

补肾填精法治疗早发性卵巢功能不全^{*}

张兆萍¹,曾丽华¹,梁蕴仪¹,朱玲²

1. 广州中医药大学第一临床医学院,广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405

摘要:目的:研究补肾填精法治疗肾精不足型早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency,POI)的临床疗效。方法:采用回顾性倾向性评分匹配法,收集肾精不足型POI患者,以Logistic回归模型计算倾向评分值,拟2:1:1卡钳匹配法对中药组、西药组和中西药组患者进行匹配。中药组采用补肾填精法中药治疗,西药组采用雌孕激素替代疗法(hormone replacement therapy,HRT),中西药组采用中药联合西药治疗。设西药组、中西药组为对照组,比较3组治疗前后及3组间治疗后的月经情况、妊娠率、Kupperman量表评分、抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone,AMH)、基础卵泡刺激素(follicular stimulin hormone,FSH)、黄体生成素(luteal generating hormone,LH)、基础雌二醇(estradiol,E₂)水平、综合疗效和不良事件发生率。结果:倾向性评分法成功匹配中药组25例、西药组15例、中西药组15例。治疗后,3组患者月经情况、kupperman量表评分均明显改善($P<0.05$),各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);中药组妊娠1例,与西药组、中西药组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);3组FSH、E₂水平均显著改善($P<0.05$),其中中药组优于西药组($P<0.05$),与中西药组比较差异无统计学意义($P>0.05$);中药组和西药组LH水平均显著改善($P<0.05$),其中中药组优于西药组($P<0.05$);中药组AMH显著上升($P<0.05$),且优于中西药组($P<0.05$)。中药组的综合有效率为84%,各组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:补肾填精法治疗早发性卵巢功能不全疗效较好,可以明显改善月经情况、临床症状及相关性激素水平,且不良反应发生率低。

关键词:早发性卵巢功能不全;补肾填精法;激素替代疗法;中西医结合;倾向性评分匹配

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2023.01.034

中图分类号:R259.117.5**文献标志码:**A**文章编号:**1674-8999(2023)01-0198-07

Treatment of Premature Ovarian Insufficiency with Tonifying Kidney and Replenishing Essence

ZHANG Zhaoping¹,ZENG Lihua¹,LIANG Yunyi¹,ZHU Ling²

1. The First Clinical School of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine,Guangzhou Guangdong China 510405;
2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine,Guangzhou Guangdong China 510405

Abstract:Objective:To study the clinical efficacy of the method of tonifying the Kidney and replenishing Essence in treatment of premature ovarian insufficiency (POI). Methods:Retrospective propensity score matching method was used to collect the patients with kidney essence deficiency type POI,and the propensity score was calculated by logistic regression model. The 2:1:1 caliper matching method was used to match the patients in the traditional Chinese medicine group,western medicine group and traditional Chinese and western medicine group. The traditional Chinese medicine group was treated with traditional Chinese medicine,the western medicine group was treated with hormone replacement therapy (HRT),and the western medicine group was treated with traditional Chinese medicine combined with western medicine. The western medicine group and the traditional Chinese and western medicine group were set as the control group. The menstruation,pregnancy rate,symptom score of domestic Kupperman scale,anti mullerian hormone (AMH),basic follicle stimulating hormone (FSH),luteinizing hormone (LH),basic estradiol (E₂) level,comprehensive efficacy and adverse event rate were compared before and after treatment in the three groups and between the three groups,Results:The tendency scoring method successfully matched 25 cases in the Chinese medicine group,15 cases in the western medicine group,and 15 cases in the Chinese and western medicine group. After treatment,the menstruation and kupperman

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81674016,82174418)

scale scores of the three groups were significantly improved ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the groups ($P > 0.05$); There was 1 case of pregnancy in the TCM group, and there was no significant difference compared with the western medicine group and the Chinese and western medicine group ($P > 0.05$); The levels of FSH and E_2 in the three groups were significantly improved ($P < 0.05$), in which the level of LH in Chinese medicine group and western medicine group was significantly improved ($P < 0.05$), but there was no significant difference in FSH and E_2 levels between the traditional Chinese medicine group, the western medicine group and the integrative medicine group in the three groups ($P > 0.05$). The level of LH in Chinese medicine group and western medicine group was significantly improved ($P < 0.05$), in which the difference of LH level between Chinese medicine group and western medicine group was significant ($P < 0.05$); The level of AMH in the traditional Chinese medicine group increased significantly ($P < 0.05$), which was superior to that in the integrative medicine group ($P < 0.05$). The comprehensive effective rate of the Chinese medicine group was 84%, and there was no statistically significant difference between the groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). Conclusion: The method of tonifying the Kidney and replenishing Essence has a good effect in the treatment of early ovarian insufficiency, and can significantly improve the menstruation, clinical symptoms and related hormone levels, with a low incidence of adverse reactions.

Key words: premature ovarian insufficiency; tonifying Kidney and replenishing Essence; hormone replacement therapy; integrative medicine; tendency score matching

卵巢是女性整个生殖寿命的核心,卵巢中卵泡的生长、成熟和排出赋予女性生育能力和内分泌健康。早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是指女性40岁前出现卵巢功能减退、衰竭^[1],发病率约3.7%^[2],其终末阶段,又称卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)。临床表现为月经稀发、闭经、不孕,常伴阴道干涩、潮热汗出、失眠健忘、性欲淡漠等围绝经期症状,且骨质疏松、心血管事件、2型糖尿病、恶性肿瘤及自身免疫性疾病发病率增加,全因病死率增高^[3]。目前该病的西药治疗多采用雌孕激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT),但长期的激素治疗存在对乳腺组织的不良刺激及血管栓塞性疾病发病率增高等不良反应^[4-5]。积极探索安全有效的治疗手段,改善POI患者的卵巢功能、改善月经状况、提高妊娠成功率、提高生活质量,是现代妇产科学领域亟须解决的重要问题。在中医“肾主藏精”“肾主生殖”理论的指导下,临床个案报道运用补肾填精法治疗POI临床疗效较好,可使患者月经复潮,成功妊娠^[6-7]。回顾性倾向性评分法收集的临床资料接近临床实际,并通过计算各研究对象的概率分值,匹配分值相近的个体,可以模拟近似随机的环境,综合分析组间分配不均衡的协变量,从而降低混杂因素影响,使研究结论更加可靠^[8-9]。本研究采用回顾性倾向性评分匹配法,以西药HRT治疗、中西药结合治疗为对照组,研究补肾填精法对肾精不足型POI患者的疗效。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

诊断标准参照2016年1月欧洲人

类生殖与胚胎学会(ESHRE)发布的POI诊治指南^[1],2017年9月早发性卵巢功能不全中国专家共识^[10]拟定:①年龄<40岁;②月经稀发或停经至少4个月以上;③至少2次血清基础卵泡刺激素(follicular stimulin hormone, FSH) $> 25 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$ (2次检查间隔>4周)。

1.2 辨证标准 目前尚无公认的针对POI的中医辨证标准,本研究参照《中医临床诊疗术语国家标准》和中华中医药学会主编2012年版的《中医妇科常见病诊疗指南》中卵巢早衰篇,制定肾精不足型POI标准如下:①主症:月经紊乱或闭经;腰骶/腰膝酸软或疼痛。②次症:神疲乏力,烦躁易怒,潮热汗出,夜寐不宁,头晕气短,耳鸣或耳聋,性欲减退。③舌脉:舌淡,苔少,脉沉细或沉弱。需具备主症,至少1个次症及舌脉支持。

1.3 病例纳入标准 ①符合上述诊断标准和辨证标准;②病历、Kupperman量表评分、实验室检查等临床资料完整。

1.4 病例排除标准 ①不符合上述纳入标准;②合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;③合并生殖系统器质性疾病及其他内分泌因素引起的月经失调患者(如高泌乳素血症、多囊卵巢综合征等);③近3个月内使用雌孕激素及相关中药治疗,洗脱期不足两周者。

1.5 研究对象 回顾性收集2018年1月至2021年9月在广州中医药大学第一附属医院门诊就诊的符合纳入标准的肾精不足型POI患者共71例。本研究经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批

准,批件号 NO.【2020】233。

1.6 分组及治疗 根据治疗方案将 71 例患者分为中药组(38 例)、西药组(15 例)和中西药组(18 例)。为了减少其他混杂因素对结局的影响,使用倾向性匹配评分法对各组患者进行匹配。以年龄、病程、基线 FSH 水平为协变量,使用 Logistic 回归模型计算倾向评分值,拟按 2:1:1 对中药组、西药组和中西药组患者进行匹配,卡钳值设定为 0.5。收集 3 组治疗 3 个月后的临床资料。其中中药组干预措施为:以补肾填精为治法,方以左归丸、归肾丸加减,药物组成以熟地黄、紫河车、山药、枸杞子、酒萸肉、牛膝、菟丝子、鹿角胶等为主,剂型为汤剂或膏方,中药饮片及膏方均由广州中医药大学第一附属医院中药房提供,中药饮片以水煎服,每日 1 剂,分早晚两次饭后温服;膏方以温水兑服,每日 1 勺,分早晚两次饭后温服。西药组采用 HRT:戊酸雌二醇片(批准文号:H20120369,生产企业:Bayer Vital GmbH)月经第 5 天(月经未潮者彩超子宫内膜厚度<5 mm)开始口服,每天 2 mg,治疗 21 d;地屈孕酮片(注册证号:H20090470,生产企业:Solvay Pharmaceuticals B.V)于服用戊酸雌二醇片的第 12 天开始加服,每天 10 mg,治疗 10 d;或服用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片(批准文号:H20150345)每天 1 片,治疗 28 d。中西药组即 HRT 联合补肾填精法治疗。3 组均连续用药 3 个月经周期为 1 个疗程。

1.7 观察指标 ①主要观察指标:FSH。②次要观察指标:月经情况、妊娠率、kupperman 量表评分、综合疗效评价、抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone,AMH)、黄体生成素(luteal generating hormone,LH)和基础雌二醇(estradiol,E₂)水平。③安全性指标:血常规、尿常规,肝肾功能(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血肌酐),乳腺彩超以及不良事件记录。其中性激素水平分别于治疗前后月经第 2-3 天(月经未潮者彩超子宫内膜厚度<5 mm)检测。

1.8 疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则》拟定调经疗效标准。痊愈:月经周期、经期、经量均正常;显效:月经周期恢复正常,经期、经量基本正常;有效:周期、经期、经量有所改善;无效:周期、经期、经量均无改善。

有效率=(痊愈+显效+有效)/n×100%

参考《中医病证诊断疗效标准》拟定综合疗效标准:无效:①治疗后未见月经情况改善或加重;②kupperman 量表评分无改善或较前加重;③血清基础性激素水平无改善。符合①②③任一条,则为无

效。有效:④治疗后月经情况有所改善;⑤kupperman 量表评分较前改善;⑥血清基础性激素水平较前改善。同时符合④⑤⑥则为有效。治愈:⑦治疗后月经恢复正常;⑧kupperman 量表评分明显改善;⑨血清基础性激素水平恢复正常。同时符合⑦⑧⑨则为治愈。

有效率=(有效+治愈)/n×100%

1.9 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。服从正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐则采用单因素方差分析,否则采用非参数检验(秩和检验)。不服从正态分布的计量资料采用中位数和四分位数表示 $M(P25,P75)$,采用非参数检验(秩和检验)进行统计分析。计数资料采用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验。倾向性评分匹配拟以 2:1:1 卡钳匹配法进行匹配,卡钳值取 0.5。所有统计分析检验均采用双侧假设检验,检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者基线资料特征 研究共纳入 71 例患者,年龄中位数为 37 岁,病程中位数为 24 个月,其中 25 例有生育要求。基线特点如表 1 所示。经 Spearman 秩相关性分析,基线 FSH、AMH、FSH/LH 水平与患者年龄、病程无明显相关性($P>0.05$),基线 FSH 与 AMH 水平呈明显负相关性,差异有统计学意义($r=-0.333,P<0.01$)。

表 1 3 组患者基线资料特征 (n=71)

基线特征	例(%)	基线特征	中位数(P25,P75)
生育要求			
无	46(64.8)	年龄/岁	37(32,39)
有	25(35.2)	病程/月	24(12,36)
子女数			
0 名	26(36.6)	国内改良 kupper 量表评分/分	4(2,9)
1 名	20(28.2)	FSH 水平/IU·L ⁻¹	50.63(32.23,84.77)
≥2 名	25(35.2)	LH 水平/IU·L ⁻¹	30.37(14.99,45.74)
月经表现			
月经后期	33(46.5)	E ₂ 水平(c/pmol·L ⁻¹)	95.96(43.2,205)
月经过少	21(29.6)	AMH 水平(pg·L ⁻¹)	0.012(<0.01,0.012)
闭经	20(28.2)	FSH/LH	1.99(1.45,2.64)
其他	11(15.5)		
全身症状			
潮热汗出	21(29.6)		
失眠	34(47.9)		
易激动	16(22.5)		
骨关节、肌肉痛	9(12.7)		
疲乏	7(9.9)		
其他症状		23(32.4)	

2.2 倾向性评分匹配基线比较 本研究实施倾向性评分匹配前,3组基线资料中年龄、病程、生育要求、子女数、基线 kupperman 量表评分、基线 LH 水平等因素比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而基线 FSH、LH、AMH 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),即匹配前3组患者基线资料不均衡,不具有可比性。实施倾向性匹配评分2:1:1卡钳匹配法以控制混杂因素,卡钳值设置为0.5,成功匹配

中药组25例、西药组15例、中西药组15例,匹配后的3组患者基线FSH、LH水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。中药组与中西药组($P>0.999$)、西药组与中西药组($P=0.059$)的基线AMH水平比较,差异无统计学意义,中药组与西药组的基线AMH水平比较,差异有统计学意义($P=0.041$),故中药组与西药组不进行治疗后AMH的组间比较。见表2。

表 2 3 组患者匹配前后研究基线比较

基线资料	匹配前($n=71$)				匹配后($n=55$)			
	中药组($n=38$)	西药组($n=15$)	中西药组($n=18$)	P 值	中药组($n=25$)	西药组($n=15$)	中西药组($n=15$)	P 值
年龄/岁	38(33,39)	34(31,38)	37.5(30.5,39)	0.309	36(31.5,39)	34(31,38)	37(29,39)	0.744
病程/月	12(8.25,27.75)	24(12,60)	24(12,39)	0.156	12(12,36)	24(12,60)	25(12,48)	0.365
生育要求								
无	25(65.8%)	10(66.7%)	11(61.1%)	0.946 ($\chi^2=0.147$)	13(52%)	10(66.7%)	8(53.3%)	0.693 ($\chi^2=0.897$)
有	13(34.2%)	5(33.3%)	7(38.9%)		12(48%)	5(33.3%)	7(46.%)	
子女数								
0 名	14(36.8%)	5(33.3%)	7(38.9%)	0.974 ($\chi^2=0.681$)	12(48%)	5(33.3%)	7(46.7%)	0.940 ($\chi^2=1.129$)
1 名	11(28.9%)	5(33.3%)	4(22.2%)		7(28%)	5(33.3%)	4(26%)	
≥ 2 名	13(34.2%)	5(33.3%)	7(38.9%)		6(24%)	5(33.3%)	4(26%)	
kupperman 量表评分(分)	4(2,8)	4(2,6)	5.5(1.75,12)	0.747	4(1.5,8)	4(2,6)	4(2,10)	0.799
FSH/ IU · L ⁻¹	46.82(29.845,55.013)	84.77(41.4,107.6)	59.415(33.563,101.05)	0.048#	50.63(33.765,107.96)	84.77(41.4,107.6)	46.27(33.9,101)	0.217
LH/ IU · L ⁻¹	27.32(12.01,38.745)	45.51(27.19,58.73)	38.46(13.098,64.448)	0.020#	29.53(15.485,42.195)	45.51(27.19,58.73)	38.63(13.9,69.72)	0.161
E ₂ (c/ pmol · L ⁻¹)	117.67(64.05,204.43)	55.7(<18.35,231.5)	92.48(48.889,170.5)	0.515	141.6(63.6,233.05)	55.7(<18.35,231.5)	95.95(53,304)	0.382
AMH(p/ pg · L ⁻¹)	0.033(<0.01,0.172)	<0.01(<0.01,0.012)	0.021(0.008,0.06)	0.011#	0.019(<0.01,0.133)	<0.01(<0.01,0.012)	0.02(0.01,0.09)	0.025

注:经正态性检验,各基线计量资料不服从正态分布,采用中位数和四分位数表示 $M(P25,P75)$ 。计数资料采用 $N(\text{构成}\%)$ 表示

2.3 3 组患者调经疗效比较 治疗前患者的月经表现以月经后期、月经过少及闭经为主,治疗后3组月经情况均明显改善。中药组调经有效率为92%(23/25),与西药组、中西药组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表 3 3 组患者调经疗效比较								例
组别	n	无效	有效	显效	痊愈	有效率/%	χ^2 值	P 值
中药组	25	2	20	3	0	92	2.182	0.816
西药组	15	0	14	1	0	100		
中西药组	15	0	13	2	0	100		
总计		2	47	6	0	96.4		

2.4 3 组患者治疗后妊娠率比较 中药组12例有生育要求,西药组5例、中西药组7例,中药组治疗后妊娠1例,与西药组、中西药组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.5 3 组患者治疗前后 Kupperman 量表评分比较 治疗前3组患者全身症状以失眠、潮热汗出、易激

动为主,治疗后3组患者Kupperman量表评分均明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$),各组间Kupperman量表评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表 4 3 组患者治疗后妊娠情况比较							例
组别	n	妊娠	未孕	总妊娠率/%	χ^2 值	P 值	
中药组	25	1	24	4	1.325	>0.999	
西药组	15	0	15	0			
中西药组	15	0	15	0			
总计		1	54	1.8			

表 5 3 组患者治疗前后 Kupperman 量表评分比较					(分)
组别	n	治疗前	治疗后	组内 P 值	
中药组	25	4(1.5,8)	1(0,3.5)	0.002 *	
西药组	15	4(2,6)	4(0,4)	0.023 *	
中西药组	15	4(2,10)	1(0,2)	0.006 *	
组间 P 值		0.799	0.253		

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.6 3 组患者治疗前后性激素水平比较 3 组患者治疗后 FSH、E₂ 水平均较治疗前改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),西药组及中药组患者治疗后 LH 水平均较治疗前显著下降,中西药组较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),中药组患者治疗后 AMH 水平较治疗前升高,差异有统计学意义($P = 0.002$),西药组及中西药组患者治疗前后 AMH 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

治疗后各组间 FSH、LH、E₂、AMH 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经进一步两两比

较,治疗后中药组改善 FSH ($P = 0.024$)、LH ($P = 0.006$)、E₂ ($P = 0.009$) 水平明显优于西药组,而中药组和中西药组在改善 FSH、LH、E₂ 水平方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),在改善 AMH 水平方面中药组优于中西药组($P = 0.005$)。因中药组与西药组的基线 AMH 水平比较,差异有统计学意义($P = 0.041$),故中药组与西药组不进行治疗后 AMH 的组间比较。西药组和中西药组在改善 FSH、LH、E₂、AMH 水平方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 3 组患者治疗前后性激素水平比较 (x̄ ± s)

组别		FSH/IU · L ⁻¹	LH/IU · L ⁻¹	E ₂ (c/pmol · L ⁻¹)	AMH(ρ/pg · L ⁻¹)
中 药 组	治疗前	50.63(33.765,107.96)	29.53(15.485,42.195)	141.6(63.6,233.05)	0.019(<0.01,0.133)
	治疗后	22.9(14.16,54.044)	12.5(5.965,17.35)	176(91.3,256.35)	0.17(0.088,0.483)
	组内 P 值	<0.001	0.001	0.048	0.002
西 药 组	治疗前	84.77(41.4,107.6)	45.51(27.19,58.73)	55.7(0.0,231.5)	<0.01(<0.01,0.012)
	治疗后	40.06(30.26,57.7)	28.6(25.2,32.1)	316(259,391)	0.012(0.01,0.024)
	组内 P 值	0.002	0.003	<0.001	0.059
中 西 药 组	治疗前	46.270(33.9,101)	38.63(13.9,69.72)	95.95(53,304)	0.02(0.01,0.09)
	治疗后	29.12(12.59,36.2)	25.94(4.15,46.11)	161.3(85.25,315)	0.014(<0.01,0.062)
	组内 P 值	0.003	0.061	0.017	0.701
组间 P 值		0.03	0.006	0.007	0.001

2.7 3 组患者综合疗效比较 中西药组治疗有效率(86.7%,13/15)高于中药组治疗有效率(84%,21/25),西药组次之(73.33%,11/15),但各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 7。

表 7 3 组患者综合疗效比较 例

组别	n	无效	有效	痊愈	有效率/%	χ ² 值	P 值
中 药 组	25	4	21	0	84.00	1.069	0.670
西 药 组	15	4	11	0	73.33		
中 西 药 组	15	2	13	0	86.70		
总计		8	37	0	82.20		

2.8 3 组患者安全性评价 3 组患者治疗前后血常规、尿常规、肝肾功能、乳腺彩超均无明显改变,治疗过程中共 3 例出现服药后乳房胀痛(西药组 2 例,中西药组 1 例),中药组及中西药组各出现 1 例服药后腹泻,停药后症状均可逐渐缓解。3 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 补肾填精法改善 POI 患者的月经情况及妊娠率 月经的来潮及生育能力的具备是女性卵巢功能正常的标志,受肾主宰。《素问·六节藏象论》曰:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。”肾精充盛,不断

化生天癸,充养冲任,保障生殖功能的正常,“经水出诸肾”,肾精充盛,则卵巢功能健旺,肾精早亏,则卵巢功能衰退,天癸早竭,冲任早衰,月经过早停闭,生育能力丧失,导致 POI、POF 的发生^[11-12]。本研究结果显示肾精不足型 POI 患者的月经表现以月经后期、月经过少及闭经为主,结合中医对本病病机的认识,肾精亏虚,精化气不足,天癸至而不盛,精血亏虚,血海满溢不足;天癸渐竭,冲任亏虚,血海枯竭胞宫无以满盈。故中药治疗以补肾填精为主,补肾精以资天癸、养冲任,使经调子嗣,代表有左归丸、归肾丸等。本研究结果表明,补肾填精法可以明显改善 POI 患者的月经情况,闭经患者月经复潮率为 87%,调经有效率与西药组、中西药组相当,经治疗后中药组妊娠 1 例,西药组、中西药组未有患者妊娠,3 组妊娠率比较,差异无统计学意义,但数量过少,观察时间尚短,需进一步扩大样本量、延长观察期以验证结论。

3.2 补肾填精法改善 POI 患者的性激素水平 FSH 和 AMH 是反应卵巢功能的重要指标,两者各有优势,但不能互相取代,研究认为使用单一的 AMH 水平预测卵巢储备功能存在局限性^[13]。本研

究中 POI 患者的血清基础性激素改变以 FSH 水平明显上升、FSH/LH 比例失衡、AMH 水平明显下降为特点,提示 POI 患者的卵泡池储备下降,卵巢反应性降低的特点。本研究还发现 POI 患者中 FSH 与 AMH 呈明显负相关,FSH、AMH 水平高低与年龄大小、病程长短可见相关趋势,但未得统计学差异,可能与纳入样本量较少有关。本研究结果显示,中药组治疗后 FSH、E₂、LH、AMH 水平均显著改善,且均优于西药组,在改善 FSH、E₂ 水平方面,与中西药组比较无明显差异,既往实验研究提示补肾填精法可改善 POF 小鼠 HPO 轴功能,提高受孕率,改善外周血 FSH、E₂、AMH 水平,抑制颗粒细胞凋亡,改善卵巢超微结构形态,改善各级生长卵泡的比率^[14-15],降低卵泡 Bax、Cyt - c 基因及蛋白表达,提高 Bcl - 2 基因及蛋白表达,减少卵泡过度凋亡,且治疗作用呈现一定量效、时效正相关性^[16-17],并通过影响 AMH/ALK2/Smad1、GDF - 9/Smad2 信号转导的调控,抑制始基卵泡的过快募集和过度消耗,促进卵泡的生长发育,改善卵巢储备功能^[18-20]。

3.3 补肾填精法改善肾精不足型 POI 的全身症状

卵巢功能障碍可因下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴的调节紊乱而出现一系列血管舒缩症状、精神神经系统症状和躯体症状,本研究以 kupperman 量表进行评估,发现肾精不足型 POI 患者以潮热汗出、失眠和烦躁易激动为主要症状,肾精不足,阴不维阳,虚阳上越,故见潮热汗出;水亏不能上制心火,心神不宁,故见失眠多梦;肾水不足以涵养肝木,肝失柔养,疏泄失常,故见烦躁、激动易怒。本研究发现中药组治疗后 Kupperman 量表评分明显下降,补肾填精法可以明显改善肾精不足型 POI 患者的全身症状,提高生活质量,与西药组、中西药组比较,差异无统计学意义。

本研究结果提示,补肾填精法可以改善肾精不足型 POI 患者的月经情况、妊娠率、全身症状及性激素水平,提高患者的生活质量,治疗 POI 安全有效。

本研究存在以下不足之处:纳入研究的样本量较小,以服用药物 3 个月经周期为观察点,观察时间尚短,中药组治疗后有 2 例患者月经情况无改善;治疗后妊娠者过少,难以得出统计学差异;治疗后 FSH、AMH 虽明显改善,但仍未能达到正常水平。后续应扩大样本量、延长观察时间、开展高质量前瞻性随机对照试验以进一步验证研究结论。

参考文献:

[1]WEBBER L,DAVIES M,ANDERSON R,et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Human reproduction (Oxford,England),2016,31(5):926-937.

[2]GOLEZAR S,RAMEZANI TEHRANI F,KHAZAEI S,et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause:a meta-analysis[J]. Climacteric,2019;1-9.

[3]WU X,CAI H,KALLIANPUR A,et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women[J]. PloS one,2014,9(3):89597.

[4]王恬,王世宣. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗新进展[J]. 实用妇产科杂志,2021,37(10):723-726.

WANG T,WANG S X. New progress in clinical diagnosis and treatment of premature ovarian failure[J]. J Pract Obstet Gynecol,2021,37(10):723-726.

[5]曹金翔,吴洁. 早发性卵巢功能不全激素补充治疗利弊评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(3):227-230.

CAO J X,WU J. Evaluation of benefits and risks of hormone replacement therapy for the women with premature ovarian insufficiency[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet,2020,36(3):227-230.

[6]叶金飞,李茂飞,曾丽华,等. 朱玲从肝肾论治早发性卵巢功能不全[J]. 长春中医药大学学报,2021,37(2):293-296.

YE J F,LI M F,ZENG L H,et al. Zhu Ling's experience in treating premature ovarian insufficiency from the perspective of liver and kidney[J]. J Chang Univ Chin Med,2021,37(2):293-296.

[7]朱玲,罗颂平. 罗颂平从阴阳论治卵巢早衰[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(6):841-843.

ZHU L,LUO S P. Professor Luo songping's treatment of premature ovarian failure based on Yin and Yang[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med,2020,26(6):841-843.

[8]杨志奇,唐雅琴,汤慧敏,等. 试论中药人用经验资料收集、数据质量与证据形成[J]. 中国中药杂志,2021,46(7):1681-1685.

YANG Z Q,TANG Y Q,TANG H M,et al. Data collection, quality and evidence formation for human use experience of traditional Chinese medicine[J]. China J Chin Mater Med,2021,46(7):1681-1685.

[9]LI Q,LIN J C,CHI A,et al. Practical considerations of utilizing propensity score methods in clinical development using real-world and historical data[J]. Contemp Clin Trials,2020,97:106123.

[10]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.

CHEN Z J,TIAN Q J,QIAO J,et al. China expert consensus on clinical diagnosis and treatment of early ovarian dysfunction[J]. Chin J Obstet Gynecol,2017,52(9):577-581.

[11]周秀丽,郭淑敏,王松露,等. 岭南罗氏妇科朱玲教授治疗卵巢早衰经验拾撼[J]. 国际中医中药杂志,2019,41(1):76-79.

ZHOU X L,GUO S M,WANG S L,et al. Professor Zhu Ling of Lingnan gynecology department's experience in treating premature o-

varian failure[J]. Int J Tradit Chin Med,2019,41(1)76 – 79.

[12]汪沛,朱玲. 岭南罗氏妇科论治早发性卵巢功能不全[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(5):891 – 894.

WANG P,ZHU L. Treatment of premature ovarian insufficiency by Lingnan Luo's gynecology[J]. J Chang Univ Chin Med,2020,36(5):891 – 894.

[13]VON WOLFF M,ROUMET M,STUTE P,et al. Serum anti – Mullerian hormone (AMH) concentration has limited prognostic value for density of primordial and primary follicles,questioning it as an accurate parameter for the ovarian reserve[J]. Maturitas,2020,134:34 – 40.

[14]曾丽华,朱玲,叶金飞,等. 基于网络药理学探讨左归丸治疗早发性卵巢功能不全机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(10):58 – 65,221.

ZENG L H,ZHU L,YE J F,et al. Exploration of the mechanism of Zuogui Pill in treating premature ovarian insufficiency based on network pharmacology[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,2020,22(10):58 – 65,221

[15]朱玲,罗颂平,许丽绵. 左归丸对免疫性卵巢早衰小鼠卵巢超微结构的影响[J]. 时珍国医国药,2016,27(1):42 – 44.

ZHU L,LUO S P,XU L M. Effects of Zuogui pill on immune premature ovarian failure in mice ovarian ultrastructure[J]. Lishizhen Med Mater Med Res,2016,27(1):42 – 44.

[16]PENG H J,ZENG L H,ZHU L,et al. Zuogui Pills inhibit mitochondria – dependent apoptosis of follicles in a rat model of premature ovarian failure[J]. J Ethnopharmacol,2019,238:111855.

[17]郭淑敏,彭慧娟,周秀丽,等. 补肾填精法对化疗源性卵巢早衰大鼠生育力保存的影响[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(8):1219 – 1224.

GUO S M,PENG H J,ZHOU X L,et al. Effects of nourishing kidney to replenish marrow therapy on fertility of rats with chemotherapy – induced premature ovarian failure[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med,2019,36(8):1219 – 1224.

[18]朱玲,章雅琼,彭艳丽,等. 左归丸对免疫性卵巢早衰模型小鼠卵巢 GDF – 9/Smad2 信号转导的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(11):1367 – 1371.

ZHU L,ZHANG Y Q,PENG Y L,et al. Effect of Zuogui pill on GDF – 9/Smad2 signal transduction in premature ovarian failure model mice[J]. Chin J Integr Tradit West Med,2017,37(11):1367 – 1371.

[19]任锦锦,朱玲,王松露,等. 抗苗勒氏管激素在免疫性卵巢早衰中的发病意义及左归丸的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(18):94 – 99.

REN J J,ZHU L,WANG S L,et al. Effect of anti – Mullerian hormone in immune premature ovarian failure and mechanism of Zuogui Wan[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2016,22(18):94 – 99.

[20]庾敏姬,陶莉莉,吴爱华. 补肾填精法通过 Bmp4/Smad 信号通路对小鼠原始卵泡发育的作用及机制研究[J]. 时珍国医国药,2020,31(2):280 – 282.

YU M J,TAO L L,WU A H. Effect and mechanism of kidney – tonifying and sperm – filling on primitive follicle development in mice via Bmp4/Smad signaling pathway[J]. Lishizhen Med Mater Med Res,2020,31(2):280 – 282.

收稿日期:2022 – 08 – 12

作者简介:张兆萍(1996 –),女,广东梅州人,硕士研究生,研究方向:中医药防治卵巢功能障碍临床研究。

通信作者:朱玲,教授。E – mail:zltxyx@126.com

编辑:纪彬