

· 综 述 ·

多囊卵巢综合征的药物治疗研究进展

王 頔¹ 谈 勇²

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一组多病因、多系统的慢性内分泌紊乱性疾病,其发病年龄高峰在 20~30 岁,可引发不孕症、2 型糖尿病和心血管疾病,甚至子宫内膜癌等疾病,并显著增加患抑郁症风险^[1]。近年来,其研究已逐渐成为妇科疾病研究焦点之一。笔者就药物对其治疗的研究进展进行综述。

1 PCOS 的诊断 目前,PCOS 的诊断采用 2003 年欧洲人类生殖和胚胎学会与美国生殖医学会(ESHRE/ASRM)制定的鹿特丹标准^[2]:(1)排卵少或不排卵;(2)有高雄激素血症(hyperinsulinemia, HI)的临床特征;(3)超声检查有多囊性卵巢。3 项中符合任何 2 项,并排除其他引起 HI 的疾病即可确诊。近年来,国内研究表明,诊断需要加入月经失调一项。随着研究的不断深入,发现除高胰岛素血症和高雄性激素之外,血清抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平对诊断 PCOS 有一定的价值^[3]。

2 PCOS 的西药治疗 PCOS 的药物治疗主要针对 3 个方面:促排卵;调整月经周期;减少高雄激素征象。西医多采用激素类药物来调节激素水平和促进排卵^[4]。由于 PCOS 特殊的病理状态,较难确定统一的治疗方法,应以个体化治疗为根本原则。

2.1 针对内分泌代谢紊乱的治疗 PCOS 患者内分泌代谢紊乱,存在不同程度的胰岛素抵抗、代偿性高胰岛素血症及高雄激素^[5],降低雄激素和缓解高胰岛素血症已成为西药治疗 PCOS 的关键。陈志敏等^[6]将 72 例具有胰岛素抵抗及排卵障碍的 PCOS 患者分别用达英-35(又名复方醋酸环丙孕酮或复方 CPA)、二甲双胍及联合用药后发现,联合用药优于单独用药,能更有效地降低患者促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮(T)及胰岛素水平,改善胰岛素抵抗,纠正体内代谢紊乱。段彩菊^[7]的研究也证实了以上结果,并指出达英-35 与二甲双胍联合用药

为促排卵创造了良好条件,提高了 PCOS 不孕患者的排卵率和妊娠率,降低了流产率。临床上,妈富隆片(每片含炔雌醇 30 μg,地索高诺酮 150 μg)、分别联合罗格列酮、二甲双胍用药,达英-35 联合甲福明(盐酸二甲双胍)用药均可降低患者雄激素水平,改善胰岛素抵抗,疗效均优于单独用药^[8-10]。罗国群等^[11]经研究发现,地塞米松联合达英-35 对伴有肾上腺雄激素分泌过多的 PCOS 患者的疗效优于单纯应用达英-35。

2.2 针对排卵障碍的治疗 氯米芬(CC)已长时间用于临床促排卵,其抗雌激素作用可使排卵率增高而临床妊娠率降低,但对部分 PCOS 患者无效^[12]。来曲唑(letrozole, LE)作为第 3 代芳香化酶抑制剂,在促进窦卵泡生长及促进排卵方面也有较好的疗效。石丽琼等^[13]经研究发现,LE 对成熟卵泡增长活性较高,临床促排卵效果较 CC 优越,且对子宫内膜厚度影响较轻。早有研究发现,对 CC 诱导排卵失败的患者,LE 可以诱导排卵,且 LE 对子宫内膜的影响明显优于 CC^[14]。LE 促排卵效果好,对宫颈黏液和性激素水平影响小^[15],还可减少卵巢过度刺激征(OHSS)的发生,可能成为当今首选促排卵药物。安小巧等^[16]发现 LE 联合阿司匹林治疗 PCOS 排卵障碍效果显著,成熟卵泡率、排卵率均高于单独使用 CC 组。

3 中药辨证论治 中医学根据 PCOS 临床表现,将其归于“闭经”、“崩漏”、“癥瘕”、“肥胖”等病症的范畴,多认为肾虚、痰湿、血瘀、肝郁是其发病的主要病机,与肾-天癸-冲任-胞宫轴失衡有关^[17]。虽然目前对 PCOS 的临床辨证分型尚无统一标准,其病机多被归于冲任及肾、肝、脾三脏功能失调,肾虚为本,伴痰湿、血瘀、气滞,中医治疗多从此入手,临床上补虚药、活血化瘀药、理气药出现频率占前 3 位,临床常用基本方有二陈汤、启宫丸、苍附导痰汤、二仙汤、四逆散、六味地黄丸、左归丸等^[18-20]。根据中医学中月经周期不同时期肾阴阳和气血的变化以周期性治疗,也可用益肾补血—补肾活血—益肾固冲任—活血调经的方法来调节下丘脑—垂体—卵巢轴的功能^[21]。

宋倩等^[22]用补肾化瘀逐痰法治疗 80 例 PCOS,

作者单位:1.南京中医药大学基础医学院(南京 210023);2.江苏省中医院生殖医学科(南京 210029)

通讯作者:谈 勇, Tel: 15996239463, E-mail: 419549098@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.08.1022

有效率 100%, 治愈率 90%。其方为淫羊藿 10 g 肉苁蓉 10 g 山茱萸 10 g 川续断 10 g 制黄精 10 g 女贞子 10 g 丹参 10 g 莪术 10 g 皂角刺 10 g 川楝子 10 g 片姜黄 10 g 炮山甲 10 g 海藻 10 g 昆布 10 g 浙贝母 10 g 法半夏 10 g 制大黄 10 g 石菖蒲 10 g, 中药汤剂按常规煎煮, 早、晚各服 1 次, 治疗 3 个月为 1 个疗程。常文艺^[23]以丹桅逍遥散治疗肝经郁热型 PCOS, 用归肾丸合桃红四物汤治疗肾虚夹瘀型 PCOS, 用苍附导痰丸治疗痰湿阻滞型 PCOS。PCOS 高雄激素的体征(多毛、痤疮等)是“肺主皮毛”的病理表现, 马曼华等^[24]认为可将病变脏腑考虑为肺脏, 可用金银花 20 g 桃仁 10 g 杏仁 10 g 炙枇杷叶 10 g 蒲公英 20 g 菟丝子 10 g 补骨脂 10 g 知母 10 g。水煎 2 次, 分 2 次服, 1 日 1 剂。临床可辨证加减, 但每次加药不得超过 4 味。

4 中西药联合治疗 临床发现, 中药联合西药对 PCOS 进行治疗能明显提高单独用药的疗效, 在提高排卵率及降低 OHSS、黄素化卵泡未破裂综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFS)有明显的效果^[25]。

4.1 中药联合纠正内分泌紊乱西药的治疗 PCOS 常伴 LH 水平升高、LH/FSH(卵泡刺激素)比值增高、高胰岛素、胰岛素抵抗等一系列内分泌紊乱的表现。依据中医辨证论治, 其内分泌紊乱的病因病机主要是脾肾两虚为本, 气滞湿阻、痰瘀互结为标, 治疗需以补肾健脾、化痰祛瘀为法^[26,27]。翟军等^[28]用健脾补肾方(生黄芪、茯苓、菟丝子、仙灵脾、肉苁蓉、赤芍、当归等)联合二甲双胍, 显著降低了肥胖型 PCOS 患者的雄激素水平, 提高了胰岛素的敏感性, 减少了西药的不良反应, 对血脂的改善明显优于单用西药。杨培莉^[29]用安宫黄体酮(醋酸甲羟孕酮)降低 LH 水平, 用地塞米松降低血雄激素水平, 用二甲双胍纠正胰岛素抵抗, 再联合中药活血化瘀兼以补肾、祛湿、解郁、泻火, 即用膈下逐瘀汤加减治疗, 有效率达 92.3%, 显著高于单用西药组。周英惠等^[30]用补肾祛瘀调血的中药配合具有强有力的孕激素活性和抗雄激素作用的西药如达英-35 治疗 PCOS 的高雄激素及高雄激素与 LH 之间的恶性循环胰岛素抵抗, 也取得较好的临床疗效。

4.2 中药联合促排西药的治疗 根据卵巢的周期性变化, 中药对人工周期的调理按经期、经前期、经间期、经后期 4 个阶段采用周期性治疗^[31]。贾文惠^[32]以熟地、山药、仙灵脾、菟丝子、何首乌、枸杞子为基本方, 分四个阶段使用促卵泡汤-促排卵汤-促黄

体汤-调经汤的人工周期序贯方联合 CC 治疗 PCOS, 治疗效果明显优于单用 CC。汤彩云等^[4]用补肾化痰法(熟地、山药、山萸肉、女贞子、枸杞子、白术、红花、赤芍药、蒲黄、五灵脂)联合 CC 治疗 PCOS, 效果也明显优于单用 CC。赵娟等^[33]用滋阴补阳中药序贯(月经来潮第五天起服奠基汤: 当归、白芍、熟地、山药、菟丝子等, 排卵后改服助黄汤: 川断、杜仲、紫石英、巴戟天等)联合 LE、尿促性素(HMG)治疗 PCOS 不孕者, 发现排卵率和周期妊娠率均有提高。和平等^[34]用 LE 联合中药六味地黄丸汤治疗 PCOS 排卵障碍, 促卵泡发育和排卵并滋阴补肾, 发现效果优于单用西药。

总之, PCOS 作为困扰女性健康的生殖内分泌疾病之一, 其发病趋势在世界范围内逐渐增高, 也是导致妇女不孕的因素之一。中药、西药、中西药结合针对 PCOS 的治疗已经取得了长足的进展, 西药主要通过调节内分泌系统和促进排卵两个方面来改善 PCOS, 中医药则强调整体观念和辨证论治, 中药联合西药治疗 PCOS 已表现出其优越性, 因而应该由此出发, 进一步优化并开创治疗 PCOS 更好的途径, 最大程度降低 OHSS 及 LUFS 等不良反应, 提高 PCOS 患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] 张婷婷, 王琳. 多囊卵巢综合征治疗进展[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(3): 249-250.
- [2] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Human Reproduction, 2004, 19(1): 41-47.
- [3] 张芳, 王建辉. 抗苗勒管激素用于多囊卵巢综合征诊断的探讨[J]. 国际妇科学杂志, 2011, 38(6): 578-580.
- [4] 汤彩云, 吴彦辉. 补肾化痰法配合西医促排卵药治疗多囊卵巢综合征[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(6): 46, 73.
- [5] 邓梅先. 胰岛素抵抗与多囊卵巢综合征[J]. 长江大学学报(自然科学版), 2011, 8(11): 181-183.
- [6] 陈志敏, 史惠蓉, 任芳, 等. 达英-35 联合二甲双胍治疗伴胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(6): 934-936.
- [7] 段彩菊. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗 75 例多囊卵巢综合征所致不孕的临床观察[J]. 重庆医学, 2012, 41(7): 703-705.
- [8] 李雅琪, 马燕, 宋致蓉, 等. 妈富隆联合二甲双胍治疗肥

- 胖型青春期多囊卵巢综合征 30 例疗效观察[J]. 河南医学, 2012, 23(15): 76-78.
- [9] 张小兰, 高丽丽. 罗格列酮与妈富隆治疗 35 例多囊卵巢综合征的疗效评价[J]. 中国医药科学, 2011, 1(16): 93-105.
- [10] 徐学庆, 胡倩雯. 达英-35 联合甲福明治疗多囊卵巢综合征的临床分析[J]. 当代医学, 2012, 18(3): 117-118.
- [11] 罗国群, 邓伟芬, 柳倩茹, 等. 地塞米松对伴有肾上腺雄激素分泌过多的 PCOS 患者的疗效观察[J]. 生殖与避孕, 2011, 31(10): 707-711.
- [12] Rahmani E, Ahmadi S, Motamed N, et al. Dosage optimization for letrozole treatment in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome: a prospective interventional study[J]. Obstet Gynecol Int, 2012: 758508.
- [13] 石丽琼, 陈晓兰. 来曲唑与克罗米芬治疗多囊卵巢综合征促排卵疗效分析[J]. 中国医学创新, 2012, 9(21): 139-140.
- [14] Atay V, Muhe M, Karateke A. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation[J]. J Int Med Res, 2006, 34(1): 73-76.
- [15] Zeinalzadeh M, Basirat Z, Esmailpour M. Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome[J]. J Reprod Med, 2010, 55(1-2): 36-40.
- [16] 安小巧, 刘桂娟, 张静宇, 等. 来曲唑配合阿司匹林治疗多囊卵巢综合征排卵障碍的疗效[J]. 湖南医学院学报, 2011, 17(8): 1096-1098.
- [17] 房其军, 李晓倩, 沈山梅. 多囊卵巢综合征的中西医结合治疗进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 282-285.
- [18] 张天鹰, 王乔. 化痰逐瘀法治疗多囊卵巢综合征排卵障碍的临床研究[J]. 现代中医药, 2012, 32(2): 28-29.
- [19] 郝松莉, 祁冰, 侯丽辉, 等. 从现代中医医案探讨多囊卵巢综合征的用药规律[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(1): 100-101.
- [20] 宋丽娜, 杨红, 张勤华. 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗与中医治疗[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(7): 67-69.
- [21] 许华云, 付金荣. 中药人工周期疗法治疗多囊卵巢综合征的研究[J]. 吉林中医药, 2010, 30(8): 668-670.
- [22] 宋倩, 施亚平. 补肾化痰逐瘀法治疗多囊卵巢综合征[J]. 中医药学报, 2012, 40(4): 109-110.
- [23] 常文艺. 中医辨证治疗多囊卵巢综合征[J]. 内蒙古中医药, 2008, 5(10): 19-20.
- [24] 马曼华, 王旭东. 调肾清肺法治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症 26 例[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(4): 311-312.
- [25] 段铁茜, 周惠芳. 多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕中西医结合研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(4): 262-264.
- [26] 翟旭华, 陈映竹. 二甲双胍治疗胰岛素抵抗性多囊卵巢综合征临床分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(13): 3071.
- [27] 刘家义, 张宁, 任健, 等. 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗与痰湿的关系[J]. 山东中医杂志, 2012, 31(4): 227-229.
- [28] 翟军, 姜秋慧, 田作荣, 等. 健脾补肾方联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者内分泌及糖脂代谢的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2682-2684.
- [29] 杨培莉. 中西药联合治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 临床合理用药, 2012, 5(4A): 68-69.
- [30] 周英惠, 黄友佳, 刘伟, 等. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(7): 1328-1330.
- [31] 李淑女, 赵华英. 名老中医治疗多囊卵巢综合征临床经验浅析[J]. 中医临床研究, 2012, 4(1): 75-77.
- [32] 贾文惠. 中医分段周期疗法为主治疗多囊卵巢综合征 42 例[J]. 中国实用医药, 2012, 7(7): 167-168.
- [33] 赵娟, 谈勇. 滋阴补阳中药序贯对多囊卵巢综合征刺激周期促排效应的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(8): 1589-1591.
- [34] 和平, 丁莉. 来曲唑联合中药治疗多囊卵巢综合征排卵障碍 30 例临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(1): 8-9.

(收稿:2013-07-09 修回:2014-04-17)