

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.24.010

临床研究

麒麟丸治疗卵巢储备功能下降月经不调患者 60 例多中心单盲随机对照临床研究

廖慧妍, 郅洁, 邱媛, 孙建华, 陈思, 李净, 刘晓荣, 邓高丕*

(广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市白云区机场路 16 号, 510000)

摘要 目的 观察麒麟丸治疗月经不调肾脾两虚、冲血不足证患者的月经改善程度及对卵巢储备功能的影响。方法 研究纳入 10 个中心共 120 例患者, 利用分层区组随机法分为治疗组 60 例和对照组 60 例, 治疗组给予麒麟丸, 对照组给予调经促孕丸, 两组患者均每日口服包装编盲药物 2 次, 每次 6g, 共服用 3 个月经周期。治疗后观察两组临床疗效, 并比较两组患者治疗前后不同时间抗苗勒管激素 (AMH)、基础卵泡刺激素 (FSH)、基础雌二醇 (E_2) 和双侧卵巢窦卵泡数 (AFC) 水平及其变化率, 并进行安全性评价。结果 两组患者访视 2、访视 3、访视 4、访视 5 临床疗效总有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组疗效相当。在基线 $AMH < 1.4 \text{ ng/ml}$ 的条件下, 治疗组治疗后 AMH 较治疗前升高 ($P < 0.05$)。治疗组 AMH 变化率明显优于对照组 [$95\% \text{ CI} (-156.72, -0.26)$], AFC、FSH 及 E_2 组间水平及变化率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗过程中两组均未发生严重不良反应。结论 麒麟丸、调经促孕丸可显著改善患者的卵巢储备功能及月经情况, 安全性好, 且麒麟丸对 AMH 水平的改善优于调经促孕丸。

关键词 麒麟丸; 月经不调; 肾脾两虚, 冲血不足; 卵巢储备功能

临床试验注册号 中国临床试验注册中心: ChiCTR18PR17012824

卵巢储备功能是指女性卵巢中可生长发育、受精的卵泡的数量和质量, 其与月经和孕育均有密切关系^[1]。有研究^[2]表明, 中医药能提高卵巢储备功能。临床实践中, 有很多不明原因的妊娠障碍, 如不孕、流产等, 且伴有月经异常的患者前来就诊, 可能与卵母细胞质量异常相关。寻求合适的治疗手段, 进一步提高卵巢储备功能有利于改善月经状况, 提高妊娠成功率。因此, 本研究观察具有补益脾肾、益气养血作用的中药麒麟丸对卵巢储备功能下降兼月经不调患者的疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: 1) 正常月经具有周期性^[3], 即月经周期为 24~35 天, 经期持续 2~7 天, 平均失血量为 20~60 ml。不符合上述标准, 即月经周

期缩短或者延长必备其中 1 项, 或伴有月经过少者。2) 抗苗勒管激素 (AMH) (月经周期中的任何一天): $0.5 \sim 1.1 \text{ ng/ml}$ 。3) 阴道彩超 (月经周期第 2~3 天) 检查基础窦卵泡数 (AFC) < 6 个 (双侧卵巢合计)。具备 1) 和 2)、3) 的其中 1 项, 即可诊断为卵巢储备功能下降 (DOR)^[4]。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[5] 中有关月经不调肾脾两虚、冲血不足证的诊断标准, 主症: 月经先期, 或月经后期, 或合并月经过少, 月经色淡或色黯、质稀, 腰骶酸痛, 面色淡; 次症: 头晕眼花, 心悸, 神疲乏力, 少气懒言, 五心烦热; 舌脉: 舌淡或淡暗, 苔薄白, 脉细弱或沉弱。以上主症全部具备, 次症具备 2 项或 2 项以上, 参照舌象、脉象, 即可辨证诊断。

1.2 纳入标准

符合西医诊断标准及中医辨证标准; 年龄 18~39 岁的女性患者; 同意用药期间严格避孕; 自愿签署知情同意书, 并同意按照研究方案的要求参加所有访视的检查治疗。

基金项目: 广东省名优中成药二次开发项目 (粤中医办函 [2017] 19 号); 邓高丕广东省名中医传承工作室 (粤中医办函 [2019] 5 号)

* 通讯作者: denggaopi@126.com, 13005162679

1.3 排除标准

手术、放疗、化疗引起的卵巢储备功能下降；已知或可能有恶性肿瘤或恶性肿瘤病史者；高泌乳素血症或多囊卵巢综合征病史患者；现在仍存在原因不明的阴道出血者；近 3 个月内使用性激素治疗者；妊娠及哺乳期妇女；过敏体质或对多种药物过敏者；合并心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病者；无法完成随访者；正在进行其他临床研究，或在入选前 3 个月内参加过其他临床试验者。

1.4 脱落标准

1) 出现过敏反应或严重不良事件，根据医生判断应停止研究者；2) 各种原因的中途破盲病例；3) 受试者虽未明确提出退出研究，但不再接受用药及检测而失访者。

1.5 剔除标准

1) 研究过程中，患者罹患其他疾病影响疗效和安全性判断者；2) 受试者依从性差，或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者。

1.6 一般资料

本研究纳入的 120 例均为 2018 年 4—12 月在广州中医药大学第一附属医院 (16 例)、广州中医药大学第三附属医院 (4 例)、广州中医药大学深圳医院中心 (16 例)、深圳市宝安区中医院 (8 例)、北京中医药大学深圳医院中心 (28 例)、茂名市中医院 (8 例)、江门市五邑中医院 (12 例)、佛山市禅城区中心医院 (12 例)、深圳市妇幼保健院中心 (12 例)、梅州市中医医院 (4 例) 就诊的患者。按照研究中心分层随机方法分配患者到治疗组和对照组各 60 例。两组患者除年龄外，其余一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比

性，见表 1。本研究方案通过广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准 (批号: ZYYECK2017-015-XZ-D1)。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组: 给予麒麟丸 (主要成分: 制何首乌、枸杞子、菟丝子、墨旱莲、山药、黄芪、白芍、淫羊藿、党参、郁金、覆盆子、锁阳、青皮、桑椹, 每瓶 60 g, 国药准字 Z10930034, 广东太安堂药业有限公司) 口服, 每日 2 次, 每次 6 g。

对照组: 给予调经促孕丸 [主要成分: 鹿茸 (去毛)、淫羊藿 (炙)、仙茅、续断、桑寄生、菟丝子、枸杞子、覆盆子、山药、莲子 (去心)、茯苓、黄芪、白芍、酸枣仁 (炒)、钩藤、丹参、赤芍、鸡血藤, 每瓶 60 g, 国药准字 Z011020027, 北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂] 口服, 每日 2 次, 每次 6 g。两组患者均在每个月经周期第 5 天开始服用药物, 直至下次月经来潮停止服用。

药物均由各中心药品管理员或各中心科研药房分发, 按每位受试者应诊顺序发放并记录在册; 每次随访均需记录受试者本周服用及归还的药品数量。在本试验研究者的知情下, 允许使用治疗躯体其他疾病的药物, 并将服用药物的种类、服用方法、服用药量等告知研究者。

两组患者疗程均为 3 个月经周期, 初次就诊记录为访视 1, 分别于治疗后第 1 次月经结束和第 2 次月经结束进行访视 2 和访视 3, 在第 4 次月经来潮期间进行访视 4。若该患者调经疗效判定为有效, 将对该患者进行第 5 次访视 (访视时间为访视 4 后下一次月经结束)。

表 1 两组卵巢储备功能下降兼月经不调患者人口学特征基线水平比较

项目	对照组 (60 例)	治疗组 (60 例)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	35.96 $\pm$ 2.90	34.43 $\pm$ 3.54	0.0266
文化程度 [例 (%)]			
小学	1 (2.17)	3 (6.52)	0.8519
初中	4 (8.70)	4 (8.70)	
高中/中专	12 (26.09)	10 (21.74)	
大专及以上	29 (63.04)	29 (63.04)	
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	159.96 $\pm$ 4.46	159.89 $\pm$ 5.99	0.9529
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	55.65 $\pm$ 7.89	54.20 $\pm$ 8.46	0.3953
近 3 个月药物治疗 [例 (%)]			
无	15 (32.61)	10 (21.74)	0.2413
有	31 (67.39)	36 (78.26)	
既往史/伴随疾病 [例 (%)]			
无	32 (69.57)	28 (60.87)	0.3813
有	14 (30.43)	18 (39.13)	
其他疾病家族史 [例 (%)]			
无	44 (95.65)	42 (91.30)	0.6768
有	2 (4.35)	4 (8.70)	

2.2 观察指标及方法

2.2.1 卵巢储备功能评估 两组访视 1 及访视 4 在月经周期第 2—5 天采集静脉血测定血清基础卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E_2) 及 AMH 水平, 月经周期第 2—5 天 B 超测定其双侧窦卵泡总数^[9]。计算各指标变化率, 变化率 = (治疗后 - 治疗前) / 治疗前 $\times 100\%$ 。若治疗前实测值为 0, 则该病例不纳入变化率的分析。

2.2.2 安全性评价 生命体征包括: 心率、呼吸、血压、体温; 实验室检查包括血常规, 尿常规, 肝功能、肾功能; 心电图以及不良事件记录。

2.3 月经改善判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[10] 和《功能性月经失调的中西医结合诊疗标准 (试行草案)》^[11] 拟定。痊愈: 治疗后月经周期、经期、经量均恢复正常; 显效: 治疗后月经周期恢复正常, 经期、经量基本正常; 有效: 治疗后周期、经期、经量有所改善; 无效: 治疗后周期、经期、经量均无改变。

2.4 随机方法与盲法

使用 SAS 9.2 统计软件, 按分层区组随机化方法产生随机数字表 (分层因素为中心, 区组长、随机数初值种子参数等作为保密数据一起密封在盲底中), 根据随机数字表, 由研究不相关人员进行包装编盲, 各临床研究单位的药物管理员根据受试者领药先后顺序, 按药物编号从小到大的顺序发放研究药物, 不得跳跃发药。

2.5 统计学方法

疗效性分析采用全分析集 (FAS) 和符合方案集 (PPS), 安全性分析采用安全 (SS) 数据集。脱落病例需尽量追踪并记录脱落原因, 再由相关研究人员共同决定 FAS、PPS 和 SS 病例数。疗效指标数据采用 LOCF 方法^[12] 结转。采用 SAS 9.2 软件进行统计分析, 所有统计数据均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

组内比较: 定量资料的描述采用 ($\bar{x} \pm s$), 采用配对 t 检验、Wilcoxon 秩和检验; 定性变量资料则采用百分位数进行计算, 并采用配对 χ^2 检验。

组间比较: 定量变量采用两独立样本 t 检验, 或相应的非参数方法; 定性变量资料采用 Pearson χ^2 检验; 等级变量采用 Wilcoxon 秩和检验。为控制相关变量对结局的影响, 定量指标用一般线性模型 (协方差分析), 二分类变量采用 Logistic 分析。

3 结果

研究期间共有 18 例脱落 (治疗组 8 例, 对照组 10 例), 其中 9 例拒绝继续服用药物, 8 例拒绝回访, 1 例拒绝相关检查。剔除 10 例 (治疗组 6 例, 对照组 4 例) 在研期间服用相关中药、中成药及性激素类药物的患者。按照本研究的研究方案, 若患者不能随访至访视 4, 该患者将不能产生有效数据进行主要结局指标分析。因此, 本研究中 FAS 将脱落患者剔除。FAS 共 92 例, 两组均为 46 例; PPS 共 92 例, 两组均为 46 例。SS 115 例, 治疗组 57 例, 对照组 58 例。因研究中 FAS 与 PPS 相同, 故下文统计分析中不重复列出 FAS 与 PPS 分析结果。

3.1 两组患者治疗前及访视 4 时卵巢储备功能指标比较

3.1.1 两组患者 AMH、AFC、FSH、 E_2 治疗前后水平比较 表 2 示, 两组 AMH、AFC、FSH、 E_2 治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其中缺失病例是完成了整个研究的患者漏查拒查、检验证据丢失等随访中难以完全规避的原因造成。表 3 示, 以治疗前 AMH 为分层因素, 进行治疗组治疗前后的分层分析, 比较访视 4 时 AMH 值和治疗前 AMH 值, 发现当 $AMH < 1.4 \text{ ng/ml}$ 时, 访视 1 时 AMH 水平与访视 4 时比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。按照此分层模式, 两组间 AFC、FSH 及 E_2 访视 4 时水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组卵巢储备功能下降兼月经不调患者卵巢储备功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	AMH (ng/ml)	AFC (个)	FSH (IU/L)	E_2 (pmol/L)
治疗组	访视 1	0.80 $\pm$ 0.97 (44)	6.42 $\pm$ 3.81 (43)	12.91 $\pm$ 13.73 (43)	208.47 $\pm$ 186.86 (42)
	访视 4	0.90 $\pm$ 0.86 (45)	6.47 $\pm$ 3.06 (45)	9.64 $\pm$ 3.82 (46)	256.06 $\pm$ 243.48 (46)
	变化率	83.91 $\pm$ 252.19	14.11 $\pm$ 79.30	-0.37 $\pm$ 56.46	104.11 $\pm$ 236.36
对照组	访视 1	0.68 $\pm$ 0.34 (46)	5.88 $\pm$ 2.90 (43)	9.33 $\pm$ 3.48 (42)	257.17 $\pm$ 229.16 (44)
	访视 4	0.66 $\pm$ 0.48 (46)	6.27 $\pm$ 3.03 (44)	10.53 $\pm$ 4.17 (44)	279.34 $\pm$ 291.72 (45)
	变化率	-1.47 $\pm$ 56.83	28.63 $\pm$ 154.67	23.90 $\pm$ 59.28	64.34 $\pm$ 252.92

注: AMH, 抗苗勒管激素; AFC, 窦卵泡数; FSH, 血清基础卵泡刺激素; E_2 , 基础雌二醇; () 内为例数

表 3 治疗组患者访视 1 及访视 4 时
AMH 值分层比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

时间	AMH < 1.4	AMH ≥ 1.4
访视 1	0.59 ± 0.32	2.60 ± 2.22
访视 4	0.76 ± 0.55	2.11 ± 2.16

注: AMH, 抗苗勒管激素

3.1.2 两组患者 AMH、AFC、FSH、 E_2 变化率的比较 因入组患者组间年龄基线不等, 而普遍认为年龄因素对卵巢储备功能有重要影响, 以变化率为因变量, 将年龄及其他指标基线水平、中心效应, 作协方差分析。表 4~5 示, 在不含交互效应的组间差别中, AMH 的变化率 95% CI (- 156.72, -0.26), 具有统计学意义, 而 FSH、 E_2 、AFC 变化率组间比较差异无统计学意义。

3.2 两组患者月经改善情况比较

表 6 示, 两组患者不同访视时间月经改善总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 7 示, 组间比较中, 在 FAS 的组间比较中, 考虑年龄干扰, 采用 Logistic 回归分析评估组间差异, 结果表明, 访视 2、访视 3、访视 4、访视 5 调经疗效总有效率组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示两组患者调经效果相当, PPS 分析结论同 FAS 一致。

3.3 安全性评价

本月经改善研究共有 115 例患者进入安全性分

表 6 两组卵巢储备功能下降兼月经不调患者
不同访视时间月经改善总有效率比较 例 (%)

组别	例数	访视 2	访视 3	访视 4	访视 5
治疗组	46	29 (63.04)	26 (56.52)	20 (43.48)	13 (28.26)
对照组	46	31 (67.39)	31 (67.39)	22 (47.83)	15 (32.61)

表 7 两组卵巢储备功能下降兼月经不调患者月经改善
总有效率 Logistic 回归分析 (92 例)

时间	回归系数	P 值	95% 可信 区间下限	95% 可信 区间上限
访视 2	-0.2881	0.5248	0.309	1.822
访视 3	-0.6985	0.1286	0.202	1.224
访视 4	-0.4602	0.3083	0.260	1.530
访视 5	-0.3253	0.4686	0.300	1.741

注: 结局变量 (因变量): 调经疗效总有效率 (0 - 无效, 1 - 总有效率); 协变量及赋值说明: 年龄 (基线不均衡), 药物处理 (0 - 对照组, 1 - 治疗组)

析, 对照组 58 例, 治疗组 57 例。共 46 例患者发生 66 例次不良事件, 其中对照组 25 例发生 35 例次, 治疗组 21 例发生 31 例次, 包括感冒、上呼吸道感染、四肢乏力、白带异常、剖宫产切口处疼痛、混合痔、软组织挫伤、尿蛋白异常、尿路感染、急性鼻窦炎等, 绝大多数考虑和药物不相关。不良反应两组均为 3 例发生 3 例次; 严重不良事件共 2 例发生 2 例次 (其中对照组 1 例 1 例次, 治疗组 1 例 1 例次), 两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组均无严重不良反应发生。

表 4 两组卵巢储备功能下降兼月经不调患者不含交互效应的协方差模型

项目	基线		年龄		中心		组别	
	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值
AMH	7.06	0.0096	0.19	0.6644	1.03	0.4238	3.99	0.0493
AFC	10.42	0.0019	2.60	0.1113	0.23	0.9884	0.23	0.6296
FSH	13.64	0.0004	0.85	0.3591	0.19	0.9948	0.99	0.3229
E_2	5.86	0.0180	4.06	0.0475	0.45	0.9026	0.60	0.4426

注: AMH, 抗苗勒管激素; AFC, 窦卵泡数; FSH, 血清基础卵泡刺激素; E_2 , 基础雌二醇

表 5 两组卵巢储备功能下降兼月经不调患者修正均数 (最小二乘均数) 及其置信区间

项目		AMH	AFC	FSH	E_2
治疗组	修正均数	146.41	12.46	1.55	80.66
	95% CI 下限	58.41	-33.84	-20.02	-8.96
	95% CI 上限	234.41	58.76	23.12	170.27
对照组	修正均数	67.91	25.98	14.52	39.21
	95% CI 下限	-22.76	-22.36	-8.76	-55.15
	95% CI 上限	158.59	74.33	37.80	133.57
对照组-治疗组	修正均数	-78.49*	13.52	12.97	-41.45
	95% CI 下限	-156.72	-42.12	-13.01	-148.44
	95% CI 上限	-0.26	69.16	38.96	65.54

注: AMH, 抗苗勒管激素; AFC, 窦卵泡数; FSH, 血清基础卵泡刺激素; E_2 , 基础雌二醇; *, 有统计学意义

4 讨论

肾虚被普遍认为是月经不调的主要病机。肾为封藏之本, 始基卵泡在胚胎时期就已形成, 为先天之精, 发育依靠肾精滋养, 肾虚患者可生长发育的卵泡数量少、质量差, 影响卵子排出的过程、受精以及着床^[8]。脾胃为后天之本, 生化之源, 卵泡的后天发育、选择、募集、排卵整个过程, 以及卵巢的血供均以水谷之精为物质基础。调补脾肾使冲任有源, 胞宫受养, 故可提高卵子质量、改善下丘脑-垂体-卵巢轴的功能^[10]、改善生殖内分泌环境^[11], 为卵子的生长发育、募集、选择创造条件, 故补益肾脾、益气养血为基本治法。

本研究结果显示, 调经促孕丸在调经方面与麒麟丸相当, 但目前无证据表明服用 3 个月经周期调经促孕丸对卵巢激素有改善。调经促孕丸由同仁堂研发生产, 临床广泛用于卵巢储备功能下降的患者。调经促孕丸以五子衍宗丸、二仙汤合寿胎丸为主方加减, 具补肾健脾、养血调经之效。其中鹿茸、淫羊藿、仙茅、菟丝子补肾精, 于阳中求阴, 覆盆子、枸杞子、山药益精补阴, 上七味共为君药; 桑寄生、续断、钩藤同补肝肾, 黄芪、莲子、茯苓健脾益气, 补后天资先天, 上六味共为臣药; 酸枣仁、白芍滋阴养营, 丹参、鸡血藤活血, 充血脉为佐药。综观全方, 阴阳同补, 但以阳药居多, 故较适用于氤氲萌发之期, 阴海充盛之时, 因势利导, 助阴转阳, 使卵子正常排出, 又令气血涌动, 流溢胞宫, 以滋养胚胎或化为月经, 较适用于阳气虚弱、体质偏寒患者。

麒麟丸由广州中医药大学第一附属医院妇科已故罗振华教授创立, 其主治肾脾两虚、冲血不足为主证的生殖相关疾病。方中菟丝子、桑椹、墨旱莲、枸杞子养真阴, 固精关, 淫羊藿、锁阳壮阳道, 筑精神, 上六味共为君药; 山药、党参、黄芪稳固中州, 何首乌、白芍通利营脉, 上五味共为臣药; 青皮、郁金调理疏泄, 使气血通畅, 为佐药。总览全方, 以壮水滋真阴较多, 配合适当剂量补阳药, 使阴阳相生, 互根互用。故适合经后阴脉枯涸之时, 亦可用于阳气不能内守、阴络受损, 可滋润泽, 封藏精微物质, 使化生有源, 血脉充盈。

既往临床及实验研究^[12-13]均表明, 麒麟丸有效改善男性患者少弱精症, 治疗不孕不育。在临床观察使用中, 我们发现麒麟丸对于月经失调, 特别是以卵巢储备功能下降为起因的女性患者有较好的治疗效果。本试验以采用调经促孕丸为阳性对照药

的多中心、单盲、随机对照的临床试验。结果表明, 服用麒麟丸对卵巢储备功能有一定的治疗作用, 体内激素水平有一定好转, 表现最突出的是当患者 AMH < 1.4 ng/ml 时, 服药后 AMH 上升更显著, 且麒麟丸治疗后 AMH 变化率优于调经促孕丸。在服用麒麟丸的患者中, 治疗后 FSH 较治疗前有较明显下降, 较调经促孕丸下降幅度大。两组治疗后不同访视时间月经改善总有效率相当。然而, 并非所有指标的组间、组内比较均有意义, 原因有 3 个方面。

1) 部分患者卵巢储备功能下降病情进展迅速, 难以逆转。部分患者卵巢基线卵巢储备功能太低, 该部分患者卵巢内卵泡接近耗竭, 卵泡质量差, 细胞表面受体对药物反应差, 在短时间逆转的可能性小。2) 正常女性的卵巢在胚胎 16 周至生后 6 个月时形成始基卵泡, 这是女性的基本生殖单位, 也是卵细胞储存的唯一形式, 先天形成的始基卵泡的质量及数量固然不受后天服用药物的控制。且始基卵泡从休眠状态苏醒、发育、成熟需要大约 1 年时间, 而本试验服用药物时间规定仅为 3 个月经周期, 卵子成熟的大部分过程也非本试验能干预。3) 在卵巢储备功能的评价中 AMH 最具有指导意义^[8]。AMH 比卵泡形成后期由卵泡释放的卵巢功能标志物 (如抑制素 B 和 E₂) 和非卵泡释放的间接指标物 (FSH) 更敏感, 在其他激素出现变化前就已经出现变化, 因为它和窦前卵泡池有更紧密的相关性^[14]。而 AFC 因与超声机器和技术相关性大, 有文献表明, AMH 对获卵数比 AFC 更有预测意义^[15]。所以, AMH 即为最稳定, 敏感性最高的卵巢标志物, 也就能解释本试验中 AMH 的变化最突出。

中医药在提高卵巢储备功能方面有更好的疗效^[16-17]。本研究结果表明, 服用麒麟丸后患者卵巢储备的评估指标有一定好转, 故补益肾脾、益气养血的药物治疗 DOR 有效, 且有数据支持, 为临床工作者提供更多的治疗选择。

致谢: 感谢一同参与本次研究的 9 个分中心的大力支持, 9 个中心分别是广州中医药大学第三附属医院、广州中医药大学深圳医院中心、深圳市宝安区中医院、北京中医药大学深圳医院中心、茂名市中医院、江门市五邑中医院、佛山市禅城区中心医院、深圳市妇幼保健院中心、梅州市中医医院 (排名不分先后)。

参考文献

- [1] TAL R, AND DB, SEIFER. Ovarian reserve testing: a user's guide [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(2):

129-140.

[2] 张晓芬. 卵巢储备功能减退的中医证候分布特点及中医辨证治疗的 Meta 分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

[3] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 344.

[4] FERRARETTI AP, LA MARCA A, FAUSER BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria [J]. Hum Reprod, 2011, 26(7): 1616-1624.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239-242.

[6] ZHENG Y, FENG X, MI H, et al. Effects of transcutaneous electrical acupoint stimulation on ovarian reserve of patients with diminished ovarian reserve in in vitro fertilization and embryo transfer cycles [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2015, 41(12): 1905-1911.

[7] 俞瑾. 功能性月经失调的中西医结合诊疗标准(试行草案) [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(3): 237-240.

[8] Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2017, 16(7): 505-512.

[9] 位路其, 丁玉, 马春芬, 等. 马春芬教授中医药治疗瘀滞

胞宫型不孕症经验 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(2): 75-77.

[10] 李东, 郭佳. 补肾调周法改善卵巢储备功能在辅助生殖技术中运用的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(2): 131-134.

[11] 黄凤帆. 补肾调周法对卵巢储备功能下降患者卵巢功能恢复的影响 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

[12] 涂志华, 杨铭, 黎业娟, 等. 麒麟丸联合辅酶 Q10 治疗男性少弱精引起不育症的疗效分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(6): 1208-1211.

[13] 张朋飞. 针刺结合麒麟丸治疗肾虚型少弱精症的临床观察 [J]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2018.

[14] GLEICHER N, A WEGHOFFER AND DH BARAD. Discordances between follicle stimulating hormone (FSH) and anti-Müllerian hormone (AMH) in female infertility [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2010, 8(1): 1-7.

[15] ANDERSEN AN, WITJES H, GORDON K, et al. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment [J]. Hum Reprod, 2011, 26(12): 3413-3423.

[16] 黄欲晓. 中药改善卵巢储备功能疗效与机制的探讨 [J]. 北京: 中国中医科学院, 2012.

[17] 金红花, 夏阳. 益精补冲汤治疗卵巢储备功能低下 55 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2008, 49(9): 790-792.

Qilin Pills (麒麟丸) in the Treatment of 60 Cases of Ovarian Reserve Decline-Induced Irregular Menstruation: A Multicenter, Single-Blinded, Randomize-Controlled Clinical Trial

LIAO Huiyan, GAO Jie, QIU Pin, SUN Jianhua, CHEN Si, LI Jing, LIU Xiaorong, DENG Gaopi

(The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510000)

ABSTRACT Objective To explore the clinical effects of *Qilin Pills (麒麟丸)* on irregular menstruation with the kidney and spleen deficiency syndrome and insufficient thoroughfare channel blood syndrome and its effects on ovarian reserve.

Methods A total of 120 patients in 10 centers were included. The stratified block method was used to randomly divide them into a treatment group of 60 cases and a control group of 60 cases. The treatment group was given *Qilin Pills*, and the control group was given *Tiaojing Cuyun Pills (调经促孕丸)*. Patients in both groups were orally taken blinded packaged drugs twice a day, 6 g each time, for a total of 3 menstrual cycles. The clinical efficacy of both groups was observed, and the levels and differences of anti-müllerian hormone (AMH), basic follicle stimulating hormone (FSH), basic estradiol (E_2) and ovarian follicles (AFC) were compared before and after treatment between groups. The safety was evaluated.

Results There was no significant difference in the total clinical effective rates between groups at visit 2, visit 3, visit 4, and visit 5 ($P > 0.05$), and the effects were similar in the 2 groups. In the treatment group, under the condition of baseline $AMH < 1.4 \text{ ng/ml}$, the value of AMH after treatment was higher than that before treatment ($P < 0.05$). Besides, the change rate of AMH in the treatment group was greater than that in the control group [95% CI (-156.72, -0.26)]. There was no significant differences in AFC, FSH and E_2 levels and change rate ($P > 0.05$). There was no serious adverse reactions in both groups during the treatment.

Conclusion *Qilin Pills* and *Tiaojing Cuyun Pills* may significantly improve the ovarian reserve function and menstrual condition, with good safety.

Keywords *Qilin Pills (麒麟丸)*; abnormal menstruation; deficiency of both kidney and spleen; insufficient thoroughfare channel blood syndrome; ovary reserve

(收稿日期: 2019-06-19; 修回日期: 2019-07-30)

编辑: 叶 晨