

坤泰胶囊联合口服避孕药治疗卵巢早衰的临床疗效观察

邓清华, 李仁河, 邓伟雄, 林还珠, 李 苗, 邱媛媛 (广东医科大学附属第二医院妇产科, 广东湛江 524003)

摘要: **目的** 观察中药(坤泰胶囊)联合口服避孕药对卵巢早衰患者的临床改善情况的影响, 为临床用药安全提供依据。**方法** 选取2016年5月至2017年5月在我院妇科接受诊治并确诊为卵巢早衰患者100例, 随机分为联合组及对照组, 分别予坤泰胶囊联合口服避孕药优思明和单用优思明治疗。观察两组患者月经相关症状改善情况、改良Kupperman症状评分, 并检测生化指标如血清促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。同时, 彩超检查治疗前后卵巢阴道: 卵巢最大平面的平均卵巢直径(MOD)、计算阻力指数(RI)、卵巢动脉收缩期峰值流速(PSV)、窦卵泡个数(AFC)和搏动指数(PI)。**结果** 治疗后, 两组患者Kupperman评分均较治疗前显著下降, 且联合组下降更明显($P<0.01$); 联合组FSH、LH、TC、TG及HDL-C明显降低, E2、LDL-C明显升高, 且改善程度显著优于对照组($P<0.01$ 或 0.05)。对照组治疗后AFC和PSV与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$); 联合组治疗后MOD、AFC和PSV均较治疗前有所增加, PI和RI则较治疗前有所降低($P<0.01$), 且联合组改善程度明显优于对照组($P<0.01$)。联合组患者的临床疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($H_c=8.768$, $P<0.01$)。**结论** 坤泰胶囊联合口服避孕药对卵巢早衰患者卵巢储备各功能异常和脂质代谢紊乱等症状以及卵巢局部微循环有良好的改善作用, 疗效显著, 并能预防并发症。

关键词: 卵巢早衰; 坤泰胶囊; 口服避孕药; 临床研究

中图分类号: R 271.9

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)05-0545-04

Clinical efficacy of the combination of Kuntai capsule and oral contraceptives in the treatment of premature ovarian failure

Deng Qing-hua, LI Ren-he, Deng Wei-xiong, LIN Huan-zhu, LI Miao, DI Yuan-yuan (Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of the traditional Chinese medicine (Kuntai capsule) combined with oral contraceptives on clinical improvement of the patients with premature ovarian failure to provide a good basis for the clinical medication. **Methods** 100 patients that received the treatment and were diagnosed with premature ovarian failure in the Department of Gynaecology of our hospital from May 2016 to May 2017 were randomly divided into Combination Group and Control Group, receiving the treatment with Kuntai capsule combined with oral contraceptives (Yasmin) and single medication of Yasmin, respectively. The two groups were observed in terms of the menstrual symptoms and improved Kupperman symptom scores, and their biochemical indices were detected, including serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2) and total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level. Also, the color doppler ultrasonography was used to examine ovarian and vagina before and after treatment: mean ovarian diameter (MOD), resistance index (RI), peak systolic velocity (PSV), the number of antral follicles (AFC) and pulsation index (PI). **Results** After the treatment, both groups had their Kupperman score significantly decreased compared with before the treatment, and the Combination Group showed a more significant decrease ($P<0.01$); The Combination Group had the FSH, LH, TC, TG and HDL-C significantly decreased, E2 and LDL-C significantly increased and the improvement more significant than the Control Group ($P<0.01$ or 0.05). There was statistical difference in the AFC and PSV of the Control Group before and after treatment ($P<0.01$). The Combination Group had increased MOD, AFC and PSV and decreased PI and RI compared with those before treatment ($P<0.01$), and the Combination Group had its improvement superior to the Control Group ($P<0.01$). The clinical efficacy of the Combination Group was significantly superior to the Control Group, and the difference was statistically significant ($H_c=8.768$, $P<0.01$).

收稿日期: 2017-05-27; 修订日期: 2017-09-12

作者简介: 邓清华(1981-), 女, 本科, 主治医师。

Conclusion Kuntai capsule combined with oral contraceptives is effective to improve ovarian reserve function, lipid metabolism disorders and other symptoms as well as ovarian local microcirculation of the patients with premature ovarian failure, and can prevent complications.

Key words: premature ovarian failure; Kuntai capsule; oral contraceptives; clinical research

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)是由多种因素所致的卵巢功能衰竭性疾病,发病率呈逐年上升趋势,且趋于年轻化,严重影响了女性的生活质量。迄今为止,卵巢早衰的病因尚未明确,可能与遗传、免疫、先天性酶缺乏、感染、环境、医源性等因素相关^[1-2],这种不确定性导致卵巢早衰的治疗极其困难。目前,临床上最常用的治疗方法是人工周期的性激素替代疗法,可有效缓解或治疗患者围绝经期的各种症状,并预防相关并发症。但是该方法存在较大的副作用,长期激素替代治疗的安全性及可接受性仍有争议,而且也无法从根本上保护或恢复卵巢的功能^[3]。研究证实,中药对卵巢早衰有良好的治疗与调节作用,且无激素的副作用,又可有效改善低雌激素水平引起的各种症状及并发症,但中药治疗起效慢、疗程长^[4]。本研究应用中成药坤泰胶囊联合口服避孕药治疗卵巢早衰取得了较好的效果,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年5月至2017年5月在我院妇科接受诊治并确诊为卵巢早衰患者100例,随机分为联合组和对照组,每组50例。联合组患者年龄20~40岁,平均(34.5±3.8)岁;病程0.5~4.2 a,平均(2.2±1.1)个月。对照组患者年龄21~40岁,平均(33.4±5.2)岁;病程0.6~4.1 a,平均(2.3±1.0)个月。两组的年龄及病程等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断、纳入与排除标准

诊断标准参照《妇产科学(第8版)》、《实用妇科内分泌学(第2版)》和《妇产科内分泌治疗学(第2版)》,并结合临床实际拟定:年龄16~40岁;无外因导致月经后期、过少、稀发或闭经等超过3个月以上或闭经6个月,伴或不伴潮热出汗、记忆力减退、情绪改变、生殖器萎缩等围绝经期症状;血清卵泡刺激素FSH >40 mIU/mL伴或不伴有促卵泡生成素(FSH)/黄体生成素(LH) >2 ,或(和)伴有雌二醇(E2) <55 pmol/L;经阴道彩色多普勒超声显示卵巢血流少,双侧较小,卵泡数少或无卵泡。纳入标准:符合上述诊断标准;既往月经规律,且近3个月未服用激素

者;获知情并愿意参加研究,同时签署知情同意书者。排除标准:有严重生殖器质性病变,与性激素有关的恶性肿瘤及有家族病史,合并有严重原发性疾病、精神疾病患者以及对研究药物或多种其他药物过敏者。

1.3 方法

两组患者均接受常规的治疗。对照组患者在此基础上接受优思明(屈螺酮炔雌醇片,拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字J20130120)治疗,1片/次,1次/d,连用21 d,停药7 d后继续同前用药,连续服用3个月。联合组患者在常规和优思明治疗的基础上加用坤泰胶囊(贵阳新天药业股份有限公司,国药准字Z20000083)治疗,4粒/次,3次/d,于饭后30 min口服,持续治疗3个月。停药后若出现月经来潮,于行经第5天开始重复使用;若未出现月经来潮,则在停药后7 d继续依从上述用药方案服用1个周期。

1.4 观察指标

观察两组疗效。显效:停药后连续3个月的月经来潮正常,临床症状及体征显著改善;有效:停药后出现月经来潮,但经量较少,临床症状及体征有明显改善;无效:停药后临床体征及症状未出现任何改变^[5]。应用改良Kupperman症状评分评估治疗前后月经相关症状^[6]:根据症状严重程度分别分为轻、中、重度,症状积分分别为 <15 、 $15\sim35$ 及 >35 分。试剂盒检测治疗前后血清FSH、促黄体激素LH、E2及总胆固醇TC、甘油三酯TG、高密度脂蛋白(HDL-C)及低密度脂蛋白(LDL-C)水平。治疗前后卵巢阴道彩超检查:卵巢最大平面的平均卵巢直径(MOD)、计算阻力指数(RI)、卵巢动脉收缩期峰值流速(PSV)、窦卵泡个数(AFC)和搏动指数(PI)。

1.5 统计学处理

应用SPSS19.0软件进行统计学分析。计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

联合组患者的临床疗效明显优于对照组,差异

有统计学意义($P<0.01$)。

表1 两组患者临床疗效的比较 例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
对照组	50	33(66.0)	6(12.0)	11(22.0)	39(78.0)
联合组	50	45(90.0)	3(6.0)	2(4.0)	48(96.0)

与对照组比较, $H_c=8.768$, $P<0.01$ 。

2.2 两组改良Kupperman症状评分的比较

治疗后两组患者Kupperman评分均较治疗前显著下降, 且联合组下降更明显, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表2 两组改良Kupperman症状评分的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	50	28.01±6.16	20.42±3.35 ^a
联合组	50	27.92±5.89	14.34±2.78 ^{ab}

同组治疗前后比较: ^a $P<0.01$; 治疗后两组比较: ^b $P<0.01$ 。

表3 两组血清激素水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>		FSH(U/L)	LH(U/L)	E2(pmol/L)
对照组	50	治疗前	50.97±6.89	37.77±4.43	48.98±5.55
		治疗后	32.01±4.53 ^a	26.64±3.85 ^a	88.67±18.98 ^a
联合组	50	治疗前	51.21±7.03	38.05±4.52	49.02±6.12
		治疗后	22.97±3.94 ^{ab}	20.56±3.33 ^{ab}	178.54±24.65 ^{ab}

同组治疗前后比较: ^a $P<0.01$; 治疗后两组比较: ^b $P<0.01$ 。

表4 两组血脂水平的比较 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>		TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	50	治疗前	4.76±0.54	2.90±0.39	1.48±0.22	3.15±0.34
		治疗后	4.41±0.48 ^a	2.55±0.32 ^a	1.53±0.11	2.96±0.51 ^b
联合组	50	治疗前	4.56±0.45	2.76±0.73	1.46±0.24	3.14±0.56
		治疗后	3.68±0.44 ^{ac}	1.75±0.15 ^{ac}	1.98±0.19 ^{ac}	2.32±0.21 ^{ac}

同组治疗前比较: ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$; 治疗后两组比较: ^c $P<0.01$ 。

表5 卵巢阴道彩超检查结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>		MOD(mm)	AFC(n)	PSV(cm/s)	PI	RI
对照组	50	治疗前	17.33±3.12	0.69±0.37	10.41±2.26	1.85±0.41	0.92±0.25
		治疗后	18.07±3.48	1.38±0.47 ^a	12.62±3.01 ^a	1.75±0.56	0.84±0.23
联合组	50	治疗前	17.58±3.33	0.71±0.33	10.46±2.68	1.89±0.48	0.94±0.18
		治疗后	22.66±4.15 ^{ab}	2.22±0.88 ^{ab}	15.02±3.64 ^{ab}	1.38±0.29 ^{ab}	0.58±0.11 ^{ab}

同组治疗前后比较: ^a $P<0.01$; 治疗后两组比较: ^b $P<0.01$ 。

3 讨论

POF可使患者雌激素分泌能力下降, 引起脂质代谢紊乱, 导致高脂血症等^[7], 降低女性的生活质量, 严重者甚至导致患者丧失生育能力, 严重威胁

2.3 两组血清激素水平的比较

联合组FSH、LH明显降低, E2明显升高, 且改善程度明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 两组血脂水平的比较

治疗后, 联合组患者血脂水平较治疗前明显改善, TC、TG及HDL-C明显降低, LDL-C明显升高, 且改善程度优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 0.05)。

2.5 两组卵巢阴道彩超检查结果的比较

对照组治疗后AFC和PSV与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$); 联合组治疗后MOD、AFC和PSV均较治疗前有所增加, PI和RI则较治疗前降低($P<0.01$), 且联合组改善程度明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。

女性生殖健康和社会稳定。目前治疗POF方法主要以激素替代治疗、助孕治疗、中医治疗^[8]、免疫治疗以及心理治疗为主, 但其治疗方法各有缺陷, 患者依从性也较差^[9]。其中, 激素替代治疗为首要方

法, 该法能诱导人工月经, 见效快, 预防多种并发症如阴道萎缩和骨质疏松, 但是停药后易复发, 并可能增加子宫内膜癌的危险。

以往研究表明, 口服避孕药屈螺酮炔雌醇片中含的小剂量雌激素能促进子宫、卵泡发育和激素分泌, 刺激下丘脑垂体分泌LH, 快速改善围绝经期症状, 促进子宫内膜增厚, 预防子宫萎缩, 短期疗效较好, 但对患者卵巢功能及停药后症状并无明显改善作用, 而且长期用药则易出现多种不良反应如胃肠道反应、头痛等, 增加乳腺癌、子宫内膜癌的风险^[10]。因此, 仍然需要进一步寻找有效的治疗方法, 而临床实践证明联合用药可通过降低药物的用药剂量而减少其毒副作用。

POF的中医辨证多属肾气不足、气血虚弱、阴虚内热证等范围。坤泰胶囊由《伤寒论》中名方黄连阿胶汤而来, 由熟地黄、黄连、白芍、阿胶、黄芩、茯苓六味中药组成, 具有滋阴降火、滋肾养肝、调节阴阳、养心安神等功效, 主要用于治疗更年期综合征阴虚火旺证。其中成份熟地黄养血滋阴、补精益髓为君药; 黄连清热燥湿、泻火解毒, 白芍养血敛阴、柔肝止痛, 阿胶补阴滋血共为臣药; 黄芩清热燥湿, 茯苓健脾宁心共为佐药, 诸药合用起滋阴清热、滋肾养肝、调节阴阳平衡的作用, 用于治疗阴虚火旺、血虚, 心烦不宁、腰膝酸软、月经不调及失眠多梦等症。坤泰胶囊能显著改善POF患者阴道干涩、性交痛及性器官萎缩症状, 降低血清性激素(FSH、LH、E₂)水平以及纠正血脂(TC、TG及LDL-C)水平, 对提高POF患者的生活质量具有积极的意义^[11]。然而, 中药治疗起效慢、疗程长, 易导致患者依从性差而中断治疗, 从而影响临床疗效。因此, 中药联合激素逐渐成为了新一代的治疗方案, 具有增强疗效、减轻毒副作用的作用。本研究结果显示, 坤泰胶囊联合口服避孕药治疗卵巢早衰的总有效率达96.0%, 治疗后患者Kupperman评分明显下降, 这与胡利霞等^[12]研究结果相似, 提示坤泰胶囊联合口服避孕药可有效改善卵巢早衰的临床症状。

POF患者常伴有卵巢储备功能异常和脂质代谢紊乱。FSH水平和FSH/LH是评估卵巢储备功能状态的最重要指标, 可用于预测卵巢反应性的高低和妊娠的好坏^[13]。TC、TG、LDL-C及HDL-C则是评估机体脂质代谢状况最常用的临床指标。本研究结果显示, 治疗后联合组患者激素和血脂水平均较治疗前明显改善, 且改善程度优于对照组。卵巢阴道彩超检查结果显示, 治疗后联合组MOD、AFC和PSV

均有所增加, PI和RI则有所降低, 且改善程度明显优于对照组, 提示坤泰胶囊联合口服避孕药可有效改善卵巢早衰的卵巢储备功能异常和脂质代谢紊乱症状, 对卵巢局部微循环有良好的改善作用, 减缓卵巢萎缩。

综上所述, 坤泰胶囊联合口服避孕药对卵巢早衰具有良好的治疗作用, 能够改善卵巢患者卵巢储备功能异常和脂质代谢紊乱等症状, 并改善卵巢局部微循环, 预防并发症。

参考文献:

- [1] 洪秀仪, 黄金平, 吴于娜, 等. 100例卵巢早衰的影响因素分析[J]. 广东医学院学报, 2013, 31(5): 567-568.
- [2] He M, Shu J, Huang X, et al. Association between estrogen receptor gene (ESR1) PvuII (T/C) and XbaI (A/G) polymorphisms and premature ovarian failure risk: evidence from a meta-analysis[J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32(2): 297-304.
- [3] 周瑞秀, 刘相云. 激素替代人工周期中药疗法治疗卵巢早衰的临床研究[J]. 中外医疗, 2015, 34(27): 20-22.
- [4] 阮凡, 石吟, 李丽洁. 中药补肾养血方联合激素替代法对卵巢早衰患者性激素水平及症状评分的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(12): 118-120, 123.
- [5] 黄晓桃, 梁少荣, 何丹娟. 中西医结合治疗卵巢早衰的临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 12(3): 29-31.
- [6] 肖风华, 曹征, 丁丰华, 等. 性激素替代疗法对围绝经期综合征基础FSH、FSH/LH、窦状卵泡数量及改良Kupperman评分的影响[J]. 中国生育健康杂志, 2015, 26(1): 57-58, 77.
- [7] 张莉, 施艳秋. 卵巢早衰的中医病因病机及治疗进展[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(9): 540-542.
- [8] 洪丽华. 中西医结合治疗卵巢早衰31例临床疗效分析[J]. 中外医学研究, 2015, 33(9): 33-34.
- [9] 李成婷, 许小凤. 中西医治疗卵巢早衰研究进展[J]. 河南中医, 2014, 34(6): 1157-1158.
- [10] 杜文霞. 坤安煎剂与激素替代疗法治疗卵巢早衰的疗效对比[J]. 重庆医学, 2016, 45(17): 2394-2396.
- [11] 王玉洁, 宁琳. 四物合剂联合坤泰胶囊治疗卵巢储备功能下降及卵巢早衰的临床观察[J]. 中国医学创新, 2014, 24(10): 118-119, 120.
- [12] 胡利霞, 涂雪松, 陈玉环, 等. 坤泰胶囊治疗卵巢储备功能低下及卵巢早衰的临床观察[J]. 海峡药学, 2016, 28(2): 211-212.
- [13] Sabatini L, Zosmer A, Hennessy E M, et al. Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age[J]. Reprod Biomed Online, 2008, 17(1): 10-19.