

调经助孕方联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征患者疗效观察

刘润侠* 尚红艳 刘艳巧

西安交通大学医学院第二附属医院, 陕西省西安市西五路 157 号, 710004

基金项目: 陕西省中医管理局资助项目 (2007-76)

* 通讯作者: lr955@sohu.com, 15891390187

[摘要] 目的 观察调经助孕方联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的临床疗效。方法 将 60 例 PCOS 患者随机分为 3 组, 每组 20 例。中药组服用调经助孕方, 西药组服用二甲双胍, 中西药联合组(联合组)同时服用以上两种药物, 观察 6 个月经周期。观测 3 组患者体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、Ferriman-Gallwey 多毛评分(F-G 评分)、月经情况、性激素和胰岛抵抗指数(HOMA-IR)的变化。结果 联合组可以降低 PCOS 患者 BMI、WHR 及黄体生成素(LH)、睾酮(T)、LH/卵泡刺激素(FSH)、HOMA-IR 水平($P < 0.05$), 改善月经, 对 F-G 评分、FSH 改善不明显($P > 0.05$)。其中在改善月经方面优于西药组($P < 0.05$), 在改善 LH、HOMA-IR 方面优于中药组($P < 0.05$), 在改善 T、LH/FSH 方面疗效优于西药组和中药组($P < 0.05$); 联合组临床疗效优于西药组和中药组($P < 0.05$)。结论 调经助孕方与二甲双胍联合治疗是临床治疗多囊卵巢综合征的较优组合。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 调经助孕方; 二甲双胍; 性激素

Clinical Observation on Polycystic Ovary Syndrome Treated by Tiaojing Zhuyun Recipe Combined with Metformin Hydrochloride
LIU Runxia, SHANG Hongyan, LIU Yanqiao

(The Second Affiliated Hospital, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical effect of Tiaojing Zhuyun Recipe (Recipe for regulating menstruation to get conception) combined with metformin hydrochloride on polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Sixty PCOS patients were randomized into 3 groups with 20 in each. The Chinese medicine group was administered Tiaojing Zhuyun Recipe, the western medicine group was medicated with metformin hydrochloride, and the integrated group was given both. Six menstrual cycles were observed to see the changes in body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), Ferriman-Gallwey score (F-G score), menstruation, sexual hormones, and insulin resistance (IR). **Results** The patients in the integrated group got the decrease in BMI, WHR, luteotropic hormone (LH), testosterone (T), LH/follicle-stimulating hormone (FSH), and HOMA-IR ($P < 0.05$), and the improvement in menstruation, while their F-G score and FSH were not changed significantly ($P > 0.05$). In improving the menstruation, the integrated group was better than the western medicine group ($P < 0.05$). In improving LH and HOMA-IR, the integrated group was better than the Chinese medicine group ($P < 0.05$). In improving T and LH/FSH, the integrated group was better than both the western medicine group and Chinese medicine group ($P < 0.05$). The clinical effect of the integrated group was better than that of the other two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Tiaojing Zhuyun Recipe with metformin hydrochloride is a good treatment for PCOS.

Key Words polycystic ovarian syndrome (PCOS); Tiaojing Zhuyun Recipe (Recipe for regulating menstruation to get conception); metformin hydrochloride; sexual hormone

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的妇科内分泌异质性疾病, 临床表现主要有月经稀发或闭经、不孕、多毛、肥胖等, 内分泌改变包括雄激素升高、黄体生成素(LH)与卵泡刺激素(FSH)的比值升高、胰岛素抵抗等。其不仅可以影响到患者的生殖健康, 而且可以引起多系统损害^[1-2]。由于 PCOS 病因复杂, 发病机理尚未阐明, 目前尚无较理想的治疗方案, 中西医结合治疗是其发展方向之一。调经助

孕方是我们治疗 PCOS 的经验方, 在以往动物实验^[3-5]基础上进行临床研究, 以评价调经助孕方联合二甲双胍治疗 PCOS 的疗效。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照欧洲人类生殖协会(ESHRE)和美国生殖医学协会(ASRM)于 2003 年在鹿特丹联合发起的 PCOS 研讨会制定的标准^[6]: ①偶发排卵和(或)无

排卵。②临床和(或)生化指标提示存在高雄性激素血症,并排除先天性肾上腺增生、分泌雄激素肿瘤和库欣氏综合征等可能致病的因素。③双侧卵巢多囊性改变:双侧卵巢体积 $\geq 10\text{cm}^3$ (计算公式:卵巢体积 $=0.5 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚}$),一侧或两侧卵巢有 >12 个直径在 $2 \sim 9\text{mm}$ 的小卵泡。以上具备任意2项或3项者可诊断为PCOS。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合以上诊断标准;停用相关西药治疗3个月以上;患者知情同意。

排除标准:其他原因引起的持续无排卵,高雄激素症等;失访、依从性差的患者;不良反应明显、对药物过敏者;其他因素影响疗效判断的病例^[6]。

1.3 一般资料

选择2007年10月至2009年3月西安交通大学医学院第二附属医院中西医结合妇科门诊PCOS患者60例。年龄 $17 \sim 34$ 岁,平均 (25.6 ± 4.0) 岁;病程 $2 \sim 12$ 年,平均 (4.3 ± 1.9) 年。已婚28例,有生育要求者23例。采用随机数字表法将患者分为3组,每组各20例。

中药组:年龄 $19 \sim 33$ 岁,平均 (25.3 ± 3.7) 岁,病程 $2 \sim 7$ 年,平均 (3.9 ± 1.4) 年。西药组:年龄 $17 \sim 34$ 岁,平均 (26.7 ± 4.5) 岁,病程 $2 \sim 12$ 年,平均 (4.7 ± 2.5) 年。中西药联合组(联合组):年龄 $17 \sim 32$ 岁,平均 (24.7 ± 3.7) 岁,病程 $2 \sim 8$ 年,平均 (4.7 ± 2.5) 年。3组间年龄、病程比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

中药组:口服调经助孕方(药物组成:紫河车10g,鹿角胶10g,淫羊藿15g,菟丝子15g,女贞子15g,墨旱莲15g,半夏10g,(胆)南星10g,熟地黄12g,当归12g,白芍10g,桃仁10g,红花10g,香附10g等,由本院中药房代煎,每剂中药煎制成200ml/袋的汤剂2袋),每次200ml,每日2次,自月经周期(或撤退出血)第5天开始连服21天。

西药组:口服二甲双胍(由贵州圣济堂制药有限公司生产,批号:20090210,250mg/粒)。每次500mg,每日3次,饭前30min服用,连服1个月经周期。

联合组:同时服用以上两种药物,服用1个月经周期。

3组分别进行观察,6个月经周期后统计疗效。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)及 Ferriman-Gallwey(F-G 评分)的检测方法 参考国标GB5703-1985中规定的人体参数测量方法测量患者身高、体重、腰围和臀围,用mm记录。每项指标均测量2次,取平均值。 $\text{BMI} = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$,女性 $\text{BMI} \geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 为肥胖, $\text{BMI} < 25\text{kg}/\text{m}^2$ 为正常; $\text{WHR} = \text{腰围}(\text{cm}) / \text{臀围}(\text{cm})$, $\text{WHR} \geq 0.8$ 为向心性肥胖。

观察并记录PCOS患者治疗前后多毛情况。多毛的程度参照F-G评分文献^[7-8]方法。

2.2.2 月经情况 记录各组患者治疗前后月经情况。包括月经周期、经期、量、色、质,以月经周期 $23 \sim 35\text{d}$ 、月经期 $3 \sim 7\text{d}$ 、月经量 $30 \sim 80\text{ml}$ 、经血略暗红不凝固确定为正常月经。

2.2.3 血清性激素及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的检测方法 患者血清空腹胰岛素(FIN)用电化学发光法测定,空腹血糖(FBS)由西安交通大学第二附属医院检验科检测。根据FBS和FIN计算稳态模型的HOMA-IR。 $\text{IR} = \text{FIN} \times \text{FBS} / 22.5$ 。以 $\text{HOMA-IR} \geq 2.69$ 为胰岛素抵抗^[9]。

治疗前后抽取3组患者月经周期第3天早晨空腹肘部正中静脉血5ml(闭经者在撤退出血第3天取血)。使用标准取样试管采集血清。用电化学发光法测定血清LH、FSH、睾酮(T)、FIN水平。主要仪器:罗氏电化学发光仪Cobas 6000。主要试剂:Elecsys LH试剂盒、Elecsys FSH试剂盒、Elecsys 睾酮试剂盒、Elecsys 胰岛素试剂盒[由德国罗氏诊断有限公司生产,罗氏诊断产品(上海)有限公司提供]。

2.2.4 安全性观察指标 治疗前后各组进行血、尿、便常规,心电图、肝功能、肾功能检查。各组患者用药期间如有不良反应出现,详细记录其出现的症状、程度、时间、处理措施、症状消失时间等。

2.3 疗效标准

参照中华人民共和国卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[10]PCOS的疗效判定标准制定:有效:月经恢复正常周期,停药后月经规则连续3个周期以上,各种症状明显减轻,基础体温双相或受孕者,血中激素值基本正常,B超卵巢恢复正常排卵;或月经周期恢复正常,但停药后不到3个周期病情复发者,各种症状有所减轻,血中激素值趋于正常,B超卵巢渐小。无效:月经紊乱,各种症状无减轻,基础

体温单相,血中激素值无明显变化,B 超卵巢无恢复、无排卵。

2.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,单组治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间比较用 t 检验,3 组间比较用单因素方差分析。计数资料的比较用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 3 组患者治疗前后 BMI、WHR 及 F-G 评分比较

表 1 示,3 组治疗前 BMI、WHR、F-G 评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。中药组治疗前后 BMI 差异无统计学意义($P>0.05$);西药组、联合组较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组治疗后 WHR 均降低($P<0.05$),3 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);3 组治疗后 F-G 评分差异无统计学意义($P>0.05$),3 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 3 组患者治疗前后 BMI、WHR 及 F-G 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	BMI(kg/m ²)	WHR	F-G 评分(分)
中药组	治疗前	20	24.56±4.76	0.87±0.05	3.0±1.6
	治疗后	20	23.38±4.37	0.85±0.05*	2.8±1.4
西药组	治疗前	20	23.05±3.99	0.86±0.05	3.7±2.2
	治疗后	20	22.53±3.38*	0.85±0.04*	3.3±1.8
联合组	治疗前	20	23.54±3.62	0.88±0.05	4.0±1.7
	治疗后	20	22.25±2.81*	0.85±0.04*	3.7±1.3

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

3.2 3 组患者治疗前后月经情况比较

治疗前中药组月经不调者 18 例,治疗后月经正常者 15 例,月经不调者 3 例,治愈率 83.3%;治疗前西药组月经不调者 18 例,治疗后月经正常者 9 例,月经不调者 9 例,治愈率 50.0%;联合组月经不调 19 例,治疗后月经正常者 17 例,月经不调者 2 例,治愈率 89.5%;3 组治疗后月经均有改善,联合组与西药组治愈率比较差异有统计学意义($\chi^2 =$

6.894, $P<0.05$);中药组与西药组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.500$, $P<0.05$);联合组与中药组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.298$, $P>0.05$)。

3.3 3 组患者治疗前后血清性激素及 IR 比较

表 2 示,治疗前 3 组之间 LH、FSH、LH/FSH、T 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);3 组治疗后 LH 均明显降低($P<0.05$),其中联合组与中药组比较降低明显($P<0.05$);3 组治疗后 LH/FSH、T 均降低($P<0.05$),联合组比其他两组降低明显($P<0.05$);3 组治疗前后 FSH 改变不明显($P>0.05$)。

治疗前 3 组间 IR 比较差异无统计学意义($P>0.05$);3 组治疗后 IR 均降低($P<0.05$)。其中联合组、西药组比中药组降低明显($P<0.05$);联合组与西药组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 3 组患者临床疗效比较

中药组 20 例,有效 13 例,无效 7 例,有效率 65%;西药组 20 例,有效 12 例,无效 8 例,有效率 60%;联合组 20 例,有效 19 例,无效 1 例,有效率 95%。3 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组有效率高于中药组和西药组($P<0.05$)。中药组与西药组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 不良反应

3 组患者治疗前后血、尿、便常规检查未见明显异常,心电图、肝功能、肾功能检查未见明显异常。治疗过程中及疗程结束后 3 组患者均未见明显不良反应。

4 讨论

PCOS 属于中医的“月经后期”、“闭经”、“不孕”、“癥瘕”等范畴。多数学者认为 PCOS 的病机以肾虚为本,痰、瘀为标,涉及肝、脾、肾等脏腑,多采用补肾活血法和补肾化痰法论治 PCOS,并取得了一定的成效^[1]。本病病机复杂,患者多以肝肾亏虚、脾虚为本,以痰浊、血瘀为标。由于本病常迁延不愈,以上病机多同时并存。本方以紫河车、鹿角胶、淫羊藿、菟丝子补肾助阳;女贞子、墨旱莲滋补肝肾;

表 2 3 组患者治疗前后血清性激素及 IR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	T(ng/dl)	LH/FSH	IR
中药组	治疗前	20	16.5±8.1	6.1±2.8	92.4±30.4	2.7±0.6	2.24±1.29
	治疗后	20	9.3±2.5*	5.7±1.6	65.0±14.0*	1.6±0.2*	1.78±0.81*
西药组	治疗前	20	15.0±5.2	5.4±1.6	93.9±15.2	2.8±0.4	2.23±0.85
	治疗后	20	8.3±1.3*	5.4±0.8	66.0±12.0*	1.5±0.1*	1.41±0.41*#
联合组	治疗前	20	17.2±5.2	6.4±2.7	98.3±18.5	2.9±0.6	2.01±0.71
	治疗后	20	7.4±1.6*#	6.3±0.9	44.3±10.5*#△	1.2±0.2*#△	1.32±0.26*#

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与中药组治疗后比较,# $P<0.05$;与西药组治疗后比较,△ $P<0.05$

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

半夏、天南星燥湿化痰、消痞散结；当归、白芍、熟地黄养血柔肝；桃仁、红花活血祛瘀通经；香附疏肝解郁、行气散结。全方配伍具有滋补肝肾、养血柔肝、化瘀祛痰之功效。现代药理研究证实，调经助孕方中的紫河车、鹿角胶、淫羊藿等补肾药可以作用于下丘脑—垂体—卵巢轴，调节性激素分泌，促进卵泡发育及排卵^[12]；桃仁、红花等活血化瘀药可以改善盆腔微循环及血液流变学，使子宫和卵巢血供加强，促使卵泡正常发育^[13]；半夏等化痰药亦有一定的降血糖、减体重、降低甘油三酯及调节胆固醇的作用^[14]；女贞子具有降血糖作用^[15]，墨旱莲具有降血脂作用^[16]；香附也有轻度雌激素样作用。

二甲双胍是治疗 PCOS 的有效药物，其能够降低 PCOS 患者雄激素及胰岛素抵抗，对不合并胰岛素抵抗的患者同样可以改善其临床症状、体征和激素水平^[17-18]。因此我们选其与调经助孕方同时使用。本研究结果表明，调经助孕方联合二甲双胍可以降低 PCOS 患者 BMI、WHR、LH、T、LH/FSH、IR 水平，改善月经。二者联合治疗 PCOS 安全有效，是临床治疗 PCOS 的较优组合。

参考文献

- [1]李美芝. 妇科内分泌学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001:197-198.
- [2]乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 343-344.
- [3]刘艳巧, 刘润侠, 党慧敏, 等. 助孕胶囊对多囊卵巢综合征大鼠性激素含量及胰岛素样生长因子-1 表达的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2006, 29(2): 30-33.
- [4]刘艳巧, 党慧敏, 刘润侠, 等. 助孕胶囊对多囊卵巢大鼠血清性激素及卵巢肿瘤坏死因子 α 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(4): 32-35.
- [5]刘润侠, 刘艳巧, 党慧敏, 等. 助孕胶囊对多囊卵巢大鼠卵

巢细胞凋亡的影响[J]. 西安交通大学学报, 2007, 28(5): 585-588.

- [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. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.
- [7]Azziz R. The evaluation and management of hirsutism [J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(5Pt 1): 995-1007.
- [8]陈子江, 赵君利, 周凤荣, 等. 济南市汉族育龄妇女 PCOS 患病状况的初步调查[J]. 现代妇产科进展, 2005, 14(6): 442-444.
- [9]邢小燕, 杨文英, 杨兆军. 胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 182-186.
- [10]中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑)[M]. 1993: 239-242.
- [11]李霞, 彭爱新, 宋玮炜. 多囊卵巢综合征的现代中医文献研究[J]. 山东中医药大学学报, 2008, 32(1): 16-18.
- [12]余瑾. 多囊卵巢综合征的中西医结合治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(11): 653-654.
- [13]李永莲. 补肾需活血探析[J]. 中医杂志, 1996, 37(10): 584-585.
- [14]陈洁. 化痰祛瘀法治疗代谢综合征 32 例[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(1): 61-62.
- [15]秦红霖, 高月. 女贞子化学成分及药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 84-85.
- [16]营大礼. 墨旱莲化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2008, 36(19): 2876-2878.
- [17]李国华, 黄薇. 二甲双胍在多囊卵巢综合征的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2005, 21(9): 534-535.
- [18]李灵玲, 牛晓梅. 二甲双胍对非胰岛素抵抗多囊卵巢综合征患者的治疗作用[J]. 海南医学, 2009, 20(8): 21-22.

(收稿日期: 2010-08-13; 修回日期: 2011-02-10)

[编辑: 叶晨]

(上接第 1114 页)

功能、控制哮喘的临床症状。

参考文献

- [1]全国儿童哮喘防治协作组. 中国城市儿童哮喘患病率调查[J]. 华儿科杂志, 2003; 47-51.
- [2]中华医学会儿科学分会呼吸学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008 年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745.
- [3]国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 77.

[4]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 240-241.

- [5]胡应龙, 周凤娟, 雷震山, 等. 白细胞介素-12、13 水平对儿童哮喘影响的研究[J]. 中华中医学杂志, 2005, 29(1): 29-30.
- [6]冯益珍. 实用小儿呼吸病学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2006: 301.
- [7]木全树基. 麻黄细辛附子汤的抗变态反应作用及其作用成分[J]. 国外医学中医中药分册, 1987, 9(2): 46.

((收稿日期: 2010-10-22; 修回日期: 2010-12-15))

[编辑: 叶晨]