

。 临床论著 。

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

连 方^{*} 田 珊² 张翔昱²

(1. 山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心,

济南市文化西路 42 号, 250011; 2 山东中医药大学基础医学院)

项目基金: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (30901920); 山东省自然科学基金高校

科研单位联合专项 (ZR2009CL036) * 通讯作者: Lian@163.com, (0531)82611558

[摘要] 目的 探讨二至调经颗粒对多囊卵巢综合征 (PCOS) 不孕患者卵泡质量的影响。方法 将 60 例 PCOS 不孕患者随机分为两组, 每组 30 例。两组患者均以炔雌醇环丙孕酮预处理 3 个周期, 第 4 个周期开始对照组予克罗米酚+ 注射用尿促性素, 治疗组在此基础上口服二至调经颗粒。观察两组患者肾虚证候的改善情况; 比较两组治疗后妊娠率、卵巢基质血流、雌二醇 (E_2)、黄体生成素 (LH) 的差异以及血清中血小板活化因子 (PAF) 含量的差异, 观察其与卵泡质量的相关性。结果 治疗组妊娠率 36. 7%, 对照组 26. 7%, 两组妊娠率比较无统计学差异 ($P> 0. 05$)。治疗组肾虚证候的改善明显优于对照组 ($P< 0. 05$); 治疗组在改善卵巢基质血流方面, 提高 E_2 、PAF 水平均显著优于对照组 ($P< 0. 05$)。对 LH 改善两组无统计学差异 ($P> 0. 05$)。结论 二至调经颗粒合西药在提高肾虚型 PCOS 不孕患者的卵泡质量及妊娠率方面有良好的疗效, 其机理与改善内分泌水平及卵巢基质血流情况有关, 同时与影响血清 PAF 的产生有一定内在联系。

[关键词] 二至调经颗粒; 多囊卵巢综合征; 不孕症; 卵泡质量; 妊娠率

Effect of Erzhi Tiao Jing Granules on Follicle Quality in Infertility Patients with Polycystic Ovary Syndrome

LIAN Fang¹, TIAN Shan², ZHANG Xiangyu²

(1. Attached Hospital of Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250011; 2. College of Preclinical Medicine, Shandong University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To investigate the effect of Erzhi Tiao Jing Granules (Herbal granules for regulating menstruation) on the follicle quality in infertility patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Sixty PCOS patients were randomized into two groups, 30 in each. Both groups were pretreated with ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets for three circle. At the beginning of the fourth circle, both groups were given clomifene citrate capsule and menotrophin for injection, while the treatment group was additionally given Erzhi Tiao Jing Granules. After treatment, the improvement of kidney deficiency symptoms in the two groups was observed, the difference in pregnancy rate, blood flow of stroma of ovary, estradiol (E_2), luteinizing hormone (LH), and the content of serum platelet activation factor (PAF) were compared to see their correlation with the follicle quality. **Results** The pregnancy rate of the treatment group and the control group was 36. 7% and 26. 7% respectively with no statistic difference between ($P> 0. 05$). The improvement of the treatment group in kidney deficiency symptoms was significantly better than that of the control group ($P< 0. 05$). The treatment group was superior in the improvement in blood flow of stroma of ovary and increase of E_2 and content of PAF ($P< 0. 05$). There was no statistical difference between groups in the improvement in LH ($P> 0. 05$). **Conclusion** Erzhi Tiao Jing Granules in combination with western drug is effective in improving the follicle quality and pregnancy rate of PCOS patients with kidney difficiency in TCM. The mechanism of which is related to improving the endocrine system and blood flow of stroma of ovary, at the same time, to its effect on regulating the PAF production.

Key Words Erzhi Tiao Jing Granules (Herbal granules for regulating menstruation); polycystic ovary syndrome (PCOS); infertility; oocyte quality; pregnancy rate

多囊卵巢综合征 (Polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是由女性生殖内分泌和代谢功能异常导致的排卵障碍性疾病, 在无排卵的不孕症患者中约占 70%。中医学认为, 本病病因以肾虚为本, 气血痰

瘀为标,导致肾-天癸-冲任-胞宫之间的平衡被破坏,进而引起经水不能如期而至,发为不孕;西医学关于本病的病因虽无定论,但其神经、内分泌、代谢系统和卵巢局部的调控等异常引起下丘脑-垂体-卵巢轴的功能失调而发病已得到公认,且与中医的肾-天癸-冲任-胞宫理论有相通之处。因此本研究拟观察基于该理论的二至调经颗粒对肾虚型PCOS卵泡质量及妊娠率的改善,及其对血小板能活化因子(Platelet activating factor, PAF)的影响

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准

所有病例均符合不孕症及PCOS诊断标准^[1],中医诊断标准均符合不孕症的肾虚型^[2-3],年龄25~39岁,除外男方因素及输卵管因素。

1.2 排除标准

已明确生殖器官有明显而严重的器质性病变者;先天性卵巢发育异常;分泌雄激素的肾上腺、卵巢肿瘤,库欣综合征;垂体肿瘤、异位肾上腺皮质激素分泌肿瘤、肾上腺肿瘤或癌,其他可引起相似临床表现的病症;近3个月接受激素类药物治疗者;未按规定治疗者。

1.3 一般资料

病例选自山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心及济南市计划生育科研所2008年12月~2009年9月就诊的患者,采用单盲随机法随机分为二至调经颗粒联合西药组(治疗组)和西药组(对照组)各30例。治疗组与对照组年龄、不孕年限、治疗前中医临床症状积分,各项内分泌水平及PAF水平均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均予达英-35片(炔雌醇环丙孕酮片,德国Schering GmbH Und Co. P. KG,先灵广州药业分包装,批准文号:国药准字J20040104)预处理3个月经周期,即于每个周期月经第5天开始每天口服达英-35片2mg,连服21天,建立正常月经周期。于第4周期开始,治疗组予二至调经颗粒(山东中医药大学附属医院制剂室提供,药物组成:女贞子15g,墨旱莲15g,枸杞子15g,菟丝子15g,当归12g,白芍12g等,院内批号:01FZ032-03)3包,口服,每日1次;克罗米酚(枸橼酸氯米芬,广州康和制药有限公司,批准文号:国药准字H44020674)50mg,口服,每日1次,共5天加注射用尿促性素(HMG,丽珠集团

丽宝生物化学制药有限公司,批准文号:国药准字H20023863)对照组予克罗米酚+注射用HMG,使用方法与治疗组相同。两组均促排卵治疗3个周期,并于月经周期第10天开始B超连续检测卵泡直径。每1个疗程妊娠患者不再进行下1个疗程治疗,疗程结束后治疗组30例共70个周期,对照组30例共75个周期。治疗过程中无脱落病例。

2.2 检测指标及方法

①观察患者中医证候改善情况,填写证候积分调查表^[3],于治疗结束后统计两组患者中医证候积分以观察肾虚症状改善情况。②两组患者均于预处理前1周期月经第30d,当月基础体温呈单相时取空腹静脉血测雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)及PAF值并于采血当日B超检测卵巢基质血流阻力指数(RI)、搏动指数(PI)。促排卵治疗周期于每个周期月经第10d开始B超监测卵泡发育情况,至直径 $\geq 18\text{mm}$ (即HCG日),测卵巢基质血流PI、RI。HCG日8:00~9:00取空腹肘静脉血样,离心分离血清并检测 E_2 、LH值,促排第3周期未妊娠的患者同时测PAF值。③疗程结束后统计总有效率、妊娠率等。

2.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,采用 t 检验、 χ^2 检验、Ridit分析或相关分析进行组间差异性比较。

3 结果

3.1 两组患者促排卵治疗前后中医证候积分比较

治疗组治疗前积分(16.10 $\pm$ 3.09)分,治疗后积分(10.10 $\pm$ 2.92)分;对照组治疗前积分(16.63 $\pm$ 3.83)分,治疗后积分(11.73 $\pm$ 2.65)分。两组治疗后中医证候积分较治疗前均显著下降,且治疗后治疗组积分明显低于对照组($P<0.05$)。

3.2 两组患者促排卵治疗后妊娠情况比较

治疗组30例,妊娠11例,妊娠率36.7%;对照组30例,妊娠8例,妊娠率26.7%。治疗组妊娠率高于对照组,但无统计学差异($P>0.05$)。

3.3 两组患者HCG日内分泌水平、卵巢血流情况比较

表1示,治疗组与对照组治疗后 E_2 水平有统计学差异($P<0.05$),LH水平无统计学差异($P>0.05$);两组 E_2 、LH水平治疗后较治疗前均有明显提高,有统计学差异($P<0.05$)。两组治疗前后PI、RI均有统计学差异($P<0.05$),两组治疗后PI、RI也有统计学差异($P<0.05$)。

表 1 两组患者促排卵治疗前后内分泌水平及卵巢基质血流情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	周期数	E ₂	LH	PI	RI
治疗组	治疗前	30	86. 08± 15. 52	9. 52± 6. 83	0. 76± 0. 19	0. 56± 0. 06
	治疗后	70	213. 93± 96. 17 △	47. 96± 24. 18*	0. 93± 0. 14 △	0. 36± 0. 07 △
对照组	治疗前	30	90. 79± 17. 87	10. 3± 7. 54	0. 78± 0. 03	0. 54± 0. 06
	治疗后	75	156. 24± 51. 78*	47. 23± 20. 3*	0. 86± 0. 19*	0. 38± 0. 08*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0. 05$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0. 05$

3. 4 两组患者促排卵治疗前后 PAF水平比较

治疗组未孕 19例治疗前后 PAF水平分别为(43. 08± 24. 43) mU /ml和(95. 07± 11. 39) mU /ml,差异有统计学意义($P < 0. 05$);对照组未孕 22例治疗前后 PAF水平分别为(47. 69± 22. 59) mU /ml和(48. 96± 19. 00) mU /ml,差异无统计学意义($P > 0. 05$);两组治疗后比较差异有统计学意义($P < 0. 05$).

4 讨论

PCOS主要表现为月经后期、闭经、不孕等,建立正常月经周期,改善卵泡质量,恢复其排卵,为治疗的根本目的. 影响卵泡质量的因素是多方面的. 卵泡的发育是卵巢性激素、血流及多种因子如胰岛素样生长因子(IGF)、转化生长因子β(TGFβ)、表皮生长因子(EGF)、肿瘤坏死因子α(TNFα)、白细胞介素 1(IL-1)、干扰素 γ 等多方面协调作用的结果. HCG激素水平尤其是雌激素可以在一定程度上预测卵泡的质量,一定的雌激素水平是维持卵泡正常生理功能的基础,而 LH峰值的出现是正常排卵的必备条件. 卵巢基质血流(即卵巢基质动脉血流)的 PI、RI值能够直观的反应卵巢的储备情况以及卵泡发育情况. 有报道显示,卵巢间质血流测定中 RI与获卵数、卵泡质量呈显著负相关,而 PI无显著相关性^[4]. 多数学者认为,卵巢间质动脉的 RI与血睾酮、LH/FSH水平呈负相关^[5],而有学者认为,卵巢间质动脉血流丰富程度与 LH水平呈正相关^[6].

PAF与卵泡质量的关系: PAF是一种具有生物活性的脂质递质^[7],能作用于多种细胞和组织,在体内有着类似于激素的生物学活性,如促使血小板和中性粒细胞聚集,促使多种细胞使之产生趋化性及化学激动,作用于蛋白激酶 C(PKC)、花生四烯酸及磷酸肌醇的代谢,促使 TNF的产生,调节白介素的分泌等^[8]. 近年来,又有研究发现,PAF在育龄妇女的月经周期中以及妊娠过程中有着广泛的作用如通过对卵泡颗粒细胞的作用,在排卵期间影响卵泡细胞的功能以及黄体的形成;促进胚胎发育;引起子宫

内膜的蜕膜反应,以及保护胎儿免受免疫排斥等^[9]. 生理情况下, TNFα和 IL-β参与卵泡发育、排卵、闭锁、类固醇激素的合成以及黄体功能. 排卵前卵细胞中 IL-β和 TNFα均会升高,参与排卵过程^[10]. PAF有促进 TNF及 IL产生和分泌的作用,因而可以考虑 PAF对卵泡的发育的影响是通过此途径来发挥作用的.

二至调经颗粒提高卵泡质量机理探讨: 二至调经颗粒的组成为菟丝子、女贞子、墨旱莲、枸杞子、熟地黄、当归、川芎、白芍、制香附、炙甘草等. 君药女贞子功能补肝肾,强腰膝;菟丝子平补阴阳,温而不燥,补而不滞. 现代药理研究表明^[11],菟丝子具有雌激素样作用,女贞子的有机提取物中含有睾丸酮及 E₂样激素物质,证明女贞子中既有雌激素样也有雄激素样的物质存在. 臣药墨旱莲养益肝肾之阴,与熟地黄相合直入肾经以滋阴血,枸杞子甘平质润. 实验研究表明,墨旱莲对动物遗传物质的损伤有一定的防护作用,具有抗染色体损伤及抗诱变活性. 枸杞子能增加垂体和卵巢的重量,改善神经内分泌的调节,具有诱发排卵作用,对女性不孕症有良好的治疗功能^[12]. 佐药白芍酸甘敛阴,养血柔肝,与当归、川芎、熟地黄相配,合为四物,为养血调冲之祖方;研究发现香附挥发油有轻度雌激素样活性,有效成分具有雌激素样作用,在体内转化后活性增强^[13]. 全方君臣佐使共奏补肾益阴,养血调冲之效,尚可兼顾肾气,使肾中阴平阳秘,经候自调,则胎孕可成.

本研究结果显示,治疗组治疗后卵巢基质动脉的 PI值与对照组相比,具有统计学差异($P < 0. 05$); RI值治疗组与对照组相比也有统计学差异($P < 0. 05$),且均明显低于治疗前. 说明二至调经颗粒联合西药促排卵的过程中对卵巢血流也起到了极大地改善作用,进而提高了卵泡质量;两组治疗后 E₂、LH均有显著性增高($P < 0. 05$),与对照组比较 E₂有统计学差异($P < 0. 05$),此改变可能与二至调经颗粒中具有雌激素样作用的菟丝子、女贞子、熟地黄等药物有关;同时,治疗前患者 PAF水平明显低于正常

人群,治疗后其水平显著提高 ($P < 0.05$),且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$),考虑可能与二至调经颗粒中当归、白芍、川芎等的活血行气作用有关。

二至调经颗粒提高 PCOS 患者卵细胞质量的机制可能与生殖内分泌、卵巢血供及改善相关因子水平等综合调节有关,其对卵细胞的确切作用机制及其协调机体内多种因子相互关系等问题,尚需从多层次、多角度加以研究分析,从而提高本研究的科学性和临床实用性。

参考文献

[1] 丰有吉. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006 252, 394

[2] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002 323- 324.

[3] 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 385- 386.

[4] 陈子江, 刘嘉茵. 多囊卵巢综合征 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009 258.

[5] Battaglia C, Genazzani AD, Salvatori M, et al. Doppler, ultrasonographic and endocrinological environment with regard to the number of small subcapsular follicles in polycystic ovary syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 1999, 13(2): 123- 129.

[6] 赵淑萍, 邵东红, 戴淑真, 等. 多囊卵巢综合征伴不孕患者促排卵治疗前后子宫及卵巢动脉血流动力学的研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2004, 19(7): 532- 535.

[7] Battler B, Mulle C. Neurotransmitter receptors. II . AM-PA and kainate receptors [J]. Neuropharmacology, 1995, 34 (2): 123- 139.

[8] 汪志彬, 张继平. 血小板活化因子研究进展 [J]. 公共卫生与预防医学, 2008, 19(6): 46.

[9] 李游, 范萍, 白怀, 等. PCOS 患者 PAF-AH 活性及其与糖脂代谢相关性的研究 [J]. 四川大学学报, 2009, 4(6): 1066- 1070

[10] Terranova PF, Rice V M. Review: cytokine involvement in ovarian processes [J]. Am J Reprod Immunol, 1997, 37(1): 50- 63.

[11] Fujii A, Harada T, Yamauchi N, et al. Interleukin-8 gene and protein expression are up-regulated by interleukin-1 beta in normal human ovarian cells and a granulosa tumor cell line [J]. Fertil Steril, 2003, 79(1): 151 - 157.

[12] 施仁潮. 枸杞子 [M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2002 12- 22.

[13] 冯红霞, 赖毛华, 黄婉怡, 等. 中医药促卵泡发育的研究思路 [J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(4): 8.

(收稿日期: 2010- 05- 04; 修回日期: 2010- 08- 10)

[编辑: 叶晨]

(上接第 103 页)

于个体差异, 由于先后天各种因素的影响, 小儿普遍存在着或阴盛阳虚, 或阳盛阴虚的个体体质差异, 在辨证用药时要注意这种体质不同, 采用寒热温凉不同程度的纠偏药物来改善不同个体的阴阳失衡, 才不至于矫枉过正, 犯虚虚实实之嫌。

2.5 分期辨证, 中西合参

LN 的发生发展过程复杂, 到目前为止, 单用中药治疗尚不能解决全部问题, 往往需要中西医结合治疗, 临床辨证治疗时要重视中西医之间的配合, 根据西药应用的不同时期分阶段辨证治疗, 如患者初期应用大剂量激素时多有阴虚火旺之候, 宜配合中药滋阴降火之品, 如知母、黄柏、生地黄、玄参等; 如激素减量过程中要注重益气养阴, 选用太子参、麦冬、党参、沙参、黄芪等; 激素维持阶段注重平补阴阳, 选用桑寄生、熟地黄、山茱萸等, 切忌温燥偏烈之品。在清热解毒、活血化瘀的同时, 我们亦注重养阴, 因热邪最易伤阴, 在本病治疗中无论在邪盛或邪退正虚之时, 均需注意护阴。但阳虚之证少见, 即使有

阳虚症状, 亦是寒热夹杂, 用温阳药时也要配以护阴之品, 除非有明显的阳虚水泛证, 非必要时不可投附桂等辛燥之品。

总之, 对于小儿 LN 的治疗, 中西医结合的疗效明显优于单纯西医治疗, 西医免疫治疗的基础上加用中药可以增加疗效, 减少西药的副作用, 并在防止复发方面具有一定优势。中西合参, 扬长避短, 以热、毒、瘀为中医辨证的主线, 结合小儿体质特点和疾病发展的不同阶段综合分析, 才能准确把握疾病的本质, 提高临床治疗效果, 改善临床症状, 提高患者的生存质量。

参考文献

[1] 裴昊曼, 宣丹丹, 邹和建. 系统性红斑狼疮合并感染 130 例回顾性分析 [J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(6): 390 - 391.

[2] 黎磊石, 刘志红. 狼疮性肾炎治疗的前景 [J]. 中华肾脏病杂志, 2004, 20(1): 4- 6.

(收稿日期: 2010- 03- 12; 修回日期: 2010- 07- 19)

[编辑: 黄健]