

百灵调肝汤加减治疗肝郁气滞型多囊卵巢综合征不孕症

王春霞^{*}, 李永伟

(河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:**探讨百灵调肝汤加减治疗多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症肝郁气滞型的疗效以及对血清游离脂肪酸(FFA), C反应蛋白(CRP)和 β -内啡肽(β -EP)水平的影响。**方法:**共选择符合条件的110研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组各55例;对照组采取炔雌醇环丙孕酮片和枸橼酸氯米芬胶囊促排卵治疗;观察组在对照组治疗的基础上采取百灵调肝汤加减内服治疗,1剂/d,常规水煎煮2次,分早晚2次内服;两组患者治疗均4个月经为1周期。比较两组临床症状评分以及子宫内膜厚度和卵巢体积;记录两组6个月经周期(MC)临床妊娠率;检测两组治疗前后血清FFA, CRP和 β -EP水平。**结果:**观察组治疗后中医症状各指标评分均明显低于对照组($P < 0.01$);在6个月经周期内,观察组的临床妊娠率为60%,对照组为36.36%,观察组高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后子宫内膜厚度高于对照组,而卵巢体积低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血清FFA和CRP水平均低于对照组,而 β -EP高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**在对照组治疗的基础上,百灵调肝汤加减治疗PCOS不孕症肝郁气滞型可明显改善患者临床症状,增加子宫内膜厚度同时减少卵巢体积,提高临床妊娠率,其作用机制可能与降低患者血清FFA和CRP以及增加 β -EP水平有关。

[关键词] 百灵调肝汤; 多囊卵巢综合征; 肝郁气滞型; 不孕

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)13-0165-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016130165

Bailing Tiaogan Decoction in Treating Infertilitas Feminis of Liver Qi Stagnation Type Polycystic Ovary Syndrome

WANG Chun-xia^{*}, LI Yong-wei

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Bailing Tiaogan decoction in treating infertilitas feminis of liver Qi stagnation type polycystic ovary syndrome (PCOS), and observe its effects on levels of free fat acid (FFA), C-reactive protein (CRP) and β -endorphin (β -EP) in serum. **Method:** One hundred and ten eligible patients were randomly divided into control group (55 cases) and observation group (55 cases) by random number table. Patients of control group were given with ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets and clomiphene citrate capsules for ovulation induction. The patients in observation group were treated with Bailing Tiaogan decoction (1 dose/day, *bid*) by oral administration based on the observation of control group. The treatment course was four menstrual cycles for both groups. Scores of clinical symptoms, endometrial thickness, and ovarian volume were compared between two groups. Clinical pregnancy rate was recorded within six menstrual cycles (MCs) for both groups. The levels of FFA, CRP and β -EP in serum were detected pre-post treatment in two groups. **Result:** Traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores in treatment group were lower than those in control group after treatment ($P < 0.01$). Within six MCs, the clinical pregnancy rate was 60% in observation group, significantly higher than 36.36% in control group ($P < 0.05$). The endometrial thickness in treatment group was significantly higher than that in control group after treatment, while the ovarian volume was significantly lower than that in control group ($P < 0.01$). The levels of FFA and CRP in serum of observation group were

[收稿日期] 20150914(217)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项课题(2013ZY02035)

[通讯作者] ^{*}王春霞,副主任医师,硕士,从事中医生殖医学的临床工作, Tel:15937174411, E-mail:liyw71@126.com

significantly lower than those of control group after treatment, while β -EP level was significantly higher than that of control group, with statistically significant differences ($P < 0.01$). **Conclusion:** On the basis of control group treatment, Bailing Tiaogan decoction could significantly improve clinical symptoms, increase endometrial thickness, decrease ovarian volume, and increase clinical pregnancy rate in treating infertilitas feminis of liver Qi stagnation type PCOS, and the action mechanism may be related with reducing the FFA and CRP levels and increasing β -EP level in serum.

[**Key words**] Bailing Tiaogan decoction; polycystic ovary syndrome; liver Qi stagnation; infertilitas feminis

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 为女性育龄期最为常见内分泌疾病, 临床主要表现为月经周期紊乱、持续稀发排卵甚或无排卵、卵巢体积增大以及高雄激素血症, 是导致女性无排卵性不孕症的主要因素, 其远期合并症如乳腺癌、子宫内膜癌、心血管疾病、糖尿病以及高血压等^[1]。

近年来, 中医、西医和中西医结合针对 PCOS 的治疗已获得较大进展; 中医主张整体观念和辨证论治, 西医强调通过调节内分泌系统和促排卵来改善 PCOS, 中西医结合对 PCOS 的治疗的优越性已日渐显现^[2]; 本研究经长期临床实践, 进一步优化并开创治疗更好的途径, 以提高疗效为目的; 在常规西医临床治疗的基础上, 针对 PCOS 患者的病证特点, 采取百灵调肝汤加减治疗取得良好疗效。百灵调肝汤是我国近代名中医韩百灵治疗肝郁所致不孕的代表方, 功用疏肝理脾、调经助孕, 本研究笔者进行方药加减, 初步探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共选择符合条件的 110 例, 均为河南省中医院生殖医学科 2013 年 7 月—2014 年 10 月收治的 PCOS 不孕症患者; 随机按数字表法分为观察组和对照组各 55 例。其中对照组年龄 21~38 岁, 平均 (29.57 ± 3.34) 岁; 不孕年限 1.7~5.5 年, 平均 (3.46 ± 0.72) 年; 观察组年龄 22~39 岁, 平均 (30.19 ± 4.22) 岁; 不孕年限 1.9~5.1 年, 平均 (3.52 ± 0.81) 年; 两组患者年龄、病程资料比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 PCOS 诊断标准 参照《妇产科学》^[3] 标准制定。①卵巢呈多囊样改变; ②临床存在持续性偶发排卵和/或无排卵; ③临床和/或生化指标提示存在高雄激素血症, 并排除其他可能导致高雄激素的因素; 同时存在以上 3 项中的 2 项即确诊为 PCOS。

1.2.2 不孕症诊断标准 参照《中华妇产科学》^[4] 进行。婚后未采取避孕措施, 有正常夫妻性生活, 同

居一年以上仍未受孕者。

1.2.3 肝郁气滞证诊断标准 依据《中药新药临床研究指导原则》诊断进行。①主证: 经行先后不定期, 淋漓不畅, 痛经或经闭, 经色暗红或有血块, 经前乳胀; ②次证: 小腹胀痛, 痛无定处; ③舌脉: 苔薄白, 脉弦或涩。确诊需同时具备主证兼次证 2 项者, 结合舌脉。

1.3 纳入标准 ①符合中西医病证诊断者; ②排除其他因素引发的高雄激素血症疾病; ③近 3 个月未采取其他相关药物治疗者; ④年龄 21~40 岁; ⑤疗程期间, 夫妇宜同居, 且性生活正常; ⑥男性生殖功能正常; ⑦所有患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①其他因素引起的不孕者, 如遗传因素等; ②男性生殖功能异常者; ③对本治疗药物过敏者; ④合并心脑血管、肝肾以及内分泌系统等严重疾病以及精神病患者; ⑤有明显严重生殖器官器质性病变者; ⑥疗程期间不配合用药者。

1.5 治疗方法 对照组于月经周期第 5 天给予炔雌醇环丙孕酮片 (拜耳医药保健有限公司广州分公司, 国药准字 J20040104), 1 片/次, 睡前口服, 连续治疗 3 周; 于撤退性出血第 5 天, 继续下一周期治疗, 连续服药 3 个月; 在第 4 个月的月经周期第 5 天开始采取枸橼酸氯米芬胶囊 (上海衡山药业有限公司, 国药准字 H31021107) 促排卵治疗, 50 mg/次, 1 次/d, 连服 5 d, 超声监测排卵, 1 次/隔日, 卵泡直径 ≥ 18 mm 时, 注射人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 6 000 U; 患者在注射后 1~2 d 内进行性生活, 再 B 超复查; 2 周后行尿妊娠试验, 在本月未受孕者, 进行下 1 个月治疗。观察组在对照组治疗的基础上内服百灵调肝汤加减治疗, 方药组成: 柴胡 10 g, 枳实 10 g, 青皮 10 g, 川楝子 9 g, 通草 9 g, 当归 12 g, 白芍 12 g, 川牛膝 15 g, 皂角刺 10 g, 白术 10 g, 茯苓 10 g, 王不留行 10 g, 甘草 9 g; 1 剂/d, 于月经周期第 5 天开始, 水煎煮 2 次, 分早晚内服, 经期停药。两组患者疗程均为 4 个月经周期。

1.6 观察指标 ①两组治疗前后中医症状评分,参照《中药新药临床研究指导原则》中月经不调症状分级量化指标,评价指标包括小腹胀痛、乳房胀痛、痛经、情绪抑郁和善太息 5 个方面,按无、轻度、中度和重度 4 级记分为 0 分,1 分,2 分和 4 分;②记录两组 6 个月经周期(MC)临床妊娠率,均采用 B 超进行检测;③两组治疗前后子宫体部、子宫内膜厚度和卵巢体积检测,采取彩色多普勒超声测定;④两组血清游离脂肪酸(FFA),C 反应蛋白(CRP)和 β -内啡肽(β -EP)水平检测,均采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定,FFA 试剂盒(上海高创化学科技有限公司,批号 CSB-E08769 h);CRP 试剂盒(上

海广锐生物科技有限公司,批号 ER2323); β -EP 试剂盒(上海信帆生物科技有限公司,批号 XF-HUMAN-1057)。

1.7 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料比较,组间比较应用 t 检验,以 χ^2 检验计数资料比较,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医症状评分比较 治疗后两组患者中医症状各指标评分均明显降低($P < 0.01$);观察组治疗后中医症状各指标评分均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组患者中医症状评分比较($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 1 Comparison of TCM symptom scores between two groups($\bar{x} \pm s, n = 55$) 分

组别	时间	小腹胀痛	乳房胀痛	痛经	情绪抑郁	善太息
对照	治疗前	2.98 ± 0.39	2.85 ± 0.30	2.91 ± 0.32	2.85 ± 0.29	2.82 ± 0.29
	治疗后	1.57 ± 0.16 ¹⁾	1.51 ± 0.17 ¹⁾	1.44 ± 0.16 ¹⁾	1.42 ± 0.17 ¹⁾	1.41 ± 0.16 ¹⁾
观察	治疗前	2.95 ± 0.35	2.88 ± 0.32	2.94 ± 0.34	2.90 ± 0.27	2.85 ± 0.32
	治疗后	0.72 ± 0.12 ^{1,2)}	0.71 ± 0.10 ^{1,2)}	0.68 ± 0.08 ^{1,2)}	0.65 ± 0.08 ^{1,2)}	0.63 ± 0.09 ^{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 3,4 同)。

2.2 两组患者临床妊娠结果比较 在 6 个月经周期(MC)内,观察组的临床妊娠率为 60%,对照组为 36.36%,观察组妊娠率高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

下降,而 β -EP 明显升高($P < 0.01$);治疗后观察组血清 FFA 和 CRP 水平均明显低于对照组,而 β -EP 高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 2 两组患者临床妊娠率比较

Table 2 Comparison of clinical pregnancy rate between two groups

组别	MC ₁ /例	MC ₂ /例	MC ₃ /例	MC ₄ /例	MC ₅ /例	MC ₆ /例	妊娠率/%
对照	0	5	7	5	2	1	36.36
观察	4	6	8	8	5	2	60.00 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清 FFA, β -EP 和 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 4 Comparison of FFA, β -EP and CRP levels in serum of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	时间	FFA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	β -EP/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	925.78 ± 98.39	52.67 ± 5.31	3.85 ± 0.49
	治疗后	761.43 ± 78.69 ¹⁾	74.22 ± 7.39 ¹⁾	3.34 ± 0.36 ¹⁾
观察	治疗前	917.52 ± 97.58	53.10 ± 5.49	3.92 ± 0.43
	治疗后	682.49 ± 70.85 ^{1,2)}	87.94 ± 8.85 ^{1,2)}	2.65 ± 0.31 ^{1,2)}

2.3 两组患者子宫内膜厚度和卵巢体积比较 两组治疗后子宫内膜厚度明显增加,而卵巢体积均明显减少($P < 0.01$);治疗后观察组子宫内膜厚度明显高于对照组,而卵巢体积明显低于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

3 讨论

PCOS 病因病机较为复杂,现代医学认为该病是遗传因素、胎儿宫内因素以及生后环境相互影响的结果;PCOS 是青春期女性月经周期紊乱以及导致无排卵性不孕的主要原因,当前国内外仍无十分有效的治疗药物和方案^[5]。西医目前治疗该病常采取改善胰岛素抵抗、抗雄激素以及促排卵等联合治疗^[6]。本研究中笔者给予对照组患者炔雌醇环丙孕酮片和枸橼酸氯米芬胶囊促排卵治疗,研究结果与文献报道一致。

表 3 两组患者子宫内膜厚度和卵巢体积比较($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 3 Comparison of endometrial thickness and ovarian volume between two groups($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	时间	子宫内膜/mm	卵巢体积/ cm^3
对照	治疗前	6.21 ± 0.65	12.07 ± 2.01
	治疗后	7.85 ± 0.77 ¹⁾	7.15 ± 0.62 ¹⁾
观察	治疗前	6.16 ± 0.58	11.89 ± 1.90
	治疗后	9.77 ± 1.27 ^{1,2)}	6.02 ± 0.59 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后血清 FFA, β -EP 和 CRP 水平比较 两组患者治疗后血清 FFA 和 CRP 水平均

PCOS 中医范畴属月经后期、崩漏、闭经、不孕等;其病因病机涉及肾虚、肝郁、痰湿等;一般认为,

肝主疏泄,从而气机通畅,气血和调,冲任互养,月经按时来潮,胎孕可成;情志不舒,肝气郁结则气血失调,冲任相资失调,最后引起不孕。此外,女子属阴,女子以肝之先天,以血为用;肝藏血功能正常,则冲任调达,胎孕易成;而女子常气有余而血不足,肝血不足则冲任血少,导致不易摄精成孕。故肝的疏泄和藏血功能均对女子的冲任及排卵功能发挥了重要调节作用。《景岳全书·妇人规·子嗣》记载:“产育由于气血,气血由于情怀,情怀不畅,则冲任不充,冲任不充则胎孕不受。”因此,肝郁气滞是该病的常见病机;故中医治疗 PCOS 以疏肝解郁为主,兼见活血养血、理脾等辅助治疗。

百灵调肝汤是著名医家韩百灵治疗肝郁所致不孕症的代表方剂,笔者依据长期临床实践并结合 PCOS 不孕症肝郁气滞型的具体病机特点,采取百灵调肝汤加减治疗取得良好效果;方中柴胡升阳解郁,枳实下气破结,两药合用升降调气;川楝子归肝经,可行气止痛,与青皮合用疏肝理气、通行血运;通草、王不留行活血以通肝经之滞;白芍入肝经,可养血调经、平肝止痛,又可柔肝止痛和泻肝之余;当归芳香可行气,味甘可缓急,补血活血、调经止痛,寓意补中有动、动中有补,与白芍合用养血养肝;川牛膝补肝肾,活血通经,引血下行;皂刺开闭通气、除乳胀;川牛膝与皂刺合用可活血通经以行少腹瘀血;白术、茯苓健脾胃以资气血生化之源;甘草缓肝之急和调和诸药;全方合用,共奏疏肝理脾、调经助孕之功。本组研究结果显示,在常规西医治疗的基础上采取百灵调肝汤加减治疗可明显改善患者性激素水平和中医临床证候积分,增加子宫内膜厚度同时减少卵巢体积;治疗后分析效果,研究发现百灵调肝汤加减可明显提高排卵率和妊娠率,提示在常规西医治疗的基础上给予百灵调肝汤加减治疗 PCOS 不孕症肝郁气滞型疗效良好。

近年研究发现,FFA,CRP 参与了 PCOS 的发病及其病情发展过程。高浓度的 FFA 可通过经典葡萄糖-脂肪酸循环途径减持胰岛素的作用,同时抑制糖酵解对 6-磷酸葡萄糖的摄取,从而引起胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗是 PCOS 导致不孕的重要病理生理变化^[7]。CRP 为多功能蛋白,可激活核转录因子- κ B 等多种信号传导途径,调节正常酪氨酸磷酸化,导致胰岛素抵抗,从而介导 PCOS 引起的不孕症^[8]。本研究显示,在常规西医治疗的基础上给予百灵调肝汤加减,患者血清 FFA 和 CRP 水平比对照组明显

降低,表明百灵调肝汤加减治疗 PCOS 不孕症肝郁气滞型可通过降低患者血清 FFA 和 CRP 水平,改善胰岛素抵抗间接对不孕症发挥治疗作用。

β -EP 作为人体内阿片肽的一种,参与调控促性腺激素的分泌;研究证实,在女性生殖内分泌调节过程中, β -EP 通过与下丘脑-垂体-卵巢轴间的相互作用参与上述过程^[9], β -EP 对卵细胞成熟、胚胎发育以及提高卵细胞质量等方面均发挥了重要作用^[10]。本研究显示,百灵调肝汤加减治疗患者血清 β -EP 水平高于对照组,比较差异有统计学意义。

然而,PCOS 的异质性高以及患者的体质不同等均要求治疗过程中应制定具体切实可行的研究方案,这种的临床研究应是大样本、多中心的研究。

[参考文献]

- [1] 崔琳琳,陈子江. 多囊卵巢综合征的临床分型及意义[J]. 中华妇产科杂志,2010,45(8):623-625.
- [2] 王顿,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.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:315-316.
- [4] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:590-591.
- [5] Livadas S, Chaskou S, Kandarakis A A, et al. Anxiety is associated with hormonal and metabolic profile in women with polycystic ovarian syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011,75(5):698-703.
- [6] Moran L J, Cameron J D, Strauss B J, et al. Vascular function in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2011,25(5):142-146.
- [7] 李昕,李希,黄海艳,等. 多囊卵巢综合征患者血清脂肪细胞因子与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中医杂志,2009,89(37):2607-2610.
- [8] 张婷,郭建友. 地骨皮煎煮液对多囊卵巢大鼠胰岛素信号传导途径中 PI3K/PKB 分子表达的影响[J]. 中国中药杂志,2015,40(10):2004-2008.
- [9] 李崖雪,黄晓媛,刘潇,等. 头皮针刺对三叉神经痛模型大鼠血浆中 P 物质及 β -内啡肽含量的影响[J]. 山东中医杂志,2011,30(3):189-190.
- [10] Lian F, Chen C, Xiang S. Improvement of the oocyte quality with electroacupuncture in infertility patients of kidney deficiency pattern[J]. Chin Acupunct Moxib, 2015,35(2):109-113.

[责任编辑 何希荣]