

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.06.003

龟鹿二仙汤联合激素治疗肾虚血瘀型卵巢早衰 临床研究^{*}

陈莉莉 陈晓勇 陈瑾 王慧民[△]

江西省妇幼保健院中医科(江西省中西医结合女性生殖重点研究室),南昌 330006

摘要 **目的** 探究龟鹿二仙汤联合西药常规激素治疗对肾虚血瘀型卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)患者中医证候积分及性激素水平的影响。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月本院收治的肾虚血瘀型 POF 患者 61 例作为研究对象,根据随机数字表法分为治疗组和对照组。32 例治疗组患者予以龟鹿二仙汤加减联合西药常规激素治疗,29 例对照组患者予以西药常规激素治疗。比较 2 组患者治疗前后中医证候积分及血清卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)水平。**结果** 治疗后,治疗组各项中医证候积分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗组 FSH、LH 水平明显低于对照组($P < 0.05$),治疗组 E₂ 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 龟鹿二仙汤联合西药常规激素治疗能够缓解肾虚血瘀型 POF 患者临床症状,有效调节患者性激素水平。

关键词 卵巢早衰;龟鹿二仙汤;激素替代疗法;肾虚血瘀型

中图分类号 R271.9;R711.75 **文献标志码** A

Clinical Study on Guilu Erxian Decoction Combined with Hormones in the Treatment of Premature Ovarian Failure with Kidney Deficiency and Blood Stasis Type^{*}

CHEN Lili, CHEN Xiaoyong, CHEN Jin, WANG Huimin[△]

Department of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi Maternal and Child Health Hospital (Jiangxi Provincial Key Research Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Female Reproduction), Nanchang 330006, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of Guilu Erxian decoction combined with conventional Western medicine hormone therapy on traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and sex hormone levels in premature ovarian failure (POF) patients with kidney deficiency and blood stasis type. **Methods** Sixty-one POF patients with kidney deficiency and blood stasis type admitted to our hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the research subjects, and were randomly divided into treatment group and control group according to the random number table method. Thirty-two patients in the treatment group were treated with modified Guilu Erxian decoction combined with conventional Western medicine hormone therapy, while 29 patients in the control group were treated with conventional Western medicine hormone therapy. The TCM syndrome scores and serum levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol (E₂) between two groups of patients were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the scores of various TCM syndromes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of FSH and LH in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the E₂

^{*} 江西省中医药科研项目 (No. 2019A225); 2022 年全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (No. 国中医药人教函[2022]75 号)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: yin97@163.com

levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guilu Erxian decoction combined with conventional Western medicine hormone therapy could alleviate the clinical symptoms of POF patients with kidney deficiency and blood stasis, and effectively regulate the patient's sex hormone levels.

Key words premature ovarian failure; Guilu Erxian decoction; hormone replacement therapy; kidney deficiency and blood stasis type

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是指 40 岁以下女性因排卵和分泌激素功能障碍而引起的常见卵巢功能衰竭性疾病, 以不孕、月经失调、性欲减退等症状为主要表现^[1-2]。目前西医临床上治疗 POF 多采用激素替代疗法, 患者通过定期补充雌孕激素, 以调节患者体内的雌激素水平, 虽然使用激素治疗可以保持正常的月经周期, 见效快, 但长期服用激素可能会增加神经退行性疾病、血栓形成、乳腺癌等疾病的发生风险, 临床应用有一定受限^[3]。《傅青主女科》言“经本于肾”“经水出诸肾”, 中医学认为肾为元气之本, 精藏于内, 人体依靠肾气的储存和施泄, 促进月经的化生。肾虚则精气不足, 无以生血, 冲任失养, 胞脉空虚, 血海不盈, 则出现月经失调、闭经等症^[4]。基于此, 本研究探讨龟鹿二仙汤联合西药常规激素治疗对肾虚血瘀型 POF 患者中医证候积分及性激素水平的影响, 望为临床提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月本院收治的肾虚血瘀型 POF 患者 61 例作为研究对象, 根据随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 32 例, 年龄 (34.28 ± 4.16) 岁, 年龄范围为 20~40 岁; 文化程度在高中以下的有 15 人, 在高中及高中以上的有 17 人; 病程 (7.19 ± 1.98) 年, 病程范围为 5~10 年; 孕次 (1.43 ± 0.38) 次, 孕次范围为 1~4 次。对照组 29 例, 年龄 (35.05 ± 4.29) 岁, 年龄范围为 20~40 岁; 文化程度在高中以下的有 13 人, 在高中及高中以上的有 16 人; 病程 (7.26 ± 2.03) 年, 病程范围为 5~10 年; 孕次 (1.39 ± 0.32) 次, 孕次范围为 1~4 次。2 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

POF 西医诊断标准^[5]: 患者年龄 40 岁以内; 停经 6 个月及以上; 血清卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) > 40 IU/L 和雌激素水平降低; 伴有不同程度的围绝经期症状。

肾虚血瘀型中医辨证标准^[6]: 主症为月经过少或

长期闭经, 腰膝酸软, 心烦易怒; 次症为阴道干涩, 失眠多梦, 两目昏花, 久不孕育; 舌脉为舌质红苔少, 脉细或弦。具备以上主症 2 项, 兼备次症 2 项, 结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准: 符合 POF 的西医诊断标准和肾虚血瘀型中医辨证标准; 年龄 20~40 岁; 甲状腺功能、血压、肝功能正常; 在治疗前至少 15 d 内没有使用其他药物治疗, 未参加其他临床研究者; 患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准: 其他病因引起的卵巢疾病; 生殖系统发育异常、炎症和器质性病变; 近 3 个月内接受激素治疗; 合并有其他严重疾病或精神疾病。

1.4 治疗方法

对照组患者给予常规激素疗法, 雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装 (商品名芬吗通, Abbott Healthcare Products B.V, 进口药品注册证号 H20150346) 口服, 前 14 d, 每日服用 1 片雌二醇片 (含雌二醇 1 mg); 后 14 d, 每日服用 1 片雌二醇地屈孕酮片 (含雌二醇 1 mg 和地屈孕酮 10 mg)。每 28 d 为 1 个疗程, 结束后开始后续疗程, 连续治疗 3 个月。

治疗组在对照组治疗基础上给予龟鹿二仙汤内服, 方药组成为龟甲胶 10 g (烊化)、鹿角胶 3 g (烊化)、太子参 15 g、枸杞子 15 g、菟丝子 15 g、生地黄 15 g、山茱萸 10 g、淮山药 10 g、当归 10 g、紫河车 10 g、女贞子 10 g、桑椹 10 g。自月经来的第 5 d 起服用, 随患者月经周期及临床证候调整用药: 行经期, 加香附、延胡索等药物; 排卵阶段, 增加丹参、泽兰等药; 月经后期, 补充滋阴补血药物; 经前期, 加香附、玫瑰花等药物; 若患者偏于肾阳虚, 加仙茅、淫羊藿 (又名仙灵脾)、川续断等药物; 若患者偏于肾阴虚, 则加白芍、女贞子、墨旱莲、桑椹等药物。上述药物, 水煎内服, 每日 1 剂, 分早晚服用, 1 个月经周期连续服用 20 d, 连续治疗 3 个月。

1.5 观察指标

比较 2 组患者治疗前后中医证候积分。根据月经过少或长期闭经、腰膝酸软以及心烦易怒的无、轻、

中、重度分别计为 0、3、6、9 分。根据阴道干涩、失眠多梦、两目昏花、久不孕育的无、轻、中、重度分别计为 0、2、4、6 分。

比较 2 组患者治疗前后性激素水平。治疗前,月经来潮者自月经来的第 3 天,月经未来者于来院就诊的上午 9 点,保持空腹抽取静脉血 2 mL,检测血清 FSH、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)水平。治疗 3 个月后,按上述方法重新抽取静脉血进行检测。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用成组 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候积分比较

治疗前,2 组患者各项中医证候积分比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,2 组患者各项中医证候积分均显著降低(*P* < 0.05),且治疗组明显低于对照组(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 雌激素水平比较

治疗前,2 组患者 FSH、LH、E₂ 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,2 组患者 FSH、LH 水平均显著降低(*P* < 0.05),且治疗组明显低于对照组(*P* < 0.05);2 组患者 E₂ 水平均较治疗前显著升高(*P* < 0.05),且治疗组明显高于对照组(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 2 组患者中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

分组	时间	月经过少或 长期闭经	腰膝酸软	心烦易怒	阴道干涩	失眠多梦	两目昏花	久不孕育
对照组 (<i>n</i> = 29)	治疗前	6.73 ± 1.81	7.52 ± 0.63	6.39 ± 1.38	4.78 ± 0.51	4.96 ± 0.35	4.83 ± 1.35	4.48 ± 1.09
	治疗后	4.64 ± 1.97*	6.72 ± 0.98*	4.57 ± 1.19*	3.94 ± 0.76*	2.97 ± 0.98*	2.86 ± 0.46*	2.87 ± 0.52*
治疗组 (<i>n</i> = 32)	治疗前	6.36 ± 1.75	7.64 ± 0.47	6.75 ± 1.36	4.84 ± 0.42	4.82 ± 0.54	4.29 ± 1.21	4.31 ± 1.14
	治疗后	2.42 ± 1.09* [△]	3.56 ± 0.23* [△]	2.78 ± 1.14* [△]	2.45 ± 0.12* [△]	1.37 ± 0.43* [△]	1.68 ± 0.39* [△]	1.39 ± 0.43* [△]

与同组治疗前相比* *P* < 0.05,与对照组相比[△] *P* < 0.05

表 2 2 组患者雌激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	时间	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	E ₂ (poml/L)
对照组 (<i>n</i> = 29)	治疗前	49.21 ± 7.36	44.86 ± 5.72	45.69 ± 7.49
	治疗后	34.23 ± 5.67*	29.31 ± 4.29*	56.82 ± 7.83*
治疗组 (<i>n</i> = 32)	治疗前	48.74 ± 7.47	45.18 ± 5.83	43.56 ± 7.31
	治疗后	18.62 ± 5.71* [△]	21.52 ± 4.38* [△]	67.25 ± 7.19* [△]

与同组治疗前相比* *P* < 0.05,与对照组相比[△] *P* < 0.05

3 讨论

根据本病临床表现,POF 可归于中医学“不孕”“血枯”“经水早断”“闭经”等范畴。中医学认为,肾藏精,主生殖,与生长发育及衰老相关;肾精血之充盈是月经来潮的根本,若肾精过度消耗或不足,精血匮乏,冲任失养,天癸耗竭,血海不足,胞宫空虚,无血可下,则可出现月经失常、闭经等症。本病病机关键在于肾精亏虚,治疗关键在于填精活血、滋肾养血^[7-8]。

本研究结果显示,治疗后 2 组患者中医证候积分均较治疗前降低且治疗组显著低于对照组;提示龟鹿二仙汤联合西药常规激素治疗能够缓解肾虚血瘀型 POF 患者的临床症状。龟鹿二仙汤以龟甲胶、鹿角胶

共为君药,其中龟甲胶甘咸而寒,长于填精补髓、滋阴养血;而鹿角胶甘咸而温,善于温肾壮阳、益精补血。龟属阴,鹿属阳,龟性寒,鹿性温,一阴一阳,一寒一温,阴阳双补。配伍太子参可补气益血,和脾胃之中气,以增强生气血之源。枸杞子益肝肾、补精血,以助龟鹿功效。菟丝子甘补辛润,平补阴阳并兼固涩,善补阳益阴,配龟鹿服用可调补阴阳。生地黄为臣药,作为一种清热凉血药,善养阴生津、滋阴补肾,配合龟甲胶可增强其滋阴养血作用。山茱萸、淮山药、当归、紫河车、女贞子、桑椹为佐药;山茱萸与枸杞子、太子参共用可调补肝肾、补气养阴;淮山药可补中益气,补气生血,搭配女贞子可健脾生血;当归与太子参合用可补气血而固脱,用参补气血,祛邪而不伤正。在月

经后期配以白芍为使,补血之中又助气之运行;紫河车益气养血,龟甲胶滋阴潜阳,两者合用有补益肝肾、滋阴降火之功效。在排卵阶段加上丹参、赤芍、桃仁、泽兰等活血通络药为使药,顺利转化患者体内阴阳。在月经前期,以香附、郁金、玫瑰花等为使药,辅以调和肝气,促进月经周期的顺利演变。在月经期,加以香附、延胡索等理气调血药物为使药,促进经血的顺利排泄^[9]。

本研究结果显示,治疗后 2 组患者血清 FSH、LH 水平均较治疗前降低且治疗组显著低于对照组, E₂ 水平均较治疗前升高且治疗组显著高于对照组;说明龟鹿二仙汤联合西药常规激素治疗可有效调节肾虚血瘀型 POF 患者的性激素水平。考虑其原因可能为,一方面芬吗通作为一种含有雌二醇片和雌二醇地屈孕酮片的复合药剂,其中的雌二醇和女性体内存在的雌二醇高度相似,能够在一定程度上调节自身体内的雌激素水平,促进卵巢功能的恢复;地屈孕酮可促进子宫形成完全的分泌内膜,从而促进雌激素的分泌。另一方面龟鹿二仙汤以补肾活血调经为基本原则,汤中使用菟丝子和紫河车以补肾填精,从而提高患者的雌激素水平;汤中二仙之一的仙茅能够温肾壮阳,而仙灵脾即淫羊藿则可补肾助阳,二仙合用可大幅度提高其温肾助阳的功效;山茱萸等补益肝肾中药均有补肾功效,而补肾类中药有雌激素样作用,不仅可以改善雌激素的分泌,也可以调节内分泌水平。

综上所述,龟鹿二仙汤联合西药常规激素治疗能够缓解肾虚血瘀型 POF 患者临床症状,有效调节患者

性激素水平。

参 考 文 献

- [1] 周倩,卢永超. 卵巢早衰的治疗新进展[J]. 中国医药导刊,2023,25(1):35-38.
- [2] 黄燕靖,张明敏,周凡茹,等. 早发性卵巢功能不全致病因素及机制研究进展[J]. 中西医结合研究,2022,14(1):48-51,55.
- [3] Yuk JS, Kim M. Incidence and prevalence of primary ovarian insufficiency in South Korea: a population-based study[J]. Arch Gynecol Obstet,2021,304(3):823-831.
- [4] 孙美娜,韩延华. 韩延华教授治疗肾虚血瘀型卵巢早衰经验总结[J]. 中国医药导报,2020,17(1):142-145.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2014:2592-2593.
- [6] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:62.
- [7] 赵小迎,谢一红,郑胡忠,等. 补肾调经膏方治疗肾虚型卵巢早衰的疗效及对性激素及免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):192-196.
- [8] 王岩岩,刘媛媛,杜马,等. 补肾活血方治疗卵巢早衰的疗效及对患者免疫调节的影响[J]. 世界中医药,2021,16(9):1468-1471.
- [9] 陈体辉,贾维宁,钟雪梅,等. 中药分期疗法治疗卵巢早衰疗效及对患者中医症候和血清 FSH、LH、E₂ 水平的影响[J]. 四川中医,2021,39(5):155-159.

(收稿日期:2023-08-25)

• 科技人物 •

仝小林 长期致力于中医药传承与创新研究,在现代中医诊疗体系、方药量效学科的构建以及新冠肺炎疫情防控等方面做出了扎实而卓越的贡献。

在 2020 年武汉抗击新冠疫情工作中担任中央指导组专家、国家中医药管理局医疗救治专家组共同组长、国务院中医药专班临床救治组组长、国务院联防联控机制外事组中国红十字会中医专家组组长。在武汉抗疫第一线连续工作 64 天,奔波于发热门诊、重症监护室、社区隔离点、方舱医院等地,救治患者总结经验,提出了“寒湿疫”理论指导疫情防控。让中医药真正全面、全程地介入了此次新冠肺炎疫情的防控,有力地保障人民健康。他还将防控重心前移、下沉至社区,探索建立了“中医通治方+社区+互联网”为框架的“武昌模式”。