

消癥活血益肾方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症临床研究

段予¹, 赵丽娟¹, 于瑞蒙¹, 王静¹, 于宁², 王亚蒙³

1. 濮阳市中医院妇科, 河南 濮阳 457001
2. 濮阳市中医院超声科, 河南 濮阳 457001
3. 濮阳市中医院检验科, 河南 濮阳 457001

[摘要] 目的: 观察消癥活血益肾方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症的临床疗效及对性激素、血液流变学的影响。方法: 采用随机数字表法将 124 例多囊卵巢综合征所致不孕症患者分为对照组与治疗组各 62 例。对照组给予炔雌醇环丙孕酮片治疗, 治疗组在对照组基础上加用消癥活血益肾方治疗。比较 2 组治疗前后中医证候积分、血清性激素、血液流变学指标; 比较 2 组临床疗效、排卵率、妊娠率、不良反应发生率。结果: 治疗组总有效率、排卵率、妊娠率均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组中医证候积分、全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗后中医证候积分、血液流变学指标低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清睾酮 (T)、卵泡刺激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS) 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 性激素结合球蛋白 (SHBG) 水平升高 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗后 T、FSH、LH、DHEAS 水平低于对照组 ($P < 0.05$), SHBG 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 消癥活血益肾方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症疗效确切, 能够有效提高患者排卵率、妊娠率, 调节患者性激素水平, 改善血液流变学异常状态, 安全性较高。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 不孕症; 肾虚血瘀型; 消癥活血益肾方; 性激素; 血液流变学

[中图分类号] R271.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 13-0109-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.13.020

Clinical Study on Xiaozheng Huoxue Yishen Prescription Combined with Ethinyl Estradiol Cyproterone Tablets for Infertility Due to Polycystic Ovary Syndrome of Kidney Deficiency and Blood Stasis Type

DUAN Yu¹, ZHAO Lijuan¹, YU Ruimeng¹, WANG Jing¹, YU Ning², WANG Yameng³

1. Department of Gynaecology, Chinese Medicine Hospital of Puyang, Puyang Henan 457001, China; 2. Department of Ultrasound, Chinese Medicine Hospital of Puyang, Puyang Henan 457001, China; 3. Department of Laboratory, Chinese Medicine Hospital of Puyang, Puyang Henan 457001, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Xiaozheng Huoxue Yishen Prescription combined with Ethinyl Estradiol Cyproterone Tablets for infertility due to polycystic ovary syndrome of kidney deficiency and blood stasis type and its effect on sex hormones and hemorrheology. **Methods:** A total of 124 cases of patients with infertility due to polycystic ovary syndrome were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 62 cases in each group. The

[收稿日期] 2022-07-25
[修回日期] 2023-04-23
[基金项目] 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20200912)
[作者简介] 段予 (1984-), 女, 硕士, 副主任医师, E-mail: Yudian869156@163.com。

control group was treated with Ethinyl Estradiol Cyproterone Tablets, and the treatment group was additionally treated with Xiaozheng Huoxue Yishen Prescription based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, sex hormones in serum, and hemorrheology indexes were compared between the two groups. The clinical effects, ovulation rates, pregnancy rates, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate, ovulation rate and pregnancy rate in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores and the levels of whole blood low shear viscosity, whole blood high shear viscosity, and plasma viscosity in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the TCM syndrome scores and hemorrheology indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of testosterone (T), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and dehydroepiandrosterone (DHEAS) in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of sex hormone binding globulin (SHBG) were increased ($P < 0.05$); the levels of T, FSH, LH, and DHEAS in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the SHBG level was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Xiaozheng Huoxue Yishen Prescription combined with Ethinyl Estradiol Cyproterone Tablets has a definite curative effect in treating infertility due to polycystic ovary syndrome of kidney deficiency and blood stasis type. It can effectively enhance the ovulation rate and pregnancy rate of patients, regulate the level of sexual hormones in patients, improve the abnormal state of hemorrheology, and has high safety.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Infertility; Kidney deficiency and blood stasis type; Xiaozheng Huoxue Yishen Prescription; Sex hormones; Hemorrheology

多囊卵巢综合征是以月经失调、闭经、月经紊乱、肥胖为临床表现的生殖内分泌代谢性疾病,会导致患者不孕、排卵障碍,严重影响患者健康^[1]。西医治疗多囊卵巢综合征所致不孕症多采用手术、药物治疗,其中手术创伤性大,术后易出现并发症,多数患者更倾向于保守治疗。研究发现药物治疗虽能改善患者性激素水平,促进排卵,但受孕率低^[2]。中医将多囊卵巢综合征所致不孕症归属于癥瘕、不孕范畴,肾阳不足,精血津液化生之力减弱,气血运动无力,瘀阻胞宫,导致排卵受阻,甚至闭经,不孕,治法以补肾益精、活血化瘀为主。本研究采用消癥活血益肾方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症,观察其临床疗效及对性激素、血液流变学的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[3]中相关诊断标准拟定。无排卵或稀发排卵;经超声检测存在一侧或双侧卵巢内直径 2~9 mm 的卵泡数 > 12 个和(或)卵巢体积 > 10 mL;存在高雄激素血症或高雄激素临床表现。符合任意 2 项结合在未避孕情况下正常性生活超过 1 年未孕即可诊断。

1.2 辨证标准 参考《实用中医妇科学》^[4]中肾虚血瘀证的辨证标准拟定。主症:经行淋漓不尽或涩滞不畅,经量减少或闭经,经色紫暗;次症:少腹胀痛,腰骶酸痛,手足不温,性欲减退;舌脉:脉弦细,舌暗淡有瘀点。符合主症、次症各 2 项结合舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;有生育意愿者;对研究内容知情,并签署知情同意书;入

组前3个月未接受激素治疗。

1.4 排除标准 先天性卵巢发育异常者；对研究药物不耐受者；合并精神疾病、血液系统疾病或肿瘤者；有肾上腺皮质病变、甲状腺疾病或高催乳素血症者。

1.5 一般资料 选取2020年7月—2021年7月濮阳市中医院收治的124例多囊卵巢综合征所致不孕症患者作为研究对象，以随机数字表法分为治疗组、对照组各62例。对照组年龄22~38岁，平均 (29.54 ± 4.35) 岁；病程1~5年，平均 (2.47 ± 0.58) 年；体质指数(BMI)19.90~29.50，平均 24.38 ± 2.24 ；不孕时间1~7年，平均 (4.13 ± 0.71) 年。治疗组年龄22~39岁，平均 (29.27 ± 4.69) 岁；病程1~6年，平均 (2.56 ± 0.61) 年；BMI 20.10~29.40，平均 24.51 ± 2.38 ；不孕时间1~7年，平均 (4.24 ± 0.68) 年。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予炔雌醇环丙孕酮片(浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字H20065479)治疗，于月经开始第5天开始口服，每天1次，每次1片。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用消癥活血益肾方治疗。处方：熟地黄、巴戟天、菟丝子、丹参各25g，川芎、莪术、三棱、当归、白芍、枸杞子、杜仲、桑葚各15g，紫河车10g，炙甘草6g，水蛭3g。每天1剂，浓煎2次，取药汁400mL，早晚各服用200mL。

2组均治疗3个月经周期，月经期间停止用药。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。采用中医症状分级量化表对2组治疗前后中医证候进行评估，根据症状的无、轻、中、重程度，主症(经行淋漓不尽或涩滞不畅、经色紫暗、经量减少或闭经)计0、2、4、6分，次症(少腹胀痛、腰骶酸痛、手足不温、性欲减退)计0、1、2、3分^[5]。②血清性激素水平。采集患者静脉血5mL，常规离心分离血清，采用博科全自动生化分析仪检测2组治疗前后血清睾酮(T)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、性激素结合球蛋白(SHBG)水平。③血液流变学指标。采集患者静脉血5mL，采用全自动血流变分析仪检测2组治疗前后全血低切黏

度、全血高切黏度、血浆黏度水平。④排卵率、妊娠率。治疗3个月经周期后，电话随访6个月，记录2组排卵率、妊娠率。⑤不良反应发生率。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0统计学软件处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间及组内治疗前后比较分别采用独立样本 t 检验与配对样本 t 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[6]中相关内容拟定。临床痊愈：月经恢复正常周期，其他症状消失，停药后维持3个月经周期以上者。显效：经治疗，月经接近正常周期(40d以内)，停药后3个月内自动来潮1次，其他症状减轻；有效：经治疗，3个月内月经来潮1次以上，其他症状减轻或一度闭经虽未来月经，但检查卵巢功能有显著改善者；无效：经连续治疗，月经未见来潮，其他症状及有关实验室等检查均无改善。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率91.94%，高于对照组77.42%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	62	11(17.74)	13(20.97)	24(38.71)	14(22.58)	48(77.42)
治疗组	62	19(30.65)	22(35.48)	16(25.81)	5(8.06)	57(91.94) ^①

注：①与对照组比较， $P < 0.05$

4.3 2组排卵率、妊娠率比较 见表2。治疗组排卵率、妊娠率均高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组排卵率、妊娠率比较				例(%)
组别	例数	排卵	妊娠	
对照组	62	43(69.35)	8(12.90)	
治疗组	62	56(90.32) ^①	22(35.48) ^①	

注：①与对照组比较， $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后中医证候积分、血液流变学指标比较 见表3。治疗前，2组中医证候积分、血液流变学指标比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组中医证候积分、全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度水平均较治疗前降低($P < 0.05$)，且治疗组治疗后上述指标均低于对照组($P < 0.05$)。

4.5 2组治疗前后血清性激素水平比较 见表4。治疗前,2组T、FSH、LH、DHEAS、SHBG水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组T、FSH、LH、DHEAS水平均较治疗前降低($P<0.05$),

SHBG水平升高($P<0.05$);治疗组治疗后T、FSH、LH、DHEAS水平低于对照组($P<0.05$),SHBG水平高于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后中医证候积分、血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分(分)	全血低切黏度(mPa·s)	全血高切黏度(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)
对照组	治疗前	62	28.51±5.93	11.71±1.73	6.03±0.97	2.16±0.67
	治疗后	62	11.15±3.31 ^①	10.08±1.35 ^①	4.27±0.85 ^①	1.67±0.46 ^①
治疗组	治疗前	62	28.97±5.76	11.33±1.62	5.89±0.94	2.23±0.62
	治疗后	62	8.83±2.25 ^{①②}	9.09±1.14 ^{①②}	3.88±0.74 ^{①②}	1.48±0.39 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表4 2组治疗前后血清性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	T(nmol/L)	FSH(U/L)	LH(IU/L)	DHEAS(μ mol/L)	SHBG(nmol/L)
对照组	治疗前	62	1.71±0.36	5.46±1.22	8.44±1.25	5.21±0.73	18.06±3.63
	治疗后	62	1.58±0.31 ^①	4.65±0.91 ^①	7.96±1.04 ^①	4.54±0.69 ^①	32.48±6.41 ^①
治疗组	治疗前	62	1.74±0.35	5.36±1.30	8.31±1.31	5.32±0.75	18.65±3.59
	治疗后	62	1.39±0.27 ^{①②}	4.23±0.82 ^{①②}	7.43±0.91 ^{①②}	4.09±0.58 ^{①②}	40.23±7.62 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.6 2组不良反应发生率比较 治疗组出现头晕、恶心、轻微腹痛各2例,不良反应发生率9.68%;对照组出现头晕1例,恶心3例,轻微腹痛1例,不良反应发生率8.06%。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 讨论

多囊卵巢综合征是育龄期妇女最常见的内分泌代谢疾病,是导致不孕症发生的重要原因^[7]。炔雌醇环丙孕酮能够抑制靶细胞雄激素合成,发挥抗促性腺效应,有效降低雄激素水平,促进卵泡生长^[8]。故本研究采用炔雌醇环丙孕酮作为对照药物。中医认为多囊卵巢综合征所致不孕症的病机以肾虚为本,血瘀为标。卵子为生殖之精,其生长发育需肾精充足,若肾精不足,则无法促使卵子生长,同时卵子排出需肾阳的鼓动。肾气亏虚,则运血无力,肾阳的鼓动、温煦、推动功能失调,气机郁滞,血液运行不畅而成瘀血,瘀血停留胞宫,阻滞冲任,从而导致不孕。消癥活血益肾方中紫河车为血肉有情之品,大补元气、补肾益精,巴戟天温补肾阳,共为君药。菟丝子、枸杞子滋补肝肾;熟地黄滋肾水、补肾阴,莪术、三棱破血行气、活血化瘀,共为臣药;杜仲、桑葚补肾壮阳,丹参配川芎活血行气,

当归养血活血,水蛭逐瘀消癥,白芍养血敛阴、补肝肾,共为佐药;炙甘草调和诸药,为使药。全方共奏补肾育卵、化瘀助孕之功。研究显示,治疗组总有效率、排卵率、妊娠率均高于对照组,中医证候积分低于对照组,提示消癥活血益肾方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗能够促进患者排卵、妊娠,减轻临床症状。

多囊卵巢综合征所致不孕症患者由于下丘脑-垂体-卵巢轴异常,可导致多个内分泌腺功能紊乱,使T、FSH、LH等分泌过多,阻碍卵泡发育^[9]。T有拮抗雌激素的作用,其水平升高,提示下丘脑-垂体-卵巢轴分泌异常;FSH一般与促卵泡激素共同作用,促进卵泡成熟并排卵,其水平过高,提示卵巢功能早衰^[10];LH能够刺激孕激素分泌,其水平过高会降低卵巢功能^[11]。DHEAS属血液循环中的主要雄性激素,是反映患者雄性激素水平的重要指标;SHBG是生殖激素运输的载体,能够与雌激素结合,调节性激素水平^[12-13]。研究显示,治疗组血清T、FSH、LH、DHEAS水平均低于对照组,SHBG水平高于对照组,提示消癥活血益肾方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗能够有效调节患者性激素紊乱状态。药理研究发现菟丝子提取物菟丝子总黄酮能调控人

卵巢颗粒细胞卵泡刺激素环磷酸腺苷/蛋白激酶A(FSHcAMP/PKA)信号转导通路,增加垂体、卵巢对激素的反应性,调节下丘脑-垂体-性腺轴功能,改善患者性激素水平^[14];杜仲所含丰富的黄酮类化合物对雌性激素有调节作用,能够调节患者性激素分泌紊乱状态^[15]。

研究发现多囊卵巢综合征所致不孕症患者由于雌二醇(E₂)水平低下,可诱发脂肪代谢紊乱,血液黏滞度增高,导致血液流变学异常^[16]。本研究结果显示,治疗组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度水平均低于对照组,提示消癥活血益肾方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗能够改善患者血液循环。药理研究发现丹参川芎嗪和阿魏酸成分与靶蛋白的核心氨基酸存在相互作用力,能够抗血小板聚集,降低血液黏度^[17];水蛭有效成分水蛭素能够加速血液循环,发挥拮抗凝血酶作用,有效改善微循环,调节血液流变学异常情况^[18];三棱、莪术能够提高信使核糖核酸水平,下调血管内皮生长因子表达,改善局部血液循环,降低血液黏度^[19]。此外,2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,提示消癥活血益肾方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗安全性较高。

综上所述,消癥活血益肾方联合炔雌醇环丙孕酮片治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症疗效确切,能够有效调节患者性激素水平,改善血液流变学异常状态,促进患者排卵、妊娠,安全性较高。

[参考文献]

- [1] 吴玛丽,代芳芳,杨冬咏,等.多囊卵巢综合征的治疗研究进展[J].医学综述,2021,27(17):3460-3466.
- [2] 吕雪梅,刘锦云,杨慧军,等.自拟补肾促孕方联合来曲唑治疗肾阴虚型多囊卵巢综合征不孕症效果观察[J].山东医药,2022,62(4):59-62.
- [3] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组.多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J].中华妇产科杂志,2018,53(1):2-6.
- [4] 刘敏如,欧阳惠卿.实用中医妇科学[M].上海:上海科学技术出版社,2010:68-77.

- [5] 尤昭玲.中西医结合妇产科学[M].北京:中国中医药出版社,2006:462-467.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科学技术出版社,2002:243.
- [7] 袁怡清.多囊卵巢综合征的研究进展[J].贵州医药,2020,44(7):1041-1043.
- [8] 刘伟,孙晶雪,童洁,等.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗对多囊卵巢综合征患者临床疗效及糖脂代谢的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(3):495-499.
- [9] 陈晓君,柴芳,王超,等.吡格列酮二甲双胍片对初诊多囊卵巢综合征患者性激素胰岛素抵抗及血清炎症指标的影响[J].河北医学,2022,28(3):508-513.
- [10] 刘文娟,孙小红,刘晓娟,等.炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者血清DHEA、AMH及SHBG水平的影响[J].中国现代医学杂志,2020,30(12):109-113.
- [11] 崔佳锦,金玉珍.多囊卵巢综合征患者血清DHEAS、TEST、sOB-R水平及临床意义[J].浙江医学,2022,44(2):187-190,193.
- [12] 熊晶,罗菁.醋酸曲普瑞林对多囊卵巢综合征不孕患者血清SHBG、ApoB/ApoA1、AGEs作用[J].中国计划生育学杂志,2022,30(4):801-804,809.
- [13] 薄晓莉,潘静,朱爱丽,等.多囊卵巢综合征患者HOMA-IR与T及SHBG水平的相关性研究[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(8):1369-1371,1376.
- [14] 喻琴,王东升,张世栋,等.阳起石、菟丝子与淫羊藿对肾阳虚大鼠性激素及其受体表达的影响[J].中国兽医学报,2019,39(3):535-540.
- [15] 毕晓英,许珂,赵艳晓,等.基于PI3K/AKT/mTOR通路研究杜仲总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠性激素水平及卵巢组织自噬的影响[J].中药药理与临床,2022,38(1):82-86.
- [16] 于欣,梁建梅,张伟卿.益肾活血消癥汤联合达英-35治疗多囊卵巢综合征肾虚血瘀证疗效及对血液流变学的影响[J].现代中西医结合杂志,2022,31(5):676-679.
- [17] 单晓晓,洪帮振,刘洁,等.丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J].中国中药杂志,2021,46(21):5496-5511.
- [18] 徐明杰,赵迪,李龙宇,等.水蛭素的药理作用及临床应用研究进展[J].中国现代中药,2021,23(4):747-754.
- [19] 黄礼闯,赵梦亭,桑夏楠,等.三棱-莪术药对化学成分及药理作用研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(11):6612-6616.

(责任编辑:冯天保,沈崇坤)