

针灸防治原发性卵巢功能不全临床研究的现状与思考

王伟明 王扬 赵杰

【摘要】 原发性卵巢功能不全(primary ovarica insufficiency,POI)影响育龄期女性正常月经、生殖功能和生活质量,常规治疗存在局限。针灸治疗原发性卵巢功能不全疗法安全,可恢复 POI 患者月经、改善血清性激素水平和临床不适症状,且有一定远期疗效。相关随机对照研究在研究方法上存在不区分设定主、次要结局指标,未计算样本量,不重视疗后随访,缺乏针灸安全性报告,忽视研究方案注册等问题。笔者提出可行性建议,以期提高今后相关研究整体质量,增加结论的临床实用性。

【关键词】 原发性卵巢功能不全; 针灸; 临床研究

【中图分类号】 R246.3 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.11.034

Current situation and thoughts on clinical research of acupuncture and moxibustion for prevention and treatment of primary ovarian dysfunction WANG Weiming, WANG Yang, Zhao Jie. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: ZHAO Jie, E-mail: guangamyjc@163.com

【Abstract】 Primary ovarian insufficiency affects normal menstruation, reproductive function, and quality of life in women of childbearing age, the conventional therapy has some limitations. The treatment of primary ovarian dysfunction with acupuncture and moxibustion is safe, and it can restore the menstruation of POI patients, improve the serum sex hormone levels and uncomfortable symptom in clinical, and have a certain long-term effect. The current randomized controlled trials related to acupuncture and moxibustion for primary ovarian insufficiency have some deficiencies in research methods and contents, such as cannot distinguish primary and secondary outcome indicator, the sample size is not calculated, no attention is paid to follow-up after treatment, safety report of acupuncture is lack and the registration of study protocol is ignored. This paper puts forward some feasible suggestions, in order to improve the quality of the related research in the future and increase the clinical practicability.

【Key words】 Primary ovarian insufficiency; Acupuncture and moxibustion; Clinical research

原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI),常被称作卵巢早衰^[1],以 ≤ 40 岁女性临床出现至少4个月的闭经,同时伴随血清雌激素缺乏和促性腺激素升高[间隔超过1月的2次血清促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH) ≥ 40 IU/L]为确诊标准^[2]。POI 主要会导致育龄期女性生殖功能受损,另外,由于雌激素缺乏,

其自然病程中也会出现骨质疏松、心血管疾病、认知功能障碍等诸多临床问题^[3]。近年来,由于常规疗法的局限以及患者对针灸等传统中医疗法的认可,关于针灸防治 POI 的研究逐渐增多,也取得了一定成果。本文拟通过对 POI 针灸临床研究的梳理,初步分析当下的研究现状和问题。

1 针灸防治 POI 理论基础

1.1 病因病机

中医内科和妇科无与 POI 及其内涵完全一致的专有病名,依其临床表现及相关文献对 POI 的认识,常被归为“闭经”“不孕”范畴。中医认为 POI 病因

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院针灸科

作者简介:王伟明(1988-),博士,主治医师。研究方向:针灸临床和基础研究。E-mail:wangweiming1a1@163.com

通信作者:赵杰(1975-),女,博士,副主任医师。研究方向:中医防治脑病临床和基础研究。E-mail:guangamyjc@163.com

可归纳为“先天禀赋不足”或“后天失养”,后天失养包括饮食不节、内伤劳倦、情志失调、多产堕胎、手术不当和久病及肾等因素^[4]。病机概要多有虚实两端,虚则或因肾虚冲任虚衰,或肝肾亏虚,或脾胃虚弱、气血乏源,或阴虚血燥、精亏血少;实则或肝气郁结、任带失调,或瘀滞胞宫、胞脉阻滞,或痰湿内阻、痰瘀互结,从而导致闭经和不孕。在此基础上,大多数医家认可“肾虚”是其主要病机^[5],如肾虚肝郁^[6],肾虚冲任失调^[7],或脾肾两虚、肝郁血瘀^[8]等,中医病位在胞宫,与冲任二脉及肾、肝、脾关系密切,病性属虚或虚实夹杂,预后一般。

1.2 针灸治法

依 POI 病机特点,中医治法大多以“补肾”为主。针灸辨治疾病根源于中医理论,但理论核心是“经络学说”^[9],治疗理念是根据病位、涉及经脉、证型特点和相关兼症,选取最佳针灸干预手段和穴位处方,确定治疗参数、治疗频次和疗程。POI 公认的针灸理论指导下的诊治方案尚无,《中医妇科常见病诊疗指南》在 POI(原书为“卵巢早衰”)一章,依中医理论拟定了 POI 的 5 种常见证型,并提出针灸治疗的主穴是足三里、三阴交、气海等,未作进一步描述^[10]。相关的临床实验文献发现^[11]:依据病变脏腑和涉及经脉,针灸临床医生在辨治 POI 时的选穴多侧重在靠近中医病位——胞宫(卵巢、子宫等),并且位于“任脉”“膀胱经”“脾经”上的穴位。依据“肾虚”的主要病机,POI 的针灸治法应以补肾为主,根据兼证,可结合疏肝、补脾、化瘀等法。POI 患者除了闭经、不孕的基本表现,可能还表现出骨质疏松、心血管疾病、认知功能障碍等兼症,针灸辨治时也应据此个体化调整选穴和刺灸方案。

2 针灸防治 POI 方案

2.1 针灸方案现状

古代文献已有针对不孕、闭经病症的不同针灸治疗手段,由于针具受当时时代局限,干预手段主要是针刺和艾灸,如《针灸甲乙经》中“女子不下月水,照海主之”“女子绝子,阴挺出不禁白沥,上髎主之”,《针灸聚英》中“女子不月,灸会阴三壮”,随时代发展,针灸干预手段逐渐丰富,现在临床文献常用的针灸方法尚有电针^[12]、衬垫灸^[13]、穴位埋线^[14]、耳穴压豆^[15]、芒针^[16]。笔者之前关于 POI 针灸临床研究的文献分析发现:针灸治疗 POI 临床研究以辨病选穴常见,体穴以集中在腰骶部、腹部的穴位出现频次总和较多^[1],常用穴位有三阴交、

足三里、肾俞、关元等,也有学者同样发现腹部和腰部是针灸防治 POI 临床常用腧穴的主要集中部位^[11]。在针灸频次和疗程选取上,常用的毫针或电针针刺的频率以隔日 1 次多见,针灸研究的干预周期一般是 3 个月^[1]。目前,不同针灸疗法对应的针灸方案已广泛应用在 POI 的临床治疗中,但各方案大多是依临床医生的专业背景、个人习惯而定,存在繁杂不一、随意性大等缺点,针灸方案制定应基于疾病特点和中西医理论基础,治疗方案的制定优化应以提高临床疗效为目的,且须有实用经济、医者可操作性强、患者依从性好的特点。

2.2 推荐针灸方案

针灸起效的关键因素之一是“气至病所”,通过针尖靠近病灶做到“针至病所”,达到“气至病所”,符合“针到则气到”的针灸治疗理念^[17],也可为针灸精确选穴提供理论指导。依现代医学研究,POI 的病变部位在卵巢,位于盆腔中,集中在体表腰骶部和腹部的穴位距离“病所”卵巢更近,针刺以上部位穴位更易做到“针至病所”。有研究^[12,18]选取腰骶部的中髎穴和腹部的关元、天枢、归来穴治疗 POI 获得较好疗效,以中髎深刺 70~90 mm,天枢直刺入 45~75 mm,关元、归来斜刺入 25 mm,并通过电刺激双侧中髎、双侧天枢、双侧归来(连续波,频率 20 Hz,电流强度 1~4 mA,以患者耐受为度,留针 20 分钟),维持治疗 2~6 月,针刺频次为前 4 周每周 5 次,其后每周 3 次。该方案选用电针深刺距离卵巢较近的体表穴位,可刺激支配卵巢的交感神经、副交感神经和部分脊神经(中髎对应 S3 神经,天枢、归来、关元对应 T9~T12 神经)。另外,电针刺激腰骶部的穴位与近年兴起的、疗效已有公认的骶神经疗法^[19-20]治疗盆底疾病的干预手段类似,使用低频电针刺激腹部和腰骶部穴位,可增加卵巢和子宫血流。该针灸方案有较好的中西医立论依据,且选穴精少、风险小,便于临床操作,具有推广优势。

3 针灸防治 POI 疗效和安全性

3.1 针灸疗效

笔者之前的文献分析发现:针灸具有恢复 POI 患者月经,改善血清激素水平,缓解临床症状、体征或阻止女性生殖器官萎缩的作用^[1]。近期有系统评价^[19]最终纳入了 12 篇针灸治疗 POI 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),结论认为:针灸治疗 POI 对患者月经恢复和改善患者血清 FSH 水平有效,短期内疗效能维持。在相关的 RCT 中,

单独针灸疗法或针灸联合其他疗法(西药、中药或温针灸)均能显示出对 POI 的疗效,且在与对照组(西药、中药)比较中,临床疗效均更优。有研究发现^[20]:单独针灸疗法(6 个月的穴位埋线)对 POI 有效率可达 97%(疗效标准:夫妻性生活、生殖器官萎缩改善情况,恢复自然月经与否和月经量少的改善),并对 POI 患者血清激素水平也有改善[降低 FSH、升高雌二醇(Estradiol, E₂)]。另外,针灸联合西药(黄体酮肌注和口服)治疗 3 个月,有效率可达 94.3%(临床症状变化、月经恢复情况)^[21],此外,针灸配合中药(补肾活血方)治疗 3 个月,有效率可达 93.3%(月经恢复,血清 FSH、E₂ 恢复,妊娠与否和围绝经期症状改善)^[22]。在针灸对 POI 的远期疗效评价上,在有随访的 RCT 中,有研究发现针灸对 POI 的疗效可维持到治疗后 10 个月^[22]。

POI 患者临床表现除月经异常、雌激素缺乏及其相关症状外,不孕也是主要临床表现和许多患者就诊的主诉,但少有文献将 POI 患者妊娠与否作为疗效评价指标。针灸可改善 POI 患者的主观不适症状和客观指标异常,根据月经、血清性激素和临床表现等对 POI 不同结局的变化程度综合汇总,人为将疗效分类为“痊愈”“显效”“有效”和“无效”是目前针灸防治 POI 的 RCT 常用疗效评价标准,该方案缺乏文献支持,国际认可度不高,同一患者治疗后月经、血清性激素和临床表现等结局变化可能并不平行,容易产生疗效分类不明确或出现折衷妥协,造成疗效评价不准确,不易有针对性地反映针灸疗效优势。基于以上,笔者建议将月经恢复正常患者所占百分率作为主要结局指标,以 POI 症状评分量表(如 Kupperman 指数、MRS 或 MENQOL 量表)、血清激素水平变化(FSH、促黄体生成素、E₂)、正常排卵患者所占百分率和正常妊娠患者所占百分率作为次要结局指标。同时,应严格定义“正常月经”、血清性激素测定时间^[23]、排卵监测时间,以更准确、客观、全面地反映针灸防治 POI 的疗效。

3.2 针灸安全性

在针灸疗法的安全性评价方面,有文献报道患者可能因电针紧张出现晕针^[24]或穴位埋线部位会出现青紫、小硬结、微肿等^[25],均无需治疗。余未见与针灸相关的严重不良反应。

针灸治疗 POI 的选穴一般集中在腰骶部和腹部,依穴位解剖结构,可能出现的针刺相关不良事件除一般常见的晕针、局部感染、针刺痛、血肿外,也有腹腔脏器损伤可能,但若把握好针刺的角度、

深度是完全可以避免的。因此,在保证针灸医师学历资质优良和针灸操作熟练规范的前提下,针灸治疗 POI 安全性较高。

4 针灸防治 POI 临床研究的思考

4.1 研究方法

针灸防治 POI 高质量临床研究以经典 RCT 为主,对照组一般采用阳性药物(激素替代疗法),符合伦理、患者知情同意更易操作,可检验针灸的临床效果,试验结论更有临床实用价值,未来疗效比较类研究建议仍予使用。但是,大部分针灸防治 POI 的 RCT 虽具有随机、对照等 RCT 的基本要素,却未重视一些关乎研究结论的关键问题,如不区分设定主、次要结局指标,未计算样本量,不重视疗后随访,缺乏针灸安全性报告,忽视研究方案注册等,难免造成结论偏倚,在以后的研究中应严谨规范。

4.2 研究内容

4.2.1 研究对象 导致 POI 原因很多,有自然状态下的 POI、放化疗或手术引起的 POI 等,不同病因 POI 症状程度不同,如手术相关的 POI 症状比自然状态下的 POI 更频繁、更严重^[26],治疗也会存在疗效和长期预后的差别。POI 病程越长,卵巢不可逆损伤的可能性越大,卵巢功能或组织改善可能性越小,故仍需严格纳入、排除标准,细化研究对象,使研究结论更可靠、稳定,从而能更好指导临床使用。

4.2.2 干预时机 生理状态下,卵泡随年龄逐渐损耗,卵巢功能也逐年下降,这一定程度提示 POI 的预防治疗、早期治疗可能更有意义。目前,POI 相关的针灸临床研究的干预时机多在 POI 疾病明确后,在针灸预防 POI 发生、阻止 POI 进展方面尚有空白,针灸具有预防心脑血管疾病、呼吸系统疾病、妇科类疾病等多种疾病的作用^[27],针对 POI 高发的特殊人群(如放化疗人群、妇科手术人群等),未来研究中可前移干预时机,探索针灸对卵巢的预防保护作用。

4.2.3 临床实用性 针灸 RCT 更理想的干预手段设定是使针灸疗法均一和单一,减少组内个体差异或其他疗法的混杂因素,从而使疗效评价更客观,体现针灸自身效力。辨证论治或者说个体化治疗是中医特色和诊治疾病基础,也是临床优势所在,临床试验中严格的针灸疗法均一性设定,可能会牺牲中医辨证论治,使疗效测量值低于临床实际值,局限了结论实用性。另外,对临床应用而言,医患双方更关注的是疾病疗效的最大化,尤其对患者,更会因此寻求综合治疗。除西医常规疗法和针灸

外,中医药也在 POI 的临床治疗中广泛使用,并显示出了较好疗效(增加 E_2 水平、降低 FSH 水平,缓解 POI 症状)^[28],也有临床实验发现,综合疗法显示出比单一疗法更好疗效(针灸疗法+中药疗法 VS 针灸疗法 VS 西医常规治疗^[26];针灸疗法+西医常规治疗 VS 西医常规疗法^[29])。因此,未来 POI 临床实验应在明确针灸效力和疗法优势基础上,探索更贴合中医临床辨证特色的针灸方案和有临床意义的最优综合治疗方案,在做到疗效最大化的前提下,确保治疗方案的费用经济、操作方便,患者痛苦小和治疗疗程短。

5 小结

POI 影响育龄期女性正常月经、生殖功能和生活质量,常规治疗存在局限。中医认为“肾虚”是 POI 主要病机,针灸多将其归为“任脉”“膀胱经”“脾经”病证,治法以“补肾”占主导。POI 常用针灸干预方式是针刺、艾灸和电针等,体穴以集中在腰骶部、腹部的穴位出现频次总和较多,常用穴位有三阴交、足三里、肾俞、关元等。常用的毫针或电针针刺的频率以隔日 1 次多见,针灸研究的干预周期一般是 3 个月。针灸治疗 POI 疗法安全,可恢复 POI 患者月经,改善血清性激素水平和临床不适症状,且有一定远期疗效。

相关 RCT 研究在研究方法上存在不区分设定主、次要结局指标,未计算样本量,不重视随访,缺乏安全性报告,忽视研究方案注册等问题,今后临床研究应进一步细化研究对象、前移干预时机、严格评价标准,以提高研究质量,增加临床实用性。

参 考 文 献

- [1] 王伟明,许焕芳,刘志顺. 针灸治疗原发性卵巢功能不全的文献回顾[J]. 环球中医药,2013,6(3):213-217.
- [2] Coulam C, Adamson S, Annegers J. Incidence of premature ovarian failure[J]. Obstet Gynecol,1986,67: 604-606.
- [3] Svetlana Vujovic, Marc Brincat, Tamer Erel, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. Maturitas[J]. 2010,67(1):91-93.
- [4] 胡向丹,李丽芸. 李丽芸教授治疗卵巢早衰的经验摘要[J]. 新中医,2010,42(7):127-128.
- [5] 乔冬爽. 卵巢早衰中医用药规律的文献研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [6] 李艳石,王禹. 王秀云教授治疗卵巢早衰经验拾萃[J]. 中医药学刊,2005,23(1):31.
- [7] 梁静雅. 连方教授治疗卵巢早衰性不孕经验[J]. 四川中医,2010,28(11):14-15.
- [8] 史云,蔡平平,邓高丕. 张玉珍教授治疗卵巢早衰经验介绍[J]. 新中医,2006,38(8):15-16.
- [9] 王启才. 针灸治疗学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:7-10,12.
- [10] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:7.
- [11] 孔熠,徐泽,卜彦青,等. 卵巢早衰现代针灸腧穴谱[J]. 针灸临床杂志,2016,32(1):62-64.
- [12] 吴佳霓,刘志顺,陈瑞雪. 电针治疗卵巢早衰的病例序例研究[J]. 上海针灸杂志,2012,31(6):383-384.
- [13] 李璟,赵海音,侯文光,等. 衬垫灸法对卵巢早衰临床疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(5):758-760.
- [14] 许学兵,刘红姣. 表里经之俞募穴埋线治疗卵巢早衰 33 例[J]. 中国民间疗法,2008,(3):12-13.
- [15] 虞丽相. 耳穴贴压法配合补肾填精方治疗卵巢早衰的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2009.
- [16] 董彩英,常素玲,李秀梅. 芒针针刺治疗卵巢早衰临床研究[J]. 中医学报,2013,28(11):1706-1707.
- [17] 许荣正,王美萍. 针至病所与气至病所的相关性研究. 中华中医药学刊[J]. 2009,27(3):627-630.
- [18] 吴佳霓,陈瑞雪,刘志顺. 电针调节卵巢早衰患者女性激素水平疗效观察[J]. 新中医,2012,44(12):108-111.
- [19] 罗玺,李茜,程洁,等. 针灸治疗卵巢早衰有效性的系统综述与 Meta 分析[J]. 中医杂志,2016,57(12):1027-1032.
- [20] 刘红姣,彭剑虹,许学兵. 俞募穴埋线治疗卵巢早衰疗效观察[J]. 中国针灸,2008,28(5):325-327.
- [21] 赵妍. 针灸治疗卵巢早衰患者的临床疗效分析[C]//山东省科学技术协会、淄博市人民政府. 产业竞争力与创新驱动——2014 年山东省科协学术年会论文集,2014:2.
- [22] 罗晶婧,李花,刘丹卓. 电针配合补肾活血方治疗肾虚血瘀型卵巢早衰 30 例临床观察[J]. 中医药导报,2015,21(6):46-48.
- [23] Jo J, Lee YJ, Lee H. Effectiveness of Acupuncture for Primary Ovarian Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:842180.
- [24] 冯晓军,孙伟,王力. 电针联合盆底肌按摩治疗卵巢早衰疗效观察[J]. 山东中医药大学学报,2011,35(1):43-44.
- [25] 李卫东,许华群,唐敬强,等. 穴位埋线联合人工周期疗法治疗卵巢早衰:随机对照研究[J]. 中国针灸,2014,34(1):29-33.
- [26] A. Benshushan, N. Rojansky, M. Chaviv, et al. Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy[J]. Climacteric,2009,12:404-409.
- [27] 王斯琪,邓文萍. 针灸治未病的文献计量学分析与研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2014,16(10):2124-2130.
- [28] Y. Wu, L.-T. Chen, F. et al. Chinese Herbal Medicine for premature ovarian failure: a systematic review and meta-analysis [J]. European Journal of Integrative Medicine, 2014,6(3):382-391.
- [29] 贾生梅,段青梅. 人工周期药物结合电针治疗卵巢早衰性闭经[J]. 中国妇幼保健,2011,26(36):5856.

(收稿日期:2016-12-23)

(本文编辑:王馨瑶)