

坤泰胶囊治疗卵巢早衰的研究进展

高 慧¹, 徐文君², 李 杨², 梁 策², 刘玉兰¹, 夏 天^{3*}, 马瑞红³

1. 承德医学院附属医院 中医科, 河北 承德 067000

2. 华北理工大学, 河北 唐山 063000

3. 天津中医药大学第一附属医院 不孕不育科, 天津 300193

摘 要: 卵巢功能的过早衰退给无数患者带来许多与之相关的妇科疾病, 临床上治疗这些疾病的根本在于改善卵巢功能。西医治疗方法无外乎激素替代疗法, 但临床使用会给患者生殖器官带来诸多不良反应, 导致患者的依从性降低。临床研究证实坤泰胶囊能有效调节激素水平, 改善卵巢早衰患者的卵巢功能。主要对坤泰胶囊治疗卵巢早衰的研究进展进行综述。

关键词: 坤泰胶囊; 卵巢早衰; 研究进展; 激素水平

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)08-1309-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.044

Research progress on Kuntai Capsules in treatment of premature ovarian failure

GAO Hui¹, XU Wen-jun², LI Yang², LIANG Ce², LIU Yu-lan¹, XIA Tian³, MA Rui-hong³

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China

2. North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

3. Department of Infertility, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Premature ovarian failure (POF) brings many related gynecological diseases to numerous patients, and it is the root in treatment of these diseases to improve ovarian function. Western medicine generally use the hormone replacement therapy to treat POF, but the clinical use will induce a lot of adverse reactions to the reproductive organs, resulting in the decreased compliance of patients. Clinical trials confirm that Kuntai Capsules could effectively improve the ovarian function of patients with POF. This review will generalize the research progress of Kuntai Capsules in treatment of premature ovarian failure.

Key words: Kuntai Capsules; premature ovarian failure; research progress; hormone level

卵巢早衰(POF)是女性在40岁之前由于卵巢内卵泡耗竭或医源性损伤等原因导致的卵巢功能衰竭的一种妇科内分泌疾病^[1], 表现为低雌激素($E_2 < 25 \text{ pmol/mL}$)、高卵泡刺激素($FSH > 40 \text{ U/L}$)和高黄体生成素($LH > 30 \text{ U/L}$), 性欲减退、淡漠, 生殖器官萎缩等围绝经期症状。POF的病因多且复杂, 发病机制尚不明确^[2-3], 治疗方法上分歧众多, 西医尚无明确统一的治疗方案, 临床上多采用激素替代疗法, 但其副作用明显, 对生殖器官有不良刺激, 长期使用雌激素还会增加子宫内膜癌的风险。中医

认为肾气亏虚为本病的根本病机, 其中以肾阴虚为主; 气血虚弱为本病的重要病机; 冲任失调为本病基本病机; 情绪不舒为本病发生的重要因素^[4-9]。坤泰胶囊由东汉医圣张仲景《伤寒杂病论》中的“黄连阿胶汤”化裁而来, 主要组成为熟地黄、黄连、白芍、黄芩、阿胶、茯苓, 6味中药合用起到滋阴养血、补精益髓、安神除烦、交通心肾、调节阴阳平衡的作用。研究表明坤泰胶囊能治疗卵巢早衰, 且副作用小, 安全性高, 为不适用或不愿用激素补充治疗的妇女提供了一种新的选择。

收稿日期: 2016-06-16

基金项目: 河北省中医药管理局中医药科研计划课题资助项目(2016068); 河北省省级重大医学科研项目(zyzd2013018); 河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(2014571024); 高慧全国名老中医药专家传承工作室建设项目(2015048157)

作者简介: 高 慧, 教授, 博士后, 硕士生导师。E-mail: gaohuibcd@163.com

***通信作者** 夏 天, 博士后, 硕士生导师。E-mail: xiatian76@163.com

1 作用机制

现代药理研究表明,坤泰胶囊能够通过调节内分泌水平,改善卵巢功能,缓解卵巢功能衰退症状。段燕康等^[10]研究发现,坤泰胶囊对老龄雌性大鼠FSH、LH、睾酮(T)有降低作用,对E₂有升高作用;对无卵巢小鼠内源性激素无明显影响,对其子宫有增加质量作用;有效调节更年期雌鼠激素水平、改善围绝经期综合征,但对无卵巢雌鼠内源性激素水平无影响。张绍芬等^[11]研究证实,坤泰胶囊能够有效改善更年期大鼠的卵巢功能,使更年期大鼠子宫湿质量、卵巢黄体计数及纵切面面积增加,具有一定的子宫营养作用,但对子宫内膜无明显局部刺激作用。

2 在不同原因所致卵巢早衰中的应用

引起卵巢早衰的原因有很多,可能与遗传、环境、医源性卵巢损伤等多种因素有关,坤泰胶囊滋肾阴清热,可有效调节患者的激素水平,改善卵巢功能,用于治疗不同原因所致的卵巢早衰。马新想等^[12]对本院43例无生育要求的卵巢早衰患者给予坤泰胶囊,探讨其治疗效果,结果提示患者的血清激素水平有所改善,雌激素较前有所升高,血清LH和FSH略有下降,43例患者中38例有月经来潮,围绝经期的症状和体征有所改善。坤泰胶囊治疗卵巢早衰不仅可以缓解患者低雌激素及骨质疏松症状,还不增加水钠潴留、乳房胀痛等不良事件,安全性相对较高,易为患者接受^[13]。

2.1 免疫抑制剂所致卵巢早衰

雷公藤制剂作为免疫抑制剂广泛用于类风湿关节炎(RA),而其最大副作用之一是抑制卵巢分泌功能,损害生殖系统,造成育龄妇女卵巢早衰的发生^[14]。王瑛等^[15]研究发现,坤泰胶囊对RA中雷公藤引起的卵巢功能早衰患者治疗效果良好,通过改善卵巢血流状态及调解患者性激素分泌水平,使患者症状改善,达到恢复卵巢功能的目的,副作用小、安全性高、治疗效果明显。

2.2 医源性卵巢损伤所致卵巢早衰

放疗或化疗等医源性卵巢损伤也是造成卵巢早衰的因素之一。化疗使原始生殖细胞生存活力下降,性激素分泌显著减少,从而引起闭经。保留卵巢的子宫切除术影响绝经前妇女的性激素分泌调节^[16]及卵巢功能,使卵巢提前衰退,出现绝经综合征^[17]。南燕等^[18]对白血病患者行骨髓移植手术及化疗后,患者多自觉皮肤干燥、色素沉着,潮热、

情绪暴躁、消瘦、阴道干涩、白带量少、不孕,超声提示子宫及双侧卵巢萎缩,性激素检测血FSH、LH均在40 U/L以上,E₂均低于100 pmol/L。使用坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗此病时,对改善患者血清激素水平和临床症状均有明显作用,比单用雌孕激素治疗疗效明显,既避免了单纯激素替代治疗的毒副作用,又在缓解患者症状方面具有明显优势。吕清媛等^[19]观察坤泰胶囊对行腹腔镜辅助下阴式全子宫切除术的术前未绝经患者卵巢功能的影响,结果显示其可改善子宫切除患者的卵巢功能,降低卵巢早衰及缓解围绝经期症状,提高阴道健康度。

2.3 不明原因的卵巢早衰

74%~90%的卵巢早衰病因尚不明确,故称为特发性卵巢早衰^[20]。苏爱芳等^[21]以坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗特发性卵巢早衰患者,治疗3个月后,血清FSH和LH水平明显降低,E₂水平升高,有效改善患者的卵巢功能;6个月后随访,联合用药的患者复发率为16.67%,明显低于单用雌孕激素序贯疗法患者的复发率(63.33%)。

3 联合激素替代疗法

卵巢早衰的发病机制尚不明确,西医对POF的治疗主要以雌激素人工周期替代疗法为主,不少学者尝试将坤泰胶囊联合激素替代疗法应用于POF患者的治疗,取得了满意的效果。坤泰胶囊联合激素替代疗法治疗卵巢早衰患者,可改善患者激素水平、围绝经期症状,疗效显著,并且安全性高,毒副作用小。

3.1 调节激素水平

卵巢早衰患者的血卵泡刺激素水平升高,或伴有性激素水平下降。坤泰胶囊联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装可有效改善血清性激素水平,改善卵巢早衰患者的临床症状,又有助于卵巢功能的恢复,临床效果好^[22]。乙烯雌酚+安宫黄体酮片人工周期疗法联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰患者6个周期后,患者FSH、LH水平明显下降,E₂水平显著升高,明显高于单用人工周期疗法,表明对卵巢早衰患者使用人工激素周期疗法的同时联合服用坤泰胶囊能进一步改善雌激素水平,提高疗效^[23]。

3.2 改善围绝经期症状

卵巢早衰患者表现为原发性或继发性闭经,伴有不同程度的围绝经期综合征如烘热、多汗、情绪

改变及生殖道萎缩等,坤泰胶囊联合激素替代疗法能有效改善患者围绝经期症状。曾淑媛等^[24]研究表明坤泰胶囊联合激素可有效改善卵巢早衰患者的临床症状,减少雌激素的使用疗程。使用戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装联合坤泰胶囊对卵巢早衰患者进行治疗,治疗后耳鸣、失眠、潮热汗出、烦躁易怒等临床症状明显改善,激素水平恢复正常,卵巢功能得到改善,临床效果明显^[25]。陈建玲^[26]观察患者服用坤泰胶囊同时配合雌二醇片周期性激素替代治疗,及单纯采用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装周期性激素替代治疗,研究显示坤泰胶囊能有效改善患者围绝经期症状,改善卵巢功能,另小剂量的激素补充可促进子宫及卵巢发育,二者合用治疗卵巢早衰可起到相辅相成的作用。何长聪^[27]采用坤泰胶囊联合激素替代治疗卵巢早衰患者,治疗有效率为97.5%,而单纯激素替代疗法的有效率仅为65.71%,研究表明坤泰胶囊联合激素替代疗法对于改善卵巢早衰患者围绝经期症状有明显的疗效。

4 结语

临床上治疗卵巢早衰多采用激素替代疗法,此法虽简单直接,有效缓解临床症状,但存在诸多隐患,长期使用可能会增加子宫内膜癌、乳腺癌和卵巢癌的风险,降低患者的用药依从性。坤泰胶囊可调节患者内分泌水平,改善不同病因所致卵巢早衰患者的卵巢功能,联合激素替代疗法还有助于改善患者的围绝经期症状^[28]。总之,坤泰胶囊应用于卵巢早衰是一种较好的治疗方法,而其发挥临床效应的作用机制尚未完全阐明,有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Kovanci E, Schutt A K. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015, 42(1): 153-161.
- [2] 弓翠屏, 郝天羽. 卵巢早衰的病因学研究进展 [J]. 辽宁医学院学报, 2010, 31(3): 284-287.
- [3] 刘丽敏, 薛 霁, 杨宗孟. 卵巢早衰的中、西医治疗 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(3): 373-374.
- [4] 朱 玲, 罗颂平. 卵巢早衰的病因病机及其证治 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(1): 143-144.
- [5] 严德铨, 施艳秋. 中医对卵巢早衰的认识及治疗近况 [J]. 吉林中医药, 2010, 30(6): 548-550.
- [6] 张 蕾, 曲秀芬. 卵巢早衰的中医药治疗研究进展 [J]. 中医药信息, 2009, 26(2): 10-12.
- [7] 韩 冰. 中国现代百名中医临床家丛书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 321-323.
- [8] 韩 冰, 夏 天, 高 慧, 等. 冲任学说治疗卵巢功能失调性疾病 [J]. 天津中医药大学学报, 2008, 27(3): 168-170.
- [9] 杨利侠. 卵巢早衰的中医药证治思路与方法 [J]. 四川中医, 2005, 23(8): 11-12.
- [10] 段燕康, 李 芳, 李进东, 等. 坤泰胶囊对更年期雌鼠激素水平及围绝经期综合征的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(6): 432-435.
- [11] 张绍芬, 刘 畅, 谢 倩, 等. 更年宁心胶囊对更年期大鼠卵巢及子宫内膜组织形态的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(9): 648-651.
- [12] 马新想, 张富青. 坤泰胶囊在卵巢早衰患者中的临床应用分析 [J]. 中国医学工程, 2012, 20(12): 68-69.
- [13] 张 凯, 苏 禹, 郭华娟. 坤泰胶囊治疗卵巢早衰的临床观察 [J]. 中国优生优育, 2013, 19(4): 298-299.
- [14] 郝 娟, 王春莲, 王培嵩, 等. 雷公藤多甙片致卵巢早衰大鼠动物模型的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(12): 1866-1870.
- [15] 王 瑛, 刘 元, 李 娜, 等. 坤泰胶囊治疗雷公藤引起类风湿关节炎卵巢早衰的临床观察 [J]. 陕西中医, 2015, 36(7): 773-774.
- [16] 蔡斐茜, 孙宝治. 绝经前子宫切除对妇女健康的影响 [J]. 实用妇科与产科杂志, 1991, 7(2): 79-82.
- [17] 乐 杰. 妇产科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 320-322.
- [18] 南 燕, 薛清杰, 尹宝靓. 坤泰胶囊联合雌孕激素对白血病患者卵巢早衰的治疗探索 [J]. 中外健康文摘, 2013, 37: 128-129.
- [19] 吕清媛, 郑培兰. 坤泰胶囊对绝经前子宫切除患者卵巢功能的影响 [J]. 医药导报, 2010, 29(6): 716-718.
- [20] 覃春容, 姚吉龙, 朱文杰, 等. 特发性卵巢早衰发病相关因素分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(2): 133-135.
- [21] 苏爱芳, 南 燕. 坤泰胶囊治疗特发性卵巢早衰疗效观察 [J]. 上海中医药杂志, 2014(5): 79-80.
- [22] 黄爱芳. 坤泰胶囊联合克龄蒙对卵巢早衰的疗效及相关性激素的影响 [J]. 中医药导报, 2014, 15: 73-74.
- [23] 潘素荣, 王孝良, 吕金英. 坤泰胶囊联合人工周期疗法治疗卵巢早衰53例 [J]. 中国药业, 2015, 24(4): 77-78.
- [24] 曾淑媛, 肖少军. 坤泰胶囊联合激素治疗卵巢早衰临床观察 [J]. 新中医, 2014(11): 129-130.

- [25] 肖苹妹, 徐漾漾, 施余环. 克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效观察 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(5): 774-775.
- [26] 陈建玲. 坤泰胶囊联合雌孕激素周期疗法治疗卵巢功能低下 71 例疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(8): 156-157.
- [27] 何长聪. 坤泰胶囊治疗卵巢早衰的临床观察 [J]. 中外健康文摘, 2009, 8(17): 224-225.
- [28] 杨蔚. 坤泰胶囊治疗妇科疾病的临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 453-458.