

- [6] 肖晓宇. 中西医结合治疗异位妊娠 44 例[J]. 河南中医, 2014, 34(9): 1810- 1811.
- [7] 曹俊红. 中西医结合治疗异位妊娠临床研究[J]. 中医学报, 2014, 25(6): 1186- 1187.
- [8] 潘莉. 中西医结合保守治疗异位妊娠 18 例[J]. 河南中医, 2013, 33(3): 404- 405.
- [9] 邓高丕, 姜萍. 输卵管妊娠的中西医诊断与治疗策略[J]. 新中医, 2003, 35(1): 5- 6.
- [10] 唐薇, 王自能, 金海燕. 米非司酮对人早孕期绒毛中滋养细胞血管内皮生长因子表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(6): 645- 647.
- [11] 楼湘莹, 王自能, 缪缙, 等. 米非司酮对早孕绒毛滋养细胞 Ang- 1 表达及绒毛间质血管生成的影响[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(12): 2044- 2045.
- [12] 周小玲, 陈泳珊. 米非司酮对早孕绒毛滋养层 HO- 2 和细胞凋亡表达的影响[J]. 医学信息, 2010, 5(11): 3084- 3086.
- [13] 雷六春. 米非司酮治疗异位妊娠 167 例疗效观察[J]. 包头医学, 2010, 34(2): 90- 92.

(责任编辑: 吴凌)

中药周期疗法联合达英 - 35 治疗多囊卵巢综合征临床研究

徐碧红¹, 李茂清², 陈春玲¹, 程丽¹

1. 江门市五邑中医院, 暨南大学附属江门中医院, 广东 江门 529031
2. 梅州市残联康复医院, 广东 梅州 514000

[摘要] 目的: 观察中药周期疗法联合达英-35 治疗多囊卵巢综合征 (PCOS) 的临床疗效。方法: 将 60 例 PCOS 患者随机分成 3 组, 中药组予中药周期疗法, 西药组予达英-35 治疗, 中西药组予中药周期疗法及达英-35 治疗。比较 3 组治疗前后的临床症状、性激素、排卵率和妊娠率情况。结果: 愈显率、总有效率中药组分别为 50.0%、75.0%, 西药组分别为 30.0%、65.0%, 中西药组分别为 70.0%、85.0%。经非参数检验, 3 组愈显率比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 3 组临床症状积分较治疗前降低 ($P < 0.01$), 中药组、中西药组积分降低较西药组更显著 ($P < 0.01$)。治疗后 3 组血清 E_2 升高 ($P < 0.01$), LH、T 和 LH/FSH 下降 ($P < 0.01$), FSH 稍升高 ($P > 0.05$), 其中以中西药组 LH、T、LH/FSH 水平改变较为显著 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。不良反应发生率中药组、西药组、中西药组分别为 5%、20%和 5%。结论: 中药周期疗法联合达英-35 治疗 PCOS 可明显地改善患者的临床症状, 调节性激素紊乱状态, 不良反应率低。

[关键词] 多囊卵巢综合征 (PCOS); 中药周期疗法; 达英-35; 性激素

[中图分类号] R711.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 07-0179-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.07.080

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种内分泌、代谢异常的疾病, 生育年龄妇女发病率为 5%~10%, 占无排卵性不孕的 70%~80%^[1]。PCOS 主要临床表现为月经稀发、闭经或不孕等临床症状, 及高雄激素、黄体生成素(LH)/促卵泡素(FSH)比值升高, 高胰岛素血症和胰岛素抵抗等一系列内分泌异常^[2]。PCOS 目前尚缺乏统一、有效的治疗方案, 已成为妇产科内分泌研究领域的难点。笔者采取中药周期疗法联合达英 - 35 治疗 PCOS 患者, 取得较好的疗效, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月—2014 年 4 月在江门市五邑中医院就诊, 符合纳入标准的 PCOS 患者 60 例, 年龄 18~40 岁, 按取随机数字表法分成 3 组。中药组 20 例, 年龄 18~39 岁, 平均(32.1±6.9)岁; 病程 0.5~3.5 年, 平均(2.0±0.7)年; 体重指数(BMI)22~28, 平均 26.5±3.2。西药组 20 例, 年龄 18~40 岁, 平均(31.8±7.0)岁; 病程 0.4~3.4 年, 平均(1.9±0.8)年; BMI 23~29, 平均 27.0±3.1。中

[收稿日期] 2014-11-09

[基金项目] 广东省江门市科技局课题 [(2013) 83 号-11]

[作者简介] 徐碧红 (1980-), 女, 副主任中医师, 主要从事中西医结合治疗妇产科疾病的基础与临床研究。

[通讯作者] 李茂清, E-mail: 329473003@qq.com。

西药组 20 例, 年龄 19~40 岁, 平均(32.2±7.1)岁; 病程 0.7~3.3 年, 平均(2.1±0.9)年; BMI 22~27, 平均 26.8±3.0。3 组患者在年龄、病程、BMI 等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究均取得所有患者知情同意。

1.2 西医诊断标准 参照《第二届全国多囊卵巢综合征及其相关疾病诊治新进展专题研讨会纪要》^[9]中相关标准: ①稀发排卵或无排卵; ②高雄激素血症或高雄激素的临床表现(如多毛、痤疮等); ③卵巢多囊性改变: B 超检查可见一侧或双侧卵巢有直径 2~9 mm 的卵泡 ≥ 12 个, 和(或)卵巢体积增大(每侧 $> 10 \text{ cm}^3$)。符合上述 3 项中任何 2 项者, 即可诊断 PCOS。

1.3 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]中月经后期、闭经等属肾阳虚证者。

1.4 排除标准 ①子宫畸形或先天发育异常者; ②有高泌乳素血症、甲状腺疾病、先天性肾上腺皮质增生、雄激素分泌性肿瘤、库欣综合征等内分泌疾病者; ③合并有心、肝、肾等严重原发病者; ④服药出现严重不良反应者; ⑤无法坚持服药治疗, 依从性差者。

2 治疗方法

2.1 中药组 予以中药周期治疗, 以右归丸加减为基础方: 熟地黄 20 g, 山药 15 g, 枸杞子、菟丝子各 12 g, 山茱萸、鹿角胶(烊化)、杜仲各 10 g, 肉桂 6 g。加减: 月经后期(月经第 6~10 天), 加当归、白芍各 10 g, 何首乌、续断各 15 g 等; 排卵前期(月经第 11~14 天), 加当归、丹参、泽兰、香附各 10 g, 益母草 15 g; 排卵后期(月经第 15~23 天), 加续断、巴戟天各 15 g, 杜仲、莲子各 10 g; 月经前期(月经第 24~28 天), 加当归尾、川牛膝各 15 g, 桃仁 10 g。每天 1 剂, 水煎至 200~300 mL, 分 2 次温服, 经期停药。28 天为 1 疗程, 连续治疗 3 疗程。服药期间注意调情志, 少进辛辣油腻之品。

2.2 西药组 予达英-35(炔雌醇环丙孕酮片, 规格: 2 mg/片, 由拜耳医药保健有限公司生产)治疗, 自月经第 5 天开始口服, 每天 2 mg, 连服 21 天为 2 疗程, 停药 7 天后重复, 连续治疗 3 疗程。

2.3 中西药组 予中药周期疗法联合达英-35 治疗, 服药方法、疗程、注意事项同上。

3 观察指标与统计学方法

3.1 临床症状积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]有关内容运用等级症状进行评分, 即按临床症状无、轻、中、重, 分别记为 0、1、2、3 分, 记录月经异常(月经稀发、闭经)、腰酸、怕冷、性欲冷淡、肥胖、多毛、小便清长、大便稀烂 8 个主要症状积分, 比较治疗前后临床症状积分的变化。分值 0~24 分, 分值越高, 提示病情越重。

3.2 月经恢复和排卵情况 观察月经周期、经期、经量、经色及伴随症状; 采用基础体温(BBT)和 B 超监测排卵情况。

3.3 性激素检测 全部病例于月经周期第 3~5 天空腹抽取静脉血, 离心收集血清, -20°C 保存待测。采用化学发光法测定卵泡生成激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、雌二醇(E_2)、睾酮(T), 试剂盒购自拜耳公司。

3.4 不良反应观察 治疗前后行血常规、肝肾功能、B 超等检查, 并记录药物不良反应。

3.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 计量资料 2 组样本均数配对 t 检验, 3 组样本均数比较采用方差分析; 计数资料采用非参数检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[14]以及《妇科疑难病: 现代中医诊断与治疗》^[15]拟定。痊愈: 治疗后临床症状、体征消失或基本消失, 月经周期恢复正常, 其中 2 个周期 BBT 双相。显效: 治疗后临床症状、体征明显改善, 周期为 1~1.5 月, 其中 2 个周期 BBT 双相。有效: 治疗后患者临床症状、体征均有好转, 月经周期为 1~2 月, 其中 1 个周期 BBT 双相。无效: 治疗 3 月无月经来潮, 临床症状及有关实验室检查均无改善。

4.2 3 组临床疗效比较 见表 1。愈显率、总有效率中药组分别为 50.0%、75.0%, 西药组分别为 30.0%、65.0%, 中西药组分别为 70.0%、85.0%。经非参数检验, 3 组愈显率比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$); 总有效率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 3 组临床疗效比较

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	愈显率	总有效
中药组	20	3(15.0)	7(35.0)	5(25.0)	5(25.0)	10(50.0)	15(75.0)
西药组	20	0	6(30.0)	7(35.0)	7(35.0)	6(30.0)	13(65.0)
中西药组	20	5(25.0)	9(45.0)	3(15.0)	3(15.0)	14(70.0)	17(85.0)

4.3 3 组治疗前后临床症状积分比较 见表 2。治疗后 3 组临床症状积分较治疗前降低($P < 0.01$), 中药组、中西药组积分降低较西药组更显著($P < 0.01$)。

表 2 3 组治疗前后临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
中药组	20	15.9±4.0	7.5±2.4 ^{①②}
西药组	20	16.0±3.9	10.6±3.2 ^①
中西药组	20	16.1±4.1	7.4±2.3 ^{①②}

与本组治疗前比较, ① $P < 0.01$; 与西药组同期比较, ② $P < 0.01$

4.4 3 组治疗前后性激素水平比较 见表 3。治疗后 3 组血清 E_2 升高($P < 0.01$), LH、T 和 LH/FSH 下降($P < 0.01$), FSH 稍升高($P > 0.05$), 以中西药组性激素水平改变较为显著($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

4.5 不良反应 中药组有 1 例口干、便秘, 不良反应发生率

为 5.0%；西药组有 2 例患者乳房胀痛，2 例头痛，不良反应发生率为 20.0%；中西药组有 1 例患者头晕，不良反应发生率为 5.0%。所有患者经对症治疗，症状得以缓解。无病例出现严重心血管、血液系统和肝肾功能异常。

表 3 3 组治疗前后性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	LH(IU/L)	FSH(IU/L)	E ₂ (pmol/L)	T(nmol/L)	LH/FSH
中药组 (n=20)	治疗前	13.4±3.60	5.87±1.28	45.5±4.93	3.32±0.37	2.28±0.57
	治疗后	8.05±2.82 ^{①②③}	6.35±1.40	60.4±6.61 ^{①②③}	1.64±0.18 ^{①②③}	1.27±0.31 ^{①②③}
西药组 (n=20)	治疗前	13.2±3.43	5.79±1.14	44.2±4.84	3.28±0.36	2.29±0.56
	治疗后	7.84±2.55 ^{①②③}	6.40±1.41	62.1±6.33 ^{①②③}	1.59±0.17 ^{①②③}	1.23±0.29 ^{①②③}
中西药组 (n=20)	治疗前	13.7±3.53	5.83±1.37	44.8±5.02	3.33±0.38	2.35±0.60
	治疗后	6.40±1.88 ^①	6.58±1.46	69.4±7.11 ^①	1.47±0.16 ^①	0.98±0.24 ^①

与本组治疗前比较，①P<0.01；与中西药组同期比较，②P<0.05，③P<0.01

5 讨论

PCOS 临床表现以慢性无排卵、高度异质性、高雄激素血症及胰岛素抵抗，高胰岛素血症等为特征的内分泌失调疾病。目前 PCOS 尚缺乏有效的治疗措施，西医治疗目的是纠正患者的高雄激素水平，建立相对正常的排卵性月经周期^④。达英-35 是一种具有较强的抗雄激素活性的孕激素制剂，能改善内分泌紊乱，对多毛、痤疮有效；同时，其能增加肝性激素结合球蛋白(SHBG)合成，为卵泡发育及促排卵做好了准备，有利于建立规则的月经周期^⑤。但有报道，部分患者停用达英-35 可能再次停经，各项临床指标又会恢复至治疗前水平，疗效难以得到长期巩固^⑥。

根据 PCOS 的临床症状，可将其归属于中医学月经后期、闭经、不孕等范畴。《校注妇人良方》云：“肾气全盛，冲任流通，经血既盈，应时而下，否则不通也。”笔者在长期临床工作中观察到，PCOS 患者以肾虚多见，兼有痰湿、血瘀证。笔者根据月经周期不同阶段的阴阳转化、消长和气血盈亏变化规律，以右归丸加减为基础方进行辨证用药。方中鹿角胶温补肾阳，填精补髓；熟地黄、枸杞子、山茱萸、山药滋阴益肾，健脾养肝；佐以菟丝子补阳益阴，固精；杜仲补益肝肾，强筋壮骨，诸药共奏温补肾阳、填精益髓之效。月经后期胞宫空虚，冲任不盛，属于肾阴增长期，故加当归、白芍、何首乌、续断等以养精血，滋肾阴，为卵泡生长、发育奠定了基础。排卵前期又称“氤氲之时”，为重阴转阳、阴盛阳动，故加当归、丹参、泽兰、香附、益母草等以补肾活血，促进卵子顺利排出。排卵后期阴盛阳生，阳盛渐至重阳，故加续断、巴戟天、莲子等以补肾阳，为种子、育胎做好准备。经前期加当归尾、川牛膝、桃仁等补肾活血化瘀，促进经血下泄。

观察结果显示：中西药组愈显率明显高于中药组和西药组，提示了中西药组恢复正常月经和排卵的疗效最佳。治疗后 3 组血清 E₂ 升高、LH、T 和 LH/FSH、FSH 均有不同程度改善，以中西药组性激素水平改善最为显著。现代药理研究表

明，补肾中药可通过调节“下丘脑-垂体-卵巢-子宫”性腺轴作用，促使卵泡发育、成熟和排卵，改善内分泌紊乱状态^{⑦-⑩}。3 种治疗方案能不同程度地改善 PCOS 患者的临床症状及性激素水平，推测与通过调节“下丘脑-垂体-卵巢”性生殖轴，抑制 LH 分泌和雄激素的生成有关。中药周期疗法根据患者月经不同周期进行辨证用药，能从整体上改善患者的临床症状和巩固疗效，但治疗起效慢，对曾服西药治疗、不规范治疗的患者疗效欠佳；而达英-35 可调节 PCOS 患者的性激素水平，停药后病情易反复，长期服用可能会出现不良反应。两者联合治疗 PCOS，有利于降低患者血高 LH 和高雄激素状态，解除卵泡发育抑制，从而恢复正常排卵，最终达到改善生殖内分泌功能的目的。

可见，中药周期疗法联合达英-35 治疗 PCOS 优于单纯西药、中药治疗，可明显地改善患者的临床症状，调节性激素紊乱状态，减少西药的不良反应，值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] Rautio K, Tapanainen JS, Buokonen A, et al. Endocrine and metabolic effects of rosiglita zone in overweight women with PCOS a randomized placebo-controlled study[J]. Hum Reprod, 2006, 21(6): 1400.
- [2] 陶剑飞, 卢兴宏. 中药周期疗法治疗女大学生多囊卵巢综合征 30 例临床观察[J]. 新中医, 2011, 43(7): 75-76.
- [3] 郁琦, 金利娜. 第二届全国多囊卵巢综合征及其相关疾病诊治新进展专题研讨会纪要[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(5): 291-293.
- [4] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 385-389.
- [5] 程泾. 妇科疑难病-现代中医诊断与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 247-257.
- [6] 苏丹, 张晋峰, 侯丽辉, 等. 多囊卵巢综合征治疗研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 286-288.
- [7] 汪莎, 谢新. 中药周期疗法联合达英-35 治疗多囊卵巢综合征不孕的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(2): 14-15.
- [8] 克丽萍, 林芸, 黄红英, 等. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征不孕症 63 例分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(5): 117-118.
- [9] 徐碧红, 李茂清, 于萍, 等. 补肾调经汤对卵巢早衰患者性激素的影响[J]. 四川中医, 2012, 30(5): 88-90.
- [10] 徐碧红, 李茂清, 骆宇戟. 补肾调经方配合激素替代疗法治疗卵巢早衰患者的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(10): 1326-1329.

(责任编辑: 冯天保)