

奕韵本草饮辅助改善卵巢功能临床研究

寇秋爱¹ 夏立营¹ 王文乾^{2*} 杨家熙² 孙文婷¹ 张颖³ 袁景泉³ 杨宜婷³

[1. 中国中医科学院西苑医院中医药保健研究中心, 北京, 100091 ;
2. 北京中医药大学临床医学院, 北京, 100029 ;
3. 无限极(中国)有限公司, 广东 广州, 510405]

摘要:目的 评价奕韵本草饮对卵巢储备功能的辅助改善作用, 为治疗卵巢储备功能减退提供新途径。方法 选取 2020 年 8 月—2021 年 4 月中国中医科学院西苑医院招募的 64 例卵巢储备功能减退者作为研究对象, 根据入组顺序将受试者分为试验组与对照组, 每组 32 例, 观察周期均为 12 周, 比较两组受试者试食前后性激素水平、双侧窦卵泡数(AFC)、抗缪勒管激素(AMH)、性生活指标、月经指标以及症状体征积分的变化。结果 试食前, 两组受试者 FSH、AFC、AMH、性生活指标、月经指标及症状体征积分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 均衡性良好; 试食后, 试验组 FSH 较前减低, AFC、AMH 及性生活指标、症状体征积分均较试食前有所改善, 其中试验组试食后 FSH、性生活指标及症状体征积分较对照组改善明显, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 奕韵本草饮对卵巢储备功能减退有一定的辅助改善作用, 而且安全性良好。

关键词: 卵巢储备功能下降; 奕韵本草饮; 临床研究

中图分类号: R271 文献标识码: A 文章编号: 1009-8011(2023)-16-0001-04

Clinical Study on Yiyun Materia Medica Yin in Auxiliary Improving Ovarian Function

KOU Qiu-ai¹ XIA Li-ying¹ WANG Wen qian^{2*} YANG Jia-xi² SUN Wen-ting¹ Zhang Ying³
YUAN Jing-quan³ YANG Yi-ting³

(1. Health Care Research Center of Traditional Chinese Medicine, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091, China;
2. Clinical School of Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China;
3. Infinitus (China) Co., LTD, Guangzhou Guangdong, 510405, China)

Abstract: Objective To evaluate the auxiliary effect of Yiyun Materia Medica Yin in improving the ovarian reserve, so as to provide a way for early treatment of DOR. **Methods** A total of 64 subjects with diminished ovarian reserve who were recruited were enrolled in this study from August 2020 to April 2021. They were assigned to two groups: the experimental group and the control group, according to the sequence, with 32 cases in each group. The trail continued twelve weeks. After the trail, the sex hormone levels, number of bilateral sinus follicles, sexual life indicators, menstrual indicators and symptom and sign scores of the two groups of subjects were compared between the two groups before and after treatment. Result Before the trail, there was no significant difference in all indicators between the two groups($P>0.05$). After the trail, the FSH in the experimental group was lower than before, and the scores of AFC, AMH, sexual life indicators, symptoms and signs were improved compared with at the beginning of the trail. The FSH, sexual life indicators, symptoms and signs were significantly different from those in the control group after the trail ($P<0.05$). **Conclusion** Yiyun Materia Medica Yin can effectively improve the decreased ovarian reserve, and the safety is good.

Keywords: decreased ovarian reserve; Yiyun Materia Medica Yin; clinical research

卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)是由于女性卵巢中产生卵母细胞的数量减少或质量下降, 导致卵巢功能不足, 引起生育能力下降, 同时伴有性激素分泌异常, 表现为月经紊乱、心烦易怒、脱发、阴道干燥、性交痛、性

欲下降等多种临床症状体征, 严重者可发生不孕^[1]。DOR 还会增加一系列并发症的发病风险, 如泌尿系感染、骨质疏松、心血管疾病、抑郁症等, 严重影响患者的身心健康^[2-3]。

DOR 的发病原因及发病机制尚不完全清楚。在治疗方面, 对暂时无生育条件的 DOR 患者尚无特异性治疗手段^[1]; 对于部分有生育需求的 DOR 患者予激素或辅助生殖技术, 但受孕率仍然较低^[4]。中药治疗疾病具有多系统、多环节、多靶

作者简介: 寇秋爱(1964—), 女, 汉族, 籍贯: 北京市, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 中医药保健产品研究。

* 通讯作者: 王文乾, E-mail: wqdm0011@163.com。

点、整体调节的特点,在治疗 DOR 方面具有一定的优势。有研究发现,补肾类中成药可有效改善 DOR 患者抗缪勒管激素(anti-müllerian hormone, AMH)、窦卵泡数(antral follicle count, AFC)、促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平及临床症状,且不良反应较少^[5]。奕韵本草饮由桑椹、覆盆子、小茴香等补益肾气的药物组成,既往研究已证实这些药物对卵巢功能有一定的改善作用^[6-8]。本研究通过开展人体试食试验,评价奕韵本草饮辅助改善人体卵巢功能的功效及安全性,以期及早干预、早治疗 DOR 提供新途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 8 月—2021 年 4 月中国中医科学院西苑医院招募的 64 例卵巢储备功能减退者作为研究对象,其中因未复查脱落 2 例,对照组和试验组各 1 例,因不符合纳入标准剔除 2 例,均为试验组,共 60 例完成试验,试验组 29 例,对照组 31 例。所有受试对象均知晓本研究方案内容并签署知情同意书。本研究经中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会批准(批准号:2020XLB001-2)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:参照《中华妇产科学》^[9],根据奕韵本草饮的功能特点及其目前对卵巢功能减退功效指标的研究,制订本研究的纳入标准。(1)月经失调,或伴有不孕,或胚胎停育史,或自然流产史,满足上述其中 1 项。(2)满足以下其中 1 项(月经期第 2~4 天测定):① FSH ≥ 10 IU/L;② AMH < 2 ng/mL;③ AFC < 7 个;④或同时满足 FSH/LH ≥ 2 、双侧 AFC ≤ 10 个。(3)年龄 18~40 岁女性。

排除标准:①妊娠,或哺乳期,或备孕的妇女;②既往有输卵管或卵巢手术史病史者;③合并严重心、脑、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者;④合并精神疾病者;⑤其他内分泌疾病或内外科疾病引起的卵巢功能低下者;⑥对多种药物过敏或已知对本研究产品组成成分过敏者;⑦3 个月内服用与受试功能有关的食物或保健品、药品,可能影响结果判定者。

1.3 方法

本研究采用随机、双盲、安慰剂平行对照的试验方法。通过 SPSS 25.0 统计学软件生成随机数表,根据入组顺序把受试者随机分为试验组和对照组。试验组予奕韵本草饮(由桑椹、覆盆子、小茴香等组成,10 mL/支),2 支/次,1 次/d。对照组予以奕韵本草饮规格、外观、气味基本一致的奕韵本草饮模拟剂,服法同试验组,观察周期均为 12 周,试验结束后复查观察指标评估功效及安全性。产品由无限极(中国)有限公司提供。试验结束后通过 Epidata 3.1 软件建立数据库,通过双录入方式录入所有受试者基本信息,对数据库核对无误后进行一级揭盲,并交由专业统计人员进行统计分析,统计结束后进行二级揭盲。

1.4 观察指标

有效性指标:①性激素水平包括 FSH、LH、FSH/LH、雌二醇(E_2);② AMH;③ AFC,取双侧卵巢测定值;④性生活指标、月经指标及症状体征积分。安全性指标:包括心率、血压、血常规、尿常规、肝、肾功能、心电图及试验期间出现的任何不良事件。

指标采集:激素水平用电化学发光法测定,抗缪勒管激素用化学发光法测定;通过妇科阴道超声检测基础窦卵泡数;性生活指标、月经情况及症状体征积分均通过制订评分标准进行半定量记分。其中性生活指标包括性欲减退及阴道干燥情况,分值设定 0~5 分,根据程度进行评分;月经情况包括月经周期、经期异常及有无痛经情况,各项正常记为 0 分,异常记为 1 分;临床症状体征包括小腹胀满、口干咽燥、烦躁易怒等情况,分值设定 1~5 分,根据程度进行评分。受试者随访频率为每 4 周 1 次,一般资料于入组前采集,其它功效指标和安全性指标分别于试验前后采集 1 次。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,符合正态分布采用 t 检验,不符合正态分布采用非参数检验。计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

试食前两组受试者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

组别	试验组 ($n=29$)	对照组 ($n=31$)	t	P
年龄(岁)	37.28 \pm 3.22	37.45 \pm 2.54	-0.236	0.815
AFC(个)	7.96 \pm 3.54	9.97 \pm 4.25	-1.791	0.073
FSH(IU/L)	10.67 \pm 7.16	8.58 \pm 2.25	-0.340	0.734
AMH(ng/mL)	1.22 \pm 0.73	1.71 \pm 1.19	-1.442	0.149
性生活指标评分(分)	2.15 \pm 2.07	2.90 \pm 2.86	-0.848	0.396
症状体征积分(分)	2.59 \pm 1.40	2.81 \pm 1.45	-0.687	0.492

2.2 两组试食前后 FSH 水平比较

试食前,两组受试者 FSH 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);试食后,试验组 FSH 水平较试食前降低,且明显优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

组别	例数	试食前	试食后	t	P
试验组	29	10.67 \pm 7.16	9.03 \pm 4.01	-1.438	0.150
对照组	31	8.58 \pm 2.25	9.59 \pm 5.19	-1.350	0.187
t		-0.340	-2.043		
P		0.734	0.046		

2.3 两组试食前后 AFC 变化比较

试食前,两组受试者 AFC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);试食后,试验组 AFC 水平较试食前升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),与对照组比较,差异无统计学意义

($P>0.05$), 见表 3。

表 3 两组试食前后 AFC 比较 ($\bar{x}\pm s$, 个)

组别	例数	试食前	试食后	t	P
试验组	29	7.96 ± 3.54	8.75 ± 3.24	-4.180	<0.001
对照组	31	9.97 ± 4.25	10.26 ± 4.62	-0.873	0.383
t		-1.791	-1.654		
P		0.073	0.098		

2.4 两组试食前后性生活指标变化情况分析

试食前, 两组受试者性生活指标比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 试食后, 试验组性生活指标较试食前提高, 且优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组试食前后性生活指标比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	试食前	试食后	t	P
试验组	29	2.15 ± 2.07	1.26 ± 2.16	-2.560	0.010
对照组	31	2.90 ± 2.86	2.52 ± 2.52	-1.491	0.136
t		-0.848	-2.012		
P		0.396	0.044		

2.5 两组试食前后症状体征积分变化情况分析

试食前, 两组受试者症状体征积分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 试食后, 试验组症状体征积分较试食前明显改善, 且优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 尤其是小腹胀满、口干咽燥改善程度优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5 ~ 7。

表 5 两组试食前后症状体征积分变化比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	试食前	试食后	t	P
试验组	29	2.59 ± 1.40	1.90 ± 1.08	-3.337	<0.001
对照组	31	2.81 ± 1.45	2.81 ± 1.42	<0.001	1.000
t		-0.687	-2.693		
P		0.492	0.007		

表 6 两组试食前后小腹胀满情况比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	试食前	试食后	t	P
试验组	29	0.76 ± 0.69	0.38 ± 0.62	-2.840	0.005
对照组	31	0.61 ± 0.72	0.65 ± 0.61	-0.333	0.739
t		0.899	-2.560		
P		0.369	0.010		

表 7 两组试食前后口干咽燥情况比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	试食前	试食后	t	P
试验组	29	0.93 ± 0.75	0.69 ± 0.66	-2.333	0.020
对照组	31	0.74 ± 0.77	0.87 ± 0.72	-1.414	0.157
t		0.999	-2.680		
P		0.318	0.007		

2.6 两组试食前后 AMH 及月经情况变化比较

试食前, 两组受试者 AMH 及月经情况比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 试食后, 试验组 AMH 以及月经情况与试食前以及对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 但有改善的趋势, 见表 8。

2.7 两组安全性评价比较

试验过程中试验组与对照组均未出现任何明显的不良反

应, 两组受试者的肝功能、肾功能、血常规、尿常规未出现有临床意义的异常值, 提示奕韵本草饮服用安全性较好, 见表 9 ~ 11。

表 8 两组试食前后 AMH 变化情况比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数	试食前	试食后	t	P
试验组	29	1.22 ± 0.73	1.26 ± 0.79	-0.350	0.729
对照组	31	1.71 ± 1.19	1.79 ± 1.44	-0.059	0.953
t		-1.442	-0.510		
P		0.149	0.610		

表 9 肝功能试食前后变化情况分析 ($\bar{x}\pm s$, IU/L)

组别	例数	丙氨酸氨基转移酶	天冬氨酸氨基转移酶
试验组	29	试食前	12.08 ± 7.80
		试食后	14.40 ± 10.60
对照组	31	试食前	13.67 ± 7.59
		试食后	13.50 ± 3.86

表 10 肾功能试食前后变化情况分析 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	尿素氮 (mg/L)	肌酐 (μmol/L)	尿酸 (μmol/L)
试验组	29	试食前	10.92 ± 2.76	63.93 ± 8.74
		试食后	12.33 ± 3.27	64.66 ± 8.83
对照组	31	试食前	10.18 ± 2.72	61.42 ± 5.61
		试食后	10.12 ± 2.69	63.06 ± 9.06

表 11 血常规试食前后变化情况分析 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白 (g/L)
试验组	29	试食前	5.58 ± 1.79	4.33 ± 0.34
		试食后	4.91 ± 1.21	4.36 ± 0.35
对照组	31	试食前	5.44 ± 1.31	4.30 ± 0.28
		试食后	5.21 ± 1.47	4.35 ± 0.41

3 讨论

DOR 起病具有隐匿性、渐变性, 早期仅有血清学指标的轻度改变, 若不及早干预, 随着年龄增长, 卵巢功能进一步下降, 则易出现月经紊乱以及烦躁、潮热汗出等类似更年期的表现, 甚至导致不孕症。因此, DOR 的早发现、早治疗显得尤为重要。

《素问·上古天真论》曰: “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……七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也。” 古代医家认为, 天癸是阴阳和的重要物质条件, 而天癸是人体肾中精气产生的一种精微物质, 因此, 补益肾气在改善生殖功能中发挥着重要作用。近年来, 中医药研究也证实了补肾类中药在治疗卵巢储备功能减退、改善性激素水平和超声指标等方面具有一定的疗效 [5, 10-13]。

奕韵本草饮由桑椹、覆盆子、小茴香等组成, 其中桑椹、覆盆子有一定补益肾气功效 [14]。槲皮素是桑椹的主要成分之一, 是具有代表性的食源性植物雌激素, 能够促进各级卵泡发育, 促进颗粒细胞增殖, 增加颗粒细胞的雌激素分泌, 调节血清中各激素水平使之趋向正常, 从而改善卵巢早衰 [15-16]。覆盆子在改善生殖方面的药理作用主要表现在调控下丘脑 -

垂体-性腺轴,能够调节血清中促黄体生成素及卵泡刺激素等激素水平,进而调节卵巢的内分泌^[17]。

本研究将目前公认的与 DOR 相关的血清学指标以及自拟相关症状量表作为评估疗效的指标。其中 AMH 是初级卵泡、窦前卵泡、窦卵泡的颗粒细胞分泌的糖蛋白,可以反映原始卵泡池的储备,且 AMH 的下降早于 FSH 的升高,更具有早期预测的价值^[18]。窦卵泡数反映卵巢储备功能,通过 AFC 预测卵巢储备具有准确性高、成本低、实用性强等优点,其预测价值优于 FSH,与 AMH 相当,是评估卵巢储备功能和反应性的最佳指标^[1]。

本研究结果显示,奕韵本草饮对受试者的 FSH、AFC、AMH 及性生活指标、症状体征积分均有一定的改善作用,其中 AFC、性生活指标及症状体征积分试食前后的变化有显著性差异,且在性生活指标及症状体征积分方面的改善明显优于对照组,AMH 的变化虽然不显著,但也有升高的趋势,提示奕韵本草饮具有一定改善卵巢储备功能的作用,为 DOR 的早期治疗提供了新的途径。

参考文献

- [1] 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):425-434.
- [2] TACHIBANA M, KUNO T, YAEGASHI N. Mitochondrial replacement therapy and assisted reproductive technology: a paradigm shift toward treatment of genetic diseases in gametes or in early embryos[J]. *Reprod Med Biol*,2018,17(4):421-433.
- [3] KRISTENSEN S G, PORS S E, ANDERSEN C Y. Improving oocyte quality by transfer of autologous mitochondria from fully grown oocytes[J]. *Hum Reprod*,2017,32(4):725-732.
- [4] YU R, JIN H, HUANG X, et al. Comparison of modified agonist, mild-stimulation and antagonist protocols for in vitro fertilization in patients with diminished ovarian reserve[J]. *J Int Med Res*,2018,46(6):2327-2337.
- [5] 安东,刘丽敏. 补肾类中成药治疗卵巢储备功能下降的 Meta 分析[J].

中国老年学杂志,2021,41(20):4425-4431.

[6] WEI M, MAHADY G B, LIU D, et al. Astragaloside, a Flavonoid from *Morus alba* (Mulberry) Increases Endogenous Estrogen and Progesterone by Inhibiting Ovarian Granulosa Cell Apoptosis in an Aged Rat Model of Menopause[J]. *Molecules*,2016,21(5):675.

[7] 蔡妙婷,刘雯,袁源见,等. 覆盆子中几种黄酮类成分活性研究进展[J]. 实用中西医结合临床,2020,20(4):179-182.

[8] 王金金,毋启桐,时博,等. 小茴香炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(20):178-190.

[9] 曹泽毅. 中华妇产科学(第3版)(下册)[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:4382-4387.

[10] 杨文文,杨琪,崔楠,等. 补肾法治疗卵巢储备功能下降随机对照研究文献的系统评价[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(6):978-985.

[11] 熊仪,马文君,霍少川,等. 补肾调经方治疗卵巢储备功能减退的临床研究[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(6):1300-1305.

[12] 向罗珺,金子涵,申玉华,等. 补肾调周法治疗肾虚血瘀型卵巢储备功能下降的临床观察[J]. 实用内科学杂志,2022,36(8):103-106.

[13] 李善霞,何东云,张艳红,等. 补肾养血方治疗肾阴虚型卵巢储备功能下降的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2019,37(2):361-364.

[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 一部. 北京:中国医药科技出版社,2020:313.

[15] 刘莹,覃骊兰,蓝毓营. 桑葚化学成分、药理作用及质量标志物研究进展[J]. 重庆医学,2021,50(6):1063-1067.

[16] 黄长盛,贺守第,管雁丞,等. 菟丝子黄酮和槲皮素对雷公藤多苷致卵巢早衰大鼠卵巢功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(6):667-670.

[17] 曹圣,热增才旦,李永平,等. 覆盆子益精理论的转化应用[J]. 转化医学电子杂志,2018,5(5):52-55.

[18] LUNDING S A, AKSGLAEDE L, ANDERSON R A, et al. AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: A longitudinal study of 120 Turner Syndrome patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7):E1030-1038.

体外膈肌起搏联合整体护理对慢性阻塞性肺疾病患者的应用及对肺功能的影响

张洁

(菏泽市立医院呼吸危重症医学科,山东 菏泽,274000)

摘要:目的 探讨体外膈肌起搏联合整体护理对慢性阻塞性肺疾病患者的应用及对肺功能的影响。方法 选择 2022 年 1 月—2022 年 12 月菏泽市立医院收治的 90 例慢性阻塞性肺疾病患者为研究对象,应用随机数表法分为两组。对照组给予常规护理模式,观察组则采取体外膈肌起搏联合整体护理实施干预。对比分析两组患者肺功能指标值、并发症发生率、6 min 步行距离、呼吸情况及自我评估评分、生命质量、氧合指数与动脉血气指标值、临床症状消退时间。结果 护理干预后,观察组肺功能指标改善情况优于对照组 ($P < 0.05$);观察组 6 min 步行距离远于对照组 ($P < 0.05$);观察组生活质量、呼吸情况以及自我评估评分、氧合指数与动脉血气指标值优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 体外膈肌起搏联合整体护理可显著改善慢性阻塞性肺疾病患者肺功能,降低并发症发生率,提高患者呼吸功能,缩短康复用时。