桂枝茯苓丸加味联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征所致不孕症临床研究

朱丽萍[1]，金方[1]，张琳[2]，陈盼[2]，郑顺杰[2]

1. 金华市妇幼保健院，浙江 金华 321000；2. 金华市中心医院，浙江 金华 321000

［摘要］**目的：**观察桂枝茯苓丸加味联合来曲唑治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症的临床疗效。**方法：**选取96例多囊卵巢综合征所致不孕症肾虚血瘀证患者，按随机数字表法分为对照组和观察组，每组48例。对照组予以来曲唑片治疗，观察组在对照组基础上予以桂枝茯苓丸加味治疗。1个月经周期为1个疗程，2组均治疗3个疗程。比较2组临床疗效、性激素指标、凝血指标、脂代谢指标及不良反应发生率。**结果：**治疗后随访1年，观察组总有效率95.83%，高于对照组81.25%（$P<0.05$）。治疗后，2组黄体生成素（LH）/卵泡刺激素（FSH）值及血清LH、睾酮（T）、纤维蛋白原（FIB）、总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、甘油三酯（TG）水平均较治疗前降低（$P<0.05$），观察组LH/FSH值及血清LH、T、FIB、TC、LDL-C、TG水平均低于对照组（$P<0.05$）。2组血清凝血酶时间（PT）、凝血酶原时间（TT）均较治疗前增加（$P<0.05$），观察组血清PT、TT均长于对照组（$P<0.05$）。2组血清高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平均较治疗前升高（$P<0.05$），观察组血清HDL-C水平高于对照组（$P<0.05$）。观察组不良反应发生率8.33%，与对照组12.50%比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**桂枝茯苓丸加味联合来曲唑治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症疗效确切，能纠正性激素紊乱，改善凝血及脂代谢指标，安全性好。

［关键词］多囊卵巢综合征；不孕症；肾虚血瘀型；桂枝茯苓丸；来曲唑；性激素；凝血；脂代谢
［中图分类号］R271.14 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2024）04-0005-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.04.002

Clinical Study on Modified Guizhi Fuling Pills Combined with Letrozole for Infertility Caused by Polycystic Ovary Syndrome

ZHU Liping[1], *JIN Fang*[1], *ZHANG Lin*[2], *CHEN Pan*[2], *ZHENG Shunjie*[2]

1. Jinhua Maternal & Child Health Care Hospital, Jinhua Zhejiang 321000 China; 2. Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua Zhejiang 321000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of modified Guizhi Fuling Pills combined with Letrozole on infertility caused by polycystic ovary syndrome. **Methods:** A total of 96 patients with infertility caused by polycystic ovary syndrome with syndrome of kidney deficiency with blood stasis were selected and divided into the control group and the observation group, with 48 cases in each group. The control group was given Letrozole Tablets for treatment, and the observation group was additionally treated with modified Guizhi Fuling Pills based on the treatment of the control group. With one menstrual cycle as a course of treatment, both groups were treated for three courses. The clinical effects, indexes of sexual hormones, coagulation markers, lipid metabolism indexes and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** With follow-up for 1 year after treatment, the total effective rate was 95.83% in the observation group, higher than that of 81.25% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the ratio of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulation hormone (FSH), and levels of serum

［收稿日期］2023-03-27
［修回日期］2023-07-21
［作者简介］朱丽萍（1994-），女，住院医师，E-mail：zhuliping1994@163.com。

LH，testosterone (T)，fibrinogen (FIB)，total cholesterol (TC)，low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglyceride (TG) in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the ratio of LH/FSH and levels of serum LH，T，FIB，TC，LDL-C and TG were lower than those in the control group ($P<0.05$). The serum prothrombin time (PT) and thrombin time (TT) in both groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the serum PT and TT in the observation group were longer than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in both groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the serum HDL-C level in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 8.33% in the observation group and 12.50% in the control group，there being no significance in the difference ($P>0.05$). **Conclusion**：The therapy of modified Guizhi Fuling Pills combined with Letrozole has a definite curative effect on infertility caused by polycystic ovary syndrome，which can regulate the disorder of sexual hormones，and improve the coagulation markers and lipid metabolism indexes with good safety.

Keywords：Polycystic ovary syndrome；Infertility；Syndrome of kidney deficiency with blood stasis；Guizhi Fuling Pills；Letrozole；Sexual hormone；Coagulation；Lipid metabolism

多囊卵巢综合征是一种发病率较高的内分泌代谢性疾病，其病因复杂，可能与遗传、环境、凝血、脂代谢等因素有关[1-2]。多囊卵巢综合征以卵巢多囊样改变、性激素紊乱、持续无排卵为主要特征，可引起月经异常、不孕等，对患者的身心健康与正常生活均有较大影响[3]。来曲唑为新一代芳香化酶抑制剂，具有降低雌激素水平、调节神经内分泌、促进排卵等作用，可治疗多囊卵巢综合征所致不孕症，且不良反应较小[4]。中医学认为，多囊卵巢综合征所致不孕症的发生多与肾虚血瘀相关，禀赋不足、房劳多产、情志不遂、饮食失节等致肾阳亏虚、瘀血阻滞，累及胞宫、冲任而发病，治以补肾活血之法[5]。本研究根据多囊卵巢综合征肾虚血瘀之证候特点，在桂枝茯苓丸原方基础上加肉苁蓉等补肾壮阳类药物，将其与来曲唑合用，形成治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症的中西医联合用药方案，观察临床疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 ①参照《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》[6]制定。不规则子宫出血或月经异常(包括闭经或月经稀发)。满足下列至少1项：超声检查显示多囊卵巢；高雄激素血症或高雄激素表现(如多毛、痤疮)；排除其他造成排卵异常、高雄激素的疾病。②不孕症的诊断标准参照《不孕症诊断指南》[7]制定。夫妻同居至少1年，正常性生活，男方无任何生殖系统疾病，在未采取避孕措施情况下未受孕。

1.2 辨证标准 参考《中医妇科学》[8]中不孕症的辨证标准辨为肾虚血瘀证。症见婚久不孕，月经后期或月经稀发，经色暗淡且有血块，少腹疼痛、拒按，头晕耳鸣，腰酸腿软，肢冷畏寒，性欲减退，舌紫暗或有瘀点、苔薄，脉弦涩。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；年龄21～35岁，已婚，有生育需求；可接受随访；参与研究前3个月内无激素类药物及调脂药物治疗史；签署知情同意书。

1.4 排除标准 对本研究所用药物过敏；伴有恶性肿瘤；伴有传染性疾病；合并生殖系统器质性病变；合并精神、免疫、血液系统疾病；其他原因所致不孕；合并其他内分泌系统疾病；严重肝、肾、心功能不全；参与研究同期接受其他治疗。

1.5 剔除标准 依从性较差；中途要求退出研究；临床资料不全。

1.6 一般资料 选取2020年3月—2021年5月在金华市妇幼保健院治疗的96例肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症患者，以随机数字表法分为对照组和观察组各48例。对照组年龄23～35岁，平

均(27.81±3.44)岁；多囊卵巢综合征病程 12～59 个月，平均(36.53±6.42)个月；体质量指数 22.5～30，平均 25.83±2.14；不孕症病程 15～54 个月，平均(38.97±6.34)个月。观察组年龄 21～36 岁，平均(28.05±3.37)岁；多囊卵巢综合征病程 14～62 个月，平均(37.28±6.54)个月；体质量指数 21～29，平均 25.46±2.17；不孕症病程 17～52 个月，平均(39.51±6.29)个月。2 组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究获金华市妇幼保健院医学伦理委员会审批(审批号：2019 年伦审 QT 第 022 号)。

2　治疗方法

2.1　对照组　从月经第 3 天开始给予来曲唑片(浙江海正药业股份有限公司，国药准字 H20133109，规格：2.5 mg/片)口服治疗。每次 2.5 mg，每天 1 次，连续治疗 5 d。1 个月经周期为 1 个疗程，治疗 3 个疗程。

2.2　观察组　从月经第 3 天开始在对照组基础上给予桂枝茯苓丸加味治疗。处方：桂枝、肉苁蓉各 20 g，桃仁、牡丹皮、茯苓、白芍各 15 g，菟丝子、淫羊藿各 12 g。上述药物打成细粉，过 100 目筛，加白蜜制成药丸，每丸 6 g。每次 1 丸，饭后 30 min 温水冲服，每天 3 次，治疗 20 d。1 个月经周期为 1 个疗程，月经期间停止治疗，治疗 3 个疗程。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①临床疗效。②性激素指标。治疗前后 1 个月经期第 3 天采集患者空腹肘静脉血 3 mL，采用电化学发光法检测血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)水平，计算 LH/FSH 值。③凝血指标。治疗前后 1 个月经期第 3 天采用 ACL-TOP 型全自动凝血分析仪(美国 IL 公司)检测血清凝血酶时间(PT)、凝血酶原时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)水平。④脂代谢指标。治疗前后 1 个月经期第 3 天采用 TBA-120FR 型全自动生化分析仪(日本 TOSHIBA 公司)检测血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。⑤不良反应发生率。记录治疗后恶心呕吐、便秘等不良反应发生率。

3.2　统计学方法　采用 SPSS22.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对样本 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　治疗后随访 1 年，参考《中医病证诊断疗效标准》[9]制定。痊愈：月经、性激素水平恢复正常，随访 1 年内排卵正常或成功受孕；好转：随访 1 年内虽未排卵或受孕，但本病相关症状、体征及实验室指标均有所改善；无效：本病相关症状、体征及实验室指标均无改善。总有效率=(痊愈例数+好转例数)/总例数×100%。

4.2　2 组临床疗效比较　见表 1。治疗后随访 1 年，观察组总有效率 95.83%，高于对照组 81.25%，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	痊愈	好转	无效	总有效[例(%)]
观察组	48	15	31	2	46(95.83)
对照组	48	12	27	9	39(81.25)
χ^2 值					5.031
P 值					0.025

4.3　2 组治疗前后性激素指标比较　见表 2。治疗前，2 组 LH/FSH 值及血清 LH、T 水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组 LH/FSH 值及血清 LH、T 水平均较治疗前降低，观察组 LH/FSH 值及血清 LH、T 水平均低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2　2 组治疗前后性激素指标比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	例数	LH/FSH		LH(IU/L)		T(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	2.45±0.53	1.68±0.38①	25.01±4.24	13.86±2.79①	1.93±0.36	0.85±0.24①
对照组	48	2.42±0.56	1.94±0.49①	24.92±4.31	16.02±2.83①	1.91±0.47	1.06±0.32①
t 值		0.270	2.905	0.103	3.766	0.234	3.637
P 值		0.788	0.005	0.918	<0.001	0.816	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后凝血指标比较　见表3。治疗前，2组血清PT、TT及FIB水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组血清PT、TT均较治疗前增加，血清FIB水平均较治疗前升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；观察组血清PT、TT均长于对照组，血清FIB水平高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

4.5　2组治疗前后脂代谢指标比较　见表4。治疗前，2组血清TC、LDL-C、TG、HDL-C水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组血清TC、LDL-C、TG水平均较治疗前降低，血清HDL-C水平均较治疗前升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；观察组血清TC、LDL-C、TG水平均低于对照组，血清HDL-C水平高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表3　2组治疗前后凝血指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	PT(s)		FIB(g/L)		TT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	11.25±1.54	13.29±1.28①	2.08±0.45	2.69±0.48①	14.73±1.66	16.85±1.37①
对照组	48	11.34±1.49	12.48±1.36①	2.12±0.41	2.33±0.52①	14.81±1.62	15.73±1.42①
t值		0.291	3.005	0.268	3.524	0.239	3.933
P值		0.772	0.003	0.789	0.001	0.812	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

表4　2组治疗前后脂代谢指标比较（$\bar{x}\pm s$）　mmol/L

组　别	例数	TC		LDL-C		TG		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	5.29±0.84	4.37±0.75①	3.27±0.41	2.34±0.52①	1.89±0.23	1.28±0.31①	0.82±0.21	1.25±0.29①
对照组	48	5.23±0.81	4.86±0.79①	3.29±0.44	2.79±0.48①	1.91±0.25	1.54±0.27①	0.85±0.24	1.03±0.26①
t值		0.356	3.117	0.230	4.406	0.408	4.382	0.652	3.913
P值		0.723	0.002	0.818	<0.001	0.684	<0.001	0.516	<0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.6　2组不良反应发生率比较　见表5。观察组不良反应发生率8.33%，与对照组12.50%比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表5　2组不良反应发生率比较　例

组　别	例数	恶心呕吐	便秘	疲劳	头痛	总发生[例(%)]
观察组	48	2	1	0	1	4(8.33)
对照组	48	3	0	1	2	6(12.50)
χ^2值						0.447
P值						0.504

5　讨论

多囊卵巢综合征可导致性激素表达紊乱，引起月经异常或不孕[10]。目前临床治疗多囊卵巢综合征所致不孕症以药物为主，来曲唑是由人工合成的苄三唑类衍生物，可通过与雄激素竞争芳香化酶的活性位点，选择性抑制芳香化酶，阻断雄激素向雌激素的转化路径，降低雌激素水平，解除雌激素高表达引起的下丘脑-垂体负反馈抑制，有效调节神经内分泌，促进卵泡生长，达到促排卵目的[11]。但该药具有半衰期短、代谢快等特点，且药理作用机制相对单一。研究表明，采用中西医结合疗法治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕症可起到增效作用[12]。

多囊卵巢综合征所致不孕症归属于中医学不孕症、月经病、癥瘕等范畴。中医学认为，禀赋不足、房劳多产，致肾阳亏虚，肾为先天之本，肾虚则精亏血少，胞脉失于濡养，肾阳不足则温煦失司，无以推动血行，瘀血内停，不通则痛，瘀久成癥，阻滞胞宫，损伤冲任，两精不能相合，发为不孕。肾虚血瘀是本病的常见证型，治疗当以补肾壮阳、活血化瘀为主。桂枝茯苓丸出自《金匮要略》，方中桂枝辛甘而温，有温经通脉、行血散瘀之功，

白芍滋阴养血和营；牡丹皮、桃仁活血化瘀消癥；茯苓益脾气、安心神，与牡丹皮共用，可增强调和气血之功效；丸以白蜜，可缓和药力。诸药合用，共奏化瘀结、通血脉之效，以缓消癥积。因本研究纳入多囊卵巢综合征所致不孕症患者存在肾阳虚表现，故笔者在原方基础上加肉苁蓉、菟丝子、淫羊藿以温补肾阳。其中肉苁蓉甘温补阳，能补肾阳、益精血，助桂枝温补肾阳、活血化瘀。药理学研究表明：桂枝中所含桂皮酸钠、桂皮醛、桂皮醇等成分具有扩张血管、抗凝血作用[13]；肉苁蓉中所含的多糖成分可促进雌二醇、FSH 等性激素分泌，对下丘脑-垂体-卵巢轴功能予以调节，具有促排卵功效[14]；牡丹皮中所含丹皮酚成分可改善机体脂质代谢异常，起到调脂作用[15]；赤芍总苷能抑制血小板聚集，发挥抗凝血活性，赤芍乙醇提取物具有降血脂作用[16-17]。

本研究结果显示，治疗后随访 1 年，观察组总有效率高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，观察组 LH/FSH 值及 LH、T 水平均低于对照组（$P<0.05$）。表明桂枝茯苓丸加味联合来曲唑治疗能有效改善肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症患者的临床症状，调节性激素水平。分析原因可能为，桂枝茯苓丸加味可改善肾虚血瘀症状，并可调节神经内分泌，促进排卵，起到增效作用。有研究显示，多囊卵巢综合征患者存在凝血机制紊乱，相较于正常人群，其血液呈高凝及低纤溶状态[18-19]。对凝血指标进行监测，能为病情及疗效评估提供依据，并可客观反映血瘀证候的变化。另有研究显示，多囊卵巢综合征与脂代谢异常具有相关性，且随着疾病进展，脂代谢异常可出现加重[20]。治疗后，观察组血清 PT、TT 均长于对照组（$P<0.05$），血清 FIB、HDL-C 水平均高于对照组（$P<0.05$），血清 TC、LDL-C、TG 水平均低于对照组（$P<0.05$）。表明桂枝茯苓丸加味联合来曲唑能改善肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症患者的凝血功能，有效调节脂代谢指标。2 组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。表明本研究所用中西医结合疗法安全可行。

综上所述，桂枝茯苓丸加味联合来曲唑治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症临床疗效较好，可有效调节性激素水平，改善凝血与脂代谢指标，安全性好，具有较高的临床应用价值。

［参考文献］

[1] 黄影. 多囊卵巢综合征患者代谢及凝血相关指标的临床研究[D]. 广州：南方医科大学，2014.
[2] 肖丽. 多囊卵巢综合征患者治疗前后 sICAM-1 及脂代谢指标变化研究[D]. 南宁：广西医科大学，2013.
[3] 梁仲珍. 多囊卵巢综合征患者临床特征的研究及危险因素的 Logistic 回归分析[D]. 兰州：兰州大学，2018.
[4] 耿女，曾彬，李翠，等. 来曲唑治疗多囊卵巢综合征临床研究[J]. 中国药业，2020，29(14)：68-70.
[5] 宫林娟，马堃. 从肾虚血瘀论治多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕[J]. 环球中医药，2022，15(5)：850-853.
[6] 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.
[7] 陈子江，刘嘉茵，黄荷凤，等. 不孕症诊断指南[J]. 中华妇产科杂志，2019，54(8)：505-511.
[8] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2004：321-322.
[9] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：72-73.
[10] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志，2018，34(1)：1-7.
[11] 俞楚仪，刘佳，李娟，等. 来曲唑应用于多囊卵巢综合征促排卵治疗的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志，2017，36(2)：146-149.
[12] 娄冬梅，郭贺龙. 补肾活血方治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕症肾虚血瘀证患者的疗效研究[J]. 世界中西医结合杂志，2022，17(3)：561-565.
[13] 许源，宿树兰，王团结，等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中药材，2013，36(4)：674-678.
[14] 随家宁，李芳婵，郭勇秀，等. 肉苁蓉化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 辽宁中医药大学学报，2021，23(1)：191-196.
[15] 刘阳欣，赵锋，康秉涛，等. 丹皮酚药理学研究进展[J]. 陕西中医，2020，41(4)：550-552.
[16] 张石凯，曹永兵. 赤芍的药理作用研究进展[J]. 药学实践杂志，2021，39(2)：97-101.
[17] 杨玉赫，徐雪娇，李陈雪，等. 赤芍化学成分及药理作用研究新进展[J]. 化学工程师，2021，35(9)：42-44，31.
[18] 陈虹羽. 多囊卵巢综合征患者凝血功能改变[J]. 中华内分泌外科杂志，2014，8(2)：159-162.
[19] CAVALCANTE M B，SARNO M，CAVALCANTE C T M B，et al. Coagulation Biomarkers in Women with Recurrent Miscarriage and Polycystic Ovarian Syndrome：Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd，2019，79(7)：697-704.
[20] 陈丽，郝丽娟. 脂代谢异常与多囊卵巢综合征[J]. 生殖医学杂志，2019，28(7)：836-839.

（责任编辑：刘迪成，蒋维超）