

[参考文献]

- [1] 岳秀永. 盆腔炎性疾病后遗症的中医药研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(8): 140-142.
- [2] 梁照, 许琳, 金哲. 丹枝饮对气滞血瘀型盆腔炎性疾病后遗症-慢性盆腔痛的临床疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(4): 518-520.
- [3] 蔡蘅, 叶润英. 100例盆腔炎性疾病后遗症慢性盆腔痛中医证型与中医特色治疗[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(7): 1366-1368.
- [4] 潘永芬. 康妇灵胶囊加药物灌肠配合微波治疗慢性盆腔炎 126例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(3): 130-134.
- [5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 242.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 242-253.
- [7] 李君, 冯艺, 韩济生, 等. 中文版简版 McGill 疼痛问卷-2 的制定与多中心验证[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(1): 42-46.
- [8] 褚佳育, 张艳, 赵渊渊. 清热祛湿化瘀汤联合针刺治疗慢性盆腔炎湿热瘀结证 100例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(3): 323-324.

(责任编辑: 吴凌)

疏肝补肾调经汤联合克龄蒙治疗卵巢储备功能减退肝郁肾虚证临床研究

朱嘉¹, 王靖宇²

1. 杭州市上城区望江街道社区卫生服务中心, 浙江 杭州 310000
2. 海宁市第二人民医院中医妇科, 浙江 海宁 314419

[摘要] 目的: 观察疏肝补肾调经汤联合克龄蒙治疗卵巢储备功能减退肝郁肾虚证的临床疗效。方法: 选取 96 例卵巢储备功能减退肝郁肾虚证患者, 按随机数字表法分为对照组和治疗组各 48 例。对照组从月经第 5 天起服用克龄蒙, 治疗组在克龄蒙基础上加用疏肝补肾调经汤治疗。2 组连续治疗 3 个月经周期。比较 2 组患者治疗前后的肝郁肾虚证症状评分、Kupperman 评分及血清卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 和雌二醇 (E_2) 水平, 比较 2 组的临床疗效。结果: 治疗后, 治疗组总有效率 93.75%, 高于对照组的 77.08%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组肝郁肾虚证症状 (腰酸酸痛、头晕、胸胁胀满、精神不振) 评分、Kupperman 评分和血清 FSH、LH 水平均较治疗前下降 ($P < 0.01$), E_2 水平高于治疗前 ($P < 0.01$); 治疗组各项症状评分、Kupperman 评分和血清 FSH、LH 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), E_2 水平高于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 疏肝补肾调经汤联合克龄蒙治疗卵巢储备功能减退肝郁肾虚证疗效明显, 调节患者体内激素水平可能是发挥疗效的途径之一。

[关键词] 卵巢储备功能减退; 肝郁肾虚证; 中西医结合疗法; 疏肝补肾调经汤; 克龄蒙; Kupperman 评分

[中图分类号] R711.75 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2019) 01-0145-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.01.038

Clinical Study of Shugan Bushen Tiaojing Tang Combined with Climen for Diminished Ovarian Reserve with Syndrome of Liver Depression and Kidney Deficiency

ZHU Jia, WANG Jingyu

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Shugan Bushen Tiaojing tang combined with Climen for diminished ovarian reserve with syndrome of liver depression and kidney deficiency. Methods: Selected 96 cases of patients with diminished ovarian reserve with syndrome of liver depression and kidney deficiency, and divided them into the control group and the treatment group randomly, 48 cases in each group. The control group received Climen from the 5th day of

[收稿日期] 2018-09-18

[作者简介] 朱嘉 (1982-), 女, 主治中医师, 研究方向: 中西医结合治疗妇科疾病。

menstruation, while the treatment group additionally received Shugan Bushen Tiaojing tang. The treatment for both groups lasted for 3 menstrual cycles. Compared symptom scores of liver depression and kidney deficiency, Kupperman scores and levels of follicle stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH) and estradiol(E_2) in serum of both groups before and after treatment, and compared the clinical effect in both groups. **Results:** After treatment, the total effective rate was 93.75% in the treatment group, being higher than 77.08% in the control group, difference being significant($P < 0.05$). The symptom scores of liver depression and kidney deficiency(lumbosacral soreness, dizziness, distention in chest and hypochondrium, lassitude), Kupperman scores and levels of FSH and LH in serum of both groups were lower than those before treatment($P < 0.01$); the levels of E_2 were higher than those before treatment($P < 0.01$). Each symptom score, Kupperman scores and levels of FSH and LH in serum of the treatment group were lower than those in the control group($P < 0.01$); the level of E_2 was higher than that in the control group($P < 0.01$). **Conclusion:** Shugan Bushen Tiaojing tang combined with Climen has significant clinical effect in treating diminished ovarian reserve with syndrome of liver depression and kidney deficiency, of which the therapeutic approach may be regulating the level of hormone in patients.

Keywords: Diminished ovarian reserve; Liver depression and kidney deficiency syndrome; Integrated Chinese and western medicine therapy; Shugan Bushen Tiaojing tang; Climen; Kupperman scores

卵巢储备功能减退是指女性40岁之前出现卵巢内存留的可募集卵泡数量减少和(或)卵泡细胞质量降低,致使女性生育能力低下而引发的疾病,临床以月经失调、不孕、窦卵泡计数(AFC)减少等为主要表现。据报道,该病约占不孕患者的10%,如不及时治疗,可在1~6年发展为卵巢早衰^[1-2]。卵巢储备功能减退的病因、发病机制目前尚不明确,现代医学治疗以激素替代为主,可改善临床症状,但对卵巢功能下降的改善效果有限,且可增加子宫内膜癌变等潜在危险的发生率^[3]。临床实验表明,中医药可通过补肾填精、调理气血等方法,调整脏腑功能,联合西药治疗可进一步改善卵巢生理功能,对卵巢储备功能减退效果显著。

卵巢储备功能减退可归属于中医学闭经、血枯、不孕等疾病范畴,女性月经、孕育的正常与肝肾两脏关系密切,肝郁肾虚是其基本病机^[4]。疏肝补肾调经汤是根据《济生方》中的十补丸加减而定,具有疏肝补肾、活血调经之功效,本课题组前期临床实践证实该方对卵巢储备功能减退之肾虚证疗效确切,据此,本研究观察在常规西药基础上加用疏肝补肾调经汤治疗卵巢储备功能减退之肝郁肾虚证的疗效,及对患者激素水平的影响,以期能为临床用药提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年1月—2017年12月本社区卫生服务中心收治的96例卵巢储备功能减退患者,按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组48

例。对照组年龄29~38岁,平均(33.17 ± 5.67)岁;病程1~3年,平均(1.35 ± 0.16)年;Kupperman评分^[5]平均(23.88 ± 4.50)分;不孕症8例。治疗组年龄30~39岁,平均(33.40 ± 5.58)岁;病程1~3.5年,平均(1.44 ± 0.17)年;Kupperman评分平均(23.51 ± 4.83)分;不孕症7例。2组年龄、病程、Kupperman评分及不孕症例数等基本临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 依据《妇产科学》^[6]拟定:①年龄<40岁;② $12 \text{ U/L} < \text{卵泡生成激素(FSH)} < 20 \text{ U/L}$;③ $\text{AFC} < 5 \sim 7$ 个;④抗苗勒管激素(AMH) $< 0.5 \sim 1.1 \text{ ng/mL}$;⑤ $\text{FSH/黄体生成激素(LH)} \geq 2 \sim 3.6$;⑥雌二醇(E_2) $< 20 \text{ pg/mL}$ 。诊断条件:具备①与②~⑥中任一条。

1.3 辨证标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]拟定肝郁肾虚证辨证标准:月经数月不行或月经后期、量少,精神抑郁,烦躁易怒,腰骶酸痛、腰膝酸软,胸胁胀满不舒,头晕耳鸣。舌淡红、苔少,尺脉沉弱或脉弦。

1.4 纳入标准 符合诊断标准与辨证标准;年龄18~39岁;近1月内未服用过其他药物治疗;初次发病;取得患者知情,并签署知情同意书。

1.5 排除标准 伴认知功能障碍者;先天或手术因素致卵巢功能下降者;患精神疾病者;因服用激素、免疫抑制剂等致卵巢功能下降者;合并心、肺、肝、肾及造血系统等严重障碍者;资料不全、未按规定用

药等影响疗效分析者。

2 治疗方法

2.1 对照组 从月经第5天起服用克龄蒙(拜耳医药保健有限公司广州分公司,内含戊酸雌二醇片2mg、雌二醇环丙孕酮片3mg),第1~10天服用戊酸雌二醇片2mg,第11~21天服用雌二醇环丙孕酮片3mg,均每天1次,服用21天后停药。1月为1疗程,连续治疗3疗程。

2.2 治疗组 在对照组西药基础上加用疏肝补肾调经汤治疗。处方:鹿角霜15g,柴胡、紫石英、熟地黄、山药、川牛膝各12g,益母草10g,枳实、白芍、肉桂、山茱萸、牡丹皮、甘草各9g。随证加减:痰湿者加法半夏12g,茯苓10g,陈皮9g;气虚者加黄芪12g,白术10g;阴虚血热者加知母、黄柏各9g。每天1剂,水煎取汁,分早晚2次温服。

2组均于连续治疗3个月经周期后评价疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①肝郁肾虚证症状评分:根据《中药新药临床研究指导原则》^[8]拟定。按症状分级量表评价腰骶酸痛、头晕、胸胁胀满、精神不振,每项指标按程度轻重分别计为无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)以及重度(3分),于治疗前后评定。②症状改善评分:根据Kupperman评分标准^[9]对潮热出汗、忧郁、失眠、焦虑以及疲倦乏力按症状分级进行评分,总分范围0~51分,>35分为重度,20~35分为中度,15~19分为轻度,<15分为正常,分别于治疗前后评定。③血清FSH、LH和E₂水平:晨起经肘静脉抽取患者空腹状态下的外周血,4℃常规离心提取血清,分装于-20℃保存待测,用酶联免疫吸附法于治疗前后测定。

3.2 统计学方法 用SPSS19.0统计软件处理本研究数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]拟定。临床痊愈:每项肝郁肾虚证症状评分下降 $\geq 95\%$,月经恢复正常,且维持3个周期以上,血清性激素水平恢复正常。显效:70% \leq 每项肝郁肾虚证症状评分下降 $< 95\%$,停药后3月内月经来潮1次,血清性激素水平有所改善。好转:30% \leq 每

项肝郁肾虚证症状评分下降 $< 70\%$,停药后3月内未见月经来潮。无效:每项肝郁肾虚证症状评分下降 $< 30\%$,停药后3月内未见月经来潮。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率93.75%,高于对照组的77.08%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	临床痊愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
对照组	48	25	7	5	11	77.08
治疗组	48	33	8	4	3	93.75 ^①

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后肝郁肾虚证症状评分比较 见表2。治疗后,2组肝郁肾虚证症状(腰骶酸痛、头晕、胸胁胀满、精神不振)评分均较治疗前下降($P < 0.01$);治疗组各项症状评分均低于对照组($P < 0.01$)。

表2 2组治疗前后肝郁肾虚证症状评分比较($\bar{x} \pm s$, n=48) 分

组别	时间	腰骶酸痛	头晕	胸胁胀满	精神不振
对照组	治疗前	2.59 \pm 0.29	2.55 \pm 0.27	2.60 \pm 0.27	2.59 \pm 0.28
	治疗后	1.56 \pm 0.18 ^①	1.49 \pm 0.16 ^①	1.52 \pm 0.17 ^①	1.48 \pm 0.17 ^①
治疗组	治疗前	2.63 \pm 0.28	2.52 \pm 0.26	2.57 \pm 0.28	2.55 \pm 0.27
	治疗后	0.72 \pm 0.08 ^②	0.75 \pm 0.09 ^②	0.78 \pm 0.08 ^②	0.71 \pm 0.08 ^②

与本组治疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.01$

4.4 2组治疗前后Kupperman评分比较 见表3。治疗后,2组Kupperman评分均较治疗前下降($P < 0.01$);治疗组Kupperman评分均低于对照组($P < 0.01$)。

表3 2组治疗前后Kupperman评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	48	23.88 \pm 4.50	15.21 \pm 1.72 ^①
治疗组	48	23.51 \pm 4.83	13.10 \pm 1.44 ^②

与本组治疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.01$

4.5 2组治疗前后血清FSH、LH和E₂水平比较 见表4。治疗后,2组血清FSH和LH水平均较治疗前减少,E₂水平均较治疗前增加,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗组血清FSH和LH水平均低于对照组,E₂水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

5 讨论

中医学理论认为,肾为先天之本,藏精、主生

表4 2组治疗前后血清FSH、LH和E₂水平比较($\bar{x} \pm s$, n=48)

组别	时间	FSH(U/L)	LH(U/L)	E ₂ (ng/L)
对照组	治疗前	25.12±3.05	9.71±1.04	31.81±3.72
	治疗后	21.09±2.40 ^①	7.33±0.81 ^①	51.16±5.91 ^①
治疗组	治疗前	25.30±3.13	9.59±1.06	31.75±3.68
	治疗后	16.13±1.92 ^②	5.15±0.59 ^②	63.45±6.96 ^②

与本组治疗前比较, ①P<0.01; 与对照组治疗后比较,

②P<0.01

殖,为天癸之源。肾气亏虚,天癸亦随之衰减,胞宫、胞脉失养,经水渐断,胎元难成^⑨。故肾中精气宜固秘,若耗泄太过或未能及时补充,则会导致肾主生殖的功能异常,现代医学研究认为,卵泡生长发育所需的物质和动力不足,会造成卵泡数量减少,卵母细胞质量下降,致肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴功能异常,导致卵巢储备功能减退发生^⑩。肝藏血,主疏泄,肝之疏泄有序,则血海满盈,肾精化生有源^⑪。因此,肾虚肝郁是本病发生的主要病因病机,临床立方以疏肝补肾、活血调经为治疗法则。疏肝补肾调经汤中柴胡升发阳气,疏肝解郁,透邪外出;枳实理气解郁,泄热破结,与柴胡为伍,一升一降,加强舒畅气机之功;白芍敛阴养血柔肝,与柴胡合用,可补养肝血,条达肝气;鹿角霜乃血肉有情之品,功善温肾助阳、收敛止血;紫石英温肾暖宫、镇心安神;肉桂补火助阳,温经通脉;熟地黄、山茱萸、山药滋阴益肾,养肝补脾,填精补髓;牡丹皮清泄虚火,同时与温肾药配伍,使补而不滞,温而不燥;川牛膝、益母草活血调经;甘草调和诸药。纵观全方,诸药共奏疏肝补肾、活血调经之功,与肝郁肾虚证的病机相吻合。

本研究结果显示,治疗后,治疗组肝郁肾虚证症状(腰骶酸痛、头晕、胸胁胀满、精神不振)评分与kupperman评分均低于对照组,提示加用疏肝补肾调经汤治疗可促进肝郁肾虚证相关症状的改善。治疗组疗效优于对照组,提示加用疏肝补肾调经汤可提高临床疗效。

卵巢储备功能减退患者常伴随体内激素水平异常。有研究发现,随着卵巢功能的衰退,血清FSH、LH水平均逐渐增高,E₂水平则降低^⑫。FSH、LH、E₂水平都是临床用于评价卵巢储备功能的敏感指标。本研究结果显示,治疗后,治疗组血清FSH和LH水平均低于对照组,E₂水平高于对照组,提示疏肝

补肾调经汤可能通过调整下丘脑-垂体-卵巢性腺轴的调节机制,恢复体内激素水平,调整月经周期,达到治疗目的。

综上所述,疏肝补肾调经汤联合克龄蒙治疗卵巢储备功能减退之肝郁肾虚证疗效明显,调节患者体内FSH、LH、E₂水平可能是发挥疗效的途径之一。本研究的局限性在于纳入的样本数比较少,缺乏后期的随访(怀孕率)观察,故仍有待大样本、多中心以及较长时间的随访观察进行验证。

[参考文献]

- [1] 李晓彤,许焕芳,房繁恭,等. 针刺调经促孕治疗卵巢储备功能下降的前瞻性病例序列研究[J]. 中国针灸, 2017, 37(10): 1061-1065.
- [2] Amanvermez R, Tosun M. An update on ovarian aging and ovarian reserve tests[J]. Int J Fertil Steril, 2016, 9(4): 411-415.
- [3] 唐文龙,胡雨华,何晓华. 经脉排刺治疗阴阳两虚型卵巢储备功能下降的临床研究[J]. 针刺研究, 2015, 40(6): 479-483.
- [4] 侯大乔,敬源,张亚红,等. 卵巢功能低下不同中医证型与性激素FSH、LH及E₂水平相关性分析[J]. 四川中医, 2017, 35(12): 47-50.
- [5] 滕银成,陶敏芳,朱洁萍. 用Kupperman评分评估围绝经期双侧卵巢切除对围绝经期症状的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(5): 298-300.
- [6] 丰有吉. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 345.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 241-243, 385-388.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第1辑[S]. 1993: 241-245.
- [9] 姜朵生,张迎春,吴晓兰,等. 八髎穴隔姜灸配合补肾活血方治疗卵巢储备功能下降疗效观察[J]. 中国针灸, 2017, 37(10): 1057-1060.
- [10] 沈江平. 补肾活血方联合克龄蒙治疗卵巢储备功能下降肾虚血瘀证临床观察[J]. 新中医, 2017, 49(11): 84-86.
- [11] 张雯婷. 补肾疏肝活血调周法治疗卵巢功能减退的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(18): 76-78.
- [12] 罗小光,夏佩,胡选霞. 穴位埋线和中药预防治疗雌性大鼠卵巢储备功能下降及卵巢早衰的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 423-426.

(责任编辑:吴凌)