

右归丸、双丹养血胶囊对早发性卵巢功能不全患者的临床疗效

孔小娟¹, 杨红灵², 薛 艳², 马正娇³, 乔 江^{1*}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院妇产科, 湖南 长沙 410000; 2. 南阳医学高等专科学校第一附属医院妇产科, 河南 南阳 473000; 3. 南阳市宛城区中医院妇产科, 河南 南阳 473000)

摘要: **目的** 探讨右归丸、双丹养血胶囊对早发性卵巢功能不全患者的临床疗效。**方法** 106 例患者随机分为观察组、对照组, 每组 53 例, 对照组给予激素治疗, 观察组在对照组基础上加用右归丸、双丹养血胶囊, 疗程 28 d。检测临床疗效、卵泡雌激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E₂)、抗苗勒氏管激素 (AMH)、改良 Kupperman 评分、中医证候评分、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2 组 FSH、LH、中医证候评分降低 ($P<0.05$), E₂、改良 Kupperman 评分升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 右归丸、双丹养血胶囊可安全有效地调节早发性卵巢功能不全患者血清性激素水平及卵巢功能。

关键词: 右归丸; 双丹养血胶囊; 激素治疗; 早发性卵巢功能不全

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)06-2118-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.06.057

早发性卵巢功能不全指女性在 40 岁以前发生性腺功能衰退, 以继发性闭经、不孕等为主要临床症状, 并出现失眠、记忆减退等围绝经期表现, 随着工作压力的增加、生活习惯的变化, 近年来该病的发生已呈现出年轻化的趋势, 对女性的身心健康、生活质量均带来了较多不良影响^[1-2]。目前针对早发性卵巢功能不全患者的治疗尚无特效方法, 西医中主要采用激素治疗, 目的是维持机体雌孕激素平衡, 缓解相关临床症状, 但总体疗效也有待提升。中医药在各种妇科疾病的治疗中也有着重要作用, 中医中尚无早发性卵巢功能不全的确定命名及辨证指导内容, 但研究认为其发病根本为肾精亏虚、天癸衰竭, 证型多见肾阳虚, 治疗的关键点多在于温阳助肾、养血调经等^[3]。右归丸是我国明代医学家所创立的中成药, 具有温补肾阳、调理气血之

功。双丹养血胶囊是一种中药复方制剂, 具有补肾养血、活血化瘀等功效, 研究显示, 其能改善多囊卵巢综合征患者的卵巢储备功能, 从而提高患者的受孕率^[4]。因此, 本研究探讨右归丸、双丹养血胶囊、激素治疗对早发性卵巢功能不全患者的临床, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020 年 1 月至 2022 年 7 月收治于湖南中医药大学第一附属医院的 106 例早发性卵巢功能不全患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 53 例。2 组一般资料见表 1, 可知差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。研究经湖南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准 [(2020) 伦审第 (16) 号]。

表 1 2 组一般资料比较 [例 (%), $\bar{x}\pm s$, $n=53$]

组别	平均年龄/岁	平均病程/年	既往生育情况		婚姻状况	
			既往分娩史	原发性不孕	已婚	未婚/离异
观察组	33.85±4.27	1.92±0.27	36(67.92)	17(32.08)	40(75.47)	13(24.53)
对照组	34.04±4.17	1.89±0.32	38(71.70)	15(28.30)	42(79.25)	11(20.75)

1.2 纳入标准 ①闭经时间 ≥ 4 个月, 间隔 >4 周的 2 次测量卵泡雌激素 (FSH) $>25\text{U/L}$ ^[5]; ②参照《中医妇科学》^[6]中的月经后期、闭经标准, 辨证为肾阳虚型, 包括月经异常、腰膝酸软、性欲减退、四肢畏寒、头晕耳鸣、乏力倦怠、舌苔白、舌色淡暗、脉相沉迟; ③年龄 22~40 岁;

④生殖道、双侧输卵管正常; ⑤患者及其家属了解本研究, 签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①伴有垂体腺瘤、卵巢肿瘤等器质性病变; ②多次流产史; ③合并甲状腺功能异常; ④合并机体重要器官功能不全; ⑤先天性生殖器官发育异常; ⑥既往

收稿日期: 2023-11-23

基金项目: 湖南中医药大学校级科研基金项目 (ZYYDX201753)

作者简介: 孔小娟 (1977—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为妇产科常见病多发病, 妇产科危急重症。E-mail: gifting0909@163.com

*通信作者: 乔 江 (1970—), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向为生殖内分泌。E-mail: qiaojiang6688@126.com

接受过子宫、卵巢手术；⑦近 3 个月内服用过激素类药物、免疫抑制剂等；⑧精神异常；⑨合并乳腺外疾病。

1.4 治疗手段 对照组采用激素治疗，包括雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片（荷兰 Abbott 公司，国药准字 H20150345），前 14 d 服用砖红色药片（雌二醇 2 mg），每天 1 次，每次 1 片，后 14 d 服用黄色药片（雌二醇 2 mg 和地屈孕酮 10 mg），每天 1 次，每次 1 片。观察组在对照组基础上加用联合右归丸（仲景宛西制药股份有限公司，国药准字 Z41022170）、双丹养血胶囊（安徽省芜湖市中医院院内制剂，皖药制字 Z20100002）口服，右归丸每天 3 次，每次 9 g；双丹养血胶囊每天 3 次，每次 4 粒。2 组均连续治疗 3 个疗程，每个疗程 28 d。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效 ①显效，腰膝酸软、阴道干涩、失眠等症状消失，月经周期得到正常恢复，且时间维持≥3 个月经周期，超声检查显示卵泡数量 3~9 个，子宫内膜厚度 8~10 mm；②有效，腰膝酸软、阴道干涩、失眠等症状缓解，月经来潮，但月经周期仍未恢复正常，超声检查结果未达到显效标准；③无效，未满足以上标准。总有效率=〔（显效例数+有效例数）/总例数〕×100%^[7]。

1.5.2 性激素、抗苗勒氏管激素（AMH）水平 采用 DX1800 型化学发光免疫分析仪（美国 Beckman 公司）检测血浆 FSH、黄体生成素（LH）、雌二醇（E₂）水平；酶联免疫吸附（ELISA）法检测血清 AMH 水平，相关试剂盒均购自上海曼普生物科技有限公司。

表 3 2 组性激素水平比较（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=53$ ）

组别	FSH/(U·L ⁻¹)		LH/(U·L ⁻¹)		E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34.54±2.84	24.50±3.15 [*]	40.91±4.35	27.84±3.21 [*]	47.64±6.33	82.06±7.25 [*]
观察组	34.29±3.07	20.72±3.58 ^{*#}	40.57±4.82	22.79±3.05 ^{*#}	48.03±5.84	93.28±7.30 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

2.3 AMH 水平、Kupperman 评分 治疗后，2 组 AMH 水平升高（ $P<0.05$ ），Kupperman 评分降低（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ），见表 4。

2.4 中医证候评分 治疗后，2 组中医证候评分降低（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ），见表 5。

2.5 不良反应发生率 对照组有 2 例头痛、1 例乳房疼痛，观察组有 2 例头痛、2 例腹泻，总发生率分别为 5.66%、7.55%，组间比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表 5 2 组中医证候评分比较（分， $\bar{x}\pm s$ ， $n=53$ ）

组别	月经异常评分		腰膝酸软评分		性欲减退评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.79±0.41	1.23±0.42 [*]	2.47±0.50	1.06±0.36 [*]	2.57±0.50	1.11±0.38 [*]
观察组	2.75±0.43	0.94±0.23 ^{*#}	2.43±0.50	0.75±0.43 ^{*#}	2.55±0.50	0.83±0.38 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

3 讨论

激素是西医治疗早发性卵巢功能不全的常用方法，但也存在着一定不足，例如停药后易复发、长期服用副作用较多等^[10-11]。

1.5.3 改良 Kupperman 评分 采用改良 Kupperman 评分评价更年期症状，包括潮热出汗、感觉异常、情绪波动、失眠等共 13 个项目，总分>30 分为重度，16~30 分为中度，6~15 分为轻度，<6 分则表示正常^[8]。

1.5.4 中医证候评分 根据《中药新药临床研究指导原则》^[9]，包括月经异常、腰膝酸软、性欲减退，无症状为 0 分，轻度为 1 分，中度为 2 分，重度为 3 分。

1.5.5 不良反应发生率 治疗期间，记录 2 组不良反应发生情况，计算其发生率。

1.6 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件进行处理，计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组（ $P<0.05$ ），见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较〔例（%）， $n=53$ 〕

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	10(18.87)	22(41.51)	21(39.62)	32(60.38)
观察组	14(26.42)	33(62.26)	6(11.32)	47(88.68) [*]

注：与对照组比较，^{*} $P<0.05$ 。

2.2 性激素水平 治疗后，2 组 FSH、LH 水平降低（ $P<0.05$ ），E₂ 水平升高（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ），见表 3。

表 4 2 组 AMH 水平、Kupperman 评分比较（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=53$ ）

组别	AMH/(ng·mL ⁻¹)		Kupperman 评分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.72±0.20	2.74±0.35 [*]	14.00±2.17	10.68±1.75 [*]
观察组	1.68±0.21	3.25±0.46 ^{*#}	13.89±2.42	8.21±1.63 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

中医中将早发性卵巢功能不全纳入“经水早断”“闭经”“月经后期”范畴^[12-13]。该病病位在于肾，天葵藏于肾，肾精亏虚则天葵衰竭，并伴有气血阻滞、肝郁气滞、胞宫闭阻、经血不畅等，治疗原则应包括“温阳助肾、养

血调经”等^[14-15]。

右归丸属于补益剂，适用于肾虚证的治疗，其药方组中，熟地黄、山茱萸可补肾固阴，使肾阳化生，附子、肉桂、鹿角胶可滋补脾肾、温化阳气，山药、枸杞子、当归可补益脾胃、调畅气血、滋补肾精，菟丝子、杜仲具有补肾阳、益肾精之效^[16-17]。双丹养血胶囊中同样含有地黄，可加强补肾之功，当归、川芎具有补血养血之效，牡丹皮、赤芍、桃仁、红花、苏木、益母草、路路通、丹参、白芍等均具有活血化瘀、养血调经之功，香附宽胸开郁，可佐治情绪不舒所致的月经不畅。有报道显示，双丹养血胶囊能改善血虚血瘀型月经不调患者的性激素，并提高妊娠率，有较好的应用前景^[18]。

本研究结果显示，联合右归丸、双丹养血胶囊治疗的患者血清 FSH、LH、E₂、AMH 水平改善程度更明显。分析原因为右归丸、双丹养血胶囊的主要成分中，均含有地黄、当归，其提取物均具有雌激素样效应，对雌激素细胞受体有着调节作用，能改善下丘脑-垂体-卵巢轴功能，加强垂体反应性，改善卵巢储备功能，且双丹养血胶囊中的川芎、白芍也兼具类似效果^[19]；研究显示，右归丸对垂体-性腺轴具有良好的调节作用，有助于调节性激素的表达^[20]；且双丹养血胶囊中，丹参中的丹参总酮具有雌激素样的生物学活性，能调节激素水平^[21]。因此能进一步改善患者性激素、AMH 水平。

本研究结果也显示，联合用药的患者 Kupperman 评分、月经异常、腰膝酸软、性欲减退积分的改善程度更明显，临床疗效总有效率为 88.68%，疗效更为显著。主要是由于右归丸、双丹养血胶囊各药物成分具有补血养血、温阳助肾等功效，在中医治疗中强调整体观念、辨证论治，重视对内在病机的调理，因此能更好地缓解患者临床症状。且联合右归丸、双丹养血胶囊在进一步稳定患者性激素水平、改善卵巢储备功能后，也有利于各种围绝经期症状的早期缓解，帮助病情有效恢复，这也可能是联合用药患者临床疗效总有效率更高的内在机制之一。此外，本研究也显示，联合用药未明显增加不良反应发生风险，提示药物安全性满意。

综上所述，在早发性卵巢功能不全患者中，采用右归丸、双丹养血胶囊联合激素治疗作用明显，值得临床推广。

参考文献：

[1] Rahman R, Panay N. Diagnosis and management of premature ovarian insufficiency[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(6): 101600.

[2] Rebar R W, Keator C S. Expanding our knowledge of premature ovarian insufficiency[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(2): 328-329.

[3] 郑 娜, 崔晓萍, 马 瑞, 等. 中医药诊治早发性卵巢功能不全的研究进展[J]. *世界中医药*, 2022, 17(6): 879-882; 886.

[4] 徐彩炎, 翟建军, 欧阳 卓. 疏肝补肾汤联合双丹养血胶囊治疗多囊卵巢综合征对卵巢储备功能和受孕功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 225-228.

[5] 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.

[6] 罗颂平, 谈 勇. 中医妇科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.

[7] 王华斌, 李永文, 丁勇利. 维生素 E 联合激素补充疗法对卵巢早衰患者内分泌及生育功能的影响[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2021, 24(2): 204-208.

[8] 李 斌, 黄艺舟, 贾瀛嫻, 等. 绝经期健康相关生活质量常用量表及其应用的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(34): 4400-4404; 4406.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

[10] 汤海霞, 周 丽, 陈晓玲, 等. 补肾活血汤联合芬吗通治疗早发性卵巢功能不全(肾虚血瘀型)的疗效及作用机制[J]. *中药材*, 2021, 44(12): 2955-2959.

[11] 闫丽华, 韩 颖, 张 馨, 等. 芬吗通联合高压氧治疗对早发性卵巢功能不全患者改良 Kupperman 积分、性激素及抗苗勒管激素水平的影响[J]. *中国性科学*, 2021, 30(9): 104-106.

[12] 黎欣韵, 李方远, 张 琦, 等. 中医药治疗早发性卵巢功能不全的作用机制研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(1): 169-173.

[13] 杨 琪, 黄欲晓. 中医药治疗早发性卵巢功能不全疗效及机制研究进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(8): 894-896.

[14] 冯晓玲, 李 力, 曲 凡, 等. 早发性卵巢功能不全中西医结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2022, 63(12): 1193-1198.

[15] 陈鹏典, 宁 艳, 刘 芳, 等. 中医药干预早发性卵巢功能不全机制最新研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(12): 209-212.

[16] 刘 莉, 蔡晓晴, 韩 亮, 等. 右归丸药理作用研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(8): 137-140.

[17] 刘 慧, 李 青, 魏瑞丰, 等. 督脉半灸法联合右归丸对青春期功能失调性子宫出血肾阳虚型患者性激素水平的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(6): 994-998.

[18] 戴广丽, 束 芹. 双丹养血胶囊治疗血虚血瘀型月经不调的疗效及对排卵率、妊娠率、性激素的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(32): 3581-3584.

[19] 刘 茜, 武 燕, 束 芹. 热敏灸联合右归丸治疗脾肾阳虚型卵巢功能早衰的疗效分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(18): 2497-2499.

[20] 陈 梦, 石丹宁, 张则业, 等. 四物汤的药理作用与临床应用研究进展[J]. *中国医药*, 2021, 16(12): 1917-1920.

[21] 单晓晓, 洪帮振, 刘 洁, 等. 丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21): 5496-5511.