

何氏养巢颗粒治疗肾虚型 卵巢储备功能下降的临床观察

JOURNAL OF ZHEJIANG CHINESE MEDICAL UNIVERSITY VOL. 44 NO.5 May. 2020

章勤¹ 杨柳青¹ 陈墨林婧² 徐若蕙¹**1.浙江中医药大学附属广兴医院 杭州 310007 2.温州市中西医结合医院**

摘要:[目的]观察何氏养巢颗粒治疗肾虚型卵巢储备功能下降(diminished ovarian reserve,DOR)的临床疗效。[方法]将 110 例 DOR 患者随机分为治疗组和对照组,每组 55 例。治疗组口服何氏养巢颗粒,每日 1 剂,早晚分服;对照组口服脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone,DHEA),每日 3 次,每次 1 粒,疗程均为 3 个月经周期,观察患者治疗前后月经情况、临床症状、促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone,FSH)、FSH/LH 值、抗菌勒管激素(anti-Müllerian hormone,AMH)、窦卵泡计数(antral follicle count,AFC)的变化。两组患者治疗前后检测血、尿常规及肝肾功能等实验室指标,并观察可能出现的其他不良事件。[结果]治疗组总有效率为 90.4%,对照组总有效率为 64.7%,两组疗效比较有统计学差异($P<0.05$)。两组患者治疗后 FSH 水平、FSH/LH 值均有改善,与治疗前比较有统计学差异($P<0.05$),治疗组患者治疗前后 AMH 水平及 AFC 有统计学差异($P<0.05$),而对照组无统计学差异($P>0.05$)。组间比较显示,治疗组在提高 AMH 水平、降低 FSH 水平及 FSH/LH 值、增加 AFC 上均优于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗过程中未发现不良反应,治疗前后患者血、尿常规及肝肾功能均正常。[结论]何氏养巢颗粒治疗 DOR 疗效确切,可以通过降低血清 FSH 水平,提高 AMH 水平,增加窦卵泡数量,促进卵泡发育和排卵,在防治卵巢功能衰退、改善伴随症状等方面安全有效,值得进一步研究。

关键词:何氏养巢颗粒;肾虚型;卵巢储备功能下降;血清指标;临床疗效

中图分类号:R272 文献标识码:A 文章编号:1005-5509(2020)05-0434-04

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2020.05.006

The Clinical Observation on Diminished Ovarian Reserve of Kidney Deficiency Syndrome Treated with HE's Yangchao Granule ZHANG Qin¹, YANG Liuqing¹, CHEN Molinjing², et al 1.Guangxing Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310007), China; 2.Wenzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital

Abstract:[Objective] To observe the clinical effect on the diminished ovarian reserve(DOR) of kidney-deficiency treated with HE's Yangchao Granule. [Methods]One hundred and ten patients were randomly divided into treatment group and control group,55 cases in each group.In the treatment group, HE's Yangchao Granule was taken orally one dose per day, half dose in the morning and half dose in the evening. In control group, dehydroepiandrosterone(DHEA) was taken orally three times a day, one capsule per time. The course of treatment in both groups was three menstrual cycles.The menstrual conditions, clinical symptoms, serum follicle-stimulating hormone(FSH),FSH/luteinizing hormone(LH),anti-Müllerian hormone(AMH),antral follicle count(AFC) were observed before and after treatment. The blood, urine routine test, liver and kidney function and other laboratory indicators were detected, and other possible adverse events were observed before and after treatment.[Results] The total effective rate of the treatment group was 90.4%, and the total effective rate of the control group was 64.7%, and the difference was statistically significant($P<0.05$). After treatment, the FSH and FSH/LH of the two groups were improved($P<0.05$). There were significant differences in AMH and AFC before and after treatment in the treatment group($P<0.05$), but no significant differences in the control group($P>0.05$).No adverse reactions were found in the two groups. The blood, urine routine test and liver and kidney function were normal before and after treatment. [Conclusion]The therapeutic effect of HE's Yangchao Granule on DOR is definite. It can reduce serum FSH, increase AMH and AFC, promote follicular development and ovulation. It is safe and effective in preventing and treating ovarian function decline, relieving accompanying symptoms and worth to further study.

Key words: HE's Yangchao Granule; kidney deficiency type; diminished ovarian reserve; serum index; clinical effect

卵巢储备功能(ovarian reserve,OR)是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,反映女性的生育潜能和生殖内分泌功能^[1]。卵巢储备功能下降(diminished ovarian reserve,DOR)可

导致女性生育能力减弱及性激素缺乏,表现为不孕、月经提前、闭经等。DOR 到卵巢早衰(premature ovarian failure,POF)是一个逐渐发展的过程。DOR 是 POF 的预警状态,若平时不注意月经改变、不适症状

基金项目:浙江省中医药重点研究项目(2017ZKL004)

Fund project:Zhejiang Provincial TCM Key Research Project(2017ZKL004)

出现等信号,未能早期发现、及时诊治,卵巢功能将进一步衰退,最终导致导致POF。及早评估、诊断和积极干预对改善DOR患者预后意义重大^[2]。近年来,DOR发病率逐年增加,且有年轻化趋势,严重影响女性身心健康。DOR在妇科疾病中属于难治性疾病,西医临床尚缺乏针对性强且疗效确切的方法^[3],中医药治疗DOR具有多系统、多环节的整体调节作用,能够照顾个体差异,发挥中医药安全有效的优势和特色,避免西医激素替代治疗(hormone replacement therapy,HRT)的一系列弊端^[4-5]。何氏养巢方源于有着160多年历史的何氏妇科祖传经验方育麟方,广泛运用于此病的治疗,多年临床应用及研究证实其对DOR效果显著^[6-8]。本研究通过观察何氏养巢颗粒治疗DOR的临床疗效,并与西药进行对比,探索中医辨证治疗本病的有效用药。

1 资料和方法

1.1 病例来源 病例来自2016年10月至2019年10月于杭州市中医院妇科门诊就诊并符合DOR诊断及纳入标准的患者110例,按随机数字表法分为对照组55例和治疗组55例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《妇产科学》^[9]和《临床诊疗指南(妇产科学分册)》^[10]制定。(1)卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH): $10\sim40U\cdot L^{-1}$,或伴FSH/基础黄体生成素(luteinizing hormone,LH)值 >3.0 (月经第2~3天测定);(2)阴道超声确定的窦卵泡计数(antral follicle count,AFC) <5 个;(3)抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone,AMH) $<1.1ng\cdot mL^{-1}$;(4)临床症状:月经周期、经量明显改变,有原发或继发不孕或不良妊娠史。符合(1)、(2)、(3),伴或不伴(4)的,即可诊断。

1.2.2 中医诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[11]和《中医妇科学》^[12],拟定如下:(1)主症:月经先期或后期或量少,腰膝酸软;(2)次症:性欲减退,畏寒肢冷,神疲乏力,夜尿频多,口干咽燥,头晕耳鸣,潮热盗汗,失眠多梦。以上主症必备,次症至少具备2项及以上者,结合舌脉(舌淡或红,脉沉或细数)即可确诊。

1.3 纳入标准 (1)符合DOR的诊断标准;(2)年龄25~40岁;(3)经杭州市中医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.4 排除标准 (1)不符合纳入标准;(2)哺乳期女性;(3)合并有心脑血管、肝、肾和造血系统疾病以及精神疾病者;(4)因生殖器官器质性病变导致的月经改变;(5)合并有其他内分泌疾病如多囊卵巢综合征、甲状腺功能异常、高泌乳血症等;(6)未按规定用药或未能定时随访,无法判断疗效,或资料不全影响疗效判断者。

1.5 治疗方案

1.5.1 治疗组 口服何氏养巢颗粒(由浙江惠松制药有限公司提供,由覆盆子15g、菟丝子15g、肉苁蓉15g、当归15g等组成),每日1剂,早晚各1次。

1.5.2 对照组 口服脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone,DHEA)胶囊[商品名:顺珈依(NUGORON);产地:中国香港;规格:650mg/粒×60粒/瓶;批号:DN165152],每日3次,每次1粒。注:入组后第1个月经周期的第5天开始用药,至月经来潮停药,重复3个月经周期。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效性指标 (1)症状积分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[11],观察治疗前后患者月经周期、月经量、性欲减退、畏寒肢冷、头晕耳鸣等临床症状的变化。症状积分按症状的轻重程度进行评价,无症状或正常、轻、中、重分别评为0、2、4、6分,中医症状积分=评分系数×症状程度评分(主要症状系数为4,次要症状系数为2),中医症状总积分=各项中医症状积分之和。(2)卵巢储备功能相关指标:治疗前后月经第2~3天检测FSH、FSH/LH值、AMH、AFC的变化。

1.6.2 安全性指标 两组患者治疗前后检测血、尿常规及肝肾功能等实验室指标,并观察可能出现的其他不良事件。

1.7 综合疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]和《妇产科学》^[9]制定。疗效指数(n)=[(治疗前中医症状总积分-治疗后中医症状总积分)/治疗前中医症状总积分]×100%。具体如下:(1)痊愈:临床症状及体征消失或基本消失, $n\geq90\%$,检查指标恢复正常;(2)显效:临床症状及体征明显减轻, $70\%\leq n < 90\%$,检查指标基本恢复正常;(3)有效:临床症状及体征较前改善, $30\%\leq n < 70\%$,检查指标有所改善或改善不明显;(4)无效:临床症状及体征无变化,甚至加重, $n < 30\%$,检查指标基本无变化或加重。总有效率(%)=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总病例数×100%。

章勤等:何氏养巢颗粒治疗肾虚型卵巢储备功能下降的临床观察

1.8 统计学分析 应用SPSS 21.0统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两组独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 临床观察中,治疗组剔除3例(资料不全),对照组剔除4例(未按规定服药),最终治疗组52例、对照组51例纳入统计分析。两组患者治疗前年龄、病程及卵巢储备功能相关指标,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

2.2 两组患者中医症状总积分比较 两组患者治疗前中医症状总积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。组内比较显示,两组患者治疗后中医症状总积分较治疗前均减少,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。组间

比较显示,治疗组较对照组的中医症状总积分明显减少,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。说明何氏养巢颗粒对中医症状改善的疗效更显著。

2.3 两组患者总体疗效比较 治疗组总有效率90.4%,对照组总有效率64.7%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后血清激素比较 组内比较显示,两组患者治疗后FSH水平、FSH/LH值均下降,且差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组AMH水平升高,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),而对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。组间比较显示,治疗后治疗组和对照组FSH水平、FSH/LH值、AMH水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。说明治疗组在改善DOR患者激素水平上优于对照组。

章勤等:何氏养巢颗粒治疗肾虚型卵巢储备功能下降的临床观察

表1 两组患者基线资料比较

组别	例数	年龄(岁)	病程(月)	FSH(U·L ⁻¹)	FSH/LH 值	AMH(ng·mL ⁻¹)	AFC(个)
治疗组	52	36.71±2.92	10.53±3.64	14.18±4.78	3.29±1.45	0.57±0.55	4.05±3.05
对照组	51	35.98±4.01	11.02±3.72	13.14±5.07	3.52±0.89	0.74±0.52	4.78±2.84

表2 两组患者中医症状积分比较(分)

组别	例数	中医症状总积分	
		治疗前	治疗后
治疗组	52	52.89±19.71	23.46±12.38 ^{**}
对照组	51	51.41±24.75	30.19±23.12 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^{**} $P<0.05$

表3 两组患者总体疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	52	4	14	29	5	90.4 [#]
对照组	51	2	8	23	18	64.7

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后血清激素比较

组别	例数	时间	FSH(U·L ⁻¹)	FSH/LH 值	AMH(ng·mL ⁻¹)
治疗组	52	治疗前	14.18±4.78	3.29±1.45	0.57±0.55
		治疗后	8.68±3.48 ^{**}	2.46±1.04 [#]	1.16±0.91 ^{**#}
对照组	51	治疗前	13.14±5.07	3.52±0.89	0.74±0.52
		治疗后	10.32±3.86 [*]	3.13±1.11 [*]	0.81±0.68

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^{**} $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后 AFC 比较 组内比较显示,治疗组 AFC 在治疗后较治疗前增加,差异有统计学意义 ($P<0.05$),对照组 AFC 治疗前后比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),治疗组在增加 AFC 上优于对照组。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 AFC 比较(个)

组别	例数	时间	AFC
治疗组	52	治疗前	4.05±3.05
		治疗后	5.15±3.01 [#]
对照组	51	治疗前	4.78±2.84
		治疗后	4.88±3.17

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

定论,目前对于 DOR 的病因报道主要涉及遗传、免疫、医源性等因素^[13],临床常用的治疗方法存在诸多不足,如 HRT 长期使用副作用明显^[14],辅助生殖技术则存在成功率低下、费用昂贵、操作繁杂、伦理问题等弊端。近年来应用 DHEA 预处理 DOR 患者逐渐受到关注,但 DHEA 的生理功能和在卵巢中的作用至今仍未完全阐明,作为雄激素前体,其可提高卵泡内雄激素浓度,在卵泡发育过程中起重要作用^[15],但其改善卵巢功能的有效性尚缺乏足够临床研究数据支持^[16]。中医拥有区别于西医的独特医学体系,且中医中药安全性更高,应用中药防治 DOR 已成为目前关注热点。

祖国医学中无直接与 DOR 相对应的中医病名。根据临床表现,古籍记载中可散见“月经先期”“月经后期”“经水过少”“经水早断”“不孕症”等病症^[17-18]。由古至今,祖国医学认为肾虚为 DOR 发病之本。《素问·上古天真论》有云:“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”肾为先天之本,天癸之源,主藏精气,主生长、发育和生殖。肾精是月经来潮和受孕的物质基础,肾精充足,气血条畅,经血化生有源;肾精不足,冲任亏损,胞宫不能按时满溢,则见经水不调,难以摄精成孕。肾精充盛是卵巢功能良好的内在基础,“任脉通、太冲脉盛”是卵巢排卵及发挥内分泌功能的外在条件,肾虚是卵巢功能下降的根本病机,随即出现月经量少、月经先期、闭经或绝经、不孕等的基本病理改变。DOR 患者除上述主要临床症状外,多伴随腰

2.6 治疗前后安全性指标 两组患者治疗过程中未发现不良反应,治疗前后患者血、尿常规及肝肾功能均正常。

3 讨论

现代医学对 DOR 的病因及发病机制尚未有确切

膝酸软、带下清稀、舌淡脉沉等中医证候,直指肾虚之证。

何氏养巢方来源于杭州著名的学术流派“何氏妇科”,何氏妇科流派始于晚清,已有 160 余年的历史,第一代创始人为何九香先生,迄今传承五代,代有名医。何氏养巢方是在何氏科祖传经验方育麟丸的基础上优化而成,方中主要药物包括覆盆子、菟丝子、肉苁蓉、葛根、天冬、当归、白芍、柏子仁等。方中以菟丝子、覆盆子为君,奏滋肾填精之功;肉苁蓉、天冬为臣,平补阴阳、益血生津;当归、白芍养血柔肝,共为佐药;柏子仁养心气,葛根升清阳,共为使药,诸药相伍,气味平和,重在补肾填精、益气养血、调和阴阳,使肾精旺盛,气血充足,胞宫得以温养。此方阴阳平补,适用于肾虚型 DOR 患者,能够促进卵泡生长发育成熟,恢复正常的时候,改善卵巢激素水平和卵巢储备功能,增加自然妊娠率。本研究证实,何氏养巢颗粒益肾填精、调和阴阳,用于肾虚型 DOR 的治疗,在改善临床症状,降低血清 FSH 水平、FSH/LH 值,提高 AMH 水平及 AFC 等方面,疗效优于 DHEA,而且具有良好的安全性。

综上所述,何氏养巢颗粒治疗 DOR 优势显著,可以有效改善 DOR 患者的月经情况及其他临床症状、降低性激素水平,提高卵巢储备功能,是一种安全有效的治疗方法,值得推广应用和进一步研究。

参考文献:

- [1] Chang Y,Li J,Li X,et al.Egg quality and pregnancy outcome in young infertile women with diminished ovarian reserve[J].Med Sci Monit,2018,24:7279-7284.

(下转第 446 页)

章勤,等:何氏养巢颗粒治疗肾虚型卵巢储备功能下降的临床观察

- 2015:51.
- [4] 梁玉文,陈婕.浅析李东垣对风药的妙用[J].内蒙古中医药,2018,37(12):31-33.
- [5] 高雅,安宏,孙晨耀,等.张元素运用天人相应理论用药法象[J].环球中医药,2016,9(8):984-986.
- [6] 廖晓红,张勇.“风能胜湿”理论探究[J].内蒙古中医药,2014,33(29):94-95.
- [7] 赵献可.医贯[M].北京:中国中医药出版社,2009:155.
- [8] 张文华,张景明.中药秦艽治疗风湿痹症的综述[J].中医文献杂志,2014,32(6):58-60.
- [9] 张真全.风药论[J].光明中医,2019,34(4):530-534.

- [10] 李中梓.医宗必读[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社,2006:460.
- [11] 马勇,张允申,陈金飞,等.威灵仙干预体外培养兔膝关节软骨细胞增殖及转化生长因子 β_1 mRNA基因的表达[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(11):1901-1906.
- [12] 龙启才,邱建波.威灵仙、秦艽、桑寄生醇提物体对外淋巴细胞和环氧酶的影响[J].中药药理与临床,2004,20(4):26-27.
- [13] 萨可佳.龙胆苦苷有效部位对小鼠肝损伤的保护作用[J].海峡药学,2014,26(10):23-25.

(收稿日期:2019-12-12)

(上接第 437 页)

- [2] Ata B,Seyhan A,Seli E.Diminished ovarian reserve versus ovarian aging:Overlaps and differences[J].Curr Opin Obstet Gynecol,2019,31(3):139-147.
- [3] 张秀鲁,王佩娟.从《傅青主女科》“年未老经水断”谈卵巢早衰治疗思想[J].浙江中医药大学学报,2016,40(8):596-598.
- [4] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.坤泰胶囊临床应用指导意见[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(10):1120-1122.
- [5] 张莹.补肾中药治疗早发性卵巢功能不全的研究进展[J].贵阳医学院学报,2019,41(4):69-72.
- [6] 蔡彬彬,何嘉琳,王素霞.育麟方对卵巢储备功能降低大鼠颗粒细胞分泌功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(15):138-141.
- [7] 马景,张驰,章勤,等.育麟方改善老龄雌性小鼠超促排卵作用的机制研究[J].浙江中医药大学学报,2019,43(3):205-211.
- [8] 缪晨韵,章勤,马景,等.育麟方改善老龄小鼠卵巢储备功能的实验研究[J].浙江中医杂志,2018,53(7):491-492.

- [9] 谢幸,孔北华,段涛,等.妇产科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:366.
- [10] 曹泽毅.临床诊疗指南(妇产科学分册)[M].北京:人民卫生出版社,2007:118.
- [11] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].2 版.北京:中国医药科技出版社,2002:239.
- [12] 张玉珍.中医妇科学[M].2 版.北京:中国中医药出版社,2007:16-17.
- [13] 蒋向荣,郭莹,杨娜,等.卵巢储备功能减退病因的研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(5):145-146.
- [14] Agarwal S,Alzahrani F A,Ahmed A.Hormone replacement therapy:Would it be possible to replicate a functional ovary?[J].Int J Mol Sci,2018,19(10):E3160.
- [15] 许晓璐.脱氢表雄酮在卵巢储备功能减退患者中的应用研究进展[J].生殖医学杂志,2017,24(4):382-386.
- [16] Fouany M R,Sharara F I.Is there a role for DHEA supplementation in women with diminished ovarian reserve?[J].J Assist Reprod Genet,2013,30(9):1239-1244.
- [17] 谈勇.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2016:28.
- [18] 马宝璋.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:33.

(收稿日期:2019-12-18)