

针药并用治疗卵巢早衰的疗效观察及对卵巢储备功能的影响

于瑞蒙¹, 段予¹, 范道艳¹, 郑伯媛²

(1. 濮阳市中医医院, 濮阳 457000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

【摘要】 目的 观察针药并用治疗卵巢早衰肾虚肝郁证的临床疗效及对卵巢储备功能的影响。**方法** 将 196 例卵巢早衰肾虚肝郁证患者, 随机分为甲组、乙组、丙组和丁组, 每组 49 例。甲组采取常规西医疗法, 乙组采取常规西医疗法联合补肾疏肝、调周养经汤治疗, 丙组采取常规西医疗法联合三脏同治法针刺, 丁组采取常规西医疗法联合三脏同治法针刺及补肾疏肝、调周养经汤。比较 4 组治疗前后中医证候积分、子宫内膜厚度、卵巢体积、血清性激素水平[卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinising hormone, LH)、雌二醇 (estradiol, E₂)]、卵巢储备功能[窦卵泡计数 (antral follicle count, AFC)、血清抗苗勒氏管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH)], 并比较 4 组临床疗效及安全性。**结果** 4 组治疗后中医证候总积分及血清 FSH、LH 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 乙组、丙组和丁组低于甲组 ($P < 0.05$), 丁组低于乙组和丙组 ($P < 0.05$)。4 组治疗后子宫内膜厚度、卵巢体积、AFC、血清 E₂ 和 AMH 水平均较治疗前增加 ($P < 0.05$), 乙组、丙组和丁组高于甲组 ($P < 0.05$), 丁组高于乙组和丙组 ($P < 0.05$); 乙组治疗后各项指标与丙组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。丁组总有效率高于甲组、乙组和丙组 ($P < 0.05$)。4 组总不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 在常规西医疗法治疗基础上, 对卵巢早衰肾虚肝郁证患者采用三脏同治法针刺联合补肾疏肝、调周养经汤治疗, 可明显改善患者临床症状与性激素水平, 并可促进子宫内膜厚度增厚、卵巢体积增大及卵巢储备功能改善, 疗效显著, 安全性较好。

【关键词】 针刺疗法; 针药并用; 卵巢早衰; 肾虚肝郁; 卵巢储备功能

【中图分类号】 R246.3 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2024.11.1245

Observations on the efficacy of combined acupuncture and medicine for premature ovarian failure and its effect on ovarian reserve function YU Ruimeng¹, DUAN Yu¹, FAN Daoyan¹, ZHENG Boyuan². 1.Chinese Medicine Hospital of Puyang, Puyang 457000, China; 2.The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of combined use of acupuncture and medicine for premature ovarian failure with kidney deficiency and liver-qi stagnation syndrome and its effect on ovarian reserve function. **Method** One hundred and ninety-six patients suffering from premature ovarian failure with kidney deficiency and liver-qi stagnation syndrome were randomized to groups A, B, C and D, with 49 cases in each group. Group A received conventional Western medical treatment; group B, conventional Western medical treatment plus kidney-reinforcing, stagnated liver-qi dispersing, menstrual cycle-regulating and meridian-nourishing decoction; group C, conventional Western medical treatment plus simultaneous three zang-organ acupuncture therapy; group D, conventional Western medical treatment plus simultaneous three zang-organ acupuncture therapy and kidney-reinforcing, stagnated liver-qi dispersing, menstrual cycle-regulating and meridian-nourishing decoction. The TCM syndrome score, endometrial thickness, ovarian volume, serum sex hormone [follicle-stimulating hormone (FSH), luteinising hormone

基金项目: 河南省中医药科学研究专项 (2019JDZX2094)

作者简介: 于瑞蒙 (1990—), 女, 主治医师, 硕士, Email: mw1fs5b4@163.com

(LH) and estradiol (E_2) levels and ovarian reserve function antral follicle count (AFC) and anti-Mullerian hormone (AMH)] were compared between the four groups before and after treatment. The clinical efficacy and safety were also compared between the four groups. **Result** After treatment, the TCM syndrome total score and serum FSH and LH levels decreased in the four groups compared with before ($P<0.05$) and were lower in groups B, C and D than in group A ($P<0.05$) and lower in group D than in groups B and C ($P<0.05$). After treatment, endometrial thickness, ovarian volume and AFC, serum E_2 and AMH levels increased in the four groups compared with before ($P<0.05$) and were higher in groups B, C and D than in group A ($P<0.05$) and higher in group D than in groups B and C ($P<0.05$). There were no statistically significant post-treatment differences in various indicators between groups B and C ($P>0.05$). The total efficacy rate was higher in group D than in groups A, B and C ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions among the four groups ($P>0.05$). **Conclusion** On the basis of conventional Western medical treatment, simultaneous three Zang-organ acupuncture therapy plus kidney-reinforcing, stagnated liver-qi dispersing, menstrual cycle-regulating and meridian-nourishing decoction can markedly relieve the clinical symptoms, improve sex hormone levels and help to increase endometrial thickness, ovarian volume and ovarian reserve function in patients suffering from premature ovarian failure with kidney deficiency and liver-qi stagnation syndrome. It has a marked therapeutic effect and good safety.

[Key Words] Acupuncture therapy; Acupuncture medication combined; Premature ovarian failure; Kidney deficiency and liver-qi stagnation; Ovarian reserve function

卵巢早衰是指女性 40 岁前出现闭经或月经稀发, 兼具促性腺激素水平上升、雌二醇(estradiol, E_2) 水平下降等卵巢功能衰竭的现象, 发病率约为 1%~3%, 其引发的闭经占全部闭经患者 10%左右, 严重降低女性生育能力, 是引发不孕症的重要原因^[1-2]。目前, 西医对于此类患者主要采用激素替代疗法, 可调节性激素水平, 改善卵巢储备功能, 减轻患者病症, 但停药后容易复发, 且长时间服用可促使子宫内膜癌等发生风险增加。中医学作为中国传统医学, 具备辨证论治及整体观念的特性, 已在临床多种疾病治疗中广泛应用, 并显示出良好的应用效果及特色优势。中医学认为, 卵巢早衰属于“闭经”“血枯”等范畴, 肾虚是根本病因, 肝郁、脾虚是其主要病机, 治疗以补肾、疏肝、健脾为主要治则^[3]。针刺是中医特色外治疗法之一, 可运行气血、调和阴阳、调整脏腑功能等, 已有研究^[4]表明, 对卵巢早衰患者实施调经促孕针刺法可改善患者症状、月经、性激素水平、卵巢储备能力等。三脏同治法针刺是指以补肾益精、疏肝理气、健脾益气为基本思路而选择相应的穴位进行针刺。记载于《景岳全书》的归肾丸主要由熟地黄、山药、山茱萸、枸杞、菟丝子等中药材组成, 具有滋阴养血、填精益髓的功效, 常用于治疗肾水真阴不足、精衰血少;另记载于《宋·太平惠民和剂局方》的逍遥散主要由柴胡、当归、芍药、

白术等中药材组成, 具有疏肝解郁、健脾养血的功效, 主治肝郁血虚。已有研究^[5-6]报道, 归肾丸、逍遥散在卵巢早衰治疗中可发挥较好的作用。本研究以归肾丸、逍遥散为基础方, 结合临床经验衍化生成补肾疏肝、调周养经汤, 并设置临床对照试验, 观察在常规西医疗法治疗的基础上三脏同治法针刺联合补肾疏肝、调周养经汤在卵巢早衰患者中的治疗效果, 以为临床治疗方案的选择提供更多可能性, 详情如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

根据样本量计算公式, 其中取置信水平双侧 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$, Δ 为优效界值, δ 为两样本率差, γ 为试验组与对照组比值, π_1 、 π_0 分别为试验组和对照组有效率(85%、65%), 考虑每组 10%脱落率, 甲组、乙组、丙组、丁组按照 1:1:1:1 设计, 计算得出样本量 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 各为 49 例。选取 2020 年 1 月至 2022 年 7 月在濮阳市中医医院就诊的 196 例肾虚肝郁证卵巢早衰患者为受试者, 采用随机数字表将其分为甲组、乙组、丙组与丁组, 每组 49 例。4 组患者一般资料情况见表 1, 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经濮阳市中医医院医学伦理委员会审核批准(审批号院准字 2020 年第 005 号)。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	病程/月 ($\bar{x} \pm s$)	身体质量指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) ($\bar{x} \pm s$)	既往有分娩史/[例(%)]
甲组	49	36 $\pm$ 4	12.98 $\pm$ 3.18	22.59 $\pm$ 2.41	35(71.4)
乙组	49	36 $\pm$ 3	13.24 $\pm$ 3.25	22.74 $\pm$ 2.36	33(67.4)
丙组	49	35 $\pm$ 4	12.57 $\pm$ 3.22	22.28 $\pm$ 2.53	34(69.4)
丁组	49	35 $\pm$ 4	13.80 $\pm$ 3.31	22.89 $\pm$ 2.47	32(65.3)

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[7]

40 岁以前出现无明显病因的月经后期、月经稀发或闭经,且闭经至少在 4 个月以上,伴有潮热盗汗、心烦易怒等围绝经期症状;2 次及以上血清卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) >40 mIU/mL, $E_2<73.2$ pmol/L, 2 次检查时间间隔 >1 个月;影像学检查显示双侧卵巢体积减小,无优势卵泡。

1.2.2 中医诊断标准^[8]

主症为月经后期或闭经,腰膝酸软或腰骶酸痛,精神抑郁或心烦易怒;次症为月经量少,头晕耳鸣,潮热盗汗,胸闷不舒伴叹息,胸胁、乳房胀痛;舌质暗淡或有瘀点,苔薄,脉沉弦或弦细,尺脉无力。具备 3 项主症、3 项次症,结合舌脉,可诊断为肾虚肝郁证。

1.3 纳入标准

符合上述西医和中医诊断标准;年龄 20~40 岁;认知、精神正常,能够配合治疗及行相关检查;患者自愿参加,并签署知情同意书。

1.4 排除标准

伴有心衰、慢性阻塞性肺气肿、肝炎/肝硬化、肾炎/肾病综合征等重要脏器疾病者;系统性红斑狼疮等免疫性疾病,或有甲状腺疾病、垂体瘤等内分泌系统疾病者;贫血、白细胞减少等血液系统疾病者;恶性肿瘤者;近 3 个月使用过性激素药物干预者;先天性生殖器官发育障碍,或生殖器官器质性病变者;因服用药物而引起的卵巢功能减退者;子宫内膜异位症者;过敏体质,或对药物、针具过敏者;卵巢手术史者。

1.5 剔除、脱落或中止标准

依从性差,未能按照制定的方案进行治疗者;中途退出或自行加用其他药物者;失访者;治疗期间妊娠者;治疗期间出现严重不良反应而需停止干预者。

2 治疗方法

2.1 甲组

采取常规西医治疗,即激素替代疗法,入组后的第

1 个月经周期的第 5 天开始让患者服用戊酸雌二醇片(补佳乐,拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字 J20171038,规格 1 mg $\times$ 21 片),口服,每次 1 mg,每日 1 次,连续服用 21 d;另于第 1 个月经周期的第 16 天开始加用地屈孕酮片(达芙通,荷兰 Abbott Biologicals B.V,批准文号 H20130110,规格 10 mg $\times$ 20 片),口服,每次 10 mg,每日 2 次,连续服用 10 d。共治疗 3 个月经周期。

2.2 乙组

在甲组治疗的基础上联合补肾疏肝、调周养经汤治疗。中药汤剂药物组成为熟地黄、菟丝子各 20 g,淮山药、枸杞子、女贞子、益母草各 15 g,炒白芍、白术、柴胡、郁金、香附、丹参各 12 g,川芎、当归、山茱萸各 9 g,炙甘草 6 g,以上诸味药物水煎煮(由医院中药房煎制),1 剂取汁 400 mL,分成两等份,早晚分服。于第 1 个月经周期的第 5 天开始服用,每日 1 剂,连续服用至经期停止,共治疗 3 个月经周期。

2.3 丙组

在甲组治疗的基础上联合三脏同治法针刺治疗。穴位取肾俞、太溪、大赫、复溜、照海、肝俞、太冲、脾俞、公孙、三阴交、血海、子宫、关元、气海、卵巢和神门,穴位消毒后,采用 0.30 mm $\times$ 40 mm 华佗牌一次性毫针针刺,其中肾俞、太溪、照海、肝俞、太冲、脾俞、公孙和气血直刺 20 mm,复溜、三阴交和卵巢直刺 25 mm,大赫、血海、子宫和关元直刺 30 mm,神门直刺 15 mm,各穴位得气后留针 30 min,留针期间每 10 min 行针 1 次,采取平补平泻手法,每日 1 次。将上述穴位分 2 组进行,第 1 组仰卧位取太溪、大赫、复溜、照海、太冲、公孙、三阴交、血海、子宫、关元、气海、卵巢和神门进行针刺,第 2 组俯卧位取肾俞、肝俞和脾俞进行针刺,两组穴位隔日交替使用,每周治疗 3 次,每个月治疗 12 次,共治疗 3 个月经周期。

2.4 丁组

采取常规西医疗法+补肾疏肝、调周养经汤+三脏同治法针刺,具体方案分别同甲组、乙组、丙组。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分

于治疗前后参照相关文献^[9]进行评估,主症按不同程度分别计 0 分(无)、2 分(轻)、4 分(中)、6 分(重),次症分别计 0 分(无)、1 分(轻)、2 分(中)、3 分(重),总积分为主症积分与次症积分之和。

3.1.2 子宫内膜厚度和卵巢体积

治疗前后在月经干净后第 3 天采用经阴道超声或经腹部超声对子宫内膜厚度进行检查,在月经期第 5 天对卵巢体积变化情况进行观察。

3.1.3 性激素水平

于治疗前后月经周期第 2~5 天进行检测,采集患者空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min(半径 10 cm)在 4 ℃ 下离心 10 min 取血清,以电化学发光法测定血清 FSH、黄体生成素(luteinising hormone, LH)、E₂水平。

3.1.4 卵巢储备功能

治疗前后在月经周期第 3 天采用彩超检测窦卵泡计数(antral follicle count, AFC);另于治疗前后月经周期第 2~5 天抽取患者静脉血 2 mL,离心,分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清抗苗勒氏管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)水平。

3.1.5 安全性

观察治疗期间患者不良反应发生情况。

3.2 疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]进行疗效评估。

治愈:月经、性激素水平恢复正常,临床症状、体征几乎全部消失,中医证候积分减少 95%及以上。

显效:月经、性激素水平明显改善,随访 6 个月内月经来潮超过 2 次,临床症状与体征明显好转,中医证候积分减少 70%及以上但低于 95%。

有效:月经、性激素水平及临床症状、体征有所改善,随访 6 个月内月经来潮超过 1 次,中医证候积分减少 30%及以上但低于 70%。

无效:月经、性激素水平、临床症状等均无改善,随访 6 个月内未出现月经来潮,中医证候积分减少小于 30%。

总有效率为治愈率、显效率与有效率之和。

3.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件对数据进行统计学分析。符合

正态分布的计量资料以均数±标准差表示,多样本比较采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检验,组间比较采用配对 *t* 检验。计数资料以例表示,组间比较采用卡方检验;等级资料比较采用秩和检验。以上检验标准 $\alpha=0.05$ 。多样本中两两比较需调整检验标准,即 $\alpha'=\alpha/k\times(k-1)/2$,其中 $\alpha=0.05$,*k* 为组数。

3.4 治疗结果

3.4.1 4 组治疗前后中医证候总积分比较

4 组治疗后中医证候总积分均较治疗前下降($P<0.05$),乙组、丙组和丁组低于甲组($P<0.05$),丁组低于乙组和丙组($P<0.05$),乙组与丙组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 4 组治疗前后中医证候总积分比较($\bar{x}\pm s$)

单位:分			
组别	例数	治疗前	治疗后
甲组	49	22.57±3.68	11.35±2.16 ¹⁾
乙组	49	22.35±4.01	9.57±1.84 ¹⁾²⁾
丙组	49	22.80±3.95	10.12±1.88 ¹⁾²⁾
丁组	49	22.96±3.74	8.22±1.47 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与甲组比较 ²⁾ $P<0.05$;与乙组比较 ³⁾ $P<0.05$;与丙组比较 ⁴⁾ $P<0.05$ 。

3.4.2 4 组治疗前后子宫内膜厚度和卵巢体积比较

4 组治疗后子宫内膜厚度和卵巢体积均较治疗前增大($P<0.05$),乙组、丙组和丁组大于甲组($P<0.05$),丁组大于乙组和丙组($P<0.05$),乙组与丙组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

3.4.3 4 组治疗前后性激素水平比较

4 组治疗后血清 FSH 和 LH 水平均较治疗前降低($P<0.05$),血清 E₂水平均较治疗前升高($P<0.05$);乙组、丙组和丁组治疗后血清 FSH、LH 水平均低于甲组($P<0.05$),丁组均低于乙组和丙组($P<0.05$);乙组、丙组和丁组治疗后血清 E₂水平均高于甲组($P<0.05$),丁组高于乙组、丙组($P<0.05$);乙组治疗后血清 FSH、LH、E₂水平与丙组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 4。

3.4.4 4 组治疗前后卵巢储备功能比较

4 组治疗后 AFC 和血清 AMH 水平均较治疗前增加($P<0.05$),乙组、丙组、丁组高于甲组($P<0.05$),丁组高于乙组和丙组($P<0.05$),乙组与丙组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 5。

表 3 4 组治疗前后子宫内膜厚度和卵巢体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位:分

组别	例数	子宫内膜厚度/(d·mm ⁻¹)		卵巢体积/cm ³	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲组	49	4.91±0.96	6.05±0.64 ¹⁾	9.09±1.28	11.12±2.06 ¹⁾
乙组	49	4.97±0.99	6.44±0.58 ¹⁾²⁾	9.14±1.33	12.13±2.28 ¹⁾²⁾
丙组	49	4.86±0.97	6.31±0.62 ¹⁾²⁾	9.19±1.27	12.09±2.23 ¹⁾²⁾
丁组	49	4.83±0.94	6.69±0.31 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	9.05±1.24	13.54±2.17 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与甲组比较²⁾ $P<0.05$;与乙组比较³⁾ $P<0.05$;与丙组比较⁴⁾ $P<0.05$ 。

表 4 4 组治疗前后性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH/(mIU·mL ⁻¹)		LH/(mIU·mL ⁻¹)		E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲组	49	55.68±6.85	36.21±3.72 ¹⁾	39.85±4.78	22.65±2.71 ¹⁾	52.05±7.13	80.15±7.84 ¹⁾
乙组	49	54.19±6.74	32.68±3.76 ¹⁾²⁾	40.13±4.62	19.81±2.53 ¹⁾²⁾	52.36±7.24	84.79±7.88 ¹⁾²⁾
丙组	49	54.92±6.78	33.59±3.65 ¹⁾²⁾	40.38±4.74	20.13±2.45 ¹⁾²⁾	52.96±7.18	84.06±7.91 ¹⁾²⁾
丁组	49	56.07±6.63	29.75±3.59 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	40.27±4.69	16.84±2.32 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	52.73±7.26	92.61±7.65 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与甲组比较²⁾ $P<0.05$;与乙组比较³⁾ $P<0.05$;与丙组比较⁴⁾ $P<0.05$ 。

表 5 4 组治疗前后卵巢储备功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AFC/个		AMH/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲组	49	3.84±0.62	6.76±1.75 ¹⁾	0.93±0.22	4.05±0.93 ¹⁾
乙组	49	3.88±0.65	7.57±1.63 ¹⁾²⁾	0.91±0.19	4.67±0.99 ¹⁾²⁾
丙组	49	3.92±0.63	7.61±1.69 ¹⁾²⁾	0.89±0.24	4.53±0.96 ¹⁾²⁾
丁组	49	3.96±0.68	8.53±1.55 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	0.87±0.21	6.19±0.81 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与甲组比较²⁾ $P<0.05$;与乙组比较³⁾ $P<0.05$;与丙组比较⁴⁾ $P<0.05$ 。

3.4.5 4 组临床疗效比较

4 组临床疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$),丁组总有效率高于甲组、乙组和丙组($P<0.05$)。详见表 6。

表 6 4 组临床疗效比较 单位:例

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
甲组	49	12	10	12	15	69.4 ¹⁾
乙组	49	17	14	10	8	83.7 ¹⁾
丙组	49	16	13	11	9	81.6 ¹⁾
丁组	49	22	20	6	1	98.0

注:与丁组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

3.5 4 组不良反应发生情况比较

治疗期间,甲组出现恶心、头痛各 1 例,不良反应发生率为 4.1%;乙组出现恶心 2 例,呕吐 1 例,头痛 1 例,不良反应发生率为 8.2%;乙组出现针后血肿 3 例,不良反应发生率为 6.1%;丁组出现皮下血肿 2 例,恶心 1 例,

呕吐 2 例,不良反应发生率为 10.2%。4 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

卵巢早衰病因复杂,主要与遗传、医源性、自身免疫及环境因素等有关,因当前社会工作压力大、生活节奏快等,其发病率逐年上升且趋于年轻化,对女性生殖与心理健康带来严重危害^[10]。雌孕激素序贯疗法是临床常用治疗方案,可促进卵泡发育与排出,调节 FSH、LH、E₂水平,有助于恢复月经周期,但可增加患癌风险,且效果不持久,远期疗效不是很理想。

中医学认为,肾为先天之本,主生殖,藏精,是人体生殖及生长发育的根本,天癸源自肾精,且肾精化肾气,肾气又分肾阴、肾阳,肾气充盛、肾阴充实,则月经来潮,而若肾气、精血亏虚,则可导致胞脉失养,血海亏虚,天癸衰竭,不能化生月经,继而经水不达,出现经少甚

或闭经;肝藏血,与肾为子母之脏,精血互化,为月经提供物质基础,另肝主疏泄,肝气调和,则血注下焦胞宫,血海充盈,充养肾精、胞脉,经血调畅,而若肝气郁结,致使肝疏泄失职,则气血运行失调,血不能下注胞宫,引发月经不调;肝肾一藏一疏,共同调节胞宫,调畅冲任气血,若肾虚、肝郁,导致气血失调,胞宫失养,冲任气血不足或流通不畅,引发卵巢早衰。脾为后天之本,气血生化之源,脾肾两脏相互资生,脾气充盛,则气血生化正常,经血有源,而脾气亏虚,则气血生化失常、乏源,不能资肾,继而导致肾气亏虚,同时血脉失于充盈,肝藏血失职,肝气失去条达,引起冲任气血瘀滞,最终引发卵巢早衰。肝脾肾共同维持肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴,肾虚、肝郁、脾虚为卵巢早衰的主要病机,治疗以补肾、疏肝、健脾“三脏同治”为主要治则^[11-12]。

本研究中所用补肾疏肝、调周养经汤中,熟地黄补血滋阴,填精益髓;女贞子补益肝肾;柴胡疏肝解郁;炒白芍调经养血,安肝止痛,清汗养阴;四药为君,共达补肝肾、滋阴养血、疏肝调经之效。菟丝子、枸杞子、山茱萸滋补肝肾;淮山药补脾肾;白术健脾益气;益母草活血调经;郁金行气活血,解郁;七药为臣,增强君药补益肝肾、疏肝、养血调经的作用。香附理气解郁,调经止痛;丹参活血化瘀;当归补血活血,调经止痛;川芎活血祛瘀,行气开郁,共为佐药。炙甘草补脾益气,调和诸药,为使药。以上诸药合用,共奏补肾精、滋肾阴、养肝疏肝、健脾、活血调经之功用^[13]。此外,本研究所使用的三脏同治法针刺,其中肾俞为肾的背俞穴;太溪滋阴益肾;大赫益肾调经;复溜补肾益阴;照海补肾益精,调理冲任;太溪、大赫、复溜、照海均属于足少阴肾经,与肾俞合用有补肾益精、调经之效,是治疗月经不调的常用穴位。肝俞为肝的背俞穴,可疏肝,补益肝肾,养血;太冲属足厥阴肝经,可疏肝理气,通经络;二穴合用具有疏肝理气的功效。脾俞为脾的背俞穴,可健脾和胃。而公孙、三阴交、血海均属于足太阴脾经,其中公孙健脾益胃,通调冲脉;血海补血养肝;三阴交调补肝脾肾,滋阴养血,活血化瘀,为调经之要穴;合用共奏健脾益气之效。气海培补元气,益肾;关元培元固本,调补冲任;均属于任脉经腧穴,合用可补益气血,调冲任,常用于调节内分泌、月经不调等。子宫调经理气,主治月经不调、不孕;卵巢滋阴活血,是治疗卵巢疾病的主要穴位;神门穴属于手少阴心经,可宁心安神。以上诸穴合用,共奏补肾、疏肝、健脾、调冲任、安神

的功效,三脏同治,可使肾精气充盛,肝气条达,脾气健旺,冲任气血旺盛,则有助于卵巢恢复正常^[14]。在临床操作中,将上述穴位按照仰卧位取穴针刺、俯卧位取穴针刺的要求分两组进行,隔日交替针刺。本研究结果显示,4组治疗后中医证候总分均较治疗前降低,但以丁组降低最为明显,表明在常规激素替代治疗的基础上,三脏同治针刺联合补肾疏肝、调周养经汤治疗卵巢早衰患者,可有效减轻其临床症状。

卵巢早衰患者,卵泡数量减少,卵巢萎缩,卵巢储备功能衰退,雌激素水平下降^[15]。性激素(FSH、LH、E₂)水平异常是卵巢早衰的主要临床特征,AFC、AMH均是反映卵巢储备功能的重要指标^[16]。调节性激素水平恢复正常、改善卵巢储备功能是治疗卵巢早衰患者的主要目标。现代药理研究表明,熟地黄对卵巢颗粒细胞有增殖作用,继而影响卵泡生长、发育、排出^[17];女贞子可调节激素水平,促进E₂分泌^[18];菟丝子总黄酮对卵巢储备功能减退具有一定的改善作用^[19];菟丝子-枸杞子药对可通过多条信号通路、作用于多个靶点而治疗卵巢早衰^[20];益母草可改善微循环,增加卵巢血液流动,促进排卵^[21];丹参^[22]、当归也可改善微循环,同时当归还具有造血的作用^[23],此可增加卵巢供血,有助于排卵。另有研究^[24]指出,电针三阴交可促进自然围绝经期大鼠E₂含量显著升高,表明针刺三阴交有助于改善卵巢早衰患者性激素水平。此外,有研究^[25]报道,艾灸三阴交与关元可显著升高女性海洛因依赖者血清E₂含量,降低FSH、LH含量,调整月经不调与性激素紊乱。本研究结果显示,4组治疗后子宫内膜厚度、卵巢体积、血清E₂含量及AFC、AMH均较治疗前增加,且以丁组最高;4组治疗后血清FSH、LH水平均较治疗前降低,以丁组最低;丁组总有效率高于甲组、乙组、丙组。上述结果表明在常规激素替代治疗的基础上采用三脏同治针刺与补肾疏肝、调周养经汤联合治疗卵巢早衰患者,可有效促进子宫内膜厚度增厚、卵巢体积增大,改善性激素水平与卵巢储备功能,提升临床疗效。本研究还显示,4组总不良反应发生率差异无统计学意义,提示联合治疗的方案安全性较好。

综上,在常规激素替代治疗的基础上,对卵巢早衰肾虚肝郁证患者采用三脏同治针刺联合补肾疏肝、调周养经汤治疗,可减轻患者症状,调节FSH、LH、E₂水平,改善卵巢储备功能,促进子宫内膜增厚与卵巢体积增大,疗效佳,安全性良好。

参考文献

- [1] GONÇALVES C R, VASCONCELLOS A S, RODRIGUES T R, *et al.* Hormone therapy in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2022 (6) : 1143-1157.
- [2] SIRCHIA F, GIORGIO E, CUCINELLA L, *et al.* Biallelic mutations in PSMC3IP are associated with secondary amenorrhea: expanding the spectrum of premature ovarian insufficiency[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022 (5) : 1177-1181.
- [3] 吴海燕, 田颖. 补肾活血疏肝汤对肾虚肝郁型卵巢早衰闭经患者月经复潮及内分泌激素水平的影响[J]. 陕西中医, 2021 (7) : 863-866.
- [4] 周柔枝, 杜均能, 岳阿兰, 等. 调经促孕针刺法联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2022 (5) : 1071-1077.
- [5] 邵芷若, 关永格. 基于网络药理学探讨归肾丸治疗卵巢早衰的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2020 (11) : 1332-1342.
- [6] 葛盛, 刘瑜. 逍遥散加味对肝郁肾虚型卵巢早衰患者的卵巢储备功能及免疫指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018 (5) : 509-512.
- [7] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 295.
- [8] 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: 245-248.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 41-42.
- [10] NOURI N, SHAREGHI-OSKOU E, AGHEBATI-MALEKI L, *et al.* Role of miRNAs interference on ovarian functions and premature ovarian failure[J]. *Cell Commun Signal*, 2022 (1) : 198.
- [11] 刘根霞. 助黄汤加减治疗肾虚肝郁型卵巢早衰的临床疗效及对中医证候积分及性激素水平的影响[J]. 四川中医, 2022 (6) : 160-163.
- [12] 张丹, 蔡竞, 崔晓萍, 等. 基于线粒体代谢障碍探讨从脾论治卵巢早衰机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2022 (16) : 2253-2256.
- [13] 徐晶, 李莹. 疏肝补肾活血方联合激素替代治疗卵巢早衰的效果及其对卵巢储备功能和骨代谢的改善作用研究[J]. 中国性科学, 2022 (10) : 122-125.
- [14] 杜晓娜, 管圆, 孟欣, 等. 培元调神针灸法治疗卵巢早衰肾虚肝郁证的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022 (11) : 1502-1507.
- [15] NELSON S M, ANDERSON R A. Prediction of premature ovarian insufficiency: foolish fallacy or feasible foresight?[J]. *Climacteric*, 2021 (5) : 438-443.
- [16] ANDERSON R A, CAMERON D, CLATOT F, *et al.* Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2022 (3) : 417-434.
- [17] 林好, 桂蜀华, 于兵兵, 等. 不同炮制工艺熟地黄多糖单糖分析及其对卵巢颗粒细胞的影响[J]. 中成药, 2019 (12) : 2958-2963.
- [18] 陈马兰, 唐胤泉, 姜耘宙, 等. 女贞子和墨旱莲对更年期大鼠内分泌系统和脂代谢的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021 (10) : 2366-2368.
- [19] 顿彩虹, 白爱红, 谢文燕, 等. 菟丝子总黄酮对大鼠卵巢储备功能减退的改善作用[J]. 广州中医药大学学报, 2022 (2) : 388-394.
- [20] 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 (18) : 2202-2209.
- [21] 孙艳华, 邵莹. 益母草颗粒联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征伴不孕患者性激素水平及排卵率的影响[J]. 中国药物与临床, 2020 (18) : 3041-3043.
- [22] 王乐琪, 张云帆, 李莎莎, 等. 丹参治疗微循环障碍作用机制的“成分-靶点-通路”多层次互作网络模型研究[J]. 中草药, 2020 (2) : 439-450.
- [23] 张珂胜, 陈凌波, 黄小平, 等. 黄芪和当归配伍对小鼠造血干细胞衰老模型细胞增殖的影响[J]. 中国中药杂志, 2017 (21) : 4187-4194.
- [24] 彭晓涛, 徐玲, 李由, 等. 电针“三阴交穴”调节自然围绝经期大鼠雌激素及单胺类神经递质的实验研究[J]. 中国临床保健杂志, 2014 (5) : 516-518.
- [25] 胡克翠, 胡玲, 何璐, 等. 艾灸三阴交和关元对女性海洛因依赖者月经不调及性激素水平的调整作用[J]. 安徽中医学院学报, 2012 (1) : 30-34.

收稿日期 2024-02-22