

· 中医治疗多囊卵巢综合征专题 ·

益肾助阳活血化浊法对多囊卵巢综合征患者激素及排卵功能影响

高征 许昕 梁婧翘

【摘要】 目的 以柴嵩岩益肾助阳活血化浊法加味应用,治疗临床 123 例多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 患者,观察疗效。**方法** 123 例患者采用计算机中央随机法分为中药组和西药组 (达英-35),其中中药组 64 例,西药组 59 例,均连续治疗 2 个疗程,每疗程 3 个月。观察两组患者治疗前后性激素水平和排卵情况。**结果** 两组患者在治疗后血清睾酮、促黄体生成素水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$),组间比较无显著差异 ($P > 0.05$);西药组每月月经来潮均为激素撤退性出血,中药组在改善排卵功能作用方面较西药组具有显著优势。**结论** 益肾助阳活血化浊法加味应用,能够改善 PCOS 患者性激素严重失衡状态,形成有质量的月经,提高患者的排卵功能。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 益肾助阳活血化浊法; 性激素水平; 排卵功能

【中图分类号】 R271.9 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.06.009

Effect of application of replenishing the kidney and tonifying yang, invigorating blood and resolving turbidity treating principle on sex hormone levels and ovulation function of patients with polycystic ovarian syndrome GAO Zheng, XU Xin, LIANG Jing-qiao. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

Corresponding author: XU Xin, E-mail: 13693189059@163.com

【Abstract】 Objective This research was aimed at observing the curative effect of Chinese herbal treatment for 123 PCOS patients by modified application of replenishing the kidney and tonifying yang, invigorating blood and resolving turbidity treating principle. **Method** Total 123 patients were randomly divided into two groups with 64 patients in the Chinese medicine group and 59 in the western medicine group (diane-35 group). Both groups took two courses of treatment continuously (three months for one course). Changes of sex hormone expressions levels (testosterone, luteinizing hormone, and etc), and ovulation function were analyzed. **Results** The expression levels of T, and LH were significantly reduced ($P < 0.01$), and there was no significant difference between the two groups on the curative effect of reducing the abnormally elevated expression of T and LH ($P > 0.05$). Patients in western medicine group only had hormone withdrawal bleeding each month, while the ovulation function of the patients in Chinese medicine group was significantly improved. **Conclusion** The modified application of replenishing the kidney and tonifying yang, invigorating blood and resolving turbidity treating principle can effectively balance the levels of sex hormone, improve the ovulation function and menstruation quality, and increase the pregnancy rate of PCOS patients.

【Key words】 Polycystic ovarian syndrome; Modified application of replenishing the kidney and tonifying yang, Invigorating blood and resolving turbidity; Sex hormone level; Ovulation dysfunction

基金项目:北京市科委“首都临床特色应用”项目 (Z111107058811109)

作者单位:100010 首都医科大学附属北京中医医院妇科(高征、许昕);北京中医药大学第一临床医学院[梁婧翘(硕士研究生)]

作者简介:高征(1988-),女,硕士,住院医师。研究方向:中医药治疗多囊卵巢综合征。E-mail: sy0631007@163.com

通讯作者:许昕(1959-),女,硕士,主任医师。研究方向:中西医结合治疗排卵障碍性疾病。E-mail: xuxin1959@163.com

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是育龄期女性常见的内分泌紊乱与代谢异常性疾病,稀发排卵或持续无排卵、雄激素过多和/或胰岛素抵抗是其重要特征,表现为月经失调、婚久不孕、多毛、痤疮及肥胖等^[1]。PCOS 患者以肾虚血瘀及肾虚痰湿两个证型较为常见,补肾、活血化瘀、化痰及祛湿是常用治法,临床多以 2~3 个基本治法合并应用^[2]。本研究旨在观察益肾助阳活血化浊法对

PCOS 患者性激素水平及排卵功能的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象来源于北京 12 家医院妇科或中医门诊,采用 1:1 比例基于计算机的中央随机法(central randomization)平行、单盲对照,2012 年 6 月至 2014 年 6 月期间共完成病例 123 例,中药组 64 人,西药组 59 人。123 名患者病程在 5 个月~20 年间,52 例(42.28%)曾有激素治疗史,其中 22 例(42.3%)曾应用两种及以上激素治疗。中药组(64 例):平均年龄(26.34 ± 4.53)岁,平均病程(4.60 ± 4.09)年,32 例(50.0%)曾应用激素治疗;西药组(59 例):平均年龄(24.93 ± 4.32)岁,平均病程(5.87 ± 6.02)年,20 例(33.9%)曾应用激素治疗。两组患者年龄、病程及激素治疗情况比较均无统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照原卫生部(现卫生计生委)2011 年 7 月 1 日发布,2011 年 12 月 1 日实施的《中华人民共和国卫生行业标准(WS330-2011)》PCOS 诊断依据^[3]。

1.2.2 中医证型判定标准 参照《中药新药治疗月经不调的临床指导原则》^[4]、《中医妇科学》^[5],结合 PCOS 患者月经后错、稀发或闭经,肥胖、多毛,婚久不孕等特征,拟定脾肾两虚痰湿证标准如下:(1)主症:月经异常(以月经稀发或闭经为主);婚久不孕。(2)次症:腰膝痛,足跟痛,胸腹胀满,便溏不爽,困倦乏力或身重,肥胖,食少口淡,多毛或黑斑,头晕耳鸣,性欲减退,带下量多,舌质肥胖或舌淡嫩暗,苔白,脉沉细或细滑,尺脉无力。上述主症必备 1 条,次症具备 3 项及其以上,同时具有上述舌脉特征者,即可判定为脾肾两虚痰湿证。

1.3 纳入标准

(1)年龄在 16~40 岁间;(2)符合西医学多囊卵巢综合征诊断标准,中医辨证属脾肾两虚痰湿证;(3)自愿参加本临床研究并签署患者知情同意书(年龄未满 18 岁者,由患者本人及其母亲共同签署)。

1.4 排除标准

(1)合并胰岛素抵抗的患者;(2)合并心脑血管、肝肾及造血系统等严重原发性疾病患者;(3)精神或法律上的残疾者或不具备个人行事能力者。

1.5 治疗方法

中药组:以全国名老中医、首都国医名师柴嵩

岩经验方——益肾助阳活血化浊汤(菟丝子 15 g、炒杜仲 15 g、当归 10 g、桃仁 10 g、延胡索 10 g、蛇床子 5 g、生薏苡仁 15 g、车前子 10 g、川芎 5 g、郁金 10 g、月季花 6 g)制成固定中药配方颗粒剂。每次 1 袋,5 g/袋,每天 2 次,连服 4 周。若无月经来潮可继续服药;若有月经来潮,则停药 5 天后,按照新的周期继续服如前法;每月复诊 1 次。随症加味:(1)痤疮严重者,加苦地丁 10 g;(2)便秘或大便粘滞不爽者,加酒大黄 3~6 g;(3)面部黑斑者,加泽兰 10 g;(4)体虚肥胖者,加桂枝 3 g;(5)经期延长或淋漓不尽者,加蒲黄炭 10 g;(6)腰膝疼痛者,加川续断 20 g。治疗期间若发现患者妊娠,则停服上述中药,改为中西药物保胎治疗。

西药组:口服复方醋酸环丙孕酮片(德国拜耳先灵药业有限公司生产,达英-35,批号:175C2,每片含醋酸环丙孕酮 2 mg 和炔雌醇 0.035 mg)。每天 1 粒,连服 21 天。停药后月经来潮,从周期第 5 天开始下一个周期的相同用药。每月复诊 1 次。随访期间若患者妊娠,改为中西药物保胎治疗。

两组患者均以 3 个月为 1 疗程,连续治疗两个疗程(6 个月),每疗程结束后各进行 1 次复查和疗效评估。停药 1 个月进行随访。

1.6 观察指标

(1)血清激素:测定血清睾酮(testosterone, T)、促黄体生成素(luteotropic hormone, LH)等,比较治疗前后激素水平变化。研究对象中有月经者在周期第 2~5 天内抽取静脉血,月经稀发或闭经者,于治疗(开始用药)前及治疗后(3 个月、6 个月)5 天之内抽血。(2)排卵功能:以治疗后的月经周期改善、基础体温(basal body temperature, BBT)及妊娠情况综合评判。(3)中医证候:比较两组治疗前后主症次症积分变化。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 软件进行统计分析,对所有变量进行描述性分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以频数(构成比)进行统计描述。计量资料采用 t 检验,分类计数资料采用卡方检验,等级资料选用秩和检验;所有假设检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 研究结果

2.1 血清激素水平(T、LH)

治疗前两组血清 T、LH 水平比较, $P > 0.05$,无统

计学意义,具有可比性。2 个疗程(6 个月)治疗后,经 t 检验,两组异常升高的 T、LH 水平较前下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),组间疗效无差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别与疗程	T(ng/dL)	LH(mIU/mL)
中药组		
治疗前	65.20 ± 22.45	13.77 ± 7.36
3 个月	63.95 ± 35.89 ^c	11.52 ± 5.82 ^{ad}
6 个月	57.41 ± 26.47 ^a	9.32 ± 3.70 ^b
西药组		
治疗前	64.48 ± 24.61	13.76 ± 9.26
3 个月	52.42 ± 21.21 ^b	6.03 ± 4.76 ^b
6 个月	54.16 ± 20.92 ^b	6.91 ± 4.26 ^b

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与西药组比较^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$ 。

2.2 中医证候

2.2.1 症状出现频率 123 例患者均具备脾肾两虚痰湿证的特征,两组症状积分具有可比性。其中脉象(沉细滑)符合率为 99%,舌象符合率为 96.7%。其他症状按照出现频率,依次为:腰膝酸痛(88%)、倦怠乏力/身重(85%)、胸腹胀满(72%)、足跟痛(70%)、大便溏泄/黏滞不爽(63%)、带下量多(63%)、头晕耳鸣(49%)、性欲减退(21%)。

2.2.2 两组症状积分 (1)组内比较:两组患者每个疗程后的症状总积分分别与治疗前比较,均具有显著性差异($P < 0.01$);且治疗 6 个月与 3 个月的积分比较也有显著性差异($P < 0.01$)。(2)组间比较:两组 PCOS 患者治疗前症状总积分具有可比性($P > 0.05$)。治疗 3 个月及治疗 6 个月比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。但在治疗 3 个月时,上述 10 个症状中,头晕耳鸣、倦怠乏力/身重、胸腹胀满、大便溏泄/黏滞不爽等 4 个症状的单项积分值与治疗前比较,中药组具有显著性差异,西药组无显著性差异。见表 2。

表 2 两组治疗前后症状总积分比较($\bar{x} \pm s$)

	治疗前	3 个月	6 个月
中药组($n = 64$)	15.38 ± 6.448	10.61 ± 4.780 ^a	8.20 ± 4.900 ^{ab}
西药组($n = 54$)	13.25 ± 5.830	11.42 ± 5.383 ^a	9.73 ± 5.924 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.01$;治疗 6 个月与治疗 3 个月比较^b $P < 0.01$

2.3 排卵功能

2.3.1 月经周期改善 由于西药组为激素撤退性出血,仅对中药组(64 例)治疗后月经来潮情况进行统计。经秩和检验,中药组治疗 3 个月及 6 个月分别与治疗前月经周期比较,均有显著性差异($P < 0.01$),表明中药治疗可以改善患者的月经周期和月经质量。见表 3。

2.3.2 基础体温(BBT)变化(1)组内比较:西药组服用达英-35 后均为激素撤退性出血。统计中药组两个疗程有双相 BBT 视为有排卵月经,经卡方检验,有统计学差异($P < 0.05$),治疗 6 个月较 3 个月时双相 BBT 显示的排卵功能更为提高。(2)组间比较:123 例患者在治疗期间,坚持完整测量 BBT 达 6 个月的患者共有 60 例。中药组治疗后 BBT 双相(有排卵)者 24 人(80%),持续单相(无排卵)者 6 人(20%)。西药组 30 例均为 BBT 单相,服药后 BBT 基线持续在偏高相,停药撤血时下降,属于孕激素致热作用的中断,为无排卵周期。经卡方检验,中药组 BBT 双相率明显高于西药组($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 中药组 BBT 双相月经的组内比较[例(%)]

疗程	月经次数	BBT 双相	BBT 单相
3 个月	48	23(47.9%)	25(52.1%)
6 个月	55	35(63.6%)	20(36.4%)

2.3.3 妊娠情况 123 例患者中 28 例有生育要求,中药组 16 例,西药组 12 例,两组患者生育要求的比较无统计学差异,具有可比性($P > 0.05$)。有生育要求患者在治疗后及随访 1 个月期间,有 5 例妊娠,均在中药组,妊娠率为 31.3%。西药组 12 例因药后排卵功能暂时受到抑制,治疗期间无受孕者,随访 1 个月直至本文截稿期亦无妊娠病例。两组妊娠率比较,经 Fisher 检验,差别有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组治疗后排卵情况比较[例(%), $n = 30$]

组别	BBT 双相	BBT 单相
中药组	24(80.0%)	6(20.0%)
西药组	0(0)	30(100%)

表 3 中药组治疗前后月经周期比较[例(%)]

周期天数	<40 天	40 天 ~	2 个月 ~	3 个月 ~	6 个月 ~
治疗前	0(0)	11(17.2%)	12(18.8%)	22(34.4%)	19(29.6%)
3 个月	22(34.3%)	13(20.3%)	11(17.2%)	9(14.1%)	9(14.1%)
6 个月	26(40.6%)	12(18.8%)	12(18.8%)	6(9.3%)	8(12.5%)

结果表明,脾肾两虚痰湿型多囊卵巢综合征,无论中药还是激素治疗,均能改善 PCOS 患者性激素严重失衡状态,两组之间疗效并无显著差异;但中药组在改善排卵功能,改善月经质量,提高妊娠率及消除临床症状方面,疗效明显优于西药组。

3 讨论

对于多囊卵巢综合征,中医并无特定病名与之相对应,可归属于“月经后期”“经量过少”“月经稀发”“闭经”“漏下”“不孕”等范畴。本病为内分泌与糖脂代谢紊乱综合征,是妇科常见病,亦是一个跨学科的难治性疾病,临床表现及生化改变复杂,无论中药还是西药,均需要一个较长的治疗时期。

益肾助阳活血化浊法治疗 PCOS 有以下特点:(1)肾为先天生殖之本,是治疗 PCOS 的核心思想。《素问·上古天真论》曰:“女子七岁肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子。”肾主生殖,为先天之本,胞脉者系于肾,肾气—天癸—冲任—胞宫为生殖轴以肾气为原动力,月经形成与生殖能力的维系,对应卵子的发育、成熟与排出,皆与肾气天癸密切相关。清代《女科辑要·卷上·经水》引王孟英按:“惟肾生最先,肾足最迟,肾衰最早。”益肾助阳活血化浊法由补肾入手,选用菟丝子为补肾君药,菟丝子在《神农本草经》中被列为上品,辛甘而性平,补肾效果佳,又不会过于温燥。(2)脾为后天生殖之本,是治疗 PCOS 的立法理念。《傅青主女科》云:“妇人有身体肥胖,痰涎甚多,不能受孕者,人以为气虚之过,谁知是湿盛之故乎?而肥胖之湿,实非外邪,乃脾土之内病也。”提示脾虚痰湿为 PCOS 发病的主要病机。脾虚失运,日久痰湿内生,湿邪属阴,易于下注,缠绵滞留则阻碍冲任,累及胞宫,导致经迟、经闭或不孕不育。PCOS 患者,肾虚气化无力,肾阳失于温煦,可加重脾运呆滞,在补肾同时,不可忽视对脾胃顾护。《本草纲目》有云“薏苡仁,阳明药也,能健脾益胃”,选用薏苡仁,以其性味甘淡微寒,健脾之余又可利水渗湿,与菟丝子共为君药,补肾与健脾并重,兼顾先后二天生殖之本。

以补肾健脾为切入点治疗 PCOS 在临床中往往取得事半功倍之效,如丛惠芳应用补肾健脾法以健固汤加味治疗多囊卵巢综合征,能有效恢复患者内分泌激素平衡,降低痤疮、多毛及体重指数评分^[6]。现代药理学研究证明:菟丝子主要有效成分为黄酮

类化合物,菟丝子黄酮可使肾虚排卵障碍大鼠的卵巢、子宫重量及卵泡数目增加,血清雌二醇、促卵泡生成素及促黄体生成素水平升高^[7]。川续断有类雌激素及孕激素样作用,能够促进去卵巢小鼠的子宫生长发育,且能显著抑制妊娠大鼠在体子宫平滑肌自发收缩活动的收缩幅度和张力,以调经助孕安胎^[7-8]。薏苡仁可调节生殖内分泌功能,不仅下调下丘脑机能,促进卵巢性腺激素分泌,改善排卵功能,还能抑制睾酮的合成和释放^[9]。川芎的化学成分川芎嗪具有显著的对抗剪切应力诱导的血小板聚集作用,改善血循环^[10],活血化瘀以调经。

综上,PCOS 是一个临床表现多样化的妇科疑难病,其疾病的本质是排卵障碍。益肾助阳活血化浊法从脾肾二脏入手,兼以活血化浊,以通为用,不仅能在生化指标上改善 PCOS 患者性激素失衡的病理状态,还能够改善排卵功能,提高月经质量,有效治疗脾肾两虚痰湿证的诸多症状,有望从真正意义上使患者的月经异常向愈,恢复天癸有序而提高生殖能力。

参考文献

- [1] 潘丽贞,王英,何娜. 中西医结合治疗难治性多囊卵巢综合征性不孕 101 例临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(1):40.
- [2] 宋亚南,邓艳芳,蒋燕. 多囊卵巢综合征证候规律的现代文献研究[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(5):357-359.
- [3] 中华人民共和国卫生部. GB/T1. 1-2009 中华人民共和国卫生行业标准-多囊卵巢综合征诊断[S]. 北京:中国标准出版社, 2011.
- [4] 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]. 北京:人民卫生出版社, 1993:241-243.
- [5] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2007:77-82.
- [6] 吴丹,丛惠芳. 补肾健脾法配合针刺对多囊卵巢综合征患者高雄体征干预的临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2012.
- [7] 罗克燕. 菟丝子总黄酮对大鼠排卵障碍的治疗作用及其机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(20):2184-2186.
- [8] 刘京晶,肖培根. 续断生药学研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2011.
- [9] 袁建娜,张小华,王灵芝,等. 薏苡生药学研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(27):5385-5389.
- [10] 刘培,段金廛,白钢,等. 用于妇科血瘀证原发性痛经的四物汤类方主要活性成分网络药理学分析[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1):113-120.

(收稿日期:2014-12-08)

(本文编辑:蒲晓田)