

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.17.011

补肾活血方治疗早发性卵巢功能不全患者围绝经期症状的临床预测模型构建

倪瑞琚¹, 黄宏丽¹, 夏艳秋¹, 王瑞平², 董莉¹✉

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路110号, 200437; 2. 上海市皮肤病医院临床研究与创新转化中心

[摘要] **目的** 构建补肾活血方治疗早发性卵巢功能不全 (POI) 患者围绝经期症状的临床预测模型。**方法** 回顾性收集经补肾活血方治疗6个月的伴有围绝经期症状的POI患者临床资料, 包括年龄、生育史 (妊娠史、分娩史、流产史)、月经史 (初潮年龄、月经周期、经期、经量)、婚姻状况、确诊年龄、病程、血清生殖内分泌指标 [卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E2)、催乳素 (PRL)、孕酮 (P)、睾酮 (T)、抗苗勒管激素 (AMH)]、超声检查相关指标 [卵巢动脉收缩期血流峰值流速 (PSV)、血流阻力指数 (RI)]、临床症状等。运用改良库珀曼 (Kupperman) 评分将患者分为治疗有效组和无效组。采用最小绝对收缩选择算子 (LASSO) 回归分析筛选影响补肾活血方对POI患者围绝经期症状治疗结局的因素, 并根据筛选结果构建多因素 Logistic 回归模型及筛选独立预测因子。通过 Hosmer-Lemeshow 检验评价模型拟合优度, 并采用受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC)、校准曲线、临床决策曲线 (DCA) 分别评价模型的区分度、校准度及临床影响。**结果** 在接受补肾活血方治疗的204例伴有围绝经期症状的POI患者中, 有效组152例, 无效组52例。LASSO 回归分析筛选出婚姻状况、病程、经期、FSH、LH、AMH、卵巢动脉PSV共7个变量为影响疗效的因素。通过多因素 Logistic 回归分析, 初步判断病程 (2.44±1.61) 年、FSH 水平 25~40 U/L、AMH 水平 (0.85±0.28) ng/ml、卵巢动脉PSV [8.50 (7.00, 10.38)] cm/s、经期延长、经期缩短为补肾活血方治疗POI患者围绝经期症状的独立影响因素。构建出补肾活血方治疗POI患者围绝经期症状的临床预测模型, 模型的AUC为0.78; DCA分析得到预测概率为60%时, 则每100例患者接受治疗后, 约有50人可获得较好疗效; 校准曲线预测概率为30%~85%时, 模型预测曲线与实际观测曲线较为接近。**结论** 构建出的临床预测模型提示补肾活血方适合病程长、基础卵巢功能较好、经期紊乱的POI伴围绝经期症状患者。此模型有助于调整患者就医预期及区别优势人群, 可为补肾活血方精准化治疗POI围绝经期症状提供思路。

[关键词] 早发性卵巢功能不全; 补肾活血方; 围绝经期; 临床预测模型

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是一种常见的生殖内分泌疾病, 指女性在40岁以前卵巢功能提前衰退, 主要表现为月经不规律和激素水平异常变化, 常伴有围绝经期症状, 如潮热汗出、感觉障碍、失眠、易激动、骨关节疼痛等^[1]。POI的全球患病率约为3.7%, 且

呈逐年上升趋势^[2]。卵巢功能不全由卵巢功能连续受损导致, 会逐渐加重围绝经期症状^[3], 且POI患者比自然绝经女性更容易出现围绝经期症状^[4]。中医药早期干预有助于改善POI患者的卵巢功能^[5-7], 从而改善女性的围绝经期症状。朱南孙教授^[8]认为POI的临床辨证分型以肾虚血瘀为主, 创制经验方补肾活血方以补肾填精、活血化瘀。本课题组前期研究^[9-11]发现, 补肾活血方可有效提高POI患者的卵巢功能, 并改善围绝经期症状, 但缺乏进一步针对不同人群的精准化治疗方案。本研究通过分析

基金项目: 国家中医药管理局全国中医学术流派传承工作室第二轮建设项目; 上海市科学技术委员会科研计划项目 (19401971300); 上海市医院中药制剂产业转化协同创新中心项目; 上海中医药大学研究生创新培养专项 (Y2021017)

✉ 通讯作者: yyydongli@163.com

补肾活血方改善 POI 患者围绝经期症状的影响因素,初步建立临床预测模型,以期为补肾活血方精准化治疗 POI 患者围绝经期症状提供依据,并为制定 POI 防治策略提供思路。本研究经过上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会的批准(批号:2016 伦理审查 095 号)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识》^[12]及《欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)指南:卵巢早衰女性的管理》^[13]拟定:1) 年龄>18 岁且<40 岁;2) 月经稀发或闭经至少 4 个月;3) 至少 2 次血清基础卵泡刺激素(FSH)>25 U/L(2 次间隔>4 周);4) 临床症状:有不同程度的围绝经期症状,如腰膝酸软、潮热汗出、感觉障碍、抑郁、疲乏、骨关节疼痛等。

中医辨证标准参照《中医妇科学》^[14]和《中医妇科临床研究》^[15]中肾虚血瘀证拟定:主症为月经周期延长或经闭,腰膝酸软,肢倦神疲;次症为潮热汗出、感觉障碍、骨关节疼痛、失眠、健忘、易激动、头痛、心悸、抑郁、眩晕、皮肤蚁走感、性交痛、性欲淡漠。舌质淡红或淡黯,苔薄,脉沉。其中主症必备,次症兼有 2 项及以上,并结合舌象、脉象即可确诊。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准;2) 临床治疗全程以补肾活血方为主方,并在此基础上辨证加减,连续服用 6 个月且经期不停药。补肾活血方药物组成:党参 20 g,黄芪 20 g,丹参 20 g,当归 20 g,巴戟天 12 g,熟地黄 12 g,菟丝子 12 g,覆盆子 12 g,淫羊藿 15 g,紫河车 3 g,药物由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科代煎,每袋 200 ml,每次 1 袋,每日 2 次,早晚餐后半小时服用;3) 疾病相关资料信息完整。

1.3 排除标准

1) 先天性生殖器官发育异常或有双侧卵巢切除史;2) 患有内分泌疾病而影响排卵;3) 合并心血管、肝、肾及造血系统严重原发性疾病;4) 合并精神分裂症、神经官能症等精神疾病。

1.4 资料来源

本研究为回顾性研究,收集 2012 年 1 月 1 日至 2021 年 2 月 28 日在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院就诊且符合以上标准的 204 例伴有围绝经期症状的 POI 患者资料。

2 方法

2.1 资料收集

收集所纳入病例的人口学资料与疾病相关资料,包括患者治疗前年龄、生育史(妊娠史、分娩史、流产史)、月经史(初潮年龄、月经周期、经期、经量)、婚姻状况、确诊年龄、病程、血清生殖内分泌指标[FSH、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、催乳素(PRL)、孕酮(P)、睾酮(T)、抗苗勒管激素(AMH)]、超声检查相关指标[卵巢动脉收缩期血流峰值流速(PSV)、血流阻力指数(RI)]的基线资料,以及治疗前和治疗后的临床症状资料。

2.2 结局指标

本研究的结局指标为补肾活血方是否有效改善 POI 患者围绝经期症状,并将改良库珀曼(Kupperman)评分^[16]作为临床疗效评价指标。改良 Kupperman 评分为国际通用评判围绝经期症状的方法,能较好地识别围绝经期症状^[17]。其涉及 13 种常见的围绝经期症状,各症状评分标准为:潮热汗出 4 分,感觉障碍、失眠、易激动、性生活及泌尿系统症状各 2 分,抑郁、眩晕、疲乏、关节疼痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感各 1 分;各症状按程度分为无、轻、中、重,分别计 0、1、2、3 分;总分=各症状评分×各症状程度,满分为 63 分^[16]。

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[18],采用尼莫地平法:疗效指数=(治疗前 Kupperman 评分-治疗后 Kupperman 评分)/治疗前 Kupperman 评分×100%。疗效指数≥30% 为有效,疗效指数<30% 为无效。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;不符合正态分布者以中位数(四分位数)[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以频数(*n*)和构成比(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher's 检验。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归分析筛选影响补肾活血方改善 POI 患者围绝经期症状的因素,然后采用多因素 Logistic 回归分析对筛选所得的影响因素进行分析,建立临床预测模型,通过 Hosmer-Lemeshow 检验评价模型拟合优度,并应用 R3.6.2 软件绘制预测模型的列线图。由于样本量较小,应用 Bootstrap 法进行模型内部验证,并采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)和校准曲线分别评价模型的区分度

和校准度,同时运用临床决策曲线(DCA)评价模型
型的临床影响。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 纳入患者一般资料

表 1 示,根据治疗 6 个月后改良 Kupperman 评

分疗效指数,将 204 例患者分为补肾活血方治疗有
效组 152 例,无效组 52 例。两组治疗前的基线数据
进行组间比较,年龄、确诊年龄、病程、FSH、
AMH、月经周期和经期方面,差异有统计学意义
($P<0.01$)。

表 1 204 例经补肾活血方治疗的伴有围绝经期症状的早发性卵巢功能不全患者临床资料比较

变量	204 例患者	有效组 (152 例)	无效组 (52 例)	χ^2/t 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	33.17 $\pm$ 5.09	33.95 $\pm$ 5.21	30.88 $\pm$ 3.95	-4.44	<0.01
初潮年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	13.17 $\pm$ 0.76	13.18 $\pm$ 0.76	13.13 $\pm$ 0.79	-0.35	0.73
确诊年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	30.00 $\pm$ 4.25	31.51 $\pm$ 4.34	29.44 $\pm$ 3.59	-3.40	<0.01
病程/年, $\bar{x}\pm s$	2.19 $\pm$ 1.59	2.44 $\pm$ 1.61	1.44 $\pm$ 1.26	-4.58	<0.01
婚姻状况/例(%)				-0.10	0.75
已婚	162 (79.41)	122 (80.26)	40 (76.92)		
未婚	42 (20.59)	30 (19.74)	12 (23.08)		
有妊娠史/例(%)	144 (70.59)	113 (74.34)	31 (59.62)	3.37	0.07
有分娩史/例(%)	115 (56.37)	87 (57.24)	28 (53.85)	-0.07	0.79
有流产史/例(%)	113 (55.39)	90 (59.21)	23 (44.23)	2.94	0.09
血清生殖内分泌指标					
卵泡刺激素/ $U\cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	43.06 (33.50, 61.28)	40.29 (32.79, 55.71)	50.20 (40.44, 67.96)	-2.64	<0.01
卵泡刺激素/ $U\cdot L^{-1}$, 例(%)				9.36	<0.01
≥ 40	116 (56.86)	77 (50.66)	39 (75.00)		
25~40	88 (43.14)	75 (49.34)	13 (25.00)		
黄体生成素/ $U\cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	19.95 (11.12, 30.33)	19.46 (10.49, 28.44)	23.83 (14.25, 35.07)	-1.56	0.17
卵泡刺激素/黄体生成素	2.39 (1.87, 3.61)	2.39 (1.81, 3.66)	2.40 (2.03, 3.10)	-0.02	0.98
雌二醇/ $pg\cdot ml^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	33.00 (23.00, 45.00)	31.00 (20.00, 45.00)	30.00 (20.00, 46.25)	-0.48	0.63
催乳素/ $pg\cdot ml^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	8.18 (5.72, 11.36)	8.29 (5.36, 11.19)	8.14 (6.24, 11.82)	-0.76	0.44
孕酮/ $pg\cdot ml^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	0.43 (0.27, 0.69)	0.43 (0.25, 0.69)	0.40 (0.28, 0.71)	-0.38	0.70
睾酮/ $ng\cdot ml^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	0.33 (0.22, 0.42)	0.32 (0.22, 0.42)	0.34 (0.21, 0.43)	-0.80	0.94
抗苗勒管激素/ $ng\cdot ml^{-1}$, $\bar{x}\pm s$	0.81 $\pm$ 0.30	0.85 $\pm$ 0.28	0.68 $\pm$ 0.31	-3.72	<0.01
超声检查相关指标					
卵巢动脉 PSV/ $cm\cdot s^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	8.00 (7.00, 10.38)	8.50 (7.00, 10.38)	7.50 (6.63, 9.50)	-1.77	0.07
血流阻力指数/ $M(P_{25}, P_{75})$	0.65 (0.61, 0.68)	0.65 (0.61, 0.69)	0.65 (0.61, 0.68)	-0.21	0.83
月经周期/天, 例(%)				9.74	<0.01
先后不定期	11 (5.39)	10 (6.58)	1 (1.92)		
35~90 天	167 (81.86)	129 (84.87)	38 (73.08)		
≥ 90 天	26 (12.75)	13 (8.55)	13 (25.00)		
经期/天, 例(%)				20.00	<0.01
正常(3~7 天)	26 (12.75)	10 (6.58)	16 (30.77)		
缩短(<3 天)	99 (48.53)	75 (49.34)	24 (46.15)		
延长(>7 天)	79 (38.73)	67 (44.08)	12 (23.08)		
经量/例(%)				7.16	0.07
适中	20 (9.80)	11 (7.24)	9 (17.31)		
减少	149 (73.04)	118 (77.63)	31 (59.62)		
淋漓不尽	32 (15.69)	21 (13.82)	11 (21.15)		
增多	3 (1.47)	2 (1.32)	1 (1.92)		
改良库珀曼评分/分, $\bar{x}\pm s$	12.71 $\pm$ 3.45	12.80 $\pm$ 3.32	12.50 $\pm$ 3.82	-0.38	0.70

注: PSV, 收缩期血流峰值流速。

3.2 筛选影响补肾活血方改善 POI 患者围绝经期症状的因素

通过 LASSO 回归对纳入的研究变量进行降维处理，分析变量之间的相关性，将变量 X1 ~ X20 分别对应上述因素，并对需要分类的变量赋值，如“无=0，有=1”；FSH “≥40 U/L=1，25 ~ 40 U/L=0”；月经周期“先后不定期=1，35 ~ 90 天=2，≥90 天=3”；经期“正常=0，缩短=1，延长=2”；经量“适中=0，减少=1，淋漓不尽=2，增多=3”。选择交叉验证误差为 (λ_{min}+1) 个标准误 (即 lambda. 1se) 时的 λ 值为模型最优值，共进行 10 次交叉验证，筛选出婚姻状况、FSH、LH、AMH、卵巢动脉 PSV、经期、病程共 7 个变量为影响补肾活血方改善 POI 患者围绝经期症状的因素。

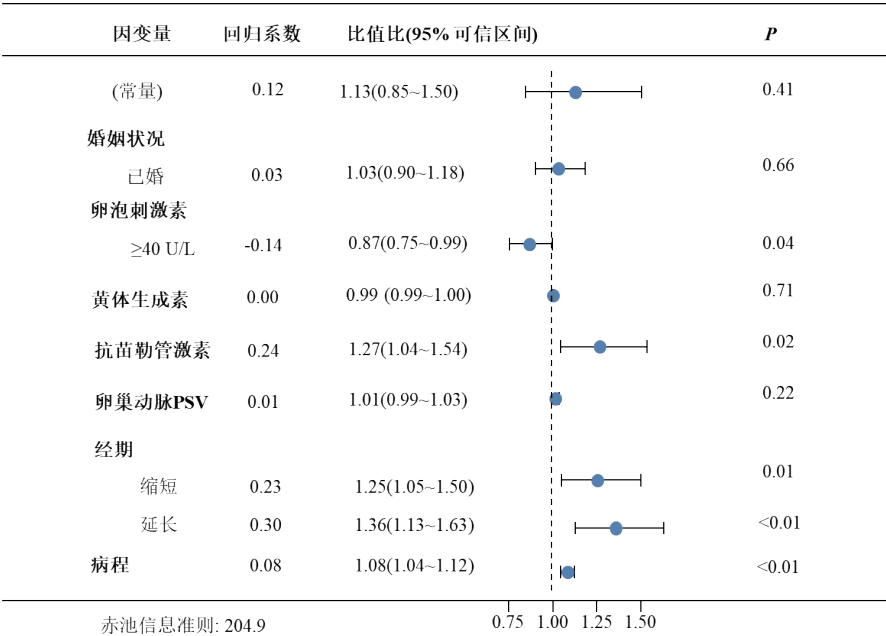
3.3 与补肾活血方改善 POI 患者围绝经期症状有关的影响因素的 Logistic 回归分析

以补肾活血方治疗有效作为因变量，LASSO 回归分析筛选所得的 7 个变量作为自变量，采用多因素 Logistic 回归分析，并计算比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (CI)。运用 Hosmer-Lemeshow 检验得到 χ²=3.83，P=0.87，及赤池信息准则 (AIC) = 204.9，表明预测模型的拟合优度较好。当回归分析中的回归系数为负数，且比值比 < 1 时，判定因素为影响结局的危险因素；反之为保护因素。图 1 示，FSH ≥ 40 U/L 为危险因素，高 AMH、高卵巢动脉 PSV、经期缩短、经期延长、长病程、已婚为保

护因素，其中 FSH ≥ 40 U/L、高 AMH、经期缩短或延长、长病程为独立影响因素 (P < 0.05)。虽然本研究结果表明卵巢动脉 PSV 非独立影响因素，但根据长期临床实践经验和前期研究 [19]，认为补肾活血方对改善卵巢动脉 PSV 有明显作用，故将其归为独立影响因素之一。初步判断，补肾活血方对于病程 (2.44 ± 1.61) 年、FSH 水平 25 ~ 40 U/L、AMH 水平 (0.85 ± 0.28) ng/ml、卵巢动脉 PSV [8.50 (7.00, 10.38)] cm/s、经期延长、经期缩短的 POI 患者疗效更佳。

3.4 补肾活血方治疗 POI 患者围绝经期症状临床预测模型的建立与评价

3.4.1 临床预测模型的建立 根据纳入 Logistic 回归模型中的 7 个变量为预测因素，补肾活血方有效改善 POI 患者围绝经期症状为临床结局，建立接受补肾活血方治疗 POI 患者围绝经期症状的临床预测模型列线图。列线图中变量的长度代表了其对临床疗效的影响比例，总分是每个变量对应的标尺分值之和，总分所对应的刻度值是 POI 患者经补肾活血方治疗后围绝经期症状改善的概率，见图 2 (请扫描本文二维码获取彩图)。图 2 示，婚姻状况中的已婚为 44 分、未婚为 36 分，FSH ≥ 40 U/L 为 12 分、25 ~ 40 U/L 为 36 分，基础 LH 为 18 ~ 40 分，AMH 为 4 ~ 100 分，卵巢动脉 PSV 为 20 ~ 58 分，经期正常为 36 分、缩短为 66 分、延长为 84 分，病程 1 年为 17 分，2 年及以上分数为 17 分 × 年数。如某 POI



注：PSV，收缩期血流峰值流速。

图1 与补肾活血方改善早发性卵巢功能不全围绝经期患者症状有关的影响因素的 Logistic 回归分析

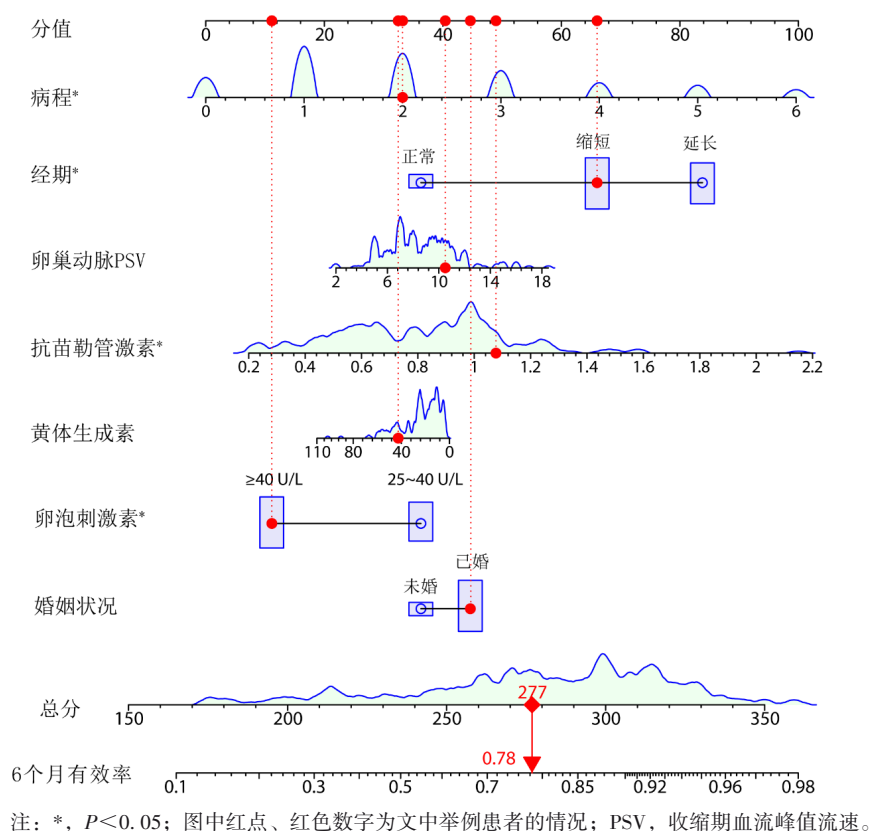


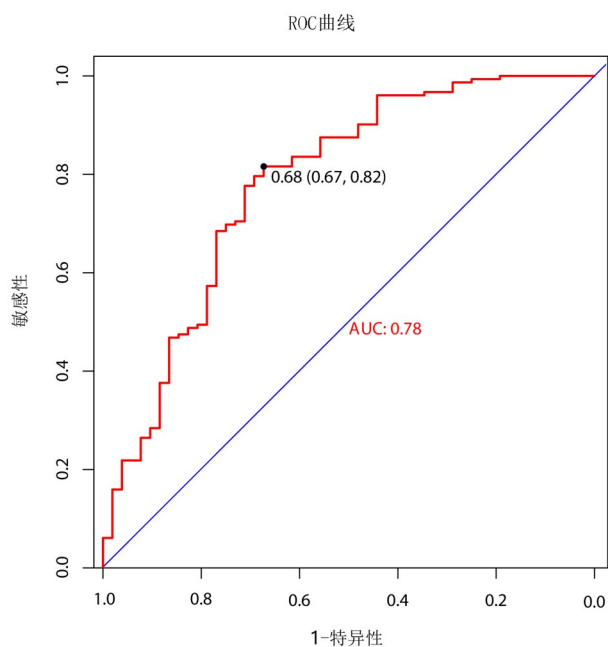
图2 补肾活血方改善早发性卵巢功能不全患者围绝经期症状临床预测模型的列线图

患者已婚（44分）、经期缩短（66分）、病程1年（17分）、FSH水平32 U/L（36分）、LH水平24 U/L（36分）、AMH 0.8 ng/ml（36分）、卵巢动脉PSV 8.4 cm/s（36分），总得分为271分，则补肾活血方改善该患者围绝经期症状的概率在73%左右。

3.4.2 临床预测模型的评价 采用Bootstrap法进行内部验证，从区分度、校准度和临床决策曲线三方面评价模型的预测能力。图3示，模型的AUC为0.78，此数值越高则模型的区分度越高，可认为本研究的临床预测模型区分度尚可。图4示，由DCA分析可知，若预测概率为60%，则每100例伴有围绝经期症状的POI患者接受补肾活血方治疗后，约有50人可获得较好疗效。图5示，校准曲线预测概率为30%~85%时，模型预测曲线与实际观测曲线较为接近，说明预测模型的校准度较好。综上，本研究建立的模型预测能力尚可，但仍需要后期更多样本量进行优化。

4 讨论

针对POI患者围绝经期症状，欧洲人类生殖与胚胎学会建议使用激素替代疗法，虽可在短期内恢复POI患者的月经周期，改善雌激素减少引起的围绝经期症状，但长期使用激素会增加乳腺癌、子宫



注：ROC，受试者工作特征曲线；AUC，受试者工作特征曲线下面积。

图3 补肾活血方改善早发性卵巢功能不全患者围绝经期症状临床预测模型的区分度

内膜癌和静脉血栓栓塞的风险^[20]。补肾活血方有补肾填精、活血化瘀的作用，方中熟地黄、巴戟天、淫羊藿补肾益精；党参、黄芪补气生血；当

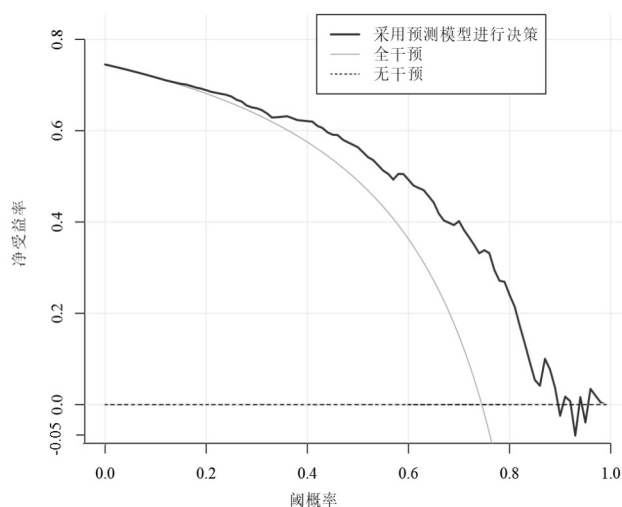


图4 补肾活血方改善早发性卵巢功能不全患者围绝经期症状临床预测模型的临床决策曲线

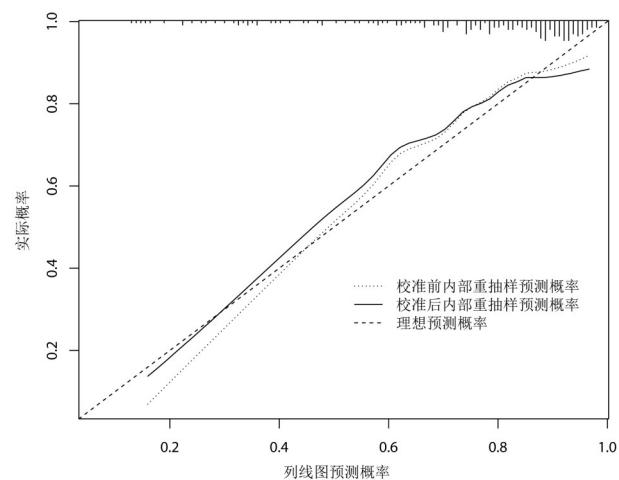


图5 补肾活血方改善早发性卵巢功能不全患者围绝经期症状临床预测模型的校准曲线

归、丹参养血活血，通补皆施；菟丝子、覆盆子入肝肾，温肾涩精，益髓固元；配以紫河车益精填髓，共奏补肾填精、活血化瘀之功。研究^[19]表明，补肾活血方（亦名朱氏调经方）可减轻POI患者的围绝经期症状，明显加快卵巢基质层血流收缩期最大流速，改善卵巢血供，从而改善卵巢功能。本研究发现有效组治疗前的卵巢动脉PSV中位数为8.5 cm/s，高于无效组治疗前的7.5 cm/s，表明补肾活血方对卵巢动脉PSV高的患者更有效。在卵巢功能方面，AMH是由卵巢的窦前卵泡和小窦卵泡的颗粒细胞分泌，可抑制最初的静止卵泡募集，降低生长中卵泡对FSH的反应性，延缓卵泡耗竭的速度，能更全面地反映原始卵泡池的大小和剩余卵泡的数量^[21-22]。本研究表明，补肾活血方治疗有效组的患者治疗前AMH水平为(0.85±0.28)ng/ml高于

无效组治疗前(0.68±0.31)ng/ml，且无效组中有75%的患者FSH水平≥40 U/L，提示AHM水平越高，补肾活血方治疗更有效。综上，补肾活血方治疗有效组的基础卵巢功能优于无效组，说明其对于基础卵巢功能较好的患者更有效，而无效组患者治疗前多呈现较低水平的卵巢储备功能特征，这部分患者是否更加适合西医治疗，有待进一步的前瞻性队列研究。

月经周期不规律是POI患者最常见的早期症状，从症状出现到最终诊断可持续3~5个月^[23]。在本研究的204例POI患者中，月经周期延长(94.61%)及经量减少(73.04%)是就诊主要原因。204例POI患者的病程平均为(2.19±1.59)年，提示很多患者对疾病的重视程度不够，未能得到及时且有效的治疗。补肾活血方有效组的病程较长，中医学认为久病必虚、久病必瘀，补肾活血方补肾填精、活血化瘀的功效与中医学病机相符，对久病的POI患者存在治疗优势。

临床预测模型是通过赋予筛选所得的影响因素相应分值，计算总分并获得概率预测值，进而评估结局事件的发生概率^[24]。本研究探索性建立补肾活血方治疗POI患者围绝经期症状的临床预测模型，初步发现补肾活血方对于病程(2.44±1.61)年、FSH水平25~40 U/L、AMH水平(0.85±0.28)ng/ml、卵巢动脉PSV[8.50(7.00, 10.38)]cm/s、经期延长、经期缩短的伴有围绝经期症状的POI患者疗效更佳，说明补肾活血方更适合病程长、基础卵巢功能较好、经期紊乱的伴有围绝经期症状的POI患者。本临床预测模型从区分度、校准度和临床决策曲线三方面可判断模型的预测能力尚可，可用于临床。

本研究亦存在局限性。首先，本研究仅在单中心进行，样本量偏少，纳入的影响因素有限，排除的数据可能会导致选择偏差。探索性构建的临床预测模型仅进行内部验证，重复抽样可能会导致结果失真，以后需通过外部数据库进一步验证和优化。其次，通过LASSO回归筛选出20个预测影响因素中的7个，其中可能存在多重共线性因素。再者，由于本研究基于近10年的回顾性数据，结果可能受到药物质量、检测手段等因素干扰，同时信息有部分缺失，纳入的评估生活质量的量表、中医证候因素较少，可能导致研究结果的偏差。为此，本团队尝试搭建更完善、更客观的POI数据专病库，以期运用于多中心，扩大样本量，为以后基于真实世

界研究构建更具中医特色的临床预测模型提供依据。

综上所述,本研究探索性建立补肾活血方治疗 POI 患者围绝经期症状的临床预测模型,通过绘制列线图直观地帮助医患双方了解补肾活血方的临床治疗有效率,从而调整患者的就医预期,使患者更好地接受治疗,提高对患者预后评估的准确度。此外,临床预测模型也有助于区分出补肾活血方的获益人群及帮助寻找优势人群,优化医疗资源配置,为补肾活血方精准化治疗 POI 患者围绝经期症状提供依据。

参考文献

- [1] TAL R, SEIFER DB. Ovarian reserve testing: a user's guide[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(2): 129-140.
- [2] GOLEZAR S, TEHRANI FR, KHAZAEI S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis [J]. *Climacteric*, 2019, 22(4): 403-411.
- [3] WELT CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(4): 499-509.
- [4] HUANG Y, QI T, MA L, et al. Menopausal symptoms in women with premature ovarian insufficiency: prevalence, severity, and associated factors [J]. *Menopause*, 2021, 28(5): 529-537.
- [5] 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.
- [6] 王静, 夏桂成. 夏桂成从“心-肾-子宫轴”学说论治早发性卵巢功能不全经验[J]. *中医杂志*, 2018, 59(7): 554-557, 576.
- [7] 卫婷婷, 陈贤政, 石兰英, 等. 坤泰胶囊调节抗苗勒氏管激素水平改善卵巢功能的研究概况[J]. *中医杂志*, 2018, 59(1): 74-77.
- [8] 朱南孙. 海派中医朱氏妇科[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 35-40.
- [9] 宋靖宜, 夏艳秋, 董莉. 基于 AMH 与 microRNA-23a 相关性探讨朱氏补肾活血方对卵巢早衰的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(6): 41-45.
- [10] 董亚兰, 董莉. 补肾活血方治疗卵巢早衰的临床观察及其对 ANA-ACA-AOA 通路的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(8): 61-65.
- [11] 夏艳秋, 宋靖宜, 董莉. 补肾活血方治疗卵巢早衰[J]. *中医学报*, 2019, 34(2): 404-408.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 罗颂平. 中医妇科学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2008: 90.
- [15] 肖承棕. 中医妇科临床研究[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 286.
- [16] 丰有吉, 沈铿, 马丁, 等. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 263-267.
- [17] TAO M, SHAO H, LI C, et al. Correlation between the modified Kupperman Index and the Menopause Rating Scale in Chinese women [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2013, 7: 223-229. doi: 10. 2147/PPA. S42852.
- [18] 国家药品监督管理局. 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: 383-389.
- [19] 睦瑾, 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.
- [20] STUENKEL CA, DAVIS SR, GOMPEL A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 3975-4011.
- [21] CARLSSON IB, SCOTT JE, VISSER JA, et al. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(9): 2223-2227.
- [22] DURLINGER AL, VISSER JA, THEMME AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone [J]. *Reproduction*, 2002, 124(5): 601-609.
- [23] ALZUBAIDI NH, CHAPIN HL, VANDERHOOF VH, et al. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure [J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 99(5 Pt 1): 720-725.
- [24] CHEN L. Overview of clinical prediction models [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4): 71.

Construction of Clinical Prediction Model for Perimenopausal Symptoms in Patients with Premature Ovarian Insufficiency Treated by *Bushen Huoxue Formula* (补肾活血方)

NI Ruijun¹, HUANG Hongli¹, XIA Yanqiu¹, WANG Ruiping², DONG Li¹

1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437; 2. Clinical Research and Innovation Transfer Center, Shanghai Skin Disease Hospital

ABSTRACT Objective To construct a clinical prediction model for perimenopausal symptoms in patients with premature ovarian insufficiency (POI) treated by *Bushen Huoxue Formula* (补肾活血方). **Methods** A retrospective study was conducted to collect data of POI patients with perimenopausal symptoms who were treated by *Bushen Huoxue Formula* for six months, including age, reproductive history such as pregnancy, delivery and miscarriage history, menstrual history such as age at menarche, menstrual cycle, period and volume, marital status, age at diagnosis, course of disease, serum reproductive endocrine indicators such as follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), prolactin (PRL), progesterone (P), testosterone (T) and anti-Müllerian hormone (AMH), ultrasound related indicators such as peak systolic blood flow velocity (PSV) of ovarian artery and blood flow resistance index (RI), and clinical symptoms. The patients were divided into effective and ineffective groups using the modified Kupperman score. Factors affecting the treatment outcomes of menopausal symptoms by *Bushen Huoxue Formula* in POI patients were screened out by using the least absolute shrinkage selection operator (LASSO) regression method, and were used to construct a logistic regression model and independent prediction variables. The goodness-of-fit of the model was evaluated by the Hosmer-Lemeshow test, and the area under curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC), calibration curve, and clinical decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the discrimination, calibration and clinical impact of the model, respectively. **Results** Among 204 POI patients with perimenopausal symptoms treated by *Bushen Huoxue Formula*, there were 152 cases in the effective group and 52 cases in the ineffective groups. LASSO regression analysis found seven variables including marital status, course of disease, menstrual period, FSH, LH, AMH, and ovarian vascular PSV that affected the effect. From multivariate Logistic regression analysis, we preliminarily obtained that course of disease (2.44 ± 1.61 years), FSH level (25–40 U/L), AMH level (0.85 ± 0.28 ng/ml), PSV 8.50 (7.00, 10.38) cm/s, prolonged menstruation, and shortened menstruation were the independent variables that influenced the effect of *Bushen Huoxue Formula* on POI patients with perimenopausal symptoms. The AUC of the constructed predication model for perimenopausal symptoms in patients with POI treated by *Bushen Huoxue Formula* was 0.78. The prediction probability through DCA was 60%, that is, about 50 out of 100 patients who have received treatment can obtain better effect. When the prediction probability of the calibration curve was 30% to 85%, the prediction curve of the model was relatively close to the actual observed curve. **Conclusion** The constructed clinical prediction model suggests that *Bushen Huoxue Formula* is suitable for POI patients with perimenopausal symptoms who have a long course of disease, good basic ovarian function, and menstrual disorder. The prediction model can help adjusting patients' medical expectations, distinguish dominant people, and provide ideas for the precise treatment of perimenopausal symptoms in POI with *Bushen Huoxue Formula*.

Keywords premature ovarian insufficiency; *Bushen Huoxue Formula* (补肾活血方); perimenopause; clinical prediction model

(收稿日期: 2021-11-18; 修回日期: 2022-03-25)

[编辑: 姜冰]

广告

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001 年合订本每本 100 元, 2002、2003 年合订本每本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每本 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期)每册 15 元, 2018 年(缺 5、7、9 期)每册 20 元, 2020 年(缺 7、8、9 期)每册 20 元, 2021 年每册 20 元。2011—2013 年合订本每年 4 本, 全年 280 元, 2014—2017 年合订本每年 4 本(缺 2017 年上半年合订本), 全年 400 元, 2018—2021 年合订本, 每年 4 本, 全年 600 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgzh) 购买。邮编: 100700, 电话: (010)64089195。