

益肾健脾养血通利法治疗多囊卵巢综合征的临床观察

华 苓 吴育宁 张巨明 柴嵩岩 黄玉华 佟 庆 张 庆

摘要 目的 观察益肾健脾养血通利法治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的临床疗效,探讨其可能的疗效机制。方法 将 107 例中医辨证为脾肾阳虚型闭经患者随机分为两组,分别用益肾健脾养血通利中药(治疗组 76 例)和克罗米芬(对照组 31 例)治疗,并观察两组患者的疗效以及治疗前后体重指数(BMI)、Ferriman-Gallway 的毛发(F-G)评分、血清性激素和葡萄糖耐量试验(OGTT)的变化。结果 两组总有效率比较差异无显著性,但治疗组妊娠率(65.7%)明显高于对照组(25.0%, $P < 0.01$) 在 BMI、F-G 评分、血清睾酮、促黄体生成素及 OGTT 改善等方面两组比较,差异有显著性($P < 0.05$)。结论 益肾健脾养血通利法能明显改善 PCOS 患者的临床症状,提高妊娠率,特别是对耐克罗米芬的 PCOS 患者仍有良好的治疗作用,其作用机制可能与调节下丘脑—垂体—卵巢轴功能,降低胰岛素抵抗有关。

关键词 益肾健脾养血通利法 多囊卵巢综合征 闭经 脾肾阳虚型 克罗米芬 葡萄糖耐量试验

Clinical Study of Yishen Jianpi Yangxue Tongli Therapy in Treating Polycystic Ovary Syndrome HUA Ling, WU Yu-ning, ZHANG Ju-ming, et al *Department of Gynecology, Beijing Hospital of TCM, Beijing (100010)*

Objective : To observe the effect of Yishen Jianpi Yangxue Tongli Therapy (YJYTT) in treating polycystic ovary syndrome (PCOS) and to explore the therapeutic mechanism of YJYTT. **Methods** : One hundred and seven PCOS patients with syndrome differentiation of TCM as Pi-Shen Yang deficiency were randomly divided into two groups, the treated group ($n = 76$) was treated with Chinese herbal medicine, while the control group ($n = 31$) was treated by clomiphen. The therapeutic effect in both groups and the change of body mass index (BMI), Ferriman-Gallway (F-G) score, serum sex hormones and serum oral glucose tolerance test (OGTT) before and after treatment were observed. **Results** : The comparison of total effective rate between two groups was insignificantly different, but the pregnancy rate of the treated group (65.7%) was markedly higher than that of control group (25.0%, $P < 0.01$). Also, significant difference was shown in the aspect of BMI, F-G score, serum testosterone (T), luteinizing hormone (LH) and OGTT, etc. between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** : The YJYTT could markedly improve the clinical symptoms and pregnancy rate of PCOS patients, particularly showing good effect to the clomiphen resistant patients. The mechanism possibly was due to its regulation on hypothalamus-pituitary-ovarium axis and reducing the insulin resistance.

Key words Yishen Jianpi Yangxue Tongli Therapy, polycystic ovary syndrome, amenorrhea, Pi-shen Yang deficiency type, clomiphen, oral glucose tolerance test

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)为青少年及生殖期妇女常见病,近年来发病有明显上升趋势。其病理生理变化之一是胰岛素抵抗和雄激素过高,导致卵巢持续性无排卵;以及餐后高血

糖、高血脂症、高血压病及冠心病等一系列代谢综合征^[1] 主要表现为月经稀发、闭经或不孕。据报道本病占无排卵性不孕发病的 50% ~ 60%^[2]。1999 年 6 月—2002 年 6 月笔者运用老中医柴嵩岩主任的经验方(下简称经验方)治疗中医辨证为脾肾阳虚型闭经的 PCOS 患者 76 例,现报道如下。

北京中医医院妇科(北京 100010)

通讯作者 华 苓;Tel 010-64016677-597, E-mail: qiqihualing@

yahoo.com.cn

万方数据

临床资料

1 病例选择 西医诊断参照《中华妇产科学》^[3]

标准,其中 32 例已经由西医医院确诊为 PCOS 并应用相关的内分泌激素或促排卵治疗 0.5~6 年不等,但停药后月经状况无改善或无妊娠,上述病例均停用相关西药治疗 0.5 年以上;中医诊断标准依据卫生部制定的《中药新药临床研究指导原则》^[4]中“闭经”“不孕”的辨证标准,属脾肾阳虚证(闭经或婚久不孕,腰酸腿软,性欲淡漠,面浮乏力,舌体胖,舌质淡,苔白,脉沉细滑)。排除其他因素导致的卵巢多囊性改变。

2 一般资料 采用数字表法将 107 例患者随机分为两组:治疗组 76 例,年龄 18~36 岁,平均 (25.4 ± 4.3) 岁;病程 1~20 年,平均 (6.4 ± 2.8) 年;已婚 45 例,有生育要求者 35 例(其中 12 例为应用克罗米芬治疗无效者),原发性不孕 13 例,按体重指数(BMI) ≥ 25 者 44 例, <25 者 32 例,按 F-G 评分^[5] F-G 评分 >9 (多毛)者 38 例,F-G 评分 <7 (正常)者 9 例,介于二者之间者 29 例;分型(按 LH/FSH 比值)^[5]:I 型 33 例,II 型 43 例。对照组 31 例,年龄 20~37 岁,平均 (25.8 ± 5.6) 岁;病程 2~18 年,平均 (8.4 ± 3.6) 年;已婚 20 例,有生育要求者 16 例(均未用过克罗米芬),原发性不孕 7 例,BMI ≥ 25 者 20 例, <25 者 11 例,F-G 评分 F-G 评分 >9 者 15 例,F-G 评分 <7 者 2 例,介于两者之间者 14 例;分型:I 型 15 例,II 型 16 例。两组患者资料比较,差异均无显著性($P>0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 治疗组采用经验方,方药组成:菟丝子 12g 车前子 10g 仙灵脾 10g 杜仲 10g 当归 10g 桃仁 10g 生薏仁 15g 川芎 3g 等,每日 1 剂,水煎 2 次,取汁 200ml,早晚分服,连续用药 6 个月为 1 个疗程,确定排卵或妊娠后立即停药。对照组于月经周期第 5 天始口服克罗米芬 50~100mg,每日 1 次,连用 5 天,连续用药 6 个月为 1 个疗程。

2 观察指标与方法

2.1 主要症状及体征的变化,并计算用药前后 BMI 及 F-G 评分。

2.2 基础体温(BBT)测定 有生育要求者结合 B 超监测排卵。

2.3 葡萄糖耐量(OGTT)及血清性激素测定 OGTT 采用糖氧化酶法,血清性激素测定采用放射免疫测定法,试剂盒均为天津德普生物有限公司(Diagnostic Products Corporation)产品。闭经患者任选一日,有月经周期者于月经周期的第 2~5 天早晨 8 时抽取空腹血,测定空腹血糖、雌二醇(E_2)、促卵泡激素

(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)、孕酮(P)。激素测定批内、批间变异系数 $<10\%$ 。

3 统计学方法 采用 SPSS 统计软件处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判定标准 参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[4]中关于“闭经”“不孕”的疗效判定标准制定,于停药 3 个月内判定疗效。治愈:(1)妊娠;(2)或月经恢复规律、BBT 双相;(3)血清激素水平检查恢复正常,以上各项需具备 1 项。有效:月经状况改善(每年行经次数 >6 次),临床症状改善,血清激素水平检查较治疗前改善。无效:症状、体征及生化指标改善不明显。

2 两组患者临床疗效比较 治疗组 76 例,治愈 39 例(51.3%),有效 29 例(38.2%),无效 8 例(10.5%),总有效率 89.5%。在 35 例有生育要求者中妊娠 23 例(65.7%),除 1 例因胚胎停止发育行刮宫术外,19 例分娩(均为正常婴儿),3 例正在妊娠中,其中 12 例应用克罗米芬无效的患者中,经应用经验方治疗后妊娠 7 例。对照组 31 例,治愈 20 例(64.5%),有效 8 例(25.8%),无效 3 例(9.7%),总有效率 90.3%。在 16 例有生育要求者中妊娠 4 例(25%),其中 2 例流产,2 例分娩(均为正常婴儿)。两组总有效率比较差异无显著性($\chi^2=0.0172, P>0.05$),但妊娠率比较差异有显著性($\chi^2=9.649, P<0.01$)。

3 两组患者临床症状改善情况 治疗组患者在服用经验方后症状明显减轻,部分患者甚至完全缓解。获得改善的症状依次是:腰酸腿软减轻或消失,性欲增强,面部痤疮减少,皮肤润泽,多毛现象减轻,体重减轻,月经来潮或妊娠。治疗组治愈的 39 例患者月经周期基本正常或妊娠,BBT 变为双相,有效的 29 例中 19 例月经周期尚规律,但 BBT 偶有双相,10 例患者虽然每年行经次数 >6 次,但 BBT 为单相,8 例患者仍无月经来潮。对照组除月经改善外(20 例患者治疗后月经周期基本正常,BBT 双相),8 例月经稀发,BBT 单相;3 例仍无月经来潮,其他症状无明显改善。

4 两组患者治疗前后 BMI 变化 见表 1。治疗组 44 例肥胖患者治疗后 BMI 明显降低($P<0.01$);而对照组 BMI 治疗前后无明显变化。BMI ≥ 25 者,两组治疗前后差值比较,差异有显著性($P<0.05$)。

5 两组患者治疗前后 F-G 评分结果 见表 2。治疗组患者治疗前均有不同程度的多毛现象,治疗后有明显改善($P<0.01$),尤其以上唇及乳晕周围更为

明显,对照组 F-G 评分治疗前后无明显变化;两组差值比较差异有显著性($P<0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后 BMI 比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别		BMI ≥ 25		BMI < 25
治疗	治疗前	29.41 $\pm$ 2.26(44)		21.13 $\pm$ 1.14(32)
	治疗后	25.08 $\pm$ 1.61(44)*		21.34 $\pm$ 1.29(32)
	差值	4.34 $\pm$ 2.68 $^{\Delta}$		0.24 $\pm$ 1.23
对照	治疗前	28.35 $\pm$ 2.93(20)		21.23 $\pm$ 1.45(11)
	治疗后	27.81 $\pm$ 1.89(20)		21.01 $\pm$ 2.09(11)
	差值	0.56 $\pm$ 1.31		0.21 $\pm$ 1.17

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组差值比较, $^{\Delta}P<0.05$;()内为例数

表 2 两组患者治疗前后 F-G 总评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)				
组别		F-G 总评分		
		<9		>9
治疗	治疗前	9.71 $\pm$ 3.05(38)		12.42 $\pm$ 2.65(38)
	治疗后	6.02 $\pm$ 2.29(38)*		7.57 $\pm$ 1.91(38)*
	差值	3.67 $\pm$ 2.12 $^{\Delta}$		4.84 $\pm$ 2.83 $^{\Delta}$
对照	治疗前	9.68 $\pm$ 2.75(16)		12.17 $\pm$ 1.97(15)
	治疗后	9.57 $\pm$ 2.11(16)		12.05 $\pm$ 1.57(15)
	差值	0.14 $\pm$ 0.66		0.17 $\pm$ 1.67

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组差值比较, $^{\Delta}P<0.05$;()内为例数

6 两组患者治疗前后 OGTT 结果比较 见表 3。两组 I 型患者治疗前空腹血糖均在正常范围(3.86~6.1mmol/L),而两组 II 型患者 60、120min 血糖升高,伴有糖耐量减低现象;治疗组治疗后 OGTT 恢复正常,而对照组治疗前后无明显变化。两组治疗后 60min、120min 血糖比较差异有显著性($P<0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 OGTT 变化 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)					
组别		例数	0min	60min	120min
治疗	治疗前 I 型	25	4.02±0.65	4.82±0.43	4.03±0.50
		II 型	31	4.49±1.01	7.51±1.57
	治疗后 I 型	25	3.97±0.79	4.17±0.75	3.88±0.37
		II 型	31	4.32±1.31	5.35±1.12 *△
	对照 治疗前 I 型	15	4.12±1.18	5.17±0.74	4.52±0.81
		II 型	16	4.69±0.40	7.83±1.25
对照 治疗后 I 型	15	4.06±1.43	4.87±1.29	4.35±0.74	
	II 型	16	4.62±0.52	7.20±0.81	6.35±0.40

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组同型治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$

7 两组患者治疗前后性激素水平变化 见表 4。两组患者治疗前后 E_2 、P、FSH 水平变化比较差异无显著性,而 LH、T 水平两组治疗后均明显下降($P<0.05$)。

表 4 两组患者治疗前后性激素水平变化 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数		E ₂ (ng/L)	P(nmol/L)	FSH(U/L)	T(nmol/L)	LH(U/L)
治疗	56	治疗前	85.35 ± 30.07	2.18 ± 0.62	5.30 ± 1.64	4.98 ± 0.63	12.43 ± 3.46
		治疗后	89.25 ± 23.75	2.14 ± 0.91	5.96 ± 1.42	3.92 ± 1.08 *	6.88 ± 2.85 *
对照	31	治疗前	55.90 ± 34.02	3.02 ± 2.71	7.36 ± 3.84	4.69 ± 1.23	13.25 ± 5.28
		治疗后	58.46 ± 26.88	3.02 ± 2.87	8.29 ± 3.10	4.04 ± 0.98 *	7.67 ± 4.37 *

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

8 不良反应 两组患者均全部完成疗程,在治疗期间未出现明显的不良反应。

讨 论

PCOS 为一种病理生理变化涉及广泛的内分泌代谢性疾病。对于本病中医学虽无‘多囊卵巢综合征’的病名,但不乏有对闭经的论述,归纳起来主要为肾阳虚衰、脾虚湿阻、阴血亏虚、瘀血阻滞。本研究采用老中医柴嵩岩主任 40 多年临床经验方,具有益肾健脾养血通利作用,方中以菟丝子、车前子为君药,益肾健脾,通利化痰 配以当归、桃仁养血化瘀散结消滞,佐以薏苡仁、杜仲、仙灵脾补脾温肾化痰利水,以川芎下行血海,引诸药以达病所。

据报道在无排卵不孕患者中 50%~60% 是由于 PCOS 引起的。现代医学治疗此病的首选药物是克罗米芬,其 BBT 双相率可达 70%~80%,但只有半数得以妊娠,其主要原因是发生未破裂卵泡黄素化现象(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFs)^[6]。本研究治疗组 BBT 的双相率略低于对照组,但妊娠率明显高于对照组($P<0.01$),可能与中药促排卵的 LUFs 及黄体功能不健的发生率偏低,而且可以改善宫颈粘液的性状有关。特别是一部分克罗米芬治疗无效的不孕患者,也取得了较好的疗效。

两组治疗后血清 LH、T 水平较治疗前明显下降。治疗组治疗后血清 OGTT 水平恢复正常,BMI、F-G 评分降低,而且明显优于对照组。本研究的动物实验结果显示(另文详细报道):经验方可以使 SD 大鼠卵巢颗粒细胞层数增多,使受损的细胞器得以修复,改善卵巢内分泌异常,而且可以明显降低 SD 大鼠血清胰岛素、胰岛素样生长因子-1 水平。据报道 PCOS 妇女卵泡细胞体外培养发现,合成雌激素的颗粒细胞层数减少,而合成雄激素的卵泡膜细胞增加,是过多雄激素的来源之一^[7]。此外,王蔼明等报道,PCOS 患者卵泡膜细胞分泌更多的雄激素,胰岛素在其中可能起关键作用^[8]。推测中药治疗存在多靶效应:(1)治疗后 T、LH 水平降低,可能改善下丘脑-垂体-卵巢轴的功能,并可能在卵巢水平改善颗粒细胞功能,抑制卵巢 T 的合成与释放,降低雄激素水平,而恢复排卵,最终达到月

经来潮及妊娠的目的;(2)中药组治疗后葡萄糖耐量降低现象得以改善,可能是通过胰岛素水平降低,改善外周胰岛素抵抗状态,调节糖、脂代谢,从而降低 LH 及 T 的水平,恢复排卵功能,达到改善生殖内分泌机能的作用。总之,具有益肾健脾养血通利作用的经验方是治疗 PCOS 的一种新方法,有较高的妊娠率,特别是对克罗米芬治疗无效的患者,是一个福音,而且未发现明显的副作用,可长期使用。

参 考 文 献

- 1 Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. 生殖内分泌学. 第 4 版. 北京:科学出版社,2001:413—435.
- 2 张以文. 多囊卵巢综合征研究进展. 国外医学·妇产科分册 1995 22(2):67—70.

- 3 曹泽毅主编. 中华妇产科学. 北京:人民卫生出版社,1999:2189.
- 4 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则. 第 1 辑. 1993:241,276.
- 5 吴效科,苏延华,顾积善. 多囊卵巢综合征高胰岛素血症及分型研究. 生殖医学杂志 1994 3(2):80—83.
- 6 葛秦生,连利娟. 生殖内分泌与妇科疾病诊治手册. 北京:科学技术文献出版社,2002:465.
- 7 Tropeano G, Lucisano A, Ciberale I, et al. Insulin, C-peptide, androgens and beta-endorphin response to oral glucose in patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1994 78:305.
- 8 王蔼明,卢春华,乔杰等. 人绒毛膜促性腺激素和胰岛素对多囊卵巢综合征卵泡内膜细胞雄激素的影响. 中华妇产科杂志 1998 33(5):280—283.

(收稿 2003-04-20 修回 2003-07-06)

天灸疗法治疗非感染性尿道综合征 32 例

赵立岩 李南玲

2000 年 1 月—2003 年 4 月,我们用中医天灸疗法治疗非感染性尿道综合征 32 例,并与西药治疗的 30 例作对照,现报告如下。

临床资料 62 例均为女性,符合《内科疾病诊断标准》(贝政平主编. 北京:科学出版社,2002:558)非感染性尿道综合征的诊断标准。62 例患者按数字表法随机分为两组,治疗组 32 例,年龄 25~70 岁;平均 48 岁;病程 6 个月~10 年,平均 2.7 年。对照组 30 例中,年龄 24~72 岁,平均 49 岁;病程 1~9 年,平均 2.5 年。两组患者均有尿急、尿频、尿痛;治疗组 21 例,对照组 18 例。两组患者资料比较差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

方 法

1 天灸膏的制备 天灸膏主要成分:麝香、淫羊藿、补骨脂、黄芪、辣椒,按 0.1:2:2:2:4 比例,加入氮酮、04 膜,经北京中医药大学中药学院制剂科加工制成 200%天灸膏备用。

2 治疗方法 治疗组穴位选择:肾俞、中级、关元,隔日 1 次,穴位贴敷天灸膏,每次 4h,共 30 天。对照组用安定 2.5mg,每天 3 次口服,谷维素 20mg,每天 3 次口服,疗程 30 天。统计学方法采用 χ^2 检验和 t 检验。

结 果

1 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》的疗效标准,痊愈:排尿次数及每次尿量恢复正常,尿急、尿痛消失;好转:排尿次数较治疗前减少 50% 以上,且每次尿量明显增多,尿频改善,尿急、尿痛减轻或消失;无效:尿频、尿急、尿痛无改善。

2 疗效 治疗组 32 例,痊愈 13 例(40.6%),好转 14 例

(43.8%),无效 5 例(15.6%),总有效率 84.4%;对照组 30 例,痊愈 2 例(6.7%),好转 9 例(30.0%),无效 19 例(63.3%),总有效率 36.7%。两组痊愈率和总有效率比较差异有显著性($P<0.01$)。说明天灸疗法治疗本病有明显的优势。

3 两组患者昼夜排尿次数的变化比较 平均白天排尿次数:治疗组治疗前为(7.88±1.84)次,治疗后为(4.02±3.42)次($P<0.01$);对照组分别为(8.05±2.64)次、(7.80±3.05)次($P>0.05$)。平均夜间排尿次数:治疗组治疗前为(3.15±1.06)次,治疗后为(1.77±1.66)次($P<0.01$);对照组分别为(3.46±1.15)次、(3.60±1.47)次($P>0.05$)。两组昼夜排尿次数的变化比较差异有显著性($P<0.01$),说明天灸疗法在减少排尿次数方面有较好疗效。

4 不良反应及注意事项 治疗组 25 例患者局部皮肤微红微热(属天灸的正常反应),1~2 天后消退,5 例局部起小水泡,2~3 天后消退,发泡部位无感染,愈合后未留疤痕。注意:发泡处皮肤完全愈合后再进行下次治疗,疗程可顺延。未发现其他不良反应。

讨 论 本病属中医“癃闭”、“淋证”范畴,以中老年女性患者为多。中医学认为本病多为肾虚,选择肾俞、关元、中极穴,以补益肾气,助膀胱气化。天灸疗法是中医学中一种独特的外治法,是用于对皮肤有刺激性的药物敷贴于穴位或患部,使局部皮肤充血、发泡,通过药物刺激经络、腧穴,疏通经络,调理全身经脉气血运行,达到治疗疾病的目的。本法具有适应证广,疗效快捷,使用方便,毒副作用少等优点。

(收稿 2003-06-07 修回 2003-09-12)