

加减苍附导痰汤对多囊卵巢综合征脾虚痰湿证代谢和受孕情况的影响

谢蓬蓬¹, 曾蕾^{2*}, 余璟玮³, 傅艳红⁴

(1. 广州市妇女儿童医疗中心, 广州 511400; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405;
3. 广州市番禺区何贤纪念医院, 广州 511400; 4. 广州市花都区妇幼保健院, 广州 510800)

[摘要] 目的:观察加减苍附导痰汤对脾虚痰湿证多囊卵巢综合征(PCOS)代谢和受孕情况的影响。方法:将112例患者按随机数字表法分为对照组和观察组。两组均给予非药物干预措施,口服盐酸二甲双胍,500 mg/次,3次/d;口服炔雌醇环丙孕酮片,1片/次,1次/d,从月经第3~5天开始服用,连续服用21 d,共3个月经周期。对照组口服二陈丸,10 g/次,2次/d。观察组口服加减苍附导痰汤,1剂/d;两组疗程均为6个月经周期(或至受孕后终止)。比较治疗前后腰臀比(WHR),体质指数(BMI),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),胰岛 β 细胞功能(HOMA- β),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白(LDL)和非高密度脂蛋白(nHDL)的升高情况;B超监测(6个月经周期)排卵周期数、排卵率,人绒毛膜促性腺激素(HCG)日子宫内膜厚度、卵泡直径、宫颈黏液评分 >8 分和内膜形态A型率,记录月经恢复正常、妊娠和早期流产情况。检测治疗前后黄体生成素(LH),雌二醇(E_2),卵泡刺激素(FSH),硫酸脱氢表雄酮(DHEAS),睾酮(T),抗苗勒管激素(AMH)水平、胰岛素样生长因子-1(IGF-1),瘦素(LP),脂联素(APN),生长分化因子-9(GDF-9)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。结果:观察组WHR,BMI,HOMA-IR均低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),HOMA- β 高于对照组($P<0.01$);观察组LDL,TG和nHDL升高率分别为19.61%(10/51),25.49%(13/51),23.53%(12/51),分别低于对照组的41.18%(21/51),47.06%(24/51),45.10%(23/51)($\chi^2=5.607$, $\chi^2=5.131$, $\chi^2=5.263$, $P<0.05$);观察组月经复常率为90.20%(46/51),高于对照组的72.55%(37/51)($\chi^2=5.239$, $P<0.05$);观察组排卵周期数多于对照组($P<0.01$);观察组妊娠率为50.98%(26/51),高于对照组的31.37%(16/51)($\chi^2=4.047$, $P<0.05$);治疗后HCG日,观察组的子宫内膜厚度和卵泡直径均高于对照组($P<0.01$),观察组宫颈黏液评分 >8 分为78.43%(40/51),高于对照组的56.86%(29/51)($\chi^2=5.420$, $P<0.05$),观察组内膜形态A型率为52.94%(27/51),高于对照组的31.37%(16/51)($\chi^2=4.864$, $P<0.05$);观察组AMH, E_2 ,DHEAS,LH,T,IGF-1,LP和TNF- α 水平均低于对照组($P<0.01$),APN和GDF-9水平均高于对照组($P<0.01$)。结论:在常规西医干预的基础上,加减苍附导痰汤治疗脾虚痰湿证PCOS可调节患者异常代谢和生殖内分泌情况,改善了受孕情况,并能调节IGF-1,GDF-9,脂肪细胞因子和炎症因子的表达,改善排卵情况,提高了妊娠率。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 不孕; 脾虚痰湿证; 苍附导痰汤; 代谢异常; 胰岛素样生长因子-1; 生长分化因子-9

[中图分类号] R289;R271;R271.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)14-0087-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210532

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210103.1848.001.html>

[网络出版日期] 2021-1-4 13:39

Effect of Modified Cangfu Daotantang on Metabolism and Pregnancy in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

XIE Peng-peng¹, ZENG Lei^{2*}, YU Jing-wei³, FU Yan-hong⁴

(1. Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 511400, China;
2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;
3. Panyu Maternal and Child Care Service Centre of Guangzhou, Guangzhou 511400, China;
4. Maternal and Child Health Hospital of Huadu District in Guangzhou, Guangzhou 510800, China)

[收稿日期] 20201217(006)

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81804135)

[第一作者] 谢蓬蓬, 硕士, 主治医师, 从事中医妇科临床、科研工作, E-mail: XPP15876526782@126.com

[通信作者] * 曾蕾, 博士, 副主任医师, 从事中医妇科临床、科研、教学工作, E-mail: 407687448@qq.com

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of modified Cangfu Daotantang on metabolism and pregnancy in patients with spleen deficiency and phlegm-dampness type polycystic ovary syndrome (PCOS). **Method:** One hundred and twelve patients were randomly divided into control group and observation group according to the random number table. Both groups took non-pharmacological interventions, oral metformin hydrochloride, 500mg/time, 3 times/day; oral ethinyl estradiol and cyproterone tablets, 1 tablet/time, 1 time/day, starting from the third to fifth day of menstruation and lasting for twenty-one days, for a total of 3 menstrual cycles. Patients in control group additionally took Erchen pills orally, 10 g/time, 2 times/day, while patients in observation group additionally took modified Cangfu Daotantang orally, 1 dose/day. The course of treatment was six menstrual cycles in both groups (or termination after conception). The waist-to-hip ratio (WHR), body mass index (BMI), insulin resistance index (HOMA-IR), pancreatic β -cell function (HOMA- β), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL) and non-high-density lipoprotein (nHDL) elevation after treatment were compared. The number of ovulation cycles monitored by B-ultrasound (6 menstrual cycles), ovulation rate, human chorionic gonadotropin (HCG) day endometrial thickness, follicle diameter, cervical mucus score >8 points and endometrial morphology type A rate were measured and recorded. The recovery of menstruation, pregnancy and early miscarriage were recorded. Luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), testosterone (T), anti-Müllerian hormone (AMH) levels, and insulin before and after treatment -Like growth factor-1 (IGF-1), leptin (LP), adiponectin (APN), growth differentiation factor-9 (GDF-9) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels were detected. **Result:** WHR, BMI and HOMA-IR levels of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). HOMA- β level was higher than that in the control group ($P < 0.01$). The increase rates of LDL, TG, and nHDL in the observation group were 19.61% (10/51), 25.49% (13/51), 23.53% (12/51), respectively, lower than 41.18% (21/51), 47.06% (24/51), 45.10% (23/51) respectively in the control group ($\chi^2 = 5.607$, $\chi^2 = 5.131$, $\chi^2 = 5.263$, $P < 0.05$). The menstrual recovery rate in the observation group was 90.20% (46/51), higher than 72.55% (37/51) in the control group ($\chi^2 = 5.239$, $P < 0.05$). The observation group had more ovulation cycles than the control group ($P < 0.01$). The pregnancy rate in the observation group was 50.98% (26/51), higher than 31.37% (16/51) in the control group ($\chi^2 = 4.047$, $P < 0.05$). On HCG day after treatment, the endometrial thickness and follicle diameter in the observation group were better than those in the control group ($P < 0.01$). The proportion of patients with cervical mucus score > 8 points was 78.43% (40/51) in the observation group, higher than 56.86% (29/51) in the control group ($\chi^2 = 5.420$, $P < 0.05$). The intimal morphology type A rate in the observation group was 52.94% (27/51), higher than 31.37% (16/51) in the control group ($\chi^2 = 4.864$, $P < 0.05$). The levels of AMH, E_2 , DHEAS, LH, T, IGF-1, LP and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$), while the APN and GDF-9 levels were superior to those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** On the basis of conventional western medicine intervention, modified Cangfu Daotantang can regulate abnormal metabolism and reproductive endocrine in patients with PCOS, improve conception, and regulate the expression of IGF-1, GDF-9, adipocytokines and inflammatory factors, improve ovulation and improve pregnancy rate.

[Keywords] polycystic ovary syndrome; infertility; spleen deficiency and phlegm dampness syndrome; Cangfu Daotantang; metabolic abnormalities; insulin-like growth factor-1; growth differentiation factor-9

多囊卵巢综合征(PCOS)是青春期和育龄期妇女常见的生殖内分泌代谢性疾病,在育龄女性的患病率约为5%~10%,发病机制目前尚不明确,目前无有效的治愈方案,以对症治疗为主,且需长期的健

康管理,以达到缓解临床症状、解决生育问题、维护健康和提高生命质量的目的^[1]。PCOS属于中医“闭经”“不孕”“月经后期”等范畴,多因肝、脾、肾三脏功能失调,痰湿、血瘀等病理产物内蕴,壅塞胞脉,

冲任功能失调而致病^[2]。调查显示脾虚痰湿PCOS占40.45%,是临床最主要类型,且于糖脂代谢水平和性激素水平明显高于其他证型^[3]。正如《女科切要》所言:“肥人经闭,必是痰湿与脂膜壅塞之故”,痰湿阻滞于胞宫,故而胞宫难以种精受孕,痰湿阻滞、气血互结成“窠囊”,卵巢体积增大,并成多囊性改变(PCOM),因此以健脾理气,运湿化痰为法^[4]。苍附导痰汤出自《叶天士女科全书》,能健脾理气,化痰祛湿,原方主治“形盛多痰,气虚,至数月而经始行;形肥痰盛经闭;肥人气虚生痰多下白带”,现代临床多用于闭经、无子、PCOS,月经稀发、经水不足等病证,系统评价显示加减苍附导痰汤联合化学药治疗PCOS可提高总有效率和排卵率,优于单用化学药治疗PCOS^[5-6]。苍附导痰汤能降低PCOS血清脂质代谢、性激素分泌和炎症反应,以及增加

oatp2b1和oatp3a1的表达,是治疗PCOS有效药物^[7]。课题组对苍附导痰汤进行了筛选与优化,通过系列实验研究显示加减苍附导痰汤可改善PCOS的胰岛素抵抗(IR),增强胰岛素敏感性,降低身体质量指数(BMI)等,起到改善代谢紊乱状况^[8-10]。本研究课题组评价了加减苍附导痰汤对脾虚痰湿证多囊卵巢综合征患者代谢和受孕的影响,为本方的临床使用提供科学的证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经广州市妇女儿童医疗中心伦理审查批准(批号BF2017053601),共纳入医疗中心2017年10月至2019年12月的患者共112例,按SAS软件生成的随机数字表法分为对照组和观察组各56例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	年龄($\bar{x}\pm s$) /岁	病程($\bar{x}\pm s$) /年	有生育史 /例	不孕年限($\bar{x}\pm s$) /年	BMI($\bar{x}\pm s$) /kg·m ⁻²	病例完成情况/例		
						脱落	失访	剔除
对照	33.62±4.49	4.94±0.57	9(16.07)	2.83±0.41	27.25±2.84	2	1	2
观察	33.79±4.25	5.01±0.61	8(14.29)	2.90±0.38	27.36±2.79	2	2	1

1.2 诊断标准 PCOS诊断标准,参照《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[1]制定,必需条件有月经稀发或闭经或不规则子宫出血;具备下例2项中的1项[高雄激素血症(HA),超声下见PCOM],并排除其他类似的疾病可诊断。脾虚痰湿证诊断标准参照《中医妇科常见病诊疗指南》^[11]制定,月经后期,质稀、迟至、色淡、量少,甚至闭经;婚后不孕,面额痤疮,四肢多毛,形体肥胖,疲乏倦怠,带下量多,胸闷,嗜睡,头晕;舌体胖大,苔厚腻,脉沉滑。

1.3 纳入标准 ①符合PCOS诊断,不孕且有生育要求者;②年龄范围20~45岁的已婚女性;③中医辨证为脾虚痰湿证;④有血糖、血脂代谢异常或超重或肥胖者;⑤患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并输卵管性不孕,生殖器官器质性病变,子宫内膜异位症,先天性生理畸形或者缺陷、卵巢肿瘤等;②合并内分泌疾病,如库欣综合征、甲状腺疾病、下丘脑疾病等。③近3个月使用过激素、促排卵药物者;④合并肝、肾、心、肺、脾、胃、血液系统严重疾病者,肿瘤患者、精神患者;⑤性生活正常,排除男方因素导致的不育;⑥同期使用其他治疗影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 进行非药物干预措施^[1]。药物治

疗为调节代谢,口服盐酸二甲双胍(规格0.25 g/片,广州白云山天心制药股份有限公司,国药准字H44023514),500 mg/次,3次/d;抗HA调整月经周期,口服炔雌醇环丙孕酮片(规格2 mg/片,拜耳医药保健有限公司,国药准字J20140114),1片/次,1次/d,从月经第3~5天开始服用,连续服用21 d,共3个月经周期。对照组口服二陈丸(规格60 g/瓶,广东和平药业有限公司,国药准字Z44021235),10 g/次,2次/d。观察组口服加减苍附导痰汤,药物组成有黄芪30 g,党参20 g,茯苓、香附、苍术、麸炒白术各15 g,陈皮、川芎、泽兰、枳壳、制南星各10 g,甘草片5 g,分期加减见卵泡期加桑椹15 g,菟丝子15 g,熟地黄30 g,覆盆子15 g,丹参15 g;排卵期加鹿角霜10 g,杜仲15 g,菟丝子15 g,续断15 g,桑寄生30 g。饮片由广州市妇女儿童医疗中心中药房提供,并经邓六勤副主任中药师鉴定为正品,1剂/d,常规水煎煮2次,合并取药液400 mL,分2次服用。两组疗程均为6个月经周期(或至受孕后终止)。

1.6 观察指标

1.6.1 对代谢的影响 ①测量治疗前后肥胖程度[腰臀比(WHR)和BMI],糖代谢[空腹胰岛素、空腹血糖,计算并比较胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰

岛β细胞功能(HOMA-β)^[12]和脂代谢情况[比较甘油三酯(TG),低密度脂蛋白(LDL)和非高密度脂蛋白(nHDL)的升高情况, LDL>2.60 mmol·L⁻¹, TG>1.70 mmol·L⁻¹, nHDL>4.1 mmol·L⁻¹为升高]。

1.6.2 对受孕的影响 B超监测(6个月经周期)的排卵周期数和排卵率,人绒毛膜促性腺激素(HCG)日子宫内膜厚度、卵泡直径、宫颈黏液评分>8分和内膜形态A型率,记录月经恢复正常、妊娠和早期流产情况。

1.6.3 对性激素水平影响 于月经周期第2~5天检测黄体生成素(LH),雌二醇(E₂),卵泡刺激素(FSH),硫酸脱氢表雄酮(DHEAS),睾酮(T)和抗苗勒管激素(AMH)水平。AMH采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司,批号1951701),其他指标采用化学发光免疫法检测,试剂盒(拜耳作物科学(中国)有限公司,批号B207911),治疗前后各评价1次。

1.6.4 对细胞因子的影响 采用ELISA检测治疗前后胰岛素样生长因子-1(IGF-1),瘦素(LP),脂联素(APN),生长分化因子-9(GDF-9)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司,批号分别为C8725, A20742, C6017, M1953, A21377)。

1.7 统计学处理 数据采用SPSS 20.0统计分析软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验组间,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后WHR, BMI, HOMA-IR和HOMA-β水平变化比较 与本组治疗前相比较,两组患者WHR, BMI, HOMA-IR均明显下降($P<0.05$, $P<0.01$), HOMA-β显著升高($P<0.01$);与治疗后对照组比较,观察组WHR, BMI, HOMA-IR均明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$), HOMA-β显著高于对照组($P<0.01$)。见表2。

2.2 两组患者治疗前后LDL, TG, nHDL升高率比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患者LDL, TG, nHDL升高率均显著降低($P<0.01$);与治疗后对照组比较,观察组LDL, TG, nHDL升高率分别为19.61%(10/51), 25.49%(13/51), 23.53%(12/51), 分别低于对照组的41.18%(21/51), 47.06%(24/51), 45.10%(23/51), 组间差异均有统计学意义($\chi^2=5.607$, $\chi^2=5.131$, $\chi^2=5.263$, $P<0.05$)。见表3。

表2 两组患者治疗前后WHR, BMI, HOMA-IR和HOMA-β变化情况比较($\bar{x}\pm s$, $n=51$)

Table 2 Comparison of changes in WHR, BMI, HOMA-IR and HOMA-β between two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=51$)

组别	时间	BMI/kg·m ⁻²	WHR	HOMA-β	HOMA-IR
对照	治疗前	27.28±2.81	0.92±0.09	71.75±7.48	3.51±0.42
	治疗后	26.15±1.93 ¹⁾	0.87±0.06 ¹⁾	110.64±11.15 ²⁾	2.24±0.28 ²⁾
观察	治疗前	27.31±2.74	0.91±0.10	72.03±8.36	3.55±0.45
	治疗后	24.79±1.87 ^{1,3)}	0.82±0.06 ^{1,3)}	131.22±14.23 ^{2,4)}	1.67±0.21 ^{2,4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

表3 两组患者治疗前后LDL, TG和nHDL升高率比较

Table 3 Comparison of the increase of LDL, TG and nHDL levels between two groups

组别	时间	升高率/例(%)		
		LDL	TG	nHDL
对照	治疗前	42(82.35)	45(88.24)	44(86.27)
	治疗后	21(41.18) ¹⁾	24(47.06) ¹⁾	23(45.10) ¹⁾
观察	治疗前	41(80.39)	44(86.27)	45(88.24)
	治疗后	10(19.61) ^{1,2)}	13(25.49) ^{1,2)}	12(23.53) ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗后月经复常、排卵周期数、妊娠与早期流产情况比较 治疗后,观察组月经复常率为90.20%(46/51),明显高于对照组的72.55%(37/51)($\chi^2=5.239$, $P<0.05$);观察组排卵周期数显著多于对照组($P<0.01$);观察组妊娠率为50.98%(26/51),明显高于对照组的31.37%(16/51)($\chi^2=4.047$, $P<0.05$);两组早期流产率差异无统计学意义。见表4。

表4 两组患者治疗后月经复常、排卵周期数、妊娠与早期流产情况比较

Table 4 Comparison of menstrual recovery, ovulation cycles, pregnancy and early abortion between two groups after treatment

组别	月经复常 /(%) (例)	排卵周期数 /个	妊娠 /(%) (例)	早期流产 /(%) (例)
对照	72.55(37/51)	3.65±0.42	31.37(16/51)	18.75(3/16)
观察	90.20(46/51) ¹⁾	4.57±0.53 ¹⁾	50.98(26/51) ¹⁾	11.54(3/26)

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗后HCG日子宫形态和卵泡直径比较 治疗后HCG日,观察组患者的子宫内膜厚度和卵泡直径均显著高于对照组($P<0.01$),观察组患者宫颈黏液评分>8分为78.43%(40/51),明显高于对照组的56.86%(29/51),组间差异有统计学意义。

($\chi^2=5.420, P<0.05$); 观察组患者内膜形态 A 型率为 52.94%(27/51), 明显高于对照组的 31.37%(16/51), 组间差异有统计学意义 ($\chi^2=4.864, P<0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者治疗前后 AMH, E₂, DHEAS, LH, FSH 和 T 水平变化比较 与本组治疗前相比较, 两组患者 AMH, E₂, DHEAS, LH 和 T 水平均有显著下降 ($P<0.01$); 与治疗后对照组比较, 观察组 AMH, E₂, DHEAS, LH 和 T 水平均显著低于对照组, 差异

表 5 两组患者治疗后 HCG 日子宫形态和卵泡直径比较

Table 5 Comparison of uterine shape and follicle diameter on HCG day after treatment between two groups

组别	子宫内膜 ($\bar{x}\pm s$)/mm	卵泡直径 ($\bar{x}\pm s$)/mm	宫颈黏液>8分 /(%) (例)	内膜形态 A 型 /(%) (例)
对照	9.05±0.74	18.11±1.24	56.86(29/51)	31.37(16/51)
观察	10.24±1.39 ¹⁾	19.75±1.15 ¹⁾	78.43(40/51) ²⁾	52.94(27/51) ²⁾

注: 与对照组比较 ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

有统计学意义 ($P<0.01$), 两组患者 FSH 水平治疗前后变化差异无统计学意义。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后 AMH, LH, FSH, T, E₂ 和 DHEAS 水平变化比较 ($\bar{x}\pm s, n=51$)

Table 6 Comparison of AMH, LH, FSH, T, E₂, DHEAS levels between two groups ($\bar{x}\pm s, n=51$)

组别	时间	AMH/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	E ₂ / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	DHEAS/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	FSH/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	LH/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	T/ $\text{ng}\cdot\text{dL}^{-1}$
对照	治疗前	11.25±1.43	65.16±7.29	227.35±25.87	6.11±0.78	11.36±1.37	84.53±9.34
	治疗后	6.82±0.94 ¹⁾	51.68±5.24 ¹⁾	131.15±14.96 ¹⁾	5.77±0.68	8.26±0.98 ¹⁾	55.08±6.73 ¹⁾
观察	治疗前	11.19±1.38	65.56±7.38	230.29±26.33	6.03±0.71	11.25±1.40	83.75±9.23
	治疗后	5.05±0.76 ^{1,2)}	42.53±4.90 ^{1,2)}	107.51±11.42 ^{1,2)}	5.58±0.65	7.18±0.85 ^{1,2)}	41.92±5.35 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.01$; 与对照组治疗后比较 ²⁾ $P<0.01$ (表 7 同)。

2.6 两组患者治疗前后 IGF-1, LP, APN, GDF-9 和 TNF- α 水平变化比较 与本组治疗前相比较, 两组患者 IGF-1, LP 和 TNF- α 水平均有显著下降, 比较差异有统计学意义 ($P<0.01$), APN 和 GDF-9 水平均有

显著升高 ($P<0.01$); 与治疗后对照组比较, 观察组 IGF-1, LP 和 TNF- α 水平均显著低于对照组 ($P<0.01$), APN 和 GDF-9 水平均显著高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 7。

表 7 两组患者治疗前后 IGF-1, LP, APN, GDF-9 和 TNF- α 水平变化比较 ($\bar{x}\pm s, n=51$)

Table 7 Comparison of IGF-1, LP, APN, GDF-9 and TNF- α levels between two groups ($\bar{x}\pm s, n=51$)

组别	时间	IGF-1/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	APN/ $\text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$	GDF-9/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	LP/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	257.64±27.49	7.58±0.86	1.13±0.15	24.47±2.75	31.18±3.43
	治疗后	167.35±20.15 ¹⁾	11.25±1.53 ¹⁾	1.34±0.17 ¹⁾	12.81±1.79 ¹⁾	21.69±2.52 ¹⁾
观察	治疗前	260.15±29.03	7.61±0.83	1.12±0.16	24.78±2.80	31.54±3.26
	治疗后	121.57±14.82 ^{1,2)}	14.18±1.89 ^{1,2)}	1.56±0.20 ^{1,2)}	9.33±1.08 ^{1,2)}	17.93±2.36 ^{1,2)}

3 讨论

PCOS 除了内分泌异常外, 还存在明显的代谢异常, 代谢异常不但影响远期预后, 还对生殖产生不良影响, 如 IR, 肥胖可以破坏窦卵泡的发育, 干扰下丘脑-垂体-卵巢轴, 导致慢性不排卵, 代谢异常可增加患者孕期并发症发生及导致不良妊娠结局^[13]。

中医多认为 PCOS 形厚而气薄, 本虚而标实, 其中脾虚水液难以周流, 聚而为湿、为痰、为饮, 蓄于体内, 其形自肥, 痰浊壅盛, 膏脂充溢, 痰湿气血互结为癥积, 故卵巢呈多囊性改变^[2]。《丹溪心法》有云: “肥盛妇人, 禀受甚厚, 恣于酒食, 经水不调, 不能成孕, 谓之躯脂满溢, 闭塞子宫”。国医大师夏桂成教授也指出痰浊积聚, 脂膜壅塞除了引起 PCOM 外, 还影响胞宫胞络气血流畅, 引起 PCOS 的一系列

糖脂代谢异常^[4]。脾虚内生痰湿下注, 阻滞经络胞宫, 胞宫失养, 不能主行月经, 也不能摄精成孕^[4]。《傅青主女科》云: “妇人素体肥胖痰湿内生, 流注冲任胞脉, 或因体脂过盛, 壅塞胞脉和胞宫而致不孕”。学者调查也显示 PCOS 不孕患者脾虚型 (35.19%) 和痰湿型 (31.48%) 为最主要证型, 且肥胖程度和糖代谢异常程度较重, 可见脾虚痰湿为 PCOS 不孕患者的主要致病因素^[14]。

苍附导痰汤加减中以黄芪、党参益气健脾, 补后天之本, 脾虚旺则痰湿无以生, 麸炒白术健脾益气、化湿利水, 茯苓健脾利水渗湿, 苍术燥湿健脾, 陈皮、制南星燥湿化痰, 陈皮还能理气消滞, 香附、枳壳行气宽中, 川芎行气活血, 泽兰活血消肿, 甘草片解毒调和诸药。卵泡期加熟地黄补肾滋阴填精,

桑椹、菟丝子、覆盆子补肾益精,丹参活血通络,以助滋阴肾生精,促卵泡生长。排卵期鹿角霜、杜仲、菟丝子、续断、桑寄生以补肾温阳,以利于卵泡顺势排出。全方健脾益气,化痰祛湿,使胞脉畅通,在卵泡期和排卵期分别进行补肾填精或温阳之法,促进了卵子生长质量与排出,从而为受孕创造了条件。研究显示加减苍附导痰汤可减轻PCOS患者的肥胖/超重情况,改善了IR,具有调节糖代谢、脂代谢作用,并可调节性激素水平,改善了受孕情况,提高妊娠率。IGF-1可启动原始卵泡,促进其发育至成熟,起到调节卵巢生理功能作用;IGF-1可促进LH分泌,从而诱导T的分泌与合成,导致HA,从而导致排卵功能障碍,在PCOS患者,高水平的IGF-1增加了卵泡募集的数目,持续激活原始卵泡,而HA又使发育到某特定阶段的卵泡停止或延迟发育^[15]。GDF-9能够促进卵母细胞与周围体细胞之间的交流,刺激颗粒细胞有丝分裂,对滤泡的发育和分化至关重要,PCOS患者的GDF-9表达过低,是引起PCOS的关键因素^[16]。APN,LP是重要的脂肪细胞因子,与肥胖,IR,炎症密切相关,APN诱导体外受精的超排卵,高瘦素可能会干扰发育成熟的卵母细胞,与卵泡发育、排卵、妊娠,PCOS及胎儿生长发育密切相关^[17]。PCOS存在慢性炎症状况,炎症因子通过下丘脑-垂体-卵巢轴分泌障碍而导致PCOS的发生与进展,其中TNF- α 能调节甾类激素生成,刺激卵泡膜细胞增生,导致PCOS的进展^[18]。本组资料显示观察组IGF-1,LP和TNF- α 水平均低于对照组,APN和GDF-9水平均高于对照组,提示了加减苍附导痰汤可调节IGF-1,GDF-9,脂肪细胞因子和炎症因子的表达,改善了排卵障碍,为受孕创造了条件。

综上所述,在常规西医干预的基础上,加减苍附导痰汤治疗脾虚痰湿症PCOS可调节患者异常代谢和生殖内分泌情况,改善了受孕情况,并能调节IGF-1,GDF-9,脂肪细胞因子和炎症因子的表达,改善排卵情况,提高妊娠率,值得临床进一步的研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
[2] 陈叶. 赵恒侠教授从脾虚痰湿论治多囊卵巢综合征[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(10): 1079-1081.
[3] 朱英华, 邓阿黎, 邓春, 等. 多囊卵巢综合征脾虚痰湿证量化诊断方法研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(12):

1080-1084.
[4] 范欢欢, 谈勇, 任青玲. 夏桂成诊治多囊卵巢综合征合并不孕症经验[J]. 中医杂志, 2017, 58(16): 1364-1367.
[5] 谢蓬蓬, 谢银子, 纪树亮, 等. 加减苍附导痰汤联合化学药对比单用化学药治疗多囊卵巢综合征疗效的Meta分析及试验序贯分析[J]. 中国药房, 2019, 30(5): 698-703.
[6] PARK H R, KIM J H, LEE D, et al. Cangfu daotan decoction for polycystic ovary syndrome: a protocol of systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39): e17321.
[7] YI W, LIX, CHEN K, et al. Effects of cangfu daotan decoction on obese polycystic ovary syndrome and its mechanism [J]. Steroids, 2020, 165: 108740.
[8] 王丽珍, 薛国风, 简焕玲, 等. 加减苍附导痰汤联合有氧运动对PCOS-IR患者体脂率的影响[J]. 光明中医, 2020, 35(15): 2316-2318.
[9] 卢如玲, 王丽珍, 袁烁, 等. 不同剂量加减苍附导痰汤对肥胖型PCOS-IR大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(8): 1186-1191.
[10] 卢如玲, 王丽珍, 袁烁, 等. 加减苍附导痰汤结合有氧运动对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中医药导报, 2018, 24(22): 25-28.
[11] 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: 104-108.
[12] 丁春丽, 侯丽辉, 郝松莉, 等. 多囊卵巢综合征患者中医体质与性激素、脂代谢的相关性分析[J]. 中医杂志, 2016, 57(15): 1303-1307.
[13] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(1): 1-7.
[14] 方群英, 吴丽敏, 孙秀英, 等. 多囊卵巢综合征不孕患者中医证候分布规律研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 3067-3070.
[15] 孙君立, 何茹, 吴伟红, 等. 多囊卵巢综合征不孕症患者血清氧化应激和IGF-I检测的临床意义[J]. 中国性科学, 2019, 28(6): 48-51.
[16] 薛敏敏, 王乐, 俞婷, 等. 多囊卵巢综合征患者血浆GDF-9, GDF-15水平与骨转换生化指标及骨密度参数的关系[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 5709-5712.
[17] 丁芳, 易晓芳. 脂联素、抵抗素及瘦素在生殖领域的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(14): 49-53.
[18] 张静, 孙子懿, 刘聪, 等. 多囊卵巢综合征患者炎症标志物的特点[J]. 医学综述, 2019, 25(3): 540-544.

[责任编辑 何希荣]