

# 自拟抗早衰汤联合针刺治疗肝郁肾虚型 早发性卵巢功能不全患者的临床效果<sup>▲</sup>

梁欢 曾凡慧 李玲 谭姣姣 杨静

(恩施土家族苗族自治州中心医院中医部妇产科,湖北省恩施市 445000)

【摘要】目的 探讨自拟抗早衰汤联合针刺治疗肝郁肾虚型早发性卵巢功能不全(POI)的临床效果。

方法 选取70例肝郁肾虚型POI患者作为研究对象,将其随机分对照组和观察组,每组35例。给予对照组雌孕激素序贯治疗,给予观察组自拟抗早衰汤联合针刺治疗。比较两组患者治疗前后的中医证候积分、卵巢功能(卵巢体积、窦卵泡数、排卵周期)、子宫内膜厚度,以及血清性激素[促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇]、抗苗勒管激素(AMH)、炎症因子[肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ 干扰素]水平。治疗结束后比较两组的临床疗效,并记录两组患者在治疗期间的不良反应发生情况。结果 治疗后,两组患者的中医证候积分较治疗前降低,卵巢体积、窦卵泡数和子宫内膜厚度较治疗前增加,排卵周期较治疗前缩短,血清FSH、LH、TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$ 干扰素水平较治疗前降低,血清雌二醇、AMH水平较治疗前升高,且观察组上述指标优于对照组( $P < 0.05$ )。观察组的总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者治疗期间不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 自拟抗早衰汤联合针刺治疗肝郁肾虚型POI患者疗效确切,能改善临床症状,增加子宫内膜厚度,提高卵巢功能,调节性激素水平,抑制炎症反应,效果优于雌孕激素序贯治疗,且安全性良好。

【关键词】 早发性卵巢功能不全;肝郁肾虚型;抗早衰汤;针刺;卵巢功能;性激素;炎症反应

【中图分类号】 R 271.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2023)15-1836-07

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2023.15.10

## Clinical effect of self-prepared Kangzaoshuai Decoction combined with acupuncture for treating patients with premature ovarian insufficiency in type of liver qi stagnation and kidney deficiency

LIANG Huan, ZENG Fanhui, LI Ling, TAN Jiaojiao, YANG Jing

(Department of Obstetrics and Gynecology, Section of Traditional Chinese Medicine, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical effect of self-prepared Kangzaoshuai Decoction combined with acupuncture for treating patients with premature ovarian insufficiency (POI) in type of liver qi stagnation and kidney deficiency. Methods A total of 70 patients with POI in type of liver qi stagnation and kidney deficiency were selected as the research subjects, and they were randomly divided into control group or observation group, with 35 cases in each group. The control group received estradiol and progesterone hormones sequential therapy, while the observation group was treated with self-prepared Kangzaoshuai Decoction combined with acupuncture. The pre- and post-treatment Traditional Chinese Medicine syndrome score, ovarian function (ovarian volume, number of antral follicles, ovulation cycle), and endometrial thickness, as well as the levels of serum sex hormones (follicle stimulating hormone [FSH], luteinizing hormone [LH], estradiol), anti-Müllerian hormone (AMH), and inflammatory factors (tumor necrosis factor  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ],  $\gamma$ -interferon) were compared between patients of the two groups. The clinical efficacy after the end of treatment was compared between the two groups, and the occurrence of adverse reactions during treatment were recorded in both groups. Results After treatment, the Traditional Chinese Medicine syndrome score was decreased as compared with before treatment, ovarian volume, number of antral follicles, and endometrial thickness of the two

▲基金项目:湖北省恩施州指导性项目(JCY2021000007)

第一作者简介:梁欢,硕士,副主任医师,研究方向:中医药治疗早发性卵巢功能不全。



groups were elevated as compared with before treatment, ovulation cycle of the two groups was shorter than that before treatment, levels of serum FSH, LH, TNF- $\alpha$  and  $\gamma$ -interferon in the two groups were decreased as compared with before treatment, while serum estradiol and AMH levels in the two groups were elevated as compared with before treatment, and the observation group exhibited superior indices as above as compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The observation group yielded a higher total effective rate as compared with the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence rate of adverse reactions during treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** Self-prepared Kangzaoshuai Decoction combined with acupuncture exerts a definite efficacy for the treatment of POI patients in type of liver qi stagnation and kidney deficiency, which can ameliorate clinical symptoms, increase endometrial thickness, improve ovarian function, regulate the levels of sex hormones, inhibit inflammatory responses, and the effect is superior to estradiol and progesterone hormones sequential therapy, exerting a favorable safety.

**【Key words】** Premature ovarian insufficiency, Liver qi stagnation and kidney deficiency, Kangzaoshuai Decoction, Acupuncture, Ovarian function, Sex hormones, Inflammatory response

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是由多种病因所致卵巢功能衰退的异质性综合征,常见于40岁以下女性,主要临床表现为闭经或月经稀发,伴随促性腺激素水平升高和雌激素水平降低,可增加骨质疏松性骨折、心脑血管疾病的发生风险,严重影响女性身心健康和生活质量<sup>[1]</sup>。目前西医治疗 POI 以雌孕激素序贯疗法为主,虽然该方法能改善临床症状,恢复正常月经,但药物治疗可产生胃肠道不适、溶血性贫血、抑郁等毒副作用,且其存在较多使用禁忌证,如对于不明原因子宫出血、乳腺恶性肿瘤病史、心脑血管梗死病史等患者,整体疗效并不理想<sup>[2]</sup>。POI 归属于中医学的血枯、闭经、不孕等范畴,与肾虚、肝郁及痰湿血瘀等有关,因肾气-天癸-冲任-胞宫功能轴紊乱而发病,应以滋阴补肾、疏肝解郁、祛痰化湿为治疗原则<sup>[3]</sup>。近年来,中药联合针刺疗法逐渐成为治疗 POI 的主流方法。自拟抗早衰汤是在归肾丸和逍遥丸的基础上加减而成,具有疏肝健脾、补肾养血等功效<sup>[4]</sup>。针刺是中医内病外治的独特疗法,通过作者主要经络、穴位进行辨证治施,促使整体气血经络得到疏通<sup>[5]</sup>。目前关于中药汤剂联合针刺治疗 POI 的临床研究报告较少,鉴于此,本研究探讨自拟抗早衰汤联合针刺治疗肝郁肾虚型 POI 患者的临床效果。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年5月至2022年6月在恩施土家族苗族自治州中心医院就诊的70例肝郁肾虚型 POI 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识》<sup>[6]</sup>中 POI 的诊断标准,即年龄  $< 40$  岁,月经稀发或停

经  $\geq 4$  个月,且至少连续 2 次检测血清促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)  $> 25$  IU/L(检测间隔时间  $> 4$  周)。(2)符合《中医妇科学》<sup>[7]</sup>中肝郁肾虚型 POI 的诊断标准。肝郁肾虚证主症为闭经或经期错后,量少,色暗淡;次症为腰骶酸痛,头晕耳鸣,倦怠乏力,性欲下降,潮热汗出,胸胁胀痛,经行不畅夹有血块,小腹胀痛,善太息,心烦易怒;舌脉为舌淡红,苔薄白,脉弦细数。以上主症必备,次症具备 1 ~ 2 项,结合舌脉即可确诊。(3)所有患者对本研究的治疗均可耐受。(4)患者均知情本研究内容并签署知情同意书。排除标准:(1)伴有多囊卵巢综合征、子宫损伤及其他原因导致的闭经;(2)合并精神异常、恶性肿瘤;(3)近 3 个月内接受其他药物治疗;(4)合并宫腔粘连;(5)合并心肝肾及造血系统等严重疾病。按随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 35 例。对照组年龄  $20 \sim 39(30.36 \pm 5.27)$  岁,POI 病程  $6 \sim 25(18.48 \pm 3.24)$  个月。观察组年龄  $21 \sim 39(30.75 \pm 5.42)$  岁,POI 病程  $7 \sim 24(18.72 \pm 3.46)$  个月。两组患者的年龄、POI 病程差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经恩施土家族苗族自治州中心医院医学伦理委员会审核批准(批号:2023-071-001)。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 对照组:给予对照组患者雌孕激素序贯治疗。于月经周期[对于有月经来潮患者以月经第 1 天为月经周期第 1 天,无月经来潮患者则在服用药物(达英-35,即炔雌醇环丙孕酮片)后出现撤退性出血的第 1 天为月经周期第 1 天]第 5 天开始口服复方戊酸雌二醇片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H20020299,每

片含戊酸雌二醇 2 mg + 炔诺酮 0.7 mg), 1 片/次, 1 次/d, 连续服用 21 d; 于月经周期第 12 天加用黄体酮胶囊(浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字 H20041902, 50 mg/粒)治疗, 100 mg/次, 2 次/d, 连用 10 d 后停药。若服药后月经按时来潮, 于月经周期第 5 天继续开始下一疗程; 若服药后 7 d 内仍无月经来潮, 则于停药第 7 天继续开始下一疗程。持续治疗 3 个疗程。

1.2.2 观察组: 给予观察组患者自拟抗早衰汤配合针刺治疗。(1) 自拟抗早衰汤配方为菟丝子、女贞子、枸杞子各 20 g, 白芍、当归、杜仲、茯苓各 15 g, 熟地、山茱萸、山药、香附、川芎、路路通各 10 g, 柴胡 6 g, 甘草 3 g。加水煎至 400 mL, 每日 1 剂, 分 2 次温服, 均为饭前服药, 经期停药, 连续服用 3 个月(3 个疗程)。(2) 针刺治疗。穴组 1 为百会穴、本神穴(双侧)、神庭穴、中脘穴、天枢穴(双侧)、关元穴、子宫穴(双侧)、大赫穴(双侧)、三阴交穴(双侧)、足三里穴(双侧)、太溪穴(双侧)、太冲穴(双侧)。穴组 2 为肾俞穴(双侧)、次髎穴(双侧)。选用一次性使用无菌针灸针(苏州东邦医疗器械有限公司, 规格: 0.25 mm × 25 mm、0.25 mm × 40 mm、0.25 mm × 75 mm)与脉冲针灸电针仪(青岛鑫升实业有限公司, 型号: G6805-1B)。交替针刺穴组 1 与穴组 2。首先针刺穴组 1, 患者取仰卧位, 常规消毒, 平刺百会穴、神庭穴、本神穴 0.5 ~ 1.0 寸, 仅捻转, 直刺其余穴位 1.0 ~ 1.5 寸, 均提插捻转, 平补平泻。然后, 针刺穴组 2, 调整患者至俯卧位, 常规消毒, 直刺肾俞穴 0.5 ~ 1.0 寸, 向内下斜刺次髎穴 2.5 ~ 3.0 寸, 提插捻转, 平补平泻, 得气后连接脉冲针灸电针仪, 采用疏密波治疗, 电流强度以患者耐受为宜, 留针 30 min。每周治疗 2 次, 经期暂停治疗, 连续治疗 3 个月(3 个疗程)。

### 1.3 观察指标

1.3.1 中医证候积分: 分别于治疗前、治疗 3 个月后评价两组患者的中医证候积分。共 8 个中医证候, 包括经少或闭经、经量或色质、腰骶酸痛、头晕耳鸣、潮热汗出、性欲下降、胸胁胀痛、心烦易怒, 每个中医证候以无、轻、中、重依次记 0、2、4、6 分, 总积分范围 0 ~ 48 分, 评分越低表示临床症状越轻。

1.3.2 卵巢功能和子宫内膜厚度: 分别于治疗前、治疗 3 个月后检测两组患者的阴道超声参数。应用阴道超声仪(徐州市凯尔医学仪器有限公司, 型号: KR-E80),

于月经周期第 10 ~ 12 天测量患者子宫内膜厚度, 于月经周期第 2 ~ 4 天监测卵巢体积、窦卵泡数, 若未监测到优势卵泡则每 2 d 监测 1 次, 若监测到优势卵泡则每日监测 1 次, 探查直径 > 10 mm 的优势卵泡至排卵或黄素化, 记录排卵周期。卵巢体积 = (长径 × 横径 × 前后径 × 3.14) / 6。

1.3.3 血清性激素、抗苗勒管激素及炎症因子水平: 分别于治疗前、治疗 3 个月后, 在月经周期第 2 ~ 4 天内抽取患者晨起空腹静脉血 3 mL, 4 °C 下 3 500 r/min 离心 10 min 后分离血清, 应用 ELISA 测定血清 FSH、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇、抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、γ 干扰素水平, 试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司(批号分别为 201228、170503、190522、191196、180931、171094)。

1.3.4 临床疗效: 治疗 3 个疗程后, 评价两组的临床疗效。痊愈为排卵周期恢复正常, 其他症状基本消失, 且疗效指数[疗效指数 = (治疗前中医证候总积分 - 治疗后中医证候总积分) / 治疗前中医证候总积分 × 100%] ≥ 95%; 显著为排卵周期显著缩短, 停药后能维持 ≥ 3 个月, 其他症状明显减轻, 70% ≤ 疗效指数 < 95%; 有效为排卵周期有所缩短, 但停药后维持时间 < 3 个月, 其他症状减轻, 30% ≤ 疗效指数 < 70%; 无效为排卵周期未见缩短, 其他症状无改善, 且疗效指数 < 30%<sup>[8]</sup>。总有效率 = (痊愈 + 显著 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%。

1.3.5 不良反应发生情况: 3 个疗程治疗结束后, 统计两组治疗期间不良反应的发生情况, 包括头痛、胃肠道反应、肝功能异常及乳房胀痛等。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以例数(百分比)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗前后两组患者中医证候积分的比较 治疗前, 两组患者的各中医证候积分及总积分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的各中医证候积分及总积分较治疗前降低, 且观察组的上述积分低于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表1 治疗前后两组患者中医证候积分的比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	n	经少或闭经积分		t 值	P 值	经量或色质积分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	35	3.56 ± 0.68	1.86 ± 0.32	13.382	<0.001	3.68 ± 0.63	1.75 ± 0.32	16.159	<0.001
对照组	35	3.45 ± 0.62	2.26 ± 0.41	9.471	<0.001	3.57 ± 0.55	2.16 ± 0.38	12.478	<0.001
t 值		0.707	4.550			0.778	4.883		
P 值		0.482	<0.001			0.439	<0.001		

  

组别	n	腰骶酸痛积分		t 值	P 值	头晕耳鸣积分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	35	3.34 ± 0.42	1.33 ± 0.24	24.582	<0.001	2.98 ± 0.47	1.18 ± 0.21	20.686	<0.001
对照组	35	3.42 ± 0.48	1.86 ± 0.36	15.382	<0.001	3.16 ± 0.56	1.68 ± 0.32	13.575	<0.001
t 值		0.742	7.247			1.457	7.728		
P 值		0.461	<0.001			0.150	<0.001		

  

组别	n	潮热汗出积分		t 值	P 值	性欲下降积分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	35	3.24 ± 0.52	1.36 ± 0.23	19.561	<0.001	3.62 ± 0.65	1.65 ± 0.34	16.482	<0.001
对照组	35	3.35 ± 0.63	1.92 ± 0.35	16.849	<0.001	3.44 ± 0.54	2.25 ± 0.43	10.199	<0.001
t 值		0.797	7.911			1.260	6.475		
P 值		0.428	<0.001			0.212	<0.001		

  

组别	n	胸胁胀痛积分		t 值	P 值	心烦易怒积分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	35	2.95 ± 0.38	1.26 ± 0.21	23.028	<0.001	2.87 ± 0.46	1.12 ± 0.16	21.258	<0.001
对照组	35	3.08 ± 0.41	2.11 ± 0.37	10.391	<0.001	2.96 ± 0.52	1.58 ± 0.24	14.255	<0.001
t 值		1.376	11.820			0.767	9.435		
P 值		0.173	<0.001			0.446	<0.001		

  

组别	n	总积分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后		
观察组	35	26.24 ± 4.12	11.51 ± 2.64	17.809	<0.001
对照组	35	26.43 ± 4.27	15.82 ± 2.76	12.346	<0.001
t 值		0.189	6.676		
P 值		0.850	<0.001		

比较 治疗前,两组患者的卵巢体积、窦卵泡数、子宫内膜厚度及排卵周期差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的卵巢体积、窦卵泡数和子宫内膜厚度较治疗前增加,排卵周期较治疗前缩短,且观察组上述指标优于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

2.2 治疗前后两组患者卵巢功能和子宫内膜厚度的

表2 治疗前后两组患者卵巢功能和子宫内膜厚度的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	卵巢体积( $\text{cm}^3$ )		t 值	P 值	窦卵泡数(个)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	35	4.55 ± 0.75	7.85 ± 1.48	11.767	<0.001	3.26 ± 0.54	6.56 ± 1.23	14.533	<0.001
对照组	35	4.62 ± 0.81	6.12 ± 1.21	6.094	<0.001	3.42 ± 0.62	5.28 ± 0.89	10.145	<0.001
t 值		0.375	5.354			1.151	4.988		
P 值		0.709	<0.001			0.254	<0.001		

  

组别	n	排卵周期(d)		t 值	P 值	子宫内膜厚度(mm)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	35	28.77 ± 5.32	22.42 ± 4.25	5.517	<0.001	5.17 ± 0.65	8.86 ± 1.65	12.310	<0.001
对照组	35	29.36 ± 5.73	26.52 ± 5.16	2.179	<0.001	5.22 ± 0.87	6.72 ± 1.33	5.584	<0.001
t 值		0.446	3.628			0.272	5.974		
P 值		0.657	0.001			0.786	<0.001		

2.3 治疗前后两组患者血清性激素和 AMH 水平的比较 治疗前,两组患者血清 FSH、LH、雌二醇、AMH 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,两组患

者血清 FSH、LH 水平较治疗前降低,血清雌二醇、AMH 水平较治疗前升高,且观察组上述指标优于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 治疗前后两组患者血清性激素和 AMH 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FSH(mIU/mL)		t 值	P 值	LH(mIU/mL)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	35	30.42 ± 5.64	13.48 ± 2.35	16.402	<0.001	21.33 ± 4.15	10.85 ± 1.87	13.621	<0.001
对照组	35	31.15 ± 5.87	18.26 ± 3.46	11.192	<0.001	20.47 ± 3.94	15.22 ± 2.73	6.480	<0.001
t 值		0.531	6.761			0.889	7.813		
P 值		0.597	<0.001			0.377	<0.001		

组别	n	雌二醇(pmol/L)		t 值	P 值	AMH(ng/mL)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	35	45.52 ± 8.93	96.87 ± 17.33	15.583	<0.001	0.67 ± 0.11	1.12 ± 0.21	11.230	<0.001
对照组	35	45.82 ± 9.14	82.32 ± 15.66	11.909	<0.001	0.71 ± 0.12	0.88 ± 0.18	4.649	<0.001
t 值		0.139	3.685			1.454	5.134		
P 值		0.890	<0.001			0.151	<0.001		

2.4 治疗前后两组患者血清炎症因子水平的比较 治疗前,两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、

$\gamma$  干扰素水平较治疗前降低,且观察组上述指标低于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 治疗前后两组患者血清炎症因子水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$ (ng/mL)		t 值	P 值	$\gamma$ 干扰素(pg/mL)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	35	156.28 ± 21.16	78.54 ± 13.48	18.331	<0.001	17.56 ± 3.21	7.28 ± 1.35	17.465	<0.001
对照组	35	155.64 ± 20.43	116.47 ± 15.63	9.009	<0.001	18.14 ± 3.36	10.62 ± 2.08	11.258	<0.001
t 值		0.129	10.872			0.738	7.969		
P 值		0.898	<0.001			0.463	<0.001		

2.5 两组患者临床疗效的比较 观察组的总有效率高于对照组( $\chi^2 = 6.437, P = 0.023$ ),见表 5。

### 3 讨论

POI 是一种慢性内分泌紊乱性疾病,其病因可能与遗传、自身免疫、环境及病毒感染等因素有关,若未及时治疗,可导致女性闭经或不孕<sup>[9]</sup>。近年来,随着现代社会生活节奏的加快,女性承受来自工作和生活的压力越来越大,促使 POI 的发病率不断升高,且发病人群趋于年轻化,严重影响女性生殖健康<sup>[10]</sup>。目前西医治疗 POI 主要采用口服药物治疗,包括戊酸雌二醇、黄体酮等激素类药物,这些药物虽短期疗效显著,但长期应用会增加卵巢癌、血栓形成及肝功能损害等的发生风险,临床应用受限<sup>[11]</sup>。因此,探寻一种安全有效的 POI 治疗方法是临床亟须解决的难题。

表 5 两组患者临床疗效的比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	35	10(28.57)	15(42.86)	8(22.86)	2(5.71)	33(94.29)
对照组	35	9(25.71)	10(28.57)	6(17.14)	10(28.57)	25(71.43)

2.6 两组患者治疗期间不良反应发生率的比较 观察组治疗期间出现胃肠道反应 2 例,肝功能异常 1 例,其不良反应发生率为 8.57% (3/35);对照组治疗期间出现胃肠道反应 1 例,头痛 1 例,乳房胀痛 2 例,其不良反应发生率为 11.43% (4/35)。两组患者治疗期间不良反应发生率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.159, P = 0.690$ )。

中医学认为,POI以肾虚为病理基础,以肝郁、脾虚、痰湿为病机,该病多因妇女肾气虚久导致精血亏虚,肾精衰竭、冲任虚衰则胞宫失于濡养,加之女子性忧郁,肾虚伤肝,肝郁耗阴、肝血不足导致损伤阴津,使经血乏源,冲任乏养,致经血变少甚至闭经,故治疗原则应以疏肝解郁、活血化瘀、祛痰化湿为主<sup>[12]</sup>。本研究应用自拟抗早衰汤联合针刺治疗肝郁肾虚型POI患者。配方中的菟丝子可益髓固精、调经助卵,女贞子、枸杞子可补益肝肾,熟地可平补肝血、滋肾填精,山茱萸、杜仲能补益肝肾、收涩固脱,山药可生津健脾、补肾固精,当归补血通经、调理冲任,联合白芍共获养血平肝、缓中止痛之效,香附、川芎可行气开郁、行气活血,路路通能活络通经,茯苓可燥湿利水,柴胡能调达肝郁,路路通、茯苓、柴胡三者合用增强疏肝行气解郁之功,甘草可补虚调和诸药,全方共奏补肾活血、疏肝解郁及调经止痛之功<sup>[13-14]</sup>。针刺穴位选用百会穴、本神穴、神庭穴,发挥益气安神、定志之效,配合太冲穴,可疏肝解郁;肾俞穴、三阴交穴、太溪穴有调肝补气、培元固肾之功;关元穴、子宫穴、大赫穴可调理冲任、补气益精血;中脘穴、天枢穴、足三里穴有生化气血、调经理气之功;次髎穴补益下焦、活血调经、畅通气机。诸穴合用共奏疏通经脉、补益肝肾及通调气血之效<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者的中医证候积分较治疗前降低,卵巢体积、窦卵泡数、子宫内膜厚度和排卵周期较治疗前改善,且观察组上述指标优于对照组,治疗总有效率高于对照组( $P < 0.05$ ),提示采用自拟抗早衰汤联合针刺和雌孕激素序贯疗法治疗肝郁肾虚型POI患者均有一定效果,且自拟抗早衰汤联合针刺方案的治疗效果更优,能更有效地改善患者中医证候和围绝经期症状,增加子宫内膜厚度,改善卵巢功能,原因可能是自拟抗早衰汤联合针刺治疗可协同发挥疏肝、补肾、调和气血的作用,促进卵巢储备功能恢复,增强治疗效果。

FSH、LH、AMH是评估卵巢储备功能的重要血清学指标。其中,FSH、LH具有促进卵泡生长发育、雌激素分泌及排卵等作用,二者表达水平及比值变化可反映卵巢功能情况;AMH通过抑制LH受体及黄体酮的合成途径来延缓颗粒细胞的凋亡进度,发挥调节卵子发育过程的作用,且与窦卵泡数量呈正相

关<sup>[17-18]</sup>。雌二醇可促进女性性器官及第二性征发育,影响排卵和卵泡的发育,调节体内激素分泌水平,雌激素缺乏可导致卵巢排卵能力下降。研究显示,TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$ 干扰素的表达上调可诱导黄体细胞抗原表达,破坏卵泡与颗粒细胞,导致卵巢储备功能异常,从而抑制排卵<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者血清雌二醇、AMH水平较治疗前升高,FSH、LH、TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$ 干扰素水平较治疗前降低,且观察组上述指标优于对照组( $P < 0.05$ ),提示采用自拟抗早衰汤联合针刺治疗肝郁肾虚型POI,能调节患者机体内激素水平,改善卵巢功能,抑制炎症反应。现代药理学表明,菟丝子、山茱萸可调节激素的合成与分泌,加速卵泡发育成熟,增加子宫内膜蛋白和脂类含量,改善卵巢储备功能和子宫内膜厚度<sup>[20-21]</sup>;白芍苷能促进造血干细胞增殖,增强骨髓造血能力,还具有调节免疫功能、抑制炎症反应的作用<sup>[22]</sup>。现代解剖学研究显示,多种穴位与其对应部位受相同神经节段支配,针刺穴位能有效地刺激交感神经和调节神经内分泌系统,从而改善生殖功能障碍<sup>[23]</sup>。针刺天枢穴可改善卵巢血液循环,同时调节颗粒细胞的新陈代谢,从而改善卵巢功能<sup>[24]</sup>;针刺次髎穴可通过促进中枢内啡肽的产生和分泌,来调节下丘脑-垂体-性腺轴的功能,从而下调血清FSH、LH水平<sup>[25]</sup>。此外,两组患者治疗期间不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示采用自拟抗早衰汤联合针刺治疗肝郁肾虚型POI患者是安全的。

综上所述,自拟抗早衰汤联合针刺治疗肝郁肾虚型POI患者疗效确切,能改善临床症状,增加子宫内膜厚度,提高卵巢功能,调节性激素水平,抑制炎症反应,效果优于雌孕激素序贯治疗,且具有较好的安全性。

## 参 考 文 献

- [1] Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al. Autoimmune diseases in patients with premature ovarian insufficiency-our current state of knowledge[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2594.
- [2] Armeni E, Paschou SA, Goulis DG, et al. Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2021, 35(6):101561.

- [3] 孙红燕,孙 莉,施巨芳,等.从瘀热辨证治疗早发性卵巢功能不全疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2022,31(2):174-178,197.
- [4] 汤海霞,周 丽,陈晓玲,等.补肾活血汤联合芬吗通治疗早发性卵巢功能不全(肾虚血瘀型)的疗效及作用机制[J].中药材,2021,44(12):2955-2959.
- [5] 杨 兴,王蒙娜,王旭初,等.针刺和穴位埋线联合拮抗剂固定方案对卵巢储备功能减退患者颗粒细胞凋亡及IVF-ET结局的影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(12):2704-2709.
- [6] 陈子江,田秦杰,乔 杰,等.早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2017,52(9):577-581.
- [7] 谈 勇.中医妇科学[M].10版.北京:中国中医药出版社,2016:130-134.
- [8] 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,2002:364-365.
- [9] Ishizuka B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI) [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021,12:626924.
- [10] Silvén H, Savukoski SM, Pesonen P, et al. Incidence and familial risk of premature ovarian insufficiency in the Finnish female population[J]. Hum Reprod,2022,37(5):1030-1036.
- [11] Dragojevi DS, Vasiljevi M, Jovanovi A, et al. Premature ovarian insufficiency-novel hormonal approaches in optimizing fertility[J]. Gynecol Endocrinol,2020,36(2):162-165.
- [12] 付文静,韩凤娟,徐佳越,等.调和营卫法治疗早发性卵巢功能不全的临床研究[J].中医药信息,2021,38(4):63-66.
- [13] 周珈夷,王 昕.补肾疏肝法治疗肝郁肾虚证早发性卵巢功能不全的临床观察[J].中医药信息,2022,39(12):56-61.
- [14] 王伊伊,石学慧.补肾活血方联合针灸对早发性卵巢功能不全患者临床疗效的影响[J].中国医药科学,2021,11(9):5-8,14.
- [15] 王琳琳,项云改,谭 丽,等.基于“阴阳消长转化”理论分期针灸法治疗早发性卵巢功能不全临床观察[J].中国针灸,2021,41(7):742-746.
- [16] 陈 咏,修银玲,王艺杰,等.清热化瘀法联合针刺对早发性卵巢功能不全患者血清性激素、抗苗勒管激素和窦卵泡计数及 miR-21、mRNA 表达水平影响[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(10):11-14.
- [17] Bosch E, Alviggi C, Lispi M, et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction[J]. Hum Reprod,2021,36(6):1469-1480.
- [18] Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. AMH and its clinical implications [J]. J Obstet Gynaecol India, 2020,70(5):337-341.
- [19] Wei JJ, Liang Y, Jiang NB, et al. IFN- $\gamma$  differential expression in the hypothalamus-pituitary-ovary axis of thyroidectomized rats[J]. BMC Endocr Disord,2022,22(1):317.
- [20] 连彩艳,王晓艳,张书琦,等.基于网络药理学的菟丝子主要活性成分作用机制研究[J].中医学报,2020,35(6):1278-1287.
- [21] Lee JH, Austin JR, Burdette JE, et al. Secoiridoids from dogwood (*Cornus officinalis*) potentiate progesterone signaling[J]. J Nat Prod (Gorakhpur), 2021,84(9):2612-2616.
- [22] Zhang LL, Wei W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony [J]. Pharmacol Ther,2020,207:107452.
- [23] 陈紫悦.电针激活迷走神经-肾上腺轴的神解剖学基础[J].中国疼痛医学杂志,2022,28(4):241-243.
- [24] Wang HF, Chen L, Xie Y, et al. Electroacupuncture facilitates M2 macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response [J]. Biomed Pharmacother, 2021,140:111655.
- [25] Ding LLQ, Hu SF, He XW, et al. Acupuncture combined with moxibustion promote the recovery of spinal cord injury in correlation with Shh/Gli-1 signaling pathway [J]. J Spinal Cord Med,2022,45(1):106-116.

(收稿日期:2023-05-11 修回日期:2023-07-14)