

## 坤泰胶囊改善卵巢早衰的毒理及临床研究进展

梁 策<sup>1</sup>, 高 慧<sup>2\*</sup>, 刘玉兰<sup>2</sup>, 李 杨<sup>1</sup>, 徐文君<sup>1</sup>

1. 华北理工大学, 河北 唐山 063000

2. 承德医学院附属医院 中医科, 河北 承德 067000

**摘要:** 卵巢早衰是由多种致病因素引起的卵巢功能衰竭性疾病, 发病率呈逐年上升趋势, 严重影响了女性的正常生活。坤泰胶囊由《伤寒论》中的古方化裁而来, 能够有效调节女性内分泌水平、改善卵巢功能、治疗卵巢功能衰退, 可单用或与性激素联合用于卵巢早衰的治疗。大鼠毒理学研究证实坤泰胶囊无明显生殖毒性, 大量临床研究也表明其安全性较好。对坤泰胶囊改善卵巢早衰的动物毒理和临床研究进展进行综述, 为其在临床上推广应用提供依据。

**关键词:** 和颜坤泰胶囊; 卵巢早衰; 毒理学

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2016) 04-0673-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.033

## Research progress on toxicology and clinical research of premature ovarian failure with Heyan Kuntai Capsule

LIANG Ce<sup>1</sup>, GAO Hui<sup>2</sup>, LIU Yu-lan<sup>2</sup>, LI Yang<sup>1</sup>, XU Wen-jun<sup>1</sup>

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

**Abstract:** Premature ovarian failure (POF) is caused by a variety of pathogenic factors, and the morbidity of POF is increasing year by year, seriously affecting the normal life of women. Kuntai Capsule is originated from ancient traditional Chinese medicine prescriptions, and has the effect of adjusting the hormone secretion and improving the ovarian function. It could be used alone or in combination with sex hormone in the treatment of premature ovarian failure. The toxicology studies in rats demonstrated no obvious reproductive toxicity; and a large number of clinical studies have confirmed its safety. This present review summarized the clinical application of Kuntai Capsule in the treatment of patients with POF, providing a basis for the further application of Kuntai Capsule.

**Key words:** Kuntai Capsule; premature ovarian failure; toxicology studies

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 通常指女性在 40 岁以前出现持续性闭经和性器官萎缩, 并伴有黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 升高、雌二醇 (E2) 降低的综合征, 包括原发性及外源性因素所致继发性卵巢功能衰竭<sup>[1]</sup>。近年来卵巢早衰的发生率逐年上升, 并且低龄化趋势明显, 40 岁以下妇女的发病率为 1%, 30 岁以下妇女的发病率约 0.1%<sup>[2]</sup>。中医无卵巢早衰这一病名, 主要见于“闭经”、“血枯”、“血隔”等病证<sup>[3]</sup>。目前, 西

医治疗以激素替代疗法为主, 虽然疗效显著, 但长期使用可导致女性出现心脏病、血栓栓塞、乳腺癌和子宫内膜癌等并发症<sup>[4]</sup>。而中药治疗卵巢早衰具有良好的疗效及安全性。

坤泰胶囊组方来源于东汉医圣张仲景《伤寒论》中记载的“黄连阿胶汤”, 由熟地黄、黄连、白芍、黄芩、阿胶、茯苓组成; 方中重用熟地黄补血养阴, 填精益髓; 少用黄连清热燥湿, 泻火解毒; 白芍养血敛阴, 柔肝止痛; 阿胶补血滋阴, 安神宁志; 茯苓、黄芩健脾渗湿, 共奏滋阴降火、滋肾养

收稿日期: 2015-04-10

基金项目: 河北省重大医学科研项目 (No.zydz2013018); 河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目 (No.2014571024); 河北省中医药管理局中医药科研计划课题资助项目 (No.2016068); 高慧全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (No.2015048157)

作者简介: 梁 策, Tel: 15866636462 E-mail: cindy\_sui@163.com

\*通信作者 高 慧, 教授, 全国名老中医药专家学术继承指导老师。E-mail: gaohuibcd@163.com

肝、调节阴阳、养心安神的作用。该药由全国名中医陈大蓉教授主持研发,2000年由SFDA批准的中药第三类新药。现代药理研究证实,坤泰胶囊可使更年期大鼠卵巢体积增大,黄体数增加,提示卵巢功能得到改善<sup>[5]</sup>,对老龄雌性大鼠FSH、LH、T有明显的降低作用,对E2有升高作用<sup>[6]</sup>。该药临床广泛应用于治疗围绝经期综合征及妇女卵巢功能衰退<sup>[7-9]</sup>,具有改善卵巢功能、调节激素水平的功效<sup>[10-11]</sup>,且不良事件发生率较雌激素低、用药安全可靠<sup>[12-13]</sup>。对坤泰胶囊改善卵巢早衰的动物毒理和临床应用进展进行综述,为其在临床上推广应用提供依据。

## 1 坤泰胶囊对大鼠的毒理学研究

王玮等<sup>[14]</sup>将高、中、低不同剂量组的坤泰胶囊成品粉溶液于交配的前2周给予雌鼠至妊娠第7日。于妊娠第14天解剖雌鼠观察坤泰胶囊对SD大鼠生育力及早期胚胎发育的影响。结果显示坤泰胶囊成品粉低、中、高剂量组雌鼠怀孕第0~14天的质量、怀孕雌鼠黄体数、着床数、活胎仔数、吸收胎数、胎窝总质量、卵巢质量、子宫质量、胚胎死亡率、雌鼠平均性周期天数和平均性周期数、交配率、雌动物受孕率差异无统计学意义。认为坤泰胶囊成品粉在10.0 g/kg剂量下,对SD雌性大鼠无明显生育力和早期胚胎毒性。

龚立等<sup>[15]</sup>用雌性SD大鼠低、中、高剂量组在怀孕第6~15天内分别注射给予2.5、5、10 g/(kg·d)坤泰胶囊成品粉溶液,观察其对大鼠的母体毒性、胚胎-胎仔毒性和致畸性。结果显示孕鼠及胚胎、胎仔发育的上述各观察指标未见明显异常,与对照组比较无显著差异。说明坤泰胶囊成品粉未见明显的母体毒性与胚胎和胎仔发育毒性。

李艳青等<sup>[16]</sup>观察用不同剂量的坤泰胶囊浸膏连续灌胃给药6个月对大鼠生长发育、造血功能和血液生化学指标以及组织的形态学检查的毒性。未发现有明显损伤性毒性变化。

上述实验结果表明坤泰胶囊具有长期服用毒性低,临床用药安全的特点,在其实验条件下未见对于大鼠的母体毒性、胚胎-胎仔毒性和致畸性,为其临床上的应用提供了实验依据。

## 2 坤泰胶囊治疗卵巢早衰的临床研究

### 2.1 单独应用治疗卵巢早衰

单用坤泰胶囊治疗卵巢早衰患者,可有效调节患者的激素水平,改善患者的卵巢功能及临床症状。

马新想等<sup>[17]</sup>收治43例无生育要求的POF患者,在早卵泡期进行内分泌激素测定,经阴道B超检查,结合给予中药坤泰胶囊治疗,观察中药对POF的治疗作用。经治疗后,38例患者恢复了月经,血清性激素水平得到改善,患者的围绝经期症状和体征改善明显。提示坤泰胶囊可改善卵巢早衰患者的围绝经期症状,缓解卵巢功能。

刘梅云等<sup>[18]</sup>选取2009年3月—2013年12月诊断明确的120例卵巢储备功能下降及卵巢早衰的患者,随机分为坤泰胶囊治疗组和西药人工周期对照组,各60人。结果发现,通过坤泰胶囊治疗卵巢储备功能下降及卵巢早衰患者,能有效缓解患者的临床症状,其疗效与人工周期的性激素替代疗法有等效性,且治愈率优于人工周期的性激素替代疗法。患者的血清性激素水平均有所改善,还能有效降低患者的血脂水平,优于人工周期的性激素替代疗法。

陈冬丽等<sup>[19]</sup>选取门诊诊断为卵巢功能低下或卵巢早衰患者,并按中医辨证分型诊断为阴虚火旺证,共观察60例,随机分为2组,分别为坤泰胶囊治疗组和西药人工周期对照组。研究结果证实,坤泰胶囊治疗卵巢功能低下或卵巢早衰,能明显改善患者的自觉症状,其总体疗效与激素替代相当,且副作用小,安全性高,对不适用或不愿用激素替代治疗的妇女提供了一个新的选择。

王瑛等<sup>[20]</sup>应用坤泰胶囊治疗类风湿关节炎患者服用雷公藤出现卵巢功能异常和早衰患者60例,观察其疗效及血清性激素水平变化。60例患者经过治疗后,29例治愈(48.33%),26例有效(43.33%),总有效率达91.7%。治疗前后比较,FSH和LH水平明显减低,E2水平明显增高( $P<0.05$ )。坤泰胶囊对类风湿关节炎患者服用雷公藤引起的卵巢功能早衰的治疗效果良好,作用机制可能为改善性激素分泌。

### 2.2 联合激素替代疗法治疗卵巢早衰

卵巢早衰的发病机制尚不明确,目前对卵巢早衰的治疗主要以激素替代疗法为主,坤泰胶囊联合激素替代疗法应用于POF患者的疗效显著,并且安全性高、毒副作用小。

徐华<sup>[21]</sup>将2004年10月—2009年6月就诊的卵巢早衰患者随机分为两组,治疗组30例患者服用坤泰胶囊,同时配合周期性激素替代治疗;对照组25例单纯采用西药雌孕激素序贯疗法治疗。治疗后

两组均能明显降低血清 FSH 和 LH 值, 升高 E2 水平, 并在短期内恢复月经。治疗组腰膝酸软、心烦易怒、潮热汗出和性欲减退症状的改善率均优于对照组。在总有效率上两组虽然差异不大, 但治疗组治愈率明显高于对照组。采用坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰, 对改善卵巢早衰患者血清激素水平和主要临床症状均有明显作用, 在改善患者症状方面比单纯西药雌孕激素序贯疗法更具优势, 且治愈率更高、疗效更稳定。

苏爱芳等<sup>[22]</sup>将 60 例特发性卵巢早衰患者随机分为两组, 每组 30 例; 治疗组给予坤泰胶囊联合周期性激素替代治疗, 对照组给予周期性激素替代治疗, 疗程 3 个月。治疗 3 个月后两组临床疗效无显著性差异; 6 个月后随访, 治疗组复发率为 16.67%, 对照组为 63.33%; 治疗组复发率低于对照组 ( $P < 0.01$ )。治疗后两组血清 FSH 和 LH 水平明显降低 ( $P < 0.01$ ), E2 水平升高 ( $P < 0.01$ ), 两组 E2、FSH、LH 水平比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结果证实坤泰胶囊可有效改善特发性卵巢早衰患者的卵巢功能。

刘新<sup>[23]</sup>选取 72 例卵巢早衰患者, 根据不同疗法将患者随机分为 A 组、B 组各 36 例, A 组采取克龄蒙治疗, B 组采取克龄蒙联合坤泰胶囊治疗。观察两组围绝经期症状及血清 FSH、E2 的变化。用药 3 个月后, A 组 K 评分明显优于 B 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。用药 3 个月后 A 组激素水平变化明显优于 B 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。A 组药物的不良反应发生率明显低于 B 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰效果显著持久。

潘素荣等<sup>[24]</sup>将 2012 年—2013 年收治的 105 例 POF 患者随机分为治疗组 53 例和对照组 52 例, 对照组予乙烯雌酚+安宫黄体酮片人工周期疗法, 治疗组在对照组基础上加服坤泰胶囊, 30 天为 1 个治疗周期, 连续治疗 6 个周期, 观察并比较两组患者孕激素与促性腺激素水平、临床疗效与不良反应。治疗 6 个周期后, 两组患者的 FSH、LH 水平均显著下降, E2 水平显著升高 ( $P < 0.05$ ), 治疗组治疗后 E2 水平明显高于对照组, FSH 和 LH 水平均无明显差异; 治疗组治疗后卵巢体积略大于对照组; 治疗组总有效率为 88.68%, 高于对照组的 78.85%; 治疗组与对照组的不良反应发生率分别为 16.98% 和 19.23%, 差异无统计学意义。表明在对 POF 患

者实施人工激素周期疗法基础上联合服用坤泰胶囊, 能进一步改善雌激素水平, 改善临床症状, 提高疗效, 无明显不良反应。

肖苹妹等<sup>[25]</sup>选取 2012 年 1 月—2014 年 1 月就诊的 90 例卵巢早衰患者, 随机分为治疗组和对照组, 每组 45 例, 对照组采取克龄蒙治疗, 治疗组在对照组基础上加用坤泰胶囊。观察所有患者治疗前、治疗 3 个月后及停药 3 个月后的围绝经期症状, 及血清 FSH、E2 水平, 卵巢体积 (OVD)、子宫内膜厚度变化。2 组治疗 3 个月后停药 3 个月后, K 评分、FSH 水平均显著低于治疗前, E2 水平、子宫内膜厚度及均显著性高于治疗前, OVD 与治疗前相比, 差异无统计学意义。提示克龄蒙联合坤泰胶囊不仅可以改善卵巢早衰妇女的临床症状, 又有助于卵巢功能的恢复, 临床效果好。

张凯等<sup>[26]</sup>选择 2010 年 1 月—2012 年 12 月符合 POF 的患者 120 例, 分为 2 组, 每组 60 例。分别给予口服坤泰胶囊和复方戊酸雌二醇, 观察治疗期间患者的月经恢复情况, 潮热、出汗、阴道干燥、性交痛等低雌激素症状和骨质疏松改善情况, 并观察乳房胀痛、水钠潴留等不良反应的发生情况。结果表明两组在低雌激素症状及骨质疏松症状改善情况差异无统计学意义, 口服坤泰胶囊组在月经恢复、患者对药物的依从性、乳房胀痛和水钠储留率均高于复方戊酸雌二醇组, 具有显著性的差异 ( $P < 0.05$ )。提出了坤泰胶囊治疗 POF 可以缓解低雌激素及骨质疏松症状, 而不增加水钠潴留、乳房胀痛等不良事件。

黄爱芳<sup>[27]</sup>将 48 例 POF 患者随机分为对照组 25 例和治疗组 23 例, 对照组给予克龄蒙治疗, 治疗组在对照组基础上加用坤泰胶囊治疗。观察坤泰胶囊联合克龄蒙对 POF 的疗效及相关性激素的影响。结果显示: 治疗组的总有效率为 86.96%, 对照组为 76%, 治疗组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 与治疗前组比较, 血清 E2 水平明显升高、FSH 明显下降 ( $P < 0.05$ ), 且经治疗后治疗组血清 E2、FSH 水平比对照组变化更明显 ( $P < 0.05$ )。说明坤泰胶囊联合克龄蒙可有效治疗 POF, 改善血清性激素水平。

曾淑媛等<sup>[28]</sup>观察坤泰胶囊联合激素治疗 POF 的临床疗效。将 78 例患者随机分为对照组和治疗组, 对照组给予戊酸雌二醇、黄体酮治疗; 治疗组在同样药物的基础上加服坤泰胶囊。结果治疗组总有效率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 治疗组的 E2、

FSH 改善情况优于对照组 ( $P < 0.05$ )。认为坤泰胶囊联合激素可有效改善 POF 患者的临床症状,减少雌激素的使用疗程。

### 3 结语

卵巢是女性重要的器官之一,不仅承担着排卵的功能还维持着全身的内分泌平衡,面对卵巢早衰发病率日益增高和日趋低龄化趋势,卵巢性不孕成为当今女性不孕的主要原因之一。国内外目前的现代医学,仍然局限于激素替代疗法,长期应用则罹患乳腺癌、心脏病发作及中风风险会增加,其安全性及疗效的有效性都不是十分满意。近年来以中医为特色的研究因中药安全且无明显的副作用,而越来越被人们所关注和认可<sup>[29]</sup>。坤泰胶囊本身不是激素,却有着能够调节卵巢激素水平的作用,经过动物实验和临床观察证明坤泰胶囊用药毒性作用低,安全系数高,临床上对卵巢具有良好的调节作用,改善低 E2、高性腺激素的内部环境,促进卵巢的发育和成熟,效果显著,不良反应少,值得推广。

### 参考文献

- [1] 包蕾,张绍芬,张月萍. 卵巢功能早衰的研究进展 [J]. 国际生殖健康: 计划生育杂志, 2011(6): 479-483.
- [2] Cordts E B, Christofolini D M, Dos Santos A A, et al. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283(3): 635-643.
- [3] 姚石安. 卵巢早衰中医证治需注意哪些方面 [J]. 中医杂志, 1998, 5: 313.
- [4] Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto A M, et al. Factors associated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 2809(3): 177.
- [5] 张绍芬,刘旸,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, 9: 648-651.
- [6] 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, 6: 432-435.
- [7] 陈蓉,林守清,杨欣,等. 坤泰胶囊治疗妇女更年期综合征的临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2005, 9: 1472-1476.
- [8] 陈蓉,林守清,杨欣,等. 坤泰胶囊与戊酸雌二醇对更年期综合征各种症状的不同疗效分析 [J]. 医学综述, 2013, 9: 1869-1872.
- [9] 李木子. 坤泰胶囊对女性子宫切除术后围绝经期症状的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2522-2524.
- [10] 张杰,宋春,李瑞霞,等. 和颜坤泰胶囊改善卵巢功能的临床研究进展 [J]. 中成药, 2014, 36(6): 1337-1339.
- [11] 李存存,王晶晶,陈潮,等. 坤泰胶囊与激素替代疗法治疗更年期综合征有效性和安全性比较的 Meta 分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 9: 1183-1190.
- [12] 张庆云,王继伟,余金明. 坤泰胶囊与雌激素治疗绝经综合征有效性与安全性的荟萃分析 [J]. 中华医学杂志, 2013, 11: 3445-3449.
- [13] 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.
- [14] 王玮,张云,刘昆,等. 坤泰胶囊对 SD 大鼠生育力和早期胚胎毒性的研究 [J]. 中成药, 2012, 34(10): 1869-1873.
- [15] 龚立,刘昆,张云,等. 坤泰胶囊对大鼠胚胎和胎仔的发育毒性研究 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(5): 337-342.
- [16] 李艳青,李瑞霞,段燕康,等. 坤泰胶囊浸膏对大鼠的长期毒性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 1023-1027.
- [17] 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.
- [18] 刘梅云,马晓莉. 坤泰胶囊治疗卵巢储备功能下降及卵巢早衰的临床研究 [D]. 石家庄: 河北大学, 2014: 6-7.
- [19] 陈冬丽,陈双郎. 坤泰胶囊治疗卵巢储备功能低下及卵巢早衰的临床观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
- [20] 王璞,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, 7: 773-774.
- [21] 徐华. 坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰临床分析 [J]. 中国初级卫生保健, 2010, 9: 69-70.
- [22] 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.
- [23] 刘新. 克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效的临床观察 [J]. 中外医疗, 2014, 14: 110-111.
- [24] 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, 4: 77-78.
- [25] 肖莘妹,徐漾漾,施余环,等. 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, 5: 774-775, 787.
- [26] 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.
- [27] 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, 20(15): 73-74.
- [28] 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, 46(11): 129-130.
- [29] 李莹,曲秀芬,高扬. 卵巢早衰研究进展 [J]. 吉林中医药, 2012, 32(9): 967-969.