

灵术颗粒对多囊卵巢综合征患者 内分泌及脂代谢的影响

黎小斌^{*} 翟家乐² 李丽芸¹ 胡向丹¹

(1. 广东省中医院妇科, 广州市大德路 111 号, 510120; 2. 广东省中医院珠海分院)

基金项目: 广东省中医药强省规划名医工作室建设项目(粤财社[2006]185号); 广东省中医院科学技术

专项名医工作室项目(2007-E189) * 通讯作者: hlixiaobin@126.com, (020)80887233转33628

[摘要] 目的 观察灵术颗粒治疗多囊卵巢综合征(PCOS)患者的临床疗效,探讨灵术颗粒对PCOS患者月经周期、内分泌及脂代谢的影响。方法 将符合纳入标准的患者62例采用随机数字表法分为两组各31例,试验组选用灵术颗粒治疗,对照组选用二甲双胍治疗,两组用药时间均为3个月经周期,比较用药前后体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、空腹血糖(FBS)、空腹胰岛素(FIN)、胰岛素敏感指数(ISI)、血脂及性激素的变化以及基础体温(BBT)双相周期率的情况,并进行中医证候评分。结果 灵术颗粒对性激素、脂代谢[除低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)外]影响均优于二甲双胍,差异有统计学意义($P < 0.05$)。灵术颗粒比二甲双胍能更好地降低肥胖型PCOS患者的BMI及WHR($P < 0.05$),两组患者降低胰岛素抵抗疗效相仿($P > 0.05$)。灵术颗粒治疗期间获得BBT双相周期率优于二甲双胍($P < 0.05$)。结论 灵术颗粒可调整PCOS患者性激素水平,改善胰岛素抵抗,降低肥胖患者BMI及WHR,改善脂代谢异常,获得更多BBT双相周期,降低中医证候评分,且疗效优于二甲双胍。

[关键词] 灵术颗粒;二甲双胍;多囊卵巢综合征;脂代谢;性激素;胰岛素抵抗

Influence of Lingzhu Granules on Endocrine and Lipid Metabolism of Polycystic Ovary Syndrome Patients

LI Xiaobin¹, ZHAI Jiale², LI Liyun¹, HU Xiangdan¹

(1. Guangdong Provincial Hospital of TCM, Guangzhou 510120; 2. Zhuhai Branch of Guangdong Provincial Hospital of TCM)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Lingzhu Granules (Granule of *Herba epimedii* and *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*) on the menstrual cycle, endocrine and lipid metabolism of the patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** With the random controlled method, the 62 PCOS patients enrolled were equally divided into two groups, the experimental group was treated with Lingzhu Granules and the control group with Metformin. Both groups were treated for three menstrual cycles. The changes in body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone (T), estradiol (E₂), fasting blood sugar (FBS), fasting insulin (FINs), insulin sensitive index (ISI), blood lipid, and biphasic basal body temperature (BBT) periodicity were observed. **Results** The effect of Lingzhu Granules on the sex hormone and lipid metabolism (except for LDL-C and TG) was better than that of Metformin with significant difference ($P < 0.05$). Lingzhu Granules could decrease the BMI and WHR of PCOS patients, better than Metformin ($P < 0.05$). The lowering of insulin resistance in both groups was similar in effect ($P > 0.05$). A better biphasic BBT period was achieved in the Lingzhu Granules group during treatment, superior to that in the Metformin group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lingzhu Granules is effective in adjusting sex hormone, lowering BMI and WHR of the obese patients, improving abnormal lipid metabolism, acquiring more biphasic BBT period, and lowering the TCM syndrome scores of PCOS patients, with a better effect than Metformin.

Key Words Lingzhu Granules (Granule of *Herba epimedii* and *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*); metformin; polycystic ovary syndrome (PCOS); lipid metabolism; sex hormone; insulin resistance

多囊卵巢综合征(PCOS)是妇科内分泌临床常见病及疑难病,其发病率为5%~10%,临床表现主要为月经失调、多毛、肥胖及不育。PCOS的病理生理变化范围广泛,涉及神经内分泌代谢系统和卵巢

的局部调控因素,造成某个调节机制的异常而出现反馈失常和连锁反应。由于发病的多因性,目前尚无统一合理的治疗方案。目前研究资料显示,PCOS与糖尿病、心血管、子宫内膜癌之间存在着肯定的联

系,对其发病机制中的胰岛素抵抗及代谢紊乱成为近年来研究的重点。PCOS的高胰岛素可改变脂蛋白及胆固醇的代谢而产生高脂血症,导致动脉粥样硬化引起心血管疾病的发生。

1 临床资料

1.1 诊断标准

PCOS诊断标准采用国际基本统一的 2003 年鹿特丹会议诊断标准^[1]:① 排卵稀发和/或无排卵;② 高雄激素的临床表现和/或生化检查证据;③ 多囊卵巢(一侧或双侧卵巢)有 12 个以上直径为 2~9 mm 的卵泡,和/或卵巢体积>10 ml;以上任意 2 项,除先天肾上腺增生症、雄激素分泌肿瘤、库欣综合征等可诊断。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]中关于月经不调的中医证候诊断属于肾虚夹痰湿证或肾虚夹血瘀证者。

1.2 纳入标准

① 符合西医诊断标准,中医辨证标准者。② 知情并同意接受治疗者。③ 年龄 18~35 岁。④ 3 个月内未使用任何激素类药物者。

1.3 排除标准

① 治疗期间合并使用促排卵药物者。② 合并有心脑血管、肝肾和造血系统等严重原发性疾病以及精神病患者。③ 合并有恶性肿瘤、肾上腺疾病或其他疾病导致脏器功能衰竭者。④ 不能配合治疗者。

1.4 样本估算

应用 PEMS 3.1 统计软件包进行计算。采用双侧检验估算, $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$, $\text{power}=90\%$,输入第一样本均数为 10.6,标准差为 2.1,第二样本均数为 10.5,标准差为 2.0,输出每组样本含量为 26 例,考虑到试验过程中可能出现部分病例脱落或失访,以 20% 的脱落率计算,共需病例 62 例。

1.5 一般资料

选择 2007 年 8 月~2009 年 1 月在广东省中医院妇科门诊就诊患者,将符合纳入标准的患者随机分为治疗组和对照组各 31 例。应用 PEMS 3.1 统计软件包生成随机数字表,制成 1~62 号的随机卡,以文件的形式一式两份保存随机数字表,并说明、记录随机数字的产生方法、过程、组别设置及分组结果,以备必要时查对。按照病例纳入时间先后顺序对应随机号,根据随机卡的情况实施治疗或观察。治疗组平均年龄(25.52±4.50)岁;平均病程(40.15±9.29)个月;肥胖者 21 例,体重指数(BMI)体重/身高²≥

25];脂代谢异常 23 例;胰岛素抵抗(IR)21 例,胰岛素敏感指数(ISI)<0.021;对照组平均年龄(26.00±4.19)岁;平均病程(44.60±9.29)个月;肥胖者 19 例;脂代谢异常 21 例;IR 19 例。经比较两组患者年龄、病程、合并症等一般资料无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组于月经或黄体酮撤退性出血后连续服用灵术颗粒,每次 1 袋,每日 3 次,月经期不停药,如月经未按时来潮(超过 45 天),则予以黄体酮撤血 1 次。治疗 3 个月为 1 个疗程。对照组于月经或撤退性出血后连续服用二甲双胍,每次 500 mg,每日 3 次,月经期不停药,如月经未按时来潮(超过 45 天),则予以黄体酮撤血 1 次。治疗 3 个月为 1 个疗程。

二甲双胍由中美上海施贵宝制药有限公司生产,500 mg 片,批号: H20023371。灵术颗粒(组成:淫羊藿 9 g,仙茅 9 g,白术 15 g,当归 9 g,法半夏 9 g,胆南星 9 g 等)为院内制剂,6 g 袋,批号: Z03020211。

对两组患者尤其是肥胖患者治疗期间均进行减肥、调整生活方式的指导,如控制饮食、进行体育锻炼等。

2.2 观察指标和方法

① 治疗前后行安全性检查。② 治疗前后测量 BMI、腰臀比(WHR)。③ 用药前及用药后末次月经周期(或撤血)第 3~4 天清晨 8~9 时空腹采外周静脉血,检测血脂,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A(Apo A)、载脂蛋白 B(Apo B),采用浙江东鸿生物工程有限公司试剂盒;性激素,包括卵泡刺激激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)及雌二醇(E₂),采用美国强生公司配套药盒化学发光免疫法测定;空腹胰岛素(FIN)采用德国拜耳公司药盒化学发光法测定;空腹血糖(FBS)采用葡萄糖氧化酶法测定。④ 治疗前末次月经来潮第 1 天开始测基础体温(BBT),连续 3 个月至疗程结束。⑤ 计算 LH/FSH、FIN/ISI。⑥ 治疗前后均进行中医证候评分,参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]关于中药治疗女性月经失调辨证属肾虚夹痰湿型及肾虚夹血瘀型的主要证候自行制定证候评分表(略)。

2.3 统计学方法

用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据处理。计量

资料先进行正态性检验和方差齐性检验,满足要求者两样本均数比较用 t 检验,未满足要求者两样本均数比较用 wilcoxon秩和检验

3 结果

3.1 失访或中途退出病例

观察期间两组患者均能按计划完成 1个疗程的治疗观察,未出现失访或中途退出病例

3.2 两组患者治疗前后性激素水平比较

表 1示,两组患者 E_2 及 FSH水平治疗前后差异无统计学意义 ($P> 0.05$);两组治疗前后比较, LH T LH/FSH值均显著下降 ($P< 0.01$), LH LH/FSH T治疗前后下降幅度比较,治疗组大于对照组,差异有统计学意义 ($P< 0.01$)

3.3 两组患者存在高胰岛素及 IR患者治疗前后 FBS FIN ISI BMI及 WHR水平比较

对存在高胰岛素及 IR患者进行检测,表 2示,治疗前后两组 FBS比较差异无统计学意义 ($P> 0.05$);治疗前后两组 FIN ISI比较差异有统计学意义 ($P< 0.05$);治疗组 FBS FIN 及 ISI治疗后平均降幅与对照组比较差异无统计学意义 ($P> 0.05$). 两组治疗前后 BMI及 WHR比较,差异有统计学意义 ($P< 0.05$);两组 BMI及 WHR下降幅度比较,治疗组优于对照组,差异有统计学意义 ($P< 0.05$).

3.4 两组患者脂代谢异常患者治疗前后血脂水平比较

对脂代谢异常患者进行检测,表 3示,两组 TG TG LDH-C ApoB及 ApoA/ApoB治疗前后比较,差异有统计学意义 ($P< 0.05$);两组 HDL-C LDH-C ApoA水平治疗前后比较,差异无统计学意义 ($P> 0.05$);治疗后治疗组 TG LDH-C ApoB 及 ApoA/ApoB平均降幅与对照组比较差异有统计学意义 ($P< 0.05$).

3.5 两组患者获得 BBT双相周期率比较

治疗组 31例患者,每例观察 3个周期,共 93个周期,其中有 70个周期 BBT呈双相,占整个观察周期的 75. 3%;对照组 31例患者,每例观察 3个周期,共 93个周期,其中有 47个周期 BBT呈双相,占整个观察周期的 50. 5%;两组 BBT获得双相周期率比较差异有统计学意义 ($P< 0.05$).

3.6 两组患者治疗前后中医证候评分及平均降幅比较

表 4示,两组患者中医证候评分治疗前后比较差异有统计学意义 ($P< 0.01$);治疗前后证候评分降幅治疗组与对照组比较差异有统计学意义 ($P< 0.01$).

表 1 两组 PCOS患者治疗前后性激素水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	LH/FSH	T(nmol/L)	E_2 (pmol/L)
治疗组	治疗前	31	5.37± 1.69	17.29± 5.05	3.38± 0.98	2.81± 0.58	188.76± 62.41
	治疗后	31	5.17± 1.76	9.44± 3.86 Δ^*	1.93± 1.00 Δ^*	1.89± 0.51 Δ^*	193.25± 59.36
对照组	治疗前	31	5.49± 1.68	17.40± 4.41	3.54± 2.15	2.82± 1.67	164.38± 55.49
	治疗后	31	5.36± 1.69	10.82± 3.98 Δ	2.31± 0.49 Δ	2.42± 0.23 Δ	190.39± 74.64

注:与本组治疗前比较, $\Delta P< 0.01$;与对照组治疗后比较,* $P< 0.01$

表 2 两组高胰岛素及 IR患者治疗前后 FBS FIN ISI BMI及 WHR水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FBS(mm ol/L)	FIN(m IU/L)	ISI	BMI(kg/m ²)	WHR(W/H)
治疗组	治疗前	21	5.01± 0.69	15.42± 3.52	0.014± 0.004	28.87± 2.32	0.87± 0.06
	治疗后	21	4.92± 0.37	13.09± 3.13 Δ	0.022± 0.014 Δ	26.68± 1.93 Δ^*	0.86± 0.06 Δ^*
对照组	治疗前	19	5.04± 0.64	16.73± 5.76	0.013± 0.003	29.14± 3.68	0.87± 0.05
	治疗后	19	4.94± 0.29	13.14± 4.38 Δ	0.016± 0.005 Δ	28.07± 3.63 Δ	0.86± 0.04 Δ

注:与本组治疗前比较, $\Delta P< 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P< 0.05$

表 3 两组脂代谢异常患者治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	TG(mm ol/L)	TC(mm ol/L)	HDL-C(mm ol/L)	LDL-C(mm ol/L)	Apo A(pm ol/L)	Apo B(pm ol/L)	Apo A/ApoB
治疗组	治疗前	23	2.12± 0.35	6.20± 1.11	1.45± 0.41	3.25± 0.93	1.52± 0.29	0.89± 0.22	1.34± 0.52
	治疗后	23	1.66± 0.37 Δ	4.71± 0.64 Δ^*	1.52± 0.43	2.82± 0.44	1.45± 0.35	0.53± 0.17 Δ^*	1.84± 0.72 Δ^*
对照组	治疗前	21	2.05± 0.29	6.16± 0.96	1.40± 0.39	3.25± 0.67	1.44± 0.26	1.07± 0.15	1.33± 0.13
	治疗后	21	1.52± 0.36 Δ	4.94± 1.12 Δ	1.40± 0.37	2.68± 0.61	1.39± 0.23	0.85± 0.23 Δ	1.72± 0.48 Δ

与本组治疗前比较, $\Delta P< 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P< 0.05$

表 4 两组 PCO S 患者治疗前后中医证候
评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候评分
治疗组	治疗前	31	14. 60± 6. 28
	治疗后	31	7. 46± 4. 76 [*]
对照组	治疗前	31	14. 64± 4. 86
	治疗后	31	10. 21± 4. 21 [△]

注: 与本组治疗前比较, $\Delta P < 0. 01$; 与对照组治疗后比较,
^{*} $P < 0. 01$

4 讨论

灵术颗粒是根据我院经验方制成的医院制剂, 主要功效为补肾健脾、活血化痰。灵术颗粒主要成分为淫羊藿、仙茅、白术、当归、法半夏、胆南星等药。前期临床研究表明^[3- 5], 灵术颗粒治疗 PCOS 具有调整患者体内性激素水平, 降低 LH/FSH T 值, 调整月经周期, 促进卵泡发育排卵的作用。研究表明补肾中药可调节神经肽 (NPY) 和肥胖基因 (OB) mRNA 的表达, 从而发挥减肥和促排卵作用, 可能在中枢和外周水平协调发挥作用, 调整能量失衡和性腺功能低下^[6- 7]。

IR 高胰岛素血症被认为是 PCOS 患者糖代谢异常和生殖功能障碍的病理基础。对 PCOS IR 患者进行早期综合性干预治疗的近期目标是改善 IR, 减轻临床症状, 恢复生殖功能, 远期目标是防止和延缓糖尿病、肥胖、高血压病、脂代谢异常等代谢并发症的发生。二甲双胍被认为是目前最理想的胰岛素增敏剂。国内外研究均认为^[8- 10], 二甲双胍可有效改善 IR 高胰岛素血症及高雄激素血症。Lord 等^[11]采用 Meta 分析对 PCOS 的随机对照研究文献进行分析显示, 二甲双胍治疗后, 患者血清的胰岛素 (INS)、T 低密度脂蛋白、胆固醇水平降低。二甲双胍的应用可以帮助患者改善代谢紊乱, 从而有恢复自然周期的可能。二甲双胍常见的不良反应包括腹泻、恶心、呕吐、胃胀、乏力、消化不良等。

本研究结果表明, 灵术颗粒除了可以降低 LH/FSH T 值, 调整性激素水平, 降低肥胖患者 BMI 及 WHR, 改善 PCOS 患者的脂代谢异常, 获得更多 BBT 双相周期, 降低 PCOS 患者中医证候评分, 疗效优于二甲双胍。同时在调节肥胖 IR 患者的糖代谢、脂代谢, 改善患者体内的 IR 和代谢紊乱方面有一定效果, 可能优于二甲双胍或与二甲双胍疗效相仿, 且无毒副作用。并可以促进卵泡发育, 调整月经周期, 提高排卵率。

参考文献

[1] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCO S Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19- 25.

[2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239- 243.

[3] 黎小斌, 李丽芸, 符芳, 等. 灵术冲剂、参芪胶囊序贯治疗多囊卵巢综合征临床研究 [J]. 中医杂志, 2007, 48(12): 1079- 1081.

[4] 黎小斌, 李丽芸, 黄健玲, 等. 腹腔镜手术辅以补肾化痰中药治疗多囊卵巢综合征 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(2): 75- 76.

[5] 黎小斌, 李丽芸. 导痰种子方联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征 [J]. 实用医学杂志, 2000, 16(4): 330- 331.

[6] 孙斐, 俞瑾, 张利能, 等. 中药天癸方对雄激素致不孕大鼠下丘脑 Leptin 受体及神经肽 Y mRNA 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(5): 362.

[7] 侯汶, 俞瑾, 魏美娟. 中药天癸方治疗多囊卵巢综合征中高雄激素高胰岛素血症的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(8): 589.

[8] Seli E, Duleba A J. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin [J]. Hum Reprod, 2002, 17(9): 2230- 2236.

[9] Valazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome [J]. Obstet Gynecol, 1997, 90(3): 392- 395.

[10] Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, et al. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 1998, 69(4): 691- 696.

[11] Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. BM J, 2003, 327(7421): 951- 953.

(收稿日期: 2010- 03- 18; 修回日期: 2010- 08- 09)

[编辑: 叶 晨]

。 编读往来。

问: “当代名医”与“临证心得”两个栏目文章类似, 如何确定哪些属于“当代名医”?

答: “当代名医”与“临证心得”是本刊两个特色栏目, 已保留多年, 所刊登的稿件大都是医生个人的临床经验, 受到广大读者的欢迎。两个栏目稿件的选择遵循以下原则, 即“当代名医”栏目介绍的须是国医大师及由人力资源和社会保障部、卫生部、国家中医药管理局审定发布的第一、二、三、四批“全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师”名单上所列的专家的学术思想及临床经验, 其他优秀医生的临床经验及诊治体会则放在“临证心得”栏目。

(本刊编辑部)