

DOI: 10.13703/j.0255-2930.2019.06.003

中图分类号: R 246.3 文献标志码: A

# “调任通督针刺法”治疗肾虚型早发性卵巢功能不全疗效观察\*

张金文<sup>1△</sup>, 刘远声<sup>2</sup>, 邓容<sup>2</sup>, 郭悦宝<sup>1</sup>, 闫兵<sup>2</sup>, 陈鹏典<sup>3</sup>, 杨卓欣<sup>2✉</sup>( <sup>1</sup>广州中医药大学第四临床医学院, 广东深圳 518033; <sup>2</sup>深圳市中医院针灸科, 广东深圳 518033; <sup>3</sup>深圳市妇幼保健院 )

**[摘要]** 目的: 比较“调任通督针刺法”与口服雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片(芬吗通)治疗肾虚型早发性卵巢功能不全患者的临床疗效。方法: 将 50 例肾虚型早发性卵巢功能不全患者随机分为观察组、对照组, 每组 25 例。观察组采用“调任通督针刺法”, 针刺百会、中脘、关元、气海、中极、腰阳关、腰俞、命门等穴, 隔日 1 次, 1 个月为一疗程; 对照组口服芬吗通治疗, 每次 1 片, 每日 1 次, 1 个月为一疗程。两组均连续治疗 3 个疗程, 观察两组治疗前后的临床症状、月经改善情况, 血清雌二醇(E<sub>2</sub>)、促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)的变化。结果: 两组治疗后临床症状及月经情况均有改善( $P < 0.01$ ), 血清 FSH、LH 水平均显著降低( $P < 0.01$ ), 而血清 E<sub>2</sub> 水平均显著升高( $P < 0.01$ )。观察组月经改善率、月经改善时间与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但在停经复发率、临床症状评分改善方面优于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后血清 E<sub>2</sub> 水平低于对照组( $P < 0.05$ ), 血清 LH、FSH 水平明显低于对照组( $P < 0.01$ )。观察组不良反应率为 4.0% (1/25), 低于对照组的 36.0% (9/25,  $P < 0.05$ )。结论: “调任通督针刺法”对于肾虚型早发性卵巢功能不全具有很好的疗效, 在改善患者的临床症状、停经复发及降低血清 FSH、LH 水平上优于芬吗通治疗, 且不良反应少。

**[关键词]** 早发性卵巢功能不全; 肾虚型; 针刺法; 调任通督; 芬吗通

## Observation on therapeutic effect of “Tiaoren Tongdu acupuncture” on premature ovarian insufficiency of kidney deficiency

ZHANG Jin-wen<sup>1△</sup>, LIU Yuan-sheng<sup>2</sup>, DENG Rong<sup>2</sup>, GUO Yue-bao<sup>1</sup>, YAN Bing<sup>2</sup>, CHEN Peng-dian<sup>3</sup>, YANG Zhuo-xin<sup>2✉</sup>( <sup>1</sup>Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of CM, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China;<sup>2</sup>Department of Acupuncture and Moxibustion, Shenzhen TCM Hospital, Shenzhen 518033, Guangdong Province;<sup>3</sup>Shenzhen Maternal and Child Health Hospital)

**ABSTRACT Objective** To observe the clinical efficacy of “Tiaoren Tongdu acupuncture” and oral estradiol and dydrogesterone tablets (femoston) on premature ovarian insufficiency of kidney deficiency. **Methods** A total of 50 patients with premature ovarian insufficiency of kidney deficiency were randomized into an observation group and a control group, 25 cases in each one. In the observation group, “Tiaoren Tongdu acupuncture” was applied at Baihui (GV 20), Zhongwan (CV 12), Guanyuan (CV 4), Qihai (CV 6), Zhongji (CV 3), Yaoyangguan (GV 3), Yaoshu (GV 2), Mingmen (GV 4), etc. once every 2 days, 1 month as a course. In the control group, femoston was prescribed for oral administration, one tablet per time, once a day, 1 month as a course. Both of the two groups were given consecutive treatment for 3 courses. Before and after treatment, the clinical symptoms, menstrual improvement as well as the changes of estradiol (E<sub>2</sub>), luteotrophic hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in serum were observed in the two groups. **Results** After treatment, the clinical symptoms and menstrual conditions were improved ( $P < 0.01$ ), the levels of FSH and LH were significantly reduced ( $P < 0.01$ ), and the levels of E<sub>2</sub> were significantly increased in the two groups ( $P < 0.01$ ). There were no significant difference in menstrual improvement rate and menstrual improvement time between the observation group and the control group ( $P < 0.05$ ), the recurrence rate of menopause and clinical symptom score improvement in the observation group were superior to the control group ( $P < 0.05$ ). In the observation group, the

\*广东省名中医传承工作室建设项目: 粤中医办函〔2017〕17号; “三名工程”中国中医科学院刘保延首席研究员中国针灸临床评价方法创新团队: SZSM201612001

✉通信作者: 杨卓欣, 主任医师。E-mail: 001188@gzucm.edu.cn

△张金文, 广州中医药大学第四临床医学院博士研究生。E-mail: 291325463@qq.com

level of E<sub>2</sub> in serum was lower and the levels of FSH and LH in serum were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). In the observation group, the rate of adverse reaction was 4.0% (1/25), which was lower than 36.0% (9/25) in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** “Tiaoren Tongdu acupuncture” has better therapeutic effect for premature ovarian insufficiency of kidney deficiency. It is superior to femoston in improving clinical symptoms and recurrence rate of menopause as well as reducing the levels of FSH and LH.

**KEYWORDS** premature ovarian insufficiency; kidney deficiency; acupuncture; tiaoren tongdu; femoston

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是指女性在 40 岁以前出现卵巢功能减退, 临床主要表现是月经紊乱 (闭经、月经稀发等), 并伴有促性腺激素水平升高、雌激素水平波动性下降的一种临床综合征<sup>[1]</sup>。POI 病因复杂, 在女性中的发病率为 1%~3.8%, 且逐年升高并呈年轻化的趋势<sup>[2-3]</sup>。目前西医临床多采用激素替代疗法 (HRT), 但其在停药后容易复发, 且长期使用雌激素可增加乳腺癌、子宫内膜癌的风险<sup>[4]</sup>。中医针灸在 POI 的治疗中具有独特的优势<sup>[5]</sup>。中医认为 POI 病位在胞宫, 病机多属于肾虚, 兼有脾虚、肝郁、血瘀等证<sup>[6]</sup>。本课题组在前期研究<sup>[7]</sup>中发现“调任通督针刺法”治疗肾虚型多囊卵巢综合征性不孕症疗效显著。本研究主要观察“调任通督针刺法”治疗肾虚型早发性卵巢功能不全患者的临床疗效, 并与常用的口服西药芬吗通 (雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片, 含雌二醇 1 mg 和地屈孕酮 10 mg) 激素替代疗法进行对照, 现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月至 2018 年 5 月期间于深圳市中医院针灸科门诊、妇科门诊、名中医工作室及深圳市妇幼保健院中医科就诊的患者 50 例, 采用简单数字随机方法分为观察组 (调任通督针刺法组)、对照组 (口服芬吗通组), 每组 25 例。两组患者年龄、病程、既往生育史比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 组间具有可比性, 详见表 1。所有患者的治疗操作均遵从赫尔辛基宣言和深圳市中医院医学伦理委员会的规范。

### 1.2 西医诊断标准

根据 2016 年欧洲人类生殖及胚胎学会 (ESHRE) 发布的女性早发性卵巢功能不全的管理指南标准<sup>[1]</sup>制定: ①年龄  $< 40$  岁; ②月经稀发或闭经至少 4 个

月; ③两次测量 (月经周期的第 2~4 天检测, 至少间隔 4 周以上) 促卵泡生成素 (FSH)  $> 25$  U/L。符合以上 3 条, 方可诊断早发性卵巢功能不全。

### 1.3 中医辨证分型标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》<sup>[8]</sup>的月经后期及闭经诊断, 肾虚证型: 月经后期, 和/或月经量少, 甚则闭经, 肾阳虚者多见腰膝酸软, 畏寒怕冷, 夜尿频多, 头晕耳鸣, 面色晦暗, 舌淡、苔薄, 脉沉细; 肾阴虚者多见潮热汗出, 性欲减退, 失眠多梦, 舌质干红, 脉细数。

### 1.4 纳入标准

①符合 POI 的西医诊断和中医辨证分型肾虚型的标准; ②18 岁  $\leq$  年龄  $< 40$  岁; ③患者知情同意并自愿配合观察和治疗。

### 1.5 排除标准

①3 个月内曾经使用过任何激素类药物以及其他免疫抑制剂的患者; ②先天性生殖器官发育异常, 或有子宫、双侧卵巢或双侧输卵管手术史患者; ③多囊卵巢综合征、高催乳素血症、高雄激素血症、慢性肾上腺皮质功能减退等内分泌疾病影响排卵者; ④合并严重心脑血管、肝、肾、恶性肿瘤、造血系统及精神疾病者; ⑤不能按时治疗、资料不全者。

## 2 治疗方法

### 2.1 观察组

采用“调任通督针刺法”, 取穴: 主穴为百会、中脘、关元、气海、中极、腰阳关、腰俞、命门; 配穴: 肾俞、足三里、三阴交、太溪。操作: 局部常规消毒, 选用 0.32 mm  $\times$  25 mm 或 0.32 mm  $\times$  40 mm 毫针, 关元、气海、命门、肾俞、太溪用提插捻转补法, 其他穴位用提插捻转平补平泻法, 留针 30 min, 隔日 1 次, 1 个月为一疗程, 连续治疗 3 个疗程。

表 1 两组肾虚型早发性卵巢功能不全患者一般资料比较

组别	例数	年龄/岁			病程/年			既往生育史 [例 (%)]
		最小	最大	平均 ( $\bar{x} \pm s$ )	最短	最长	平均 ( $\bar{x} \pm s$ )	
观察组	25	25	38	31 $\pm$ 4	1	4	1.6 $\pm$ 0.9	11 (44.0)
对照组	25	24	39	33 $\pm$ 4	1	4	1.6 $\pm$ 0.8	9 (36.0)

## 2.2 对照组

给予激素替代治疗,于月经第 3 天开始餐后 0.5 h 口服芬吗通(批号: H20150346),每次 1 片,每日 1 次,1 个月为一疗程,连续治疗 3 个疗程。

两组治疗结束后均随访 3 个月。

## 3 疗效观察

### 3.1 观察指标

(1) 临床症状评分:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[8]</sup>中肾虚型闭经相关内容及参考文献<sup>[9]</sup>,记录治疗前后 POI 患者月经异常(稀发、闭经或量少)、腰膝酸软、性欲减退、畏寒肢冷、精神萎靡、夜尿频多、潮热盗汗、情绪改变、失眠多梦、阴道干涩 10 个主要症状,并将症状根据无、轻、中、重的不同程度分级,分别计 0、1、2、3 分计算评分,评分越高表明症状越重。

(2) 月经改善情况:观察治疗期间及随访 3 个月内患者的月经改善情况,包括月经的改善率、改善的时间以及停经复发情况。复发是指患者在治疗后月经能恢复来潮或明显改善,停止治疗后再次出现停经超过 2 个月及以上者。

(3) 血清性激素水平:两组患者在治疗前及 3 个疗程结束后,分别检测血清雌二醇( $E_2$ )、FSH、促黄体生成素(LH)水平,有月经来潮者在月经第 2~5 天清晨空腹抽取静脉血进行检测,无月经来潮者,可在末次服药或针刺治疗结束后第 7 天进行测定。

### 3.2 统计学处理

选用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析,计数资料用百分比表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3.3 治疗结果

#### (1) 两组患者治疗前后临床症状评分比较

治疗前两组患者临床症状评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),组间具有可比性。治疗后两组临床症状评分均较治疗前显著降低(均  $P < 0.01$ ),且观察组降低幅度大于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组肾虚型早发性卵巢功能不全患者治疗前后临床症状评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	治疗前-治疗后
观察组	25	12.92 $\pm$ 0.91	8.04 $\pm$ 1.31 <sup>1)</sup>	4.96 $\pm$ 1.31 <sup>2)</sup>
对照组	25	13.08 $\pm$ 0.95	9.20 $\pm$ 1.71 <sup>1)</sup>	3.88 $\pm$ 2.11

注:与本组治疗前比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗前后差值比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

#### (2) 两组患者治疗后月经改善情况比较

观察组的月经改善率与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组月经改善时间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),观察组的停经复发率低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组肾虚型早发性卵巢功能不全患者治疗后月经改善情况比较

组别	例数	月经改善 [例(%)]	月经改善时间 (月, $\bar{x} \pm s$ )	停经复发 [例(%)]
观察组	25	18 (72.0)	3.95 $\pm$ 0.81	2 (8.0) <sup>1)</sup>
对照组	25	21 (84.0)	3.61 $\pm$ 0.85	8 (32.0)

注:与对照组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

#### (3) 两组患者治疗前后血清 $E_2$ 、FSH、LH 水平比较

治疗前血清  $E_2$ 、LH、FSH 组间比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。两组治疗 3 个月后血清  $E_2$  水平较治疗前显著升高(均  $P < 0.01$ ),LH、FSH 水平较治疗前显著降低(均  $P < 0.01$ );治疗后观察组  $E_2$  水平低于对照组( $P < 0.05$ ),LH、FSH 水平明显低于对照组(均  $P < 0.01$ )。见表 4。

#### (4) 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,对照组出现乳房胀痛 5 例,胃部不适 4 例,不良反应率为 36.0%;观察组出现乳房胀痛 1 例,不良反应率为 4.0%,观察组的不良反应率低于对照组( $P < 0.01$ )。两组均未发生严重不良反应。

## 4 讨论

经典的卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)的定义没有考虑卵巢早衰是一个长期而可变的临床疾病过程,术语的表达不准确,因此,越来越多的生殖专家建议使用更准确的术语早发性卵巢功能不全(POI)<sup>[10-11]</sup>。POI 约 20%~25%是由遗传因素引起的,20%以上和自身免疫相关,但大多数患者的发病

表 4 两组肾虚型早发性卵巢功能不全患者治疗前后血清  $E_2$ 、FSH、LH 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$E_2$ /pmol $\cdot$ L <sup>-1</sup>		LH/U $\cdot$ L <sup>-1</sup>		FSH/U $\cdot$ L <sup>-1</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25	47.24 $\pm$ 12.42	94.26 $\pm$ 25.22 <sup>1) 2)</sup>	43.90 $\pm$ 17.39	22.97 $\pm$ 6.40 <sup>1) 3)</sup>	58.59 $\pm$ 29.27	19.43 $\pm$ 6.34 <sup>1) 3)</sup>
对照组	25	45.99 $\pm$ 12.15	116.34 $\pm$ 40.61 <sup>1)</sup>	47.48 $\pm$ 20.13	31.11 $\pm$ 9.24 <sup>1)</sup>	50.08 $\pm$ 19.82	24.68 $\pm$ 6.64 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。



机制尚不完全明确, 临床治疗研究虽取得一定进展, 但尚无有效的方法恢复卵巢功能<sup>[12-13]</sup>。目前西医临床主要采用激素替代疗法, 芬吗通是治疗 POI 的常用激素替代药物, 其机制可能是通过补充  $E_2$  诱发负反馈调节从而抑制 FSH 的释放, 恢复卵泡对 FSH 的敏感性, 促进卵泡的发育和排卵。研究<sup>[14-15]</sup>发现芬吗通能够预防性腺萎缩, 改善围绝经期症状, 预防心血管疾病, 改善女性患者的子宫内膜血流并提高妊娠率。本研究采用口服芬吗通作为对照组, 研究结果显示口服芬吗通能够升高体内  $E_2$  的水平, 降低 FSH、LH 水平, 进而改善 POI 的临床症状, 但停药后易复发且不宜长期服用。

虽然中医对早发性卵巢功能不全的诊治尚缺少统一规范的标准, 但在其治疗中有自己独特的优势。本研究中采用“调任通督针刺法”治疗 POI, 取任督脉穴位为主穴, 百会益气安神, 中脘健脾益胃以助气血生化, 气海、关元、中极为妇科调理气血之要穴, 命门、腰阳关、腰俞可补益肾精; 配肾俞与太溪增强补肾之功, 配三阴交、足三里以增强培补后天之功。诸穴相配, 共奏调和气血阴阳、滋补肾精之效。POI 的中医病机主要以肾虚为主, 病位在胞宫, 而任、督二脉同起于胞中, “任主胞胎”, 督脉统一身阳气, 阳气旺盛则温煦胞宫之力更强, 有利于月经来复和受孕。“调任通督”贯彻阴阳调和的原则, 培元固肾, 通调全身脏腑经络气血阴阳平衡, 从而使阴平阳秘, 精神乃治。任脉“妊养”胞胎, 促进卵泡发育成熟, 督脉主阳主气, 促进排卵。前期研究<sup>[7,16]</sup>发现, “调任通督针刺法”能有效恢复多囊卵巢综合征(PCOS)患者的月经周期, 增加子宫内膜厚度进而有利于受精卵着床, 还能有效降低血清 LH 水平, 改善卵巢功能, 有效提高排卵率。本研究充分发挥“调任通督针刺法”治疗肾虚型疾病的优势, 用于治疗肾虚型早发性卵巢功能不全, 研究结果表明针刺能够显著改善 POI 患者的临床症状, 降低患者体内 FSH、LH 的水平, 促进  $E_2$  的分泌。目前已有大量的临床和实验研究发现针刺可以通过升高  $E_2$ , 降低 FSH、LH 含量, 调整下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴的功能, 使生殖内分泌系统恢复正常生理的动态平衡, 同时也能够改善卵巢动脉血流, 提高卵巢的储备功能, 从而改善患者的临床症状<sup>[17-19]</sup>, 但多没有设立对照组或只设置了空白对照组。本项研究发现与芬吗通治疗相比, 针刺在改善临床症状, 降低停经复发率, 降低患者血清 FSH、LH 的水平方面具有明显的优势, 且不良反应少。

对照组在改善血清  $E_2$  上优于观察组, 考虑与直接补充  $E_2$  治疗后即抽血检测相关。研究没有设置于随访 3 个月时再次进行性激素水平的检测是设计的缺陷, 后续将增大样本量并延长治疗疗程及随访周期, 增加受孕率、免疫、卵巢体积及血流等相关指标, 并期待对针刺治疗 POI 的可能有效机制进行进一步探索。

## 参考文献

- [1] Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31(5): 926-937.
- [2] 谢树红, 黄惠娟. 影响早发性卵巢功能不全的免疫因素分析[J]. 东南国防医药, 2017, 19(5): 500-503.
- [3] 丁青, 郭艳玲, 黄志, 等. 右归丸加减联合激素替代疗法治疗肾虚型卵巢早衰 30 例临床观察[J]. 中医药导报, 2014, 20(16): 28-31.
- [4] 胡弘霞. 芬吗通改善卵巢储备功能下降及卵巢早衰的效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(5): 56-57.
- [5] 冒湘琳, 张丽娟, 陆黎黎, 等. 卵巢早衰的中医辨证论治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(21): 240-242.
- [6] 朱南孙. 朱南孙妇科临床秘验[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994.
- [7] 林婉珊. “调任通督针刺法”对肾虚型多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [9] 徐碧红, 李茂清, 朱勤芬, 等. 补肾调经膏方对肾虚型卵巢早衰患者内分泌和免疫调节的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(7): 795-799.
- [10] Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure[J]. Clin Endocrinol, 2008, 68(4): 499-509.
- [11] 陈子江, 田秦杰, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9): 577-581.
- [12] Franic-Ivanisevic M, Franic D, Ivovic M, et al. Genetic etiology of primary premature ovarian insufficiency[J]. Acta Clin Croat, 2016, 55(4): 629-635.
- [13] Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management[J]. F1000Res, 2017, 6: 2069.
- [14] 李华, 李蓉, 刘洋, 等. 芬吗通改善反复胚胎移植失败患者子宫内膜血流和提高妊娠率的研究[J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(1): 37-41.
- [15] 赵诗艺, 余璐萍, 刘英, 等. 芬吗通内膜准备对多囊卵巢综合征患者冻融胚胎移植周期妊娠率的影响[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(5): 381-385.
- [16] 卓缘圆, 吴家满, 林婉珊, 等. “调任通督针刺法”治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效观察[J]. 中国针灸, 2016, 36(12): 1237-1241.
- [17] 房繁恭, 陈滢如, 王飞, 等. 预针刺干预卵巢早衰 24 例[J]. 中国针灸, 2017, 37(3): 256-258.
- [18] Lin J, Li XL, Song H, et al. A general description for Chinese medicine in treating premature ovarian failure[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(2): 91-97.
- [19] Chen Y, Fang Y, Yang J. Effect of acupuncture on premature ovarian failure: a pilot study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 718675.

(收稿日期: 2018-07-14, 编辑: 王晓红)