

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2024.02.001

• 临床研究 •

三补助卵方联合麒麟针治疗早发性卵巢功能不全 临床研究^{*}

李淑毅¹ 黄艳辉^{2△}¹湖北中医药大学中医学院,武汉 430061²湖北中医药大学附属国医医院(武汉市中医医院)妇科,武汉 430014

摘要 目的 探讨三补助卵方联合麒麟针治疗早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 12 月—2023 年 6 月在本院诊治的 POI 患者 80 例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 40 例。对照组患者予以雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装口服,治疗组患者在对照组治疗基础上予以三补助卵方联合麒麟针治疗。28 d 为 1 个疗程,2 组患者均连续治疗 3 个疗程。比较 2 组患者临床疗效及治疗前后中医证候积分、血清卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)、抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)和卵巢基础窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)。**结果** 治疗后,治疗组患者总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗组中医证候积分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗组血清 FSH、LH 水平明显低于对照组($P < 0.05$),血清 E₂、AMH 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗组卵巢基础 AFC 明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 三补助卵方联合麒麟针可明显缓解 POI 患者临床症状,增加卵泡数量,调节性激素水平,提高临床疗效。

关键词 早发性卵巢功能不全;三补助卵方;麒麟针;激素替代治疗

中图分类号 R271.9 **文献标志码** A

Clinical Study on Sanbu Zhuluan Formula Combined with Qilin Needle in the Treatment of Premature Ovarian Insufficiency^{*}

LI Shuyi¹, HUANG Yanhui^{2△}¹College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China²Department of Gynaecology, Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Hubei University of Chinese Medicine (Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine), Wuhan 430014, China

Abstract Objective To explore the clinical efficacy of Sanbu Zhuluan formula combined with Qilin needle in the treatment of premature ovarian insufficiency (POI). **Methods** Eighty POI patients who were treated in our hospital from December 2021 to June 2023 were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 40 cases in each group. Patients in the control group were treated with complex packing estradiol tablets/estradiol dydrogesterone tablets for oral administration, while patients in the treatment group were treated with Sanbu Zhuluan formula combined with Qilin needle on the basis of the treatment in the control group. Twenty-eight days were regarded as one course of treatment, and both groups of patients received continuous treatment for three courses. The clinical efficacy of the two groups of patients, the traditional Chinese medicine syndrome score, serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol

^{*} 武汉市卫生健康委员会医学科科研项目(No. MZ20M02);国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(No. 国中医药人教函[2022]1 号)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: qingfengdingdang@163.com

(E_2), anti-Müllerian hormone (AMH), and ovarian basal antral follicle count (AFC) between two groups of patients before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of patients in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The traditional Chinese medicine syndrome scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of FSH and LH in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the serum levels of E_2 and AMH levels were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The ovarian basal AFC in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sanbu Zhuluan formula combined with Qilin needle could significantly alleviate clinical symptoms of POI patients, increase the number of follicles, regulate the level of sex hormones, and improve the clinical efficacy.

Key words premature ovarian insufficiency; Sanbu Zhuluan formula; Qilin needle; hormone replacement therapy

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是女性在 40 岁之前出现卵巢功能减退, 其诊断名称经历了卵巢早衰、原发性卵巢功能不全等变迁^[1]。目前的诊断标准为女性年龄 < 40 岁、停经或月经稀发 4 个月以上、至少 2 次血清卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) > 25 U/L。现将 FSH 的诊断阈值由 40 U/L 调整为 25 U/L, 旨在早发现、早诊断、早治疗。其临床症状主要表现为月经稀发或推迟甚至闭经、经量减少, 另外还可表现为女性生育力的减退、烘热汗出、五心烦热、腰膝酸软、失眠多梦、阴道干涩、骨质疏松等症状^[2]。目前西医治疗 POI 的手段主要是激素替代治疗 (hormone replacement therapy, HRT), 虽然激素治疗能在一定程度上缓解 POI 患者的不适症状, 但激素疗法存在诸多禁忌证和不良反应^[3]。研究^[4]表明, 中医药治疗 POI 的毒副作用较小, 临床疗效尚可, 具有一定的优势。笔者应用黄艳辉教授自拟三补助卵方联合麒麟针治疗 POI 患者取得了显著疗效, 现将过程报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 12 月—2023 年 6 月在本院妇科门诊就诊的 POI 患者 80 例作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 各 40 例。对照组, 年龄 (34.49 ± 4.11) 岁, 年龄范围为 25 ~ 39 岁; 病程 (11.76 ± 1.92) 个月, 病程范围为 8 ~ 16 个月。治疗组, 年龄 (35.71 ± 3.44) 岁, 年龄范围为 26 ~ 39 岁; 病程 (12.24 ± 2.19) 个月, 病程范围为 8 ~ 16 个月。2 组患者年龄、病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照《早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识》^[2]、《早发性卵巢功能不全的激素

补充治疗专家共识》^[3]、《妇产科学 (第 9 版)》^[5]、《早发性卵巢功能不全诊断名称的历史变迁》^[1] 制定: 年龄 < 40 岁; 出现月经稀发或停经 4 个月以上; 至少连续 2 次 (间隔 1 个月以上) 月经第 2 ~ 3 天检测血清 FSH > 25 U/L。

中医诊断标准参照《中医妇科学 (第 10 版)》^[6]、《中医病证诊断疗效标准》^[7] 制定: 主症为月经稀发、月经后期或停经 4 个月以上, 月经量少、经色暗淡; 次症为烘热汗出、腰膝酸软、五心烦热、失眠多梦、阴道干涩灼痛、双目干涩; 上述主症必须具备, 结合次症 1 ~ 2 项即可诊断。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准: ①符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; ②年龄 20 ~ 39 岁; ③近 6 个月内未使用激素类药物; ④依从性较好, 能够配合完成治疗; ⑤患者知情同意, 并签署知情同意书, 本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

排除标准: ①年龄 > 40 岁或者 < 20 岁; ②患有其他疾病可能导致闭经者, 如多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、甲状腺功能减退等内分泌疾病; ③妊娠期或哺乳期妇女; ④近 6 个月内曾使用激素治疗者; ⑤合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者; ⑥患有精神疾病无法配合完成治疗者。

治疗期间, 对照组有 3 例因体检发现其他疾病未能继续使用激素治疗而脱落, 治疗组有 2 例因未能坚持服药和针刺治疗而脱落。

1.4 治疗方法

对照组于月经周期第 1 d 开始服用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装 (Abbott Biologicals B. V., 进口药品注册证号 H20150345)。前 14 d, 每天口服 1 片红色片 (内含雌二醇 2 mg); 后 14 d, 每天口服 1 片黄色片 (内含雌二醇 2 mg 和地屈孕酮 10 mg); 按序每日服用 1 片, 服完 1 盒后直接开始服用下一盒, 中间无

间隔。28 d 为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。

治疗组在对照组治疗基础上,另外给予三补助卵方联合麒麟针治疗。月经周期第 1 d 开始服用三补助卵方,药物组成为菟丝子 20 g、熟地黄 15 g、巴戟天 15 g、淫羊藿 12 g、龟甲 12 g、茯苓 12 g、山药 12 g、牡丹皮 10 g、山茱萸 10 g、枸杞子 15 g。每日 1 剂,水煎取汁,约 400 mL,早晚分 2 次服用。并于月经干净后开始接受麒麟针法治疗,选穴百会、神庭、本神、中脘、天枢、关元、大赫、子宫、足三里、三阴交、太冲、太溪、肾俞、次髎;患者取合适体位,充分暴露针刺部位,按照穴位针刺方法进针,进针后留针并连接电针 25 min;电针强度以患者可耐受为度,治疗频率为隔日 1 次,经期暂缓针刺。28 d 为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。

1.5 观察指标及临床疗效判定方法

比较 2 组患者治疗前后中医证候积分。主症:月经周期(28±7)d、经量正常计 0 分;35 d<月经周期≤60 d、经量较正常稍减少计 1 分;60 d<月经周期≤120 d、经量较正常减少一半计 2 分;周期>120 d 或闭经,经量点滴即净计 3 分。次症:烘热汗出、腰膝酸软、五心烦热、失眠多梦、阴道干涩灼痛、两目干涩,按症状无、轻、中、重分别计为 0、1、2、3 分。

比较 2 组患者临床疗效。疗效指数=[(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分]×100%。临床疗效判定标准:治愈 月经周期和经量恢复正常,血清激素水平恢复正常范围,次症消失,疗效指数≥95%;显效 月经周期和经量基本接近正常,血清激素水平接近正常范围,次症明显好转,70%≤疗效指数<95%;有效 月经周期和经量较前好转,次症减轻,30%≤疗效指数<70%;无效 连续治疗 3 个月后,月经周期和经量无改善,次症无改善,疗效指数<30%。总有效率=[(治愈+显效+有效)例数/总例数]×100%。

比较 2 组患者治疗前后血清 FSH、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)、抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平。于月经周期第 2~3 d 内抽取患者静脉血约 5 mL,分别于治疗前、后各抽取 1 次,由本院检验科采用电化学发光法检测血清 FSH、LH、E₂、AMH 水平。

比较 2 组患者治疗前后卵巢基础窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)。于月经周期第 5 d 行阴道彩色多普勒超声检查,计算 AFC 即直径为 2~9 mm 的卵泡个数,由本院超声科进行检测。

治疗过程中定期监测所有患者血常规、肝功能、肾功能及乳腺彩超检查,记录 2 组患者不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

数据录入后,使用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理。以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述计量资料,若符合或近似正态分布并且方差齐性,组内比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验,反之则采用非参数检验。以率(%)描述计数资料,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗后,治疗组患者总有效率显著高于对照组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较(例,%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	37	2	10	15	10	27(72.97)
治疗组	38	8	15	13	2	36(94.74) [△]

与对照组比较[△]*P*<0.05

2.2 中医证候积分比较

治疗前,2 组患者中医证候积分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,2 组患者中医证候积分均较治疗前明显下降(*P*<0.05),且治疗组明显低于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 2 组患者中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	中医证候积分
对照组 (<i>n</i> =37)	治疗前	15.86±3.37
	治疗后	10.95±3.18 [*]
治疗组 (<i>n</i> =38)	治疗前	15.82±3.59
	治疗后	7.50±1.64 ^{*△}

与治疗前比较^{*}*P*<0.05,与对照组比较[△]*P*<0.05

2.3 血清 FSH、LH、E₂、AMH 水平比较

治疗前,2 组患者血清 FSH、LH、E₂、AMH 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,2 组患者血清 FSH、LH 水平均较治疗前明显下降(*P*<0.05),且治疗组明显低于对照组(*P*<0.05);2 组患者血清 E₂、AMH 水平均较治疗前明显升高(*P*<0.05),且治疗组明显高于对照组(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 卵巢基础 AFC 比较

治疗前,2 组患者卵巢基础 AFC 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,2 组患者卵巢基础 AFC 均较治疗前明显升高(*P*<0.05),且治疗组明显高于对照组(*P*<0.05)。见表 4。

表 3 2 组患者血清 FSH、LH、E₂、AMH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	E ₂ (pg/mL)	AMH (ng/mL)
对照组 (n=37)	治疗前	37.10±6.05	31.34±7.56	32.13±10.19	0.43±0.12
	治疗后	24.82±7.21*	20.42±7.03*	38.48±10.09*	0.65±0.13*
治疗组 (n=38)	治疗前	36.44±6.73	29.16±6.02	30.46±7.57	0.45±0.12
	治疗后	14.50±5.48* [△]	14.76±5.28* [△]	43.65±6.55* [△]	0.95±0.19* [△]

与治疗前比较* $P<0.05$,与对照组比较[△] $P<0.05$

表 4 2 组患者卵巢基础 AFC 比较(个, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	AFC
对照组 (n=37)	治疗前	2.73±1.38
	治疗后	4.59±1.66*
治疗组 (n=38)	治疗前	2.79±1.40
	治疗后	5.74±1.55* [△]

与治疗前比较* $P<0.05$,与对照组比较[△] $P<0.05$

2.5 不良反应

2 组患者在治疗过程中均未出现明显不良反应。

3 讨论

祖国医学古籍中并无 POI 这一病名,根据本病临床表现,可归为祖国医学“闭经”“血枯”“年未老经水断”等范畴。冲任二脉与妇女的关系最为密切,调理冲任对于女性闭经、POI 等卵巢内分泌疾病有重要作用。冲脉为血海、十二经脉之海,汇聚脏腑之血,脏腑之血归于冲脉,需得肾气濡润,脾胃长养,肝血调和;任脉主胞胎,为阴脉之海,总司精、血、津、液等一身之阴。《素问·上古天真论》指出:“二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子。”由此可见,冲任二脉的盛与通主宰着女性的月经与胎孕。

西医学中下丘脑-垂体-卵巢-子宫轴与祖国医学中肾-天癸-冲任-胞宫轴理论不谋而合,冲任的调节类似于卵巢的功能,而肾中的天癸是月经来潮的重要物质基础,始终对冲任、胞宫起关键作用^[8]。冲任二脉皆起于胞中,出于会阴,胞宫既是藏精之处,也是构成新生命原始物质的发源地,其气均通于肾。肾为冲任之本,同时冲任的盛通也是以肾气充盛为前提,若冲任虚衰,则经断而无子。另外,在月经的产生中,肝血下注于冲脉,主司血海之定期蓄溢,能够调节月经的周期、经期与经量,肝通过冲任督带与胞宫相通,使子宫藏泻有序。胃经与冲脉会于气街,冲脉隶于阳明,胃中水谷盛,则冲脉之血盛,月事以时下。脾气健运,则血循常道而经调。

妇人以血为本,冲任的损伤必然会造成机体脏腑功能的损伤;脏腑功能的失常,也会造成冲任损伤、胞

宫胞脉损伤和肾-天癸-冲任-胞宫轴分泌失调。故黄艳辉教授认为 POI 的发生与肝、脾、肾、冲任关系较为密切,自拟三补助卵方,意在补肾、疏肝、健脾,以调冲任。该方由左归丸加减化裁而来,以达“阳中求阴”之意。方中菟丝子补益肝肾,阴阳双补,补阳而不燥,滋阴而不膩;熟地黄补血滋阴,益精填髓,菟丝子与熟地黄共为君药以补肾助阳;龟甲滋阴潜阳,与熟地黄配伍可以缓解 POI 患者五心烦热、烘热汗出;巴戟天补肾助阳、益精血,常与淫羊藿合用以加强补肾阳之功;茯苓健脾宁心安神,补后天以养先天,可改善患者失眠多梦;山药补脾益胃,又益肺肾;牡丹皮凉血活血散瘀,既清实热,又清虚热;山茱萸补益肝肾,收敛止汗;枸杞子滋补肝肾,益精明目。现代药理学研究发现,左归丸对下丘脑-垂体-卵巢-子宫轴的调节有一定的作用^[9];菟丝子总黄酮可调节生殖内分泌激素水平,提高卵巢质量和卵泡数量,在一定程度上提高雌激素水平^[10];熟地黄可以有效抗氧化、延缓细胞衰老,以达到抗衰老功效^[11],同时菟丝子与熟地黄也是临床最常用药对^[12];枸杞子可抗衰老、提高免疫力,与菟丝子配伍可改善卵泡的生长发育,在治疗卵巢早衰方面有一定作用^[13];巴戟天、淫羊藿中多种化学成分具有抗骨质疏松、抗抑郁等作用^[14-15]。另外,黄艳辉教授在中药汤剂的基础上联合针刺治疗,以增强“调冲任、补肝肾、调情志”的效果。关元、大赫、足三里、三阴交调理冲任,培元固本;肾俞、大赫、太溪、太冲调补肝肾;百会、神庭、本神调情志;中脘、天枢、足三里健运脾胃,健后天以补先天;子宫为经外奇穴,临近胞宫,可调经理气;肾俞、次髎穴可补肾活血。

本研究结果显示,与单纯西药激素治疗相比,在此基础上运用三补助卵方联合麒麟针法能有效降低 POI 患者中医证候积分及血清 FSH、LH 水平,提高血清 E₂、AMH 水平,增加卵巢基础 AFC。表明三补助卵方联合麒麟针法能通过补肾、疏肝、健脾、调节冲任二脉,使得妇女气血调和,经候如常,进而改善 POI 患者卵巢功能,改善患者临床症状。

综上所述,三补助卵方联合麒麟针可明显缓解

POI 患者临床症状,增加卵泡数量,调节性激素水平,提高临床疗效。

参 考 文 献

[1] 惠英,张思辰.早发性卵巢功能不全诊断名称的历史变迁[J].中国实用妇科与产科杂志,2023,39(9):896-899.

[2] 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.

[3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J].中华妇产科杂志,2016,51(12):881-886.

[4] 郑娜,崔晓萍,马瑞,等.中医药诊治早发性卵巢功能不全的研究进展[J].世界中医药,2022,17(6):879-882,886.

[5] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018.

[6] 谈勇.中医妇科学[M].10版.北京:中国中医药出版社,2016:130-134.

[7] 国家中医药管理局.中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:62-63.

[8] 张莉莉,曾纪红,马玲.冲任学说与卵巢功能失调性疾病的治疗[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(14):28-30.

[9] 刘洁颖,赵粉琴.左归丸联合雌孕激素治疗早发性卵巢功能不全经验总结[J].中医临床研究,2022,14(25):102-105.

[10] 黄明珠,王景龙,崔晓萍,等.菟丝子的药理作用研究进展[J].安徽中医药大学学报,2023,42(5):101-104.

[11] 周云霞,刘睿,谢萍.益经汤治疗早发性卵巢功能不全的临床应用[J].云南中医中药杂志,2021,42(8):60-63.

[12] 王阳,刘艳霞,陈颖,等.基于中医传承辅助平台挖掘早发性卵巢功能不全的用药规律[J].湖南中医药大学学报,2020,40(12):1533-1538.

[13] 李锦英,张兆萍,叶金飞,等.基于网络药理学的菟丝子-枸杞子药对治疗卵巢早衰的作用机制研究[J].中国药房,2020,31(18):2202-2209.

[14] 周晓洁,姚辛敏,周妍妍.淫羊藿的药理作用研究进展[J].中医药学报,2022,50(11):112-115.

[15] 袁佳莹,佟智颖,赵家义,等.巴戟天临床应用研究进展[J].陕西中医,2022,43(6):807-810.

(收稿日期:2023-11-22)