,药物出现共 499 次,收录病例共 1 757 例。指出证型分布:按证型出现频次由高到低为肾精亏虚证>肾虚血瘀证>肝郁肾虚证>肝肾阴虚证>肾气不足证>脾肾两虚证>心肾不交证>肾阴阳两虚证。尹莹莹^[12]通过检索近 16 年有关卵巢储备功能下降的中医临床研究文献,从搜集的 500 余篇文献中筛选出符合纳入标准的文献共 68 篇,收录病例数为 2 361 例,共 95 首方剂,涉

及中药 116 味,药物使用总频次为 1 051 次。统计结果:1. 辨证分型:主要是肾精亏虚证(36.89%)、肾虚血瘀证(16.22%)、肾虚肝郁证(15.8%)、肝肾亏虚证(13.6%)。该病中医诊断标准及中医辨证分型并不统一,但肾虚贯穿始终。

结合分型及该病的病机,在《傅青主女科》的益经汤及《广嗣要语》的大造丸基础上,自拟养巢方,治疗卵巢功能减退。方中紫河车具有大补气血,益精作用,具有调节人体各器官的生理功能,激活人体内的衰老细胞及细胞再生功能,鹿角归肾脉,温肾壮阳、生精益血,龟板退虚热潜阳,养血补心为君药,熟地黄滋肾养阴精,麦冬润肺益胃清心,炒白术养阳明经,茯苓健脾化痰,健运脾胃,肉苁蓉益精血、补肾助阳为臣药,黄芪当归益气养血,远志、知母、黄柏宁心清心火,交通心肾均为佐药。川芎归肝、胆、心经,具有活血行气、祛风止痛、开郁燥湿等功效,为使药,全方具有益气养血,滋补肾阴阳,健脾益肾,活血宁心等作用。

本研究临床观察了患者生殖内分泌激素的变化。治疗组和对照组的 FSH 及 LH 在治疗前后均下降,证实了药物治疗的有效性。治疗组应用中药治疗,在 FSH 及 LH 的下降作用上,较应用芬吗通的对照组优势更明显,差异有显著统计学意义,且用药前后自身对照也有显著差异($P<0.01$),提示中药较单纯激素能改善 FSH 及 LH 的值。本次临床观察选用的 Kupperman 量表评分法是目前国内外最常用于评价更年期综合征疗效的方法。在 Kupperman 量表总积分的比较中,治疗后两组的总积分较治疗前均有显著差异($P<0.01$);表明中药治疗在改善 Kupperman 量表症状较单纯西药治疗有明显优势($P<0.01$)。治疗组治疗前后在潮热汗出、失眠、感觉异常及情绪波动、疲乏、心悸及性生活、泌尿感染等差异有统计学意义,提示中药具有改善潮热汗出、失眠、感觉异常及情绪波动、疲乏、心悸及性生活、泌尿感染;与对照组比较,治疗后在失眠、疲乏差异有统计学意义,提示中药较芬吗通更能改善失眠及疲乏等症状。本研究观察治疗前后内膜、卵泡发育情况及妊娠情况,中药治疗组在卵泡大小及个数及妊娠较对照组有显著差异($P<0.01$),表明中药较单纯西药在改善卵泡发育和改善妊娠结局上有明显作用。中药治疗能改善卵巢功能减退合并子宫肌瘤或卵巢囊肿患者的子宫肌瘤及卵巢囊肿情况。

(下转第 528 页)