

地黄丸合芎归二陈汤加减治疗肾虚血瘀型 多囊卵巢综合征高雄激素血症

刘玉兰, 宋春侠*, 暴宏伶, 徐鸿雁, 龙森, 权兴苗, 高慧
(承德医学院附属医院, 河北承德 067000)

[摘要] **目的:**观察地黄丸合芎归二陈汤加减对多囊卵巢综合征高雄激素血症(PCOS-HA)性激素水平和细胞因子的影响。**方法:**将120例患者以就诊先后,随机按数字表法分为对照组和观察组各60例。对照组口服炔雌醇环丙孕酮片,从月经第5天开始服用,1次/d,连续服用21d,停药,待月经来潮。观察组采用地黄丸合芎归二陈汤加减治疗。两组疗程均为治疗3个月经周期。检测治疗前后血清睾酮(T),双氢睾酮(DHT),硫酸脱氢表雄酮(DHEAS),促黄体生成素(LH),卵泡刺激素(FSH),性激素结合球蛋白(SHBG),催乳素(PRL)水平,并计算游离睾酮指数(FAI);进行治疗前后痤疮严重程度(Rosenfield),多毛和肾虚血瘀证评分;进行妇科B超检查记录卵巢大小、每侧卵巢的窦卵泡个数、恢复排卵情况等;记录月经周期、月经量、基础体温(BBT),计算BBT双相率和月经恢复正常率;检测治疗前后瘦素(LP),胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和脂联素(APN)水平;评价治疗前后胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),体质量指数(BMI)和腰臀比(WHR)。**结果:**经有序资料的 χ^2 检验,观察组的临床疗效优于对照组($\chi^2 = 7.213, P < 0.05$);治疗后观察组患者T,DHT,DHEAS,FAI,LH,PRL水平均低于对照组,LH/FSH比值低于对照组,SHBG,FSH水平均高于对照组($P < 0.01$);观察组患者Rosenfield,多毛、肾虚血瘀证评分均低于对照组,卵巢体积小于对照组($P < 0.01$);观察组月经恢复率为86.67%,高于对照组的68.33%($\chi^2 = 5.784, P < 0.05$);观察组患者排卵恢复率为78.33%,高于对照组的56.67%($\chi^2 = 6.419, P < 0.05$);观察组BBT双相率为80%,高于对照组的60%($\chi^2 = 5.714, P < 0.05$);观察组IGF-1和LP水平均低于对照组,APN水平高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组患者HOMA-IR,BMI和WHR均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**地黄丸合芎归二陈汤加减治疗肾虚血瘀型PCOS-HA,可改善高雄激素血症的临床症状和血清生化指标,调节内分泌指标,促进了PCOS月经恢复和自发排卵恢复,临床疗效优于西医治疗。

[关键词] 高雄激素血症; 多囊卵巢综合征; 肾虚血瘀证; 地黄汤; 芎归二陈汤; 胰岛素样生长因子-1; 脂联素; 瘦素

[中图分类号] R271;R271.1;R289;R289.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)18-0180-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181830

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180703.1641.005.html>

[网络出版时间] 2018-07-04 14:43

Dihuang Wan Combined with Xionggui Erchen Tang on Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome with Syndrome of Kidney Deficiency and Blood Stasis

LIU Yu-lan, SONG Chun-xia*, BAO Hong-ling, XU Hong-yan, LONG Sen, QUAN Xing-miao, GAO Hui
(Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of addition and subtraction syndrome differentiation treatment of Dihuang Wan combined with Xionggui Erchen Tang on sex hormone levels and cytokines in patients with polycystic ovary syndrome hyperandrogenemia (PCOS-HA). **Method:** According to the order of medical treatment, one hundred and twenty patients were randomly divided into control group (60 cases) and observation

[收稿日期] 20180131(106)

[基金项目] 河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(2014571024);承德市科学技术研究与发展计划项目(201422038)

[第一作者] 刘玉兰,副主任医师,从事中医妇科临床工作,E-mail:jmqf11@163.com

[通信作者] *宋春侠,副主任医师,从事中医临床工作,E-mail:scx-scx-001@163.com

group (60 cases) by random number table. Patients in control group got ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets by oral administration from the fifth day of menstruation for 21 days, 1 time/day, then stopped the drug use to wait for menstrual onset. Patients in observation group got addition and subtraction syndrome differentiation treatment of Dihuang Wan combined with Xionggui Erchen Tang. The treatment course was 3 menstrual cycles in both groups. Before and after treatment, levels of serum testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), sex hormone binding globulin (SHBG), and prolactin (PRL) were detected, and free testosterone indexes (FAI) were calculated. Scores of rosenfield, hairy and syndrome of kidney deficiency and blood stasis were graded. The size of ovary, number of antral follicles, recovery rate of ovulation were recorded in gynecologic B-ultrasound examination. Menstrual cycle, menstrual volume and basal body temperature (BBT) were recorded. And double phase rate of BBT and rate of recovery were calculated. Before and after treatment, levels of leptin (LP), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and adiponectin (APN) were detected. And homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR), body mass index (BMI) and waist-to-hipratio (WHR) were detected. **Result:** In the analysis of χ^2 test, the clinical efficacy in observation group was superior to that in control group ($\chi^2 = 7.213, P < 0.05$). After treatment, the levels of T, DHT, DHEAS, FAI, LH, PRL, LH/FSH, IGF-1, LP, HOMA-IR, BMI and WHR in observation group were lower than those in control group, and levels of SHBG, FSH and APN were higher than those in control group ($P < 0.01$). Scores of Rosenfield, hairy, score of syndrome of kidney deficiency and blood stasis and volume of ovary in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Recovery rate of menstruation was 86.67% in observation group, higher than 68.33% in control group ($\chi^2 = 5.784, P < 0.05$). Recovery rate of ovulation was 78.33% in observation group, higher than 56.67% in control group ($\chi^2 = 6.419, P < 0.05$). Double phase rate of BBT was 80% in observation group, higher than 60% in control group ($\chi^2 = 5.714, P < 0.05$). **Conclusion:** Addition and subtraction syndrome differentiation treatment of Dihuang Wan combined with Xionggui Erchen Tang can ameliorate clinical symptoms of hyperandrogenemia and serum biochemical index, regulate endocrine, and promote recovery of menstrual and spontaneous ovulation, superior to western medicine treatment in clinical efficacy.

[**Key words**] hyperandrogenism; polycystic ovary syndrome; syndrome of kidney deficiency and blood stasis; Dihuang Wan; Xionggui Erchen Tang; insulin-like growth factor-1; adiponectin; leptin

高雄激素血症 (hyperandrogenism, HA) 是多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 的重要的内分泌特征, 是 PCOS 核心病理生理和生化指标改变之一^[1], 卵巢局部和循环中雄激素水平升高会导致卵巢功能紊乱, 进而出现卵泡生长发育障碍, 排卵异常和月经稀发或闭经, 同时 HA 的临床表现还包括多毛、痤疮、皮肤溢脂等特征性表现^[2]。学者对 719 例 PCOS 调查显示 81.4% 伴发 HA, PCOS 患者中 HA 与 II 型糖尿病及肥胖的发生风险相关, 因此 HA 是 PCOS 及不孕的一线治疗中应该作为考虑的重要因素^[3]。现代医学常用短效避孕药和螺内酯改善多囊卵巢综合征高雄激素血症 (PCOS-HA), 但前者需要较长周期的干预, 血清激素波动大, 并且长期使用存在致畸、肝毒性、胚胎毒性的风险及药物抵抗、停药后易复发等缺点; 后者有性激素样副作用, 可引起高血钾和多毛^[4]。

PCOS 可归为中医“月经不调”“闭经”“不孕症”等病证范畴进行论治, 中医采用滋补肝肾、解郁调冲、化痰散瘀、滋肾泻火、调肾清肺等法辨治或给予中医特色调周期疗法及中西医联合疗法治疗 PCOS-HA 均取得了不错的效果^[5]。肾虚是 PCOS 基本病机, 痰湿和血瘀是最主要的病理要素, 病位在肾、肝、脾^[6]。因此临床多以补肾活血之法治疗本病, 地黄丸源于《小儿药证直诀》是滋补肾阴的经方, 具有增强人体免疫力, 降血糖、血压, 抗衰老、抗疲劳, 调节下丘脑—垂体—卵巢轴 (HPO) 的功能、调节内分泌系统等多种作用^[7]; 也是用于治疗肾虚型 PCOS 的基础方^[8]。芎归二陈汤出自《丹溪心法》, 能化痰行气活血, 是治疗痰瘀互结型 PCOS 常用处方^[5]。二方加减正投肾虚痰瘀阻滞的病机特点, 本研究评价了地黄丸合芎归二陈汤加减治疗 PCOS-HA 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2015年5月承德医学院附属医院妇科和中医科门诊的120例PCOS-HA患者作为研究对象,以就诊先后采用随机按数字表法分为对照组和观察组各60例。对照组年龄17~36岁,平均 (25.48 ± 5.71) 岁;已婚37例,未婚23例;病程1~7年,平均 (3.71 ± 2.45) 年;身高153~168 cm,平均 (161.41 ± 5.83) cm;体质指数(BMI) (27.62 ± 3.56) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;腰臀比(WHR) (0.95 ± 0.17) 。观察组年龄16~38岁,平均 (26.27 ± 5.58) 岁;已婚40例,未婚20例;病程1~9年,平均 (3.84 ± 2.69) 年;身高151~167 cm,平均 (160.82 ± 5.47) cm;BMI (27.41 ± 3.93) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;WHR (0.94 ± 0.20) 。两组患者的年龄,病程,婚育情况,身高,BMI,WHR等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医PCOS诊断标准 参照2003年鹿特丹PCOS研讨会制定的标准^[9]拟定。①稀发排卵或无排卵;②高雄激素的临床表现(多毛、痤疮、皮肤溢脂)和(或)生化高雄激素血症;③B超下卵巢多囊性改变(一侧或双侧卵巢直径2~9 cm的卵泡 ≥ 12 个,和/或卵巢体积 $\geq 10 \text{ cm}^3$)。本研究规定,其中②必备并结合其他2项均可确诊。

1.2.2 肾虚血瘀证辨证标准 参照国家中医药管理局制定的《24个专业105个病种中医临床诊疗方案》^[10]标准拟定。主证为婚后不孕,月经稀少或闭经,肥胖、多毛、痤疮、皮肤溢脂;次证为腰膝酸痛,头晕耳鸣,性欲淡漠,月经后期,月经量少;带下量少或无,阴道干涩疼痛,经期少腹胀痛,色淡黯或紫黑,可有血块排出;口干,心烦,便秘;舌脉为舌淡紫或有瘀点瘀斑;脉沉细涩。主证具备2项+次证2项以上结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合西医PCOS诊断标准;②血清睾酮(T) $\geq 0.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (正常值),且有高雄激素的临床表现;③符合肾虚血瘀证辨证者;④年龄16~40岁;⑤患者愿意接受并能完成治疗全过程,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤等导致的HA患者;②合并糖尿病、甲状腺、垂体、肾上腺等内分泌疾病者;③合并职业性、药物性痤疮患者;④合并心、脑、肝、肾、消化、造血系统等严重疾病者,肿瘤和精神病患者;⑤近2个月采用过激素类药物或其他影响内分泌的药物者。

1.5 治疗方法 非药物治疗,调整生活方式及心理疏导等。对照组口服炔雌醇环丙孕酮片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20065479),月经第5天开始服用,1次/d,连续21 d,停药,待月经来潮。观察组内服地黄丸合芎归二陈汤加减,药物组成有熟地黄30 g,山茱萸10 g,山药15 g,牡丹皮10 g,泽泻10 g,茯苓15 g,川芎15 g,当归10 g,法半夏10 g,陈皮10 g,丹参15 g,柴胡10 g,香附10 g;随证治疗,肝肾阴虚者加女贞子、墨旱莲各20 g;阴虚内热者加知母、黄柏各10 g;肾阳虚者加菟丝子15 g,淫羊藿10 g;脾虚湿浊者加白术15 g,苍术12 g。1剂/d,饮片由本院中药房提供,采用煎药机煎煮2次,混合药液至400 mL,200 mL/次,分早、晚2次温服。两组连续治疗3个月经周期。

1.6 观察指标 ①检测性激素水平,雄激素指标,包括血清睾酮(T),双氢睾酮(DHT)和硫酸脱氢表雄酮(DHEAS),促黄体生成素(LH),卵泡刺激素(FSH),性激素结合球蛋白(SHBG),催乳素(PRL),于月经周期第2~4天空腹抽静脉血5 mL,采用化学发光法测定,日立-7600全自动分析仪分析;治疗前后各检测1次。并计算游离睾酮指数(FAI) $= 100 \times T / \text{SHBG} \times 100\%$ 。②高雄激素的临床表现评定,痤疮严重情况评分采用Rosenfield评分,0~5分,得分越高皮损越重;多毛评分,总分在0~36分之间, ≥ 6 分为临床多毛^[11];治疗前后各评价1次。③妇科B超检查,记录卵巢大小、每侧卵巢的窦卵泡个数、恢复排卵情况(B超监测卵泡,当优势卵泡直径 $\geq 15 \text{ mm}$ 时,每天1次直至排卵)。④月经情况评定,进行月经周期、月经量、基础体温(BBT),计算BBT双相率和月经恢复正常率。⑤肾虚血瘀证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》,治疗前后各评价1次。⑥细胞因子检测,瘦素(LP),胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和脂联素(APN),清晨空腹下抽取肘静脉血约3 mL,室温静置5 min,以 $2500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,离心5 min,分离血清,置于离心管中,于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存,待检测;采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒(北京乐博生物科技有限公司,批号分别为20171206, CNS-170903, 20171103);治疗前后各检测1次。⑦其他指标检测,测量空腹血糖和空腹胰岛素,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。测量体质量、身高、腰围、臀围,计算BMI,WHR。

1.7 疗效标准 参照《24个专业105个病种中医临床诊疗方案》^[10]中的PCOS诊疗方案拟定。显效

为月经周期恢复正常,恢复排卵,血清 T 水平正常,高雄激素临床表现明显减轻;有效为月经周期基本正常,排卵但无规律,血清 T 水平基本正常,高雄激素临床表现有所减轻;无效为无正常的月经周期,无排卵,血清 T 水平异常。

1.8 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,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料组间比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 经有序资料的 χ^2 检验,观察组患者的临床疗效优于对照组 ($\chi^2 = 7.213$, $P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	显效	有效	无效
对照	21	25	14
观察	33	22	5

2.2 两组患者治疗前后性激素变化情况比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患者血清 T, DHT, DHEAS, FAI, LH, PRL 水平均有下降, LH/FSH 降低, SHBG, FSH 水平升高 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者 T, DHT, DHEAS, FAI, LH, PRL 水平均低于对照组, LH/FSH 低于对照组, SHBG, FSH 水平高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后性激素变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 2 Comparison of changes of sex hormone in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	时间	T/nmol·L ⁻¹	DHT/nmol·L ⁻¹	DHEAS/μg·L ⁻¹	FAI	SHBG/nmol·L ⁻¹
对照	治疗前	2.76 ± 0.79	11.77 ± 2.85	251.93 ± 61.36	6.71 ± 1.23	24.42 ± 6.51
	治疗后	1.02 ± 0.47 ¹⁾	7.62 ± 1.73 ¹⁾	146.07 ± 52.48 ¹⁾	4.25 ± 0.78 ¹⁾	32.06 ± 7.84
观察	治疗前	2.81 ± 0.83	12.14 ± 2.81	247.64 ± 70.47	6.83 ± 1.35	23.80 ± 7.14
	治疗后	0.73 ± 0.31 ^{1,2)}	5.85 ± 1.26 ^{1,2)}	92.57 ± 34.66 ^{1,2)}	3.44 ± 0.57 ^{1,2)}	40.75 ± 9.72

组别	时间	PRL/nmol·L ⁻¹	LH/U·L ⁻¹	FSH/U·L ⁻¹	LH/FSH
对照	治疗前	1.36 ± 0.69	16.19 ± 3.42	8.81 ± 1.23	2.76 ± 0.74
	治疗后	0.93 ± 0.34 ¹⁾	11.46 ± 2.05 ¹⁾	6.98 ± 1.07 ¹⁾	1.87 ± 0.55 ¹⁾
观察	治疗前	1.41 ± 0.72	15.85 ± 3.14	5.87 ± 1.19	2.74 ± 0.69
	治疗后	0.65 ± 0.28 ^{1,2)}	9.12 ± 1.33 ^{1,2)}	8.46 ± 1.34 ^{1,2)}	1.11 ± 0.32 ^{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 3, 5, 6 同)。

2.3 两组患者治疗前后 Rosenfield, 多毛、肾虚血瘀证评分和卵巢体积比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患者 Rosenfield, 多毛、肾虚血瘀证评分均

明显下降,卵巢体积缩小 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者 Rosenfield, 多毛、肾虚血瘀证评分均低于对照组,卵巢体积小于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 Rosenfield, 多毛, 肾虚血瘀证评分和卵巢体积比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 3 Comparison of scores of Rosenfield, hairy, syndrome of kidney deficiency and blood stasis and ovary volume in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	时间	Rosenfield/分	多毛/分	肾虚血瘀证/分	卵巢体积/cm ³
对照	治疗前	3.37 ± 0.68	13.27 ± 3.67	27.65 ± 4.52	14.76 ± 2.82
	治疗后	1.52 ± 0.49 ¹⁾	8.42 ± 2.05 ¹⁾	15.28 ± 3.69 ¹⁾	9.87 ± 1.79 ¹⁾
观察	治疗前	3.31 ± 0.74	14.14 ± 3.81	28.21 ± 4.93	14.62 ± 2.90
	治疗后	0.95 ± 0.37 ^{1,2)}	6.73 ± 1.52 ^{1,2)}	8.54 ± 2.26 ^{1,2)}	8.27 ± 1.45 ^{1,2)}

2.4 两组患者月经恢复、排卵恢复和 BBT 双相率比较 观察组月经恢复率为 86.67%, 高于对照组的 68.33% ($\chi^2 = 5.784$, $P < 0.05$); 观察组排卵恢复率为 78.33%, 高于对照组的 56.67% ($\chi^2 = 6.419$, $P < 0.05$), 观察组 BBT 双相率为 80%, 高于对照组

的 60% ($\chi^2 = 5.714$, $P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗前后血清 IGF-1, APN 和 LP 的变化情况比较 与治疗前比较, 治疗后两组患者血清 IGF-1 和 LP 水平均明显降低, APN 水平升高 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 IGF-1 和 LP 水平均低于

表 4 两组患者月经恢复、排卵恢复和 BBT 双相率比较

Table 4 Comparison of recovery of menstruation, ovulation and double phase rate of BBT in two groups 例(%)

组别	月经恢复	排卵恢复	BBT 双相
对照	41(68.33)	34(56.67)	36(60.0)
观察	52(86.67) ¹⁾	47(78.33) ¹⁾	48(80.0) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

对照组, APN 水平高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 IGF-1, APN 和 LP 的变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 5 Comparison of changes of serum IGF-1, APN and LP levels in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	IGF-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	LP/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	APN/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	436.75 \pm 72.43	20.42 \pm 5.15	7.74 \pm 2.15
	治疗后	319.62 \pm 54.87 ¹⁾	14.69 \pm 2.46 ¹⁾	11.72 \pm 3.36 ¹⁾
观察	治疗前	431.49 \pm 68.38	21.83 \pm 5.36	7.51 \pm 2.21
	治疗后	252.53 \pm 47.66 ^{1,2)}	11.11 \pm 2.09 ^{1,2)}	14.67 \pm 3.84 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后 HOMA-IR, BMI 和 WHR 水平变化比较 治疗后两组患者 HOMA-IR, BMI 和 WHR 均降低 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组 HOMA-IR, BMI 和 WHR 均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 6。

表 6 两组患者治疗前后 HOMA-IR, BMI 和 WHR 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 6 Comparison of changes of HOMA-IR, BMI and WHR levels in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	HOMA-IR	BMI/ $\text{kg} \cdot \text{cm}^{-2}$	WHR
对照	治疗前	4.15 \pm 0.81	27.62 \pm 3.56	0.95 \pm 0.17
	治疗后	1.23 \pm 0.56 ¹⁾	25.79 \pm 2.88 ¹⁾	0.87 \pm 0.15 ¹⁾
观察	治疗前	4.22 \pm 0.89	27.41 \pm 3.93	0.94 \pm 0.20
	治疗后	0.84 \pm 0.47 ^{1,2)}	24.26 \pm 2.38 ^{1,2)}	0.78 \pm 0.13 ^{1,2)}

3 讨论

血清雄激素主要由肾上腺和卵巢分泌,前者主要分泌脱氢高雄酮(DHEA)和 DHEAS,后者主要分泌 T,雄二酮(AND)。PCOS 患者 HPO 功能紊乱, LH 分泌过量,同时卵巢分泌较多的抑制素,导致 FSH 分泌的不足, LH/FSH 升高,除了导致排卵功能障碍外,高 LH 还使卵巢分泌过量的雄激素^[12]; PCOS 患者的有代偿性的高胰岛素及 IR 可抑制肝脏合成 SHBG,从而使外周血内游离睾酮增加。DHEA 可在脂肪组织内转化为 T,皮肤中的 T 在酶的作用转化为 DHT,后者作用于皮肤毛囊,进而促进毛发

的生长,多现多毛;HA 很可能影响 LH 脉冲式分泌, LH 可继续加重 HA,相互影响,从而导致卵巢发育排卵或无排卵;在高雌激素血症致内膜持续增生,出现异常子宫出血等现象;HA 也可导致脂肪的堆积,出现腹型肥胖;HA 还可导致糖、脂代谢异常,出现心血管疾病和代谢综合征等等^[13-15]。炔雌醇环丙孕酮片可降低血清 T, LH, 下调 LH/FSH, 并改善 Rosenfield 评分,是西医治疗治疗 HA 的首选药物^[16]。

中医学者根据 HA 多毛、痤疮等表现,认为肾阴虚为主要病机,多位学者的研究显示肾阴虚型 PCOS 患者呈现出高水平雄激素,且伴有 HA 的 PCOS 患者与肾阴虚型的临床症状有许多相似之处;PCOS-HA 可能因情志等病因,加上先天肾阴不足,阴虚阳亢,可通过 HPO 轴、卵巢和肾上腺自分泌及旁分泌系统,诱导大量的雄激素合成并释放至局部和/或全身导致 HA^[17]。PCOS 肥胖、卵巢体积增大之象,中医认为痰瘀阻滞,气血不畅,乃肝肾之虚影响脾的健运或肝郁乘脾,使水湿内停,痰湿内生,痰瘀互结,阻塞脉道。因此临床以肾虚痰瘀阻滞为其主要病机^[4-5]。

地黄丸合芎归二陈汤加减方中,熟地黄填精益髓,滋补肾阴,山茱萸补肝益肾涩精,山药补益脾阴固精,牡丹皮清泄虚热,茯苓、泽泻化湿泻浊,柴胡、香附疏肝行气解郁,法半夏、陈皮燥温化痰、行气消滞,川芎活血行气,丹参活血祛瘀、通经止痛、清心除烦,当归补血活血、调经止痛。全方共奏滋阴补肾、疏肝解郁、行气化痰、活血调经之功。

临床学者多以血清 T 代表体内雄激素水平,但有活性的睾酮仅为 1% 游离的睾酮和 15% 与白蛋白结合的睾酮,其他 T 与 SHBG 结合而失活,因此,单纯检测血清 T 不能完全反映 PCOS 患者的雄激素水平。FAI 反映人体内雄激素生物活性较好的临床评价指标,反映了异常的 SHBG 校正后的 T 的测量,是体内游离雄激素的浓度体现,较单纯总睾酮或游离睾酮优越,对 HA 诊断价值较大^[18]。本组资料显示治疗后观察组患者 T, DHT, DHEAS, FAI, LH, PRL 水平均低于对照组, LH/FSH 低于对照组, SHBG, FSH 水平高于对照组;Rosenfield 和多毛评分均低于对照组,提示了地黄汤合芎归二陈汤加减方能有效的调节 PCOS-HA 内分泌、性激素指标,改善 HA 临床症状。

治疗后观察组肾虚血瘀证评分低于对照组,卵巢体积 < 对照组,经有序资料的 χ^2 检验,观察组的临床疗效优于对照组,观察组的月经恢复率、排卵

恢复率和BBT双相率均高于对照组,提示了地黄丸合芎归二陈汤加减可改善中医临床症状,调节月经规律,促进排卵,能有效控制PCOS。

IGF-1与胰岛素相似,有促进细胞增殖、分化、生长、代谢等多种生物学效应,其中IGF-1可调节HPO,IGF-1受体的大量激活,增强雄激素的合成过程中关键酶的激活,也可抑制肝脏合成SHBG,并协同LH促进卵泡膜细胞合成和分泌雄激素,均导致HA^[19]。LP主要作用是调节机体脂肪和质量稳,也可调节HPO调解生殖功能,调控LH对雄激素的分泌,抑制颗粒细胞雄烯二酮芳香化,阻止雄激素向雌激素转化,在PCOS-HA中起着重要作用^[20]。ADP为IR的保护因子,可抑制糖异生,维持血糖正常而不伴胰岛素水平升高,脂联素也可以通过影响胰岛素导致高雄激素血症^[20]。本组资料显示治疗后观察组IGF-1,HOMA-IR和LP水平均低于对照组,APN水平高于对照组,提示了地黄丸合芎归二陈汤加减可调节PCOS-HA患者的IGF-1,LP和ADP因子水平,起到改善HA和IR的双重作用。

综上,以地黄丸合芎归二陈汤加减方治疗肾虚血瘀型PCOS-HA,可改善高雄激素血症的临床症状和血清生化指标,调节内分泌标,促进了PCOS月经和自发排卵的恢复,临床疗效优于西医治疗。但本研究为单中心、研究方案也有待改善,需要今后开展进一步的研究给予证实。

[参考文献]

[1] 邹建平,陈颖,李圣贤,等. 多囊卵巢综合征患者不同雄激素指标与体脂和糖脂代谢的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(9):171-174.

[2] Ji S Y, Liu X M, Li B T, et al. The polycystic ovary syndrome-associated gene yap1 is regulated by gonadotropins and sex steroid hormones in hyperandrogenism-induced oligo-ovulation in mouse[J]. Mol Hum Repro, 2017, 23(10):698-707.

[3] 赵晓苗,李琳,陈晓莉,等. 伴有高雄激素血症的多囊卵巢综合征患者患有II型糖尿病和肥胖的风险升高[J]. 生殖与避孕, 2017, 37(12):969-974.

[4] 尹倩,侯丽辉,刘颖华,等. 补肾化痰方对多囊卵巢综合征患者高雄激素血症影响的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(8):53-55.

[5] 冯晓玲,韩斯斯. 多囊卵巢综合征高雄激素血症中医治疗新进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(8):5-8.

[6] 常久,李晓君. 多囊卵巢综合征中医证型分布特点的现代文献研究[J]. 中国性科学, 2014, 23(3):60-63.

[7] 吴梅艳,李平. 六味地黄丸的药理作用及临床运用综述[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9):1023-1025.

[8] 徐钦臣. 六味地黄丸加味联合腹腔镜治疗多囊卵巢综合征的临床疗效分析[J]. 中医临床研究, 2016, 8(22):93-94.

[9] Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Hum Reprod, 2004, 19(1):41-47.

[10] 国家中医药管理局医政司. 24个专业105个病种中医诊疗方案(试行版)[M]. 北京:国家中医药管理局医政司, 2011:540-546.

[11] 李小平,叶双,林舒,等. 加减滋癸汤对肝肾阴虚型多囊卵巢综合征高雄激素血症的影响[J]. 光明中医, 2011, 26(2):242-244.

[12] 刘新敏,徐信,郑冬雪,等. 加减知柏地黄汤治疗肾阴虚火旺证多囊卵巢综合征高雄激素血症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1):1-4.

[13] Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology [J]. Physiol Res, 2001, 50(5):443-459.

[14] Colak R, Keleştimur F, Unlühizarci K, et al. A comparison between the effects of low dose (1 microg) and standard dose (250 microg) ACTH stimulation tests on adrenal P450c17alpha enzyme activity in women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2002, 147(4):473-477.

[15] Brand J S, Van d T I, Grobbee D E, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(1):189-207.

[16] 华彩红,尹山兰,郝尚辉,等. 祛瘀化痰汤对多囊卵巢综合征患者卵巢多囊样改变、内分泌及代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9):179-183.

[17] 李雨薇,虞莉青,孙洁,等. 多囊卵巢综合征高雄激素血症和胰岛素抵抗的中医认识及诊疗思路[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9):2436-2440.

[18] 林秀峰,吴日然,杜静,等. 游离睾酮指数对诊断多囊卵巢综合征高雄激素血症不孕患者的价值[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2010, 31(3):391-396.

[19] 刘桂英,廖燕飞,冯爱珍. 论多囊卵巢综合征患者高雄激素血症的发生机制[J]. 中国疗养医学, 2014, 23(5):399-401.

[20] 向玉,杨惠林,马英兰,等. 调经助育汤治疗多囊卵巢综合征排卵障碍肾虚血瘀证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22):170-174.

[责任编辑 何希荣]