

滋肾泻火中药治疗多囊卵巢综合征 高睾酮血症 30 例

刘新敏¹ 刘睿^{1,2} 徐信^{1,2} 马兰^{1,2} 文胜¹

(1 中国中医科学院广安门医院, 北京, 100053; 2 北京中医药大学针灸推拿学院, 北京, 100029)

摘要 目的: 观察滋肾泻火中药治疗肾阴虚火旺型多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) 高睾酮血症的临床疗效。方法: 选取 30 例肾阴虚火旺型 PCOS 高睾酮血症患者, 予加减知柏地黄汤口服, 1 剂/d, 连服 3 个月。观察治疗前后血清睾酮(T)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)、空腹胰岛素(FINS)以及月经周期、症状、痤疮评分、基础体温(BBT)双相率、卵巢体积、血常规、丙氨酸氨基转移酶、肌酐、尿素氮等。结果: 治疗后, 患者血清 T 和月经周期、中医症状及痤疮评分等均较治疗前明显降低($P < 0.01$; $P < 0.05$), 46.7% 的患者基础体温出现双相, FSH、LH、E₂、PRL、FINS、卵巢体积、血常规、肝肾功能与疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 滋肾泻火中药能有效降低肾阴虚火旺型 PCOS 高睾酮血症, 改善高雄激素的临床表现, 有一定促进患者恢复自发排卵作用。

关键词 多囊卵巢综合征; 高睾酮血症; 滋肾泻火; 中医疗法

Clinical Observation of Tonifying Kidney-yin and Fire-clearing Medicine in Treating 30 Cases of Polycystic Ovary Syndrome with High Testosterone

Liu Xinmin¹, Liu Rui^{1,2}, Xu Xin^{1,2}, Ma Lan^{1,2}, Wen Sheng¹

(1 Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100053, China; 2 School of
Acupuncture and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To observe the efficacy of tonifying Kidney-yin and fire-clearing prescription in treating polycystic ovary syndrome (PCOS) with high testosterone. **Methods:** Thirty patients with PCOS accompanied high testosterone were recruited and treated with Zhibai Dihuang Formula for 3 months. The efficacy was evaluated after treatment. The serum testosterone (T) and follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estrogen (E₂), prolactin (PRL), Fasting insulin (FINS), the scores of menstruation, the scores of TCM symptoms, the scores of acne, the basal body temperature (BBT), the volume of ovarian, routine blood test, alanine aminotransferase (ALT), creatinine (CR) and urea nitrogen (BUN) were compared between before and after treatment. **Results:** 3 months later, the serum testosterone level, the scores of menstruation, the scores of TCM symptoms and the scores of acne were lower after treatment than that of before treatment ($P < 0.01$; $P < 0.05$). 46.7% of the patients manifested bipolar order on basal body temperature, but FSH, LH, E₂, PRL, FINS, the volume of ovarian, routine blood test, ALT, CR and BUN had no obvious change ($P > 0.05$). **Conclusion:** Tonifying kidney-yin and clearing fire method proved efficient on lowering serum T, improving the clinical manifestations of hyperandrogenism of PCOS, and promoting patients recovery of spontaneous ovulation.

Key Words Polycystic ovarian syndrome; Hyperandrogenism; Tonifying kidney-yin and clearing fire method; Traditional Chinese Medicine Treatment

中图分类号: R285.6; R711.75 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.012

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是育龄期女性常见的生殖内分泌紊乱性疾病,患病率占育龄期女性的 5% ~ 10%^[1-2]。高睾酮(T)血症是其核心病理改变。我们前期的证候研究结果表明,高 T 血症与肾阴虚火旺证有关,据此临床采用滋肾泻火法治疗 PCOS 高 T 血症,取得了较好

的临床疗效,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 10 月至 2012 年 10 月在中国中医科学院广安门医院妇科门诊就诊的肾阴虚火旺型 PCOS 高 T 患者共 30 例,年龄 18 ~ 35 岁,平均(27.33 ± 3.86)岁;病程 1 ~ 20 年,平均(7.79 ±

5.55)年;月经周期异常 29 例,月经周期评分 0 分 1 例,2 分 10 例,4 分 4 例,6 分 10 例,8 分 5 例;有痤疮者 27 例。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:采用 2003 年 5 月欧洲人类生殖和胚胎学会(ESHRE)和美国生殖医学会(ASRM)制定的标准^[3]:1)稀发排卵或无排卵;2)高雄激素血症和(或)高雄激素的临床表现;3)一侧或双侧卵巢呈多囊改变。符合 3 项中的两项并排除其他引起高雄激素血症的疾病即可诊断为 PCOS。中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定,症见:月经推迟,量少,色暗或夹有血块,或闭经,或婚久不孕,腰膝酸软,或足跟痛,午后潮热,或夜间发热,五心烦热,烦躁易怒,少寐,多梦,颧红,口干咽燥,大便干结,尿少色黄,舌质干红或暗红或有裂纹,无苔或少苔,脉沉细数。

1.3 纳入标准 1)符合 PCOS 西医诊断标准;2)符合 PCOS 高 T 血症诊断标准;3)符合中医肾阴虚火旺证诊断标准;4)同意接受 3 个月的治疗和检查,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)合并有其他内分泌疾患如甲状腺、肾上腺疾患及糖尿病者;2)合并有心脑血管、肝、肾及造血系统等严重疾病者;3)月经初潮后不足 2 年者;4)年龄>35 岁者;5)近 3 个月内曾服用激素类药物(黄体酮除外)及其他影响生殖内分泌的药物者。

1.5 药物、用药方法及疗程 给予加减知柏地黄汤水煎剂(知母 30 g、黄柏 30 g、生地黄 30 g、山茱萸 15 g、牡丹皮 15 g、菟丝子 30 g、淫羊藿 30 g、莪术 30 g、桃仁 15 g),1 剂/d,早、晚 2 次分服,连服 12 周后统计疗效,比较自身前后各项指标的变化。加减:烦躁易怒者,加柴胡 12 g,白芍 15 g;头晕眼干者,加生牡蛎 30 g,石决明 30 g;面部痤疮者,加桑叶 30 g、连翘 15 g;口干咽燥者,加沙参 15 g、玄参 15 g。

1.6 观察指标 1)血清 T、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)、胰岛素(FINS):于月经 2~4 d 空腹抽静脉血,如果服药期间一直没有出现双相体温,即择期服黄体酮胶丸行经后取血;2)基础体温(BBT),计算 BBT 双相率,按照双相体温 95%排卵可能计算排卵率;3)月经周期评分(自拟):正常 0 分,轻度 2 分,中度 4 分,重度 6 分,极重度 8 分;4)中医症状评分:参照《中药新药临床研究指导原则》制定,筛选常见症状,根据轻重程度分为:正常 0 分,轻度 1 分,中度 2 分,重度 3

分;5)痤疮评分采用 Rosenfield 评分法;6)卵巢的三维大小,按照公式(1/2×长×宽×高)计算卵巢体积;7)血常规、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后疗效比较采用配对 *t* 检验,如为非正态分布资料采用非参数检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后女性激素水平及空腹胰岛素的变化 与治疗前相比,治疗后患者 T 水平明显降低(*P*<0.01),其中,29 例患者较治疗前下降,27 例患者降至正常范围,有效率为 96.7%,转阴率为 90%;但 FSH、LH、E₂、PRL 及 FINS 水平与治疗前相比差异无统计学意义(*P*>0.05)(详见表 1)。

表 1 治疗前后女性激素水平及空腹胰岛素的比较

项目	治疗前	治疗后
T(ng/mL)	1.36±0.08	0.84±0.04**
FSH(mIU/mL)	4.56±0.18	4.23±0.96
LH(mIU/mL)	6.47±0.66	5.31±0.47
E ₂ (pg/mL)	39.90±2.45	41.41±5.45
PRL(ng/mL)	17.54±1.20	16.42±1.47
FINS(pmol/L)	114.6±12.09	99.47±7.83

注:与治疗前比较,***P*<0.01。

2.2 治疗前后基础体温的变化 治疗后,有 14 例患者 BBT 出现双相,BBT 双相率为 46.7%,经计算,排卵率为 44.4%。

2.3 治疗前后月经周期、中医症状及痤疮评分、卵巢体积的比较 与治疗前相比,治疗后月经周期评分、中医症状评分、痤疮评分均明显降低(*P*<0.01),但卵巢体积无明显变化(*P*>0.05)(详见表 2)。

表 2 治疗前后月经周期、中医症状及痤疮评分、卵巢体积的比较

例数=30	月经周期评分	中医症状评分	痤疮评分	卵巢体积(平均)
治疗前	4.40±0.44	18.17±1.39	0.90±0.15	10.72±0.62
治疗后	2.73±0.47**	12.53±1.49**	0.63±0.11**	11.18±0.77

注:与治疗前比较,***P*<0.01。

表 3 治疗前后血常规及肝肾功能的比较

	WBC (×10 ⁹)	RBC (×10 ¹²)	ALT (U/L)	CR (μmol/L)	BUN (mmol/L)
治疗前	7.91±0.33	13.57±8.99	24.54±1.83	59.08±1.52	5.44±1.15
治疗后	7.17±0.28	4.52±0.06	22.66±1.87	56.25±1.35	5.31±0.95

2.4 治疗前后血常规、肝肾功能的的变化 与治疗前相比,治疗后血常规及肾功能差异无统计学意义

($P > 0.05$)(详见表 3)。

3 讨论

高雄激素是 PCOS 的核心病理改变,据统计,65%~85% 的高雄激素血症者患多囊卵巢综合征^[5];80%~85% 的 PCOS 患者有雄激素增多症^[6]。雄激素过多,在卵巢局部能增加小卵泡募集,引起早期卵泡发育过多^[7];还能导致卵泡过早闭锁,表现为 2~9 mm 的卵泡数量增多及排卵障碍,临床多表现为月经稀发或闭经、不孕等。

在 PCOS 诱导排卵或促排卵前采用降低雄激素的治疗极为重要^[8],能明显改善患者对促排卵的反应性^[9],提高排卵率和受孕率。高雄激素血症的临床表现包括多毛、痤疮、油性皮肤等。达英-35 是临床治疗 PCOS 高雄激素血症的首选药物,但该药为避孕药,在用药期间会抑制排卵。因此,有必要探索新的、能有效治疗高雄激素血症的方法。

据文献报道,PCOS 的中医证候与性激素有相关性,肾虚是 PCOS 高睾酮血症的主要证型^[10-11]。我们在临床工作中发现,PCOS 高睾酮血症患者中肾阴虚火旺型居多,表现为月经稀发,或闭经,月经量少,腰酸、面部痤疮、脱发、阴道干涩、口干喜饮、口唇红、面红、舌红等;前期的证候研究结果也显示,高睾酮血症与肾阴虚火旺有关。因此,治疗采用滋肾泻火法,以知柏地黄汤加减,结果显示,治疗后患者的血清睾酮水平、痤疮评分较疗前明显降低,表明加减知柏地黄汤能有效降低肾阴虚火旺型 PCOS 血清高睾酮水平,改善临床症状。在治疗过程中,46.7% 的患者基础体温出现双相。双相基础体温的出现意味着 95% 的可能出现了排卵,表明加减知柏地黄汤具有一定促进患者恢复自发排卵作用。自发排卵的恢复意味着自主月经的出现,因此,治疗后患者的月经情况得到改善。患者的卵巢体积在治疗前后差异无统计学意义,可能与治疗时间短有关。治疗前后患者的血常规、肝肾功能差异无统计学意义,表明短期服用加减知柏地黄汤未见对造血及肝肾功能的影响。

知柏地黄汤首见于钱乙的《小儿药证直诀》,由六味地黄汤加知母、黄柏组成,为壮水制火之剂,主治肾阴不足、虚火亢盛之证。其中,知母味苦性寒质润,善清虚火燥热,《本草纲目》曰其“下则润肾燥而滋阴”,《用药法象》谓其“泻无根之肾火,疗有汗之骨蒸,止虚劳之热,滋化源之阴”。黄柏味苦性寒,入肾经而善泻相火,“补肾不足,壮骨髓”(《珍珠囊》)。生地黄性寒味甘苦,归心、肝、肾经,能清热凉血,养阴生津。山茱萸味酸苦涩,性微温,归肝、肾经,《本

草新编》载山茱萸“补肝肾专而不杂,既无寒热之偏,又无阴阳之背,实为诸补阴之冠”。笔者在临床实践中选取该方中滋阴清热泻火之知母、黄柏、生地、黄、牡丹皮及补益肝肾的山茱萸,加入温肾益精之菟丝子、淫羊藿以阳中求阴,加入莪术、桃仁以活血化瘀,诸药合用,共奏滋肾泻火活血之效,治疗肾阴虚火旺型 PCOS 高睾酮血症,取得了较好的临床疗效。有文献报道也证实,知柏地黄汤能调节患者体内睾酮(T)水平^[12]。补肾中药对下丘脑-垂体-性腺轴具有调节和改善作用^[13],能增强卵巢颗粒细胞 CYP450、FSHR、LHR 蛋白的表达,调节卵巢内分泌失调,改善 PCOS 患者的高雄激素血症^[14-15],从而逆转卵泡的发育异常,使排卵成功。

本研究对知柏地黄汤治疗 PCOS 高睾酮血症的治疗作用进行了初步的观察,结果显示,加减知柏地黄汤能有效改善 PCOS 高睾酮血症的临床及生化表现,其帮助患者恢复自发排卵的作用可能与其改善 PCOS 高睾酮血症作用有关。但由于样本量较小,也没有设对照组,还有待于进行设计更加完善的大样本、多中心的临床研究以对其治疗作用做出更加客观的评价。

参考文献

- [1] 乔杰,李蓉,李莉,等. 多囊卵巢综合征流行病学研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(11):849-852.
- [2] Ricardo A, Keslie SW, Rosario R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population[J]. Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6):2745-2749.
- [3] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2004, 19(1):41-47.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:239-242.
- [5] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess[J]. Fertil Steril, 2006, 86(5):S241-S247.
- [6] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2009, 91(2):456-488.
- [7] Strauss JF III, Wood JR, Christenson LK, et al. Strategies to elucidate the mechanism of excessive theca cell androgen production in PCOS[J]. Mol Cell Endocrinol, 2002, 186:183-188.
- [8] 赵会. 达英-35 对多囊卵巢综合征不育患者促排卵疗效的影响[J]. 吉林医学, 2012, 33(1):104-105.
- [9] 马春华,王娟,阿也提. 炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征不孕患

者促排卵的疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(11): 823 – 825.

[10] 张晓华, 黄健玲, 章辉. 多囊卵巢综合征的中医证候与内分泌的相关性[J]. 广州中医, 2010, 41(3): 48 – 51.

[11] 刘晶, 李妍. 多囊卵巢综合征中医分类与性激素及胰岛素水平相关性研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(5): 389 – 392.

[12] 罗继红, 周萌, 王建辉, 等. 知柏地黄汤加味对痤疮患者血清睾酮水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(4): 696 – 697.

[13] 钱风雷, 曾繁辉, 冯炜权, 等. 补肾中药对运动大鼠下丘脑 – 垂体 – 性腺轴功能的调节作用[J]. 中国运动医学杂志, 2005, 24(5): 571 – 575.

[14] 杨正望, 文炯, 张增玲, 等. 补肾化痰方对 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞 CYP450 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(1): 30 – 32, 39.

[15] 杨正望, 张曾玲, 文炯, 等. 补肾化痰方对 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞 FSHR、LHR 蛋白表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(2): 17 – 19, 31.

(2014 – 11 – 03 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 1012 页)

HBV 病毒的复制, 促进肝组织修复, 从而达到部分逆转肝硬化的发展, 改善其预后的目的。另外考虑可能此次入选样本量较小有关, 随访时间不长等, 故有待于增加样本量, 进一步扩大研究予以证实柴胡疏肝散对于改善 CBD 相关性代偿期肝硬化的预后及确切机制, 为指导临床治疗提供参考价值。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学会与中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[S]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1): I – XVI.

[2] 张莎莎, 吕文良, 张旭, 等. 中西医治疗慢性乙型病毒性肝炎研究进展[J]. 吉林中医药, 2012, 31(1): 89 – 91.

[3] 钟军华, 杨世忠, 袁勇. 拉米夫定、阿德福韦酯联合肝纤溶颗粒对慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(3): 512 – 514.

[4] 庄辉, 翁心华. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(4): 340 – 342.

[5] 任娜, 闰杰, 蔡皓东, 等. 拉米夫定与阿德福韦酯初始联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 96 周疗效观察[J]. 国际病毒学杂志, 2012, 19(3): 113 – 117.

[6] 欧阳石, 刘树人, 杨俊, 等. 肝复乐联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝

硬化的疗效评价[J]. 中国医药, 2013, 8(1): 60 – 62.

[7] 国荣, 方之勋, 赵伟, 等. 拉米夫定对乙型肝炎病毒母婴传播的影响及安全性[J]. 中华传染病杂志, 2009, 27(7): 673 – 678.

[8] 谢尧, 李明慧. 妊娠妇女慢性乙型肝炎病毒感染者的抗病毒治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(4): 486 – 487.

[9] European Association For The Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol. 2009, 50(6): 227 – 242.

[10] 王存良. 阿德福韦酯联合复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 中国医药导报, 2009, 6(7): 69.

[11] 张学凤, 陈福凤. 阿德福韦酯联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床效果观察[J]. 中国医药导报, 2009, 6(17): 49.

[12] 高凤琴, 徐慧媛, 李筠. 慢性乙型肝炎病理诊断与中医证型关系初探[J]. 北京中医药, 2010, 29(7): 525.

[13] 郭占芬, 张乾. 阿德福韦酯联合柴胡疏肝散治疗乙型肝炎后早期肝硬化 70 例[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2441 – 2442.

[14] 崔宁, 谢春娥, 陈润花, 等. 肝纤维化的中医诊疗进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(2): 170.

[15] 李岩, 王垂杰. 肝硬化的中医辨证分型研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(2): 225.

(2014 – 10 – 14 收稿 责任编辑: 徐颖)