

甘芍胶囊治疗耐克罗米芬性多囊卵巢综合征的临床研究

王治鸿¹ 杨燕生² 张永洛²

摘要 **目的** 评价甘芍胶囊(GSC)治疗耐克罗米芬(CC)、高雄激素血症多囊卵巢综合征(PCOS)患者的有效性、安全性,探索停药后 CC 改善促排卵效果的可行性。**方法** 给 27 例 PCOS 患者服 GSC,共 8 周(2 个月经周期)。服药前、服药 4 周及 8 周末,观察血清生殖激素、体重指数(BMI)、盆腔超声相的变化及不良反应。停药后,将血清睾酮(T) $< (2.1 \pm 0.8) \text{ nmol/L}$ 的未排卵者再行 CC 促排卵,监测卵泡发育及效果。**结果** 服药 4 周末,血清生殖激素均有显著变化。服药 8 周末,双侧卵巢体积、卵泡数及卵泡直径均显著减小,子宫内膜明显变薄。停中药 2 个月内,27 例中 6 例自然排卵,2 例自然妊娠。19 例 37 个周期行 CC 促排卵,17 例 25 个周期排卵,7 例妊娠,排卵率 89.5%,排卵周期率 67.6%,妊娠率 36.8%,妊娠周期率 28.0%。**结论** 采用 GSC 治疗耐 CC、高雄激素血症 PCOS 患者,可使子宫内膜、卵巢形态及 BMI 得到明显改善,并提高耐 CC 者对 CC 促排卵的敏感性。

关键词 多囊卵巢综合征;耐克罗米芬;高雄激素血症;甘芍胶囊

Clinical Study of Ganshao Capsule in Treating Clomiphene-resistant Polycystic Ovarian Syndrome WANG Zhi-hong, YANG Yan-sheng and ZHANG Yong-luo *First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan (030001)*

Abstract **Objective** To assess the efficacy and safety of Ganshao Capsule (GSC) in treating clomiphene (CC)-resistant hyperandrogenemic polycystic ovarian syndrome (PCOS), and to explore the feasibility of using CC for improving ovulation induction after withdrawal of GSC. **Methods** Twenty-seven PCOS patients were given GSC for 8 weeks (2 cycles). Changes in serum reproductive hormone, body mass index (BMI), adverse reaction, as well as pelvic ultrasonographic feature were observed before treatment, at the end of 4 weeks and 8 weeks after treatment. After stopping GSC medication, CC was used to induce ovulation in patients whose serum testosterone (T) $< (2.1 \pm 0.8) \text{ nmol/L}$ but without ovulation. Condition of follicle growth and effect of GSC were monitored. **Results** After 4 weeks of treatment, serum reproductive hormones were significantly changed. At the end of 8 weeks, bilateral ovarian volume, number of follicles, and diameter of follicles were significantly reduced, and endometrium obviously thinned. Within 2 months after stopping medication, 6 in the 27 patients got natural ovulation, and 2 natural pregnancy. In the other 19 patients who received ovulation induction during the 37th cycles, 17 had ovulation in the 25th cycles, 7 got pregnancy, the ovulation rate being 89.5%, ovulation cycle rate 67.6%, pregnant rate 36.8%, and pregnant cycle rate 28.0%. **Conclusion** Endometrium, ovarian morphology and BMI got significant improvement in PCOS patients with CC- resistance and hyperandrogenemia. The sensitivity to ovulation induction with CC were also improved.

Key words polycystic ovarian syndrome; clomiphene- resistance; hyperandrogenemia; Ganshao Capsule

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是影响育龄妇女最常见的内分泌紊乱性疾病,发病率约占育龄妇女的 5%~20%,其所致闭经和不孕对女性身心的损害越来越引起人们的重视。克罗米

芬(clomiphene, CC)为临床上治疗 PCOS 常用而有效的药物,但约有 20% 的患者对 CC 无反应^[1]。许多研究表明,PCOS 因存在明显的雄激素过多而导致卵泡发育异常及排卵障碍^[2]。故对耐 CC、高雄激素血症 PCOS 患者的治疗仍是目前国内外妇科领域研究的焦点。本研究采用自身对照方法,评估甘芍胶囊(GSC)治疗 PCOS 的临床疗效,探索停药后用 CC 改善促排卵效果的可行性。

作者单位:1. 山西医科大学第一医院(太原 030001);2. 山西医科大学第二医院

通讯作者:王治鸿, Tel: 0351-8504501, E-mail: yxdwzh168@163.

com

资料和方法

1 临床资料 随机选择 1999—2001 年在本院妇产科不育门诊确诊的 PCOS 患者 27 例,均符合以下诊断标准^[3]:(1)临床表现:多毛、痤疮、不孕;(2)卵泡早期血清睾酮(T)≥(2.1±0.8)nmol/L,血清黄体生成素(LH)/卵泡刺激素(FSH)≥2.5;(3)B 型超声检查提示一侧或双侧卵巢卵泡数≥10 个,每个卵泡直径为 2~8 mm。而且所有病例均满足:CC 治疗无效,腹腔镜检查证实盆腔正常,双侧输卵管通畅,肝、肾功能正常,近 3 个月未用激素,男方正常。患者平均年龄 27 岁,平均不孕时间(3.26±0.12)年。

2 方法

2.1 GSC 治疗方法 于自然月经或撤退性出血第 2 天(CD₂)开始口服 GSC(由甘草、泽兰、赤芍、瓦楞子等组成,每粒含生药量 0.3g),每次 4 粒,每日 3 次,共 8 周(2 个月经周期),停药观察 2 个月。

2.2 观察指标和检测方法 (1)每日记录 BBT、体重指数(BMI)、不良反应情况;(2)治疗前及其治疗 1、2 个周期后分别测定血清 LH、FSH、T、泌乳素(PRL)及性激素结合球蛋白(SHBG);(3)治疗前及治疗 1、2 个周期末分别由专人行腹部盆腔超声检查,测量子宫及卵巢大小,子宫内膜厚度及每侧卵巢内卵泡直径及数目;(4)随访:停药观察 2 个月,于月经第 8 天开始行阴道超声检查,当优势卵泡直径达 1.8~2.0 cm 时,一次性肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)1 万 U,48h 后监测是否排卵,并追踪其妊娠情况。

若经过以上 4 个月处理,血清 T<(2.1±0.8)nmol/L,未排卵者,于月经第 5 天开始每天口服 CC

100mg,共 5 天。若确认妊娠者或 CC 促排卵 3 个周期仍未排卵者或 CC 促排卵在 3 个周期内有排卵,达 5 个周期未妊娠者,可停用 CC。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 软件分析数据。计量资料运用双因素方差分析进行 *q* 检验,检测值以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料用 χ^2 检验。

结 果

1 27 例患者治疗前、治疗 1、2 个周期后及停药 2 个月性内分泌激素及 BMI 测定结果比较 见表 1。服药 4 周(第 1 个周期),血清 LH、T、PRL 及 BMI 均明显下降,SHBG 明显升高,与用药前比较差异有显著性(*P*<0.05,*P*<0.01)。服药 8 周与 4 周比较,差异无显著性,停药 2 个月,无进一步变化。

2 27 例 PCOS 患者治疗前及治疗 1、2 个周期后 B 超检查结果 见表 2。服药 4 周,子宫内膜厚度下降,双侧卵巢体积及卵泡直径均有所缩小,卵泡数也有所减少,但差异无显著性;服药 8 周后差异有显著性(*P*<0.05,*P*<0.01)。服药前后子宫体积无显著改变。停药 2 个月盆腔超声相无明显变化。

3 GSC 对耐 CC 性 PCOS 的疗效 停中药 2 个月内,27 例中 6 例自然排卵,2 例自然妊娠。19 例 37 个周期行 CC 促排卵,17 例 25 个周期排卵,7 例妊娠,排卵率 89.5%,排卵周期率 67.6%,妊娠率 36.8%,妊娠周期率 28%。

4 不良反应 服药期间,肝、肾功能未见异常。不良反应总发生率按例计为 11.11%(3/27),按周期计为 9.26%(5/54)。其中恶心 1 例,下肢轻度浮肿 2 例。多于服中药数天内出现,恶心者于 2 周后自行消失,下肢浮肿者于停药后自行消失。

表 1 27 例 PCOS 患者治疗前后不同时间性内分泌激素及 BMI 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	T(ng/L)	PRL(ng/L)	SHBG(nmol/L)	LH(mU/L)	FSH(mU/L)	LH/FSH	BMI(kg/m ²)
用药前	136720±23190	14460±1390	30.00±4.29	30.19±6.41	11.63±2.60	2.65±0.41	25.24±0.28
用药后第 1 个周期	75960±21000**	10240±880*	40.90±4.68**	20.31±3.11**	10.39±3.30	1.87±0.38**	24.79±0.21*
第 2 个周期	68630±18370	11060±1200	41.27±7.52	18.46±4.61	9.65±4.90	1.98±0.27	24.87±0.19
停药 2 月后	62460±20110	12040±920	36.70±3.92	19.22±5.61	9.22±3.10	1.72±0.23	24.53±0.27

注:与用药前比较,**P*<0.05,***P*<0.01

表 2 27 例 PCOS 患者治疗前后不同时间 B 超检查指标的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	子宫体积 (cm ³)	子宫内膜 厚度(cm)	卵巢体积(cm ³)		卵泡数(个)		卵巢直径(cm)	
			左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
用药前	35.4±12.7	0.91±0.28	12.9±4.5	13.7±4.1	24.3±5.3	26.3±4.4	0.85±0.15	0.74±0.13
用药后第 1 个周期	35.7±13.9	0.87±0.20	13.3±3.9	12.8±3.8	23.1±4.8	27.7±3.9	0.83±0.14	0.73±0.12
第 2 个周期	37.9±14.3	0.57±0.15*	7.4±2.5**	6.8±2.9**	18.7±2.5**	18.2±2.7**	0.62±0.11**	0.58±0.07**
停药 2 月后	38.3±15.3	0.58±0.17	6.7±2.8	6.4±3.1	17.4±3.1	18.3±3.2	0.58±0.12	0.60±0.09

注:与用药前比较,**P*<0.05,***P*<0.01

讨 论

PCOS 引起的内分泌紊乱是导致不排卵的首位原因,其具体改变往往根据患者的不同临床表现而不同,但无论如何,雄激素过多是 PCOS 的基本特征。通常主要表现为高雄激素血症、高 LH 血症、瘦素抵抗、高胰岛素血症、胰岛素抵抗(IR)和高脂血症。它们之间相互影响,互为因果,形成恶性循环,通过不同的途径单独或协同影响卵泡的发育。甘芍胶囊主要由甘草、赤芍、瓦楞子、泽兰等组成。现代药理研究表明,甘草具有糖皮质激素样作用^[5],而糖皮质激素可纠正排卵异常^[4],其主要成分甘草次酸能抑制小鼠生殖腺产生睾丸酮^[5],具有抑制磷酸二酯酶,增强腺苷酸环化酶活性的作用^[5]。而 SHBG 受体与腺苷酸环化酶系统偶联,故它可能引起 SHBG 升高。肝脏是合成 SHBG 的唯一场所,而甘草对肝脏有明显保护作用^[5],甘草有效成分有降血脂和抗动脉粥样硬化的作用,它有利于纠正脂质代谢紊乱而降低 BMI^[5]。Touru Takeuchi 等^[6]用实验研究了由芍药与甘草组成的芍药甘草汤对雄性激素引起的不育性大鼠血清 T 的影响。结果表明,芍药甘草汤能减少血清总 T 和游离 T,呈平行的剂量依赖性。

治疗 PCOS 重在促排卵,而中医学认为,促排卵的关键在活血化瘀、软坚散结。赤芍、瓦楞子、泽兰等药能活血化瘀、燥湿化痰、软坚散结,作用于卵巢包膜,改

善其血循环,使增大的卵巢恢复正常,以利于排卵。

参 考 文 献

- 1 Branigan EF, Antoinette MD, Estes BS. Treatment of chronic anovulation resistant to clomiphene citrate (CC) by using oral contraceptive ovarian suppression followed by repeated CC treatment. *Fertil Steril* 1999;71(3):544—546.
- 2 Legro RS, Blanche P, Krauss RM, et al. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril* 1999;72(6):990—995.
- 3 Ajossa S, Guerriero S, Paoletti AM, et al. The antiandrogenic effect of flutamide improves uterine perfusion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(6):1136—1140.
- 4 Amer SA, Goplalan V, Li TC, et al. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2002;17(8):2035—2042.
- 5 郑虎占主编. 中药现代研究与应用. 北京:学苑出版社,1997:1273—1295.
- 6 Touru Takeuchi, Diamond MC, Calvrl M, et al. The treatment of polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism. *Am J Chin Med* 1989;17(1—2):35—44.

(收稿:2004-12-29 修回:2005-05-20)

顺应未来医学发展主流趋势——福建成立中西医结合研究院

由福建中医学院组建、有 7 位中国科学院和中国工程院院士加盟学术领导的高层次创新研究平台——福建中西医结合研究院,日前在福州宣告成立。这是我国中医高等院校成立的第一家中西医结合研究院,它以多学科交叉的构架和开放性管理显示其态势。

中西医结合是中国在 20 世纪对人类医学发展的一大创举和贡献,也是未来医学发展的主流趋势之一。福建中西医结合研究院由著名中西医结合专家陈可冀院士任院长。据介绍,研究院设有 6 个研究所和 4 个中心,将重点在中西医结合防治肿瘤、心脑血管病、骨关节病、老年性疾病、肝肾移植和有效复方及药物、福建地道药材六大方面开展基础与临床研究,并将以全新的管理体制和运行模式凝聚和吸引海内外相关领域优秀人才,把研究院发展为全国高水平的中西医结合研究中心并为海峡两岸经济区建设服务。

目前研究院基础建设工作进展顺利,建成了一批可承担前沿研究的实验室,以“血管新生”等项研究为切入

点的重点课题已经启动,如“中药复方抑制消化道肿瘤的研究”、“中药影响血管新生的基础与临床研究”、“巴戟天促进骨骼生长有效成分的筛选与提取”等。

福建中医学院是福建省重点建设的八所高校之一,该校中西医结合研究起步于 20 世纪 50 年代,具有传统优势并在中西医结合的多个领域形成了富有特色的研究方向,该校被列入“八五”、“九五”国家攀登计划项目的“中西医结合经络研究”一直处于领先地位。来自美国哈佛大学、加州大学和中国台湾大学医学院的专家学者纷纷来校举办学术讲座,就中西医结合研究方向展开学术交流。研究院还将致力于推动福建乃至全国中医药产业的发展。

全国人大常委会副委员长韩启德,国家中医药管理局副局长吴刚以及福建省汪毅夫副省长等有关领导和嘉宾 100 多人出席了成立大会。

(原载《科学时报》2005-07-05)