

复方玄驹胶囊配合西药治疗多囊卵巢综合征临床研究

徐安然 李玥 郝天羽*

(济南军区总医院 济南 250031)

【摘要】 目的: 探讨复方玄驹胶囊联合达英-35、来曲唑等治疗多囊卵巢综合征的临床效果。**方法:** 采用随机化分组, 将 60 例多囊卵巢综合征患者分为对照组和观察组。对照组 (n=30) 用达英-35 和来曲唑治疗; 观察组 (n=30) 用达英-35 和来曲唑并加用复方玄驹胶囊。比较两组各激素水平、优势卵泡个数及排卵个数。**结果:** 对照组 LH/FSH/LH 比值在调整治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组血清睾酮 (T)、LH、FSH/LH 在调整治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组治疗后孕酮 (P) [(0.42 ± 0.07) vs. (0.85 ± 0.27)] 和 FSH/LH [(1.04 ± 0.23) vs. (1.21 ± 0.21)] 较观察组有显著性差异, LH 水平 [(6.34 ± 1.68) vs. (5.38 ± 1.43)] 显著高 ($P<0.05$)。对照组治疗后排卵个数 [(0.67 ± 0.71) vs. (1.13 ± 0.68)] 显著少于观察组 ($P<0.05$)。**结论:** 复方玄驹胶囊配合西药治疗多囊卵巢综合征不孕效果优于单用西药治疗。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 复方玄驹胶囊; 达英-35; 来曲唑

【中图分类号】 R259.117.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-8999(2014)07-1029-03

【文章编号】 1674-6449(2014)06-0669-02

Clinical observation of administration of Xuanju capsule combined with Diane-35 and letrozol on polycystic Ovarian Syndrome

XU An-ran Li Yue HAO Tian-yu*

The General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031

【Abstract】 Objective To study the clinical efficacy of Xuanju capsule combined with Diane-35 and letrozole treatment of polycystic ovarian syndrome(PCOS). **Methods** 60 patients with polycystic ovarian syndrome were randomly allocated into observation group and control group. The patient in control group were treated with Diane-35 and letrozol. The patient in observation group were treated with Xuanju capsule combined with Diane-35 and letrozol. The LH level, the ratio of FSH/LH, the number of dominant follicles and oocytes ovulated were compared before and after treatment between the two groups. **Results** The levels of LH, FSH/LH were significantly different before and after treatment in observation group ($P<0.05$). The progesterone levels (0.42 ± 0.07 vs. 0.85 ± 0.27) and FSH/LH (1.04 ± 0.23 vs. 1.21 ± 0.21) were significantly lower and LH levels (6.34 ± 1.68 vs. 5.38 ± 1.43) were significantly higher after treatment in the control group than those in observation group ($P<0.05$). The number of oocytes ovulated after treatment in the control group (0.67 ± 0.71 vs. 1.13 ± 0.68) were significantly less than that in observation group ($P<0.05$). **Conclusion:** The effect of Xuanju capsule combined with Diane-35 and letrozole in treatment of polycystic ovarian syndrome is better than Diane-35 and letrozole therapy alone..

Key words: Polycystic ovarian syndrome; Compound Xuan Ju Capsule; Diane-35; Letrozol

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome PCOS) 是一种育龄期高发的临床综合征, 在女性育龄期人群中其发病率约 7%。患者以不孕和月经不调就诊, 在不孕症的发病率中 PCOS 约占 20%~30%^[1]。达英-35 和来曲唑作为治疗 PCOS 患者常用药物已经得到大家公认。近年来中医中药配伍治疗 PCOS 越来越得到认可。本研究旨在通过复方玄驹胶囊配合达英-35 调整

周期后实施来曲唑促排卵治疗 PCOS 临床效果的观察, 探讨复方玄驹胶囊在治疗 PCOS 中的作用, 期待获得更多改善 PCOS 治疗效果的方法。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取 2012 年 6 月至 12 月本中心收治的 PCOS 患者 60 例为研究对象。参照 2003 年鹿特丹会议修正的标准: 排除其他引起高雄激素血症的疾病 (如先天性肾上腺皮质增生、分泌雄

激素的肿瘤和库欣综合征等)后,符合以下3项中任何2项,方可确诊为PCOS:(1)稀发排卵和(或)无排卵;(2)有高雄激素血症的临床表现和(或)生化改变;(3)超声检查时发现多囊性卵巢。同时结合我国实际情况,参照俞瑾^[2]2006年提出的标准对病例进行了核实。其标准如下:(1)雄激素过高;(2)无排卵月经、月经稀少、闭经或功能性子宫出血;(3)超声显像见多囊卵巢,体积 $\geq 6\text{ml}$,一个平面可见直径2~10mm卵泡 > 10 个。具备以上3项同时除外先天性肾上腺素皮质增生症和卵巢或肾上腺肿瘤等疾病。入选60例患者均在知情同意的情况下进行随机化分组,分为观察组和对照组,每组各30例,两组患者年龄差异无统计学意义,并排除其他可能影响性激素水平的内分泌系统等疾病如甲状腺功能异常、II型糖尿病等及生殖器官炎症、肿瘤、子宫内膜异位症等疾病。

1.2 治疗方法 对照组于月经来潮第3日开始服用达英-35(拜耳制药,德国),每日1片,连用21d为1疗程,共用3个疗程,即3次月经周期;于第4次月经周期的第3日开始服用来曲唑(江苏恒瑞)促排卵,每日2次,每次1片,连用5d。观察组于月经来潮第3日开始服用达英-35,每日1片,连用21d为1疗程,同时开始口服复方玄驹胶囊(浙江施强制药),其主要成分为:玄驹、淫羊藿、蛇床子和枸杞子等补肾中药配伍而成(国药准字:Z20060462);每日3次,每次3粒,共20d为1疗程;共用3个疗程,即3次月经周期;于第4次月经周期的第3日开始服用来曲唑促排卵,每日2次,每次1片,连用5d。

用药调整周期前及调整周期后(调整周期后指服用达英-35后或服用达英-35+复方玄驹胶囊后,开始促排卵前)均测定血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、FSH/LH、雌

二醇(E2)、孕酮(P)、睾酮(T)和泌乳素(PRL);同时固定一名超声大夫进行阴道超声检查,测定促排卵周期中对照组和观察组的优势卵泡个数及排卵个数。

1.3 检测指标及方法 于月经周期第3日晨(自然来潮或黄体酮药物行经)空腹抽血10mL,调整3周期后开始促排卵前再次抽血。性激素的测定应用微粒子化学发光法,试剂盒由贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司生产提供。

1.4 统计学方法 使用SPSS16.0统计软件,采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组调整周期前后激素水平变化 血清LH水平、FSH/LH比值在调整周期后较调整周期前差异有统计学意义($P < 0.05$),血清P、T、E2、FSH、PRL水平在调整周期后较调整周期前差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。

2.2 观察组调整周期前后激素水平变化 血清T、LH水平以及FSH/LH比值在调整周期后较调整周期前差异有统计学意义($P < 0.05$),血清P、E2、FSH、PRL水平在调整周期后较调整周期前差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 两组调整周期后激素水平变化及促排卵后优势卵泡发育及排卵情况比较 两组调整周期后,血清P、LH水平以及FSH/LH比值,观察组较对照组差异均有统计学意义($P < 0.05$),其他测定值两组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组20个促排周期有1~3个优势卵泡发育,其中16个周期排卵1~2个,4个周期无排卵;10个促排周期无优势卵泡发育。观察组27个促排周期有1~3个优势卵泡发育,其中26周期排卵1~3个,1个周期无排卵;3个促排周期无优势卵泡发育。观察组较对照组发育的优势卵泡数差异无统计学意义($P > 0.05$),排卵数差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

表1 对照组治疗前后两组性激素的变化($\bar{X} \pm s$)

与调整周期前比较, * $P < 0.05$.

| 调整前后 | n | FSH (IU · L ⁻¹) | LH (U · L ⁻¹) | LH/FSH | E2 (ρ mol · L ⁻¹) | P (nmol · L ⁻¹) | T (nmolL ⁻¹) | PRL (mU · L ⁻¹) |
|------|----|--------------------------------|------------------------------|--------------|--|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 调整前 | 30 | 5.81 ± 1.52 | 8.63 ± 2.08 | 0.72 ± 0.33 | 32.10 ± 16.40 | 0.41 ± 0.07 | 0.40 ± 0.12 | 15.64 ± 4.32 |
| 调整后 | 30 | 6.30 ± 0.85 | 6.34 ± 1.68* | 1.04 ± 0.26* | 31.40 ± 16.09 | 0.42 ± 0.07 | 0.36 ± 0.12 | 14.92 ± 3.91 |

表2 观察组调整治疗前后激素水平变化($\bar{X} \pm s$)

与调整周期前比较, * $P < 0.05$.

| 调整前后 | n | FSH (IU · L ⁻¹) | LH (U · L ⁻¹) | LH/FSH | E2 (ρ mol · L ⁻¹) | P (nmol · L ⁻¹) | T (nmolL ⁻¹) | PRL (mU · L ⁻¹) |
|------|----|--------------------------------|------------------------------|--------------|--|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 调整前 | 30 | 6.03 ± 1.52 | 9.65 ± 3.87 | 0.72 ± 0.33 | 34.43 ± 16.28 | 0.88 ± 0.30 | 0.51 ± 0.14 | 14.63 ± 5.90 |
| 调整后 | 30 | 6.33 ± 1.10 | 5.38 ± 1.43* | 1.21 ± 0.21* | 32.00 ± 15.70 | 0.85 ± 0.27 | 0.38 ± 0.12* | 14.19 ± 5.76 |

表3 两组调整周期后激素水平变化及促排后优势卵泡发育及排卵情况比较($\bar{X} \pm s$)

与对照组比较, * $P < 0.05$

| 组别 | 例数 | FSH (IU · L ⁻¹) | LH (U · L ⁻¹) | LH/FSH | E2 (ρ mol · L ⁻¹) | P (nmol · L ⁻¹) |
|-----|----|--------------------------------|------------------------------|--------------|--|--------------------------------|
| 对照组 | 30 | 6.30 ± 0.85 | 6.34 ± 1.68 | 1.04 ± 0.23 | 31.40 ± 16.09 | 0.42 ± 0.07 |
| 观察组 | 30 | 6.33 ± 1.10 | 5.38 ± 1.43* | 1.21 ± 0.21* | 32.00 ± 15.70 | 0.85 ± 0.278* |

| 组别 | 例数 | T (nmol · L ⁻¹) | PRL (mU · L ⁻¹) | 优势卵泡数 | 排卵数 |
|-----|----|--------------------------------|--------------------------------|-------------|--------------|
| 对照组 | 30 | 0.36 ± 0.12 | 14.92 ± 3.91 | 1.00 ± 0.91 | 0.67 ± 0.71 |
| 观察组 | 30 | 0.38 ± 0.12 | 14.19 ± 5.76* | 1.30 ± 0.75 | 1.13 ± 0.68* |

3 讨论

PCOS 是一种常见的妇科内分泌代谢性疾病, 主要临床症状为慢性无排卵、月经稀发或闭经、高雄激素血症等。其病理生理为下丘脑-垂体功能障碍导致 PCOS 患者 LH 值偏高, FSH 值正常或偏低, 致使 LH/FSH 比例失衡, LH 对合成的黄体生成激素释放激素 (LHRH) 的反应增加, 垂体过量分泌的 LH 作用于卵泡膜细胞产生过多雄激素, 引起高雄激素血症, 并导致多种代谢紊乱症候群。PCOS 患者长期无排卵是导致其不孕的主要原因, 故恢复 PCOS 患者的正常排卵是治疗此类不孕症的主要目标。

目前西医治疗本病多以调整月经周期、促排卵、抗雄激素为主。达英-35 是目前公认的具有较强抗雄激素作用的口服避孕药, 作为 PCOS 患者调整周期的常用药物其作用已得到公认; 但其局限性在于用药周期改善较为明显, 一旦停药后各项指标易恢复到治疗前水平, 疗效无法得到巩固^[2]。在达英-35 调整的基础上, 应用克罗米芬 (CC)、来曲唑 (LE) 等促排卵治疗 PCOS 的效果也已达成共识。2000 年 Mitwally 和 Casper^[4-5]。首次提出芳香化酶抑制剂来曲唑具有排卵功效, 并报道在无排卵的 PCOS 患者及 CC 抵抗患者中, 来曲唑具有和克罗米芬相似的促排

卵作用。且已证实来曲唑可作为一线促排卵药物^[6]。

近年来,西药基础上联合中药治疗 PCOS 的相关临床研究为治疗此类不孕患者提供了新的思路。PCOS 患者月经稀发、无排卵等多种症状在中医学属“月经后期”、“不孕”等范畴。中医学认为肾藏精、主生殖、精血同源,肾精参与经血的组成,与月经关系甚为密切。因此,有关生殖与月经方面的疾病,治疗多从肾入手,补肾为 PCOS 治疗的根本^[7-8]。先天禀赋不足,或房事不节,或惊恐伤肾,或邪气损伤,造成肾之阴阳失衡,藏精化气功能失调,天癸之至泌亦随之失调,冲任胞脉或失养或不畅,以至出现月经失调和不孕。脾阳根于肾阳,肾阳不足,阳虚火衰,则无以温煦脾阳;脾阳久虚,又可损及肾阳,而成脾肾阳亏虚之证,运化功能失职,湿聚为痰。故肾阳亏虚为病之本,痰湿内阻为病之标,本虚标实,虚实兼夹为本病的主要病机^[9]。

西药配合中成药治疗 PCOS 的疗效在文献中屡有报道。陈丽笙等^[10]观察达英-35 配合右归丸加减治疗 PCOS,显示其月经恢复正常、排卵恢复及妊娠率明显高于单用西药组。徐继辉^[11]。使用补肾中药联合达英-35 治疗 PCOS 排卵障碍结果显示排卵率、妊娠率明显提高。

复方玄驹胶囊作为 PCOS 患者治疗的辅助用药,在促进排卵、补充黄体功能等方面的疗效已有报道。如牛向馨等^[12]报道复方玄驹胶囊联合克罗米芬治疗肾阳虚型 PCOS 不孕效果优于单用克罗米芬治疗;孙振高等^[13]研究报道复方玄驹胶囊能显著改善肾阳虚型黄体功能不健,提高血清 P 水平,达到调经助孕的目的。

复方玄驹胶囊由玄驹、淫羊藿、蛇床子和枸杞子等补肾中药配伍而成。玄驹又名大黑蚂蚁,其味酸、咸,性温,是一种温和的滋补药,具有扶正固本、补肾壮阳、养血荣筋、祛瘀通络等功

效,其中以补肾阳之功效最为显著,故为君药;淫羊藿味甘、辛,性温,归肾经,具补肾壮阳之功效,兼可除湿,为臣药;佐以蛇床子,性温,味辛、苦,能温肾壮阳,兼有燥湿化痰之功效;枸杞子味甘、平,滋润,能补肾填精,益阴而兴阳,兼又佐制上药温燥之弊。诸药配伍,共奏温肾、壮阳、燥湿化痰、祛瘀之功效。

来曲唑是一种非甾体类的第三代芳香化酶抑制剂,可以有效抑制雄激素向雌激素的转化,减少卵泡期 E2 水平,解除 E2 对下丘脑-垂体的负反馈,促进内源性促性腺激素的释放从而达到促排卵的作用,且能显著降低 PCOS 患者卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率^[14-15]。由于上述优势,来曲唑越来越多地被用于 PCOS 患者的促排卵治疗,本研究即选用来曲唑进行促排卵。

本研究中,对照组(达英-35 调整组),血清 LH 水平、FSH/LH 比值在治疗后较治疗前差异有统计学意义;观察组(达英-35 加复方玄驹调整组),除上述两项值外,血清 T 水平在治疗后较治疗前差异有统计学意义;说明加用复方玄驹后对于血清 T 的降低效果更加明显。两组调整后(来曲唑促排卵前),血清 LH 水平、FSH/LH 比值,观察组较对照组差异均有统计学意义。两组促排卵后,阴道超声监测显示观察组较对照组发育的优势卵泡个数差异无统计学意义($P > 0.05$),但排卵个数差异有统计学意义($P < 0.05$),说明复方玄驹胶囊配合来曲唑在治疗 PCOS 中能显著改善排卵情况,是治疗 PCOS 排卵障碍的有效方法。由于所选患者夫妇,除 PCOS 外,其他不育因素,如男方少弱畸精子症、女方输卵管因素等不尽相同,故没有比较治疗后的妊娠率及远期疗效,有待于做进一步的研究及随访。本研究重点在探讨加用中药调整 PCOS 患者月经周期后实施促排卵治疗后的排卵情况有无改善,其他方面比如 PCOS 患者体重指

数、基础体温 (BBT)、阴道分泌物情况、情绪因素等未进行观察及评价,且观察周期较短,入选患者例数有限,故可能对结果有所影响,不足之处有待日后进一步探讨研究。

总之,中西医结合治疗的理念在多种疾病的治疗中起到了重要的作用。针对 PCOS 患者,在西药治疗的基础上,注意控制体重、合理运动、饮食有节、起居有常,配合中医中药辅助治疗,或许可获得更佳的治疗效果。

参考文献:

[1]陈子江,刘嘉茵.多囊卵巢综合征—基础与临床[M].第1版.北京:人民卫生出版社,2009,1-8.
[2]俞瑾.多囊卵巢综合征诊断和分类的探讨[J].生殖医学杂志,2011,15:261-263
[3]Falsetti L, Gamber A, Tisi G.Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome[J].Hum Reprod,2001,16:36-42.
[4]Mitwally MF,Casper RF. Aromatase Inhibition:A novel method of ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome[J].Reprod Technol, 2000,10:244-247.
[5]Mitwally MF,Casper RF.Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patient with an inadequate response to clomiphene citrate[J].Fertil Steril,2001,75:305-309.

[6]徐晓航,张少娣,张翠莲.来曲唑在促排卵中的有效性和安全性分析[J].生殖医学杂志,2014,23:594-597.
[7]杨正望,尤昭玲,冯光荣.肾虚血瘀与多囊卵巢综合征[J].中国中医药信息杂志,2005,12:6-7.
[8]王必勤,林敏.多囊卵巢综合征中医药研究进展[J].山东中医杂志,2008,27:138-140.
[9]王冬梅,赵珂.多囊卵巢综合征中医证候分布规律研究[J].山东中医杂志,2006,25:378.
[10]陈丽笙,周金汤.达英-35 配合右归丸加减治疗多囊卵巢综合征临床观察[J].中国中西医结合杂志,2005,25:794-796.
[11]徐继辉.中药联合达英-35 治疗多囊卵巢综合征排卵障碍 30 例[J].河南中医学院学报,2008,23:46-47.
[12]牛向馨,陈达天.复方玄驹胶囊联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征临床观察[J].海南医学,2011,22:82-84.
[13]孙振高,连方,张建伟,等.复方玄驹胶囊治疗肾阳虚型黄体功能不健的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2009,4:799-801.
[14]张王宝.来曲唑联合人绝经期促性腺激素对多囊卵巢综合征伴不育的疗效观察[J].生殖医学杂志,2010,19:152-153.
[15]匡延平.轻刺激——从克罗米芬到来曲唑[J].生殖医学杂志,2008,17:431-434.