补阴益肾方联合芬吗通治疗卵巢功能早衰临床研究

丁莉，周传亚，葛姗

濮阳市妇幼保健院，河南 濮阳 457000

［摘要］**目的：**观察补阴益肾方联合芬吗通治疗卵巢功能早衰的疗效。**方法：**选取168例卵巢功能早衰患者，按随机数字表法分为研究组与对照组各84例。对照组给予芬吗通治疗，研究组给予补阴益阴方联合芬吗通治疗，3个疗程结束后评估2组临床疗效。比较2组治疗前后中医证候积分、性激素指标[血清卵泡刺激素（FSH）、黄体生成素（LH）、雌二醇（E_2）]、卵巢储备功能[抑制素B（INHB）、抗缪勒管激素（AMH）]及子宫内膜厚度的变化。**结果：**观察组临床疗效总有效率为90.48%，对照组为79.76%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候主症、次症及总积分均较治疗前下降（$P<0.05$），研究组上述3项指标值均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组FSH、LH水平均较治疗前下降（$P<0.05$），E_2水平均较治疗前上升（$P<0.05$）；研究组FSH、LH水平均低于对照组（$P<0.05$），E_2水平高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组INHB、AMH水平、子宫内膜厚度均较治疗前升高（$P<0.05$），研究组上述3项指标值均高于对照组（$P<0.05$）。**结论：**补阴益肾方联合芬吗通治疗卵巢功能早衰疗效确切，可有效缓解患者症状，改善性激素水平及卵巢储备功能，增加子宫内膜厚度。

［关键词］卵巢功能早衰；补阴益肾方；芬吗通；性激素；卵巢储备功能

［中图分类号］R711.75；R271.9 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）21-0094-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.21.018

Clinical Study on Buyin Yishen Prescription Combined with Femoston for Premature Ovarian Failure

DING Li, ZHOU Chuanya, GE Shan

Puyang Maternity and Child Care Centers, Puyang Henan 457000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Buyin Yishen Prescription combined with Femoston for premature ovarian failure. **Methods:** A total of 168 cases of patients with premature ovarian failure were selected and divided into the study group and the control group according to the random number table method, with 84 cases in each group. The control group was treated with Femoston, and the study group was treated with Buyin Yishen Prescription combined with Femoston. After three courses of treatment, the clinical effects in the two groups was evaluated. The changes of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, sex hormone indexes, ovarian reserve function and endometrial thickness were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** The total effective rate of clinical effect was 90.48% in the observation group and 79.76% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the main symptoms and secondary symptoms of TCM syndromes and the total scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above three indexes in the study group were lower than those in the control

［收稿日期］2022-10-25
［修回日期］2023-08-30
［基金项目］河南省医学科技攻关计划项目（LHGJ20210940）
［作者简介］丁莉（1976-），女，副主任医师，E-mail：13938307798@163.com。

group ($P<0.05$). After treatment, the levels of FSH and LH in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and E_2 levels were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the levels of FSH and LH in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the level of E_2 was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of INHB and AMH and the endometrial thickness in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above levels in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Buyin Yishen Prescription combined with Femoston has a definite curative effect on regulating premature ovarian failure, which can effectively relieve symptoms, improve sex hormones and ovarian reserve function, increase endometrial thickness.

Keywords: Premature ovarian failure; Buyin Yishen Prescription; Femoston; Sex hormones; Ovarian reserve function

卵巢功能早衰是因卵巢内卵泡耗竭引起的以促性腺激素水平升高、雌激素缺乏、停经、不孕等为主要特征的内分泌疾病，以40岁以下女性为高发人群[1]。现代医学治疗本病以激素药物为主，其中芬吗通为常用药物，可改善排卵功能、缓解临床症状，但长期使用易引发药物不良反应，甚至可引发妇科肿瘤发生风险。中医学认为本病的发生与肾气盛衰有关，以肾阴虚证为常见证型，治疗应以补阴益肾为主。袁先平[2]研究报道发现卵巢早衰肾阴虚证患者以滋阴益肾汤联合芬吗通治疗可通过改善雌激素水平达到较好的治疗效果。本研究针对近年来收治的卵巢功能早衰患者以补阴益肾方联合芬吗通治疗，在调节患者雌激素水平的基础上还能改善卵巢储备功能及子宫内膜厚度，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《实用妇科内分泌学》[3]中卵巢功能早衰诊断标准。闭经时间≥4个月，两次间隔1个月以上，或渐进性出现经量减少、月经紊乱；血清卵泡刺激素(FSH)有2次或以上>40 mIU/L，黄体生成素(LH)>30 mIU/L；临床有生殖器萎缩、潮热、盗汗、记忆力减退、烦躁易怒、睡眠不佳等围绝经期表现；经腹部B超检查可见双侧卵巢无卵泡或卵泡数目少。

1.2 辨证标准 符合《中医妇科学》[4]中月经不调诊断标准，属肾阴虚证。主症：月经紊乱，量少或闭经，腰痛酸软无力；次症：潮热盗汗，手足心热，头晕耳鸣，心烦少寐；舌脉象：舌质红，苔少，脉细数。主症必备+次症2项以上，并结合舌脉象可辨证为肾阴虚证。

1.3 纳入标准 符合卵巢功能早衰诊断标准及肾阴虚辨证标准；年龄20～40岁；患者对研究知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 有生殖器恶性病变；有子宫及附件切除史；近1个月内服用过激素类药物；合并肝肾功能异常、免疫系统、血液系统及心脑血管疾病；存在精神类疾病；妊娠或哺乳期妇女；未遵医嘱用药或中途退出研究。

1.5 一般资料 选取2018年7月—2022年7月濮阳市妇幼保健院收治的168例卵巢功能早衰患者，按随机数字表法分为研究组与对照组各84例。研究组年龄20～38岁，平均(28.76±8.52)岁；病程3～24个月，平均(15.60±4.18)个月。对照组年龄22～40岁，平均(29.30±8.42)岁；病程3～28个月，平均(16.35±5.06)个月。2组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予芬吗通(荷兰AbbottBiologicals B.V.，国药准字H20150345)治疗，餐后30 min服用，每次1片，每天1次。以28 d为1个疗程，连续治疗3个疗程。

2.2 研究组 在对照组基础上给予中药补阴益肾方治疗。处方：北沙参15 g，熟地黄12 g，山茱萸、菟丝子、茯苓、当归、白芍、沙苑子、川芎、香附各10 g，白术8 g，枸杞子6 g。取800 mL清水浸泡

30 min后，大火煎煮至沸腾后文火煎煮30 min，取药汁200 mL，再加800 mL清水，煎煮30 min取汁200 mL，共400 mL，分早、晚2次服用，每天1剂。以28 d为1个疗程，连续治疗3个疗程(经期停药)。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。治疗3个疗程后根据疗效判定标准比较2组临床疗效。②中医证候积分。于治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]进行中医证候量化评分，评估内容和评分标准见表1，中医证候总积分=主症积分+次症积分，疗效指数(以尼莫地平法计算)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。③血清分析。取患者治疗前后空腹外周静脉血5 mL，备2份，进行离心处理，参数设定：离心转速3 000 r/min，离心半径15 cm，处理10 min，分离血清置于-80 ℃环境下待测，采用i2000型化学发光分析仪检测FSH、LH、雌二醇(E_2)和抗缪勒管激素(AMH)水平，仪器及配套试剂由美国雅培公司提供。④子宫情况。于治疗前后月经周期后经彩色多普勒超声诊断仪(上海阿洛卡医用仪器有限公司，型号：SSC-400型)测量患者子宫内膜厚度，采用酶联免疫吸附法测定抑制素B(INHB)水平，试剂盒由上海继锦化学科技有限公司提供。

表1 中医证候量化评分标准

主症	无(0分)	轻度(2分)	中度(4分)	重度(6分)
月经周期	正常	36～42 d	43～52 d	>52 d或闭经
月经量	30～50 mL	月经量20～30 mL	月经量≥10 mL且<20 mL	月经量<10 mL
腰膝酸软	无	偶尔	经常	持续
次症	无(0分)	轻度(1分)	中度(2分)	重度(3分)
潮热盗汗	无	头面偶尔潮热	胸背经常潮热潮湿	周身经常潮热潮湿
手足心热	无	手足心发热	手足欲露衣被外	手足欲握冷物
头晕耳鸣	无	偶尔	经常	持续
心烦少寐	无	偶尔	经常	持续

3.2 统计学方法 应用SPSS21.0统计学软件进行分析处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组内比较采用配对样本t检验，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治愈：症状体征基本消失，月经周期、经量恢复正常，疗效指数≥95%，性激素水平正常，B超检查示子宫内膜增加，排卵正常；显效：症状体征明显改善，3个月内月经来潮≥1次，70%≤疗效指数<95%，性激素水平、子宫内膜明显改善，偶有排卵；有效：症状体征有所缓解，3个月内月经来潮1次，经量少，30%≤疗效指数<70%，性激素水平和子宫内膜厚度有所改善；无效：症状及体征无改善，未出现月经，疗效指数<30%，性激素、子宫内膜厚度无改善[5]。

4.2 2组临床疗效比较 见表2。观察组临床疗效总有效率为90.48%，对照组为79.76%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
研究组	84	28(33.33)	35(41.67)	13(15.48)	8(9.52)	76(90.48)①
对照组	84	15(17.86)	27(32.14)	25(29.76)	17(20.24)	67(79.76)

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表3。治疗前，2组中医证候主症、次症及总积分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组中医证候主症、次症及总积分均较治疗前下降($P<0.05$)，研究组上述3项指标值均低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	时间	例数	主症	次症	总积分
研究组	治疗前	84	13.38±3.65	9.52±2.04	22.90±4.15
	治疗后	84	6.26±1.70①②	4.11±1.23①②	10.37±2.42①②
对照组	治疗前	84	14.07±4.06	8.96±2.10	23.03±4.28
	治疗后	84	9.85±2.14①	6.04±2.17①	15.89±3.36①

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组治疗前后性激素水平比较 见表4。治疗

前，2组FSH、LH、E_2水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组FSH、LH水平均较治疗前下降（$P<0.05$），E_2水平均较治疗前上升（$P<0.05$）；研究组FSH、LH水平均低于对照组（$P<0.05$），E_2水平高于对照组（$P<0.05$）。

表4 2组治疗前后性激素水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	FSH（IU/L）	LH（IU/L）	E_2（pg/mL）
研究组	治疗前	84	62.90±8.23	39.15±7.29	25.96±5.30
	治疗后	84	25.56±6.54①②	15.14±4.06①②	65.18±8.44①②
对照组	治疗前	84	61.78±8.45	38.26±6.70	27.02±5.45
	治疗后	84	36.35±7.29①	22.90±5.42①	48.32±7.28①

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

4.5 2组治疗前后子宫内膜厚度、卵巢储存功能比较 见表5。治疗前，2组INHB、AMH水平、子宫内膜厚度比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组INHB、AMH水平、子宫内膜厚度均较治疗前升高（$P<0.05$），研究组上述3项指标值均高于对照组（$P<0.05$）。

表5 2组治疗前后子宫内膜厚度、卵巢储存功能比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	INHB（pg/mL）	AMH（ng/mL）	子宫内膜厚度（mm）
研究组	治疗前	84	18.72±3.80	2.28±0.35	3.82±0.54
	治疗后	84	57.64±7.21①②	4.76±0.42①②	7.95±0.80①②
对照组	治疗前	84	19.13±4.02	2.30±0.32	3.76±0.58
	治疗后	84	42.50±6.55①	3.68±0.38①	5.64±0.76①

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

现代医学认为，卵巢功能早衰的发病机制尚不完全清楚，多与药源性因素、遗传、感染、自身免疫性疾病等多方面因素有关[6]。目前，临床治疗本病尚无特效药物，多采取人工激素替代疗法。芬吗通作为一种激素类药物，是一种含E_2和雌二醇地屈孕酮成分的复方制剂，该药物治疗卵巢功能早衰可促进撤退性出血持续规律性，对性腺萎缩情况的发生具有预防作用，同时可促FSH水平降低，使内源性FSH卵泡的敏感程度恢复，进而对卵泡发育和排出有促进作用[7]。但由于本病发病机制较复杂，单纯使用芬吗通难以达到理想效果。

卵巢功能早衰归属于中医不孕、月经不调等范畴。中医学认为本病的发生与肾有密切关系。肾虚为本病的发病机制，以肾阴虚证为常见证型。肾为先天之本，藏精而主生殖，肾气盛则肾精充足，肾阴亏虚则机体阴阳失衡，肾精不足，气血不通，精亏血少，经血无源，血海不能按时满溢，而致月经后期、量少甚至闭经。故临床治疗应遵循滋补肾阴的原则。本研究所用补阴益肾方为濮阳市妇幼保健院近年来治疗月经不调肾阴虚证的经验方，方中熟地黄有补血滋阴、益精填髓之功；菟丝子有补肾益精作用，配伍熟地黄可达到肾之阴阳双补；山萸肉有养精血、温补肾阳、润养肝肾之阴功效，可达到平补阴阳效果；熟地黄、菟丝子、山萸肉为方中君药，可达到补肾填精、益气养血之效；北沙参有滋阴、养血、生津以柔肝功效；白术、茯苓有健脾益气作用；川芎有活血祛瘀、行气止痛之功；当归有活血化瘀、调经止痛功效；白芍有养血调经作用；上述诸药为方中臣药，有养血活血、益气健脾之功；沙苑子有补肝益肾、固精功效，适用于治疗肾虚所致的腰膝酸痛；枸杞子有补肾、滋肾作用；沙苑子与枸杞子配伍有补肾、养肝、益精功效，为方中佐药；香附可行气调经，为方中使药。诸药合用有滋阴补肾、填补精血、活化瘀血、行气调经功效。本研究观察显示，研究组治疗总有效率优于对照组，且研究组中医证候积分均低于对照组，可见补阴益肾方联合芬吗通治疗卵巢功能早衰，可进一步提升临床疗效，改善患者症状体征。

经笔者临床研究发现，卵巢功能早衰患者长期存在性激素水平失衡现象，性激素指标FSH、LH、E_2均为评估卵巢功能的重要指标。其中血清FSH、LH为腺垂体促性腺细胞所分泌的促性腺激素，是关系卵泡发育的重要指标，且对E_2水平具有调节作用；血清E_2主要由卵泡、黄体生成，关系着卵泡大小、个数，当卵泡数量减少时E_2水平随之降低，而E_2处于低水平时，在下丘脑-垂体-卵巢生殖轴反馈作用下，对垂体分泌FSH具有促进作用，而导致FSH水平上升[8]。孙娜等[9]研究表明，卵巢功能早衰严重影响卵巢储备功能。因卵巢储备功能与原始卵泡池大小有关，而AMH为小窦状卵泡和窦前卵泡所分泌的激素，可用于评估卵泡发育情况。当卵巢储备功能下降时，AMH水平会随之降低，与其他卵巢功能标志物相比，能更准确地反映卵巢功能；INHB可负反馈调节FSH的分泌水平，INHB水平降低则提

示卵泡数量减少和卵巢老化，而AMH对始基卵泡募集具有抑制作用，可防止其过早消耗，故检测INHB水平可用于评估卵巢储备功能。此外，黄结容等[10]研究发现，卵巢早衰患者子宫内膜厚度也存在异常，严重影响患者卵巢功能。现代药理研究表明，熟地黄可提高雌孕激素受体水平，有利于恢复卵巢功能[11]；当归含当归酮、当归内酯等成分，有改善激素分泌紊乱，增加卵巢血流量，改善微循环，保护卵巢和促进子宫内膜增厚作用[12]；菟丝子有雌激素样活性，对下丘脑－垂体的促性腺机能有促进作用，且能增强卵巢功能和诱发排卵[13]；枸杞子含枸杞多糖及多种微量元素、氨基酸，有增强免疫力及调节激素分泌的作用[14]。本研究数据分析可见，研究组治疗后FSH、LH水平均低于对照组，E_2水平高于对照组，同时研究组卵巢储备功能指标INHB、AMH水平均高于对照组，子宫内膜厚度大于对照组，表明补阴益肾方联合芬吗通治疗卵巢功能早衰在调节性激素水平方面作用突出，并能改善患者卵巢储备功能，增加子宫内膜厚度。

综上所述，补阴益肾方联合芬吗通治疗卵巢功能早衰，可提升临床疗效，缓解患者症状体征，且在改善性激素水平、卵巢储备功能及子宫内膜厚度方面效果突出。

[参考文献]

[1] 熊冉冉. 妇科养荣胶囊联合屈螺酮炔雌醇对卵巢早衰患者子宫内膜厚度及性生活质量的影响[J]. 医药论坛杂志，2019，40(11)：145-148.
[2] 袁先平. 滋阴补肾汤方联合芬吗通治疗卵巢功能下降及卵巢早衰的疗效分析[J]. 系统医学，2018，3(24)：10-12.
[3] 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，2004：100.
[4] 谈勇. 中医妇科学[M]. 4版. 北京：中国中医药出版社，2016：120-130.
[5] 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，2002：245-248.
[6] 丁艳，张静，陶然，等. 顺铂治疗导致卵巢早衰的研究进展[J]. 基础医学与临床，2018，38(6)：845-848.
[7] 王彦. 芬吗通治疗卵巢功能下降及卵巢早衰的临床观察[J]. 北方药学，2020，17(4)：95-96.
[8] 张锦聪，潘蕾，郭凤琴. 益肾复巢汤治疗卵巢早衰/卵巢功能不全患者的疗效及对血清性激素水平的影响[J]. 检验医学与临床，2022，19(3)：371-374.
[9] 孙娜，高树苓，安朗，等. 卵巢早衰患者血清抑制素B、抗苗勒管激素及性激素水平与子宫动脉血流参数的相关性研究[J]. 现代生物医学进展，2021，21(5)：992-995.
[10] 黄结容，卢桂兰，柳冬梅，等. 暖宫灸对轻度卵巢早衰患者卵巢储备功能及子宫内膜容受性的影响[J]. 临床医学研究与实践，2022，7(5)：104-106.
[11] 李乃谦. 熟地黄活性成分药理作用的研究进展[J]. 中国处方药，2017，15(1)：14-15.
[12] 王华，孙娜. 当归的有效化学成分及药理作用研究进展分析[J]. 山东化工，2017，46(18)：59-60.
[13] 罗克燕，杨丹莉，徐敏. 菟丝子总黄酮对排卵障碍大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴性激素水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(13)：258-260.
[14] 苏保洲. 枸杞子活性成分药理作用研究进展[J]. 江苏中医药，2022，54(3)：78-81.

(责任编辑：吴凌，郭雨驰)