

益经汤联合雌孕激素序贯疗法治疗肾虚肝郁证卵巢早衰临床研究

张佳美¹, 林亚平²

1. 温岭市中医院妇科, 浙江 温岭 317500; 2. 温岭市中医院中医科, 浙江 温岭 317500

【摘要】目的: 观察益经汤联合雌孕激素序贯疗法治疗肾虚肝郁证卵巢早衰 (POF) 的临床效果。**方法:** 选择 96 例 POF 患者为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组各 48 例。对照组予雌孕激素序贯疗法治疗, 观察组在对照组的基础上内服益经汤治疗。2 组疗程均为 6 周。比较 2 组 Kupperman 评分、肾虚肝郁证证候评分、临床疗效及血清性激素指标[血清促卵泡生成激素 (FSH)、促黄体生成激素 (LH)、雌二醇 (E_2)、孕酮 (P)、睾酮 (T)、催乳激素 (PRL)] 水平变化。**结果:** 观察组总有效率为 89.58%, 对照组为 70.83%, 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组 Kupperman 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 Kupperman 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组 Kupperman 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组腰酸膝软、烘热汗出、精神抑郁、胸闷叹息、烦躁易怒等中医证候评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组上述各项证候评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组各项证候评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组血清 FSH、LH、 E_2 、P、T、PRL 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 FSH、LH 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), E_2 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且观察组上述 3 项指标改善较对照组更显著 ($P < 0.05$); 而 2 组间 P、T、PRL 水平治疗前后变化不明显 ($P > 0.05$)。**结论:** 益经汤联合雌孕激素序贯疗法治疗肾虚肝郁证 POF, 能改善患者症状体征及中医证候, 有效调节血清性激素水平, 疗效优于单纯西药治疗。

【关键词】 卵巢早衰; 肾虚肝郁证; 益经汤; 雌孕激素序贯疗法; Kupperman 评分; 血清性激素

【中图分类号】 R711.75 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 04-0025-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.04.006

Clinical Study on Yijing Decoction Combined with Sequential Therapy of Estrogen and Progesterone for Premature Ovarian Failure with Syndrome of Kidney Deficiency and Liver Depression

ZHANG Jiamei, LIN Yaping

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Yijing Decoction combined with sequential therapy of estrogen and progesterone on premature ovarian failure (POF) with syndrome of kidney deficiency and liver depression. **Methods:** A total of 96 POF patients were selected as research objects and divided into the control group and the observation group according to random number table method, with 48 cases in each group. The control group was treated with sequential therapy of estrogen and progesterone, and the observation group was additionally treated with Yijing Decoction based on the treatment of the control group. The treatment course of the two groups was 6 weeks. The Kupperman scores, syndrome scores of kidney deficiency and liver depression, clinical effects and serum sex hormone indexes, including serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol

【收稿日期】 2022-04-24

【修回日期】 2022-11-18

【作者简介】 张佳美 (1987-), 女, 主治中医师, E-mail: zhangjiameifck@163.com。

(E₂), progesterone (P), testosterone (T) and prolactin (PRL), were compared in the two groups. **Results:** The total effective rate was 89.58% in the observation group and 70.83% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the Kupperman score between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the Kupperman scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the Kupperman score in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores between the two groups, such as waist soreness and knee weakness, hot flashes and sweating, mental depression, chest oppression and sighing, vexation and agitation, and irascibility ($P > 0.05$); after treatment, the scores of the above syndromes in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of the above syndromes in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in serum levels of FSH, LH, E₂, P, T and PRL between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the FSH and LH levels in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the E₂ levels were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above three levels in the observation group were improved more significantly than those in the control group ($P < 0.05$). There were no significant changes in the P, T and PRL levels between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion:** Yijing Decoction combined with sequential therapy of estrogen and progesterone can improve the symptoms and signs of TCM syndromes and effectively regulate the levels of serum sex hormones in POF patients with syndrome of kidney deficiency and liver depression, whose effect is better than that of western medicine alone.

Keywords: Premature ovarian failure; Syndrome of kidney deficiency and liver depression; Yijing Decoction; Sequential therapy of estrogen and progesterone; Kupperman score; Serum sex hormones

卵巢早衰(POF)是指卵巢萎缩性闭经提前在 40 岁之前发生,临床表现为月经稀少或月经紊乱,可出现潮热、出汗、心烦、健忘等围绝经期表现,严重者可影响生育能力。现代医学治疗 POF 主要给予激素替代疗法,疗效确切;但治疗后易复发,且长期服用激素可增加乳腺癌、子宫内膜癌等的发生率^[1]。根据 POF 病因病机,中医多采取补肾疏肝之法治疗,疗效肯定^[2]。益经汤出自《傅青主女科》,具有补肾疏肝、养血调经之功效。有临床研究发现,益经汤可有效抑制卵泡细胞的凋亡,改善卵巢功能^[3]。本研究观察在西医常规的基础上加用益经汤治疗肾虚肝郁证 POF 的临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中华妇产科学》^[4]中 POF 诊断标准。年龄 < 40 岁;临床表现为盗汗、潮热、烦

躁易怒以及睡眠质量差等围绝经期综合征症状;月经稀发或闭经 ≥ 6 个月;2 个连续月经周期第 3 天检测激素:促卵泡激素(FSH) > 40 U/L,或雌二醇(E₂) < 73.2 pmol/L。

1.2 辨证标准 符合《中医妇科常见病诊治指南》^[5]中肾虚肝郁证诊断标准。主症:月经周期延后,量少,色暗,挟有血块或闭经;次症:腰酸膝软,烘热汗出,精神抑郁,胸闷叹息,烦躁易怒;舌脉:舌质暗淡、苔薄黄,脉弦细脉无力。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄 20~40 岁;入组前 1 个月内未予激素类或者中药等干预措施;签署知情同意书。

1.4 排除标准 伴心、肺、内分泌系统等严重障碍者;有生殖器官先天发育异常或手术史者;妊娠或者哺乳期妇女;子宫病变、多囊卵巢综合征引起的闭

经或原发性闭经者。

1.5 一般资料 选择2018年2月—2021年2月温岭市中医院就诊的96例POF患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组各48例。对照组年龄25~37岁,平均(34.01±4.03)岁;初潮年龄12~15岁,平均(13.91±2.15)岁;病程0.5~3.7年,平均(2.29±0.30)年;孕次平均(1.36±0.18)次。观察组年龄25~37岁,平均(33.98±4.01)岁;初潮年龄12~15岁,平均(13.98±2.18)岁;病程0.6~3.4年,平均(2.33±0.32)年;孕次平均(1.30±0.17)次。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予雌孕激素序贯疗法。雌二醇片[雅培贸易(上海)有限公司,国药准字H20150346]口服,每天1次,每次1片,连用21d;最后10d加用黄体酮胶丸(浙江爱生药业有限公司,国药准字H20031099)口服,每天1次,每次200mg。

2.2 观察组 在对照组基础上联合益经汤治疗。处方:熟地黄、白术各30g,山药、当归各15g,牡丹皮、沙参各12g,党参10g,白芍、大枣、柴胡、杜仲各9g。每天1剂,常规水煎煮2次,各取药液200mL,混合后分2次服。

2组疗程均为6周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床症状评分。采取Kupperman评分^[6]评定,评价指标包括失眠、忧郁、疲倦、心悸、潮热出汗以及眩晕等13项,每项均按无、轻、中、重程度分别计为0、1、2、3分,总分0~39分,重度为>35分,中度为21~35分,轻度为15~20分。②肾虚肝郁证证候评分。根据《24个专业104个病种中医诊疗方案》^[7]标准,评价指标包括腰酸膝软、烘热汗出、精神抑郁、胸闷叹息、烦躁易怒,按无(0分)、轻度(2分)、中度(4分)、重度(6分)进行分级评定。③血清性激素水平。采集受试者静脉血液约5mL,以3000r/min、半径10cm进行离心5min,分离血清冷藏,采用化学发光免疫分析法测定血清FSH、促黄体生成激素(LH)、 E_2 、孕酮(P)、睾酮(T)、催乳激素(PRL)水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计学软件分析所有数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较

用两独立样本 t 检验或配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 依据《24个专业104个病种中医诊疗方案》^[7]拟定。治愈:症状消失,肾虚肝郁证证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:症状明显改善,70% $\leq$ 肾虚肝郁证证候积分减少 $<95\%$;有效:症状有所改善,30% $\leq$ 肾虚肝郁证证候积分减少 $<70\%$;无效:症状无减轻,肾虚肝郁证证候积分减少 $<30\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率为89.58%,对照组为70.83%,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较							例
组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)	
对照组	48	22	8	4	14	70.83	
观察组	48	28	10	5	5	89.58	
χ^2 值							5.315
P 值							0.021

4.3 2组治疗前后Kupperman评分比较 见表2。治疗前,2组Kupperman评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组Kupperman评分较治疗前明显降低($P<0.05$),且观察组Kupperman评分低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后Kupperman评分比较($\bar{x} \pm s$)				分
组别	例数	治疗前	治疗后	
对照组	48	21.62±2.55	15.05±1.82 ^①	
观察组	48	21.77±2.60	13.04±1.51 ^②	

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.4 2组治疗前后肾虚肝郁证证候评分比较 见表3。治疗前,2组腰酸膝软、烘热汗出、精神抑郁、胸闷叹息、烦躁易怒等中医证候评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组上述各项证候评分均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组各项证候评分均低于对照组($P<0.05$)。

4.5 2组治疗前后血清性激素水平比较 见表4。治疗前,2组血清FSH、LH、 E_2 、P、T、PRL水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组FSH、LH水平均较治疗前降低($P<0.05$), E_2 水平较

治疗前升高($P<0.05$),且观察组 FSH、LH 水平低于对照组($P<0.05$), E_2 水平高于对照组($P<0.05$);而2组间 P、T、PRL 水平治疗前后变化不明显,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 2组治疗前后肾虚肝郁证证候评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

证 候	对照组(例数=48)		观察组(例数=48)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰酸膝软	5.03±0.59	1.73±0.28 ^①	5.09±0.60	1.01±0.18 ^{①②}
烘热汗出	5.01±0.58	1.65±0.25 ^①	5.04±0.59	1.03±0.19 ^{①②}
精神抑郁	4.97±0.56	1.78±0.30 ^①	4.94±0.55	1.10±0.22 ^{①②}
胸闷叹息	4.90±0.54	1.74±0.28 ^①	4.87±0.53	1.13±0.23 ^{①②}
烦躁易怒	5.11±0.61	1.70±0.27 ^①	5.13±0.62	1.15±0.24 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表4 2组治疗前后血清性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

项 目	对照组(例数=48)		观察组(例数=48)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FSH(IU/L)	44.03±5.41	20.90±3.11 ^①	43.97±5.40	14.39±2.51 ^{①②}
LH(IU/L)	28.94±3.93	16.46±2.71 ^①	28.79±3.90	12.15±2.21 ^{①②}
E_2 (ng/L)	28.43±3.81	55.90±6.63 ^①	28.37±3.80	64.39±7.49 ^{①②}
P(ng/mL)	0.51±0.06	0.47±0.06	0.54±0.06	0.46±0.06
T(ng/dL)	33.90±4.41	34.01±4.43	33.68±4.40	33.99±4.41
PRL(ng/mL)	13.46±2.47	13.29±2.46	13.63±2.49	13.27±2.45

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

5 讨论

卵巢早衰指卵巢储备功能下降,卵巢对促性腺素无法正常调控,导致体内 FSH、LH 水平升高, E_2 水平降低。若本病得不到及时有效的治疗,最终可导致患者生殖能力丧失;且长期的低雌激素状态又可增加心血管疾病、骨质疏松症的发病风险。目前临床主要采取激素替代疗法、免疫疗法、诱发排卵等进行治疗,其中激素替代疗法是卵巢早衰的基础治疗方法^[8]。雌二醇片含有戊酸雌二醇与雌二醇环丙孕酮,具有雌激素作用,可刺激停止生长的卵泡重新发育,促进卵泡恢复正常功能,提高患者激素分泌量,改善卵巢功能^[9]。黄体酮是卵巢分泌的主要孕激素,能提高孕妇血液中的孕酮水平,促进子宫充血、内膜增厚,改善因孕激素缺乏引发的临床症状^[10]。

POF 归属于中医学闭经、不孕等范畴,病位虽在卵巢,但与肾、肝、脾密切相关。中医学认为肾水是月经产生以及卵泡生长、发育的物质基础,肾虚为该病的根本病机^[11]。肾气不足,肾阳虚衰,肾精亏损,冲任血海亏虚,以至天癸不能应期而至,导致月经后期、过少,渐至闭经、不孕^[12]。《傅青主女科》云:“经水出诸肾,经水早断,似乎肾水衰涸。”《医学正传》亦云:“月经全赖肾水施化,肾水既乏,则经血日以干涸。”女子以肝为先天,以血为用,若肝气和畅,肝血旺盛,则经候如期;而肝气郁结,可使气血不能按期下注胞宫,冲任失调,血海不能满溢。故补肾疏肝、理气调经是 POF 的主要治则。本研究选用益经汤治疗,方中杜仲补益肝肾,肝肾同补;肾为后天之本,肾中精气有赖于脾胃运化的水谷精微充盛,脾胃健运则气血充盛及血海满盈,经候如期,胎孕正常,故以党参、山药、白术、大枣健脾益气,补后天以益先天;柴胡疏肝理气;白芍养血补血、养阴平肝;当归补血活血,调经止痛;沙参清热养阴;牡丹皮清郁热、散瘀血。诸药配伍,共奏补肾疏肝、健脾养血、活血调经之功。本研究结果显示,治疗后2组 Kupperman 评分、肾虚肝郁证证候评分明显减少,且观察组 Kupperman 评分、肾虚肝郁证证候评分明显低于对照组;观察组总有效率显著高于对照组。表明在西医常规治疗基础上,益经汤能进一步改善肾虚肝郁证 POF 患者的症状体征和中医证候,临床疗效更佳。

POF 患者的内分泌功能发生紊乱主要表现为下丘脑-垂体-性腺轴功能失调,继发性引起性激素分泌紊乱^[13]。FSH 主要促进卵泡的发育及成熟,参与正常月经的形成,间接反映下丘脑及卵巢的功能状态;LH 是由脑垂体前叶嗜碱性细胞分泌,可刺激卵巢分泌女性雌激素,与 FSH 协同维持月经正常周期。在卵泡发育过程中,先经 LH 刺激卵泡内膜分泌睾酮,再经颗粒细胞在 FSH 刺激下转化为 E_2 ,而卵巢功能衰竭后 E_2 明显降低。POF 患者血清 FSH、LH 水平较健康女性明显增高, E_2 水平显著降低,而血清 P、T、PRL 无明显差异^[14]。本研究结果显示,治疗后,2组血清 FSH、LH 水平明显降低, E_2 水平显著增加;且观察组治疗后血清 FSH、LH 水平明显低

于对照组, E_2 水平显著高于对照组;而2组治疗前后血清P、T、PRL水平差异不大。以上结果表明,在雌孕激素序贯疗法的基础上,加用益经汤在一定程度上有助于肾虚肝郁证POF患者性激素水平的改善。

综上所述,益经汤联合雌孕激素序贯疗法治疗肾虚肝郁证POF患者能改善症状体征和中医证候,有效调节血清性激素水平,提高治疗效果,值得临床借鉴应用。

[参考文献]

- [1] 芦艳丽,李娟,韩璐.补肾调经膏治疗肾虚型卵巢早衰的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2019,14(3):388-391,395.
- [2] 刘明敏,余欣慧,李伟莉.李伟莉治疗卵巢早衰[J].长春中医药大学学报,2021,37(3):538-540.
- [3] 万云慧,陶莉莉,陈晓勇.益经汤对卵巢功能减退模型大鼠卵巢Bcl-2、Bax蛋白的影响[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(15):94-96.
- [4] 曹泽毅.中华妇产科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2014:842.
- [5] 中华中医药学会.ZYYXH/T203-246-2012 中医妇科常见病诊疗指南[S].北京:中国中医药出版社,2012:101-103.
- [6] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组.闭经诊断与治疗指南(试行)[J].中华妇产科杂志,2011,46(9):712-716.
- [7] 国家中医药管理局医政司.24个专业104个病种中医诊疗方案[M].北京:中国中医药出版社,2012:448-454.
- [8] 沈琳,张滢.还少胶囊联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗卵巢早衰的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(4):916-920.
- [9] 臧娅.参芪地黄汤联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片对卵巢早衰的临床疗效[J].河南医学研究,2018,27(17):3136-3137.
- [10] 张亚伟,康晓迪,郝文静,等.地屈孕酮联合口服黄体酮胶丸对黄体功能不全先兆流产患者血清抑制素A、性激素的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(4):669-673.
- [11] 孔德佳,付萍.付萍治疗卵巢早衰经验[J].浙江中医杂志,2018,53(5):354-355.
- [12] 李慧,杨华娣,邵一峰,等.加味桂仙汤联合芬吗通治疗肾虚肝郁型卵巢早衰临床研究[J].新中医,2020,52(1):115-118.
- [13] 徐铭,魏亚林.巢衰复元汤与安宫黄体酮联合治疗对卵巢早衰患者血清卵泡刺激素、催乳素和卵巢储备功能的影响[J].中国妇幼保健,2019,34(10):2319-2323.
- [14] 章玉玲,杨涛,倪维.抗苗勒管激素、IL-21联合性激素检测在预测卵巢早衰中的诊断价值[J].湖南中医药大学学报,2017,37(10):1110-1112.

(责任编辑:冯天保,邓乔丹)