

补肾活络方联合达英-35 治疗多囊卵巢综合征 肾虚血瘀证的临床效果

滕 婧^{1,2} 余 俊^{1,2,3} 廖红玉^{1,2}

(1 湖北省中医院妇产科, 武汉, 430061; 2 湖北省中医药研究院, 武汉, 430074; 3 湖北中医药大学第一临床学院, 武汉, 430061)

摘要 目的: 观察补肾活络方联合达英-35 治疗多囊卵巢综合征(Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS) 肾虚血瘀证的临床疗效。方法: 将 76 例诊断符合 PCOS 肾虚血瘀证的患者, 按照随机数表法分成观察组与对照组, 每组 38 例。观察组给予补肾活络方联合达英-35 口服治疗, 对照组给予达英-35 口服治疗, 共治疗 3 个周期, 观察治疗前、治疗 3 个周期后、停药后第 3 个周期患者血清睾酮(T)、卵泡刺激素(Follicle-stimulating Hormone, FSH)、黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)、LH/FSH 水平与双侧卵巢平均卵巢体积(Mean Ovarian Volume, MOV)、平均卵泡数目(Mean Follicle Number, MFN)等指标。结果: 治疗 3 个周期后 2 组患者的性激素水平和超声检查指标均较治疗前明显改善, 但停药后第 3 个周期, 对照组各项指标又恢复到治疗前水平, 而观察组仍保持治疗后水平。结论: 补肾活络方联合达英-35 治疗 PCOS 肾虚血瘀证不仅近期疗效确切, 且远期疗效优于单用达英-35。

关键词 多囊卵巢综合征; 肾虚血瘀证; 补肾活络方; 达英-35; 中西医结合

Clinical Research on Bushenhuoluo Decoction Combined with Diane-35 in the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome with Kidney Deficiency And Blood Stasis Syndrome

Teng Jing^{1,2}, Yu Jun^{1,2,3}, Liao Hongyu^{1,2}

(1 Department of Gynecology and Obstetrics, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;

2 Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430074, China; 3 The First Clinical College

of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Bushen Huoluo decoction combined with Diane-35 in the treatment of polycystic ovarian syndrome with kidney deficiency and blood stasis syndrome. **Methods:** Seventy-eight patients diagnosed with polycystic ovarian syndrome were randomly divided into the treatment group and the control group. Those in the treatment group were treated by Bushen Huoluo decoction combined with Diane-35. Those in the control group were treated by Diane-35. Both groups were treated for 3 cycles. The serum sex hormones levels [follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), Testosterone (T), LH/FSH] and the mean ovarian volume (MOV), mean follicle number (MFN) were compared between the two groups before treatment, after 3 cyclic treatment and at the 3th cycle after treatment. **Results:** The levels of relevant hormones and the indexes of B-ultrasonic were obviously improved after treatment in the two groups. However, 3 cycles after treatment, these changes restored to the baseline as those before treatment in the control group, while maintained in the treatment group. **Conclusion:** Bushen Huoluo decoction combined with Diane-35 in treating polycystic ovarian syndrome not only shows marked short-term effect but also consolidate the curative effect. It is worth further research and promotion.

Key Words Polycystic ovarian syndrome; Kidney deficiency and blood stasis syndrome; Bushen Huoluo decoction; Diane-35; Traditional Chinese and western medicine therapy

中图分类号: R289.5; R711 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.019

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是指青春期前后发病, 卵巢泡膜细胞良性增生引起的性激素生成过多, 造成月经紊乱、持续排卵障碍、高雄激素血症、卵巢多囊样变等一系列表现的疾病^[1]。在育龄期妇女中, 其发病率为 5% ~

8%^[2-4]。在无排卵性不孕症患者中的发病率高达 30% ~ 60%^[5]。本病病理改变涉及范围广泛, 包括神经内分泌失调、卵巢调控功能异常、糖脂代谢紊乱等, 临床表现为月经失调(包括月经稀发、月经量少、闭经、崩漏等)、不孕、多毛、肥胖、痤疮等, 远期可以

并发高脂血症、心血管疾病、糖尿病等,并有子宫内膜癌的潜在风险。目前本病多采用口服避孕药或人工周期治疗,但存在一定不良反应,且停药后易复发^[6]。近年来,对 PCOS 的大量临床及实验研究证实,中医药在促进卵泡发育及排卵,调节 PCOS 内分泌紊乱的治疗方面起到显著的作用^[6-7]。

补肾活络方为我院治疗 PCOS 的临床经验方,为进一步探讨该方对 PCOS 的作用机制与疗效,我们采用补肾活络方联合达英-35 对 PCOS 肾虚血瘀证患者进行治疗,观察其治疗前后、停药 3 个周期后血清性激素水平、平均卵巢体积、平均卵泡数目等指标的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2015 年 7 月湖北省中医院妇科门诊 PCOS 患者 76 例,根据就诊的先后顺序,采用随机数表法分为观察组(补肾活络方+达英-35)和对照组(达英-35),每组 38 例。观察组患者年龄 19~39 岁,平均年龄 (27.2 ± 6.5) 岁;病程 1~5 年,平均病程 (2.3 ± 1.5) 年。对照组患者年龄 18~40 岁,平均年龄 (28.4 ± 5.5) 岁;病程 1~5 年,平均病程 (2.5 ± 1.4) 年。2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 PCOS 诊断参考 2011 年中华人民共和国卫生行业标准^[8]。1) 月经稀发或闭经或不规则子宫出血;2) 临床和(或)生化指标提示高雄血症激素;3) 超声显像多囊卵巢(卵巢体积大于 10 cm^3),和(或)同一个切面上直径 2~9 的卵泡 ≥ 12 个。具备第 1) 项,及 2) 3) 中的任一项,并排除其他可能导致高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病,即可诊断为 PCOS。

1.2.2 中医辨证标准 肾虚血瘀证辨证参照中药新药临床研究指导原则^[9]及中医妇科学^[10]中有关闭经、月经后期、不孕的分型标准,制定相关标准。主症:月经先期或后期、甚或闭经,或经来量少,色淡黯或紫黑,有血块,腰膝酸软或腰腹部刺痛、拒按。次症:经行小腹刺痛拒按,血块排出后胀痛减轻;头晕耳鸣;神疲乏力;小便频数或夜尿频多。舌脉为舌淡紫或有瘀斑瘀点,脉细涩。主症必备,次症具备 2 项或 2 项以上可确诊。

1.3 纳入标准 1) 符合上述西医诊断标准及肾虚血瘀证辨证标准;2) 年龄 18~40 岁;3) 入组前 3 个月未接受激素治疗;4) 自愿受试,并配合治疗。

1.4 排除标准 1) 患有垂体或下丘脑性闭经、高泌

乳素血症、卵巢早衰及甲状腺功能异常等能引起排卵障碍的其他疾病者;2) 患有库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生症及分泌雄激素的肿瘤等可引起高雄激素血症的其他疾病者;3) 近 3 个月服用过避孕药等激素类药物者;4) 合并有心血管、肝、肾、肺及造血系统等严重原发疾病,或影响生育的严重疾病者;5) 对试验药物过敏或严重过敏体质者;6) 正在参加其他临床试验者。

1.5 脱落与剔除标准 如患者在治疗过程中,出现耐受性、依从性差,不能配合治疗时,需要剔除该患者。

1.6 治疗方法 对照组采用达英-35(拜耳医药有限公司)口服治疗,达英-35 每片含 2 mg 醋酸环丙孕酮和 0.035 mg 炔雌醇,21 粒/盒,于月经周期(或撤退性出血)第 5 天开始口服,1 片/d,服用 21 d,下次月经周期(或撤退性出血)第 5 天继续服用。共 3 个周期。

观察组采用补肾活络方联合达英-35 口服治疗。补肾活络方药方组成:熟地黄 15 g、当归 15 g、川芎 6 g、白芍 15 g、女贞子 10 g、墨旱莲 10 g、菟丝子 15 g、茺蔚子 15 g、覆盆子 15 g、淫羊藿 15 g、桃仁 6 g、红花 10 g、路路通 10 g、怀牛膝 6 g,水煎,加水 600 mL,煎汁 200 mL,1 剂/d,早晚饭后 1 h 口服,于月经周期(或撤退性出血)第 5 天起连服 15 d 为 1 个用药周期,3 个周期为 1 个疗程。达英-35 用药方法同对照组。

1.7 观察指标

1.7.1 实验室指标 治疗前、治疗 3 个周期后及停药后第 3 个周期检测患者黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)水平。有规律月经者于月经周期第 2~4 天抽取静脉血,无规律月经者于超声提示双侧卵巢不大于 1 cm 的卵泡时抽取静脉血。

1.7.2 超声监测指标 治疗前、治疗 3 个周期后及停药后第 3 个周期,于月经周期(或撤退性出血)第 3~5 天,通过经阴道超声(未婚者采用经直肠超声),监测双侧卵巢平均卵巢体积(MOV)及平均卵泡数目(MFN)。

1.8 统计学方法 选择 SPSS 18.0 统计软件进行数据统计,数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者性激素水平比较 治疗前,LH,FSH,LH/FSH,T 水平组间比较,差异无统计学意义($P >$

表 1 2 组患者性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LH(U/L)	FSH(U/L)	LH/FSH	T(ng/dL)
观察组($n=38$)				
治疗前	14.28 $\pm$ 3.53	5.79 $\pm$ 2.11	2.48 $\pm$ 0.85	75.23 $\pm$ 13.26
治疗 3 个周期后	6.98 $\pm$ 2.02 [*]	6.17 $\pm$ 1.56	1.34 $\pm$ 0.54 [*]	50.81 $\pm$ 11.28 [*]
停药后第 3 个周期	7.02 $\pm$ 2.14 ^{*△}	5.86 $\pm$ 2.04	1.42 $\pm$ 0.56 ^{*△}	51.02 $\pm$ 11.02 ^{*△}
对照组($n=38$)				
治疗前	13.91 $\pm$ 3.65	5.72 $\pm$ 1.65	2.49 $\pm$ 0.91	76.38 $\pm$ 14.32
治疗 3 个周期后	9.56 $\pm$ 4.53 [*]	6.12 $\pm$ 1.43	1.65 $\pm$ 0.97 [*]	60.48 $\pm$ 12.24 [*]
停药后第 3 个周期	13.86 $\pm$ 4.09 [▲]	5.76 $\pm$ 1.96 [▲]	2.48 $\pm$ 0.89 [▲]	75.98 $\pm$ 13.89 [▲]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$;与治疗 3 个周期后比较,[▲] $P<0.05$

0.05)。治疗 3 个周期后,LH,LH/FSH,T 水平 2 组治疗前后自身对照均差异有统计学意义($P<0.05$),均较治疗前下降;FSH 在治疗前后自身对照差异无统计学意义($P>0.05$)。停药后第 3 个周期,对照组 LH,FSH,LH/FSH,T 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),上升到治疗前水平,与治疗后比较,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组 LH,LH/FSH,T 水平与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),均较治疗前下降,与治疗后比较,差异无统计学意义($P>0.05$);组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者卵巢 B 型超声结果比较 双侧卵巢平均卵巢体积(MOV)及平均卵泡数目(MFN)治疗前,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个周期后,2 组治疗前后自身对照均差异有统计学意义($P<0.05$),均较治疗前下降。停药后第 3 个周期,对照组与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),上升到治疗前水平;观察组与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),均较治疗前下降。见表 2。

表 2 2 组患者卵巢 B 型超声结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	平均卵巢体积(cm^3)	平均卵泡数(个)
观察组($n=38$)		
治疗前	12.7 $\pm$ 3.1	14.1 $\pm$ 3.8
治疗 3 个周期后	7.4 $\pm$ 2.5 [*]	6.6 $\pm$ 2.5 [*]
停药后第 3 个周期	7.3 $\pm$ 2.6 [*]	6.8 $\pm$ 2.3 [*]
对照组($n=38$)		
治疗前	13.1 $\pm$ 2.9	13.8 $\pm$ 3.6
治疗 3 个周期后	8.8 $\pm$ 2.7 [*]	7.9 $\pm$ 2.9 [*]
停药后第 3 个周期	12.8 $\pm$ 2.7	13.2 $\pm$ 3.7

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$

3 讨论

PCOS 是一种发病多因性,临床表现呈多态性的内分泌综合征,以雄激素过多和持续无排卵为临床主要特征,是导致生育期妇女月经紊乱最常见的

原因之一^[11]。确切的发病机制目前尚不十分明确,可能涉及到遗传、内分泌、代谢等多种因素^[12]。本病所致排卵障碍可能与下丘脑-垂体-卵巢轴(HPOA)失调或卵巢局部微环境尤其是非类固醇的调节失控有关^[13]。西医对本病的对症治疗疗效值得肯定,它们主要以缓解患者精神紧张、规律饮食、控制体重等方式为主。达英-35 目前是公认临床用于治疗 PCOS 的首选药物,其具有较强的抗雄激素作用,可抑制雄激素对相应靶器官的作用,促进其代谢,提高其廓清率及对垂体 LH 负反馈,抑制 LH 分泌,逐渐使 LH/FSH 值恢复正常。PCOS 患者因长期无排卵,子宫内膜单纯受雌激素刺激,子宫内膜癌发生率增加。达英-35 内含雌、孕激素,研究发现服用达英-35 在 3 个周期后,PCS 患者的子宫内膜厚度明显减小,可防止子宫内膜增生。同时也可使卵巢体积缩小,卵泡数减少。但是,达英-35 的作用只限于用药周期,多数患者一旦停药后各项治疗指标又恢复到治疗前,效果不能得到巩固^[14]。达英-35 也有一定的不良反应,比如引起乳房胀痛、月经量少、偏头痛,呕吐及腹泻等胃肠道症状,且长久疗效不能得到保证,促使很多 PCOS 患者不能坚持治疗,寻求有效的中医药治疗。

根据 PCOS 的临床表现,中医学将本病归属于“月经后期”“闭经”“不孕”等范畴进行论治^[15-16]。中医认为妇女月经的产生与脏腑、天癸、气血、经络、胞宫的协调作用密切相关,其产生过程即肾-天癸-冲任-胞宫轴的作用机制,其中肾起主导作用,肾虚不仅影响生殖轴功能的发挥,且间接导致肝脾等脏的功能失常,形成血瘀、痰湿为标的病因病机。若肾气虚衰,无力推动血液的运行,血行迟滞而成瘀。若肾阳虚衰,不能温养血脉,血寒而凝可致瘀。瘀滞阻于脉络,又有碍肾气的生化,肾阳的鼓动,肾阴的滋养,加重肾虚。因虚致瘀,因瘀致虚,互为因果而形成恶性循环。因此,肾虚血瘀是 PCOS 的主要病理

基础^[17]。

补肾活络方组方符合肾虚血瘀证的病机特点,由补虚药及化瘀药物组成,方中淫羊藿温补肾阳、女贞子滋补肾阴、菟丝子补肾益精、配合墨旱莲养肝益肾,阴阳双补,平调肾中阴阳。熟地黄补血滋阴、白芍养血调经,覆盆子补精养血,以上诸药合用既温肾助阳,又益肾填精,使冲任得养,血海渐盈,经行如常。当归补血活血、川芎活血行气、桃仁、红花活血祛瘀、路路通疏肝通络、怀牛膝逐瘀通经,引血下行,以上诸药合用既有活血化瘀养血之功,又有理气解郁之效,使气血流畅,冲任瘀血消散,经闭得通,诸证自除。全方补肾通调,寓补于通,平补肾中阴阳精血以达通络之功。

本研究结果显示,治疗 3 个周期后 2 组患者的性激素水平和超声检查指标均较治疗前明显改善,但停药后第 3 个周期,对照组各项指标又恢复到治疗前水平,而观察组仍保持治疗后水平。补肾活络方联合达英-35 治疗 POCS 肾虚血瘀证不仅近期疗效确切,且远期疗效优于单用达英-35,值得进一步研究和推广。

参考文献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2004: 2449.
- [2] 梅菊丽,王建霞. 补肾活血方联合达英-35 治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征临床观察[J]. 四川中医,2015,33(12):94-95.
- [3] 裴秀君,弭艳红,弭艳旭,等. 达英-35 联合补肾活血方治疗多囊卵巢综合征 66 例临床观察[J]. 中国妇幼保健,2014,29(2):263-264.
- [4] 张晓金,归绥琪,黄书慧,等. 从“瘀瘀”论治多囊卵巢综合征不孕临床研究[J]. 中华中医药杂志,2016,31(02):415-419.
- [5] 崔琳琳,陈子江. 多囊卵巢综合征诊断标准和诊疗指南介绍[J].

国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(5):405-408.

- [6] 陶金红,董莉. 补肾活血方对肾虚血瘀型多囊卵巢综合征激活素-抑制素-卵泡抑素系统的影响[J]. 上海中医药杂志,2014,48(7):58-61.
- [7] 乔杰,尹太郎. 多囊卵巢综合征认知与对策[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(11):841-844.
- [8] 中华人民共和国卫生部. WS330-2011 中华人民共和国行业标准:多囊卵巢综合征诊断[S]. 北京:中国标准出版社,2011.
- [9] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [10] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社,2010: 120-128.
- [11] 金炫廷,马堃,单婧. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(1):140-143.
- [12] 张少娣,张合龙,李萌,等. 不同亚型多囊卵巢综合症患者的临床及生化特征比较[J]. 生殖医学杂志,2014,23(2):100-104.
- [13] 王萍,林辉,黄群,等. 补肾活络方治疗多囊卵巢综合征肾虚血瘀证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(9):637-644.
- [14] Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome [J]. Hum Reprod,2001,16(1):36-42.
- [15] 平瑜佳,董莉,朱南孙. 补肾活血方治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征临床疗效观察[J]. 上海中医药杂志,2012,46(11):53-55.
- [16] 向玉,杨惠林,马英兰,等. 调经助育汤治疗多囊卵巢综合征排卵障碍肾虚血瘀证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(22):170-174.
- [17] 赵素蕊,陈佳阳. 燥湿化痰补肾活血方联合克罗米芬治疗痰湿阻滞型多囊卵巢综合征所致不孕症临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(9):1284-1286.

(2017-02-15 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 2941 页)

- [12] Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis [J]. N Engl J Med, 2015,373(14):1318-1328.
- [13] de Latour RP, Visconte V, Takaku T, et al. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia [J]. Blood, 2010,116(20):4175-4184.
- [14] Wang L, Zhao X, Chen J, et al. Biological indicators of sub-optimal health status[J]. J Tradit Chin Med,2013,33(5):647-650.

- [15] 徐孝平,潘永明,刘瑞敏,等. 亚健康状态大鼠的神经-免疫-内分泌机制的研究[J]. 中国比较医学杂志,2012,22(8):33-39.
- [16] 王春华,胡玲,刘磊,等. 亚健康状态人群的疲劳与免疫指标相关性研究[J]. 中医药临床杂志,2015,27(1):50-52. 2015,27(01):50-52.
- [17] 李冠儒,王佳佳,王天芳,等. 疲劳性亚健康肝郁脾虚证人群的生物电反馈指标特征的探索性研究[J]. 天津中医药,2011,28(3):185-187.

(2017-02-22 收稿 责任编辑:杨觉雄)