

文章编号: 1005-0957 (2024) 03-0246-08

• 专题研究 •

针刺联合中西药治疗肝郁肾虚型月经后期的疗效观察

何丹, 李媛媛, 刘咏梅

(达州市中心医院, 达州 635000)

【摘要】 目的 观察针刺联合中西药治疗肝郁肾虚型月经后期的临床疗效。**方法** 将 88 例肝郁肾虚型月经后期患者随机分为对照组 (29 例)、针刺组 (29 例) 和联合组 (30 例)。对照组给予雌孕激素序贯疗法, 针刺组在对照组基础上给予疏肝补肾针刺法, 联合组在针刺组基础上给予疏肝益肾通瘀方治疗。观察 3 组治疗前后中医证候积分、性激素水平 [雌二醇 (estradiol, E_2)、促卵泡生成素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平、睾酮 (testosterone, T) 和催乳素 (prolactin, PRL)]、卵巢功能 (卵巢体积、卵泡最大直径、卵泡数量) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路相关蛋白的变化, 并比较 3 组临床疗效及安全性。**结果** 联合组总有效率为 96.7%, 高于对照组的 72.4% ($P < 0.05$); 联合组与针刺组、针刺组与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组治疗后经色暗淡、腰骶酸痛、头晕耳鸣、性欲淡漠及烦躁易怒积分均低于治疗前 ($P < 0.05$); 且联合组治疗后经色暗淡、腰骶酸痛、头晕耳鸣、性欲淡漠及烦躁易怒积分低于针刺组和对照组 ($P < 0.05$), 针刺组低于对照组 ($P < 0.05$)。3 组治疗后 E_2 水平均高于治疗前 ($P < 0.05$), FSH、T、LH、PRL 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); 且联合组治疗后 E_2 水平高于针刺组和对照组 ($P < 0.05$), 针刺组高于对照组 ($P < 0.05$); 联合组治疗后 FSH、T、LH、PRL 水平低于针刺组和对照组 ($P < 0.05$), 针刺组低于对照组 ($P < 0.05$)。3 组治疗后卵泡最大直径和卵泡数量均大于治疗前 ($P < 0.05$); 且联合组治疗后卵泡最大直径和卵泡数量大于针刺组和对照组 ($P < 0.05$), 针刺组大于对照组 ($P < 0.05$)。3 组治疗前后卵巢体积比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组治疗后 PI3K、Akt 和 mTOR 蛋白表达浓度均高于治疗前 ($P < 0.05$); 且联合组治疗后 PI3K、Akt 和 mTOR 蛋白表达浓度高于针刺组和对照组 ($P < 0.05$), 针刺组高于对照组 ($P < 0.05$)。3 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 针刺联合中西药可有效改善月经后期患者临床症状, 调节性激素水平与卵巢功能, 疗效显著, 且安全性高, 这可能与调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关。

【关键词】 针刺疗法; 针药并用; 月经失调; 肝郁肾虚; 性激素; 卵巢功能; PI3K/Akt/mTOR 信号通路

【中图分类号】 R246.3 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2024.03.0246

Therapeutic observation of acupuncture plus Chinese and Western medications for delayed menstrual period due to liver Qi stagnation with kidney deficiency HE Dan, LI Yuanyuan, LIU Yongmei. Dazhou Central Hospital, Dazhou 625000, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of acupuncture plus Chinese and Western medications in treating delayed menstrual period due to liver Qi stagnation with kidney deficiency. **Method** Eighty-eight patients with delayed menstrual period due to liver Qi stagnation with kidney deficiency were randomized into a control group (29 cases), an acupuncture group (29 cases), and a joint group (30 cases). The control group received sequential estrogen and progesterone therapy. Based on the treatment in the control group, the acupuncture group was given Shu Gan Bu Shen (soothing the liver and reinforcing the kidney) acupuncture, and the joint group was offered the same acupuncture treatment and Shu Gan Yi Shen Tong Yu prescription. Before and after the treatment, the symptom scores

作者简介: 何丹 (1989—), 女, 主治医师, 硕士, Email: hedankk147258@163.com

of traditional Chinese medicine (TCM), sex hormone levels [estradiol (E_2), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone (T), and prolactin (PRL)], ovarian function (ovary volume, maximum follicle diameter, and the number of follicles), and (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)(protein kinase B, Akt)(mammalian target of rapamycin, mTOR) signaling pathway proteins were observed. The clinical efficacy and safety assessment of the three groups were also compared. **Result** The total effective rate was 96.7% in the joint group, higher than 72.4% in the control group ($P<0.05$); the differences between the joint group and the acupuncture group and between the acupuncture and control groups were statistically insignificant ($P>0.05$). After the treatment, the scores of dark menses, dull aching in the lower back, dizziness and tinnitus, hypoactive sexual desire, and irritation decreased in the three groups ($P<0.05$); the scores of dark menses, dull aching in the lower back, dizziness and tinnitus, hypoactive sexual desire, and irritation were lower in the joint group than in the acupuncture group and control group ($P<0.05$) and were lower in the acupuncture group than in the control group ($P<0.05$). The level of E_2 increased ($P<0.05$), and the levels of FSH, T, LH, and PRL dropped ($P<0.05$) in all three groups after the intervention; the level of E_2 was higher in the joint group than in the acupuncture group and control group ($P<0.05$) and was higher in the acupuncture group than in the control group ($P<0.05$); the levels of FSH, T, LH, and PRL were lower in the joint group than in the acupuncture group and control group ($P<0.05$) and were lower in the acupuncture group than in the control group ($P<0.05$). The maximum follicle diameter and the number of follicles were larger after the treatment in the three groups ($P<0.05$); the maximum follicle diameter and the number of follicles were larger in the joint group than in the acupuncture group and control group ($P<0.05$) and were larger in the acupuncture group than in the control group ($P<0.05$). None of the three groups had significant changes in the ovary volume after the intervention ($P>0.05$). The contents of PI3K, Akt, and mTOR3 proteins increased after the intervention in all three groups ($P<0.05$); the contents of PI3K, Akt, and mTOR3 proteins were higher in the joint group than in the acupuncture group and control group ($P<0.05$) and were higher in the acupuncture group than in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in comparing the adverse reaction rate among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** Acupuncture plus Chinese and Western medications can improve clinical symptoms and regulate sex hormone levels and ovarian function in patients with delayed menstrual period, producing significant efficacy with a high safety rating; this may be associated with modulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.

[Key words] Acupuncture therapy; Acupuncture medication combined; Menstruation disorders; Liver Qi stagnation with kidney deficiency; Sex hormone; Ovarian function; PI3K/Akt/mTOR signaling pathway

月经后期是指出现连续 2 个及以上月经周期延后 7 d 及以上, 未绝经期女性任何年龄段均可发病。随着社会快速发展, 女性在生活、工作、学习上的压力越来越大, 导致月经失调的发病率也逐渐呈上升趋势, 其中月经后期最为常见^[1]。若未及时接受合理治疗, 可发展为闭经、卵巢早衰、不孕症等, 严重影响患者身心健康。目前, 西医多采用激素补充疗法, 但部分患者担心长期服用激素会出现乳腺增生、体质量增加等问题, 治疗依从性欠佳, 病情易反复发作^[2]。因此, 亟待寻找一种更加安全可靠、作用持久的治疗方式。近年来中医在治疗月经病方面积累了丰富的经验, 如走罐、刮痧、针灸、中药汤剂等, 均取得良好疗效。其中针灸作为一项独具

特色的外治疗法, 其主要作用机制为通过调节生殖轴功能影响女性内分泌系统, 从而改善月经后期症状^[3]。此外, 多位医家认为月经后期是由肝郁肾虚、冲任不充而引起, 治疗应以疏肝补肾为主^[4-5]。故本研究将疏肝补肾针刺法与疏肝益肾通瘀方联合应用于月经后期患者, 旨在探讨其作用及机制, 为临床治疗月经后期提供参考治疗方案。

1 临床资料

1.1 一般资料

遵循开放、随机、对照试验原则, 选取达州市中心医院 2018 年 1 月至 2022 年 1 月收治的月经后期患者,

共纳入 88 例,随机分为对照组(29 例)、针刺组(29 例)和联合组(30 例)。按就诊序号编号 1~88 号,采用随机信封法进行分组,将治疗方案装入对应编号的信封内,密封保存,由专人监管,采用对应方案治疗。3 组年

龄、病程、月经周期、初潮年龄、身体质量指数及婚姻状况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比,详见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

项目	对照组(29 例)	针刺组(29 例)	联合组(30 例)
年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	30 $\pm$ 3	30 $\pm$ 3	30 $\pm$ 3
病程/月($\bar{x} \pm s$)	15.89 $\pm$ 2.06	16.54 $\pm$ 1.85	16.38 $\pm$ 2.28
月经周期/d($\bar{x} \pm s$)	46.85 $\pm$ 2.28	47.22 $\pm$ 1.97	46.06 $\pm$ 2.04
初潮年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	14 $\pm$ 1	14 $\pm$ 1	14 $\pm$ 1
身体质量指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)($\bar{x} \pm s$)	22.84 $\pm$ 2.16	23.15 $\pm$ 2.42	22.53 $\pm$ 1.97
婚姻状况/例			
未婚	8	11	9
已婚/离异	21	18	21

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

符合《妇产科学》^[6]中月经病相关诊断标准,月经周期延后 ≥ 7 d,且连续出现 2 个及以上月经周期,彩超检查、妇科检查内外生殖器均无明显器质性病变。

1.2.2 中医诊断标准

符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中肝郁肾虚型月经不调辨证标准。主症为月经后期,经色暗淡,腰骶酸痛;次症为月经量少,或伴有乳房胀痛,头晕耳鸣,神疲乏力,性欲淡漠,或小便清长,烦躁易怒,面色晦暗;舌质暗淡或有瘀斑,苔薄白,脉沉弦。主症及舌脉必备,次症 1 项或 2 项即可确诊。

1.3 纳入标准

符合上述中西医诊断标准;年龄 18~45 岁;病程 ≥ 2 个月经周期;入院前未接受相关治疗。

1.4 排除标准

季经、并月、避年者;先天性发育缺陷或遗传因素引起的月经后期者;存在精神病史者;合并肝、肾、心脑血管系统疾病者;合并恶性肿瘤者;免疫系统、造血系统功能障碍者;妊娠及哺乳期者;宫腔粘连、高泌乳素血症等引起的闭经者;对本研究药物/针灸过敏或不耐受者;针灸局部皮损严重者。

1.5 中止、剔除和脱落标准

治疗期间发生严重不良事件或特殊生理变化者;纳入后发现病例选择违反纳入标准者;纳入病例不配合随机化分组或入组后不能遵医嘱治疗者;私自使用与本研究无关的治疗方式或药物,影响研究方案有效性

与安全性判定者;其他原因自动退出者。

1.6 伦理学原则

本研究经达州市中心医院伦理委员会审核批准(伦理批号 2022013);临床研究遵循世界医学大会《赫尔辛基宣言》^[8]等相关规定;受试者入选本研究前,研究者向受试者完整、全面地介绍本研究的目的、程序和可能的风险,受试者签署书面知情同意书;研究过程中保护受试者的个人隐私与数据机密性。

2 治疗方法

2.1 对照组

给予雌孕激素序贯疗法。戊酸雌二醇片(Jenapharm GmbH & Co. KG, 国药准字 J20171038),口服,月经周期第 5 天起开始服药,每次 1 片,每日 1 次,睡前服用,持续服用 21 d,用药至第 11 天起加服地屈孕酮片(Abbott B. V., 国药准字 HJ20170221),口服,每次 1 片,每日 1 次,睡前服用,持续服用 10 d,停药后待月经来潮。1 个月经周期为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

2.2 针刺组

在对照组基础上,给予疏肝补肾针刺法。穴位取太溪、关元、太冲、气海和三阴交。患者取坐位或平卧位,充分暴露皮肤,常规消毒后,取华佗牌 0.25 mm $\times$ 40 mm 一次性毫针直刺各穴,其中太溪、关元和气海行捻转补法,太冲行捻转泻法,三阴交行平补平泻手法,行针至有沉紧感后留针 30 min,隔日 1 次,注意避开月经期。1 个月经周期为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

2.3 联合组

在对照组基础上,给予疏肝补肾针刺法联合疏肝益肾通瘀方。中药处方组成为益母草 10 g,紫河车 15 g,菟丝子 10 g,川续断 10 g,月季花 10 g,鳖甲 15 g,淫羊藿 10 g,赤芍 10 g,紫石英 15 g,丹参 10 g,枸杞 10 g,桑椹 10 g,党参 10 g,柴胡 6 g,代代花 10 g,白芍 10 g,加水 1 500 mL 煎至 300 mL,月经周期第 5 天起开始服药,每日 1 剂,早晚餐后 30 min 服用,月经来潮则停药。1 个月经周期为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。针刺治疗同针刺组。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]选取经色暗淡、腰骶酸痛、头晕耳鸣、性欲淡漠、烦躁易怒证候进行积分评价。无症状计 0 分,轻度计 3 分,中度计 6 分,重度计 9 分,分数越高,症状越严重。

3.1.2 性激素水平

分别于治疗前后(月经结束后 3~4 d)采集患者空腹静脉血 3 mL,低速离心(3 000 r/min)15 min,分离上清液,采用双抗夹心酶联免疫吸附测定法检测雌二醇(estradiol, E₂)、促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平,电化学发光法检测睾酮(testosterone, T)、催乳素(prolactin, PRL)水平,试剂盒均购自武汉赛培生物公司。

3.1.3 卵巢功能

参考《妇产科学》^[6],治疗前后(月经结束后 3~4 d)检查患者卵巢体积、卵泡最大直径与卵泡数量,未婚者采用腹部超声(2300 型, BK Medical ApS)检查,已婚者采用阴道超声检查,其中卵泡数量取双侧卵巢均值,卵巢体积=(最大直径×最大高度×最大宽度×π)/6。

3.1.4 磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路相关蛋白

分别于治疗前后(月经结束后 3~4 d)采集患者外周静脉血 3 mL,全血标本室温静置 2 h,于 4 ℃下 1 000×g 离心 15 min,取上清液,采用酶标仪(PR 4100 型, BIO-RAD)使用酶联免疫吸附测定法检测

PI3K、Akt、mTOR 蛋白含量,根据吸光度计算样本浓度。

3.1.5 安全性及复发情况分析

观察记录 3 组治疗期间出现的不良反应,同时检查患者肝肾功能、血常规、尿常规是否出现异常变化。治疗后随访 3 个月,统计患者病情有无复发或加重。

3.2 疗效标准

采用尼莫地平法计算疗效指数(N), $N=[(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分] \times 100\%$ 。

痊愈:腰骶酸痛、乏力等症状基本消失,月经周期及血清性激素水平恢复正常,且可维持>3 个月, $N \geq 95\%$ 。

显效:上述临床症状明显缓解,月经周期血清性激素水平基本正常,停药 3 个月无复发, $N \geq 70\%$ 且 $<95\%$ 。

有效:上述临床症状有所减轻,月经周期及血清性激素水平基本正常,但不能维持 3 个月, $N \geq 30\%$ 且 $<70\%$ 。

无效:未达上述标准或停经, $N < 30\%$ 。

总有效率=[(总例数-无效例数)/总例数]×100%。

3.3 统计学方法

研究调查结果双人录入,采用 SPSS22.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内比较行配对样本 *t* 检验,组间比较行独立样本 *t/t'* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例表示,比较采用卡方检验,若理论频数<1,采用 Fisher's 精确检验,理论频数≥1 且≤5,用校正卡方检验,检验标准为 $\alpha=0.05$ (双侧)。

3.4 治疗结果

3.4.1 3 组临床疗效比较

联合组总有效率为 96.7%,高于对照组的 72.4% ($P < 0.05$);联合组与针刺组、针刺组与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 3 组临床疗效比较						单位:例
组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	29	7	6	8	8	72.4
针刺组	29	10	8	7	4	86.2
联合组	30	14	9	6	1	96.7 ¹⁾

注:与对照组比较 ¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.4.2 3组治疗前后中医证候积分比较

3组治疗后经色暗淡、腰骶酸痛、头晕耳鸣、性欲淡漠及烦躁易怒积分均低于治疗前 ($P<0.05$);且联合

合组治疗后经色暗淡、腰骶酸痛、头晕耳鸣、性欲淡漠及烦躁易怒积分低于针刺组 and 对照组 ($P<0.05$), 针刺组低于对照组 ($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 3组治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	经色暗淡		腰骶酸痛		头晕耳鸣	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	5.50±1.24	2.82±0.68 ¹⁾	4.37±1.35	3.02±0.98 ¹⁾	4.12±0.98	3.14±0.88 ¹⁾
针刺组	29	5.47±1.12	1.96±0.46 ¹⁾²⁾	4.28±1.15	2.64±0.62 ¹⁾²⁾	4.28±1.04	2.52±0.60 ¹⁾²⁾
联合组	30	5.64±1.08	1.16±0.35 ¹⁾²⁾³⁾	4.16±1.09	2.08±0.54 ¹⁾²⁾³⁾	3.98±0.95	1.78±0.43 ¹⁾²⁾³⁾

组别	例数	性欲淡漠		烦躁易怒	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	3.98±0.75	2.75±0.55 ¹⁾	4.16±1.58	2.84±0.82 ¹⁾
针刺组	29	4.05±0.81	2.14±0.49 ¹⁾²⁾	4.38±1.35	2.37±0.50 ¹⁾²⁾
联合组	30	3.84±0.93	1.65±0.33 ¹⁾²⁾³⁾	4.09±1.62	1.45±0.37 ¹⁾²⁾³⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$;与针刺组比较 ³⁾ $P<0.05$ 。

3.4.3 3组治疗前后性激素水平比较

3组治疗后 E_2 水平均高于治疗前 ($P<0.05$), FSH、T、LH、PRL 水平均低于治疗前 ($P<0.05$);且联合组治疗后 E_2 水平高于针刺组和对照组 ($P<0.05$), 针刺组高于对照组 ($P<0.05$);联合组治疗后 FSH、T、LH、PRL 水平低于针刺组和对照组 ($P<0.05$), 针刺组低于对照组 ($P<0.05$)。详见表 4。

3.4.4 3组治疗前后卵巢功能比较

3组治疗后卵泡最大直径、卵泡数量均大于治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$);且联合组治疗后卵泡最大直径、卵泡数量大于针刺组和对照组, 针刺组大

于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。3组治疗前后卵巢体积比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 5。

3.4.5 3组治疗前后 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白浓度比较

3组治疗后 PI3K、Akt 和 mTOR 蛋白表达浓度均高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$);且联合组治疗后 PI3K、Akt 和 mTOR 蛋白表达浓度高于针刺组和对照组 ($P<0.05$), 针刺组高于对照组 ($P<0.05$)。详见表 6。

表 4 3组治疗前后性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$E_2/(ng \cdot L^{-1})$		FSH/(IU · L ⁻¹)		T/(ng · L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	33.65±4.35	54.84±5.16 ¹⁾	30.04±2.76	18.46±1.69 ¹⁾	13.44±2.57	10.50±2.09 ¹⁾
针刺组	29	33.74±4.60	62.76±5.49 ¹⁾²⁾	29.88±3.05	15.94±1.72 ¹⁾²⁾	13.90±2.62	8.45±1.74 ¹⁾²⁾
联合组	30	32.49±4.26	83.47±5.92 ¹⁾²⁾³⁾	29.46±2.64	10.36±1.45 ¹⁾²⁾³⁾	13.58±2.38	6.18±1.52 ¹⁾²⁾³⁾

组别	例数	LH/(IU · L ⁻¹)		PRL/(μg · L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	13.76±2.09	9.42±1.98 ¹⁾	18.09±2.94	14.68±2.34 ¹⁾
针刺组	29	14.19±2.15	7.42±1.62 ¹⁾²⁾	17.94±2.86	10.84±2.19 ¹⁾²⁾
联合组	30	13.84±2.06	6.38±1.24 ¹⁾²⁾³⁾	18.33±3.05	8.52±1.88 ¹⁾²⁾³⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$;与针刺组比较 ³⁾ $P<0.05$ 。

表 5 3 组治疗前后卵巢功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	卵巢体积/ cm^3		卵泡最大直径/mm		卵泡数量/个	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	4.41±0.50	4.54±0.55	12.59±3.05	17.84±3.29 ¹⁾	1.64±0.38 ¹⁾	3.04±0.58 ¹⁾
针刺组	29	4.39±0.48	4.43±0.49	12.72±2.87	20.46±3.48 ¹⁾²⁾	1.62±0.43	3.88±0.62 ¹⁾²⁾
联合组	30	4.35±0.52	4.42±0.56	13.25±3.18	23.27±3.00 ¹⁾²⁾³⁾	1.58±0.36	5.46±0.49 ¹⁾²⁾³⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$;与针刺组比较 ³⁾ $P<0.05$ 。

表 6 3 组治疗前后 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PI3K/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		Akt/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)		mTOR/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	260.49±40.18	347.48±34.84 ¹⁾	3.68±0.79	4.09±1.05 ¹⁾	34.46±3.84	48.68±4.15 ¹⁾
针刺组	29	255.84±39.75	368.46±30.46 ¹⁾²⁾	3.49±0.84	4.59±1.12 ¹⁾²⁾	36.50±3.57	56.84±4.30 ¹⁾²⁾
联合组	30	258.46±35.49	396.84±41.68 ¹⁾²⁾³⁾	3.55±0.90	5.22±1.24 ¹⁾²⁾³⁾	35.29±3.62	60.19±3.59 ¹⁾²⁾³⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$;与针刺组比较 ³⁾ $P<0.05$ 。

3.5 3 组不良反应情况比较

3 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 7。3 组治疗前后肝肾功能、血常规、尿常规等均未发生明显异常。

表 7 3 组不良反应情况比较 单位:例

组别	例数	恶心、呕吐	胃痛	腹泻	总发生率(%)
对照组	29	3	1	1	17.2
针刺组	29	2	0	1	10.3
联合组	30	1	1	0	6.7

4 讨论

月经后期又称“经迟”“经行后期”等,首见于张机之《金匱要略》,其中指出“妇人之病,因虚、积冷、结气”,明确气虚血不足,或感受寒邪,或肝脏失于疏泄,均可导致月经后期发病。而郭诚杰及罗颂平教授则认为肝肾与之联系最为紧密^[9-10]。肝肾同属下焦,肾藏精,为天癸之源,肾气盛,而天癸乃至,任通冲盛,血海方能满溢胞宫;肝藏血,主疏泄,精血充足,下注冲脉,则月经来潮有序。反之肝郁肾虚,气血隔于上焦,血海向下不能,则月经迟来。“肝肾为子母,其气相通也”,一泻一藏,一开一合共同维系着女子的正常生理活动。因此,治疗月经后期以疏肝补肾为原则。

现代多项研究^[11-12]证实,女性月经周期与下丘脑-垂体-卵巢轴有关,雌激素分泌减少、优势卵泡发育抑制等是导致月经后期发病的主要原因。根据其病因病机,本研究重在疏肝补肾、调理阴阳平衡以调经。本研究结果显示,与对照组比较,针刺组中医证候积分明显

降低,性激素水平、卵巢功能显著改善,表明联合疏肝补肾针刺法能显著改善患者临床症状,调节性激素分泌,进而恢复卵巢功能。其主要原因为^[13-14],气海、关元属任脉,其中关元主藏魂魄,为女子蓄血之处,可温肾壮阳、培元固本;气海为元气之海,可益气助阳、调经固经;太溪有滋补肾阴、强腰壮膝之效,以针刺补法可补肾气、理胞宫、调冲任;太冲属足厥阴肝经,以针刺泻法可疏肝解郁;三阴交为足三阴经(肝、脾、肾)之交会穴,可调肝肾、健脾胃、通经络;诸穴合用,可达到培肾固本、调理下焦气机之效。此外,针刺具有多重调节效果,一方面,前后配穴能从多靶点刺激中枢神经系统,调节下丘脑-垂体兴奋度,维持体内 E_2 、FSH 等性激素水平的动态平衡,促进卵泡的正常发育、成熟和排出,恢复卵巢正常生理功能,改善月经后期患者高促性腺激素、低雌激素的状态,改善其临床症状;另一方面,针刺关元、三阴交等穴位可激活、支配同节段相关神经元,调节机体生殖内分泌系统,进而改善机体激素水平^[15]。但治疗总有效率未见明显增加,与谢莹等^[16]研究结论存在异议,其可能与本研究样本量较小有关。

疏肝益肾通瘀方中鳖甲、紫河车为君药,其中鳖甲平肝潜阳,滋补肝肾;紫河车峻补营血,温肾补阳,为血肉有情之品。菟丝子、淫羊藿、川续断、紫石英、桑椹、枸杞为臣药,其中枸杞、桑椹滋阴养血;紫石英、淫羊藿温阳补肾;川续断、菟丝子平补肾阳肾阴;诸药合用,可平衡肾之阴阳。柴胡、代代花、月季花、赤芍、党参、益母草、丹参、白芍为佐药,其中代代花宽胸和胃,疏肝理气;柴胡善疏肝解郁;党参补中益气,补血健

脾;白芍可敛阴柔肝;月季花活血,止痛,通经;丹参、赤芍、益母草活血祛瘀,引血下行,且赤芍兼具凉血之效,可中和紫石英、淫羊藿之燥热。全方配伍,温而不燥,可共奏活血调经、补肾益精之功,进而使气血调通,阴阳平衡,肾-天癸-任冲-胞宫轴稳定^[17]。现代药理研究^[18]证实,紫河车中富含多种促性腺激素,既能参与E₂、LH等甾体激素代谢,又可促进女性生殖器官发育;紫石英等补肾活血药具有类似激素样作用,可调节机体内性激素水平,促进卵泡发育,改善卵巢、子宫内膜状况,调节月经周期。本研究通过联合组与对照组、针刺组比较发现,疏肝补肾针刺法联合疏肝益肾通瘀方能进一步改善调节性激素水平与卵巢功能,改善患者临床症状,体现了中医复方治疗的优越性。其原因在于中药中多成分可协同调节机体内性激素,改善机体内循环,恢复卵巢血液供应,促进卵泡发育,针药并用,二者相互补充、相互促进,可发挥协同增效作用,从而实现月经自调,但由于卵巢功能具有代偿性,卵巢体积治疗前后可能无显著变化^[19]。

国内外研究^[20-21]发现,除促性腺激素、性腺激素对卵泡的发育有影响外,卵巢细胞内分子信号通路与卵泡的激活、发育、闭锁也存在一定相关性。PI3K/Akt/mTOR信号通路广泛存在于细胞中,可通过下游分子的激活与失活,产生级联反应,参与调节细胞的增殖、分化、凋亡等过程^[22-25]。PI3K是磷脂酰肌醇,当相应配体与膜受体相结合后,可激活其下游分子Akt, mTOR作为Akt下游重要作用靶点,能被Akt磷酸化激活,进而影响蛋白质合成,调节细胞的增殖^[26-27]。ZHENG S等^[28]发现,卵母细胞中存在完整的PI3K/Akt/mTOR信号系统,可调节原始卵泡的休眠与激活,同时影响颗粒细胞对卵泡的募集与排卵。且卵母细胞中Akt磷酸化后,磷酸化Akt蛋白可抑制颗粒细胞凋亡,从而一定程度上抑制卵泡的闭锁^[29]。本研究结果显示,治疗后PI3K、Akt、mTOR蛋白表达水平为联合组>针刺组>对照组,提示疏肝补肾针刺法与疏肝益肾通瘀方均对PI3K/Akt/mTOR信号通路有影响,且二者效应一致,推测为联合治疗能通过提高卵母细胞PI3K、Akt、mTOR蛋白表达水平,促进卵泡生长发育,抑制卵泡闭锁,从而改善月经后期状态,这可能是联合治疗的机制之一,但具体作用机制仍需进一步探讨。

综上所述,疏肝补肾针刺法联合疏肝益肾通瘀方辅助常规疗法治疗月经后期疗效确切,可改善性激素

水平与卵巢功能,调控PI3K/Akt/mTOR信号通路表达,从而减轻月经后期临床症状,且具有一定安全性。但卵泡发育是一个极其复杂的过程,涉及多种细胞因子及信号通路,由于时间、精力有限,本研究未能对分子作用机制进行探讨分析,且选取样本量较小,结果可能存在偏颇,故后续研究可增加样本量与作用机制分析,以更加全面地阐述联合治疗的效果。

参考文献

- [1] 方晓红,章勤,丁宇星,等.基于国医大师夏桂成教授调周法之经后三期理论治疗月经后期的疗效研究[J].中华中医药学刊,2019,37(10):2428-2430.
- [2] 庞俏茹,吴丹,庞卓超,等.补肾调经汤对卵巢储备功能下降月经后期、过少患者卵巢功能及性激素水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(14):1544-1547,1551.
- [3] 邵翔,黄雪,马金戈,等.中药联合刺络法治疗多囊卵巢综合征肾虚血瘀型月经不调的临床观察[J].北京中医药,2022,41(10):1135-1139.
- [4] 郭玉玲,刘沙沙.鹿胎膏联合地屈孕酮治疗月经不调的疗效观察[J].现代药物与临床,2022,37(8):1800-1803.
- [5] 张丽霞,胡慧娟,陈浩波.补肾疏肝汤治疗肾虚肝郁型月经后期29例[J].浙江中医杂志,2023,58(11):829.
- [6] 谢并,苟文井.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:364-367.
- [7] 中华人民共和国卫生部.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,2002:99-100.
- [8] World Medical Association. World medical association declaration of helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects[J]. JAMA, 2013, 310(20):2191-2194.
- [9] 荆业腾,张豪斌,刘娟,等.国医大师郭诚杰教授针灸治疗月经不调临证经验分析[J].针灸临床杂志,2022,38(5):88-92.
- [10] 邓咏诗,郅洁,廖秀平,等.罗颂平教授论肾虚肝郁型月经不调经验[J].环球中医药,2020,13(7):1261-1263.
- [11] GAVA G, ORSILI I, ALVISI S, et al. Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of menopause hormone therapy[J]. Medicina (Kaunas), 2019,

- 55(10):668.
- [12] MILANO W, AMBROSIO P, CARIZZONE F, *et al.* Menstrual disorders related to eating disorders[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(5):471-480.
- [13] 周林冲, 杨煜. 针刺联合补肾解郁方治疗多囊卵巢综合征性不孕症(肝郁肾虚型)临床疗效及对卵巢功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(6):95-98.
- [14] 杨东霞, 姚慧, 张良, 等. 针刺治疗肾虚型卵巢早衰研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(4):25-28.
- [15] 范翠红, 贾红玲. 针灸治疗卵巢早衰机制探讨[J]. 针灸临床杂志, 2021, 37(6):101-105.
- [16] 谢莹, 程飞, 石卫华, 等. 针刺结合督脉灸治疗肝肾阴虚型卵巢早衰临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(5):943-945, 950.
- [17] 赵荣梅, 赵琴, 张一帆. 自拟益肾疏肝活血汤加减治疗围绝经期综合征的疗效及对卵巢功能的影响[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(9):116-119.
- [18] 林飞, 施兴华. 含植物雌激素相关中药研究进展[J]. 河南中医, 2022, 42(5):790-795.
- [19] 任凤兰, 杨连杰, 刘玉春. 针药并用治疗肾虚肝郁型多囊卵巢综合征不孕的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(1):43-49.
- [20] 刘小虎, 赵志慧, 周玥, 等. PI3K/Akt/mTOR 自噬通路在人参皂苷 Rg₁ 延缓 D-gal 诱导的卵巢早衰小鼠模型卵巢早衰中的作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(24):6036-6042.
- [21] ZHANG H, QIN F, LIU A, *et al.* Electro-acupuncture attenuates the mice premature ovarian failure via mediating PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 217(15):169-175.
- [22] MIRICESCU D, TOTAN A, STANESCU-SPINU I I, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):173.
- [23] XU F, NA L, LI Y, *et al.* Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1):54.
- [24] EDIRIWEERA M K, TENNEKOON K H, SAMARAKOON S R. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: biological and therapeutic significance[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59:147-160.
- [25] SU Y C, LEE W C, WANG C C, *et al.* Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as a radiosensitization in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):15749.
- [26] NOOROLYAI S, SHAJARI N, BAGHBANI E, *et al.* The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer[J]. *Gene*, 2019, 698:120-128.
- [27] WANG J, HU K, CAI X, *et al.* Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1):18-32.
- [28] ZHENG S, MA M, CHEN Y, *et al.* Effects of quercetin on ovarian function and regulation of the ovarian PI3K/Akt/FoxO3a signalling pathway and oxidative stress in a rat model of cyclophosphamide-induced premature ovarian failure[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 130(2):240-253.
- [29] WANG S, LIN S, ZHU M, *et al.* Acupuncture reduces apoptosis of granulosa cells in rats with premature ovarian failure via restoring the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6311.

收稿日期 2023-07-28