

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.18.014

调经促孕丸联合达英-35治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕临床研究*

花仲首,侯志彦,王宏,罗颖,李娜

(辽宁省本溪市中心医院妇产科,辽宁 本溪 117000)

摘要:目的 探讨调经促孕丸联合炔雌醇环丙孕酮片(达英-35)治疗肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)不孕的临床疗效。方法 选取医院2016年1月至2017年8月收治的肥胖型PCOS不孕患者89例,按随机数字表法分为观察组(46例)和对照组(43例),观察组患者联合应用调经促孕丸和达英-35,对照组患者单用达英-35。结果 观察组总有效率为91.30%,明显高于对照组的72.09% ($P < 0.05$);两组患者用药后的血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)水平均明显降低,卵巢体积均明显缩小,子宫内膜厚度均明显增加,且观察组改善程度均明显优于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者排卵率为76.09%,妊娠率为65.22%,显著高于对照组的55.81%和41.86% ($P < 0.05$);治疗过程中,观察组与对照组不良反应发生率相当(4.35%比6.98%, $P > 0.05$)。结论 调经促孕丸联合达英-35治疗肥胖型PCOS不孕,能降低FSH、LH、T水平,促进子宫内膜增生,改善卵巢形态及功能,提高排卵率和妊娠率,且不增加不良反应。

关键词:调经促孕丸;炔雌醇环丙孕酮片;肥胖型多囊卵巢综合征;不孕症;妊娠率;临床疗效

中图分类号:R969.4;R2-031;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)18-0038-03

Clinical Study on Tiaojing Cuyun Pills Combined with Diane-35 in the Treatment of Obese Infertility Patients with Polycystic Ovary Syndrome

HUA Zhongshou, HOU Zhiyan, WANG Hong, LUO Ying, LI Na

(Department of Obstetrics and Gynecology, Benxi Central Hospital, Benxi, Liaoning, China 117000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Tiaojing Cuyun Pills combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets(Diane-35) in the treatment of obese infertility patients with polycystic ovary syndrome(PCOS). Methods Totally 89 obese infertility patients with PCOS admitted to our hospital from January 2016 to August 2017 were selected and divided into the observation group($n=46$) and the control group($n=43$) according to the random number table method. The patients in the observation group were treated with Tiaojing Cuyun Pills combined with Diane-35, while the patients in the control group were only treated with Diane-35. Results The total effective rate of the observation group was 91.30%, which was higher than 72.09% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum follicle-stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH) and testosterone(T) were significantly decreased, the ovarian volume was significantly reduced, while the endometrial thickness was significantly increased in the two groups, and the improvement of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The ovulation rate and pregnancy rate in the observation group were 76.09% and 65.22%, which were significantly higher than 55.81% and 41.86% in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (4.35% vs. 6.98%, $P > 0.05$). Conclusion Tiaojing Cuyun Pills combined with Diane-35 in the treatment of obese infertility patients with PCOS can reduce the levels of FSH, LH and T, it can promote endometrial hyperplasia, improve ovarian morphology and function, increase the ovulation rate and pregnancy rate without increasing adverse reactions.

Key words: Tiaojing Cuyun Pills; Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets; obese polycystic ovary syndrome; infertility; pregnancy rate; clinical efficacy

多囊卵巢综合征(PCOS)是妇科常见内分泌疾病,发病率为4%~18%^[1],以雄激素过高、排卵障碍、卵巢多囊性改变为临床特征,其所致持续性无排卵已成为引发不孕症的主要原因。PCOS患者多伴有肥胖,二者协同作用可加速内分泌紊乱^[2]。PCOS治疗以恢复月经周期及正常排卵为目标,最终实现生育要求,常用药为炔雌醇环丙孕酮片(达英-35)^[3]。调经促孕丸功能滋阴补肾以助阳,可进一步促进卵泡的发育、成熟及排卵^[4]。本研

究中观察了调经促孕丸联合达英-35治疗肥胖型PCOS所致不孕的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合欧洲生殖和胚胎医学会与美国生殖医学会联合制订的鹿特丹诊断标准^[5];年龄18~35岁;近3个月内未使用过激素类或影响糖脂代谢的药物;有生育要求,未孕(未避孕)12个月;输卵管通畅;男方无

*基金项目:辽宁省卫生计生委科技计划项目[2015073]。

第一作者:花仲首,女,满族,大学本科,主治医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)haha3692@126.com。

精液异常。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:严重内科疾病;精神疾病或认知障碍等疾病;其他内分泌系统疾病;对本研究拟用药物有禁忌证;其他原因导致的不孕。

病例选择与分组:选取医院2016年1月至2017年8月收治的肥胖型PCOS患者89例,按随机数字表法分为观察组(46例)和对照组(43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	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(年)	不孕时间(年)
观察组($n=46$)	27.69 $\pm$ 2.42	28.47 $\pm$ 1.43	3.37 $\pm$ 0.64	1.97 $\pm$ 0.72
对照组($n=43$)	28.28 $\pm$ 2.27	28.72 $\pm$ 1.33	3.41 $\pm$ 0.57	2.01 $\pm$ 0.83
t 值	-1.140	0.818	-0.269	0.219
P 值	0.257	0.416	0.788	0.827

注:BMI为体质指数。

1.2 方法

两组患者均于月经周期或出血性撤退后第5天开始口服炔雌醇环丙孕酮片(商品名达英-35, Jenapharm GmbH & Co. KG, 国药准字J20140114, 规格为每片含醋酸环丙孕酮2 mg和炔雌醇0.035 mg), 每次1片, 每日1次, 21 d为1个周期, 周期间停药5 d。观察组患者加服调经促孕丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂, 国药准字Z11020027, 规格为每100丸重100 g), 每次5 g, 每日2次, 疗程同达英-35。两组患者均连续治疗3个周期。

1.3 观察指标及疗效判定标准

性激素水平:用药前及用药3个周期后,于患者月经第3~5 d清晨抽取空腹静脉血4 mL, 半径8 cm、2 800 r/min离心15 min, 取上清液, 置-70℃冰箱中贮存。采用酶联免疫吸附法检测卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)水平, 试剂盒均购自上海恒源生物技术有限公司, 严格按说明书操作。

子宫内膜厚度及卵巢体积:停药后于患者月经周期或出血性撤退后第10天起采用LOGIQ C5 Premium型经阴道多普勒超声诊断仪(通用电气医疗系统<中国>有限公司), 监测卵泡大小, 卵泡直径达到18 mm时, 记录子宫内膜厚度, 36 h后复查阴式彩超, 了解有无排卵。

随访妊娠率:停药后, 采用电话、短信、走访等形式随访12个月。

疗效判定:显效, 月经紊乱、痤疮、多毛等症状、体征基本消失, 性激素水平恢复正常;有效, 临床症状、体征明显好转, 性激素水平明显改善;无效, 临床症状、体征、

性激素水平均无明显改善^[6]。总有效=显效+有效。

安全性评价:比较两组患者治疗期间阴道异常出血、腹痛、头晕、恶心、乳房胀痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示, 行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 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, 观察组出现恶心、乳房胀痛各1例, 对照组出现头痛1例, 乳房胀痛2例。观察组与对照组不良反应发生率相当(4.35%比6.98%, $\chi^2 = 0.290$, $P = 0.670 > 0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=46$)	24(52.17)	18(39.13)	4(8.70)	42(91.30)*
对照组($n=43$)	16(37.21)	15(34.88)	12(27.91)	31(72.09)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 5.563$, * $P = 0.026 < 0.05$ 。

表3 两组患者性激素水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	FSH(U/L)		LH(U/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($n=46$)	5.62 $\pm$ 1.07	4.29 $\pm$ 0.96*	11.97 $\pm$ 2.02	7.04 $\pm$ 1.13*	82.34 $\pm$ 5.18	52.78 $\pm$ 5.63*
对照组($n=43$)	5.73 $\pm$ 1.20	4.91 $\pm$ 1.06*	12.18 $\pm$ 2.16	8.89 $\pm$ 1.07*	83.27 $\pm$ 6.28	64.37 $\pm$ 6.04*
t 值	0.497	2.846	0.469	3.488	0.765	6.020
P 值	0.621	0.006	0.640	0.001	0.446	0.000

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者子宫内膜厚度及卵巢体积比较($\bar{X} \pm s$)

组别	子宫内膜厚度(mm)		卵巢体积(mm ³)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=46$)	7.16 $\pm$ 0.96	9.78 $\pm$ 1.05*	11.47 $\pm$ 2.55	8.07 $\pm$ 1.72*
对照组($n=43$)	7.21 $\pm$ 1.02	9.13 $\pm$ 1.22*	11.06 $\pm$ 2.64	9.09 $\pm$ 1.82*
t 值	0.165	2.660	0.742	2.738
P 值	0.869	0.009	0.460	0.007

表5 两组患者妊娠情况比较[例(%)]

组别	排卵	妊娠
观察组($n=46$)	35(76.09)	30(65.22)
对照组($n=43$)	24(55.81)	18(41.86)
χ^2 值	4.088	4.880
P 值	0.048	0.034

3 讨论

肥胖型PCOS是一种与代谢综合征相关的异质性内分泌紊乱症^[7-8], 极度肥胖女性PCOS患病率为22%~50%^[9]。PCOS发病的关键环节为T水平的异常升高和胰岛素抵抗^[10], 下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴功能紊乱也被认为是PCOS发病的主要原因^[11]。目前, 临床治疗

重点为调节月经周期,降低血雄激素水平,常用药物为达英-35,但其激素含量较高,对患者内分泌水平影响较大^[12]。肥胖型PCOS属中医“崩漏”“不孕”范畴,本质为肾虚导致摄精无力而造成不孕。调经促孕丸由鹿茸、淫羊藿、续断等中药材组方,有活血滋补、理气散结功效。

本研究结果显示,观察组的总有效率明显高于对照组;治疗后,两组患者血清FSH、LH、T水平均明显降低,且观察组明显低于对照组。可见,联合用药能提高疗效并纠正激素分泌紊乱。PCOS患者长期暴露于高水平的雄激素环境中,优势卵泡发育异常,卵泡生长停滞甚至闭锁。达英-35的主要成分为醋酸环丙孕酮和炔雌醇,能竞争性拮抗促性腺效应^[13],负反馈调节HPO轴,降低体内T水平,从而显著改善多毛、痤疮的症状,调节月经周期。调经促孕丸能温肾健脾,达到活血滋补、理气散结、化痰祛湿、调经促孕的目的^[14]。两药联用可发挥协同作用。

恢复妊娠是PCOS治疗的最终目的,成熟的卵泡、适当的子宫内膜厚度是妊娠的必要条件。临床研究显示,子宫内膜厚度超7 mm者的妊娠率明显高于子宫内膜厚度低于7 mm者^[15]。本研究中,两组患者用药后子宫内膜厚度明显增厚,卵巢体积明显缩小,且观察组变化幅度明显优于对照组($P < 0.05$),提示联合治疗对子宫内膜作用更明显。调经促孕丸中的丹参等成分能健脾补肾、活血调经,以及改善局部微循环,提高子宫内膜容受性^[16]。长期随访结果显示,观察组排卵率及妊娠率均明显高于对照组($P < 0.05$),表明联合用药还可促进排卵。调经促孕丸中的淫羊藿能补肾壮阳、祛风除湿,改善宫颈黏液及子宫内膜厚度,兴奋卵巢,调节内分泌,促进卵泡发育和诱导排卵,从而进一步提高排卵率。两组不良反应发生率相当($P > 0.05$),说明调经促孕丸的使用不会明显增加药品不良反应。

综上所述,调经促孕丸联合达英-35治疗肥胖型PCOS,能降低FSH、LH、T水平,促进子宫内膜增生,改善卵巢形态及功能,提高排卵率及妊娠率,且不增加不良反应。

参考文献:

- [1] BOZDAG G, MUMUSOGLU S, ZENGİN D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2016, 31(12): 2841-2855.
- [2] CASSAR S, TEEDE HJ, HARRISON CL, et al. Biomarkers and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome: Characteristics and predictive capacity[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2015, 83(1): 50-58.
- [3] 王 琇. 优思明与达英-35治疗多囊卵巢综合征疗效对比[J]. 中国药业, 2015, 24(13): 111-112.
- [4] 何蕴良, 徐晓娟, 李宛静, 等. 肥胖型多囊卵巢综合征中西医结合研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(7): 1614-1616.
- [5] CHANG J, AZZIZ R, LEGRO R, et al. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group(2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.
- [6] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 234-235.
- [7] BEHBOUDI-GANDEVANI S, AMIRI M, BIDHENDI YARANDI R, et al. The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 88(2): 169-184.
- [8] KYRKOU G, TRAKAKIS E, ATTILAKOS A, et al. Metabolic syndrome in Greek women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and associations with body mass index. A prospective controlled study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(4): 915-923.
- [9] ESCOBARMORREALE HF, SANTACRUZ E, LUQUERAMÍREZ M, et al. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(4): 390-408.
- [10] 黄 涛, 罗业琳, 曾祥娥. 达英-35联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征56例及对妊娠分娩结局的影响[J]. 中国药业, 2015, 24(19): 29-30.
- [11] DUMESIC DA, OBERFIELD SE, STENERVICTORIN E, et al. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome[J]. Endocr Rev, 2015, 36(5): 487-525.
- [12] 贺 飞, 陈文信, 李 红. 肥胖与多囊卵巢综合征的关系探讨及肥胖型多囊卵巢综合征治疗的研究进展[J]. 河北中医, 2016, 38(9): 1422-1426.
- [13] ERIC D, KRISTIAN T, SAMANTHA H, et al. Interpreting discordant indirect and multiple treatment comparison meta-analyses: an evaluation of direct acting antivirals for chronic hepatitis C infection[J]. Clin Epidemiol, 2013, 5(1): 173-183.
- [14] 李秋华, 祝晓丽, 魏思达, 等. 调经促孕丸联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(2): 215-216.
- [15] KASIUS A, SMIT JG, TORRANCE HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(4): 530-541.
- [16] 徐志彦, 周燕华, 逢建议. 调经促孕丸治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 山西中医, 2011, 27(9): 18-19.

(收稿日期: 2019-01-26)