

· 临床论著 ·

揿针联合中药治疗卵巢储备功能减退的疗效观察及其对卵巢动脉血流动力学、性激素水平的影响

桑晓庆¹, 黄月颖¹, 叶银利², 郑 璐¹, 薛晶晶¹

(¹ 宁波大学附属妇女儿童医院中医科·浙江 宁波 315012; ² 慈溪市中医院妇科·浙江 慈溪 315300)

摘要 目的: 观察揿针脐四穴联合中药补肾活血调周方对肾虚血瘀型卵巢功能减退(DOR)患者的治疗效果以及对卵巢动脉血流阻力、性激素水平的影响。方法: 2020年9月—2023年8月于宁波大学附属妇女儿童医院以及慈溪市中医院门诊就诊的123例肾虚血瘀型卵巢储备减退患者。按照治疗方式的不同分为3组, 观察组予中药+揿针治疗, 对照组A予单纯中药口服, 对照组B予西药芬吗通治疗, 疗程3个月, 评价疗效; 治疗前后进行中医证候积分, 检测卵巢动脉收缩期血流峰值(PSV)、阻力指数(RI)及窦卵泡数(AFC)、抗米勒管激素(AMH)、基础卵泡刺激素(FSH), 并进行安全性评价。结果: 治疗3个月后, 观察组与对照组A总有效率高于对照组B($P < 0.05$), 观察组与对照组A无统计学差异($P > 0.05$), 但观察组愈显率高于对照组A和对照组B($P < 0.05$)。治疗后观察组中医证候积分低于对照组A和对照组B($P < 0.05$)。治疗3个月后, 3组患者FSH水平均较治疗前下降($P < 0.05$), AMH均较治疗前升高($P < 0.05$); 观察组AMH高于对照组A($P < 0.05$)。治疗3个月后, 3组患者PSV均较治疗前升高, 观察组高于对照组A和对照组B($P < 0.05$); RI均较治疗前下降, 观察组RI低于对照组A和对照组B($P < 0.05$); 3组患者AFC均较治疗前增多, 观察组多于对照组B($P < 0.05$)。结论: 按针脐四穴联合中药补肾活血调周方可改善DOR患者的临床症状, 改善卵巢微循环, 增长窦卵泡数量, 从而提升卵巢储备功能。

关键词 卵巢功能减退; 按针; 脐四穴; 补肾活血调周方; 卵巢储备; 卵巢血流动力学; 性激素

卵巢功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)是指卵巢皮质区内卵泡生长、发育、形成成熟卵泡的能力下降, 卵子质量和生育能力也随之下降。临床表现为月经周期紊乱、子宫异常出血、月经量减少、甚至闭经等, 还可伴有不同程度的类似围绝经期症状^[1]。目前激素替代疗法虽可减轻症状, 但会增加乳腺癌等恶性肿瘤的发生率^[2]。中医学将卵巢功能减退归纳于“月经过少”“月经先后期”“经水早断”等范畴, 病机主要以肾虚为主, 多脏腑功能失调并见, 气血瘀滞使冲任受阻失养, 治疗上补肾为主, 兼调各脏腑气血, 通补兼用^[3]。研究表明补肾活血化瘀中药、针灸治疗可改善卵巢功能^[4-5]。传统针刺治疗虽有较好疗效, 但存在留针时间短、复诊率高、疼痛等问题, 患者接受度低。揿针是一种图钉型皮内针, 结合了毛刺与留针的治疗

优势, 按针埋针具有持续治疗作用, 可促进经络气血运行, 激发人体正气^[6], 且逐渐用于妇科疾病的治疗^[7], 但在DOR治疗中的应用相对较少, 尚无对卵巢血供相关研究报道。本研究应用揿针联合中药补肾活血调周方治疗肾虚血瘀型DOR, 观察疗效及其对中医证候、卵巢血流动力学、性激素的影响。现报道如下。

1 临床资料

选取2020年9月—2023年8月于宁波大学附属妇女儿童医院以及慈溪市中医院门诊就诊的123例肾虚血瘀型卵巢储备减退患者为研究对象。纳入标准: 1) 符合《2015年卵巢低反应专家共识》^[8]中卵巢功能减退标准; 2) 年龄 ≥ 18 岁, ≤ 40 岁; 3) 中医辨证分型符合《中药新药临床研究指导原则》^[9]中肾虚血瘀型的标准。排除标准: 1) 妊娠期及绝经期前后的月经停闭; 2) 易敏体质; 3) 近3个月内有相关系统治疗史; 4) 曾行卵巢手术而致的卵巢功能减退; 5) 伴有其他严重躯体疾病及精神疾患。观察组41例, 年龄最小22岁, 最长40岁; 平均年龄(34.34 ± 3.75)岁; 病程为0.83(0.42, 1.29)年。对照组A41例, 最小24岁, 最长

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2021ZA130); 浙江省中医药传承与创新“十百千”人才工程(杏林工程)项目(浙中医药[2022]7号); 宁波市卫生健康青年技术骨干人才培养专项项目(甬卫发[2022]97号)

通讯作者: 黄月颖, E-mail: 34234119@qq.com

39 岁;平均年龄 (34.22 ± 3.68) 岁;病程为 0.67 (0.42, 1.16) 年。对照组 B 41 例, 最小 26 岁, 最长 39 岁;平均年龄 (34.51 ± 3.26) 岁;病程为 0.83 (0.54, 1.25) 年。3 组患者年龄、病程比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经宁波大学附属妇女儿童医院伦理委员会审批通过 (EC2020-073)。

2 方法

2.1 治疗方法 观察组: 给予脐四穴揿针及补肾活血调周方治疗。揿针取穴: 水分、阴交、育俞_(双侧); 消毒局部皮肤, 采用针长 1.2 mm 的日本清铃揿针, (日本セイリソ株式会社, 注册证编号: 国械注进 20162271259), 贴于上述穴位, 嘱患者每穴垂直按压 1 min, 每日每穴按压 5 次, 连续贴 3 d, 休息 1 d 后继续, 连续使用 3 个月, 经期停用。自拟补肾活血调周方基本方: 莛丝子 15~30 g、杜仲 15 g、枸杞子 15 g、当归 12 g、熟地黄 15 g、黄精 12 g、党参 15 g、白术 12 g、茯苓 12 g、山药 20 g、川芎 9 g、丹参 12~15 g、香附 6 g、五灵脂 10 g_(包煎)、蒲黄 10 g_(包煎); 卵泡期加用醋龟甲 12~24 g; 经间期加用升麻 3~6 g、代代花 6 g、泽兰 10 g; 黄体期加用鹿角片 9 g_(先煎)、淫羊藿 10~12 g、覆盆子 10~12 g; 肝郁气滞者, 加八月札 9 g、川楝子 3~6 g; 虚寒者, 加肉桂 3~6 g、小茴香 6~9 g; 上药每日 1 剂, 水煎取汁 300 mL, 分早晚 2 次温服; 自月经第 5 天开始服药, 经期停药; 连续治疗 3 个月。对照组 A: 予单纯中药汤剂口服, 中药用药及用法同观察组。对照组 B: 给予西药芬吗通 (荷兰 Abbott Healthcare Products B. V., 注册证号 H20110159, 雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装, 1 mg/10 mg,) 治疗, 于月经第 5 天开始服用, 1 片/日, 连续服用 3 个月。

2.2 疗效标准 临床痊愈: 月经周期、经量恢复正常, $n \geq 90\%$, 或伴有不孕者妊娠; 显效: 月经周期、经量明显改善, $n \geq 70\%$, $< 90\%$; 有效: 月经周期或经量有所改善, $n \geq 30\%$, $< 70\%$; 无效: 未达到上述

标准^[9]。疗效指数计算公式: $n = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$

2.3 观察指标 1) 中医证候积分: 对潮热汗出、感觉异常、失眠、易激动、抑郁、眩晕、疲乏、骨关节肌肉痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感、性交痛、泌尿系症状进行评分, 症状程度分为 0~3 分: 无症状为 0 分, 偶有症状为 1 分, 症状持续为 2 分, 影响生活者为 3 分; 权重系数: 潮热出汗 4; 感觉异常、失眠、易激动、性交痛、泌尿系症状 2; 其余的症状 1; 每项症状得分 \times 权重系数后相加, 总分为各项之和; 舌、脉象情况不计分。2) 卵巢血流动力学及储备功能: 于治疗前以及治疗 3 个月后, 于月经第 3~5 天采用日立 HI VISION Ascendus 阴道超声诊断仪检测, 记录卵巢动脉血流收缩期峰值流速 (PSV)、阻力指数 (RI) 及双侧卵巢内部窦卵泡数目 (AFC)。3) 性激素水平: 于治疗前以及治疗 3 个月后月经第 3~5 天抽取患者空腹静脉血 5 mL, 室温静置 1 h 后上离心机处理, 离心参数: 转速 5 000 r/min、离心半径 14.4 cm、时间 5 min, 取上层血清采用化学发光法检测 FSH、AMH。4) 安全性评价: 在患者治疗前后对其进行血尿常规、肝肾功能、心电图检查以评估治疗的安全性。

2.4 统计学方法 使用 SPSS26.0 软件对数据进行分析和整理, 应用 [例数 (%)] 描述计数资料, 采用 χ^2 检验; 应用 ($\bar{x} \pm s$) 描述符合正态分布的计量资料, 多组间比较采用单因素方差分析 (其中两两比较采用 SLD-t 检验), 组内比较采用配对 t 检验; 应用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述非正态分布的计量资料, 采用非参数检验, 组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 3 组 DOR 患者疗效比较 见表 1。

表 1 3 组 DOR 患者疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	愈显	总有效
对照组 A	41	8(19.5)	12(29.3)	15(36.6)	6(14.6)	20(48.8) [△]	35(85.4) [△]
对照组 B	41	4(9.8)	7(17.1)	17(41.5)	13(31.7)	11(26.8)	28(68.3)
观察组	41	11(26.8)	18(43.9)	8(19.5)	4(9.8)	29(70.7) [#]	37(90.2) [△]

注: 与对照组 A 比较, [#] $P < 0.05$; 与对照组 B 比较, [△] $P < 0.05$

3.2 3 组 DOR 患者治疗前后中医证候积分比较

见表 2。

3.3 3 组 DOR 患者治疗前后卵巢 PSV、RI 及 AFC 比较 见表 3。

3.4 3 组 DOR 患者治疗前后血清 FSH、AMH 水平

比较 见表 4。

3.5 3 组 DOR 患者安全性比较 123 例患者用药期间均无明显不适而引起停药等情况, 观察组与对照组 A 各有 1 例出现一过性轻微腹泻, 未影响继续用药, 对照组 B 有 4 例出现经前乳房胀痛。3 组患者

表 2 3 组 DOR 患者治疗前后中医证候积分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 分]

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组 A	41	11.00(7.50,15.50)	4.00(2.50,7.50) [*]
对照组 B	41	11.00(7.00,17.00)	9.08(4.00,12.00) [*]
观察组	41	10.00(7.00,14.50)	3.00(2.00,5.00) ^{#△}

注:与同组治疗前比较, $* P < 0.05$; 与对照组 A 比较, $#P < 0.05$; 与对照组 B 比较, $△P < 0.05$

表 3 3 组 DOR 患者治疗前后卵巢 PSV、RI 及 AFC 比较

组别	例数	PSV($\bar{x} \pm s$, cm/s)		RI($\bar{x} \pm s$)		AFC [$M(P_{25}, P_{75})$, 个]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 A	41	11.10 ± 1.51	12.86 ± 2.38 [△]	0.74 ± 0.14	0.65 ± 0.13 [△]	3.00(2.00,5.00)	5.00(3.00,7.00) [*]
对照组 B	41	11.18 ± 1.52	11.84 ± 2.06 [*]	0.74 ± 0.11	0.70 ± 0.07 [*]	3.00(2.00,4.00)	5.00(2.00,7.00) [*]
观察组	41	11.12 ± 1.51	13.98 ± 2.16 ^{#△}	0.72 ± 0.21	0.60 ± 0.14 ^{#△}	2.00(2.00,4.00)	6.00(4.00,8.00) [△]

注:与同组治疗前比较, $* P < 0.05$; 与对照组 A 比较, $#P < 0.05$; 与对照组 B 比较, $△P < 0.05$

表 4 3 组 DOR 患者治疗前后血清 FSH、AMH 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	FSH(IU/L)		AMH(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 A	41	12.04(7.57,17.86)	11.01(6.30,16.85) [*]	0.52(0.17,0.85)	0.58(0.20,0.93) [*]
对照组 B	41	14.17(10.42,22.13)	9.08(6.53,13.90) [*]	0.35(0.11,0.78)	0.82(0.22,1.26) [*]
观察组	41	12.02(9.58,16.91)	8.41(6.40,11.46) [*]	0.56(0.29,1.01)	0.94(0.45,1.33) [#]

注:与同组治疗前比较, $* P < 0.05$; 与对照组 A 比较, $#P < 0.05$

法之一。芬吗通为雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片的复方制剂,可补充雌激素水平,促进 FSH 下降,所含孕激素,可保护子宫内膜,建立规律月经周期^[11]。雌孕激素的补充可以促进水钠代谢,增加子宫卵巢的血供^[12];但是长期使用会增加子宫内膜及乳腺的致癌风险。

中医认为任通冲盛是正常月经与妊娠的基础,《黄帝内经》指出,女子身体机能和生殖功能的衰退始于阳明脉衰,终使任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭。肾藏精、主生殖,为天癸之源、冲任之本、气血之根,寓元阴元阳;DOR 女性,肾气虚衰,常与各脏腑功能失调并见,继而影响气血循行和津液输布,产生血瘀、痰湿等病理产物。故肾虚是 DOR 的发病根本,血瘀痰湿等为标,而肾虚血瘀是其重要的病因病机之一^[13],治疗以补肾活血为主。

补肾活血调周方中菟丝子、杜仲、枸杞子、熟地黄具有补益肝肾、填精益髓的作用,川芎、丹参、香附、五灵脂、蒲黄具有活血化瘀调经功效。现代药理学研究发现补肾类中药具有类似性激素样作用,可通过调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能而对生殖功能产生双向调节作用,并能通过增加机体免疫功能、提高卵巢反应性等途径改善卵巢储备功能^[14-16]。活血化瘀类中药可改善盆腔血液流变学指标,可以提高 PSV,降低 RI^[13,17-18],改善子宫、卵巢微循环^[19]。有研究表明,中医补肾活血法可以调

肝肾功能、血尿常规、心电图均未出现异常。

4 讨论

卵巢功能减退的发生机制和病因复杂,已有的研究认为可能与年龄、基因遗传、酶缺乏、自身免疫异常、医源性损伤、环境污染、不良生活方式、精神心理等因素有关^[10]。激素替代是西医常用治疗方

节卵泡生长发育、血管新生、颗粒细胞增殖、拮抗过氧化,起到调控 HPO、改善卵巢微循环、调节免疫等作用,涉及多个信号转导通路,从而保护卵巢功能和延缓卵巢衰老^[20]。本研究选取的水分穴为任脉之要穴,阴交穴为冲任与足少阴交会穴,育俞为冲脉、足少阴之会,此四穴可通补冲任、补肾活血调经^[21]。揿针是浅刺法与埋针法的结合,可通过刺激人体皮部,调节卫气,激发机体卫外能力,达到扶正祛邪的目的^[6],具有方便、无痛苦、留针时间长等优点。《针灸大成·南丰李氏补泻》云:“补者从卫取气,宜轻浅而针,从其卫气随之于后而济益其虚也……”。因此浅刺者具有一定补益功效。有研究表明,揿针可以有效改善 DOR 女性性激素及 AMH 水平^[22-23];但尚无文献报道揿针对卵巢血供的影响。

本研究采用 2022 年国内专家共识推荐的 AMH、基础 FSH、AFC 并结合年龄因素,对卵巢储备功能进行综合评估^[8]。抗缪勒管激素(AMH)主要由窦前卵泡及小窦状卵泡颗粒细胞所分泌,其表达水平不受月经周期影响,随着年龄增长、卵巢储备功能的减退而降低,是评估卵巢储备功能的敏感指标^[24]。FSH 由垂体分泌,其表达水平随卵子数量、卵巢储备降低而升高。窦卵泡数(AFC)与年龄、基础 FSH 呈负相关,是预测卵巢储备功能另一较为可靠指标^[8]。另外,本研究采用卵巢血流动力学指标 PSV、RI 来评价卵巢动脉血流的情况。有研究表明,

卵巢动脉血流状态与卵巢功能密切相关,卵巢反应性降低时则基质血流 PSV 也降低,阻力指数 RI 升高^[25]。

本研究结果显示:针药结合治疗观察组在愈显率、提升 AFC、提高 PSV、降低 RI 方面均优于芬吗通组($P < 0.05$);在愈显率、升高 AMH, 提高 PSV、降低 RI 方面均优于单纯中药组($P < 0.05$)。说明针药结合可有效改善 DOR 患者的临床症状,改善卵巢微循环,从而提高 DOR 患者的卵巢储备功能,且无明显不良反应。

综上所述,揿针脐四穴联合中药补肾活血调周方可改善 DOR 患者的临床症状,改善卵巢微循环,增长窦卵泡数量,从而提升卵巢储备功能,且无明显不良反应。但目前揿针的作用机制研究集中在镇痛、抗炎、抗焦虑、调节免疫等方面^[26],缺乏在生殖内分泌相关的作用机制研究。对于揿针脐四穴对肾虚血瘀型 DOR 患者的作用机制也仍需进一步探究。

参考文献

- [1] Chan KA, Jazwiec PA, Gohir W, et al. Maternal nutrient restriction impairs young adult offspring ovarian signaling resulting in reproductive dysfunction and follicle loss [J]. Biol Reprod, 2018, 98 (5): 664 – 682. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31349120/>.
- [2] Kannan S, Srinivasan D, Raghupathy PB, et al. Association between duration of obesity and severity of ovarian dysfunction in rat – cafeteria diet approach [J]. J Nutr Biochem, 2019, 71: 132 – 143.
- [3] 郑伟, 郑敏, 张芳, 等. 卵巢储备功能减退的中医病因病机分析及辨治概要 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4): 559 – 560, 后插 1 – 后插 2.
- [4] 蒋毅. 补肾疏肝活血调周法治疗卵巢功能减退症的效果评价 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10 (28): 91 – 93.
- [5] 范迪慧, 郑利芳, 金亚蓓. 金亚蓓脐针治疗卵巢功能减退临床经验 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33 (6): 494 – 496, 589.
- [6] 徐纬, 孙丹, 陈娜, 等. 按针埋针镇痛联合康复训练对膝关节骨性关节炎功能障碍的疗效影响 [J]. 中华全科医学, 2017, 15 (12): 2141 – 2144.
- [7] 郝晓丽, 张勇. 按针在妇产科疾病中的运用 [J]. 山西医药杂志, 2022, 51 (23): 2676 – 2679.
- [8] 武学清, 孔蕊, 田莉, 等. 卵巢低反应专家共识 [J]. 生殖与避孕, 2015, 2 (2): 71 – 79.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 241.
- [10] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识 [J]. 生殖医学杂志, 2022, 31 (4): 425 – 433.
- [11] 龚丹, 晏三华. 雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗卵巢功能下降及卵巢早衰患者的临床观察 [J]. 当代医学, 2021, 27 (21): 74 – 77.
- [12] 眭瑾, 董莉. 朱氏调经方对肾虚血瘀型 POI 患者卵巢血供的改善作用 [J]. 上海中医药杂志, 2021, 55 (11): 50 – 53, 73.
- [13] 刘芸, 王慧, 张莹, 等. 补肾活血法治疗卵巢储备功能减退机制研究进展 [J]. 江西中医药, 2021, 52 (1): 72 – 75.
- [14] 苏保洲. 枸杞子活性成分药理作用研究进展 [J]. 江苏中医药, 2022, 54 (3): 78 – 81.
- [15] 黄明珠, 王景龙, 崔晓萍, 等. 莛丝子的药理作用研究进展 [J]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42 (5): 101 – 104.
- [16] 赵婧含, 李雪, 吴文轩, 等. 熟地黄的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2023, 51 (6): 110 – 114.
- [17] 樊健敏, 田颖, 白永利, 等. 补肾活血汤对小卵泡排卵不孕症患者卵泡发育、卵巢动脉血流的影响 [J]. 陕西中医, 2020, 41 (10): 1367 – 1369.
- [18] 陈均伟, 张静, 常森. 补肾活血法联合西药对卵巢储备功能减退致不孕卵巢血供的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37 (3): 18 – 20.
- [19] 成新平, 安方玉, 李晓英, 等. 益气及活血化瘀类中药复方抗缺氧损伤作用机制的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27 (2): 345 – 350.
- [20] 马塑, 李佳妮, 范晓迪, 等. 补肾活血法治疗卵巢早衰作用机制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48 (7): 1808 – 1814.
- [21] 杨福霞, 杨卓欣. 针刺调经促孕治疗卵巢储备功能下降的前瞻性病例序列研究 [J]. 中国针灸, 2020, 40 (6): 619 – 622.
- [22] 沈洁, 程洁, 卢鸽, 等. 不同针灸方法对卵巢储备功能下降的临床疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41 (11): 63 – 66.
- [23] 陈英, 周琦, 何婷, 等. 按针联合耳穴压贴治疗卵巢储备功能低下的临床疗效观察 [J]. 贵州医药, 2021, 45 (7): 1124 – 1126.
- [24] 郑建波, 李艳, 夏尊恩. 联合检测抗苗勒管激素和性激素对卵巢储备功能评估的临床价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10 (6): 400 – 405.
- [25] 蒲荣凤, 白俊, 李楠, 等. 卵巢动脉血流状态的评价及中医干预研究进展 [J]. 西部中医药, 2023, 36 (9): 153 – 156.
- [26] 唐家威, 谢芳. 按针疗法的临床应用研究进展 [J]. 中医研究, 2023, 36 (1): 92 – 96.

(收稿日期:2024-03-26)