

• 专家共识 •

和颜®坤泰胶囊临床应用专家指导意见

中华中医药学会妇科分会

摘要: 卵巢功能与女性生命周期健康密切相关,为使临床医师能够充分了解并合理使用坤泰胶囊,中华中医药学会委托妇科分会组织相关专家,采用“文献研究法”“专家问卷调查法(Delphi法)”和“专家共识会议法”3种方法,最终形成了《和颜®坤泰胶囊临床应用专家指导意见》。主要内容为坤泰胶囊在绝经综合征、早发性卵巢功能不全、卵巢储备功能减退不孕症及改善 GnRHa 引起的雌激素低落症状这 4 类疾病中的研究证据及临床应用推荐意见,旨在规范临床用药,具有科学性、规范性和实用性。

关键词: 指导意见;和颜®坤泰胶囊;绝经综合征;早发性卵巢功能不全;卵巢储备功能减退

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)08-2075-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.012

Clinical application expert guideline of Heyan® Kuntai Capsule

China Association of Chinese Medicine Gynecology Branch

Abstract: Ovarian function is closely related to the female health in life cycle. In order to enable clinicians to make sense of Kuntai Capsule and use it rationally and safely, the experts of Gynecology Branch of China Association of Chinese Medicine applied "literature research", "expert questionnaire (Delphi method)" and "expert consensus conference", and finally formed "Clinical Application Expert Guidance of Heyan® Kuntai Capsule". The guideline which is designed to standardize the clinical application includes clinical research evidence and application recommendations in menopause syndrome, premature ovarian insufficiency, diminished ovarian reserve and low estrogen symptoms caused by GnRHa, which is scientific, normative and practical.

Key words: guideline; Heyan® Kuntai Capsule; menopause syndrome; premature ovarian insufficiency; diminished ovarian reserve

和颜®坤泰胶囊(原名更年宁心胶囊)于 2000 年作为国家 3 类新药上市(国药准字 Z20000083),是第一个被批准用于治疗卵巢功能衰退的中成药。先后获得国家“九五”和“十五”科技攻关项目资助和国家发明专利,被授予“国际传统医药大会金奖”和“中华中医药学会科学技术一等奖”等荣誉,并于 2004 年进入《国家医保目录》,正式由“更年宁心胶囊”更名为“和颜®坤泰胶囊”。和颜®坤泰胶囊在临床上应用近 20 年,积累了一定的临床证据和用药经验。检索 2000 年 1 月至 2018 年 5 月发表的文献,共得到 462 篇有关坤泰胶囊治疗卵巢功能衰退相关疾病的临床研究文献,其中包含 178 项随机对照试验。结果显示,坤泰胶囊在绝经前后诸症(绝经综合征)、卵巢早衰(POF)、卵巢储备功能减

退(DOR)不孕症以及促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗子宫内膜异位症反添加中具有较好的疗效,受到国内权威学术团体认可。由中华中医药学会归口并起草的《中医妇科常见病诊疗指南》^[1]和由国家中医药管理局医政司制定的《中医临床路径/诊疗方案》中,坤泰胶囊被推荐适用于辨证为心肾不交证的绝经前后诸症;由中国标准化协会中医药标准化分会、中华中医药学会妇科分会和中国中医科学院中医药标准研究中心组织编写的《中成药临床应用指南——妇科疾病分册》^[2]中,坤泰胶囊分别在月经先期、绝经前后诸症和卵巢早衰 3 个病种作为推荐用药。此外,坤泰胶囊还被编入由中华医学会妇产科分会绝经学组发表的《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》^[3]和《绝

收稿日期: 2019-07-12

通信作者: 杜惠兰, 河北中医学院, 研究方向中医妇科。E-mail: duhuilan@163.com

经期管理与激素补充治疗临床应用指南（2018 版）》^[4]以及由国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学会撰写发表的《卵巢组织冻存与移植中国专家共识》^[5]。考虑到卵巢功能与女性生命周期健康密切相关，同时为使临床医师能够充分了解并合理安全使用坤泰胶囊，中华中医药学会委托妇科分会组织相关专家起草了《和颜®坤泰胶囊临床应用专家指导意见》。

1 指导意见编制方法与过程

本指导意见采用“文献研究法”“专家问卷调查法（Delphi 法）”“专家共识会议法”制订。文献研究制定了检索文献的评价与纳排标准，以“坤泰胶囊”“kuntai capsule”和“HYKT”为关键词，在万方、知网和 PubMed 等数据库上进行系统检索，检索时间从 2000 年 1 月至 2018 年 5 月。去重和排除动物实验、基础研究及文献综述等，收集符合纳入标准的临床研究论文共计 462 篇。通过标题、摘要以及全文阅读的方式，对获得文献进行整理、统计分析，用 GRADE 证据质量评价系统对纳入文献证据进行评价，同时结合坤泰胶囊临床应用中的关键问题，制定了第 1 轮专家问卷；根据问卷结果与文献证据形成专家指导意见初稿；再以访谈、专家共识会议（初稿论证会）等方式对指导意见初稿进行修改，并在此基础上完成第 2 轮专家问卷，将共识度超过 70%的意见予以采纳，形成指导意见论证稿，召开行业专家论证会进行研讨论证。根据专家意见进行反复修改，形成本指导意见。后续工作组将定期根据新证据更新和完善本指导意见。

2 中医药理论基础

《素问·上古天真论》指出：“女子七岁，肾气盛，齿更发长；二七而天癸至，任脉通，太冲脉盛，月事以时下，故有子；三七，肾气平均，故真牙生而长极；四七，筋骨坚，发长极，身体盛壮；五七，阳明脉衰，面始焦，发始堕；六七，三阳脉衰于上，面皆焦，发始白；七七，任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭，地道不通，故形坏而无子也”。由此可见，中医理论中的“肾”乃女子生殖之根本，“肾-天癸-冲任-胞宫”轴主宰着女子的生长、发育、生殖与衰老的过程^[6-7]。肾阴亏损，冲任不足，表现为月经后期、月经过少、闭经、绝经前后诸症等；肾阴亏虚则相火妄动，热扰冲任，冲任不固，经血妄行，可致月经先期、崩漏等。肾阴不足，癸水不充，无法滋养精卵，故难以形成优质精卵；肾阴虚，精亏血少，

不能摄精成孕，引起不孕。《傅青主女科》中提到：“胞胎居于心肾之间，上系于心，而下系于肾”，心气下通于肾，心肾相交，水火即济，阴阳平衡，血脉流畅，月事如常^[8]。肾阴虚不能上济心火，可致心肾不交，出现绝经前后诸症。中医学没有关于 DOR、早发性卵巢功能不全（POI）及 POF 的描述，根据其临床表现，可将 DOR 归入“月经先期”“月经过少”“闭经”与“不孕症”的范畴，将 POI 与 POF 归属于“闭经”“年未老衰而经水断”以及“不孕症”的范畴。

坤泰胶囊组方源于东汉张仲景的“黄连阿胶汤”，用于治疗“少阴病，得之二、三日以上，心中烦，不得卧”。后由全国名中医、享受国务院特殊津贴专家、国家食品药品监督管理局药品评审专家陈大蓉教授主持，近百名研究人员、专家共同研发，在组方基础上去鸡子黄，重用熟地黄，加茯苓，减少黄连用量，由熟地黄、黄连、白芍、阿胶、黄芩和茯苓 6 味中药组成。方中熟地黄为君药，生精益髓、滋阴补肾、养血；阿胶、白芍和黄连为臣药，阿胶、白芍补血养阴，二者与熟地黄配伍，增强熟地黄滋阴养血的作用，黄连清虚火、清心除烦，与熟地黄配伍，滋阴降火、交通心肾；茯苓、黄芩为佐药，茯苓健脾益气、宁心，黄芩清热泻火，加强黄连清虚火、交通心肾的作用。以上 6 味中药合用，达到滋阴养血、补精益髓、交通心肾的作用。

3 坤泰胶囊的临床研究

3.1 绝经综合征

一项纳入 17 个随机对照试验（RCT）共 1 455 名绝经女性的荟萃分析比较单用坤泰胶囊与激素补充治疗绝经综合征的临床疗效与安全性。结果显示，坤泰胶囊 Kupperman 症状评分的变化值与有效率与激素组相当 [比值比（OR）=1.21，95%可信区间（CI）=0.72~2.04， $P=0.46$]；在总体不良反应发生率、乳房胀痛和阴道不规则流血发生率方面均显著低于激素药物组^[9]。另一项募集 390 名围绝经期综合征女性的多中心 RCT 中，比较激素治疗与坤泰胶囊（4 粒/次，每天 2 次）治疗 1 年后的临床疗效与不良反应^[10]。结果显示，两组在治疗 3 个月时，Kupperman 评分、潮热评分与失眠评分均较治疗前大幅度下降，其中只有 Kupperman 评分变化值激素组下降的比坤泰胶囊组更明显；随后的 6、9 和 12 个月的随访结果显示 2 组在改善绝经症状、潮热出汗以及改善睡眠方面疗效相当；利用绝经期生存质

量表(MENQOL)评分比较治疗前后生活质量改善方面,坤泰组与激素组疗效相当。在持续 1 年的治疗过程中,尤其是在起始治疗的 3 个月内,激素治疗后阴道不规则流血的发生率与持续时间均高于坤泰组。乳房胀痛在激素组的发生率也显著高于坤泰组。

除改善绝经症状外,坤泰胶囊在其他方面也有一定疗效。一项 RCT 研究比较激素组与坤泰组对绝经妇女认知记忆的影响,简易智能精神状态量表(MMSE)评分结果显示,每日服用坤泰胶囊(4 粒/次,2 次/d)治疗 6、9、12 个月后 MMSE 评分较治疗前提高,且差异显著^[11]。对心血管危险因素进行观察后发现,连续服用坤泰胶囊(4 粒/次,2 次/d)治疗 1 年后,总胆固醇(TC)、空腹血糖水平(FPG)和稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)有升高趋势,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)有下降趋势^[12]。另有 2 项观察坤泰胶囊治疗患有绝经失眠伴有焦虑及抑郁的临床研究中通过焦虑自评量表(SAS)及抑郁自评量表(SDS)评分系统证明治疗后患者睡眠质量与抑郁焦虑的情绪改善情况明显优于对照组(分别为舒乐安定片与艾司唑仑片)^[13-14]。对于 Kupperman 症状评分为中重度的患者,联合激素治疗,协同发挥效用的同时可降低激素不良反应的发生^[15]。

3.2 POI 和 POF

一项 RCT 结果显示,单用坤泰胶囊 3 个月后,POF 患者血清卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平较治疗前明显下降($P < 0.05$),与对照组(单用补佳乐)疗效相当^[16]。5 项累计共纳入 600 例 POI 患者的 RCT 研究用以评价坤泰胶囊治疗 POF 的临床疗效^[17-21]。治疗组在常规激素如克龄蒙或雌孕激素治疗基础上加用坤泰胶囊,结果显示治疗组能有效降低患者血清 FSH 和 LH 水平,总有效率明显高于单用激素组。此外,治疗后患者三酰甘油(TG)、TC、LDL-C 等血脂水平较治疗前明显下降;卵巢血流状态、卵巢体积和子宫内膜厚度经治疗后也优于对照组。另一项纳入 60 例 POI 患者的 RCT 研究中发现,给予坤泰胶囊联合周期性激素替代治疗持续 6 个月后,复发率明显低于单用周期性激素替代治疗(16.67% vs 63.33%)^[22]。另有一项纳入 60 例雷公藤治疗类风湿关节炎后引起 POF 的临床观察中,停用雷公藤并给予坤泰胶囊 2 个月后,有 55 例患者月经周期恢复正常,总有效率达到

91.66%,血清 FSH 水平也在治疗后得到明显改善($P < 0.05$)^[23]。

3.3 DOR 不孕症

一项 RCT 结果表明坤泰胶囊能够增加 DOR 不孕症患者的成熟卵泡数量,促进卵泡生长发育状况,用药 3 个月后 FSH、LH 水平较治疗前明显下降,雌二醇(E_2)、抗苗勒管激素(AMH)、窦卵泡计数(AFC)、动脉收缩期峰值流速(PSV)水平较治疗前上升^[24],与常规用药如激素类药物^[25]或脱氢表雄酮(DHEA)^[26]的临床疗效相当,且行体外受精(IVF)助孕前给予坤泰胶囊联合治疗能有效增加优质胚胎数,降低周期取消率,提高患者卵巢储备功能,改善 IVF 结局^[27]。另有一项随机安慰剂对照临床试验观察坤泰胶囊对行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的 DOR 不孕症患者获卵数、卵细胞和胚胎质量的影响^[28]。研究中将 70 例辨证为肾阴虚证 DOR 患者随机分为观察组(坤泰胶囊加化学药)和对照组(安慰剂加化学药)。结果显示,与对照组相比观察组治疗 3 个月经周期后血清 AMH、FSH、LH 和 E_2 水平较治疗前明显改善,B 超下 AFC 数量也显著增加;注射绒毛膜促性腺激素(HCG)、日单个卵 E_2 水平、获卵数、优质卵率和优质胚胎率均较对照组显著提高。

3.4 改善 GnRHa 引起的雌激素低落症状

3 项共纳入 338 例中重度子宫内膜异位症患者,手术后随机分为单用 GnRHa 组与 GnRHa 联合坤泰胶囊组。研究结果均显示通过 GnRHa 联合坤泰胶囊组治疗后,潮热、情绪波动、乏力、睡眠障碍、骨痛与阴道干涩发生率显著低于 GnRHa 单用组^[29-31]。此外,这些研究还对 GnRHa 反向添加药物进行疗效与安全性的比较。结果显示在缓解绝经症状方面,坤泰胶囊与其他激素类药物的疗效相当,且不影响血清性激素水平;同时不良反应如阴道不规则流血、乳房胀痛的发生率明显减少^[32-33]。

4 药学研究基础

4.1 物质基础

通过高效液相色谱-电喷雾质谱联用技术(HPLC-ESI-MS/MS)从坤泰胶囊中鉴定出 21 个化合物,主要为黄酮类化合物和生物碱类化合物。进一步对化合物的药材来源进行归属,主要有来自黄芩的黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素等,来自黄连的巴马汀、小檗碱、黄连碱、药根碱、非洲防己碱、木兰花碱等,来自白芍的芍药苷等^[34]。目前检测获得的化合物中较少来源于熟地黄,由于地

黄中的主要成分是环烯醚萜苷、苯乙醇苷类化合物,化学性质不太稳定所致。此外,经国家兴奋剂及运动营养测试研究中心权威认证,坤泰胶囊为纯中药制剂,不含世界反兴奋剂机构禁用的刺激剂、麻醉剂、利尿剂和激素类药物^[35]。

4.2 药理作用

4.2.1 调节初老模型大鼠下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴的神经内分泌功能 坤泰胶囊可通过调节血清去甲肾上腺素(NE)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)含量及 β -内啡肽(β -EP)的水平,改善初老大鼠神经内分泌紊乱^[36]。此外,坤泰胶囊可以降低更年期雌鼠血清FSH、LH、睾酮(T)水平,减少出汗,延长睡眠时间^[37-38]。

4.2.2 抑制卵巢衰老模型小鼠的氧化应激损伤 坤泰胶囊可以增加卵巢衰老动物模型AFC,减少卵泡闭锁,上调小鼠卵巢AMH,其机制可能与通过上调超氧化物歧化酶2(SOD₂),抑制氧化应激反应,维持线粒体的正常形态有关^[39];在衰老大鼠和去氧乙烯基环己烯(VCD)所致的DOR大鼠模型中,坤泰胶囊均能调节Bcl-2和Bax蛋白表达,减少因氧化应激反应所引起的细胞凋亡,进而改善卵巢储备功能^[40-41]。

4.2.3 改善POF模型大鼠的卵巢血管通透性 坤泰胶囊可增加POF大鼠血清胰岛素1号增长因子(IGF-1)和血管内皮生长因子(VEGF)的含量,以及卵巢组织中碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、VEGF mRNA的表达水平,维持卵巢组织的血供和形态,延缓卵巢的衰老^[42]。

4.2.4 促进高龄小鼠卵泡的生长发育 坤泰胶囊能够增加排卵性障碍患者的成熟卵泡数量,促进卵泡生长发育,提高排卵率,改善妊娠结局^[43]。在高龄小鼠中,坤泰胶囊明显增加各级卵泡数量,减少卵母细胞凋亡,其机制可能与调节减数分裂特异性黏着素蛋白亚基REC8和SMC1表达水平有关^[44]。

4.2.5 改善小鼠子宫内膜容受性 坤泰胶囊可增加小鼠种植窗期子宫内膜中IGF-1、白血病抑制因子(LIF)和表皮生长因子(EGF)水平,增加子宫内膜容受性,提高受孕率^[45-47]。

综上,坤泰胶囊可通过修复线粒体损伤,增强抗氧化、抗凋亡作用,提高卵母细胞质量,增加细胞因子VEGF和bFGF等的表达,促进功能衰退卵巢中卵泡发育,上调血清AMH水平,进而调节生

殖内分泌及神经内分泌功能,改善卵巢储备功能和绝经症状。

5 坤泰胶囊的安全性

急性毒性实验显示,当累计剂量达到480 g/kg,相当于临床用量的960倍,小鼠均无不良反应现象。随后7 d的观察发现,小鼠食欲、自发活动、外观、粪便、生长发育均无异常,无一动物死亡。长期毒性实验证明,坤泰胶囊对大鼠的生长发育(体质量增长)、造血功能、血液生化学均无明显的毒性影响;对大鼠的心、肝、脾、肺、肾等主要脏器均无明显影响,对上述主要脏器的组织形态学检查亦未发现有明显损伤性毒性变化,说明该药长期服用毒性较低,临床用量安全^[48]。另外,生殖毒性研究显示,坤泰胶囊对SD雌性大鼠无明显生育力和早期胚胎毒性^[35];也未见明显的母体毒性、胚胎和胎儿发育毒性^[49]。

一项对坤泰胶囊所致不良反应的文献进行系统调研发现^[50],截止至2017年10月,共有232例临床报告在服用坤泰胶囊后引起不良反应,占总病例的10.8%。不良反应最快出现在服药后15 min,服药时间2 d内出现的不良反应占比最大,达到40.95%。坤泰胶囊致不良反应主要涉及消化系统,包括胃肠道不适、腹胀和恶心;其次有乳房胀痛、阴道流血和阴道干涩;还有少部分出现头痛、头晕、皮疹和水钠潴留等。与性激素药相比,服用坤泰胶囊后发生阴道不规则流血比例与累计流血天数明显减少^[51]。另有研究报道,服用坤泰1~3个月时乳房胀痛程度显著低于性激素药物组^[52]。当出现胃肠道不适、腹胀和恶心等不良反应后,将服药方式改为饭后服药或停药处理,不良反应均消失,亦可用姜汤送服以缓解不良反应。

6 坤泰胶囊的临床应用建议

6.1 应用范围

推荐以下情况应用坤泰胶囊:(1)辨证为肾虚证、心肾不交证的绝经前后诸症妇女;(2)辨证为肾阴虚证的DOR不孕症患者;(3)辨证为肾阴虚证的POI或POF患者;(4)子宫内膜异位症术后GnRHa治疗出现绝经症状属肾阴虚证需反向添加的患者。其中各病症中医证型如下。

6.1.1 绝经前后诸症 (1)肾阴虚证:主要证候为绝经前后头晕耳鸣,腰酸腿软,烘热汗出,五心烦热,失眠多梦,口燥咽干,或皮肤瘙痒,月经周期紊乱,量少或多,经色鲜红;(2)心肾不交证:主

要证候为绝经前后心烦失眠，心悸易惊，甚至情志失常，月经周期紊乱，量少或多，经色鲜红，头晕健忘，腰酸乏力。

6.1.2 不孕症 肾阴虚证：主要证候为婚久不孕，月经先期，量少，色红质稠，甚或闭经，或带下量少，阴中干涩；腰酸膝软，头晕耳鸣，形体消瘦，五心烦热，失眠多梦。

6.1.3 POF 肾阴虚证：主要证候为经来涩少，点滴即净，经色暗红或鲜红，月经错后，或停闭数月不行，或月经紊乱而经断，或婚后久不孕。偶发或频发烘热汗出，失眠多梦，头晕心悸，腰膝酸软，神疲健忘，白发或脱发。

6.2 坤泰胶囊治疗各种病症的使用方法

6.2.1 绝经前后诸症（绝经综合征） 单独应用坤泰胶囊治疗绝经综合征，一次 4 粒，一日 3 次，两周即可起效，服药 3 个月以上可显著缓解绝经症状^[53]；服药 1 年以上，不仅改善患者的临床症状，同时也提高患者生活质量^[10]。

6.2.2 POI、POF 坤泰胶囊，一次 4 粒，一日 3 次；或在激素补充治疗^[3]的基础上加用坤泰胶囊，一次 4 粒，一日 3 次。2~4 周为一疗程。

6.2.3 DOR 不孕症 建议在自然备孕或进入辅助生殖促排卵周期前可单独服用坤泰胶囊 2~3 个月。服用方法：一次 4 粒，一日 3 次；或可与化学药同时服用，服用方法同前。进入促排卵周期，可在月经周期第 3~5 天服用促排卵药物^[54]的同时加用坤泰胶囊，一直服用至 HCG 日。

6.2.4 子宫内膜异位症术后 GnRHa 反向添加 子宫内膜异位症术后患者月经周期的第 2~5 天注射 GnRHa 的同时服用坤泰胶囊，一次 4 粒，一日 3 次。连续治疗 3 个月。

6.3 注意事项

服用坤泰胶囊后需要注意以下事项：（1）若出现乳房胀痛和阴道流血情况，必要时需去医院就诊。长时间服用此药时，需定期行盆腔超声、乳房超声检查及血清 E₂ 和 FSH 测定。（2）辨证为肾阳虚证者慎用。各病症中肾阳虚的主要证候：①绝经前后诸症主要证候：头晕耳鸣、腰痛如折、腹冷阴坠、形寒肢冷、小便频数或失禁；带下量多、月经不调、量多或少、色淡质稀、精神萎靡、面色晦暗。②不孕症主要证候：婚久不孕，初潮延迟，月经后期量少，色淡质稀，甚至停经，带下量多，清稀如水；腰膝酸冷、性欲淡漠、面色晦暗、大便溏薄、小便

清长。（3）对本品过敏者禁用。（4）高血压、心脏病、肾病、肝病及脾胃虚弱者须在医师指导下用药，如正在服用其他药品或服药过程中出现不良反应，应及时向医师咨询。（5）感冒时，应停用坤泰胶囊。

7 本指导意见主要起草人、制订专家和咨询论证专家

主要起草人：杜惠兰（河北中医学院）、段彦苍（河北中医学院）、马惠荣（河北中医学院）等。

主要制订专家：主任委员为杜惠兰（河北中医学院）；副主任委员（按姓氏笔画排序）：王东梅（山东中医药大学附属医院）、冯晓玲（黑龙江中医药大学附属第一医院）、刘雁峰（北京中医药大学东直门医院）、许丽绵（广州中医药大学第一附属医院）、李伟莉（安徽中医药大学第一附属医院）、连方（山东中医药大学附属医院）、张婷婷（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院）、赵红（北京中日友好医院）、赵瑞华（中国中医科学院广安门医院）、赵新广（湖南中医药大学）、贺丰杰（陕西中医药大学附属医院）、谈勇（江苏省中医院）、章勤（杭州市中医院）、梁瑞宁（江西省中医院）、魏绍斌（成都中医药大学附属医院）。

参加本指导意见初稿专家共识会议、终稿专家论证会的专家：侯丽辉（黑龙江中医药大学附属第一医院）、胡晓华（河南省中医院）、闫颖（天津市中医药大学附属第一医院）、汤玲（北京东直门医院）、马堃（中国中医科学院西苑医院）、王昕（辽宁中医药大学附属医院）、丛慧芳（黑龙江中医药大学附属第二医院）、许小凤（苏州市中医医院）、姜丽娟（云南省中医医院）、夏敏（重庆市中医院）、李东（北京大学第三医院）、郁琦（中国医学科学院北京协和医院）、杨欣（北京大学人民医院）、阮祥燕（首都医科大学附属北京妇产医院），以及上述指导意见制订专家。

参考文献

- [1] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南 [S]. 2012.
- [2] 罗颂平, 杜惠兰. 中成药临床应用指南—妇科疾病分册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(12): 881-886.
- [4] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南 (2018) [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 729-739.

- [5] 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学会及共识专家. 卵巢组织冻存与移植中国专家共识 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(4): 496-500.
- [6] 王进进, 王宏伟, 谈 勇. 补肾活血法治疗肾虚血瘀型不孕的研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(10): 1420-1422.
- [7] 段彦苍, 宋翠森, 贺 明, 等. 补肾调经方、逍遥丸对促排卵小鼠排卵前卵巢母细胞分泌因子表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(8): 635-640.
- [8] 夏桂成, 谈 勇. 试论肾观对妇科理论与临床的指导作用 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(6): 541-544.
- [9] Zhou Q, Tao J, Song H, *et al.* Chinese herbal medicine Kuntai capsule for treatment of menopausal syndrome: A systematic review of randomized clinical trials [J]. *Compl Ther Med*, 2016, 29: 63-71.
- [10] Sun A J, Wang Y P, Gu B, *et al.* A multi-center, randomized, controlled and open clinical trial of Heyan Kuntai Capsule and hormone therapy in perimenopausal women [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(7): 487-493.
- [11] 龚莉莉, 张绍芬, 纪 律. 绝经早期激素与中药治疗对认知记忆和生存质量的影响 [J]. 生殖与避孕, 2008, 28(1): 26-31.
- [12] 唐柳林, 许良智, 刘宏伟, 等. 中成药坤泰与倍美力对绝经早期妇女绝经后症状和心血管危险因素的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2010, 41(2): 366-369.
- [13] 曾 英. 坤泰胶囊治疗女性更年期失眠且伴有焦虑及抑郁的临床价值研究 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2018, 5(8): 13-14.
- [14] 史党民, 孙国珍. 坤泰胶囊治疗女性更年期失眠伴有焦虑及抑郁的临床观察 [J]. 中草药, 2013, 44(24): 3531-3533.
- [15] 王国荣, 韩延霞. 激素替代疗法联合坤泰胶囊治疗围绝经期综合征患者的疗效及安全性 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5364-5366.
- [16] 吴海燕. 坤泰胶囊对卵巢早衰患者血清 FSH、LH、E2 及血脂水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(8): 1599-1600.
- [17] 周晓红. 坤泰胶囊联合激素治疗卵巢早衰临床观察 [J]. 新中医, 2017, 49(3): 79-81.
- [18] 谢吉蓉, 程 娅, 吕倩灵. 坤泰胶囊联合雌孕激素治疗卵巢早衰临床观察 [J]. 新中医, 2016, 48(9): 94-96.
- [19] 巫珏艳, 吴忠新, 路永新. 坤泰胶囊联合激素替代法治疗卵巢早衰的效果观察 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21): 4425-4427.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [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, 48(5): 79-80.
- [23] 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.
- [24] 崔 娜, 姜 蕾, 杨爱敏, 等. 坤泰胶囊治疗卵巢储备功能低下不孕症患者 33 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2018, 59(2): 132-135.
- [25] 彭 敏. 卵巢低反应患者联用克龄蒙和坤泰胶对卵巢储备功能和体外受精结局的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(13): 1099-1102.
- [26] Gao H, Xia T, Ma R H, *et al.* Heyan Kuntai capsule versus dehydroepiandrosterone in treating Chinese patients with infertility caused by diminished ovarian reserve a multicenter, randomized controlled trial [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(4): 530-537.
- [27] 栾素娴, 孙平平, 张玉花, 等. 坤泰胶囊对在体外受精-胚胎移植中卵巢低反应患者的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(12): 1439-1442.
- [28] 连 方, 姜晓媛. 坤泰胶囊对体外受精卵巢低反应患者获卵数、卵细胞及胚胎质量的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 917-921.
- [29] 钟伟青, 钱红燕. 中重度子宫内膜异位症患者应用坤泰胶囊联合 GnRH-a 疗效及预后分析 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 3069-3072.
- [30] 刘长青, 秦爱新, 姜芳芳, 等. 促性腺激素释放激素激动剂联合坤泰胶囊治疗中重度子宫内膜异位症的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(11): 1288-1291.
- [31] 张迎旭, 贾秀改. 坤泰胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 848-851.
- [32] Chen J M, Gao H Y, Ding Y, *et al.* Efficacy and safety investigation of Kuntai capsule for the add-back therapy of gonadotropin releasing hormone agonist administration to endometriosis patients: A randomized, double-blind, blank-and tibolone-controlled study [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(4): 427-432.
- [33] 李雪莹, 肖 丽, 黄 薇, 等. 促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症反向添加药物疗效比较研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(6): 605-608.
- [34] 李定祥, 王 珍, 罗建光, 等. 坤泰胶囊化学成分的 LC-ESI-MS-MS 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 90-93.
- [35] 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.

- [36] 张青霞, 张德芹, 黄春丽, 等. 和颜坤泰胶囊对初老大鼠神经递质的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(3): 173-175.
- [37] 徐文君, 高 慧, 李 杨, 等. 坤泰胶囊对卵巢早衰大鼠的治疗作用及其机制研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 314-318.
- [38] 段艳康, 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.
- [39] Zhang J, Fang L, Shi L, *et al.* Protective effects and mechanisms investigation of Kuntai capsule on the ovarian function of a novel model with accelerated aging ovaries [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195: 173-181.
- [40] 耿利华, 谈 勇. 坤泰胶囊对卵巢储备功能下降大鼠卵巢凋亡调控蛋白 Bcl-2, Bax 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 138-143.
- [41] 潘文华, 吴新安, 陈慧慧, 等. 坤泰胶囊对卵泡凋亡相关蛋白 bcl-2/bax 的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(6): 519-521.
- [42] 徐文君, 高 慧, 李 杨, 等. 和颜坤泰胶囊对卵巢早衰大鼠性激素水平和 VEGF、bFGF mRNA 表达的影响 [J]. 重庆医学, 2017, 46(6): 738-741.
- [43] 吴翠杰. 坤泰胶囊对排卵障碍性不孕症患者卵泡发育、子宫内膜及排卵的影响 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(18): 10-12.
- [44] Zhang B, Chu N, Qiu X M, *et al.* Effects of Heyan Kuntai Capsule on follicular development and oocyte cohesin levels in aged mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(10): 768-776.
- [45] 李晓旭, 谭 丽. 中药坤泰胶囊对小鼠种植窗期子宫内膜 LIF、EGF 和 IGF-1 表达的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [46] 朱桂杰. 坤泰胶囊对小鼠种植窗期子宫内膜 LIF、整合素 $\beta 3$ 和 HOXA10 表达的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [47] 王 慧, 李玉洁, 陈 帆, 等. 坤泰胶囊对小鼠子宫内膜容受性影响的研究 [J]. 重庆医学, 2016, 45(18): 2464-2466.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 谢建文, 程少璋, 刘永简, 等. 坤泰胶囊致不良反应的文献分析 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 691-695.
- [51] 王绍海, 林守清, 桂启芳, 等. 低剂量性激素治疗及中药治疗引起的非计划性阴道出血 [J]. 中国医学科学院学报, 2006, 28(2): 256-261.
- [52] 张 婧, 龚莉莉, 张绍芬, 等. 坤泰胶囊对绝经早期妇女生活质量及乳房胀痛、阴道流血的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(11): 972-976.
- [53] 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, 14(12): 1472-1476.
- [54] 乔 杰, 马彩虹, 刘嘉茵, 等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识 [J]. 生殖与避孕, 2015, 35(4): 211-223.