

自拟龙贝川汤治疗肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征月经后期的临床观察

张璇 邢天伶 佟庆 金哲

【摘要】目的 观察自拟龙贝川汤治疗肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征月经后期的临床疗效。**方法** 采用随机数字表法将 66 例肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征月经后期患者随机分为治疗组和对照组各 33 例。治疗组从月经第 5 天开始给予自拟龙贝川汤口服,共 25 天;对照组从月经第 5 天始给予炔雌醇环丙孕酮片,连续 21 天,停药 7 日后重复用药。两组均治疗 3 个月经周期。观察两组患者治疗前后月经周期变化、中医症状评分、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteotropic hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)水平和子宫内膜厚度、卵巢体积的变化。**结果** 治疗 3 个月经周期后,两组患者中医症状评分均降低($P < 0.05$),且治疗组改善程度优于对照组($P < 0.05$);两组 LH、FSH、T 均显著降低($P < 0.05$),两组治疗后子宫内膜厚度较治疗前增加、卵巢体积较治疗前均减小($P < 0.05$),但组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 自拟龙贝川汤能改善肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征月经后期患者的临床症状和 LH、FSH、T 水平,并可使子宫内膜厚度增加、卵巢体积减小。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 月经后期; 肾虚痰瘀型; 自拟龙贝川汤

【中图分类号】 R271.9 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.06.027

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种生殖功能障碍与糖代谢异常并存的内分泌紊乱综合征,持续性无排卵、雄激素过多和胰岛素抵抗是其主要特征,是生育期妇女月经紊乱常见的原因,严重影响患者生活质量^[1]。PCOS 属中医“月经后期”“闭经”“不孕症”等范畴。《傅青主女科》指出“经出诸肾”;《妇科心法要诀》曰:“女子不孕,因体盛痰多,脂膜壅塞胞中而不孕。”痰湿内滞,冲任受阻,血不畅行,故月经后期或经量减少。肾主冲任,因此肾虚是多囊卵巢综合征发病之源,脏腑功能失调是 PCOS 病理状态持续存在的条件。临床上 PCOS 患者多表现为月经错后、经量稀少、经色暗有块、形体偏胖、腰膝酸软、大便不爽或稀溏、带下量多、舌体胖大、舌质淡黯、苔白或腻、脉沉细或细滑等,辨证属肾虚痰瘀者居多。肾虚肾阳不足,阴寒内生,寒滞胞脉,冲任失于温煦,不能摄精成孕;肾虚无以蒸腾气化津液,凝聚成痰;“痰”也可因脾失健运、湿聚成痰、阻滞气机,痰湿血瘀停聚于肌腠、卵巢、子宫致双卵巢增大、包膜厚、质坚韧,并出现肥胖、多毛等^[2]。自拟龙贝川汤具有补肾化痰、祛湿化痰、通利血脉之功,课题组于 2012 年 3 月至 2015

年 3 月观察自拟龙贝川汤对肾虚痰瘀型 PCOS 月经后期患者的疗效,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2012 年 3 月至 2015 年 3 月在北京中医药大学东方医院和北京市海淀区中医院妇科门诊收治的 PCOS 月经后期患者 66 例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 33 例。治疗组年龄 22 ~ 35 岁,平均年龄(27.54±3.65)岁;病程 6 ~ 68 个月,平均病程(29.32±13.24)个月。对照组年龄 20 ~ 38 岁,平均年龄(28.24±4.36)岁;病程 5 ~ 70 个月,平均病程(28.45±15.56)个月。两组患者一般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

西医诊断标准:参照 2003 年荷兰鹿特丹会议及中华医学会妇产科学会内分泌组编制的《多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识》和 2013 年 ENDO《美国多囊卵巢的诊疗指南》^[3-4]:(1)雄激素过多:雄激素水平升高的临床表现和(或)高雄激素血症(多毛、痤疮、肥胖);(2)排卵功能障碍:稀发排卵或无排卵,表现为月经稀发或继发性闭经;(3)卵巢多囊性改变:B 超下同一层面可见 ≥ 12 个直径 2 ~ 8 mm 的小卵泡。上述三条中符合二条,并排除与多囊卵巢综合征临床表现类似的疾病:(1)甲状腺功能异常;(2)高催乳素血症;(3)迟发型肾上腺皮质增生,21 羟化酶缺乏症;(4)柯兴氏综合征;(5)原发性卵巢功能低减或卵巢早衰;(6)卵巢或

作者单位:100086 北京市海淀区中医院中医科[张璇(硕士研究生)];北京市怀柔区中医院妇科(邢天伶);北京中医药大学东方医院妇科(佟庆、金哲)

作者简介:张璇(1976-),女,2014 级在读硕士研究生,副主任医师,北京中医药学会生殖专业委员会,北京中医药学会妇科委员。研究方向:妇科内分泌、中西医结合医心血管。E-mail:sallybird@163.com

肾上腺分泌雄激素肿瘤;(7)功能性下丘脑性闭经;(8)其他病症;药物性高雄激素症须有服药史,特发性多毛症须有阳性家族史。

中医辨证标准:根据国家药监局《中药新药临床指导原则》和全国高等中医药院校规划教材《中医妇科学》^[5-6]月经后期肾虚证和痰湿证、血瘀证拟定;月经周期延后 7 天以上,甚至 3~5 个月一行者,称为“月经后期”。主症:月经后期稀发或量少;腰膝酸软;次症:经色紫暗,有血块;困倦乏力,小腹胀痛或刺痛,带下量多,色白质黏;便溏不爽;食少口淡;舌体胖,淡黯,苔白或腻,脉沉细或细滑等。主症具备 2 项,次症具备 3 项。

1.3 纳入标准

(1)符合西医诊断标准和中医辨证标准;(2)年龄 18~40 岁;(3)最近 1 个月未使用过治疗 PCOS 药物;(4)本研究经北京市海淀区中医院和北京中医药大学东方医院伦理委员会审查通过,自愿参加本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)经检查有生殖器官器质性病变(子宫肌瘤、子宫腺症、卵巢肿瘤)、先天生殖器官畸形及肾上腺疾病、甲状腺疾病、垂体肿瘤、卵巢早衰、高泌乳素血症等其他内分泌疾病引起的相关症状者;(2)具有严重的心血管疾病、肝肾功能严重异常、血液疾病、严重肺病或影响生存的其他严重疾病和精神病患者;(3)在近 2 月内使用过与本病相关的西药治疗药物,近 1 月内使用过中药治疗本病;(4)参加其他临床试验研究者;(5)过敏体质或对本研究药物过敏者。

1.5 治疗方法

治疗组:自拟龙贝川汤(续断 15 g、桑寄生 15 g、茯苓 10 g、浙贝母 10 g、当归 10 g、泽兰 10 g、薏苡仁 20 g)胸闷气短者加石菖蒲 10 g、胆南星 10 g;便干者加桃仁 6 g;心悸者加远志 10 g;痤疮重者加百部 6 g、木蝴蝶 6 g、紫花地丁 9 g;肥胖者加白术 10 g、大腹皮 10 g、冬瓜皮 10 g;每日 1 剂,每次 200 mL,早晚分服,每月服药 25 天,连续治疗 3 个月。对月经来潮者,从月经周期第 5 天开始服药,至下次月经来潮停药,中药每月服药 25 天(4 周);无月经来潮,可连续服药。

对照组:炔雌醇环丙孕酮片(含 2 mg 醋酸环丙孕酮和 0.0035 mg 炔雌醇,德国拜耳公司生产,批号:J20100003),患者于月经第 5 日起服炔雌醇环丙孕酮片,每日口服 1 片,连续 21 天,停药 7 日后重复用药,连续治疗 3 个月。

1.6 观察指标及方法

(1)性激素 LH、FSH、T 变化:于治疗前、治疗 3 个月后,

采集患者月经期第 2~4 天时血液样本,停经超过 3 个月者,治疗前应用黄体酮撤退出血后测定。

(2)B 超检查:观察两组患者治疗前后子宫内膜厚度、卵巢体积变化。

(3)临床症状证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则》和全国高等中医药院校规划教材《中医妇科学》^[5-6]的诊断标准及证候分型标准,设计 PCOS 伴有月经后期患者中医症状记分方法,包括现病史、既往史、家族史、职业等。

(4)安全性指标:两组患者治疗前后均进行血、尿、便常规,心电图,肝肾功能等检查,记录出现不良反应的症状、体征、实验室检查及处理结果。

1.7 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]有关闭经、月经不调的临床疗效判断标准拟定:痊愈:治疗后临床症状消失,月经恢复正常(周期长度 ≤ 35 天),症状证候积分改善 $\geq 95\%$;显效:治疗后临床症状减轻,月经基本正常(周期长度 ≤ 45 天), $70\% \leq$ 临床症状证候积分 $< 95\%$;有效:治疗后临床症状减轻,月经来潮, $30\% \leq$ 症状证候积分改善 $< 70\%$;无效:治疗后临床症状无变化,临床症状证候积分改善 $< 30\%$ 。症状积分=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学处理

数据采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验,不符合正态分布的采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验、Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状证候积分比较

治疗后两组临床症状积分较治疗前降低($P < 0.05$),治疗后治疗组临床症状积分低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后激素水平变化

两组患者治疗后 LH、FSH、T 水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$),但治疗后两组患者 LH、FSH 和 T 水平,差异比较无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后子宫内膜、卵巢体积变化

治疗后较治疗前比较,两组患者子宫内膜厚度增加,卵巢体积均减小($P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 PCOS 伴月经后期的两组患者治疗前后临床症状证候积分比较($\bar{x} \pm s, n = 33$)

组别	月经量少	腰膝酸软	经色紫暗有血块	头晕乏力	脘腹痞满
对照组					
治疗前	3.35 \pm 0.41	3.87 \pm 0.43	3.51 \pm 0.32	2.91 \pm 0.29	2.89 \pm 0.35
治疗后	1.98 \pm 0.15 ^a	1.84 \pm 0.17 ^a	1.78 \pm 0.18 ^a	1.82 \pm 0.17 ^a	1.72 \pm 0.16 ^a
治疗组					
治疗前	3.41 \pm 0.52	3.79 \pm 0.33	3.63 \pm 0.42	2.89 \pm 0.41	2.73 \pm 0.46
治疗后	0.98 \pm 0.54 ^{ab}	1.02 \pm 0.21 ^{ab}	0.98 \pm 0.28 ^{ab}	0.92 \pm 0.27 ^{ab}	0.89 \pm 0.19 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 PCOS 伴月经后期患者治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s, n=33$)

组别	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	T($\mu\text{g/L}$)
对照组			
治疗前	5.76 \pm 1.14	15.12 \pm 1.33	1.82 \pm 0.32
治疗后	4.98 \pm 0.95 ^a	6.84 \pm 0.17 ^a	1.08 \pm 0.18 ^a
治疗组			
治疗前	5.73 \pm 1.09	16.12 \pm 1.03	1.72 \pm 0.41
治疗后	5.09 \pm 0.87 ^a	7.04 \pm 0.20 ^a	1.06 \pm 0.21 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后子宫内膜、卵巢体积的比较($\bar{x}\pm s, n=33$)

组别	子宫内膜(mm)	卵巢体积(cm^3)
对照组		
治疗前	6.1 \pm 1.4	12.17 \pm 1.83
治疗后	7.9 \pm 1.5 ^a	7.84 \pm 0.29 ^a
治疗组		
治疗前	5.8 \pm 1.2	13.13 \pm 1.63
治疗后	8.2 \pm 1.4 ^a	7.94 \pm 0.22 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 安全性观察

两组均未出现不良反应,治疗前后血、尿、便和肝肾功能等安全性指标皆无明显变化。

3 讨论

PCOS 是一种以卵巢增大,且包含充满液体小囊为特征的育龄期妇女常见的神经内分泌紊乱疾病,严重者因长期无排卵可导致不孕,故此病越来越受到育龄期妇女的重视^[7-9]。PCOS 发病机制十分复杂,目前一般认为其发病核心是由于下丘脑—垂体—卵巢轴调节功能紊乱,导致下丘脑对垂体分泌性腺激素反馈作用的状态不稳定,从而产生大量雄激素,过多的雄激素促使卵泡闭锁,最终生长停止、不能排卵,形成 PCOS^[10-11]。中医学虽无 PCOS 病名,但根据其临床症状,可将其归于“不孕症”“月经后期”“闭经”“癥瘕”等范畴。近年来,许多研究提示补肾化痰、清肝补肾或益肾化痰祛痰中药制剂在治疗 PCOS 方面有一定作用^[12-15]。

本研究以炔雌醇环丙孕酮片为对照组,观察自拟龙贝川汤剂对肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征月经后期的疗效。炔雌醇环丙孕酮片是一种口服的复方避孕药,主要为醋酸环丙孕酮和炔雌醇,其中醋酸环丙孕酮^[16]具有抗雄激素作用,可通过负反馈作用显著抑制垂体对 LH 的异常分泌;炔雌醇^[17]能促进性激素结合球蛋白,减少游离的 T,因此炔雌醇环丙孕酮片主要通过降低异常增高的雄激素用于治疗 PCOS。

自拟龙贝川汤中以桑寄生、续断补肾活血,通调经脉为君药;薏苡仁、浙贝母、茯苓健脾除湿,通利血脉为臣药;当归补血活血,泽兰活血破瘀,疏肝健脾共为佐使药。现代药理

研究表明,桑寄生具有降血脂、降胆固醇及甘油三酯的作用^[18]。续断具有抗骨质疏松、神经保护、调节血脂、抗衰老等作用^[19]。薏苡仁可增加健康人末梢血单核细胞产生抗体,具有增强体液免疫,降血糖血脂作用,薏苡仁中阿魏酰甾醇和阿魏酰菜油甾醇,具有诱发排卵作用^[20]。茯苓中茯苓多糖可降血糖、降血脂及改善脂质代谢紊乱^[21]。当归的水溶或醇溶性非挥发性物质对子宫有兴奋作用,使子宫收缩加强,还可促进垂体释放 FSH^[22]。泽兰能改善血液流变性,改善微循环,降低血脂,增强子宫平滑肌的收缩^[23]。全方共奏补肾化痰、利湿化痰、通利血脉之功。

本研究发现,自拟龙贝川汤和炔雌醇环丙孕酮片二者均能降低肾虚痰瘀型 PCOS 患者的中医症状积分,降低 FSH、LH 及 T 水平,增加子宫内膜厚度,减小卵巢体积,且自拟龙贝川汤在改善中医症状评分方面优于后者。虽然自拟龙贝川汤和炔雌醇环丙孕酮片相比,在降低激素水平,增加子宫内膜厚度,减少卵巢体积三个方面没有显出优于炔雌醇环丙孕酮片的疗效,但与其作用基本相似。本研究样本量较小,结果的可靠性尚有待大样本、多中心、随机双盲对照的研究验证,具体作用机制亦有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Sun X, Wu X, Duan Y, et al. Family-Based Association Study of rs17300539 and rs12495941 Polymorphism in Adiponectin Gene and Polycystic Ovary Syndrome in a Chinese Population [J]. Med Sci Monit, 2017, 6(23): 78-84.
- [2] 秦静波,王济. 多囊卵巢综合征中医体质类型及辨体论治思路[J]. 中医杂志, 2016, 57(18): 1553-1556.
- [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, 81(1): 19-25.
- [4] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, 98(12): 4565-4592.
- [5] 郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [6] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 128-130.
- [7] 陈晓红,潘玉红. 多囊卵巢综合征发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(20): 3444-3447.
- [8] Zhang XJ, Huang LL, Su HX, et al. Characterizing plasma phospholipid fatty acid profiles of polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance using GC-MS and chemometrics approach [J]. J Pharmaceutical Biomedical Analysis, 2014, 95(3): 85-92.
- [9] Weintraub A, Margalioth EJ, Chetrit AB, et al. The dynamics of serum anti-Mullerian-hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH antagonist short protocol in polycystic ovary syndrome and low responders [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 176(1): 163-167.

- [10] 谢幸, 苟文丽, 林仲秋, 等. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 369.
- [11] 冉爱东. 炔雌醇环丙孕酮片、二甲双胍缓释片联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(22): 3443-3445.
- [12] 王爽, 陈蓉. 多囊卵巢综合征中医研究进展[J]. 中医临床研究, 2016, 8(8): 144-147.
- [13] 方庆霞, 邹萍, 李坤寅. 补肾促排方治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕 56 例临床研究[J]. 中医杂志, 2016, 57(11): 942-945.
- [14] 高金山, 侯丽辉, 李妍. 应用补肾化痰法治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中医药信息, 2016, 33(2): 112-114.
- [15] 杨莉. 补肾活血清肝方联合克罗米芬对多囊卵巢综合征患者激素水平的影响[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(9): 54-55.
- [16] 罗茜. 达英-35 治疗多囊卵巢综合征的临床疗效分析[J]. 临床医药实践, 2010, (10): 591-593.
- [17] 赵薇. 78 例达英-35 治疗多囊卵巢综合征不孕的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(16): 2485-2487.
- [18] 刘丽娟. 桑寄生现代临床应用研究进展[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(12): 1001-1002.
- [19] 汪文来, 鞠大宏, 刘梅洁, 等. 续断有效成分药理学研究进展[J]. 中国医药导刊, 2015, (10): 1059-1060.
- [20] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁抗代谢综合征的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 178-183.
- [21] 徐硕, 姜文清, 邝咏梅, 等. 茯苓的化学成分及生物活性研究进展[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(3): 327-330.
- [22] 张尚智, 朱田田, 晋玲, 等. 当归单体成分与复合制剂功效研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(12): 128-132.
- [23] 张静, 彭海燕. 泽兰药理作用研究进展[J]. 河北中医, 2015, 37(3): 460-463.

(收稿日期: 2017-01-12)

(本文编辑: 韩虹娟)