doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.04.026

❖临床研究❖

激素替代疗法联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰的临床疗效

崔永魁[1],吴晓婕[1],潘晓华[2]
(1.青岛市第九人民医院·青岛市市立医院西院区妇产科;2.青岛市妇女儿童医院产科,山东 青岛　266000)

【摘要】**目的:** 探讨激素替代疗法联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰(POF)的临床疗效。**方法:** 将 212 例 POF 患者按治疗方式不同分为对照组和观察组,每组各 106 例。对照组给予激素替代疗法治疗;观察组基于以上治疗加以坤泰胶囊。对比两组患者治疗前及治疗 6 个月经周期后的围绝经期症状、卵巢阴道彩超检查结果、血清性激素水平及白细胞介素-21(IL-21)、γ 干扰素(IFN-γ)水平变化。**结果:** 治疗 6 个月经周期后,两组患者的改良 Kupperman 评分中关于易激动、性交痛、失眠、潮热汗出、疲倦乏力、眩晕、头痛及感觉异常 8 项症状的评分均较治疗前降低($P<0.05$);两组患者的卵巢阴道彩超检查结果中卵巢最大平面的平均卵巢直径(MOD)、卵巢动脉收缩期峰值流速(PSV)及窦卵泡个数(AFC)均较治疗前增加,而阻力指数(RI)和搏动指数(PI)却低于治疗前($P<0.05$);两组患者的黄体生成素(LH)、血清中的卵泡刺激素(FSH)、IL-21 和 FN-γ 水平较治疗前降低($P<0.05$),而血清中的雌二醇(E_2)水平较治疗前增加($P<0.05$)。观察组以上指标的变化幅度均大于对照组($P<0.05$)。**结论:** 激素替代疗法联合坤泰胶囊治疗 POF 疗效较显著,可明显减轻相关围绝经期症状,有效纠正性激素水平的异常,调节内分泌系统。

【关键词】卵巢早衰;激素替代疗法;坤泰胶囊;生殖功能
【中图分类号】R711.75;R588.6　　【文献标志码】A

Clinical effect of hormone replacement therapy combined with Kuntai capsule on premature ovarian failure

CUI Yong-kui[1], WU Xiao-jie[1], PAN Xiao-hua[2]
(1. *Department of Obstetrics and Gynecology, Qingdao No. 9 People's Hospital, Qingdao Municipal Hospital*; 2. *Department of Obstetrics, Qingdao Women and Children Hospital, Qingdao* 266000, *Shandong, China*)

【**Abstract**】**Objective**: To explore the clinical effect of hormone replacement therapy combined with Kuntai capsule on premature ovarian failure (POF). **Methods**: 212 cases of POF patients were divided into control group and observation group auording to different treatment methods, 106 cases in each group. Control group was given hormone replacement therapy, and observation group was additionally given Kuntai capsule based on the above treatment. Perimenopausal symptoms, ovarian and vaginal color Doppler ultrasound results, the levels of serum sex hormones, interleukin-21 (IL-21) and interferon γ (IFN-γ) were compared between the two groups before treatment and after 6 menstrual cycles of treatment. **Results**: After 6 menstrual cycles of treatment, the modified Kupperman scores of irritability, intercourse pain, insomnia, hot flashes, fatigue, dizziness, headache and abnormal sensation in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). Besides, their ovarian and vaginal color Doppler ultrasound examination results of mean ovarian diameter (MOD), peak systolic velocity (PSV) and antral follicle count (AFC) in the two groups were notably increased compared with those before treatment ($P<0.05$), while the resistance index (RI) and pulsatility index (PI) were apparently decreased ($P<0.05$). The levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), IL-21 and IFN-γ in serum in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), but their level of estradiol (E_2) in serum was significantly higher ($P<0.05$). The changes of above indicators in observation group were significantly larger than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Hormone replacement therapy combined with Kuntai capsule has a significant effect in the treatment of POF, which can significantly redme the related perimenopausal symptoms, effectively correctt the abnormalities of sex hormones, regulate the endocrine system.

【**Key words**】Premature ovarian failure; Hormone replacement therapy; Kuntai capsule; Reproductive function

卵巢功能早衰(premature ovarian failure, POF)指由多种因素造成女性 40 岁之前出现的卵巢功能衰退,临床主要表现为闭经、促性腺激素水平升高、雌激素水平下降、伴或不伴围绝经期综合征等,不仅可造成女性不孕,还会因长期雌激素分泌不足引发心血管疾病和骨质疏松症。此类患者更是抑郁障碍

作者简介: 崔永魁(1976-),女,硕士,主治医师。E-mail:13258063373@163.com
通讯作者: 潘晓华。E-mail:pxhlwj@163.com

的易感人群,严重影响生殖健康,降低生活质量[1]。POF发病机制尚未清晰,临床无规范的治疗方案,多采用激素替代疗法,但此方案存在一定的副作用,譬如,对生殖器官产生不良刺激,长期使用会增加子宫内膜癌的诱发风险[2]。祖国医学理论中,卵巢早衰可归于"不孕"、"经水早断"等范畴,POF病机之本在于肾气亏虚,以肾阴虚为主,中医治疗当以补肾填精、补气活血、平衡阴阳为主[3]。相关研究[4]证实,坤泰胶囊治疗POF安全性较高、副作用较小,能起到补精益髓、交通心肾、滋阴养血、平衡阴阳、安神除烦之功效。本研究拟将激素替代疗法联合坤泰胶囊治疗POF患者,以探讨此方案的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

遴选2015年8月至2019年8月在青岛市第九人民医院就诊的卵巢早衰患者212例。纳入标准:(1)符合《妇产科学》对卵巢早衰的诊断标准[5],年龄25~40岁,子宫无缺损,有正常月经史,无诱因出现月经后期、月经稀发、经量过少、闭经等症状的超过3个既往月经周期或闭经在6个月及以上者;(2)性激素异常在两次及以上,经促卵泡刺激素(FSH)(间隔在1个月及以上)在40 U/L以上,雌二醇(E_2)在73.2 pmol/L以下,促黄体生成素(LH)正常或升高;(3)经《中医妇科常见病诊治指南》[6]中对"不孕"的诊断标准,辨证为肝肾阴虚证,主症为腰膝酸软、闭经、乏力气短,次症为头晕耳鸣、尿频、脘腹胀痛、性欲减弱、睡眠多梦、阴道干涩等,舌质红、苔少,脉弦细,经判断符合1项主症及3项以上次症或舌脉者;(4)同意配合治疗,获得受试对象本人知情同意者。排除标准:(1)伴有子宫肌瘤或肌瘤直径在3 cm以内,无伴有乳腺增生或轻度增生者;(2)合并其他严重疾病;(3)因医源性因素如手术、放疗或化疗等造成卵巢早衰者。

212例患者自愿参与试验并签署知情同意书。按照医院就诊时间依次排序,根据治疗方式分为对照组和观察组,每组各106例。对照组患者年龄平均(35.59±7.12)岁;病程平均(27.77±14.98)个月;Kupperman评分(27.18±5.37)分。观察组患者年龄平均(37.19±6.57)岁;病程平均(27.41±15.12)个月;Kupperman评分(27.65±5.68)分。两组基线资料比较($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组给予激素替代治疗,于月经撤退性出血第5天口服克龄蒙(法国先灵公司)1片/d,连续服用21 d为1个周期,于下一个撤退性出血第5天重复下一个用药周期;若未出现月经周期或撤退性出血,则停药6 d,第7天开始下一周期药物治疗,以上共治疗6个月经周期。

观察组在对照组的用药基础上加以坤泰胶囊(贵阳新天药业股份有限公司,规格:0.5 g×48粒)治疗,于月经撤退性出血第5天开始口服坤泰胶囊4粒/次,餐后30 min服用,3次/d,21 d为1个月经周期,连续治疗6个月经周期。

治疗期间,若患者停药后来月经,则自月经第5天重复下1个月经周期治疗;若停药后未来月经,则首先排查患者妊娠可能性,再于停药后第7天重复下1个月经周期治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 主要临床症状 于治疗前及治疗6个月经周期后,采用国内广泛应用的改良Kupperman评分表[7]对两组患者的卵巢早衰期的症状进行量化评分。易激动、性交痛、失眠、潮热汗出、疲倦乏力、眩晕、头痛、泌尿系统、感觉异常、抑郁、有关节与骨肉痛、心悸及皮肤蚁走感等13项症状由重到轻分为无(0分)、轻(1分)、中(2分)、重(3分),共4项。症状评分=基本分×程度评分,得分越高,表示患者的围绝经期症状越严重。

1.3.2 卵巢阴道彩超检查结果 于治疗前及治疗6个月经周期后,采用阴道彩超观察并测定卵巢最大平面的平均卵巢直径(MOD)、卵巢动脉收缩期峰值流速(PSV)、窦卵泡个数(AFC),计算阻力指数(RI)和搏动指数(PI)。

1.3.3 生化指标 于治疗前及治疗6个月经周期后清晨,采集两组患者的空腹静脉血,经离心分离,取上清液冷藏待检。采用电化学发光法检测FSH、LH、E_2水平;采用放射免疫法测定血清白细胞介素-21(IL-21)水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清γ干扰素(IFN-γ)水平。以上操作执行严格按照试剂盒相关标准。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对t检验,组间比较采用方差分析;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用2×C表或3×C表χ^2检验;等级资料采用秩和检验法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主要临床症状

治疗6个月经周期后,两组患者的改良Kupperman评分中关于易激动、性交痛、失眠、潮热汗出、疲倦乏力、眩晕、头痛及感觉异常的8项症状的评分均

低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2　卵巢阴道彩超检查结果

治疗6个月经周期后,两组患者的卵巢阴道彩超检查结果中MOD、AFC及PSV值较治疗前增加,PI及RI值较治疗降低($P<0.05$),观察组以上指标改善效果优于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3　性激素水平

治疗6个月经周期后,两组患者的血清FSH及LH水平较治疗前降低($P<0.05$),观察组低于对照组($P<0.05$);血清E_2水平较治疗前增加($P<0.05$),观察组高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4　血清生化指标水平

治疗6个月经周期后,两组患者的血清IL-21、IFN-γ水平较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表4。

表1　两组治疗前后的改良Kupperman评分对比($\bar{x}\pm s$,分)

项目	治疗前				治疗后			
	观察组($n=106$)	对照组($n=106$)	t值	P值	观察组($n=106$)	对照组($n=106$)	t值	P值
易激动	2.72±0.65	2.76±0.68	0.438	0.662	0.06±0.02*	0.12±0.04*	13.813	<0.001
性交痛	1.83±0.58	1.85±0.61	0.245	0.807	0.36±0.11*	0.83±0.33*	13.911	<0.001
失眠	2.89±0.72	2.91±0.76	0.197	0.844	0.08±0.03*	0.36±0.12*	23.306	<0.001
潮热汗出	1.62±0.42	1.65±0.43	0.514	0.608	0.58±0.10*	1.10±0.22*	22.154	<0.001
疲倦乏力	1.21±0.26	1.23±0.31	0.509	0.611	0.09±0.03*	0.42±0.12*	27.468	<0.001
眩晕	0.35±0.07	0.37±0.08	1.937	0.054	0.13±0.04*	0.25±0.06*	17.133	<0.001
头痛	0.36±0.07	0.37±0.08	0.969	0.334	0.12±0.03*	0.23±0.05*	19.423	<0.001
泌尿系统	0.56±0.10	0.58±0.12	1.318	0.189	0.55±0.09	0.57±0.10	1.531	0.127
感觉异常	1.12±0.25	1.14±0.26	0.571	0.569	0.42±0.12*	0.62±0.18*	9.518	<0.001
抑郁	0.35±0.10	0.36±0.11	0.693	0.489	0.33±0.08	0.34±0.09	0.855	0.394
有关节、骨肉痛	0.68±0.12	0.70±0.15	1.072	0.285	0.65±0.11	0.68±0.12	1.897	0.059
心悸	0.35±0.11	0.38±0.12	1.897	0.059	0.34±0.07	0.36±0.08	1.937	>0.05
皮肤蚁走感	0.29±0.08	0.31±0.09	1.710	0.089	0.28±0.07	0.29±0.08	0.969	>0.05

*$P<0.05$,与同组治疗前对比。

表2　两组治疗前后的卵巢阴道彩超检查结果对比($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗前				治疗后			
	观察组($n=106$)	对照组($n=106$)	t值	P值	观察组($n=106$)	对照组($n=106$)	t值	P值
MOD (mm)	17.22±3.12	17.19±3.08	0.070	0.944	20.71±4.06*	18.52±3.25*	4.336	<0.001
AFC (n)	0.65±0.12	0.68±0.15	1.608	0.109	2.65±0.48*	2.02±0.35*	10.919	<0.001
PSV (cm/s)	10.78±2.02	10.81±2.06	0.107	0.915	14.23±2.85*	12.52±2.31*	4.799	<0.001
PI	1.82±0.42	1.84±0.43	0.343	0.732	1.41±0.26*	1.68±0.31*	6.871	<0.001
RI	0.92±0.23	0.95±0.26	0.890	0.375	0.62±0.12*	0.84±0.17*	10.885	<0.001

*$P<0.05$,与同组治疗前对比。

表3　两组治疗前后的性激素水平对比($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗前				治疗后			
	观察组($n=106$)	对照组($n=106$)	t值	P值	观察组($n=106$)	对照组($n=106$)	t值	P值
FSH (U/L)	56.23±7.02	58.12±7.12	1.946	0.053	28.31±5.12*	35.26±6.27*	8.839	<0.001
LH (U/L)	38.22±6.28	37.89±6.31	0.382	0.703	26.22±4.24*	31.82±5.12*	8.673	<0.001
E_2 (pmol/L)	45.21±8.12	45.62±8.35	0.362	0.717	81.36±15.26*	73.26±12.86*	4.179	<0.001

*$P<0.05$,与同组治疗前对比。

表4　两组治疗前后的血清生化指标水平对比($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

项目	治疗前				治疗后			
	观察组($n=106$)	对照组($n=106$)	t值	P值	观察组($n=106$)	对照组($n=106$)	t值	P值
IL-21	162.56±32.28	164.56±35.15	0.431	0.667	128.69±22.26*	145.26±28.36*	4.732	<0.001
IFN-γ	18.58±3.26	18.61±3.42	0.065	0.948	9.82±1.82*	12.72±2.89*	8.742	<0.001

*$P<0.05$,与同组治疗前对比。

3 讨论

现代医学治疗 POF 仍以激素替代疗法为主,其作用机制主要是通过增强机体雌激素的高水平表达,对 FSH、LH 产生负反馈抑制作用,以削弱高水平 FSH 所造成的卵泡无排卵的影响程度,避免卵泡刺激素自身受体的降调节,进而改善早衰卵巢功能,同时,减轻因雌激素分泌不足所致血管收缩不稳定症状,以避免血脂代谢紊乱、骨质疏松,降低心血管疾病风险。但有研究[8]指出,POF 患者长期接受激素替代治疗增加了中风、心脏病、肺栓塞的诱发风险,且大幅度提高了乳腺癌、子宫内膜癌的危险系数。

中医学认为,POF 病位在肾,其主要病机在于肾虚精亏,血海枯竭,冲任亏虚,形成阴阳俱虚,涉及心、肝、脾等脏腑和内分泌的功能失调,中医治疗当以滋补肾阴、调理冲任为主[9]。坤泰胶囊由熟地黄、阿胶、茯苓、白芍、黄芩、黄连组成,组方出自《伤寒论》中"黄连阿胶汤",其中以熟地黄为君药,能补血养阴、填精益髓;臣以黄连、白芍、阿胶,可达泻火燥湿、柔肝敛阴、养血止血之功;佐以黄芩、茯苓,能为肾填精的源泉,行燥湿解毒、交通心肾之效。全方共奏交通心肾、调节阴阳、泻火燥湿、柔肝敛阴、安神除烦之功。观察组易激动、性交痛、失眠、潮热汗出、疲倦乏力、眩晕、头痛及感觉异常共 8 项症状评分明显降低,说明上述中西医结合治疗有效改善 POF 患者的围绝经期症状,这与彭艳丽等[10]报道的结果相似。其次,本研究中观察组经 6 个月经周期的联合治疗后,其 MOD、PSV 及 AFC 值明显提高,而 RI 及 PI 明显降低,提示激素联合坤泰胶囊治疗能改善 POF 的卵巢功能。

再者,POF 发生、发展与雌性激素分泌异常直接关联。FSH、LH 的高含量表达可导致储备卵泡及窦卵泡的过度消耗,进而使患者卵巢出现萎缩性改变;E_2 表达水平不足可阻碍子宫内膜的发育,从而影响患者的生殖功能[11]。本研究中观察组经治疗 6 个月经周期后,其血清 FSH、LH 水平较对照组更低,而血清 E_2 水平较对照组更高,提示加以坤泰胶囊治疗有效调节了性激素的水平,改善患者的生殖功能。从中医学角度来说,肾藏精,主生长发育与生殖,坤泰胶囊通过滋阴降火、补肾调经助孕之功效,以调控肾气-天癸-冲任-胞宫轴,从而可改善卵巢储备功能[12]。

细胞因子也会显著影响卵巢功能的正常运作。蔡慧华等[13]报道,IL-21 在 POF 病人机体内呈高水平表达,与卵巢的储备功能有一定关联,其可能参与早期 POF 的发病过程。此外,张邵宁[14]认为,POF 患者体内血清 IFN-γ 水平呈显著性升高,促进了 POF 的疾病发展。本研究观察组加以坤泰胶囊治疗 6 个月经周期后,患者的血清 IL-21、IFN-γ 水平受到明显抑制,其抑制幅度较对照组更明显,说明本品可能通过下调 IL-21、IFN-γ 等细胞因子水平改善 POF 的卵巢储备功能。

综上所述,激素替代疗法联合坤泰胶囊治疗 POF 的疗效明确,有效减轻患者的围绝经期症状和改善其卵巢功能。

参考文献

[1] Hou N, Chen S, Chen F, *et al*. Association between premature ovarian failure, polymorphisms in MTHFR and MTRR genes and serum homocysteine concentration[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2016, 32(4): 407 - 413.

[2] Conway GS. Premature Ovarian Insufficiency, Menopause, and Hormone Replacement Therapy[M]. Advanced Practice in Endocrinology Nursing, 2019: 803 - 815.

[3] 芦艳丽,徐碧红. 补肾调经膏方治疗肾虚型卵巢早衰的临床观察[J]. 中医药导报, 2018, 24(11): 83 - 86.

[4] Zhang H, Qin FF, Liu AL, *et al*. Kuntai capsule attenuates premature ovarian failure through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Journal of ethnopharmacology, 2019, Doi: 10.1016/j.jep.2019.111885.

[5] 谢幸. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 354 - 356.

[6] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊治指南[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012: 448 - 453.

[7] 王淑玉. 实用妇产科诊疗规范[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2003: 120.

[8] 杨连杰. 激素替代疗法联合中药补肾调经治疗卵巢早衰疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(23): 2547 - 2549.

[9] 杜文霞. 坤安煎剂与激素替代疗法治疗卵巢早衰的疗效对比[J]. 重庆医学, 2016, 45(17): 2394 - 2396.

[10] 彭艳丽,沈艳,胡妍冰. 坤泰胶囊治疗卵巢早衰的疗效观察[J]. 中医药导报, 2019, 25(13): 77 - 79.

[11] Maryam GN, Ghanbari E, Jahanbani Y, *et al*. Premature ovarian failure and tissue engineering[J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(5): 4217 - 4226.

[12] Zhang JJ, Fang L, Shi LY, *et al*. Protective effects and mechanisms investigation of Kuntai capsule on the ovarian function of a novel model with accelerated aging ovaries[J]. Journal of Ethnopharmacol, 2017, 195: 173 - 181.

[13] 蔡慧华,何援利,付霞霏. 卵巢早衰及卵巢功能减退患者血清 IL-21 的水平变化[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(5): 458 - 460.

[14] 张邵宁. 补肾养血汤在卵巢早衰治疗中的应用研究[J]. 四川中医, 2016, 34(9): 137 - 139.

(**收稿日期**:2020 - 10 - 11 **修回日期**:2020 - 12 - 01)