

桂枝茯苓丸联合黄连素对多囊卵巢综合征 伴胰岛素抵抗患者的影响

陶柳^{1*}, 虞安写², 刘茂艳³

(1. 贵州航天医院, 贵州 遵义 563003; 2. 贵阳医学院公共卫生学院, 贵阳 550004;
3. 解放军后勤工程学院政教室, 重庆 401331)

[摘要] 目的:观察桂枝茯苓丸联合黄连素对多囊卵巢综合征(PCOS)伴胰岛素抵抗患者的影响。方法:112例PCOS患者随机分为观察组(桂枝茯苓丸联合黄连素)和对照组(达英-35联合二甲双胍),各56例,比较两组患者治疗前后糖代谢、血脂水平、性激素水平的变化,观察临床表现和排卵及妊娠情况。结果:治疗后两组空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显下降($P < 0.05$)。两组空腹血糖(FPG),FINS,HOMA-IR无差异性。观察组患者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平明显下降。两组的高密度脂蛋白(HDL-C)上升明显,尤其观察组 HDL-C [$(1.91 \pm 0.29) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$]改善程度较对照组 [$(1.63 \pm 0.28) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$]明显($P < 0.05$)。两组患者雄激素(T)、黄体生成素(LH)、LH/卵泡刺激素(FSH)明显下降,FSH,雌二醇(E_2)水平明显上升($P < 0.05$ 或 0.01)。观察组 LH,LH/FSH, E_2 改善程度较对照组明显($P < 0.05$),且观察组月经稀发、痤疮、卵巢体积增大改善的程度较对照组明显($P < 0.05$),排卵率明显高于对照组。结论:桂枝茯苓丸联合黄连素治疗PCOS合胰岛素抵抗的患者,能通过不同途径改变空腹胰岛素和雄激素水平,改善胰岛素敏感度,恢复月经周期,提高妊娠率。

[关键词] 多囊卵巢综合征;桂枝茯苓丸;黄连素;胰岛素;血脂;性激素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0320-04

[doi] 10.11653/syfy2013150320

[收稿日期] 20130128(003)

[通讯作者] *陶柳,副主任医师,从事妇科工作,Tel:18608520078,E-mail:tliuzy@163.com

[参考文献]

- [1] 靳玉红. 病毒性心肌炎患儿血清 IL-10, MIF 及 TNF- α 的表达水平及临床意义[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(1):85.
- [2] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 病毒性心肌炎诊断标准(修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(2):75.
- [3] 杨凡, 高娣, 胡秀芬. 二磷酸果糖联合复方丹参注射液治疗小儿病毒性心肌炎 30 例[J]. 医药导报, 2006, 25(8):801.
- [4] 朱冰. 病毒性心肌炎患儿血清 IL-6, IL-8 和 TNF- α 水平变化动态研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(2):163.
- [5] 胡波, 许钰, 洪国强, 等. 病毒性心肌炎肿瘤坏死因子、白介素-2 及白介素-18 的检测及其意义[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(5):363.
- [6] 马素丽, 张蕾, 李晓玲. 急性病毒性心肌炎患儿血清

- MIF、TNF- α 、IFN- γ 探讨[J]. 中华全科医学, 2009, 7(9):927.
- [7] 赵明德. 黄芪注射液合复方丹参注射液治疗病毒性心肌炎 80 例疗效观察[J]. 新中医, 2001, 33(5):28.
- [8] 郑培永, 秦志丰, 魏晓益. 心饮对病毒性心肌炎小鼠 SOD 及 MDA 活性的影响[J]. 天津中医药, 2004, 21(3):185.
- [9] 张雪梅. 生脉注射液与丹参注射液治疗病毒性心肌炎 40 例[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(2):126.
- [10] 金春明. 丹参注射液联合厄贝沙坦氢氯噻嗪对难治性高血压的降压及保肾作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14):272.
- [11] 方清. 参脉注射液对急性病毒性心肌炎患儿血清中 MIF 和 TNF- α 的影响及意义[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(5):31.

[责任编辑 邹晓翠]

Influence of Guizhi Fuling Pill Combined with Berberine on Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance

TAO Liu^{1*}, TUO An-xie², LIU Mao-yan³

(1. Guizhou Spaceflight Hospital, Zhunyi 563003, China;

2. School of Public Health of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China;

3. Logistic Engineering University, Chongqing 401331, China)

[Abstract] Objective: To observe influence of Guizhi Fuling pill combined with berberine on polycystic ovary syndrome (PCOS) with insulin resistance patients. **Method:** One hundred and twelve cases with PCOS were randomly divided into observation group (Guizhi Fuling pill combined with berberine) and control group (diane-35 combined with metformin), glucose metabolism, lipid levels, sex hormone levels, clinical manifestations and ovulation and pregnancy were observed before and after treatment. **Result:** After the treatment, the level of fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was decreased significantly ($P < 0.05$). Fasting plasma glucose (FPG), FINS, HOMA-IR between two groups had no difference ($P > 0.05$). The level of total cholesterol (TC), triglycerides cholesterol (TG) in observe group were significantly decreased ($P > 0.05$). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in two groups increased significantly, especially degree of HDL-C in observation group was better than that in control group significantly ($P < 0.05$). Luteinizing hormone (LH), LH/FSH, estriol (E_2) in two groups decreased significantly and follicle-stimulating hormone (FSH), E_2 increased significantly ($P < 0.05$ or 0.01). especially The improvement degree of LH, LH/FSH, E_2 , oligomenorrhea, acne, ovarian volume in observation group was better than those in control group ($P < 0.05$). Ovulation was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Guizhi Fuling pill combined with berberine can decrease insulin resistance, changing the fasting insulin and androgen levels in different ways, improving insulin sensitivity, restoring menstrual cycle, improving the pregnancy rate.

[Key words] polycystic ovary syndrome; Guizhi Fuling pill; berberine; insulin; blood lipid; sex hormone

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期妇女常见的妇科内分泌疾病,持续性无排卵、雄激素过多和胰岛素抵抗是其重要特征,表现为月经失调、不孕、多毛、痤疮、肥胖等^[1]。本文采用桂枝茯苓丸联合黄连素进行治疗,探讨其对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年1月-2012年1月在贵阳航天医院接受治疗的PCOS患者112例,均符合2003年鹿特丹会议诊断标准^[2],临床表现为月经稀发、肥胖、痤疮、多毛、不孕等。将112例患者以随机数字表法分为观察组和对照组,每组各56例。观察组年龄24~41岁,平均(33.5±3.4)岁;不孕年限2~11年,平均(5.44±1.47)年;平均体重(76.38±9.21)kg。对照组年龄24~39岁,平均(33.2±4.2)岁;不孕年限2~11年,平均(5.47±

1.55)年;平均体重(76.72±8.71)kg。均排除内分泌相关疾病,且近3个月来未用过激素类药物。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义。其中胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)入选标准:空腹血糖(FPG, mmol·L⁻¹)×空腹胰岛素(FIN, mU·L⁻¹)/22.5 > 0.468^[3]。

1.2 治疗方法 对照组给予达英-35,每日1片,从月经来潮第5天开始服用,二甲双胍(250 mg·片⁻¹),每日2次,每次2片,餐中服用。观察组给予口服桂枝茯苓丸(江苏连云港康缘制药有限公司,批号410212216),0.5 g/粒,3粒/次,3次/d,口服。黄连素(青岛黄海制药有限责任公司,批号021111)400 mg/次,3次/d,口服。两组均联用3个月。

1.3 检测指标 疗程结束后,于月经周期第3天空腹抽取静脉血,测定空腹血糖(FPG)、胰岛素(FINS)、血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高

密度脂蛋白(HDL-C)]水平的变化,性激素变化情况[包括雄激素(T)、黄体生成素(LH)、LH/卵泡刺激素(FSH)明显下降,FSH,雌二醇(E₂)]。停药3个月后观察对月经周期、多毛、痤疮的影响。同时指导患者围排卵期性生活,并监测有无排卵及妊娠。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。计量资料数据 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2

检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 FPG, FINS, HOMA-IR 变化 治疗前两组患者 FPG, FINS, HOMA-IR 比较差异无统计学意义。治疗后,两组患者 FPG 水平变化不明显, FINS, HOMA-IR 明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组 FPG, FINS, HOMA-IR 比较差异无统计学意义。

表 1 两组糖代谢变化比较($\bar{x} \pm s, n = 56$)

组别	FPG/mmol·L ⁻¹		FINS/mU·L ⁻¹		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	4.87 ± 0.31	4.77 ± 0.19	12.7 ± 2.98	9.12 ± 3.19 ²⁾	2.79 ± 0.96	1.98 ± 0.38 ¹⁾
观察	4.81 ± 0.27	4.72 ± 0.23	12.1 ± 3.54	8.21 ± 2.47 ²⁾	2.61 ± 0.81	1.79 ± 0.49 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2~4 同)。

2.2 血脂指标的变化比较 治疗前两组患者 TC, TG, HDL-C 比较差异无统计学意义。治疗后,观察组患者 TC, TG 水平明显下降。两组的 HDL-C 上升明显,尤其观察组 HDL-C 改善程度较对照组明显,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

组 LH, LH/FSH, E₂ 改善程度较对照组明显,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 性激素变化情况 治疗前两组患者 T, LH, FSH, LH/FSH, E₂ 比较差异无统计学意义。治疗后,两组患者 T, LH, LH/FSH 比值明显下降,FSH, E₂ 水平明显上升($P < 0.05$ 或 0.01)。治疗后观察

2.4 临床表现及卵巢变化 治疗前两组患者的月经稀发、痤疮、多毛及卵巢体积增大等临床表现差异无统计学意义。治疗后,两组上述临床表现明显减少($P < 0.05$ 或 0.01),且观察组月经稀发、痤疮、卵巢体积增大改善的程度较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组血脂指标的变化比较($\bar{x} \pm s, n = 56$)

组别	TG		TC		HDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	4.85 ± 0.59	4.79 ± 0.63	1.49 ± 0.53	1.41 ± 0.49	1.41 ± 0.31	1.63 ± 0.28 ¹⁾
观察	4.87 ± 0.47	4.59 ± 0.52 ¹⁾	1.43 ± 0.38	1.29 ± 0.46 ¹⁾	1.38 ± 0.25	1.91 ± 0.29 ^{1,3)}

mmol·L⁻¹

表 3 性激素变化情况比较($\bar{x} \pm s, n = 56$)

组别	T/ng·dl ⁻¹		LH/mU·L ⁻¹		FSH/mU·L ⁻¹		LH/FSH		E ₂ /ng·L ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64.57 ± 10.29	54.13 ± 8.93 ²⁾	12.87 ± 2.61	10.21 ± 1.58 ¹⁾	5.23 ± 1.62	5.71 ± 0.88 ¹⁾	2.49 ± 0.81	1.82 ± 0.53 ²⁾	45.11 ± 6.93	53.24 ± 6.63 ²⁾
观察	63.29 ± 11.42	53.27 ± 9.27 ²⁾	12.13 ± 2.87	9.46 ± 1.85 ^{2,3)}	5.12 ± 1.49	5.67 ± 0.93 ¹⁾	2.39 ± 0.57	1.69 ± 0.48 ^{2,3)}	45.29 ± 7.32	57.39 ± 7.91 ^{2,3)}

表 4 两组临床表现及卵巢变化比较($n = 56$)

组别	时间	月经稀发	痤疮	多毛	卵巢体积增大
对照	治疗前	53(94.64)	28(50.00)	44(78.57)	16(28.57)
	治疗后	14(25.00) ²⁾	11(19.64) ²⁾	14(25.00) ²⁾	9(16.07) ²⁾
观察	治疗前	54(96.43)	27(48.21)	46(82.14)	15(26.79)
	治疗后	7(12.50) ^{2,3)}	5(8.93) ^{2,3)}	11(19.64) ²⁾	4(7.14) ^{2,3)}

例(%)

2.5 排卵、宫内妊娠、流产比较 治疗后观察组排卵率明显高于对照组,比较差异有统计学意义

($P < 0.05$),妊娠率和流产率比较差异无统计学意义。见表 5。

表5 排卵、宫内妊娠、流产比较(n=56) 例(%)

组别	排卵	妊娠	流产
对照	48(85.71)	45(80.35)	2(3.57)
观察	51(91.07) ¹⁾	47(82.93)	2(3.57)

注:与对照组比较¹⁾P<0.05。

3 讨论

PCOS患者多以双侧卵巢多囊性改变、高胰岛素血症、高雄激素血症为特征^[4]。高胰岛素血症可以促使卵巢雄激素的合成,产生高雄激素血症,高雄激素血症患者易发生肥胖,导致月经紊乱、不孕、多毛、肥胖等生殖内分泌物的临床表现^[5],还可引起糖、脂肪等代谢异常。

高浓度的睾酮能降低胰岛素介导的葡萄糖的转运和肌糖原的合成,刺激胰岛β细胞释放胰岛素,同时肝脏胰岛素清除率降低,外周组织的胰岛素受体数目减少。另外,肥胖患者脂肪堆积,胰腺代偿性分泌胰岛素,形成高胰岛素血症和胰岛素抵抗。高浓度的胰岛素通过自身受体增强卵巢雄激素合成,促进垂体LH释放,对FSH分泌呈负反馈,加强并维持高黄体生成素作用,间接介导卵巢雄激素分泌,卵子的形成和相应的激素生成产生障碍^[6],使其不能形成优势卵泡,导致无排卵。同时雄激素在外周转化为雌酮,经性腺轴的反馈调节升高LH/FSH比值,睾酮水平增高,加重高雄激素体征如多毛和痤疮等。过高雄激素还可刺激卵巢内早期卵泡的生长,增加窦前卵泡及窦卵泡的数量,造成卵巢多囊样改变,并进一步加剧IR,引起恶性循环。本研究结果表明,PCOS患者的空腹胰岛素水平明显较高,并伴有睾酮的异常升高,因此降低雄激素及高胰岛素血症已经成为治疗PCOS的关键。

桂枝茯苓丸出自《金匱要略》,由桂枝、茯苓、丹皮、桃仁、芍药组成,有温经通络、缓消痼块之功^[7]。桂枝、茯苓为温化寒湿以竭痰源,配赤芍、丹皮、桃仁等调理阴阳又活血通络消癥。桂枝能较好的减轻胰岛素抵抗^[8]。现代药理研究证实,活血化癥药物能较好的协调微循环,扩张血管并改善血流动力学,抑制血小板聚集,改善病灶周围血氧供应而诱发排卵^[9]。黄连素(小檗碱)为毛茛科黄连根茎中提取的异喹啉类生物碱。研究表明,黄连素能提高胰岛素生物活性和胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,降低

血清睾酮水平,改善血脂代谢异常^[10]。本研究提示,PCOS患者存在者明显的胰岛素拮抗和性激素水平失调,包括高胰岛素血症、胰岛素抵抗、血脂异常、T、LH、LH/FSH的升高和E₂的降低,桂枝茯苓丸联合黄连素治疗PCOS,能够降低PCOS患者降低血脂TG、TC水平,升高HDL-C水平,改善糖代谢。降低空腹胰岛素,增加胰岛素生物活性和增加胰岛素敏感性,从而降低胰岛素抵抗指数,改善临床症状和部分体征,月经周期和排卵能恢复良好,并进一步提高妊娠率。

综上所述,桂枝茯苓丸联合黄连素治疗PCOS合胰岛素抵抗的患者,能通过不同途径改变空腹胰岛素和雄激素水平,改善胰岛素敏感度,恢复月经周期,提高妊娠率,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 潘丽贞,王英,何姗. 中西医结合治疗难治性多囊卵巢综合征性不孕101例临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(1):40.
- [2] 杨丽霞. 达英-35联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者血清胰岛素与性激素的影响[J]. 中国实用医刊,2012,39(9):116.
- [3] 季银芬,石一复. 多囊卵巢综合征的现状与研究进展[J]. 国外医学:妇幼保健分册,2005,16(3):175.
- [4] 李翌,华苓. 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的新进展[J]. 国际妇产科杂志,2011,38(4):358.
- [5] 韦丛丽. 中药复方联合达英-35对多囊卵巢综合征患者性激素水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(5):238.
- [6] 苑雅莹. 多囊卵巢综合征限病理机制的研究进展与治疗[J]. 国外医学:妇产科分册,2000,19:217.
- [7] 朱卫忠. 桂枝茯苓丸在妇科临床上的应用[J]. 浙江中医杂志,2009,44(6):454.
- [8] 蔡丽红. 桂枝茯苓胶囊加黄连素临床治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 河南外科学杂志,2012,18(2):60.
- [9] 王悦. 桂枝茯苓丸加味治疗多囊卵巢综合征临床观察[J]. 山东医药,2006,46(1):70.
- [10] 鲁彩霞,侯雨辉,祁冰,等. 黄连素治疗多囊卵巢综合征30例[J]. 中医研究,2012,25(6):44.

[责任编辑 邹晓翠]