補腎調沖湯治療肝腎陰虛型早發性卵巢功能不全臨床研究

Clinical study on the treatment of premature ovarian insufficiency with liver and kidney *Yin* deficiency type using *Bushen Tiaochong* Decoction

賀冬琴　陳晴玥　柏亮珍　周玉珍　*HE Dongqin, CHEN Jingyue, BAI Liangzhen et al.*

（蘇州市中西醫結合醫院婦科，江蘇，蘇州215101）

（Department of Gynecology, Suzhou City Hospital of Combination of TCM and Western Medicin,Jiangsu, Suzhou 215101）

[摘要]　觀察補腎調沖湯對肝腎陰虛型早發性卵巢功能不全患者AMH、FSH、E2及臨床症狀的影響，探討補腎調沖湯對改善女性卵巢功能的依據。方法：採取病例對照研究法，選取2018年01月至2019年06月期間在蘇州市中西醫結合醫院婦科門診就診的早發性卵巢功能不全的患者60例，分為治療組和對照組，各30例。治療組給予補腎調沖湯聯合克齡蒙週期治療，對照組單用克齡蒙週期治療，連續治療3個月，比較兩組患者的血清FSH、E2、AMH值及臨床症侯積分的變化。結果：兩組治療前後臨床症侯積分均明顯下降；兩組組間比較，差異有統計學意義（P < 0.05）。兩組患者治療後血清FSH較前明顯降低，E2、AMH較前升高；兩組治療前後組間差值比較，差異具有統計學意義（P < 0.05）。完成治療後治療組患者治癒率、有效率明顯高於對照組（P < 0.05）。兩組不良反應發生率均較低，兩組比較，差異無統計學意義（P > 0.05）。結論：補腎調沖湯具有補肝腎、調氣血功效，可影響肝腎陰虛型早發性卵巢功能不全患者FSH、E2、AMH水準，有效改善卵巢功能。

[關鍵詞]　早發性卵巢功能不全；補腎調沖湯；肝腎陰虛型；臨床研究

早發性卵巢功能不全（premature ovarian insufficiency, POI）指女性在40歲以前出現的卵巢功能減退，表現為月經異常，伴隨基礎內分泌水準異常：促性腺激素（FSH）水準升高（亞臨床期POI：FSH值15~25IU/L）、雌激素波動性下降[1]。POI不僅表現為月經的改變，更可導致生育力低減或不孕[3]，並可出現雌激素缺乏的症狀，嚴重影響女性日常生活。POI的發病率為1%~5%，且有增加趨勢[1]，隨着女性社會競爭壓力的加大，POI逐漸向低齡化發展[2]。現代醫學主要通過激素補充治療（hormone replacement therapy, HRT）[3]，但臨床早期激素的使用存在難點，而補腎中藥可多方面調節卵巢功能，發揮較好的協同作用和早期干預作用[4]。本研究採用蘇州市中西醫結合醫院中醫婦科柏亮珍專家經驗方補腎調沖湯加減聯合克齡蒙治療肝腎陰虛型POI，以暨瞭解補腎調沖中藥是否能改善POI患者的臨床症狀、恢復其卵巢功能。

1　資料與方法

1.1　診斷標準

①西醫診斷標準：POI（包括亞臨床期POI）的診斷參照2019年7月《婦產科學》第9版[5]：年齡

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright HKRCM All Rights Reserved

＜40歲，月經稀發或停經至少4個月及以上；至少2次血清基礎FSH值>15IU/L（間隔＞4周）。②中醫診斷標準：參考《中醫婦科學》第2版[6]進行，肝腎陰虛型，表現為絕經前後諸證，陰道乾澀，灼熱、陰癢，頭暈腰酸，兩顴潮紅，手足心熱，耳聾，目澀，舌紅而乾，脈弦細數苔薄等。

1.2 納入標準

①符合本病診斷標準;②年齡在20~39歲之間;③經本人或其家屬同意並簽署知情同意書；④3個月內未服用任何激素類藥物。

1.3 排除標準

①嚴重的心、肝、腎疾病；②有吸煙、酗酒等不良生活史；③排除雙側卵巢切除、卵巢功能障礙、卵巢不敏感綜合征、性腺發育不全及婦科器質性病變等；④有乳腺癌、子宮內膜癌、卵巢癌等家族史。⑤不能堅持治療者；⑥觀察治療過程中出現嚴重不良反應者。

1.4 一般資料

選取病例為2018年01月至2019年06月期間在蘇州市中西醫結合醫院婦科門診就診的診斷為POI的患者60例，隨機分為兩組各30例。治療組中年齡最小20歲，最大39歲（平均31.80±4.61歲）；病程最短0.6年，最長3.0年（平均1.66±0.68年）。對照組中年齡最小22歲，最大39歲（平均30.97±4.42歲）；病程最短0.8年，最長3.1年（平均1.78±0.69年）。經獨立樣本t檢驗，治療組和對照組平均年齡t值-0.71，P值0.48，病程t值-0.68，P值0.50，兩組病例在年齡、病程等方面差異無統計學意義(P>0.05)，具有可比性。見表1。

表1 治療前兩組患者基本情況比較

組別	平均年齡（歲）	病程（年）
治療組（n=30）	31.80±4.61	1.66±0.68
對照組（n=30）	30.97±4.42	1.78±0.69

表2 兩組激素等指標比較（±s）

項目	組別	治療前	治療後	t值	P值	前後差值	t值	P值
FSH	治療組	17.92±1.72	6.41±1.35	29.51	0.00	11.513±2.137	2.22	0.03
(IU/L)	對照組	17.51±1.71	7.12±1.66	31.85	0.00	10.386±1.786		
E2	治療組	14.42±3.87	27.29±8.00	-9.90	0.00	-12.869±7.123	-2.16	0.04
(pg/mL)	對照組	14.52±3.12	23.70±6.10	-8.21	0.00	-9.171±6.119		
AMH	治療組	0.70±0.26	1.98±0.66	-10.03	0.00	-1.283±0.701	-3.40	0.00
(ng/mL)	對照組	0.60±0.20	1.25±0.46	-7.53	0.00	-0.694±0.400		

表3 兩組臨床症狀指標比較

組別	正常[例（%）]	輕度[例（%）]	中度[例（%）]	重度[例（%）]	平均症候積分（ ±s分）
對照組（n=30）					
治療前	5（16.70）	15（50）	10（33.30）	0	13.57±7.45
治療後	13（43.33）	8（26.67）	9（30.00）	0	10.47±7.54
治療組（n=30）					
治療前	7（23.3）	14（46.70）	9（30.00）	0	11.83±6.57
治療後	22（73.33）	5（16.57）	3（10.00）	0	5.93±5.19

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

表4 兩組臨床症狀指標比較[例（%）]

組別 治癒 有效 無效

對照組（n=30） 10（33.30） 11（36.70） 9（30.00）

治療組（n=30） 22（73.33） 5（16.70） 3（10.00）

表4 兩組藥物不良反應比較[例（%）]

組別 胃腸道反應 肝腎功能損害

對照組（n=30） 3（10.00） 0

治療組（n=30） 4（13.30） 0

1.5 治療方法

1.5.1 治療組 月經週期第5天開始口服克齡蒙（劑量規格：3mg/片，拜耳醫藥生產，國藥准字：J20171040）及補腎調沖湯（由蘇州市中西醫結合醫院藥劑科提供）。克齡蒙服用方法：每次3mg，每日1次，連服21天。補腎調沖湯藥物組成及服用方法：菟絲子10g、肉蓯蓉10g、當歸10g、生地黃10g、熟地黃10g、黃精10g、仙靈脾10g、白芍10g、枸杞子10g、川芎6g、丹參15g、牛膝10g，每日1 劑，先用500ml 水浸泡半小時，煮沸，20分鐘後取汁200ml，再加水200ml，煎煮20分鐘，取汁150ml，兩煎混勻，早晚兩次分服，21天為一療程。待月經來潮第5天重複以上治療。連續用藥三個療程。

1.5.2 對照組 月經週期第5天開始口服克齡蒙（劑量規格：3mg/片，拜耳醫藥生產，國藥准字：J20171040），每次1片，每日1次，連服21天，待月經來潮第5天重複以上治療。連續用藥三個療程。

1.6 觀察指標

用藥三個療程後檢測患者月經期3-5天或閉經患者血清激素水準情況：採用酶聯免疫吸附法（ELISA）測定血清FSH、E2的水準。檢測血AMH濃度用AMH測定藥盒，使用全自動酶免儀；檢測血清INHB濃度用測定藥盒，使用全自動化學發光儀測定。用藥三個療程後觀察臨床症狀改善情況：根據改良kupperman評分法進行評分：包括潮熱出汗、感覺異常、失眠、易激動、抑鬱、眩暈、疲乏、骨關節肌肉痛、頭痛、心悸、皮膚蟻行感、性交痛、泌尿系症狀共13項，其中潮熱出汗為4分，感覺異常、失眠、易激動、泌尿系症狀、性交痛為2分，其餘皆為1分。

1.7 療效標準

參照2002年《中藥新藥臨床研究指導原則》[7]及《中醫婦科學》[8]中的相關標準制定療效評定標準。治癒：症狀、體征基本消失，血清FSH、E2、AMH恢復正常，臨床症狀積分呈正常或輕度水準。有效：症狀、體征好轉，血清FSH、E2、AMH未恢復正常，治療後臨床症候積分呈中度水準。無效：症狀、體征無明顯改善，甚至加重，測定血清 FSH 未恢復正常，臨床症狀積分重度水準。

1.8 統計學方法

採用SPSS25.0統計軟體進行資料分析，統計方法包括獨立樣本t檢驗、配對樣本t檢驗、χ^2檢驗，資料以均數±標準差（±s）表示。本研究所有資料均符合正態分佈，用t檢驗進行以$P<0.05$為差異有統計學意義。

香港注册中醫學會 版權所有 Copyright HKCMP All Rights Reserved

2 結果

2.1 兩組患者激素等指標比較

經配對樣本t檢驗，兩組患者治療前血清FSH水準比較，P=0.36；兩組患者治療前血清E2水準比較，P=0.91；兩組患者治療前血清AMH水準比較，P=0.11，兩組具有可比性（P＞0.05）。經配對樣本t檢驗，兩組血清FSH、E2、AMH水準治療前後差值對比差異具有統計學意義（P＜0.05）。治療後兩組的激素水平均明顯好轉，其中治療組明顯優於對照組。見表2。

2.2 兩組患者臨床症狀比較

經配對樣本t檢驗，與治療前相比，兩組臨床症狀積分均較前下降，且差異有顯著統計學意義（P<0.05）。經獨立樣本t檢驗，治療前兩組臨床症狀總積分比較，P=0.34，差異無統計學意義，兩組具有可比性；治療後兩組臨床證候總積分比較，P=0.09，差異具有統計學意義。兩組患者治療後潮熱出汗、失眠、煩躁易怒、性交困難、關節酸痛及泌尿系統症狀等均較治療前改善，治療組較對照組改善顯著。見表3。

2.3 兩組患者療效比較

經χ^2檢驗，兩組療效有顯著差異，P=0.08，治療組患者治癒率、總有效率明顯高於對照組。見表4。

2.4 兩組患者藥物不良反應發生率上比較

兩組差異無統計學意義（P＞0.05）。見表4。

3 討論

結果顯示，治療組和對照組治療POI均能降低激素FSH、升高E2、AMH水準、能顯著改善卵巢激素水準，且能改善臨床症狀，均有臨床療效，其中治療組療效明顯優於對照組，且對比具有統計學差異。兩組的不良反應均較少，對比無統計學差異。說明補腎調沖湯能顯著改善POI臨床症狀，改善相關激素水準，能促進卵巢功能恢復，提高生命品質，且不良反應少。

從中醫來看，POI是「七七」之年天癸早竭，腎精不充，以致出現月經不調甚至閉經症狀，可伴有生育功能減退或喪失，或伴隨一系列絕經症狀，如心悸失眠、煩躁易怒等[9]。蘇州市中西醫結合醫院中醫婦科專家柏亮珍主任亦認為肝腎陰虛、沖任失調為本病的根本病機，自擬補腎調沖方，該方臨床已應用多年，對於治療POI、不孕症、絕經綜合征等多種婦科疾病，具有顯著療效。其選方立意如下：生、熟地黃、枸杞滋腎養肝，益精填髓，為本方的君藥。仙靈脾、肉蓯蓉、菟絲子性溫，能補腎陽、益精血，意在「陽中求陰」；黃精補益脾陰，亦能固腎；白芍平補養肝腎，並能澀精，取「肝腎同源」之意；牛膝益肝腎、活血，既補腎又兼補肝脾，更助補腎益陰之功，共為臣藥。加入適量的、較輕的血氣流動性藥物為佐藥，當歸活血補血、丹參活血祛瘀通絡，令全方靜中有動。使藥川芎味辛通絡，皆性溫，可鼓舞陽氣，陰中有陽。諸藥合用，以滋補肝腎為主，輔以養血活血、調理沖任，全方合用共奏補腎調沖之功效。能有效改善圍絕經期症狀，包括腰膝酸軟、頭暈耳鳴、心煩易怒、潮熱盜汗、失眠多夢、咽乾唇燥等。

現代藥理學認為，熟地黃能抵抗雌二醇水準下降，對內分泌有很好調節作用[10]。丹參酮有雌激素樣活性作用，能顯著改善卵巢功能[11]。枸杞子降血脂作用顯著，能抑制下丘腦-垂體-卵巢軸功能，

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKCMP All Rights Reserved

延緩因雌激素下降引起的子宮萎縮[12]。有研究表明，菟絲子總黃酮對卵巢早衰大鼠的卵巢功能有明顯的恢復作用，可增加卵巢早衰大鼠的卵巢重量及卵泡數量，提高雌激素水準，對卵巢早衰有明顯療效[13]。肉蓯蓉可以通過調節大鼠性激素水準，抑制TNF-α和IFN-γ的表達來減少卵泡閉鎖和細胞凋亡，肉蓯蓉還可以上調Bcl-2/Bax，從而抑制卵巢早衰[14]。POI婦女由於雌激素和孕激素水準的下降，骨質疏鬆症的發生率比同齡人提高[15]。研究顯示，川芎醇提取物具有明顯的預防骨丟失的活性，它表現出具有抗絕經後骨質疏鬆症的效果，川芎可能成為新型抗骨質疏鬆症的藥物[15]。淫羊藿（仙靈脾）提取物具有抑制骨吸收、促進骨形成的作用，可通過影響PGE2/ADRβ-2R信號通路[16]防治骨質疏鬆。白芍提取物具有增加大鼠骨密度的功能[17]。多藥合用，協同西藥共同改善POI患者的臨床症狀、恢復其卵巢功能。但組方中一些中藥的中醫作用機制仍尚未能得到現代藥理知識的完全印證，缺乏現代作用機制的進一步探索。

綜上所述，經臨床驗證、中醫辨證及現代藥理學分析，補腎調沖湯能有效改善肝腎陰虛型POI患者的性激素水準，改善雌激素缺乏所引起的潮熱出汗、感覺異常、失眠等症狀，且不良反應少。因此補腎調沖湯能夠有效改善卵巢功能，適用於肝腎陰虛型早發性卵巢功能不全患者，值得臨床推廣應用。

以上是對補腎調沖湯辨治肝腎陰虛型POI的初步認識，實為拋磚引玉，許多內容還需要進一步整理、分析、研究，以冀豐富中醫婦科理論、更深層次地探索中醫藥的價值。

參考文獻：

[1] 謝幸,孔北華,段濤.婦產科學[M].人民衛生出版社:北京市,2019:358-359.

[2] 李娟,張燕,丁志雲.基於「心-腎-子宮軸」理論探討清心滋腎湯對心腎不交型早發性卵巢功能不全的療效及部分作用機制[J].世界中醫藥,2019,14(9):2350.

[3] 陳子江,田秦傑,喬傑.早發性卵巢功能不全的臨床診療中國專家共識[J].中華婦產科雜誌,2017,52(9):578.

[4] 張瑩,王佩娟.補腎中藥治療早發性卵巢功能不全的研究進展[J].貴陽中醫學院學,2019,41(4):69-70.

[5] 謝幸.婦產科學[M].人民衛生出版社:北京,2018:359.

[6] 羅頌平,談勇.中醫婦科學[M].人民衛生出版社:北京,2014:38.

[7] 張玉珍.中醫婦科學新世紀[M].2版.北京:中國中醫藥出版社,2002.

[8] 國家中醫藥管理局.中藥新藥臨床研究指導原則[S].北京:中國中醫藥出版社,2002.

[9] 杜曉萍,黃海波.淺談黃海波教授滋腎清心法治療心腎失交型卵巢早衰的臨床經驗[J].實用婦科內分泌,2016,3(21):53-54.

[10] 李娟,張燕,丁志雲.基於「心-腎-子宮軸」理論探討清心滋腎湯對心腎不交型早發性卵巢功能不全的療效及部分作用機制[J].世界中醫藥,2019,14(9):2352.

[11] 梁啟超.丹參紅花配伍研究評價[J].臨床醫藥文獻雜誌:2019.6(8):18.

[12] 梁啟超.丹參紅花配伍研究評價[J].臨床醫藥文獻雜誌:2019.6(8):18.

[13] 王永霞,馬娜.菟絲子總黃酮對卵巢早衰大鼠卵巢功能的作用研究[J].醫學綜述,2019,25(13):2695-2699.

[14] 劉濤,殷松娜,欒昕.肉蓯蓉對卵巢早衰大鼠免疫因數和凋亡相關蛋白的影響[J].中國臨床藥理學雜志,2019,35(23):3084-3087.

[15] 李春梅.丹參、川芎提取物對高脂餵養去卵巢大鼠血脂和骨的作用及機制研究[D].廣東:華南理工大學,2013.

[16] 劉濤,殷松娜,欒昕.淫羊藿提取物對絕經後骨質疏鬆症大鼠PGE2及β2腎上腺素受體的影響[J].2019,35(27):3084-2087.

[17] 孫闊,博文.氨基葡萄糖硫酸鹽、白芍提取物與硫酸軟骨素混合物增加骨密度的實驗研究[J].哈爾濱醫科大學學

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

報,2018,52(6):510-513.

Abstract: Objective To observe the effect of Bushen Tiaochong Decoction on AMH, FSH, E2 and clinical symptoms in patients with early-onset ovarian insufficiency of liver and kidney yin deficiency type, and to explore the basis of Bushen Tiaochong Decoction on improving female ovarian function. Methods: a case-control study was conducted to select 60 patients with early-onset ovarian insufficiency from January 2018 to June 2019 in Suzhou City Hospital of Combination of TCM and Western Medicinl, and they were divided into treatment group and control group, 30 cases in each group. The treatment group was treated with Bushen Tiaochong decoction combined with Climen cycle treatment, while the control group was treated with Climen cycle alone for 3 months. The changes of serum FSH, E2, AMH values and TCM symptom scores of the two groups were compared. Results: the TCM symptom scores of the two groups were significantly decreased after treatment; the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum FSH of the two groups was significantly lower than before, and E2 and AMH were higher than before; the difference between the two groups before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the cure rate and effective rate of the treatment group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: Bushen Tiaochong decoction has the effect of tonifying liver and kidney, regulating qi and blood, affecting the levels of FSH, E2 and AMH in patients with premature ovarian insufficiency of Liver and Kidney Yin Deficiency Syndrome, and effectively improve ovarian function.

Keywords: Early onset ovarian insufficiency; Bushen Tiaochong Decoction; liver and kidney yin deficiency type; clinical research.

（編委：董爽審校2024.04.18）

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKSCMP All Rights Reserved