

刘瑞,周丽娜,孟焕然,张圆,马亚楠,田彦兰,杨彩虹
(宁夏医科大学总医院心脑血管病医院妇科,宁夏 银川 750002)

摘要:目的 分析褪黑素结合针灸治疗早发性卵巢功能不全(POI)的临床疗效。方法 选取2022年6月–2023年6月我院收治的POI患者168例,经随机数字表法分为联合组与对照组,各84例。两组基础治疗均为激素替代疗法,对照组在此基础上使用针灸治疗,而联合组在对照组基础上使用褪黑素片治疗,比较两组临床疗效、血清性激素[雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、抗缪勒管激素(AMH)]、窦卵泡计数(AFC)、妊娠相关蛋白及卵巢血流动力学[卵巢动脉舒张末期流速(EDV)、收缩期峰值流速(PSV)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI)]。结果 两组治疗后 E_2 、AMH、AFC数目、妊娠相关蛋白水平、EDV、PSV高于治疗前,且联合组高于对照组($P<0.05$);两组治疗后LH、FSH、PI、RI均低于治疗前,且联合组均低于对照组($P<0.05$)。结论 褪黑素结合针灸治疗POI的疗效较好,可改善患者血清性激素、窦卵泡计数、妊娠相关蛋白及卵巢血流动力学,进一步提升卵巢功能。

关键词:早发性卵巢功能不全;褪黑素;针灸;激素替代疗法

中图分类号:R711.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.09.021

文章编号:1006-1959(2025)09-0110-04

Curative Effect of Melatonin Combined With Acupuncture and Moxibustion in the Treatment of Premature Ovarian Insufficiency and its Effect on Serum Sex Hormones and Ovarian Dynamics

LIU Rui, ZHOU Lina, MENG Huanran, ZHANG Yuan, MA Yanan, TIAN Yanlan, YANG Caihong

(Department of Gynecology, Cardiovascular and Cerebrovascular Hospital, General Hospital

of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, Ningxia, China)

Abstract: **Objective** To analyze the curative effect of melatonin combined with acupuncture and moxibustion in the treatment of premature ovarian insufficiency (POI). **Methods** A total of 168 patients with POI admitted to our hospital from June 2022 to June 2023 were divided into combined group and control group by random number table method, with 84 patients in each group. The basic treatment of the two groups was hormone replacement therapy. The control group was treated with acupuncture and moxibustion on this basis, while the combined group was treated with melatonin tablets on the basis of the control group. The clinical efficacy, serum sex hormones [estradiol (E_2), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), anti-Müllerian hormone (AMH)], antral follicle count (AFC), pregnancy-related protein and ovarian hemodynamics [ovarian artery end-diastolic velocity (EDV), peak systolic velocity (PSV), pulsatility index (PI), resistance index (RI)] were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of E_2 , AMH, AFC, pregnancy-related protein level, EDV, and PSV in both groups were higher than before treatment, and those in the combined group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, LH, FSH, PI, and RI in both groups were higher than before treatment, and those in the combined group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Melatonin combined with acupuncture and moxibustion is effective in the treatment of POI, which can improve serum sex hormone, antral follicle count, pregnancy-related protein and ovarian hemodynamics, and further improve ovarian function.

Key words: Premature ovarian insufficiency; Melatonin; Acupuncture and moxibustion; Hormone replacement therapy

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)病因复杂多样,据报道,我国POI发病率为1%~4%^[1],不同于正常女性的自然绝经,POI不仅影响女性生育力、心理健康,且对POI患者骨骼、心血管、泌尿生殖系统等健康造成不良影响。临床

上西医常以激素替代疗法为主,但长久应用激素,并无法完全恢复卵巢功能,还存在药物副作用的风险。中医将POI列入“闭经”“不孕”范畴,病机以肾虚为本,血虚血瘀为标,以补肾添精、活血化瘀为治则。针灸无药物相关的副作用,患者的依从性较高,临床已逐渐推广应用。褪黑素片为外源性激素,可延缓卵巢衰老,促进卵泡形成^[2,3]。研究显示^[4],褪黑素受体1B基因rs10830963位点基因多态性与卵巢储备功能可能存在相关性。因此,本研究以POI为观察对象,在激素替代疗法的基础上,探讨褪黑素与针灸联合

基金项目:宁夏自然科学基金项目(编号:2023AAC03561)

作者简介:刘瑞(1982.5–),男,宁夏平罗县人,本科,副主任医师,主要从事妇科肿瘤研究

通讯作者:杨彩虹(1971.7–),女,宁夏银川人,硕士,主任医师,主要从事妇科肿瘤研究

治疗 POI 的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 6 月–2023 年 6 月宁夏医科大学总医院心脑血管病医院收治的 POI 患者 168 例,经随机数字表法分为联合组与对照组,各 84 例。联合组年龄 21~37 岁,平均年龄(27.54±4.25)岁;病程 5~25 个月,平均病程(12.65±0.95)个月;BMI 18.1~26.4 kg/m²,平均 BMI(22.40±2.67)kg/m²。对照组年龄 21~38 岁,平均年龄(28.31±3.65)岁;病程 4~24 个月,平均病程(13.04±0.87)个月;BMI 17.6~27.2 kg/m²,平均 BMI(21.73±2.52)kg/m²。两组年龄、病程、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可比较。患者签署知情同意书,研究申请得到医学伦理委员会批准(编号:20221203)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:根据患者月经先期、量少、停经等临床表现,血清 FSH>25 mIU/ml, $E_2<25$ pg/ml,AMH<1.1 ng/ml,符合 POI 诊断标准^[1]。中医诊断标准:主症为月经量稀少或闭经,次症为耳鸣头晕、腰膝酸软、失眠、潮热、健忘、性欲减退,及口干、经血成块、小腹或胸肋胀痛,依据中医证型判定为“肾虚血瘀”证型^[5]。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:符合中西医诊断标准;纳入本研究前 3 个月无激素使用史,且未使用影响生殖内分泌相关的药品;对本研究治疗依从性高。排除标准:存在认知功能异常或障碍;重要脏器损伤;对褪黑素、激素类药品过敏;妊娠。

1.4 方法 两组基础治疗均为激素替代疗法,两组 POI 患者于月经第 5 天开始治疗,月经日期不详或未来潮的患者,经彩超测定子宫内膜厚度,当厚度≤5 mm 时开始激素替代疗法,先口服戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字 J20191108,规格:1 mg/片),2 mg/d,在口服戊酸雌二醇片的第 12 天起,结合雌二醇地屈孕酮片(荷兰 Abbott Biologicals B.V.,批准文号 H20190208,规格:2 mg/片),10 mg/d,继续口服 10 d,在撤药性出血第

3 天开始第 2 个治疗周期。对照组在此基础上使用针灸治疗,穴位取百会、关元、左右侧足三里、左右侧三阴交、血海、子宫、肾俞、脾俞,伴肝郁患者加左右侧太冲穴,一次性华佗针灸针(直径 0.3 mm×50 mm、0.3 mm×75 mm),1 次/d,月经期不可行针;联合组在对照组基础上使用褪黑素片(ChemeGen 公司,批准文号 H20191024,规格:2 mg/片)治疗,2 mg/d。3 个月经周期为 1 个疗程,两组均治疗 1 个疗程。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效 痊愈:患者月经量、持续时间及月经周期等恢复正常,性激素水平恢复正常;有效:患者月经量、持续时间及月经周期等改善,性激素指标水平有明显改善,但未恢复正常;无效:临床表现与治疗前比较未见改变,性激素指标无变化或恶化^[6,7]。总有效率=痊愈率+有效率。

1.5.2 血清性激素 于治疗 3 个月经周期结束后,月经周期第 3 天抽取静脉血,离心 15 min,3500 r/min,离心半径 8 cm,-80 ℃保存,应用罗氏 C703 全自动生化分析仪,采用电化学发光法测定 E_2 、黄体生成素(LH)、FSH、AMH。

1.5.3 窦卵泡计数(AFC) 经阴道 B 超检测直径 2~9 mm 的卵泡个数。

1.5.4 妊娠相关蛋白 采用酶联免疫吸附法测定妊娠相关蛋白。

1.5.5 卵巢血流动力学 经阴道 B 超检查卵巢动脉舒张末期流速(EDV)、收缩期峰值流速(PSV)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI)。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据,以($\bar{x}\pm s$)表示符合正态分布的计量资料,组间比较行独立 t 检验,组内比较行配对 t 检验;以[n(%)]表示计数资料,组间比较行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 与对照组比较,联合组总有效率更高($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	有效	无效	总有效率
联合组	84	40(47.62)	37(44.05)	7(8.33)	77(91.67)
对照组	84	35(41.67)	32(38.10)	17(20.24)	67(79.76)
χ^2		0.602	0.615	4.861	4.861
<i>P</i>		0.438	0.043	0.028	0.028

2.2 两组血清性激素水平变化比较 两组治疗后 E_2 、AMH 高于治疗前, LH、FSH 低于治疗前, 且与对照组比较, 联合组 E_2 、AMH 更高, LH、FSH 更低 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组 AFC 及妊娠相关蛋白比较 两组治疗后 AFC 数目多于治疗前, 妊娠相关蛋白水平高于治疗前, 且与对照组比较, 联合组 AFC 数目更多, 妊娠相

关蛋白水平更高 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组卵巢血流动力学比较 两组治疗后 EDV、PSV 高于治疗前, PI、RI 低于治疗前, 且与对照组比较, 联合组 EDV、PSV 更高, PI、RI 更低 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组药物不良反应比较 两组治疗期间未发生明显不良反应, 症状均未加重, 无明显不适。

表 2 两组血清性激素水平变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	E_2 (pg/ml)		LH(IU/L)		FSH(IU/L)		AMH(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	84	13.23±3.54	36.75±8.23*	17.37±2.53	9.25±4.75*	42.46±5.48	12.20±4.67*	0.83±0.22	3.35±1.05*
对照组	84	13.46±4.06	32.26±4.56*	17.29±3.02	12.38±4.86*	42.54±5.27	20.67±5.43*	0.82±0.16	1.31±0.49*
t		0.391	4.374	0.186	4.221	0.096	10.839	0.337	16.136
P		0.696	0.000	0.853	0.000	0.923	0.000	0.737	0.000

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

表 3 两组 AFC 及妊娠相关蛋白比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AFC(个)		妊娠相关蛋白(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	84	3.55±0.92	5.63±1.02*	1.34±1.01	2.41±1.16*
对照组	84	3.56±0.89	4.01±1.01*	1.35±1.02	1.80±1.07*
t		0.072	10.344	0.064	3.543
P		0.943	0.000	0.949	0.000

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

表 4 两组卵巢血流动力学比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	EDV(cm/s)		PSV(cm/s)		PI		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	84	3.79±0.60	5.52±0.74*	14.15±1.37	16.23±0.87*	3.15±0.37	2.15±0.38*	0.94±0.12	0.68±0.05*
对照组	84	3.80±0.59	4.44±0.43*	14.20±1.35	14.65±0.91*	3.20±0.41	2.95±0.52*	0.93±0.13	0.87±0.06*
t		0.109	11.565	0.238	11.502	0.830	11.384	0.518	22.296
P		0.913	0.000	0.812	0.000	0.408	0.000	0.605	0.000

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

3 讨论

POI 多发于 40 岁以上女性, 以卵巢功能减退为患病基础, 促性腺激素增高, 雌激素水平降低, 出现月经紊乱等症状, 是临床常见生殖障碍性疾病。一项横断面调查结果显示^[8], 2021 年北京协和医院初诊收治的 784 例继发性闭经病例中, 卵巢功能下降乃至卵巢早衰占 39.9%, 其中卵巢储备功能减退和 POI 均为 6.4%。早发性、早诊断、早治疗 POI 尤为重要。激素替代疗法是目前临床常用且主要方法之一, 但仍无法完全恢复卵巢功能。除此之外, 中药治疗疗效也较好, 但中药有效成分较为复杂, 药理机制难以阐明。研究显示^[9-11], POI 患者在激素替代疗法的基础

上进行针灸治疗, 从“既病防变”角度出发论治 POI, 可明显增加患者生育率, 改善卵巢功能。

本研究结果也显示, 与对照组比较, 联合组总有效率更高 ($P<0.05$); 两组治疗后 E_2 、AMH 高于治疗前, LH、FSH 低于治疗前, 且与对照组比较, 联合组 E_2 、AMH 更高, LH、FSH 更低 ($P<0.05$); 两组治疗后 AFC 数目多于治疗前, 妊娠相关蛋白水平高于治疗前, 且与对照组比较, 联合组 AFC 数目更多, 妊娠相关蛋白水平更高 ($P<0.05$); 两组治疗后 EDV、PSV 高于治疗前, PI、RI 低于治疗前, 且与对照组比较, 联合组 EDV、PSV 更高, PI、RI 更低 ($P<0.05$); 两组治疗期间未发生明显不良反应, 症状均未加重, 无明显

不适,说明激素结合针灸疗法,可调节 POI 患者激素水平,改善卵巢功能,调节妊娠相关蛋白水平,增加窦卵泡数目,从而改善生育率。分析原因,针灸在中医理论基础上,通过刺激穴位,以扶正祛邪,疏通经络,调理脏腑,且可根据患者虚实进行双向调节,虚则补,实则泻。在调节机体阴阳平衡的同时,以疏通经络,降低气滞血瘀痰阻,利于激素等药物的吸收,有效调节 HPO 轴,使 E_2 升高,FSH 水平降低。POI 在中医学归属于“月经后期”“闭经”“不孕”等范畴,肾虚血瘀为主要病机,本研究选穴中,针刺百会,用以协调脏腑,宁神;针刺关元,益精血、补肾阳;针刺足三里,以补中益气、强健体魄、畅达气血;针刺三阴交,以养血调经,调节月经不调;针刺血海,以引血归经;针刺子宫穴,以调经举陷、促气血畅行;针刺肾俞,以温补肾阳;针刺脾俞,促进肾气,以调和气血;针刺太冲,以疏肝理气、平息肝风^[12]。褪黑素是一种针对线粒体的抗氧化剂,为 N-乙酰基-5-甲氧基色胺,作为内源性激素,褪黑素的分泌受光照影响,夜间较白日分泌量高,可调节昼夜节律,而补充外源性褪黑素有助于改善睡眠质量,因此备受关注。口服褪黑素半衰期约 60 min,约 50 min 达到高峰。研究显示^[13],在激素替代疗法基础上应用褪黑素,可降低 POI 患者氧化应激水平,改善患者血清性激素水平,使月经恢复如常。且口服褪黑素片可调节 POI 患者激素水平,改善卵巢功能,增高妊娠相关蛋白水平,使窦卵泡数目增多^[14-16]。一项动物研究显示^[17],口服褪黑素片可抑制小鼠原始卵泡激活,降低卵泡闭锁,延缓其生殖衰老。褪黑素还可能通过抑制纤维蛋白原 α 链介导的黏着斑激酶 (FAK)/苏氨酸激酶 (AKT)/基质金属蛋白酶 2(MMP-2)通路激活,对子宫内膜异位症在位子宫内膜间质细胞的迁移、侵袭及上皮-间充质转化产生抑制作用^[9]。另外,多项研究显示^[18-20],外源性褪黑素以多种方式调控下丘脑-垂体-卵巢(H-P-O)系统,最终改善患者卵巢功能。

综上所述,褪黑素结合中医针灸治疗 POI 的疗效较好,可改善患者血清性激素、窦卵泡计数、妊娠相关蛋白及卵巢血流动力学,进一步提升卵巢功能。

参考文献:

[1]中华医学会妇产科学分会绝经学组.早发性卵巢功能不全的临床诊疗专家共识(2023版)[J].中华妇产科杂志,2023,58(10):721-728.
[2]杨婷,王晓红,李怡.褪黑素对早发性卵巢功能不全的临床疗效及机制研究[J].实用临床医药杂志,2023,27(16):75-78,83.
[3]江小霞,方燕玲,李仲均.褪黑素通过抑制 FGA 调节 FAK/AKT/MMP-2 通路对人子宫内膜间质细胞的作用研究[J].徐

州医科大学学报,2021,41(12):865-872.

[4]杜娟,黄茹,刘永杰.褪黑素受体基因多态性与卵巢储备功能相关性的研究[J].宁夏医学杂志,2023,45(7):608-610.

[5]蓝凯玲,罗志娟,吴媛媛,等.“三分法”辨治早发性卵巢功能不全的经验探讨[J].海南医学院学报,2020,26(19):1509-1511,1516.

[6]郑筱萸.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,2002:334-340.

[7]尤焱南,周涛,赵霞.《中医病证诊断疗效标准》修订中文献研究法探析[J].中医药导报,2019,25(21):22-25.

[8]卫莹,邓姗.单中心年度门诊闭经病例横断面调查[J].生殖医学杂志,2023,32(5):685-692.

[9]黄迎春,何扬子.雌孕激素序贯疗法联合温针灸治疗脾肾阳虚证早发性卵巢功能不全的疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2020,15(12):2302-2305,2310.

[10]惠建荣,羊璞,王院春,等.调任补肾针法联合西药治疗早发性卵巢功能不全的疗效观察[J].上海针灸杂志,2021,40(5):551-554.

[11]Armeni E,Paschou SA,Goulis DG,et al.Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency [J].Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2021,35(6):101561.

[12]周紫琼,凌舒艺,戴雨晴,等.针灸治疗早发性卵巢功能不全的作用及机制[J].针灸临床杂志,2023,39(11):97-102.

[13]杨婷,王晓红,李怡.褪黑素对早发性卵巢功能不全的临床疗效及机制研究[J].实用临床医药杂志,2023,27(16):75-78,83.

[14]Yi S,Zheng B,Zhu Y,et al.Melatonin ameliorates excessive PINK1/Parkin-mediated mitophagy by enhancing SIRT1 expression in granulosa cells of PCOS [J].Am J Physiol Endocrinol Metab,2020,319(1):E91-E101.

[15]Tamura I,Tamura H,Kawamoto-Jozaki M,et al.Effects of Melatonin on the Transcriptome of Human Granulosa Cells, Fertilization and Blastocyst Formation [J].Int J Mol Sci,2022,23(12):6731.

[16]Qi MK,Sun TC,Yang LY,et al.Therapeutic Effect of Melatonin in Premature Ovarian Insufficiency: Hippo Pathway Is Involved[J].Oxid Med Cell Longev,2022,2022:3425877.

[17]Jiang Y,Shen M,Chen Y,et al.Melatonin Represses Mitophagy to Protect Mouse Granulosa Cells from Oxidative Damage[J].Biomolecules,2021,11(7):968.

[18]杨雅琪,杨秋实,木热扎提·提力瓦尔地,等.新型褪黑素 1 型和 2 型受体激动及 5-羟色胺 2C 受体拮抗剂 GW117 抗抑郁、抗焦虑作用及机制[J].中国药理学与毒理学杂志,2023,37(6):401-410.

[19]岳亮.褪黑素在多囊卵巢综合征发生中的作用及调节机理[D].长春:吉林大学,2023.

[20]Rai S,Ghosh H.Modulation of human ovarian function by melatonin[J].Front Biosci (Elite Ed),2021,13(1):140-157.

收稿日期:2024-03-05;修回日期:2024-03-26

编辑/杜帆