

# 荷芪散联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床研究

刘玲<sup>1</sup> 赵恒侠<sup>1</sup> 李惠林<sup>1</sup> 楚淑芳<sup>1</sup> 刘雪梅<sup>1</sup> 刘德亮<sup>1</sup> 张学文<sup>2</sup>

(1 深圳市中医院内分泌科,深圳,518033; 2 陕西中医药大学,咸阳,712046)

**摘要** 目的:研究荷芪散联合二甲双胍对多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)伴胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)的临床疗效。方法:选取2015年1月至2016年1月深圳市中医院住院及门诊治疗的多囊卵巢综合征患者共90例,随机分为A组(中药组)、B组(西药组)、C组(中西药组),每组30例。中药组予荷芪散,西药组予二甲双胍,中西药组予荷芪散加二甲双胍。观察治疗前后临床症状、糖代谢及胰岛素抵抗指标、性激素水平的变化。结果:治疗3个月后,中西药组临床症状改善优于中药组及西药组( $P < 0.05$ );西药组、中西药组均可显著降低胰岛素(FINS、2 hINS)水平、稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)( $P < 0.01$ ),提高胰岛素敏感性指数(ISI)( $P < 0.01$ ),中西药组比西药组治疗效果更显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。中药组与中西药组能降低血清黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)( $P < 0.01$ )、睾酮(Testosterone, T)水平( $P < 0.05, P < 0.01$ ),而西药组仅可降低T水平( $P < 0.01$ )。结论:荷芪散联合二甲双胍可改善多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者的临床症状和胰岛素抵抗,调节胰岛素及性激素水平。

**关键词** 多囊卵巢综合征;荷芪散;二甲双胍;胰岛素抵抗;性激素

## Clinical Study on Heqi Powder Combined with Metformin in Treating Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance

Liu Ling<sup>1</sup>, Zhao Hengxia<sup>1</sup>, Li Huilin<sup>1</sup>, Chu Shufang<sup>1</sup>, Liu Xuemei<sup>1</sup>, Liu Deliang<sup>1</sup>, Zhang Xuewen<sup>2</sup>

(1 Endocrine Department, Shenzhen Hospital of Traditional Medicine, Shenzhen 518033, China;

2 Shaanxi University of traditional Chinese medicine, Xianyang 712046, China)

**Abstract Objective:** To observe the clinical curative effect of Heqi Powder combined with Metformin in treating PCOS with insulin resistance. **Methods:** Ninety patients who met the criteria were included and randomly divided into group A (Chinese medicine group), group B (western medicine group) and group C (Chinese-western medicine group), with 30 cases in each group. Chinese medicine group took Heqi Powder, western medicine group took metformin, while the Chinese-western medicine group took Heqi Powder plus metformin. Clinical syndromes, glucose metabolic and insulin resistant parameters and sex hormone levels of the two groups before and after the treatment were compared. **Results:** After 3-month treatment, improvement in clinical syndromes of the Chinese-western medicine group was better than Chinese group and western medicine group ( $P < 0.05$ ). Insulin level and HOMA-IR in the western group and Chinese-western medicine group decreased effectively ( $P < 0.01$ ), ISI increased ( $P < 0.01$ ). The Chinese-western medicine group received better results, showing that the difference between the two groups was significant ( $P < 0.05$ ). LH ( $P < 0.01$ ) and T level ( $P < 0.05, P < 0.01$ ) in the Chinese group and the Chinese-western medicine group decreased, but T level only decreased in the western medicine group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Heqi Powder combined with Metformin may improve patients' clinical syndromes and insulin resistance and regulate insulin and sex hormone levels for patients with PCOS with insulin resistance.

**Key Words** PCOS; Heqi Powder; Metformin; Insulin resistance; Sex hormone

中图分类号:R271.19 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.027

多囊卵巢综合征是青春期及育龄期妇女常见病,发病率达5%~10%<sup>[1]</sup>,以雄激素增多、慢性无排卵或少排卵、胰岛素抵抗为主要特征的内分泌综合

征。以高胰岛素血症为表现的胰岛素抵抗及高雄激素血症为PCOS的主要病理特征<sup>[2]</sup>。其主要临床症状为月经失调、多毛、肥胖、不育及痤疮等。大量实

基金项目:深圳市知识创新计划——基础研究项目(JCYC20150401163841053)

作者简介:刘玲(1984.02—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合治疗内分泌及代谢性疾病的诊治,E-mail:249127869@qq.com

通信作者:李惠林(1963.02—),男,博士研究生,主任医师,副院长,研究方向:中医药防治内分泌及代谢性疾病的诊治与研究,E-mail:szcm-lhl@163.com

验和临床研究证明,IR是贯穿在PCOS发病过程中的关键机制。早在1980年,Burghen等<sup>[3]</sup>就提出了IR与PCOS的发病有关,近年来更有一些研究证明50%~70%PCOS患者存在胰岛素抵抗,IR为PCOS的一大突出特征,先后大量研究表明高胰岛素血症及胰岛素抵抗可能在PCOS发病中起关键和早期作用<sup>[2,4]</sup>。PCOS的病因与发病机制未明,其与遗传因素和下丘脑-垂体-卵巢轴功能失常及肾上腺皮质功能紊乱、中枢神经系统及胰岛病变等有关,其病变范围广、病因多而复杂,西医常规药物及手术治疗疗效欠满意,且存在不良反应及并发症。PCOS在中医学中虽无相关病名,但根据其无排卵受孕、月经失调、卵巢多囊及肥胖等临床症状,当归属于中医学“不孕”“闭经”“月经后期”“症瘕”“肥胖”等病证范畴。中药资源丰富,中医以其独特的整体观念及辨证论治理论指导该病治疗,能够起到多脏器系统调节作用,效果颇佳,故中医药治疗PCOS有着巨大前景和优势<sup>[5]</sup>,故本课题以荷芪散联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗为题材,治疗患者共90例,取得了较好效果,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2016年1月深圳市中医院住院及门诊治疗的多囊卵巢综合征伴有胰岛素抵抗的患者共90例,随机分为A组(中药组)、B组(西药组)及C组(中西药组),每组各30例。A组平均年龄( $30.33 \pm 1.75$ )岁,平均病程( $6.27 \pm 1.8$ )年;B组平均年龄( $30.07 \pm 1.57$ )岁,平均病程( $6.13 \pm 1.81$ )年;C组平均年龄( $30.10 \pm 1.54$ )岁,平均病程( $5.08 \pm 3.68$ )年。3组患者在年龄、病程等基础资料上的比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。签署知情同意书,并通过本院伦理委员会审查。

## 1.2 诊断标准

1.2.1 PCOS诊断标准 根据美国生殖医学协会(ESHRE/AS-RM)和欧洲人类生殖与胚胎协会2003年5月在荷兰鹿特丹会议上达成的专家共识<sup>[6]</sup>:1)少排卵和(或)无排卵;2)具有多毛(脐下、乳晕)、痤疮、皮脂增多、肥胖等高雄激素的临床表现和(或)血清睾酮升高或LH/FSH比值升高的生化指标异常;3)超声辅助检查示卵巢多囊(卵巢体积 $\geq 10$  mL和/或卵泡直径2~9 mm,一侧或双侧卵巢中卵泡数目在12个以上)。符合以上3条共识中的2条即可诊断。

1.2.2 胰岛素抵抗计算 评估胰岛素抵抗用稳态

胰岛素评价指数(HOMA-IR)<sup>[7]</sup>, $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素(FINS)} \times \text{空腹血糖(FPG)} / 22.5$ ;HOMA-IR > 3.5即为胰岛素抵抗。

1.2.3 中医辨证标准 参照2002年全国高等中医药院校教材《中医妇科学》中多囊卵巢综合征的中医症候诊断以及临证经验,属于气虚痰阻型。症见:月经后期、量少,甚则闭经。带下量多,婚久不孕。全身见形体丰满,肥胖多毛,头晕胸闷,喉间多痰,四肢倦怠,疲乏无力。舌体胖大或边有齿痕,舌质淡,苔厚腻,脉沉细滑。

1.3 纳入标准 符合以上PCOS及胰岛素抵抗诊断标准,且辨证属气虚痰阻型,年龄16~40岁之间,能够配合完成研究的患者。

1.4 排除标准 合并肾上腺肿瘤、先天性肾上腺增生症、糖尿病、分泌雄激素肿瘤、库欣综合征等其他内分泌相关疾病;合并严重心脑血管疾病、肝肾功能衰竭或其他脏器严重疾病的患者;3个月之内接受过激素类药物治疗者。

1.5 治疗方法 A组:给予赵恒侠教授临床经验方荷芪散。处方:黄芪30 g、荷叶30 g、制首乌15 g、决明子30 g、冬瓜皮30 g、石菖蒲10 g、苍术10 g、山药15 g、泽兰15 g、甘草5 g。该药由深圳市中医院中药房提供,并由深圳市中医院制剂室协助煎煮,上方以水650 mL,煎取250 mL,复煎兑汁,1剂/d,早晚分服,经期不停药。B组:口服盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,生产批号:H20040416)0.5 g/次,2次/d,餐中或餐后服用。C组:给予上述荷芪散+盐酸二甲双胍片,用量、服法均同上。用药期间快走3次/周,40 min/次;低脂饮食。3组的疗程均为3个月。

1.6 观察指标 治疗3个月,疗程结束后再随访3个月,记录各患者月经周期,超声测排卵及查看有无受孕。3组患者均于治疗前及治疗后月经周期第3天(无月经来潮者以黄体酮撤退后)8时空腹抽取黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇( $E_2$ )及空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)并计算HOMA-IR、ISI;然后5 min内服完75 g无水葡萄糖粉兑温开水至300 mL液体,2 h后再次抽检餐后2 h血糖(2 hPG)、餐后2 h胰岛素(2 hINS)。

1.7 疗效判定标准 参照1993年、2002年中华人民共和国卫生部拟定的《中药新药临床研究指导原则》中治疗不孕症、闭经和月经不调的相关指导原则。痊愈:治疗期间或停药后持续3个月月经周期、经期、经量正常,或有妊娠,或超声检查提示排卵;其

他症状消失,积分减少 $\geq 95\%$ 。有效:月经有来潮,但月经周期、经期、经量未恢复正常,其他症状有所改善,积分减少 $\geq 30\%$ 。无效:月经仍未来潮,其他症状无明显改善,积分减少 $< 30\%$ 。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料用平均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料用百分比表示,每组治疗前后采用配对 *t* 检验,各组之间的比较采用单因素方差分析,多组两两比较采用 Bonferroni 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组患者临床表现变化情况 治疗 3 个月后, C 组临床表现改善优于 A 组及 B 组 ( $P < 0.05$ ), A 组与 B 组临床表现改善情况比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组治疗前后疗效比较

组别	痊愈(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
A 组	5	13	12	60.0*
B 组	4	9	17	43.3
C 组	10	15	5	83.3 $\Delta$

注:与 B 组比较,\* $P > 0.05$  ( $P = 0.13$ );与 A 组、B 组比较, $\Delta P < 0.05$  ( $P = 0.045$ )

2.2 对糖代谢指标的影响 各组治疗前后 FPG ( $P = 0.49$ )、2 hPG ( $P = 0.77$ ) 无明显变化 ( $P > 0.05$ ); B 组、C 组 FINS、2 hINS、HOMA-IR 均较治疗前显著降低 ( $P < 0.01$ ), ISI 均较治疗前显著提高 ( $P < 0.01$ ), C 组比 B 组治疗效果更好,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

2.3 性激素水平的变化 各组治疗后  $E_2$  ( $P = 0.81$ )、FSH ( $P = 0.71$ ) 比治疗前均变化不明显 ( $P > 0.05$ )。A 组、C 组治疗后 LH 比治疗前显著降低 ( $P < 0.01$ ), A 组、C 组治疗后 T 水平比治疗前亦降低明显 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 2 组治疗后 LH、T 比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); B 组仅 T 比治疗

前显著降低 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

## 3 讨论

PCOS 的发病机制非常复杂,迄今为止国内外尚无统一认识,目前认为 PCOS 是多种基因遗传、环境因素共同作用的结果,虽然其发病机制尚未阐明,但公认的是,PCOS 与遗传因素和下丘脑-垂体-卵巢轴/肾上腺轴分泌调控异常等相关,普遍存在高 LH 伴正常或低水平 FSH、高雄激素血症、胰岛素抵抗(高胰岛素血症)和卵巢存在多个囊性卵泡等重要特征。因其病变范围广,涉及多个内分泌腺及激素,不同患者的临床表现存在一定差异,但 PCOS 患者普遍存在胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>,增多的胰岛素可促进 LH 释放,并可通过直接增强 17 $\alpha$ -羟化酶作用,增加雄激素合成;胰岛素与 IGF-1 通过 IGF-1 受体作用于卵泡膜细胞,可协同 LH 刺激卵巢卵泡膜细胞雄激素合成,同时还抑制肝脏合成 SHBG,使游离睾酮升高;继而抑制卵泡发育,导致稀发排卵或无排卵、月经稀少、闭经及不孕<sup>[9]</sup>。二甲双胍可显著增加胰岛素受体的数量和亲和力,降低胰岛素水平,改善肌肉和脂肪的组织酪氨酸激酶的活性,有促进外周组织尤其是骨骼肌利用葡萄糖、抑制脂肪分解等作用,改善这些组织的胰岛素敏感性及胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>。故二甲双胍是目前有效治疗 PCOS 伴胰岛素抵抗的常用药物<sup>[11]</sup>。

现代中医认为,PCOS 患者由于肾虚而不能化气行水反聚为湿,阻遏冲任、胞宫而发病;同时肾阳虚不能温运脾阳,脾虚失健,致痰湿内生,湿浊留注冲任,湿壅胞宫、胞脉亦发病;湿痰浊阻滞胞宫、冲任,故见月经稀少、闭经、不孕;痰浊壅盛,膏脂充溢,可见形体肥胖。如金元·朱丹溪在《丹溪心法·子嗣》中所言:“若是肥盛妇人,禀受甚厚,恣于酒食之人,经水不调,不能成胎,谓之躯脂满溢,闭塞子宫,宜行湿燥痰”。荷芪散为我科院内协定处方,以荷叶、黄芪为君,荷叶利湿化痰、祛痰利水、升发清阳,

表 2 3 组治疗前后糖代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	FINS (mU/L)	2 hINS (mU/L)	HOMA-IR	ISI
A 组						
治疗前	5.45 $\pm$ 0.49	7.18 $\pm$ 0.52	23.7 $\pm$ 3.71	152.73 $\pm$ 3.95	5.76 $\pm$ 1.07	-4.84 $\pm$ 0.19
治疗后	5.33 $\pm$ 0.34	7.03 $\pm$ 0.39	22.1 $\pm$ 3.27	151.3 $\pm$ 4.41	5.26 $\pm$ 0.95	-4.76 $\pm$ 0.18
B 组						
治疗前	5.39 $\pm$ 0.53	7.25 $\pm$ 0.38	22.37 $\pm$ 2.46	153.37 $\pm$ 4.09	5.35 $\pm$ 0.76	-4.79 $\pm$ 0.14
治疗后	5.3 $\pm$ 0.48	7.14 $\pm$ 0.48	14.23 $\pm$ 3.28*	117.83 $\pm$ 3.49*	3.37 $\pm$ 0.87*	-4.29 $\pm$ 0.26*
C 组						
治疗前	5.54 $\pm$ 0.43	7.18 $\pm$ 0.4	23 $\pm$ 2.77	153.03 $\pm$ 3.68	5.66 $\pm$ 0.75	-4.85 $\pm$ 0.13
治疗后	5.5 $\pm$ 0.51	7.04 $\pm$ 0.36	10.67 $\pm$ 3.38* $\Delta$	111.13 $\pm$ 3.32* $\Delta$	2.61 $\pm$ 0.87* $\Delta$	-4.01 $\pm$ 0.37* $\Delta$

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.01$  ( $P$  均 = 0.00);与西药组比较, $\Delta P < 0.01$  ( $P = 0.00$ )

表3 各组治疗前后性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	T(nmol/L)	E <sub>2</sub> (pmol/L)
A组				
治疗前	5.25 ± 0.86	16.87 ± 4.52	0.85 ± 0.44	76.23 ± 19.75
治疗后	4.16 ± 1.04	6.73 ± 2.53*	0.18 ± 0.58 <sup>△</sup>	79.77 ± 16.1
B组				
治疗前	5.28 ± 0.84	16.17 ± 5.09	0.83 ± 0.29	73.43 ± 17.46
治疗后	4.32 ± 0.33	15.33 ± 3.54	0.27 ± 0.38*	75.3 ± 17.14
C组				
治疗前	5.5 ± 0.86	16 ± 3.65	0.83 ± 0.4	73.8 ± 17.62
治疗后	4.61 ± 0.84	4.87 ± 1.14*▲	0.5 ± 0.42*▲	76.57 ± 21.67

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.01$ ( $P$ 均=0.00);与本组治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ( $P = 0.04$ );与A组比较,▲ $P < 0.05$ (LH比较 $P = 0.01$ ,T比较 $P = 0.03$ )

黄芪健脾益气、利水化湿;决明子利水通便、化痰祛湿,何首乌具有补肝益肾、润肠通便的功效,可调节血脂,共为臣;四药合用,为痰湿互结,兼有虚证(脾气虚、肾虚)之首选,共奏健脾祛湿、行气化痰之功。山药性味平和,不寒不燥,可充五脏,为治虚证要药;冬瓜皮、石菖蒲、苍术、泽兰化痰瘀、利水湿,甘草调和诸药,共为佐药。荷芪散治疗PCOS气虚痰阻型方药对证,该方验之于临床,对于PCOS伴IR患者疗效明显,能改善IR等代谢异常和内分泌紊乱。课题组前期研究发现,荷芪散能减轻代谢综合征及糖尿病患者胰岛素抵抗、提高胰岛素敏感性等<sup>[12-14]</sup>。

常规西药或手术治疗PCOS存在不良反应及并发症,且疗效欠佳。近年来一些临床研究表明中药治疗PCOS疗效确切,长期及孕期服药较安全可靠,对PCOS患者起到整体调节作用,改善内分泌及代谢紊乱状态,并能辅助治疗高血糖、肥胖、心脑血管疾病等<sup>[15-16]</sup>。本课题组研究表明,荷芪散联合二甲双胍,能明显改善PCOS患者的临床症状,明显降低空腹及餐后胰岛素水平及HOMA-IR,提高ISI,同时显著降低LH、T水平,表明中西药联用能改善PCOS气虚痰阻征候群及胰岛素抵抗(高胰岛素血症),调节下丘脑-垂体-卵巢轴/肾上腺轴,起到调经、促排卵、助受孕的作用,为临床治疗PCOS提供了新的思路与方法。

## 参考文献

- [1] Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population; Iranian PCOS prevalence study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(23): 39.
- [2] Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus [J]. *Fertil Steril*, 2002, 77(6): 1095-1105.
- [3] Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, 50(1): 113-116.
- [4] Bernard L, Christin-Maitre S, Basille C, et al. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2003, 31(2): 109-116.
- [5] 梁晨, 丛晶, 常惠, 等. 补肾化痰复方对多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢内胰岛素信号传导分子的调控 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(12): 1639-1644.
- [6] Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19-25.
- [7] 季银芬, 石一复. 多囊卵巢综合征的现状与研究进展 [J]. *国外医学: 妇幼保健分册*, 2005, 16(3): 175-178.
- [8] 宋艳华, 廖英, 夏亦冬. 益肾化痰方联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的临床评价 [J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(3): 35-38.
- [9] 翁维良, 焦东海. *实用中西医结合肥胖病学* [M]. 北京: 学苑出版社, 1997: 25-27.
- [10] Bailley CJ, Tumer RC. Metformin in drug therapy [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(8): 574.
- [11] Diamanti-Kandarakis E. Reproductive endocrinology; Infertility treatment in PCOS-is metformin in from the cold? [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(6): 328-330.
- [12] 李增英, 李惠林, 赵恒侠, 等. 荷芪散治疗糖尿病前期疗效观察 [J]. *中医学报*, 2013, 28(8): 1208-1210.
- [13] 李金花, 赵恒侠, 李增英, 等. 荷芪散治疗代谢综合征痰瘀证量效分析 [J]. *中西医结合研究*, 2014, 6(5): 225-230.
- [14] 刘雪梅, 李惠林, 赵恒侠, 等. 荷芪散联合利拉鲁肽治疗肥胖2型糖尿病30例 [J]. *江西中医药大学学报*, 2016, 28(1): 50-53.
- [15] 胡再萍, 杨兴良, 杨蔚. 多囊卵巢综合征的中医治疗 [J]. *当代医学*, 2012, 18(20): 152-152.
- [16] 尹倩, 候丽辉, 刘颖华. 补肾化痰方对多囊卵巢综合征患者高雄激素血症影响的临床观察 [J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(8): 53-55.

(2017-01-22 收稿 责任编辑: 王明)