

补肾养骨口服液治疗卵巢早衰性骨质疏松症临床观察

李孔益¹, 陈高燕¹, 许世玲², 李妙华¹

1. 阳江市中医医院, 广东 阳江 529500; 2. 阳东县妇幼保健院, 广东 阳东 529900

[摘要] 目的: 观察补肾养骨口服液治疗卵巢早衰性骨质疏松症的临床疗效。方法: 将 60 例患者随机分为治疗组和对照组各 30 例; 2 组均给予戊酸雌二醇、醋酸甲羟孕酮(安宫黄体酮)治疗, 治疗组加用补肾养骨口服液治疗, 对照组加用钙尔奇碳酸钙 D3 片治疗, 均治疗 3 个月经周期。观察比较 2 组治疗前后临床症状, 骨密度, 促卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成激素(LH) 雌二醇(E₂)等指标, B 超测量卵巢的体积、卵泡大小、卵泡数目、卵巢内血流收缩期峰值流速(PSV)及阻力指数(RI)、子宫内膜厚度, 尿 Ca, 尿肌酐(Cr), 尿羟脯氨酸(OHP_r)等改善情况及不良反应。结果: 临床疗效显效率、总有效率治疗组分别为 61.3%、90.0%, 对照组分别为 36.7%、66.7%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。卵巢早衰疗效总有效率治疗组为 90.0%, 对照组为 70.0%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 2 组畏寒肢冷、腰膝酸软证候积分均较治疗前下降($P < 0.05$); 且治疗组上述积分下降较对照组更显著($P < 0.05$)。治疗后 2 组患者卵巢体积、卵泡数、卵泡大小、FSH、LH、E₂水平、子宫内膜厚度、PSV、RI、Ca/Cr、OHP_r/Cr 等指标均较治疗前改善($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善较对照组更显著($P < 0.05$)。不良反应率治疗组为 6.7%, 对照组为 26.7%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 中西医结合治疗卵巢早衰性骨质疏松症疗效显著, 且不良反应较少。

[关键词] 骨质疏松; 卵巢早衰; 中西医结合疗法; 补肾养骨口服液

[中图分类号] R589.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2016)03-0124-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.03.049

近年来, 骨质疏松症发病率有逐年上升趋势。据流行病学调查统计, 骨质疏松症发病率为 1%~3%^[1], 是妇科内分泌领域的常见病。女性多由于雌激素缺乏造成骨质疏松, 骨质疏松症在绝经后妇女特别多见。笔者应用本院制剂补肾养骨口服液配合西药治疗卵巢早衰性骨质疏松症, 取得了较好疗效, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 西医诊断标准参考《中西医结合女性生殖内分泌学》^[2]标准, 中医诊断标准参考《延缓衰老中药筛选规程和临床观察范围》^[3]中肾阳虚相关标准。主要症状: ①腰膝酸软, ②畏寒肢冷; 次要症状: ①夜尿频, ②精神不振, ③气短而喘, ④大便塘软, ⑤发脱或变白, ⑥健忘, ⑦齿摇, ⑧性欲减退。望诊、脉诊: ①面目虚浮, ②舌淡胖而润、苔白厚, ③脉沉迟两尺脉弱。符合其中主要症状 2 项, 次要症状中任选 3 项和望、脉诊其中一个, 可诊断

肾阳虚。

1.2 纳入标准 符合以上中西医诊断标准, 患者月经周期已建立, 但在 40 岁以前月经闭止, 至今闭经已 1 年以上者, 年龄 <40 岁的已婚妇女, 实验室检测血清促卵泡生成激素(FSH)>40 nmol/L、雌二醇(E₂)<80 pmol/L, 检测骨密度(P)值小于同年龄段者。

1.3 排除标准 ①妊娠、哺乳等生理性闭经; ②因生殖器畸形和其他科疾病如甲状腺、肾上腺、结核等所致的闭经; ③卵巢不敏感综合征、17 α -羟化酶缺陷、17, 20 碳链裂解酶缺陷、子宫肌瘤、乳腺增生患者; ④患有影响骨代谢的疾病(如: 肾病、糖尿病、甲状腺机能亢进等); ④近半年内服用过影响骨代谢药物(如雌激素、糖皮质激素、降钙素、氟化物等)的患者。

1.4 一般资料 收集 2013 年 1 月—2015 年 3 月间, 在阳江市中医医院诊治的患者 50 例, 随机分组为治疗组 30 例和对照组 20 例; 阳东县妇幼保健院

[收稿日期] 2015-10-21

[基金项目] 2013 年广东省建设中医药强省科研课题 (20132053)

[作者简介] 李孔益 (1975-), 女, 副主任中医师, 研究方向: 中西医结合治疗月经病和不孕不育症。

诊治的 10 例患者纳入对照组。所有患者均为已婚妇女, 年龄 28~40 岁。治疗组平均年龄 34.7 岁; 平均病程 3.9 年。对照组 30 例, 平均年龄 35.1 岁, 平均病程 4.1 年。2 组年龄、病程经统计学比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 基础用药 服用戊酸雌二醇, 每天 1 mg, 连续 21 天; 后 10 天加服醋酸甲羟孕酮(安宫黄体酮), 每天 6 mg。停药后若有月经来潮, 从月经第 5 天开始下一周期治疗; 停药后若无月经来潮, 从停药后第 10 天开始下一周期治疗, 共 3 个月经周期。

2.2 治疗组 在基础用药的基础上加口服补肾养骨口服液(院内制剂, 由续断、淫羊藿、骨碎补、牛大力等组成, 每支 10 mL), 每次 1 支, 每天 3 次, 共治疗 3 个月经周期。

2.3 对照组 在基础用药的基础上加口服钙尔奇碳酸钙 D3 片(惠氏制药有限公司), 每次 1 粒, 每天 2 次, 共治疗 3 个月经周期。

3 观察项目与统计学方法

3.1 观察项目 观察治疗前后临床症状、内分泌激素 FSH、促黄体生成激素(LH)、 E_2 等指标, 治疗前后测定卵巢的体积、卵泡大小、卵泡数目、卵巢内血流收缩期峰值流速(PSV)及阻力指数(RI)、子宫内膜厚度、尿 Ca、尿肌酐(Cr)、尿羟脯氨酸(OHPr)、骨密度的变化及不良反应。

3.2 检测方法 ①经期第 2~5 天抽血检测血清 E_2 、FSH、LH, 采用放射免疫分析法, 血清 CT 采用放免法, 血清 AKP 采用对硝基酚磷酸盐法, 尿 Ca 采用邻甲酚酞络合酮法, 尿 Cr 采用苦味酸法, 尿 OHPr 采用碱水解氨胺 T 法。以上实验室指标均于治疗前后各检测 1 次(标本收集: 受试者素食 3 天, 于收取血尿标本的前夜 8:00 开始禁食, 次晨 6:00 左右排尿 1 次, 于上午 8:00~10:00 留取尿液, 同时取肘静脉血, 分离出血清, 置 -20° 冰箱保存待测)。②患者在月经周期第 6~13 天(相当于卵泡前期)进行经阴道超声(仪器: 使用日本 ALOKA 3500 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 5.0~7.5 MHz, 扇扩角度最大达 120 度)检查, 观察并测量双侧卵巢的左右径及前后径、卵泡(如果有)的数目和大小; 然后将彩色取样框放在卵巢上, 取卵巢髓质部位的基质动脉血流, 得到满意频谱后连续记录 3~5 个心动周期, 分

别测量双侧卵巢的 PSV 及 RI, 反复测量 2~3 次, 记录平均值。③肾虚症状计分: 按《中医虚证辨证参考标准》^[4]标准, 对畏寒肢冷、腰膝酸软证候进行计分。方法: 凡主动诉出症状记 4 分, 问出症状按症状显著或持续出现、症状时轻时重或间断出现、症状轻或偶尔出现分别记 3 分、2 分、1 分, 无症状记 0 分。

3.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析, 等级资料采用秩和检验; 计量资料采用 P 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 临床疗效标准 参照《延缓衰老中药的筛选规程和临床观察规范》^[5]及《中医虚证辨证参考标准》^[4], 结合骨量、骨代谢检测结果进行判断。显效: 骨密度、生化检测 6 项中任何一项向合成方面变化或肾虚证状积分治疗后下降之值为治疗前积分值 2/3 以上; 有效: 骨密度、生化检测 6 项中任何一项向合成方面变化或肾虚证状积分治疗后下降之值为治疗前积分值 1/3~2/3; 无效: 骨密度、生化检测项目向骨吸收方面变化或肾虚证状积分治疗后下降值为治疗前积分值 1/3 以下。

4.2 卵巢早衰疗效标准 参照《福建省中医病证诊疗常规》^[6]拟定。治愈: 月经来潮, 持续 3 个月经周期正常行经; 好转: 月经恢复来潮, 但月经周期未正常; 未愈: 月经仍未来潮。

4.3 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗后临床疗效显效率、总有效率治疗组分别为 61.3%、90.0%。对照组分别为 36.7%、66.7%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	19(61.3) ^①	8(25.8)	4(12.9)	90.0 ^①
对照组	30	11(36.7)	9(30.0)	10(34.4)	66.7

与对照组比较, ① $P<0.05$

4.4 2 组卵巢早衰疗效比较 见表 2。卵巢早衰疗效总有效率治疗组为 90.0%, 对照组为 70.0%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

组别	n	治愈	好转	未愈	总有效率(%)
治疗组	30	17(56.7)	10(33.3)	3(10.0)	90.0 ^①
对照组	30	12(40.0)	9(30.0)	9(30.0)	70.0

与对照组比较, ① $P<0.05$

4.5 2组治疗后中医证候积分比较 见表3。治疗后2组畏寒肢冷、腰膝酸软证候积分均较治疗前下降($P < 0.05$)；且治疗组上述积分下降较对照组更显著($P < 0.05$)。

表3 2组治疗后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	畏寒肢冷		腰膝酸软	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	7.05 ± 1.74	5.21 ± 1.45 ^②	6.98 ± 1.89	5.31 ± 1.47 ^②
对照组	30	7.08 ± 1.72	6.07 ± 1.52 ^①	6.89 ± 1.91	5.96 ± 1.44 ^①

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

4.6 2组治疗前后内分泌激素水平比较 见表4。治疗后2组FSH、LH、E₂水平均较治疗前改善($P < 0.05$)；且治疗组上述指标改善较对照组更显著($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后内分泌激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FSH(IU/L)		LH(MU/mL)		E ₂ (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	61.4 ± 27.6	37.5 ± 24.8 ^②	22.9 ± 10.9	13.9 ± 10.3 ^②	14.1 ± 9.7	23.8 ± 13.4 ^②
对照组	30	61.2 ± 27.1	44.3 ± 25.1 ^①	23.1 ± 11.1	16.5 ± 8.9 ^①	15.5 ± 8.9	19.2 ± 11.6 ^①

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

4.7 2组治疗前后卵巢体积比较 见表5。治疗后2组卵巢的体积均较治疗前增大($P < 0.05$)，且治疗组体积增大较对照组更显著($P < 0.05$)。

表5 2组治疗前后卵巢体积比较($\bar{x} \pm s$) cm³

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	6.0 ± 3.2	8.2 ± 3.3 ^②
对照组	30	6.1 ± 3.4	6.9 ± 3.4 ^①

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

4.8 2组治疗前后子宫内膜厚度比较 见表6。治疗后2组子宫内膜厚度均较治疗前增加($P < 0.05$)，且治疗组厚度增加较对照组更显著($P < 0.05$)。

表6 2组治疗前后子宫内膜厚度比较($\bar{x} \pm s$) cm

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	0.47 ± 0.15	0.78 ± 0.12 ^②
对照组	30	0.48 ± 0.13	0.56 ± 0.17 ^①

与本组治疗前后比较，^① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^② $P < 0.05$

4.9 2组治疗前后卵巢动脉血流动力学参数比较 见表7。治疗后2组PSV、RI值均较治疗前改善($P < 0.05$)，且治疗组上述指标改善较对照组更显著($P < 0.05$)。

表7 2组治疗前后卵巢动脉血流动力学参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PSV(cm/s)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	17.4 ± 10.7	23.9 ± 5.1 ^②	0.81 ± 0.17	0.64 ± 0.09 ^③
对照组	30	17.2 ± 10.9	19.2 ± 5.2 ^①	0.79 ± 0.18	0.72 ± 0.13 ^②

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

4.10 2组治疗前后二维声象图比较 见表8。治疗后2组卵泡数、大小均较治疗前改善($P < 0.05$)，且治疗组上述指标改善较对照组更显著($P < 0.05$)。

表8 2组治疗前后二维声象图比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	卵泡数(个)		卵泡大小(cm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	1.3 ± 0.7	4.5 ± 1.5 ^②	0.53 ± 0.19	1.10 ± 0.21 ^②
对照组	30	1.3 ± 0.6	3.2 ± 1.7 ^①	0.53 ± 0.17	0.76 ± 0.23 ^①

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

4.11 2组治疗前后血清AKP、CT水平比较 见表9。治疗后2组血清AKP、CT水平均较治疗前下降($P < 0.05$)，且治疗组上述指标下降较对照组更显著($P < 0.05$)。

表9 2组治疗前后血清AKP、CT水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AKP(IU/L)		CT(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	54.69 ± 17.53	50.73 ± 16.35 ^②	31.37 ± 12.94	39.92 ± 13.62 ^②
对照组	30	54.37 ± 14.25	51.32 ± 13.45 ^①	31.25 ± 12.07	34.81 ± 13.06 ^①

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

4.12 2组治疗前后Ca/Cr、OHPr/Cr比值比较 见表10。治疗后2组血清Ca/Cr、OHPr/Cr比值均较治疗前下降($P < 0.05$)，且治疗组上述指标下降较对照组更显著($P < 0.05$)。

4.13 安全性评价 治疗组出现恶心、呕吐、失眠等反应2例，不良反应率6.7%。对照组出现恶心、呕吐、失眠等反应8例，不良反应率26.7%。2组不良反应率比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表10 2组治疗前后Ca/Cr、OHP/Pr/Cr比值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ca/Cr		OHP/Pr/Cr	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	0.131±0.074	0.049±0.017 ^{①②}	0.023±0.009	0.008±0.001 ^②
对照组	30	0.132±0.026	0.096±0.04 ^①	0.021±0.011	0.015±0.016 ^②

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较,

② $P < 0.05$

5 讨论

卵巢早衰是指妇女在40岁以前由多种原因导致卵巢功能衰退而引起月经失调、不孕、性功能降低和性欲减退、更年期综合征等一系列症状的疾病。其以血清 E_2 水平下降和促性腺激素水平上升为特征^[6]。迄今为止, 该病病因和发病机理尚不清楚。中医学认为, 本病属血枯、血隔、闭经、不孕症等范畴, 以肾虚为主。骨质疏松症是一种多因素所致的慢性疾病。该病女性多于男性, 常见于绝经后妇女和老年人。随着我国老年人口的增加, 骨质疏松症发病率处于上升趋势, 在我国乃至全球都是一个值得关注的健康问题。

目前中西医对卵巢早衰或骨质疏松症的治疗均无特效药物。有学者都希望在中医药方面寻找出路, 如陈大蓉等^[7]报道用自制中药护骨合剂, 防治绝经后骨质疏松症, 取得一定的疗效。马克昌等^[8]用单味骨碎补治疗骨质疏松症进行动物实验研究, 表明补肾可发挥对骨代谢的影响, 使骨的丢失减少, 从而起到治疗骨质疏松的作用。多味药的有序组合, 形成复方对卵巢早衰性的骨质疏松症临床研究, 更有其理论价值和实用意义。

本观察运用中医的辨证思维, 由于卵巢早衰和骨质疏松的主要病位在肾、辨证为肾虚, 根据“肾主骨”及“阳虚则表寒”等中医理论, 选用本院制剂补肾养骨口服液对卵巢早衰性骨质疏松症进行临床观察。该方由续断、淫羊藿、骨碎补等组成, 方中续断

补肝肾、强筋骨、调血脉、续折伤、止崩漏; 药理作用有抗维生素E缺乏症的作用。淫羊藿补肾阳、强筋骨、祛风湿; 药理作用能促进性功能、抗骨质疏松。骨碎补补肾强骨、续伤止痛; 药理作用可改善软骨细胞、推迟细胞退行性变、降低骨关节病变率。本观察通过观察患者治疗前后血清AKP、CT、Ca/Cr、OHP/Pr/Cr比值检验数据变化, 以及卵巢早衰的子宫内膜、卵巢大小、性激素水平的变化, 结果证实补肾养骨口服液能够有效防止卵巢早衰患者骨量丢失, 改善卵巢功能, 可为卵巢早衰导致骨质疏松症的患者早期防治提供一定的依据, 而且能降低西药的副作用、安全性好, 可供临床参考应用。

[参考文献]

- [1] 刁飞杨, 徐珉, 刘嘉茵. 应用荧光原位杂交技术检测卵巢早衰患者X染色体嵌合型[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(1): 20-23.
- [2] 牛建昭, 薛晓鸥. 中西医结合女性生殖内分泌学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 134-135.
- [3] 周文泉, 王巍, 霍玉书. 延缓衰老中药的筛选规程和临床观察规范[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(11): 44-46.
- [4] 沈自尹. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 24.
- [5] 陈端生. 福建省中医病证诊疗常规[M]. 厦门: 厦门大学出版社, 2006: 217-218.
- [6] Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1998, 27(4): 989-1006.
- [7] 陈大蓉, 唐显著, 郑坤渝, 等. 中药护骨合剂防治绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. 中医杂志, 1994, 35(6): 3.
- [8] 马克昌, 高子范, 张灵菊, 等. 骨碎补对大白鼠骨质疏松症模型的影响[J]. 中医正骨, 1992, 4(4): 3.

(责任编辑: 冯天保)