

补肾调经汤对多囊卵巢综合征不孕症患者的促排卵作用

杜鹃

(开封市中医院, 河南 开封 475000)

[摘要] 目的:探讨补肾调经汤对多囊卵巢综合征不孕(PCOS)促排卵作用及对胰岛素抵抗(IR)和血清瘦素(LP)的影响。方法:将114例患者随机按数字表法分为对照组和观察组各57例。对照组采用炔雌醇环丙孕酮片和枸橼酸氯米芬片治疗。观察组在对照组治疗的基础上加用补肾调经汤。两组疗程均为3个月经周期。观察子宫内膜厚度、子宫内膜类型(A、B、C型)、宫颈黏液评分、排卵数、月经恢复、妊娠;检测胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),瘦素(LP),黄体生成素(LH),血清睾酮(T),雌二醇(E₂)水平和卵泡刺激素(FSH)的水平。结果:治疗后观察组子宫内膜厚度和宫颈黏液评分优于对照组($P < 0.01$),治疗后观察组子宫内膜A型比例多于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组月经恢复、排卵、妊娠患者例数多于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组T和LH水平低于对照组($P < 0.01$);观察组治疗后HOMA-IR和LP低于对照组($P < 0.01$)。结论:结合西医的治疗,补肾调经汤能改善子宫内膜厚度、改善内膜形态,促进月经恢复,促使排卵,提高妊娠,其作用机制可能与调节内分泌和代谢有关。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 补肾调经汤; 促排卵; 胰岛素抵抗; 瘦素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0171-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160171

Effect of Bushen Tiaojing Decoction in Promoting Ovulation Among Polycystic Ovarian Syndrome Barrenness Patients DU Juan (Kaifeng Traditional Chinese Medicine Hospital, Kaifeng 475000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the efficacy of Bushen Tiaojing decoction in promoting ovulation among patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) and its effect on insulin resistance (IR) and serum leptin (LP). **Method:** Totally 114 patients were divided into the control group (57 cases) and the observation group (57 cases) by the random number table. Patients in the control group received ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets and clomiphene citrate. Besides the therapy of the control group therapy, patients in the observation group were also given Bushen Tiaojing decoction. The treatment courses for both groups lasted for 3 menstrual cycles. The endometrial thickness, endometrium types (A, B, C), cervical mucus scores, number of eggs ovulated, menstruation recovery, encyesis were observed. The insulin resistance index (HOMA-IR), leptin (LP), luteinizing hormone (LH), serum testosterone (T), estradiol (E₂) and follicle stimulating hormone (FSH) were detected. **Result:** After the treatment, the endometrial thickness and cervical mucus scores in the observation group were higher than that in the control group ($P < 0.01$). After the treatment, type A endometrium in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The menstruation recovery, number of eggs ovulated, encyesis in the observation group were higher than that in the control group ($P < 0.05$). T, LH, HOMA-IR and LP levels in the observation group were lower than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Combined with the western therapies, Bushen Tiaojing decoction can improve endometrial thickness and endometrial morphology, promote menstruation recovery, induce ovulation and enhance encyesis. Its mechanism may be correlated with the regulation of endocrine and metabolism.

[Key words] polycystic ovarian syndrome; Bushen Tiaojing decoction; promote ovulation; insulin resistance; leptin

[收稿日期] 20150121(121)

[基金项目] 河南省基础与前沿项目(146300411075)

[通讯作者] * 杜鹃,主治医师,从事妇科临床工作, Tel:13781151998, E-mail:2654212640@qq.com

多囊卵巢综合征(PCOS)是由于女性生殖内分泌和代谢功能异常导致的排卵障碍性疾病,临床常表现为月经异常、不孕、高雄激素血症(HA)和胰岛素抵抗(IR)等。其发病年龄高峰在20~30岁,在育龄期女性中发病率为6%~10%,是不孕症的主要原因之一,在无排卵的不孕症患者中约占70%^[1-2]。不孕的原因主要包括不排卵和卵母细胞质量差,其原因多与内分泌和代谢紊乱有关,但确切的发病机制仍然不清。现代医学主要围绕促排卵、调整月经周期、减少高雄激素血症进行治疗,但所用药物往往副作用较大^[3]。

近年来中医学者对PCOS的病机进行了深入地研究,取得了较为一致的认识,即认为本病与肾、肝、脾三脏功能失调有关,痰湿、瘀血等病理产物破坏了肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴间的阴阳平衡有关。肾虚、痰湿、血瘀、肝郁是PCOS发病的主要病机,其中多以肾虚为本^[4]。在治疗上中医药强调整体观念和辨证论治,中药联合西药治疗PCOS已表现出其优越性,系统评价显示中西医结合治疗多囊卵巢综合征疗效优于西医治疗^[4-5]。笔者在临床以补肾为基础,辅以化痰逐瘀之法,对PCOS患者起到了较好的调经、促排卵作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择开封市中医院妇科2012年8月—2014年6月的114例患者作为研究对象,采用随机按数字表法分为对照组和观察组各57例。观察组年龄21~39岁,平均 (29.4 ± 5.3) 岁;不孕年限1~4.8年,平均 (2.1 ± 1.4) 年。对照组年龄22~38岁,平均 (28.6 ± 5.7) 岁;不孕年限1~5年,平均 (2.2 ± 1.5) 年。两组患者一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照2003年鹿特丹PCOS研讨会制定的标准^[6]:无排卵性月经失调;有雄激素过多的临床体征和(或)生化指标;超声检查有多囊性卵巢。

1.2.2 中医诊断标准(肾虚痰瘀证) 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定。月经稀发或闭经,周期紊乱,不孕,腰腿酸软,形体肥胖,胸腹痞满,呕恶多痰,性欲冷淡,少腹疼痛,舌暗淡或有瘀斑,脉沉涩。

1.3 纳入标准 ①符合PCOS诊断;②符合肾虚痰瘀证辨证者;③育龄女性有正常性生活,未避孕1年未孕,或曾有妊娠史而又1年未能再孕;④年龄22~

40岁;⑤子宫、卵巢无器质性病变,输卵管造影证实双侧输卵管通畅;⑥取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①先天性肾上腺皮质增生、柯兴氏综合征、肾上腺肿瘤等导致的高雄激素血症;②近3个月接受激素类药物治疗者;③合并高催乳素血症;④合并心、肝、肾或造血系统等严重疾病者,肿瘤和精神病患者;⑤存在免疫性不孕。

1.5 治疗方法 对照组口服炔雌醇环丙孕酮片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20100003),患者于月经或撤退性出血的第5天起,1片/d,连服21d为1个周期,共3个周期;枸橼酸氯米芬片(西南药业股份有限公司,国药准字H50020039),月经第5天开始服用,50mg,1次/d,共5d,于第5天采用注射用尿促性素(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H10940274)75U,1次/d,肌注。观察组在对照组治疗的基础上加服补肾调经汤,药物组成:淫羊藿10g,补骨脂10g,龟板20g^(先煎),枸杞子15g,香附10g,炒王不留行10g,路路通10g,苍术15g,丹参15g,川贝母12g,生山楂10g,陈皮10g,鬼箭羽10g,甘草6g。1剂/d,常规水煎分2次服用。两组疗程均为3个月经周期。

1.6 观察指标 ①子宫内膜厚度、子宫内膜类型,(采用Gonen等标准^[7],分为A、B、C型)宫颈黏液评分(采用Insler宫颈评分法^[8])、排卵数(HCG第3天阴道B超观察排卵情况)、月经恢复、妊娠。②胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)测量,治疗前后空腹血糖和空腹胰岛素,计算HOMA-IR。③血清性激素,包括黄体生成素(LH),血清睾酮(T),雌二醇(E₂)水平和卵泡刺激素(FSH),于月经第3~5天抽静脉取血,采用化学发光法检测。治疗前后各检测1次。④瘦素(LP)测定,采用酶联免疫吸附剂法测定,治疗前后各检测1次。

1.7 统计学处理 采用SPSS 17.0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,等级资料采用Ridit分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后子宫内膜厚度、子宫内膜类型比较和宫颈黏液评分 治疗后两组子宫内膜厚度增加和宫颈黏液评分增高,观察组提高更为显著($P < 0.01$);治疗后两组A型子宫内膜所占比例较治疗前增多,治疗后观察组A型子宫内膜人数多于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组治疗后月经恢复、排卵、妊娠患者比较 Ridit分析,治疗后观察组月经恢复、排卵、妊娠患

者例数多于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组治疗前后子宫内膜厚度、子宫内膜类型比较和宫颈黏液评分 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

Table 1 Comparison of endometrium thickness, endometrial type and cervical mucus scores in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	时间	子宫内膜厚度 /mm	宫颈黏液评分 /分	子宫内膜类型/例	
				A 型	B + C 型
对照	治疗前	6.04 ± 0.88	5.72 ± 1.05	9	48
	治疗后	8.61 ± 0.95 ²⁾	9.03 ± 1.34 ²⁾	30 ¹⁾	27 ¹⁾
观察	治疗前	5.97 ± 0.92	5.85 ± 1.09	8	49
	治疗后	9.57 ± 1.03 ^{2,4)}	10.75 ± 1.27 ^{2,4)}	50 ^{1,3)}	7 ^{1,3)}

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 两组治疗前后 E₂, T, FSH, LH 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

Table 3 Comparison of E₂, T, FSH, LH in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	时间	T/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	E ₂ / $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$	FSH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	LH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	1.96 ± 0.47	84.4 ± 16.4	4.35 ± 1.13	12.64 ± 1.55
	治疗后	0.89 ± 0.23 ¹⁾	102.5 ± 18.6 ¹⁾	4.53 ± 1.08	8.03 ± 1.01 ¹⁾
观察	治疗前	1.91 ± 0.51	86.4 ± 15.1	4.42 ± 1.16	13.25 ± 1.63
	治疗后	0.65 ± 0.18 ^{1,2)}	105.9 ± 17.3 ¹⁾	4.67 ± 1.19	6.49 ± 1.16 ^{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 4 同)。

2.4 两组治疗前后 HOMA-IR 和 LP 变化情况比较

治疗后两组 HOMA-IR 和 LP 均比治疗前下降,观察组治疗后 HOMA-IR 和 LP 均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组治疗前后 HOMA-IR 和 LP 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

Table 4 Comparison of HOMA-IR and LP changes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 57$)

组别	时间	HOMA-IR	LP
对照	治疗前	2.63 ± 0.47	13.76 ± 2.28
	治疗后	1.44 ± 0.35 ¹⁾	10.48 ± 1.75 ¹⁾
观察	治疗前	2.57 ± 0.45	13.82 ± 2.64
	治疗后	0.85 ± 0.23 ^{1,2)}	8.13 ± 1.66 ^{1,2)}

3 讨论

PCOS 患者存在下丘脑-垂体-卵巢 (HPG) 轴调节功能异常,内分泌和代谢环境紊乱,使卵巢内多数小卵泡形成,但无优势卵泡形成和卵巢正常排卵,造成不孕,这也是临床患者就诊的主要原因之一。临床不孕因生育要求给予克罗米芬片促排卵治疗,其排卵率可达 70% ~ 85%,但由于克罗米芬片的抗雌激素作用,可抑制子宫内膜生长,不利胚胎着床;并可减少宫颈黏液分泌,使其性状黏稠,阻碍精子上行

表 2 两组月经恢复、排卵和妊娠患者比较

Table 2 Comparison of recovery menstruation, ovulation and pregnancy in two groups

组别	月经恢复	排卵	妊娠
对照	35	28	16
观察	52	49	30

2.3 两组治疗前后血清 E₂, T, FSH, LH, 水平比较

治疗后两组血清 T 和 LH 水平均比治疗前下降,治疗后观察组血清 T 和 LH 水平均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后两组血清 E₂ 水平较治疗前上升,治疗后组间比较差异无统计学意义,两组治疗前后血清 FSH 变化无统计学意义,见表 3。

及精卵结合,因此临床存在排卵率高,妊娠率低现象^[9]。

PCOS 与中医学“月经后期”、“不孕”、“闭经”等病证相类似。近年来的研究显示中药能从影响基因及调控因子的表达、纠正内分泌激素紊乱、改善胰岛素抵抗和纠正糖脂代谢紊乱、改善卵巢形态、助孕及改善妊娠结局 5 个方面干预 PCOS,中医临床疗效获得了学者普遍认可^[10]。

补肾调经汤中以淫羊藿、补骨脂补肾助阳,龟板、枸杞子滋补肾阴,香附、王不留行行气通络,路路通活血通络,苍术化痰除湿,川贝母、陈皮燥湿化痰燥湿,丹参活血化痰,鬼箭羽破血通经,生山楂消食化痰,甘草调和诸药。全方共奏补肾调经,行气活血,消痰通络之功。药理资料显示淫羊藿总黄酮可改善 PCOS 大鼠高雄激素血症,调节 LH/FSH 异常,升高 E₂,改善卵巢功能^[11]。丹参对细胞水平的胰岛素抵抗病理状态的进展有一定的阻止作用^[12]。本研究显示,加用补肾调经汤治疗后患者月经恢复、排卵、妊娠例数均多于单纯西药治疗。同时补肾调经汤还能增加子宫内膜厚度、改善内膜形态,改善宫颈黏液性状,这有利于精子穿透,可以一定程度上提

高妊娠率。

胰岛素抵抗(IR)是PCOS所致不孕患者内分泌代谢紊乱的主要特征之一。IR对生殖方面的影响可概括为以下几方面:①阻碍排卵,高胰岛素血症通过胰岛素受体直接作用于卵巢的卵泡颗粒细胞,使卵泡颗粒细胞的增殖和发育发生障碍。②促进雄性激素分泌,与胰岛素因子受体结合,刺激卵巢分泌雄激素;同时,增强垂体促性腺激素释放,干扰HPG轴正常功能,促进卵巢和肾上腺雄激素分泌过多^[13]。③影响子宫内膜发育,胰岛素是人体全身代谢并且协调生殖功能的重要生长因子,对子宫内膜的增殖、分化和蜕膜化起着重要的调节作用,IR可使PCOS患者子宫内膜从增生期向分泌期的转化,进一步影响子宫内膜的容受性,是导致PCOS患者促排卵治疗后受孕率低或受孕后流产率高的原因之一^[14]。瘦素(LP)由脂肪组织分泌的一种肽类激素,具有较多的生物活性。LP可以直接作用于HPG轴,调节促性腺激素释放激素和黄体生成素的分泌。瘦素与胰岛素之间相互影响,瘦素受众多因素如胰岛素调节,但胰岛素也受瘦素调节,影响IR^[15]。

本研究显示补肾调经汤下降IR和LP,能调节PCOS患者代谢紊乱环境,改善患者的胰岛素抵抗状态,能增加患者对促排药物的敏感性,促进卵泡发育成熟,恢复排卵和生育能力。研究还显示补肾调经汤能降低血清T和LH水平,改善了内分泌状态,这也利于PCOS的对HPG轴的恢复。

[参考文献]

[1] Lavazzo C, Vitoratos N. Polycystic ovary syndrome and pregnancy outcome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 282(3): 235-239.

[2] 连方, 田姝, 张翔昱, 等. 二至调经颗粒对多囊卵巢综合征不孕患者卵泡质量的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(2): 114-117.

[3] 王頔, 谈勇. 多囊卵巢综合征的药物治疗研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 1022-1024.

[4] 房其军, 李晓倩, 沈山梅, 等. 多囊卵巢综合征的中西

医治疗进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 282-285.

[5] 张广美, 周璐璐. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征的系统评价[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(7): 1462-1464.

[6] 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.

[7] Gonen Y, Casper R F. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization [J]. J In Vitro Fert Embryo Transf, 1990, 7(3): 146-152.

[8] 张建芝, 赵少敏, 杨欢, 等. 坤泰胶囊联合克罗米芬在PCOS不孕症中促排卵的疗效观察[J]. 河北医药, 2014(23): 3620-3621.

[9] 宋晖, 韩星, 田国华, 等. 坤泰胶囊对多囊卵巢综合征促排卵临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(32): 5194-5196.

[10] 张媛, 施艳秋. 中药干预多囊卵巢综合征机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(5): 243-245.

[11] 徐彩生, 罗莉莉, 曾如辉, 等. 淫羊藿总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠性激素水平的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(2): 147-150.

[12] 刘颖, 陆付耳, 黄光英, 等. 丹参对HepG2细胞胰岛素抵抗状态的影响[J]. 医药导报, 2008, 27(3): 265-267.

[13] 魏静, 王蕊, 罗晓燕, 等. 吡格列酮对多囊卵巢综合征排卵及子宫内膜容受性的影响[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(19): 3603-3605.

[14] 谢铁男, 岳瑛, 扈聪, 等. 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗患者的子宫内膜胰岛素受体底物1的表达[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(2): 277-279.

[15] 黄品秀, 韦继红. 瘦素与多囊卵巢综合征发病机制的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(8): 153-155.

[责任编辑 何希荣]