

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.14.008

# 痰脂消颗粒联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征 伴胰岛素抵抗 45 例临床研究\*

刘卫民<sup>1</sup>, 柳学芳<sup>1</sup>, 鲍友娥<sup>1</sup>, 陈利平<sup>2</sup>, 鲁霞<sup>1△</sup>

(1. 湖北省潜江市中心医院, 湖北 潜江 433100; 2. 湖北省监利县人民医院, 湖北 荆州 433300)

**摘要:**目的 观察痰脂消颗粒联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床疗效。方法 选择医院 2014 年 1 月至 2017 年 5 月收治的多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者 89 例, 随机分为对照组(44 例)和治疗组(45 例)。对照组患者给予枸橼酸氯米芬联合二甲双胍治疗, 治疗组患者给予枸橼酸氯米芬联合痰脂消颗粒治疗, 均连续治疗 3 个月。结果 治疗组总有效率为 86.67%, 明显高于对照组的 61.36% ( $\chi^2=7.432, P=0.006$ ); 治疗后, 两组患者促卵泡激素(FSH)大于治疗前, 促黄体生成素(LH)、LH/FSH 及睾酮(T)均明显小于治疗前, 且治疗组改善更优 ( $P<0.05$ ); 治疗后, 两组患者胰岛素抵抗指数(IR)、胰岛素曲线下面积及糖耐量曲线下面积均明显小于治疗前, 且治疗组明显小于对照组 ( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组排卵率、妊娠率均明显高于对照组 ( $P<0.05$ ); 两组治疗过程中不良反应发生率相当 (6.82% 比 4.44%,  $\chi^2=0.236, P=0.627$ )。结论 痰脂消颗粒联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床疗效显著, 能明显改善内分泌代谢紊乱和胰岛素抵抗, 提高排卵率和妊娠率, 且安全性较好, 值得推广。

**关键词:**痰脂消颗粒; 枸橼酸氯米芬; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 临床疗效

中图分类号: R2-031; R271.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)14-0023-04

## Clinical Study on Tanzhixiao Granules Combined with Clomiphene Citrate in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Complicated with Insulin Resistance in 45 Cases

Liu Weimin<sup>1</sup>, Liu Xuefang<sup>1</sup>, Bao You'e<sup>1</sup>, Chen Liping<sup>2</sup>, Lu Xia<sup>1</sup>

(1. Qianjiang Central Hospital, Qianjiang, Hubei, China 433100; 2. Jianli County People's Hospital, Jingzhou, Hubei, China 433300)

**Abstract: Objective** To observe the clinical effect of Tanzhixiao Granules combined with clomiphene citrate in the treatment of polycystic ovary syndrome complicated with insulin resistance. **Methods** Totally 89 patients with polycystic ovary syndrome complicated with insulin resistance admitted to our hospital from January 2014 to May 2017 were selected and randomly divided into the control group ( $n=44$ ) and the treatment group ( $n=45$ ). The control group was treated with clomiphene citrate combined with metformin, while the treatment group was treated with Tanzhixiao Granules combined with clomiphene citrate. The two groups were treated for 3 months. **Results** The total effective rate of the treatment group was 86.67%, which was significantly higher than 61.36% of the control group ( $\chi^2=7.432, P=0.006$ ). After treatment, the levels of follicle stimulating hormone (FSH) in the two groups were higher than those before treatment, while the levels of luteinizing hormone (LH), LH/FSH and testosterone (T) in the two groups were lower than those before treatment, and the improvement of the treatment group was more significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the insulin resistance index (IR), the area under the curve of insulin and area under the curve of glucose tolerance of the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the treatment group were significantly less than those in the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the ovulation rate and pregnancy rate of the treatment group were significantly higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). There were no significantly difference in the incidence rates of adverse reactions in the two groups during the treatment (6.82% vs. 4.44%,  $\chi^2=0.236, P=0.627$ ). **Conclusion** Tanzhixiao Granules combined with clomiphene citrate in the treatment of polycystic ovary syndrome complicated with insulin resistance has a good efficacy and safety, it can significantly improve the endocrine metabolic disorders, insulin resistance, ovulation rate and pregnancy rate, which is worthy of promotion.

**Key words:** Tanzhixiao Granules; clomiphene citrate; polycystic ovary syndrome; insulin resistance; clinical effect

多囊卵巢综合征是女性常见内分泌紊乱性疾病, 育龄期妇女发病率为 15%~20%<sup>[1]</sup>。患者中 70% 以上伴有胰岛素抵抗, 不仅影响生育, 也导致代谢综合征、2 型糖尿病、心脑血管疾病等并发症发生率明显增高<sup>[2]</sup>。目前, 临床主要采用二甲双胍等胰岛素增敏剂来改善多囊

卵巢综合征的胰岛素抵抗, 但会出现胃肠道不良反应, 且对生殖内分泌的调节作用有限, 临床应用受限<sup>[3]</sup>。枸橼酸氯米芬是临床治疗多囊卵巢综合征的常用药物, 促排卵作用较好, 能诱发排卵, 但患者妊娠率仍较低<sup>[4]</sup>。中医认为, 多囊卵巢综合征的核心病理机制为“肥人多

\*基金项目: 湖北省卫生计生委科研项目 [WJ2016-Y-46]。

第一作者: 刘卫民, 女, 大学本科, 副主任医师, 主要从事妇产科疾病临床诊疗工作, (电子信箱) liuyan\_197988@163.com。

△通信作者: 鲁霞, 女, 大学本科, 副主任医师, 主要从事妇产科疾病临床诊疗工作, (电子信箱) coff2009@qq.com。

痰”,主要由痰湿与脂膜壅塞所致,治疗应以化痰利湿、健脾补肾为宜<sup>[5]</sup>。本研究中观察了痰脂消颗粒联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《实用妇科内分泌学》中诊断标准<sup>[6]</sup>(即高雄激素血症或/和痤疮、多毛等高雄激素症状;稀发排卵或无排卵;超声显示卵巢多囊性改变;以上3项中任意2项符合即可);符合《妇产科学》中有关胰岛素抵抗的诊断标准<sup>[7]</sup>,即胰岛素抵抗指数(IR)≥1.66;年龄20~60岁。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者对研究知情且签署知情同意书。

排除标准:库欣综合征、迟发型先天性肾上腺皮质增生、肿瘤等所致高雄激素血症;慢性疾病;严重心肝肾等疾病;近3个月内服用过激素类药物;精神疾病。

病例选择与分组:选取我院2014年1月至2017年5月收治的多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者89例,按随机数字表法分为对照组(44例)和治疗组(45例)。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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别            | 平均年龄(岁)    | 平均病程(月)     | 体质量指数(kg/m <sup>2</sup> ) |
|---------------|------------|-------------|---------------------------|
| 对照组( $n=44$ ) | 28.05±4.24 | 44.85±16.38 | 27.21±3.41                |
| 治疗组( $n=45$ ) | 27.48±5.17 | 45.10±17.21 | 26.95±4.02                |
| $t$ 值         | 0.568      | 0.070       | 0.329                     |
| $P$ 值         | 0.286      | 0.472       | 0.372                     |

### 1.2 治疗方法

对照组患者口服枸橼酸氯米芬胶囊(上海衡山药业有限公司,国药准字H31021107,规格为每粒50mg),50mg/次,1次/日,连续服用5d;口服盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370,规格为每片500mg),500mg/次,3次/日。治疗组患者在对照组患者治疗基础上联用痰脂消颗粒(中药协定处方免煎颗粒剂,组方为苍术15g,泽泻25g,茯苓30g,淫羊藿15g,菟丝子30g),1包/次,2次/日。两组患者均连续治疗3个月。

### 1.3 观察指标及疗效判定标准

分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血各10mL,以2000r/min速率离心15min分离血清。检测内分泌激素水平,包括促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、LH/FSH及睾酮(T),应用ADVIA Centaur XP化学发光分析仪(德国西门子公司)测定,严格按仪器规程操作。

胰岛素抵抗指标:包括IR、胰岛素曲线下面积(AUC)及糖耐量AUC。IR=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mIU/L)/22.5;空腹血糖采用己糖激酶法测定,应用BS-200型全自动生化分析仪;空腹胰岛素采用电化学发光法测定,检测试剂盒购自德国罗氏诊断有限公司。胰岛素和糖耐量AUC计算方法,两组患者禁食8~10h后,于次日清晨空腹状态下抽静脉血后行口服葡萄糖糖耐量试验(OGTT)和胰岛素释放试验,具体操作:患者口服75g葡萄糖后,检测0,60,120,180min的血糖和血清胰岛素水平,并以此计算。

治疗3个月后的排卵及妊娠情况。排卵判断标准为B超显示卵泡生长且有排卵行为,以及基础体温上升的第7天血清雌二醇水平达到黄体期正常水平;妊娠的判断标准为血清人绒毛膜促性腺激素水平高于10kU/L。

临床疗效参照文献[8]判定。显效:闭经、无排卵、月经稀少等临床症状明显改善,LH及FSH水平恢复正常;有效:上述临床症状改善,LH及FSH水平改善;无效:上述临床症状无改善甚至加重。总有效=显效+有效。

记录患者治疗过程中恶心呕吐、低血糖等不良反应的发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析数据。计数资料以百分率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数±标准差( $\bar{X} \pm s$ )表示,数据正态分布,方差齐性,行 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5。治疗过程中,两组均无严重不良反应发生,对照组出现恶心呕吐2例、低血糖1例;治疗组出现恶心呕吐、低血糖各1例。对症治疗后均缓解,不影响后续治疗。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(6.82%比4.44%, $\chi^2=0.236$ , $P=0.627$ )。

表2 两组患者内分泌激素水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别            | LH( $\mu$ U/mL) |             | FSH( $\mu$ U/mL) |            | LH/FSH    |            | T(ng/mL)  |            |
|---------------|-----------------|-------------|------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
|               | 治疗前             | 治疗后         | 治疗前              | 治疗后        | 治疗前       | 治疗后        | 治疗前       | 治疗后        |
| 对照组( $n=44$ ) | 13.58±2.02      | 11.05±0.71* | 4.43±0.51        | 4.67±0.72* | 3.06±0.21 | 2.37±0.20* | 0.68±0.16 | 0.50±0.13* |
| 治疗组( $n=45$ ) | 13.45±1.94      | 9.13±0.60*  | 4.48±0.59        | 4.96±0.75* | 3.00±0.25 | 1.84±0.16* | 0.66±0.18 | 0.35±0.10* |
| $t$ 值         | 0.310           | 13.791      | 0.427            | 1.860      | 1.225     | 13.821     | 0.554     | 6.110      |
| $P$ 值         | 0.379           | 0.000       | 0.335            | 0.033      | 0.112     | 0.000      | 0.291     | 0.000      |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。表3同。

表3 两组患者胰岛素抵抗情况比较( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别            | IR          |              | 胰岛素 AUC        |                 | 糖耐量 AUC      |               |
|---------------|-------------|--------------|----------------|-----------------|--------------|---------------|
|               | 治疗前         | 治疗后          | 治疗前            | 治疗后             | 治疗前          | 治疗后           |
| 对照组( $n=44$ ) | 5.15 ± 1.20 | 4.02 ± 1.11* | 350.84 ± 91.55 | 288.69 ± 80.03* | 21.45 ± 2.02 | 19.37 ± 1.81* |
| 治疗组( $n=45$ ) | 5.23 ± 1.31 | 3.28 ± 1.03* | 348.36 ± 95.74 | 207.21 ± 71.46* | 21.30 ± 1.95 | 18.01 ± 1.63* |
| $t$ 值         | 0.300       | 3.261        | 0.125          | 5.069           | 0.356        | 3.727         |
| $P$ 值         | 0.382       | 0.001        | 0.450          | 0.000           | 0.361        | 0.000         |

注: AUC 为曲线下面积。

表4 两组患者治疗后排卵及妊娠情况比较[例(%)]

| 组别            | 排卵        | 妊娠        |
|---------------|-----------|-----------|
| 对照组( $n=44$ ) | 28(63.64) | 12(27.27) |
| 治疗组( $n=45$ ) | 39(86.67) | 24(53.33) |
| $\chi^2$ 值    | 6.341     | 6.273     |
| $P$ 值         | 0.012     | 0.013     |

表5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

| 组别            | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效        |
|---------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 对照组( $n=44$ ) | 15(34.09) | 12(27.27) | 17(38.64) | 27(61.36)  |
| 治疗组( $n=45$ ) | 22(48.89) | 17(37.78) | 6(13.33)  | 39(86.67)* |

注:与对照组比较,  $\chi^2=7.432$ , \* $P=0.006 < 0.05$ 。

### 3 讨论

目前,多囊卵巢综合征的发病机制尚不明确,研究认为主要与环境、遗传、代谢、炎症、内分泌等多种因素有关<sup>[9]</sup>。胰岛素抵抗是多囊卵巢综合征发生、发展的重要环节,是细胞或机体的病理生理状态,因胰岛素的敏感性下降或丧失,导致机体代偿性增加胰岛素分泌<sup>[10]</sup>。多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗在临床尚无最佳治疗方案,以药物治疗为主,从而降低雄激素水平,减轻胰岛素抵抗,促使正常排卵<sup>[11]</sup>。枸橼酸氯米芬为不孕症常用治疗药物,用于诱导排卵已有30多年,价格低廉且不良反应较少,但有高排卵率和低受孕率的不足<sup>[12]</sup>。二甲双胍为美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗多囊卵巢综合征的药物,能通过抑制血糖水平的异常变化来增加组织摄入葡萄糖,提高胰岛素敏感性,促进排卵,恢复月经周期,提高妊娠率,然而其引起的胃肠道反应和有限的生殖内分泌调节作用限制了临床应用<sup>[13]</sup>。

中医认为,多囊卵巢综合征属“闭经”“月经后期”“不孕”“崩漏”“癥瘕”等范畴,“肥人经闭”乃是痰湿和脂膜壅塞之故,痰为湿之聚,脾为生痰之源,脾胃功能失常,则水谷精微难以化生输布,蓄积则痰湿脂浊,故治疗应以化痰利湿、健脾补肾为主<sup>[14]</sup>。痰脂消颗粒组方中,苍术有健脾燥湿功效,泽泻有化浊调脂、利水渗湿功效,茯苓有健脾、利水、渗湿功效,淫羊藿有补肾阳、强筋骨、祛风湿功效,菟丝子有滋补肝肾、固精缩尿功效,诸药合用,共奏化痰利湿、健脾补肾之功效<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,治疗组总有效率明显高于对照组

( $P=0.006 < 0.01$ ),提示联合治疗疗效显著,这可能是由于两药有协同作用<sup>[16]</sup>;两组患者治疗后 LH、LH/FSH 及 T 水平均明显降低,FSH 水平均明显升高,且治疗组变化均优于对照组( $P < 0.05$ ),提示联合治疗能明显改善患者内分泌代谢紊乱,这可能是由于痰脂消颗粒对生殖内分泌具有较好的调节作用,能弥补枸橼酸氯米芬的不足<sup>[17]</sup>;两组治疗后 IR、胰岛素 AUC 及糖耐量 AUC 均明显减小,且治疗组明显小于对照组( $P < 0.05$ ),提示两药联用可改善胰岛素抵抗。胰岛素抵抗的病机在于肾虚血瘀,因此补肾活血对其有一定疗效<sup>[18]</sup>。痰脂消颗粒中淫羊藿、菟丝子有健脾补肾功效,泽泻、茯苓有行气活血功效,对胰岛素抵抗有较好疗效<sup>[19]</sup>。治疗后,治疗组排卵率、妊娠率均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),提示联合用药能明显提高排卵率和妊娠率,这可能是由于痰脂消颗粒通过健脾补肾、活血化瘀而发挥调节冲任二脉的作用,能提高患者的血脂代谢能力,改善血脂和内分泌异常,提高下丘脑-垂体-卵巢轴功能,促进卵巢排卵,提高妊娠率<sup>[20]</sup>。两组治疗过程中不良反应发生率均较小且相当,提示联合治疗不良反应较少,安全性较好。

综上所述,痰脂消颗粒联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗临床疗效显著,能明显改善内分泌代谢紊乱和胰岛素抵抗,提高排卵率和妊娠率,且安全性较好,值得临床推广。

### 参考文献:

- [1] 乔杰,尹太郎. 多囊卵巢综合征认知与对策[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(11):841-844.
- [2] 皮红艳,杨秀敏,杨秀梅,等. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2013,13(35):6998-7000.
- [3] 王辉,林仙华. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者临床内分泌代谢特征及二甲双胍治疗后的变化[J]. 中国妇幼保健,2010,25(29):4201-4203.
- [4] 许海,马丹凤,赵井苓,等. 艾塞那肽联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(12):1606-1609.
- [5] 张静霞. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(14):1562-1563.
- [6] 李诵弦,于传鑫. 实用妇科内分泌学[M]. 上海:上海医科大学出版社,1998:103-104.