

益肾促排方治疗肾虚痰瘀型 多囊卵巢综合征的效果观察

陈 奇¹, 余思云², 杨凤云³, 姚嘉永⁴, 陈 睿³, 张 玉¹

(1. 上海市嘉定区妇幼保健院 中医妇科, 上海, 201821; 2. 上海中医药大学, 上海, 201203;

3. 上海市嘉定区妇幼保健院 妇科, 上海, 201821; 4. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨, 150040)

摘要: **目的** 探讨益肾促排方治疗肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征(PCOS)的临床疗效。**方法** 选取确诊为肾虚痰瘀型PCOS患者72例为研究对象,随机分为治疗组与对照组,每组36例。治疗组采用益肾促排方治疗,对照组采用二甲双胍治疗。比较2组Ferriman-Gallwey多毛等级评分、痤疮综合分级系统(GAGS)评分、中医证候评分、体质质量指数(BMI)、实验室检查指标[促卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)、促黄体生成激素与促卵泡生成激素比值(LH/FSH)、睾酮(T)]水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、治疗总有效率。**结果** 治疗后,2组BMI均下降,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,2组FSH均升高,LH/LH/FSH、T/HOMA-IR均降低,且治疗组FSH高于对照组,LH/LH/FSH、T/HOMA-IR低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。2组治疗后Ferriman-Gallwey多毛等级评分、GAGS评分及中医证候积分均降低,且治疗组均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组治疗总有效率为97.22%,高于对照组的88.89%,差异有统计学意义($P = 0.037$)。**结论** 益肾促排方治疗肾虚痰瘀型PCOS患者疗效显著,不仅可改善患者BMI及实验室检查指标,还能缓解痤疮、多毛等症状,可以作为一种有效的治疗手段。

关键词: 多囊卵巢综合征; 肾虚痰瘀型; 益肾促排方; 二甲双胍; 促卵泡生成激素; 促黄体生成激素

中图分类号: R 711.75; R 242 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)23-099-04 DOI: 10.7619/jcmp.20213883

Effect of Yishen Cupai Recipe in treatment of patients with polycystic ovary syndrome differentiated as type of renal deficiency with phlegm and stasis

CHEN Qi¹, YU Siyun², YANG Fengyun³, YAO Jiayong⁴,
CHEN Rui³, ZHANG Yu¹

(1. Gynecological Department of Traditional Chinese Medicine, Jiading District Maternal Health Care Hospital of Shanghai, Shanghai, 201821; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203; 3. Department of Gynecology, Jiading District Maternal and Child Health Care Hospital of Shanghai, Shanghai, 201821; 4. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040)

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Yishen Cupai Recipe in treatment of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) differentiated as type of renal deficiency with phlegm and stasis. **Methods** A total of 72 patients with PCOS differentiated as type of renal deficiency with phlegm and stasis were selected and randomly divided into treatment group and control group, with 36 cases in each group. The treatment group was treated with Yishen Cupai Recipe, and the control group was treated with metformin. Ferriman-Gallwey hairy grade score, Global Acne Grading System (GAGS) score, syndrome score of traditional Chinese medicine, body mass index (BMI), laboratory indexes [follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), ratio of luteinizing hormone to follicle stimulating hormone (LH/FSH), testosterone (T)], insulin resistance index (HOMA-IR) and total effective rate were compared between the two groups. **Results** After treatment, the BMI in

both groups decreased significantly, and the BMI of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FSH increased significantly while the LH, LH/FSH, T and HOMA-IR decreased significantly in both groups, and the FSH in the treatment group was significantly higher than that in the control group, while the LH, LH/FSH, T and HOMA-IR were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the Ferriman-Gallwey hairy grade score, GAGS score and syndrome score of traditional Chinese medicine decreased significantly in both groups, and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The total effective rate of the treatment group was 97.22%, which was significantly higher than 88.89% of the control group ($P = 0.037$). **Conclusion** Yishen Cupai Recipe is effective in the treatment of patients with PCOS differentiated as type of renal deficiency with phlegm and stasis, which can not only improve BMI and laboratory indexes, but also alleviate symptoms such as acne and hairiness.

Key words: polycystic ovary syndrome; type of renal deficiency with phlegm and stasis; Yishen Cupai Recipe; metformin; follicle stimulating hormone; luteinizing hormone

多囊卵巢综合征(PCOS)发病机制复杂,目前中医药治疗PCOS已被证实具有疗效。中医学认为PCOS多为虚实夹杂,肝虚、脾虚、肾虚为本,血瘀、痰湿为标,治疗以补肾健脾疏肝为主,兼化痰活血。本研究选取肾虚痰瘀型PCOS患者为研究对象,分别采用益肾促排方和二甲双胍进行治疗,比较2种方案对患者中医临床症状和体征、超声指标、生化指标的影响,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年10月—2020年12月在上海市嘉定区妇幼保健院中医妇科就诊的72例患者为研究对象,年龄18~40岁,均被确诊为肾虚痰瘀型PCOS。将72例患者随机分为治疗组和对照组,每组36例。PCOS西医诊断标准:①月经稀发、闭经或有不规则的子宫出血;②高雄性激素症状或高雄激素血症;③超声提示PCOS。有①选项及②、③选项中的任意1项,并排除其他可能引起高雄性激素表现的疾病和排卵异常的疾病(如库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生、分泌雄性激素的肿瘤、甲状腺功能异常等),即可诊断为PCOS。

中医诊断标准参照《中医妇科学》《中药新药临床研究指导原则》中有关肾虚、痰湿及血瘀型月经失调的标准。主症:①月经后期、量少,甚至发生闭经,经色黯,质地黏或有血块;②腰膝酸软或腰骶部刺痛;③胸脘满闷,神疲乏力。次症:①头晕、耳鸣或耳聋;②带下量多,质黏稠;

③形体肥胖;④月经开始前后或月经期间小腹疼痛拒按,痛处不移,经块排出痛减。舌脉:舌淡偏黯,或舌上瘀斑、瘀点,舌胖苔腻,脉沉滑、沉涩,尺脉弱。符合主症2项或以上,次症1项或以上,并参照舌脉即可诊断。纳入标准:①符合西医诊断标准者;②符合中医诊断标准者;③年龄18~40岁者;④患者自愿加入研究且知情同意。排除标准:①合并心、肝、肾等脏器原发或继发疾病者;②既往有精神疾病者;③对本研究药物过敏或不适者;④入组前3个月内服用过可能影响研究结果的激素药物者;⑤有生殖道畸形或子宫、附件器质性病变者。

1.2 治疗方法

治疗组采用益肾促排方治疗,对照组采用二甲双胍治疗。治疗组采用的益肾促排方统一由本院中药房派送,药物组成为:生黄芪15g,党参15g,当归9g,丹参9g,桑椹子9g,女贞子9g,巴戟天9g,仙灵脾15g,石楠叶9g,石菖蒲9g,白芥子9g,广郁金9g。临证加减:偏肾阳虚者,加紫石英、仙茅、鹿角霜、淡附片、胡芦巴等温补肾阳;兼脾虚者,加白术、茯苓、白扁豆、山药、莲子肉、薏苡仁等健脾益气;偏血瘀者,加桃仁、红花、益母草、牛膝、三棱、莪术等活血化瘀;痰湿重者,加苍术、半夏、陈皮、竹茹等燥湿化痰;情志不畅、心烦不寐者,加合欢皮、百合、酸枣仁、远志等。益肾促排方于早、晚饭后0.5h各服1次,1剂/d,经期停药,3个月为1个疗程。对照组口服二甲双胍片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31022081,每片0.25g/片),3次/d,2片/次,

连服 3 个月。2 组患者均给予运动指导,嘱咐患者保持心情愉悦,忌食过多辛辣刺激和生冷油腻之品。治疗期间不能服与本病相关的其他药物。服药期间可不避孕,受孕则停药。

1.3 评价标准

① 体征及中医证候评分: Ferriman-Gallwey 多毛等级评分标准、痤疮综合分级系统(GAGS)评分、中医证候评分。② 体质量指数(BMI)。③ 实验室检查指标。治疗前后月经周期第 2~5 天或闭经患者在彩超检测卵巢无优势卵泡时清晨空腹抽血,测定性激素[促卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)、促黄体生成激素与促卵泡生成激素比值(LH/FSH)、睾酮(T)]水平、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。④ B 超检查。在治疗前后月经第 5~7 天, B 超检测卵巢体积,月经第 11 天监测卵泡生长的情况,每 3~5 d 检查 1 次,当卵泡的直径达到 14 mm 后,开始每日监测,直至排卵,并记录卵泡大小及内膜厚度。

1.4 疗效判定

总疗效判定依据《中药新药临床研究指导原则》中的相关标准,分为痊愈、显效、有效、无效。痊愈:治疗后的经期正常(23~37 d),中医证候疗效指数 $\geq 90.0\%$,激素水平等指标基本正常, B 超显示排卵或妊娠;显效:治疗后的经期接近正常(37~40 d),中医证候疗效指数 $\geq 66.7\% \sim < 90.0\%$,激素水平等指标明显改善;有效:治疗后的经期最长不超过 3 个月,中医证候疗效指数 $\geq 33.3\% \sim < 66.7\%$,临床症状、相关指标都有改善;无效:治疗后的月经无改善,中医证候疗效指数 $< 33.3\%$,临床各种表现与实验室指标均无好转。疗效指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析

应用统计学软件 SPSS 20.0 进行数据分析,计量资料采用均数 \pm 标准差描述,比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较

2 组患者年龄及治疗前 BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组 BMI 均下降,且治疗组 BMI 低于对照组,差异有统计学意义

($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	
			治疗前	治疗后
治疗组	36	27.00 \pm 3.26	27.60 \pm 2.08	21.35 \pm 1.32**#
对照组	36	26.64 \pm 5.22	28.22 \pm 2.45	24.16 \pm 1.34*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 2 组治疗前后性激素指标及 HOMA-IR 比较

2 组治疗前 FSH、LH、LH/FSH、T、HOMA-IR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组 FSH 均升高, LH、LH/FSH、T、HOMA-IR 均降低,且治疗组 FSH 高于对照组, LH、LH/FSH、T、HOMA-IR 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 2 组治疗前后性激素指标及 HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时点	治疗组(n=36)	对照组(n=36)
FSH/(mIU/mL)	治疗前	5.01 \pm 1.06	5.00 \pm 0.93
	治疗后	5.21 \pm 1.10***	5.05 \pm 1.06**
LH/(mIU/mL)	治疗前	20.92 \pm 8.03	18.77 \pm 9.11
	治疗后	5.88 \pm 1.89***	7.62 \pm 1.72**
LH/FSH	治疗前	3.96 \pm 0.72	3.55 \pm 1.15
	治疗后	1.10 \pm 0.18***	1.50 \pm 0.09**
T/(ng/mL)	治疗前	0.78 \pm 0.12	0.80 \pm 0.13
	治疗后	0.34 \pm 0.11***	0.42 \pm 0.11**
HOMA-IR	治疗前	3.64 \pm 0.22	3.55 \pm 0.22
	治疗后	2.04 \pm 0.65***	2.43 \pm 0.72**

FSH: 促卵泡生成激素; LH: 促黄体生成激素;

LH/FSH: 促黄体生成激素与促卵泡生成激素比值;

T: 睾酮; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数。

与治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, *** $P < 0.01$ 。

2.3 2 组治疗前后 Ferriman-Gallwey 多毛等级评分、GAGS 评分及中医证候积分比较

2 组治疗前 Ferriman-Gallwey 多毛等级评分、GAGS 评分及中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); 2 组治疗后上述评分均降低,且治疗组均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 3。

表 3 2 组治疗前后相关评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

指标	时点	治疗组(n=36)	对照组(n=36)
Ferriman-Gallwey 多毛等级评分	治疗前	12.56 \pm 4.17	12.33 \pm 2.63
	治疗后	8.17 \pm 2.02***	9.89 \pm 2.83**
GAGS 评分	治疗前	18.11 \pm 4.46	17.61 \pm 5.69
	治疗后	9.83 \pm 4.10***	12.53 \pm 4.51**
中医证候积分	治疗前	25.56 \pm 5.86	24.28 \pm 7.01
	治疗后	9.25 \pm 3.61***	11.25 \pm 4.37**

GAGS: 痤疮综合分级系统。

与治疗前比较, *** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

2.4 2 组临床疗效比较

治疗组治疗总有效率为 97.22%, 高于对照组的 88.89%, 差异有统计学意义($P = 0.037$),见表 4。

表 4 2 组临床疗效比较

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	36	5	20	10	1	97.22*
对照组	36	2	10	20	4	88.89

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

PCOS 是常见的生殖内分泌疾病, 总体发病率为 5% ~ 10%^[1], 在中国汉族 19 ~ 45 岁育龄妇女中的发病率为 5.61%。PCOS 的发病机制尚不明确, 可能与环境因素、心理因素、遗传因素、易感基因、生活习惯等有关。研究^[2]表明, 促性腺激素释放激素 (GnRH) 的大量脉冲式释放可导致 LH 升高, LH 释放又能促使雄激素水平升高, 同时高水平的 LH 也抑制了 FSH 的功能, 使颗粒细胞发生过早的黄素化, 小窦状卵泡发育开始停滞, 结合雄激素的水平升高, 进一步导致卵巢多囊样改变。

研究^[3]报道 44% ~ 77% 的患者存在胰岛素抵抗 (IR) 或高胰岛素血症 (HI)。一方面, HI 直接作用在卵巢卵泡膜细胞上的胰岛素受体, 影响卵泡的发育^[4]; 另一方面, IR 选择性地影响组织特异性代谢, 增加卵巢卵泡膜细胞对 LH 的敏感性, 促使雄激素分泌增多^[5]。研究^[6]表明高胰岛素能够提高肾上腺对促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的敏感性, 使脱氢表雄酮与硫酸脱氢表雄酮在肾上腺中过量合成, 引起肾上腺来源的雄激素增加。目前 PCOS 的治疗主要有: ① 改变生活方式; ② 改善胰岛素抵抗; ③ 促排卵治疗; ④ 抗雄激素治疗; ⑤ 手术治疗。二甲双胍是临床上常用的口服降血糖药, 也是常见的胰岛素增敏剂。研究^[7]表明, 二甲双胍能恢复卵巢正常功能, 改善排卵和月经周期, 降低雄激素水平, 改善 PCOS 的临床表现。但二甲双胍服药期间易产生恶心、呕吐、腹泻等, 长期服用还可引发低血糖。

近年来, 中医药制剂多靶点、多环节的作用在调整生殖功能和内分泌方面具有一定的优势和潜力。周仲瑛教授^[8]认为 PCOS 以肾、脾亏虚为本, 瘀血、痰湿、湿热阻滞胞宫, 肝郁是本病之标, 而痰瘀互结是重要因素。肖承棕教授^[9]强调临床中 PCOS 病机主要是肾虚痰瘀, 临证时倡导辨证与辨病相结合。蔡小荪^[10]治疗肾虚痰瘀型 PCOS 时多用当归、川芎、肉苁蓉、仙灵脾、二甲等加减, 临床获益匪浅; 韩冉^[11]采取补肾疏肝法治疗肾虚肝郁型患者的总有效率为 86.7%, 患者月经、

内分泌、BMI 均有改善; 孙玲^[12]研究表明, 月经后半周期的宁心滋肾法较单纯补肾能更好地促进卵泡发育。国医大师朱南孙^[13]提出了“益肾温熙助卵泡发育, 补气通络而促进卵泡排出”的治疗原则; 注重分期治疗, 经后期常用党参、丹参、当归、黄芪等滋补肝肾, 填精益髓, 促进卵泡发育; 经间期加用石楠叶、石菖蒲、蛇床子、菝葜等温肾助阳, 促进卵泡排出, 并重用黄芪, 加强补气通络作用。本研究中, 益肾促排方治疗肾虚痰瘀型 PCOS 的总有效率为 97.22%, 高于二甲双胍的 88.89%, 差异有统计学意义 ($P = 0.037$)。

参考文献

- [1] LI R, ZHANG Q, YANG D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. Hum Reprod, 2013, 28(9): 2562-2569.
- [2] ALLEN L A, SHRIKRISHNAPALASURIYAR N, REES D A. Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: a narrative review[J]. Clin Endocrinol, 2021: Online ahead of print.
- [3] ZHU S Q, LI Z Y, HU C P, et al. Imaging-based body fat distribution in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 697223. DOI: 10.3389/fendo.2021.697223.
- [4] 周雨佳. 针药联合治疗肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [5] BREMER A A, MILLER W L. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance[J]. Fertil Steril, 2008, 89(5): 1039-1048.
- [6] BARBER T M, WASS J A, MCCARTHY M I, et al. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol: Oxf, 2007, 66(4): 513-517.
- [7] MORLEY L C, TANG T, YASMIN E, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 11: CD003053.
- [8] 陈彦乐, 王旭. 周仲瑛辨治多囊卵巢综合征经验[J]. 中医杂志, 2012, 53(19): 1635-1637.
- [9] 王东红. 肖承棕教授治疗肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征经验[J]. 环球中医药, 2011, 4(4): 297-299.
- [10] 许华云, 付金荣. 蔡小荪治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床经验[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(8): 1466-1468.
- [11] 韩冉. 多囊卵巢综合征病因学初探及补肾疏肝法治疗多囊卵巢综合征的临床观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [12] 孙玲. 经后期宁心滋肾法对促进多囊卵巢综合征不孕患者卵泡生长发育的临床疗效研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [13] 朱南孙. 海派中医朱氏妇科[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 50-53.

(本文编辑: 梁琥)