

定坤丹治疗卵巢储备功能下降致月经后期肾虚证的临床观察

谈珍瑜 游卉 尤昭玲

410007 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院

通信作者: 游卉, Tel: +86-13875955298, Email: youhui810@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2018.05.011

【摘要】目的 观察定坤丹对卵巢储备功能下降(DOR)导致月经后期肾虚证的临床疗效。**方法** 62例患者,按随机数字表法随机分为治疗组和对照组,每组31例,治疗组用中成药定坤丹,对照组用西药克龄蒙,均治疗3个月,比较患者治疗前后的中医临床证候积分、卵泡刺激素(FSH)、FSH/黄体生成激素(LH)、抗苗勒管激素(AMH)、平均卵巢体积(MOV)、窦卵泡计数(AFC)等改善情况。**结果** 治疗组总有效率为93.55%,对照组为83.87%,治疗后组间中医临床证候的疗效分布差异有统计学意义($P=0.0068$)。激素水平和MOV改善方面,治疗组与对照组的疗效基本相当,但定坤丹在改善AMH及AFC方面优于克龄蒙。**结论** 定坤丹对肾虚型月经后期卵DOR患者治疗效果好,能有效改善患者性激素水平,增大平均卵巢体积,增加窦卵泡计数,促进月经来潮,进而恢复和改善卵巢储备功能。

【关键词】 卵巢储备功能下降(DOR); 肾虚证; 定坤丹; 月经后期

基金项目: 国家自然科学基金(81403427); 湖南省中医药管理局中医药科研计划课题资助项目(2014117)

Clinical observation of Ding Kundan on kidney-deficiency syndrome of delayed menorrhoea due to decreasing ovarian reservation

Tan Zhenyu, You Hui, You Zhaoling

The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China (Tan ZY, You H, You ZL)

Corresponding author: You Hui, Tel: +86-13875955298, Email: youhui810@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate curative effect of Ding Kudan (DKD) on kidney-deficiency syndrome of delayed menorrhoea due to decreasing ovarian reservation (DOR). **Methods** Sixty-two patients were divided into treatment group and control group randomly, 31 patients for each group, the treatment group applied DKD and the latter applied climen for three months. The clinical syndrome scores, follicle-stimulating hormone (FSH), FSH/luteinizing hormone (LH), anti-Müllerian hormone (AMH), mean ovary volume (MOV) and antral follicle count (AFC) scores of the patients before and after treatment were compared. **Result** The total effective rates of treatment group and control group were 93.55% and 83.87%, respectively. After treatment, there were significant differences between the two groups in the distribution of Traditional Chinese Medicine syndromes ($P=0.0068$). Treatment group and control group had the same curative effect for improvement of hormone level and MOV, but DKD in the improvement of AMH and AFC was better than Climen. **Conclusion** DKD for kidney patients with late menstrual ovarian reserve function has a good treatment effect. It can effectively improve patient sex hormone levels, increase the average ovarian volume and the sinus follicle count, promote the menstrual flow, and improve the ovarian reserve function.

【Key words】 Decreasing ovarian reservation (DOR); Nephraesthesia syndrome; Ding Kundan; Delayed menorrhoea

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81403427); Hunan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2014117)

卵巢储备功能 (ovarian reservation, OR) 可以间接地反应卵巢的功能^[1], 而卵巢储备功能下降 (decreasing ovarian reservation, DOR) 就是指卵泡的质量与数量下降^[2], 从而出现女性性激素缺乏, 生育能力减弱或出现过早绝经的倾向^[3-4]。DOR 临床上多表现为月经稀发、月经量少、闭经、出现更年期综合征以及生育能力减退或不孕等^[5]。如果不积极采取及时而有效的措施进行干预, 患者卵巢功能不断减退, 卵巢逐渐萎缩最终可能发展为卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF)^[6]。而 DOR 的治疗仍然是目前医学上的一大难点, 西医学目前还没有有效明确的治疗方法。

中医没有卵巢储备功能下降的病名, 但从临床特点来看应属于“月经后期”、“闭经”、“血枯”、“不孕”、“经断前后诸证”等范畴。妇科经典中成方定坤丹对治疗 DOR 的月经后期肾虚证方面有显著疗效。本研究的目的是研究中药定坤丹在治疗 DOR 中的作用, 为临床用药提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2015 年 6 月—2016 年 1 月期间就诊于湖南中医药大学第一附属医院尤昭玲工作室确诊的 DOR 患者, 中医辨证分型属肾虚型, 年龄在 20~40 岁之间, 按照随机数字表法分为治疗组 (定坤丹) 和对照组 (克龄蒙)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按《实用妇科内分泌学 (第 2 版)》^[7]、《临床诊疗指南妇产科学分册》^[8]、《绝经内分泌与临床》^[9]、博洛尼亚国际诊断标准^[10]及艾迪康医学检验公司提供的检验参考值拟定: 月经稀发、闭经或月经周期正常但经量明显减少, 不孕等典型症状; 实验室检查促卵泡激素 (FSH): 10~40 IU/L, 或抗苗勒管激素 (AMH)<3.31 μg/L (20~30 岁), AMH<1.55 μg/L (31~40 岁), AMH<1.0 μg/L (41~45 岁), 或经阴道 B 超窦卵泡数量 (AFC)<5 个。

1.2.2 中医诊断标准 按《中医妇科学 (第 9 版)》^[11]、《中药新药临床研究指导原则》^[12]、《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·证候部分》^[13]的相关内容制定: 主症: ①月经周期错后 1 周以上, 甚至 3~5 个月一行, 连续 2 个月月经周期以上; ②腰膝酸软。次症: ①经期不足 2 d, 经量少或者逐渐减少, 质稀, 血色淡黯; ②阴道干涩; ③头晕耳鸣; ④性欲低; ⑤尿频。舌脉象: 舌淡黯, 苔薄白, 脉沉细或沉迟。上述主症必须具备, 次症至少具备 3 项。参照舌脉即可。

1.3 排除标准 ①合并其他可能导致闭经的原因; ②不具备检测条件或患者不合作或者正在参加其他临床试验; ③已知或可疑患性激素依赖性癌前病变或恶性肿瘤; ④伴有严重的心、肾、肝、内分泌系统等较严重的内科疾病; ⑤现有或既往有肝脏肿瘤病史 (良性或恶性); ⑥未确诊的阴道出血; ⑦静脉或动脉血栓高危因素; ⑧急性动脉血栓栓塞性疾病 (如心肌梗死、卒中); ⑨活动性深静脉血栓形成, 血栓栓塞性疾病, 或病史; ⑩重度高甘油三酯血症。

1.4 治疗方法

1.4.1 治疗组 于月经或撤退性出血第 5 日起口服定坤丹 (10.8 g/丸, 山西广誉远国药有限公司), 每次 1 丸, bid, 连续 21 d 为一个疗程, 停药 1 周, 不管月经是否来潮, 重复上述步骤治疗, 连续治疗 3 个疗程。服药期间忌生冷油腻及刺激性食物。

1.4.2 对照组 于月经或撤退性出血第 5 日起口服克龄蒙 (戊酸雌二醇 2 mg 及醋酸环丙孕酮 1 mg/片, 拜耳医药保健公司) 1 片, qd, 连用 21 d 为一个疗程, 停药 1 周, 不管月经是否来潮, 重复上述步骤治疗, 连续治疗 3 个疗程。

1.5 疗效标准

1.5.1 中医疗效 参照文献 [12-13] 拟定中医临床症候疗效判断标准, 根据积分法判定。症候评分 = 症候指数 × 症候程度 (症候指数是固定的, 阴道干涩、头晕耳鸣、性欲冷淡、夜尿多或尿频取 1, 其余症候取 0, 舌脉不计分; 症候程度分 0~3 级); 各症候评分相加之和为总积分 (22 分)。病情分级标准: 轻度, 总分在 7 分以下; 中度, 总分在 7~14 分; 重度: 总分在 15 分以上。疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。痊愈: 疗效指数 ≥ 90%; 显效: 90% > 疗效指数 ≥ 70%; 有效: 70% > 疗效指数 ≥ 30%。无效: 疗效指数 < 30%。

1.5.2 西药疗效 ①血清学指标: FSH、FSH/LH、AMH 的改善。②妇科 B 超: AFC、平均卵巢体积 (MOV) (卵巢体积的计算方法是 $D1 \times D2 \times D3 \times \pi / 6$, 其中 D1、D2、D3 分别是超声测量卵巢 3 个平面的最大径线) 的改善。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态性及方差齐性时采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述。两组间样本比较, 采用成组 *t* 检验, 当资料不符合正态性, 方差不齐时用中位数 (M) 及四分位数 (P₂₅, P₇₅) 表示, 组间比较用 Mann-Whitney *U* 检验; 数据前后自身比较, 若呈正态分布, 方差不齐, 采用配对 *t* 检验; 若不呈正态分布, 方差不齐, 则采用 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料用率 (%) 表示, 组间采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义, *P* < 0.01 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 年龄 共纳入患者 62 例, 其中治疗组和对照组各 31 例, 治疗组平均年龄为 (37.0 ± 7.6) 岁, 范围为 20~40 岁; 对照组平均年龄为 (37.0 ± 6.8) 岁, 范围为 20~40 岁。两组在年龄上比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 具有可比性。

2.2 疗效 治疗后治疗组和对照组患者均未出现明显不良反应, 治疗组总有效率为 93.55%, 其中治愈 3 例, 显效 9 例, 有效 17 例; 对照组总有效率为 83.87%, 其中显效 3 例, 有效 23 例。经 Mann-Whitney *U* 检验两组患者治疗前后中医临床证候疗效分布有显著性差异 (*P* < 0.01)。

2.3 中医临床证候积分 治疗前中医临床证候积分组间差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗组治疗前后差值 *d* 符合正态分布, 经配对 *t* 检验, 治疗组治疗前后比较有显著统计学意义 (*P* = 0.000); 对照组治疗前后差值 *d* 不满足正态分布, 经 Wilcoxon 符号秩和检验, 克龄蒙组治疗前后比较有显著

统计学意义 ($P=0.005$); 治疗后组间比较差异有统计学意义 ($P=0.000$), 说明治疗组在改善中医临床证候积分方面优于对照组, 详见表 1。

2.4 性激素水平改变 两组 FSH、FSH/LH 在治疗前差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 2); 两组 FSH、FSH/LH 在治疗后均降低, 差异具有显著统计学意义 ($P<0.01$), 但治疗后组间差异无统计学意义。说明了定坤丹和克龄蒙均能降低 FSH、FSH/LH, 且作用相当。

2.5 治疗前后 AMH 水平变化 治疗前组间 AMH 无统计学差异 ($P>0.05$), 治疗后对照组未发生较大的变化, 而治疗组则显著高于治疗前, 差异有显著统计学意义 ($P<0.01$), 也显著高于对照组治疗后 ($P<0.01$), 详见表 3。

2.6 两组治疗前后卵巢平均体积比较 两组 MOV 在治疗前差异无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组治疗前后差值 d 满足正态分布, 经配对 t 检验, 对照组前后自身比较有统计学差异 ($P=0.032$); 治疗后组间比较显示差异无统计学意义 ($P>0.05$), 说明两组均能增大 MOV, 且组间疗效差异无统计学意义, 详见表 4。

2.7 两组治疗前后 AFC 比较 AFC 比较两组治疗前 AFC 无统计学差异 ($P>0.05$), 详见表 5。治疗 3 个月后, 治疗组 AFC 较治疗前增加 ($P=0.043$), 且多于对照组 ($P=0.032$)。

3 讨论

目前, 现代医学对 DOR 的病因研究尚不十分明确, 除

表 1 治疗前、后中医临床证候积分 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组	对照组	P 值
例数	31	31	
治疗前积分	8.7±2.3	9.2±2.4	0.541
治疗后积分	3.2±2.1	5.9±2.5	0.000
P 值	0.000	0.005	
差值 d	5.6±2.3	3.2±1.3	

表 2 治疗前、后性激素水平改变 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FSH (IU/L)		FSH/LH	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
例数	31	31	31	31
治疗前积分	25.14±8.16	27.51±9.39	3.74±1.17	3.96±1.36
治疗后积分	5.03±2.60 ^a	5.61±2.87 ^a	1.63±0.51 ^a	1.68±0.47 ^a
差值 d	20.10±8.57	21.90±8.96	2.11±1.11	2.28±1.50

注: ^a 示 $P<0.01$, 与本组治疗前比较

表 3 治疗前、后 AMH 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	P 值
治疗组	31	2.23±2.70	4.02±3.72	0.005
对照组	31	1.42±2.24	1.42±1.93	0.541
P 值		0.202	0.001	

注: AMH 示抗苗勒管激素

表 4 治疗前、后 MOV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前 MOV (cm ³)	治疗后 MOV (cm ³)	P 值
治疗组	31	2.23±2.70	3.68±1.50	0.043
对照组	31	2.79±1.62	3.07±1.64	0.032
P 值		0.656	0.134	

注: MOV 示卵巢平均体积

表 5 治疗前、后 AFC 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前 AFC	治疗后 AFC	P 值
治疗组	31	3.74±2.19	4.55±2.66	0.043
对照组	31	3.16±2.07	3.10±2.66	0.032
P 值		0.656	0.134	

注: AFC 示窦卵泡计数

了先天因素以外, 后天的种种因素都有可能影响到卵巢自身的储备功能。激素替代治疗 (HRT) 是目前治疗 DOR 最常用的方法之一, 克龄蒙 (戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片) 作为一种雌、孕激素复合制剂, 能模拟正常月经周期, 用药期间不影响排卵, 也不影响内源性雌、孕激素的生成, 能规律月经周期, 缓解因雌激素缺乏而出现的相关症状, 从而广泛用于治疗 DOR 患者^[14]。故本研究以此克龄蒙为对照组。然而其禁忌证及需谨慎用的情况较多, 远期疗效欠佳, 停药后容易复发, 并具有癌变可能等弊端, 使有些患者难以接受。

定坤丹, 始创于清代乾隆四年, 距今有 267 年历史, 是经多位京师名医研制的治疗官妃妇科病的传统经典方药^[15]。定坤丹由红参、川芎、细辛、菟藟子、益母草、鹿茸、川牛膝、白术、香附、柴胡、红花、西红花、三七、茯苓、炙甘草、乌药、当归、白芍、杜仲、砂仁、肉桂、黄芩、干姜、熟地黄、鸡血藤、枸杞子、阿胶、鹿角霜、延胡索等 30 味药组成^[16], 其辅料为蜂蜜。主要用于治疗气血两虚、气滞血瘀所导致的月经不调、行经腹痛等^[17]。

从中医角度来说, 《医学正传·妇人科》中记载: “月水全赖肾水施化, 肾水既乏, 则经血日以干涸……渐而至于闭塞不通”, 《景岳全书》: “肾气日消, 轻则或早或迟, 重则渐成枯闭”, 由此可知, 女性的月经需要肾精作为物质基础, 当肾精亏损时, 则会出现精亏血少, 任脉和太冲脉无法发挥原有的功能, 导致血海充盈无源, 在外表现出一系列相关症状, 即月经周期推迟、月经血量减少、闭经、甚至不孕等。因此, 我们认为肾虚精亏是该病的根本病机: 肾虚导致血流不畅, 卵巢的血液供应减少, 卵巢失去营养, 从而影响卵巢功能。而卵巢孕育卵泡的基础条件是肾精的滋养充填及肾阳的温煦, 故补肾益精为主要的治疗原则。DOR 患者往往卵泡质量差, 数量少, 同时还伴有内膜薄。定坤丹中鹿茸入肾经, 可壮肾阳; 熟地黄味甘而寒, 能够滋补肾阴; 枸杞子甘平而润, 入肝肾二经, 能够调补肝肾, 益肾精养肝血, 且填阴精而不滋腻, 补肾阳而不温燥, 三者互相作用共奏滋水涵木之效, 且填阴精而不滋腻, 补肾阳而不温燥, 三者共为方中臣药。鹿角霜、肉桂可以温肾化气, 而无燥烈之虞。杜仲具有补肾强腰膝之功效, 且补而不滞。同时“女子以血为本”, 脾胃是后天之本, 气血生化之源。脾之健运, 则化生精微。在卵泡的发育中, 始基卵泡的进一步发育成熟, 需要后天脾胃运化精微物质、补充培育才能发育为窦卵泡、排卵前卵泡。而定坤丹中红参味甘而温, 能大补元气, 益气摄血, 能滋冲任调经血为方中君药; 干姜、白术、茯苓、细辛健脾燥湿, 温通三焦, 使阴阳化生无碍。因此我们将定坤丹于月经第 5 日或撤退

性出血第 5 日起开始口服, 达到围绕阴长为主, 兼顾护阳, 从肾论治, 健脾益气的效果, 其上诸药可滋阴增液, 助卵泡液增加, 协同补肾益阴, 助卵填精。如此脾肾双补, 补肾填精, 健脾益气, 后天助先天, 合力共助卵泡发育长养, 做到卵巢、卵泡、内膜同治、精血共养之效。

此外, 由于肝藏血充足则肝气调畅, 则血脉通利, 胞宫得以濡养; 而肝失疏泄异常, 使得气机郁滞, 卵泡排出障碍, 则出现月经量少, 月经后期。因此, 我们认为肝郁气滞是导致此病重要病机。当归是血中之气药; 红花、三七均能活血化瘀而通经; 香附、延胡索、乌药能够疏肝解郁, 理气调经; 白芍滋肝阴, 敛阴血, 且能柔肝缓拘急; 砂仁能燥湿理气, 杜仲具有补肾强腰膝之功效。此九味药能平调肝肾且滋冲任二脉之根, 通经活血而达冲任之脉, 共为佐药。益母草、鸡血藤、菟藟子散瘀活血, 通经止痛; 牛膝引血下行, 帮助月经按时来潮; 甘草、蜂蜜调和诸药, 共为使药。全方配伍得当, 共同发挥益气补肾, 养血调经, 通达冲任的作用。全方补而不腻, 疏而不散, 阴阳平和, 安定坤土, 德厚而能载物。且中医药治疗月经后期解除了患者服用激素的心理压力, 同时达到了标本兼治, 固本培元的治疗效果。

本研究通过观察月经过早肾虚证 DOR 患者治疗前后的中医临床证候积分、FSH、FSH/LH、AMH、MOV、AFC 等改善情况, 为临床治疗卵巢储备功能下降提供科学依据。尤其 AFC 及血清 AMH 的变化, 为目前国际上较公认的预测 DOR 减退或治疗后 DOR 改善最重要因子。AMH 是从初级卵泡至窦卵泡期颗粒细胞分泌的激素, 在正常月经周期中无显著波动, 维持较稳定的表达, 是反应卵巢功能的非周期依赖性血清学可靠标志物^[18]。AMH 是最早随女性年龄增大而改变的激素, 能对卵巢功能做出精准评价^[19]。AFC 可反映卵巢储备功能, 特别是育龄期妇女的生育力与 AFC 关系密切。Hendriks 等^[20]指出 AFC 可作为优先指标测定卵巢功能。

综上所述, 定坤丹能有效缓解肾虚型卵巢储备功能下降月经后期患者的临床症状, 调整月经周期, 改善患者的性激素水平, 增加卵巢平均体积和窦卵泡数, 进而改善和恢复卵巢储备功能, 对预防卵巢早衰有重要意义。且体现了中医药治疗卵巢储备功能下降的特色和优势, 值得在临床上推广应用。

参 考 文 献

[1] Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, et al. Management of poor responders in IVF[J]. Reprod Biomed Online, 2005, 10(2):235-246.
 [2] Moinpour CM, Feigl P, Match B, et al. Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations[J]. J Natl Cancer

Inst, 2009, 81(7):485-495. DOI: 10.1093/humrep/14.7.1919.
 [3] 陈玲. 养阴舒肝胶囊对卵巢功能低下影响的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
 [4] 金红花, 夏阳. 益精补冲汤治疗卵巢储备功能低下 55 例临床观察[J]. 中医杂志, 2008, 48(9):790-792.
 [5] Laissue P, Lakhali B, Benayoun BA, et al. Functional evidence implicating FOXL2 in non-syndromic premature ovarian failure and in the regulation of the transcription factor OSR2[J]. Med Genet, 2009, 46(7):455. DOI: 10.1136/jmg.2008.065086.
 [6] 韩玉芬. 卵巢储备功能下降的预测及治疗[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 15(2):117. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2007.02.025.
 [7] 于传鑫, 李诵弦. 实用妇科内分泌学[M]. 2 版, 上海: 复旦大学出版社, 2004:312-320.
 [8] 中华医学会. 临床诊疗指南妇产科学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007:115-119.
 [9] 张绍芬. 绝经内分泌与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014:37-40.
 [10] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE Working Group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria[J]. Hum Reprod, 2011, 26(7):1616-1624. DOI: 10.1093/humrep/der092.
 [11] 马宝璋, 齐聪. 中医妇科学[M]. 9 版, 北京: 中国中医药出版社, 2012:66-70.
 [12] 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, 2002:239-243,385-390.
 [13] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·证候部分[M]. 北京: 1997.
 [14] 郭军军, 孙越, 高云. 克龄蒙用于围绝经期妇女激素替代治疗 112 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2012, 12(7):1659-1660.
 [15] 朱建明. 宫廷圣药定坤丹的现代研究[J]. 中国优生优育, 2012, 18(6):384. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3434.2012.06.019.
 [16] 刘丹卓. 定坤丹组方研究及临床应用现状分析[J]. 世界中医药, 2014(8):1108-1110. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.042.
 [17] 陈燕霞, 马莹. 定坤丹临床应用的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20): 3916-3919.
 [18] 李莹, 杨晓庆, 杨晓葵. 抗苗勒管激素和抑制素 β 预测卵巢储备功能的临床研究[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(1):26-28.
 [19] 赵丽, 吕时铭. 抗苗勒管激素的研究与应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(7):509-511.
 [20] Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after *in vitro* fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level[J]. Fertil Steril, 2005, 83(3):291-301.

(收稿日期: 2017-12-18)

(本文编辑: 李天琦)