

还少胶囊联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗卵巢早衰的 临床研究

沈琳, 张滢

南开大学附属医院(天津市第四医院) 妇产科, 天津 300202

摘要: **目的** 探讨还少胶囊联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗卵巢早衰的临床疗效。**方法** 选取2015年2月—2017年6月南开大学附属医院(天津市第四医院)收治的132例卵巢早衰患者,随机分为对照组和治疗组,每组各66例。对照组患者给予戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装,1片/d,连续服用21d。于撤退性出血第5天重复使用,连续治疗4个月经周期。治疗组在对照组治疗基础上口服还少胶囊,5粒/次,3次/d。有月经来潮者,于月经第5天服用,连续治疗4个月经周期。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后平均卵巢直径(MOD)、窦卵泡个数(AFC)、卵巢动脉收缩期峰值流速(PSV)、子宫内膜厚度、雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 比值的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为83.33%、95.45%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组MOD、AFC、PSV、子宫内膜厚度、 E_2 、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 比值均较治疗前显著增加,但FSH、LH、 CD^{8+} 显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组MOD、AFC、PSV、子宫内膜厚度、 E_2 、 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 比值高于对照组,FSH、LH、 CD^{8+} 低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 还少胶囊联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗卵巢早衰疗效显著,可有效缓解临床症状,调节性激素水平,促进卵巢功能恢复,增强细胞免疫功能,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 还少胶囊; 戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片; 卵巢早衰; 平均卵巢直径; 窦卵泡个数; 卵巢动脉收缩期峰值流速; 子宫内膜厚度; 雌二醇; 卵泡刺激素; 黄体生成素

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)04-0916-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.043

Clinical study on Huanshao Capsules combined with Complex Packing Estradiol Valerate Tablets, Estradiol Valerate and Cyproterone Acetate Tablets in treatment of premature ovarian failure

SHEN Lin, ZHANG Ying

Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Nankai University (the Fourth Hospital of Tianjin), Tianjin 300202, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Huanshao Capsules combined with Complex Packing Estradiol Valerate Tablets, Estradiol Valerate and Cyproterone Acetate Tablets in treatment of premature ovarian failure. **Methods** Patients (132 cases) with premature ovarian failure in Affiliated Hospital of Nankai University (the Fourth Hospital of Tianjin) from February 2015 to June 2017 were randomly divided into control (66 cases) and treatment (66 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Complex Packing Estradiol Valerate Tablets, Estradiol Valerate and Cyproterone Acetate Tablets for 21 d, 1 tablet/d. And the patients repeated to use in the fifth day of withdrawal hemorrhage, and they were continuously treated for 4 menstrual cycles. Patients in the treatment group were *po* administered with Huanshao Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. If there was menstruation, the patients took Huanshao Capsules on the fifth day of menstruation, and they were continuously treated for 4 menstrual cycles. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of MOD, AFC, PSV, endometrial thickness, E_2 , FSH, LH, CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{8+} , and CD^{4+}/CD^{8+} in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 83.33% and 95.45%, respectively, and there

收稿日期: 2018-01-03

作者简介: 沈琳(1981—),研究方向是宫颈病变及阴道镜方面。Tel: 13821270821 E-mail: sss741a@163.com

was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MOD, AFC, PSV, endometrial thickness, E_2 , CD^{3+} , CD^{4+} , and CD^{4+}/CD^{8+} in two groups increased significantly, but FSH, LH, and CD^{8+} reduced significantly, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, MOD, AFC, PSV, endometrial thickness, E_2 , CD^{3+} , CD^{4+} , and CD^{4+}/CD^{8+} in the treatment group were higher than those in the control group, but FSH, LH, and CD^{8+} were lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Huanshao Capsules combined with Complex Packing Estradiol Valerate Tablets, Estradiol Valerate and Cyproterone Acetate Tablets has remarkable clinical effect in treatment of premature ovarian failure, and can effectively relieve clinical symptoms, regulate the level of sex hormones, and also can promote the recovery of ovarian function, enhance the cellular immunity function, which has a certain clinical application value.

Keywords: Huanshao Capsules; Complex Packing Estradiol Valerate Tablets, Estradiol Valerate and Cyproterone Acetate Tablets; premature ovarian failure; MOD; AFC; PSV; endometrial thickness; E_2 ; FSH; LH

卵巢早衰是指女性 40 岁前由于不同原因导致的卵巢功能减退, 可严重影响患者的身心健康^[1]。在卵巢早衰的治疗上, 目前最常使用的方法为激素替代疗法, 尽管该方法具有一定的疗效, 但停药后易复发, 且长期给予激素替代疗法治疗可使卵巢癌、子宫内膜癌的发生风险增加^[2]。卵巢早衰属中医“闭经”“不孕”“血枯”等范畴, 其病机为肾精不足, 致使天癸不能按时满盈, 冲任虚衰, 从而引起停经、不孕等症, 因此中医治疗主要以补肾填精为主^[3-4]。还少胶囊出自《洪氏验方集》中的还少丹, 具有温肾补脾、补精益髓等功效。本研究采用还少胶囊联合戊酸雌二醇片雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗卵巢早衰患者, 取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 2 月—2017 年 6 月南开大学附属医院(天津市第四医院)收治的 132 例卵巢早衰患者, 均符合《妇产科学》中卵巢早衰的诊断标准^[5], 其中年龄 27~40 岁, 平均年龄 (35.1 ± 4.4) 岁; 病程 6~55 个月, 平均病程 (26.9 ± 10.4) 个月。

纳入标准 (1)符合卵巢早衰的诊断标准; (2)年龄 25~40 岁; (3)心肺肝肾功能无明显异常; (4)近 3 个月内未使用过激素疗法治疗; (5)对该研究知情, 自愿参与并签订知情同意书。

排除标准 (1)年龄 >40 岁、原发性闭经; (2)医源性因素引起的卵巢早衰; (3)子宫或卵巢切除导致的卵巢功能减退; (4)伴子宫内膜异位症、子宫肌瘤等生殖器官器质性疾病; (5)合并心肺肝肾功能不全、造血系统及免疫系统严重原发病; (6)合并精神疾病、恶性肿瘤; (7)合并血栓性静脉炎、心肌梗死、脑梗死等血栓病史。

1.2 药物

还少胶囊由重庆三峡云海药业股份有限公司生

产, 规格 0.38 g/粒, 产品批号 150108; 戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装由拜耳医药保健有限公司生产, 规格 21 片/盒, 产品批号 150124。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表将 132 例患者随机分成对照组和治疗组, 每组各 66 例。对照组年龄 27~39 岁, 平均年龄 (34.7 ± 3.8) 岁; 病程 6~53 个月, 平均病程 (26.2 ± 8.8) 个月。治疗组年龄 28~40 岁, 平均年龄 (35.5 ± 4.0) 岁; 病程 6~45 个月, 平均病程 (27.5 ± 9.5) 个月。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者给予戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装, 1 片/次, 连续服用 21 d。于撤退性出血第 5 天重复使用, 连续治疗 4 个月经周期。治疗组在对照组治疗基础上口服还少胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。有月经来潮者, 于月经第 5 天服用, 连续治疗 4 个月经周期。

1.4 观察指标

1.4.1 妇科彩超 分别于治疗前后月经第 10 天对两组患者行阴道彩超检查, 测量卵巢最大平面的平均卵巢直径 (MOD)、窦卵泡个数 (AFC)、卵巢动脉收缩期峰值流速 (PSV)、子宫内膜厚度。

1.4.2 性激素 于清晨空腹采集患者静脉血, 离心分离血清, 采取酶联免疫法 (ELISA) 检测患者的性激素水平, 包括雌二醇 (E_2)、卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)。

1.4.3 免疫功能 采取流式细胞仪测定两组 T 淋巴细胞亚群, 主要包括 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} , 计算 CD^{4+}/CD^{8+} 比值。

1.5 临床疗效评定标准^[6]

治愈: 患者月经、排卵恢复正常, 血清性激素 (FSH、LH、 E_2) 水平恢复正常; 好转: 月经不定期来潮, 甚至排卵, 血清性激素水平明显改善; 无

效：月经仍未来潮，血清性激素水平无明显变化。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无不良反应发生。

1.7 统计学分析

采取 SPSS 20.0 统计软件处理数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 t 检验；计数资料采用频数表示，运用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 20 例，好转 35 例，总有效率为 83.33%；治疗组治愈 29 例，好转 34 例，总有效率为 95.45%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组彩超结果比较

治疗后，两组 MOD、AFC、PSV、子宫内膜厚

度均较治疗前显著增加，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 MOD、AFC、PSV、子宫内膜厚度高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组性激素水平比较

治疗后，两组 E_2 水平显著升高，但 FSH、LH 显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 E_2 水平高于对照组，FSH、LH 低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组细胞免疫功能比较

治疗后，两组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 比值均较治疗前显著上升，但 CD^{8+} 显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 比值高于对照组，但 CD^{8+} 显著低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	66	20	35	11	83.33
治疗	66	29	34	3	95.45*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组彩超结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on ultrasound examination results between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MOD/mm	AFC/个	PSV/(cm·s ⁻¹)	子宫内膜厚度/mm
对照	66	治疗前	17.22 ± 2.38	0.71 ± 0.22	10.55 ± 2.14	3.80 ± 0.27
		治疗后	18.96 ± 2.17*	2.01 ± 0.33*	12.28 ± 1.87*	4.32 ± 0.19*
治疗	66	治疗前	17.18 ± 2.45	0.70 ± 0.24	10.36 ± 2.08	3.76 ± 0.31
		治疗后	20.82 ± 2.07*▲	2.66 ± 0.45*▲	14.12 ± 1.95*▲	4.87 ± 0.22*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on sex hormones between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	E_2 /(pmol·L ⁻¹)		FSH/(U·L ⁻¹)		LH/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	66	52.24 ± 5.12	158.02 ± 17.27*	52.56 ± 4.86	27.83 ± 4.20*	36.58 ± 4.02	24.56 ± 3.16*
治疗	66	50.27 ± 4.86	177.37 ± 16.45*▲	51.34 ± 5.32	22.45 ± 3.57*▲	38.58 ± 3.75	19.95 ± 2.42*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组细胞免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on cellular immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
对照	66	治疗前	42.17±4.05	42.05±3.66	29.87±3.72	1.43±0.34
		治疗后	50.38±3.76*	51.28±3.27*	26.45±3.45*	1.95±0.38*
治疗	66	治疗前	41.25±3.55	42.48±4.02	30.11±3.56	1.41±0.31
		治疗后	56.32±5.26*▲	57.12±4.85*▲	23.45±4.08*▲	2.47±0.40*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 不良反应

两组在治疗过程中均未发生严重不良反应。

3 讨论

正常女性的卵巢功能通常在 45~55 岁衰退, 卵巢早衰患者则在 40 岁前衰退。卵巢早衰患者的卵巢对于促性腺素无法做出正常反应, 导致体内 FSH、LH 水平升高, E₂ 水平降低, 如不及时给予有效治疗, 最终可致卵子耗竭, 生殖能力丧失, 且长期低雌激素状态还可使心血管疾病与骨质疏松的发病风险增加^[7]。与正常人群相比, 患有卵巢早衰的患者易出现抑郁、焦虑等负面情绪, 继而对患者身心健康造成严重影响。由于卵巢早衰的病因病机目前尚不明确, 故缺乏特异性治疗方法, 目前临床主要采取对症治疗为主, 常用的方法包括激素替代疗法、免疫疗法、诱发排卵等, 其中激素替代疗法是卵巢早衰的基础治疗方法。

激素替代疗法能诱导人工月经周期, 对生殖器萎缩与骨质疏松可起到良好的预防作用, 通过周期性补充雌孕激素能促使生殖器官与第二性征发育, 但该方法停药后复发率高, 长期服用又可使子宫内膜癌、乳腺癌、肺部栓塞、脑梗死等的发生风险增加^[8]。戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装是由 11 片戊酸雌二醇与 10 片戊酸雌二醇+醋酸环丙孕酮组成的雌孕激素复方制剂, 序贯治疗可模拟自然月经的周期性激素变化情况, 其中含有的小剂量雌激素对卵泡发育与激素分泌可起到促进作用, 并可通过对下丘脑垂体的刺激促使 LH 呈现峰性分泌状态, 缓解由于雌激素水平降低引起的绝经期症状, 此外还可对子宫发育起到促进作用, 促使子宫内膜增厚, 防止子宫肌萎缩^[9]。但该药对卵巢早衰患者的卵巢功能起不到良好的改善作用, 单用时疗效欠佳, 且停药后症状易反复。

中医学认为卵巢早衰发病与先天禀赋不足、后天失养、饮食不节、情志不畅等诸多因素有关, 进

而引起脏腑失和, 冲任损伤^[10]。《傅青主女科》记载, “经水出诸肾” “肾虚何能盈满而化经水”。肾为先天之本, 肾气足、天癸至、任脉通、太冲脉盛, 方能行经, 反之, 肾气亏虚, 天癸竭, 可致闭经^[11]。可见卵巢早衰患者未至绝经年龄绝经多与肾虚有关, 肾气不足, 精血不充, 经血生化乏源, 天癸不能按时满盈, 从而可引发闭经、不孕等症。脾为后天之本, 脾气亏虚可致生化乏源, 冲任血海空虚, 月经停闭。故在卵巢早衰的治疗上, 重视补益肾脾、兼顾其他脏腑多可奏效, 冲任满、血自溢、诸症自除。还少胶囊出自《洪氏验方集》中的还少丹, 由熟地、枸杞、肉苁蓉、山茱萸等多味中药组成, 全方具有补益肾脾、养血益精等功效, 目前被广泛应用于腰膝酸痛、脾肾虚损、耳鸣目眩等疾病的治疗中^[12]。动物实验研究表明, 还少胶囊对改善抑郁小鼠的单胺类神经递质、氧化应激指标等具有显著疗效, 可有效缓解抑郁症状^[13]。还少胶囊具有的缓解抑郁、焦虑等负性心理的作用有利于减轻卵巢早衰患者的绝经期症状。何文杰^[14]的研究显示, 还少胶囊能有效促进卵巢排卵功能的恢复, 提高未破裂卵泡黄素化综合征不孕患者的妊娠率。

本研究结果显示, 治疗组的总有效率为 95.45%, 显著高于对照组的 83.33%。提示在激素替代疗法治疗基础上联合还少胶囊能有效缓解卵巢早衰的临床症状, 提高治疗效果。卵巢早衰患者的卵巢储备功能可出现不同程度下降, 表现为 FSH、LH 上升, E₂ 降低^[15]。本研究中, 两组治疗后血清 E₂ 水平均较治疗前显著升高, FSH、LH 水平显著降低, 但均以治疗组改善更明显。即还少胶囊能进一步提高卵巢早衰患者的卵巢储备功能。此外, 本研究结果还显示, 与单用戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗相比, 联合使用还少胶囊能显著提高卵巢早衰患者的 MOD、AFC、PSV、子宫内膜厚度, 即还少胶囊能有效改善卵巢

及子宫局部微循环,抑制卵巢萎缩。近年来,大量研究证实,细胞免疫在卵巢早衰的发病及病情进展中起着重要作用,其中 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} T细胞是主要的免疫细胞^[16]。由于T细胞表达以及分泌细胞因子可作用于B细胞生成抗体,使卵泡受到破坏。本研究中,两组治疗后 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 比值均较治疗前显著改善,但均以治疗组改善更为明显。提示在戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗基础上联合还少胶囊能进一步促进卵巢早衰患者细胞免疫功能的改善,考虑其原因主要与还少胶囊具有的补益脾肾、调节冲任等功效密切相关。

综上所述,还少胶囊联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗卵巢早衰疗效显著,可有效缓解临床症状,调节性激素水平,促进卵巢功能恢复,增强细胞免疫功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 覃春容,姚吉龙,任晓慧,等. 卵巢早衰 212 例临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(2): 244-245.
- [2] 唐淮云,汤丽莎. 卵巢早衰的相关研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2012, 11(3): 229-231.
- [3] 吴倩,秦佳佳,杨静. 从五脏论治卵巢早衰 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(8): 772-774.
- [4] 黄风帆,陆启滨. 卵巢早衰的中医药治疗研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(3): 372-372.
- [5] 谢幸. 妇产科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 354-356.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 241.
- [7] 周雪梅,辛亚兰,袁丽萍,等. 卵巢早衰性不孕症预后及妊娠结局研究 [J]. 中国性科学, 2015, 24(2): 79-83.
- [8] 叶永梅,李新平. 低剂量雌激素替代疗法治疗围绝经期综合征疗效及对 Kupperman 评分和激素水平的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(6): 580-582.
- [9] 邢慧琴,杨慧珍. 克龄蒙治疗卵巢功能早衰 40 例临床分析 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 17(17): 2393-2394.
- [10] 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(5): 540-542.
- [11] 张秀,鲁雅娟,王佩娟. 从《傅青主女科》“年未老经水断”谈卵巢早衰治疗思想 [J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(8): 596-598.
- [12] 宗岩,刘枚,李燕,等. 还少胶囊联合克罗米芬治疗脾肾两虚型排卵障碍性不孕症临床疗效观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(7): 18-20.
- [13] 王钰,杨双双,夏星,等. 还少胶囊抗抑郁作用的实验研究 [J]. 药学与临床研究, 2008, 16(6): 446-449.
- [14] 何文杰. 还少胶囊联合胎盘组织液治疗未破裂卵泡黄素化综合征不孕的临床疗效 [J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(9): 627-628.
- [15] 周灿权,古芳. 重视卵巢储备功能减退与卵巢早衰对女性健康的影响 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(8): 689-692.
- [16] 雷小敏,陈蔚,李秀华. 卵巢早衰患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化及其临床意义 [J]. 山东医药, 2006, 46(14): 40-41.