

清热养阴方对多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢的影响

张 婷

摘要 目的 观察清热养阴方对多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者性激素水平及胰岛素抵抗的影响。**方法** 将 90 例 PCOS 患者随机分配为中药组、二甲双胍组(西药组)、中药联合西药组(联合组),每组 30 例。中药组给予清热养阴方,每日 1 剂,分 2 次口服,早晚各 1 次;西药组服用二甲双胍 500 mg,每日 2 次,连服 3 个月;联合组第 1 个月同时服用清热养阴方二甲双胍,之后单服清热养阴方 2 个月。治疗前后采用己糖激酶法测定血糖[空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(postprandial 2 h blood glucose, 2 h GLU)];化学发光法测胰岛素[空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后 2 h 胰岛素(postprandial 2 h insulin, 2 h INS)]、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E_2)、孕酮(progesterone, P)、泌乳素(prolactin, PRL)、睾酮(testosterone, T)。酶联免疫吸附法测定瘦素、脂联素(adiponectin, APN);计算稳态模型 IR 指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。治疗前后各称体重、测量身高 1 次,计算体重指数(body mass index, BMI)。统计各组患者 3 个月实际取得的基础体温(basal body temperature, BBT)双相总数,计算各组的双相率。比较治疗前后各组中医证候评分。**结果** 与本组治疗前比较,3 组治疗后 BMI、FINS、2 h INS、HOMA-IR、瘦素、LH、PRL、T 水平及中医证候评分明显下降,APN 水平上升($P < 0.05$),西药组及联合组 FPG、2 h FPG 明显下降($P < 0.05$),联合组 E_2 水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与中药组比较,联合组 BMI 治疗前后差值更多($P < 0.05$),西药组及联合组 FPG、2 h GLU、2 h INS、HOMA-IR、APN 治疗前后差值更多($P < 0.05$)。与西药组比较,中药组及联合组治疗前后 PRL、T 及中医证候评分差值更多,联合组 E_2 、LH 差值亦更多($P < 0.05$)。与联合组比较,西药组双相率明显降低($P < 0.05$)。**结论** 清热养阴方能改善 IR,作用弱于二甲双胍;亦可降低 PCOS 患者血清 LH、T、PRL、中医证候评分,作用优于二甲双胍,联合用药效果更好。

关键词 清热养阴方;多囊卵巢综合征;内分泌;胰岛素抵抗

Effect of Qingre Yangyin Recipe on Endocrine and Metabolism of Polycystic Ovary Syndrome Patients ZHANG Ting Department of Gynecology, First Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Qingre Yangyin Recipe (QRYR) on sex hormones and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. **Methods** Totally 90 PCOS patients were randomly assigned to the Chinese herbs group, the Western medicine group, the combined group, 30 in each group. Patients in the Chinese herbs group took QRYR, one dose per day in two portions, once in the morning and once in the evening. Patients in the Western medicine group took Metformin 500 mg, twice per day for 3 consecutive months. Patients in the combined group took QRYR and Metformin (the same as the former said two groups) in the 1st month, and took QRYR for the following two months. Fasting blood glucose (FPG) and postprandial 2 h blood glucose (2 h GLU) were determined using hexokinase method before and after treatment. Fasting insulin (FINS), postprandial 2 h insulin (2 h INS), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E_2), progesterone (P), prolactin (PRL), and testosterone (T) were detected using chemiluminescent method. Lep-

基金项目:浙江省中医药科研基金计划项目(No. 2015ZB056)

作者单位:浙江中医药大学附属第一医院妇科(浙江 310006)

作者简介:张 婷, Tel:13606521183, E-mail:982409509@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.10.1175

tin and adiponectin (APN) were determined using ELISA. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Body weight and height were measured once before treatment and once after treatment to calculate body mass index (BMI). The total two-phase basal body temperature (BBT) actually obtained within 3 months was statistically collected to calculate the two-phase BBT rate. Scores for Chinese medical syndromes were compared between the two groups before and after treatment. Results Compared with before treatment in the same group, BMI, FINS, 2 h INS, HOMA-IR, leptin, LH, PRL, T, and scores for Chinese medical syndromes obviously decreased, and APN levels increased ($P < 0.05$). FPG and 2 h FPG obviously decreased in the Western medicine group and the combined group ($P < 0.05$). E_2 levels obviously decreased in the combined group with statistical difference ($P < 0.05$). Compared with the Chinese herbs group, the difference of BMI between pre-treatment and post-treatment was more in the combined group ($P < 0.05$). The difference of FPG, 2 h GLU, 2 h INS, HOMA-IR, and APN between pre-treatment and post-treatment was more in the Chinese herbs group and the combined group ($P < 0.05$). Compared with the Western medicine group, the difference of PRL, T, and scores for Chinese medical syndromes was more in the Western medicine group and the combined group ($P < 0.05$); the difference of E_2 and LH was even more in the combined group ($P < 0.05$). Compared with the combined group, the biphasic rate was obviously lowered in the Western medicine group ($P < 0.05$). Conclusions QRYR could improve IR but with weaker power to that of Metformin. It also could decrease serum levels of LH, T, PRL, and scores for Chinese medical syndromes, with superior effect to that of Metformin. The effect in the combined group was better.

KEYWORDS Qingre Yangyin Recipe; polycystic ovary syndrome; endocrine; insulin resistance

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种生殖内分泌紊乱与代谢异常并存的异质性疾病。多于青春期前后发病, 发病率高达 6% ~ 10%^[1], 且发病后终身存在。临床表现多态性, 主要为月经失调 (多为闭经或月经稀发)、不孕、多毛、痤疮、肥胖等。目前已知 PCOS 的基本内分泌特征是高雄激素血症、高黄体生成素/卵泡刺激素 (luteinizing hormone, LH/follicle stimulating hormone, FSH) 比例、低雌二醇 (estradiol, E_2) 和高雌酮 (estrone, E_1)、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[2]。近 50% ~ 60% PCOS 患者存在 IR^[3]。IR 及其代偿性的高胰岛素血症引起高雄激素血症, 高雄激素是造成排卵障碍的最常见原因。目前临床常用治疗药物是二甲双胍, 可有效改善 IR, 降低血胰岛素、雄激素水平, 恢复或协助促排卵^[4]。但存在排卵率低^[5]、胃肠反应大、患者难以长期服用的缺点。对于各类复方中药治疗 PCOS 的研究发现中药促排卵的作用突出, 目前常用治法有补肾祛痰法、滋阴化痰法、温补肾阳法、活血化瘀法等, 但对于复方中药改善 IR 的作用及机制尚有待进一步研究。

清热养阴方系已故著名国家级名老中医裘笑梅在古方“加减一阴煎”上 (《景岳全书》) 加减而成, 有清热养阴、补肾利湿活血之效。方中主要药物组成为: 地骨皮、生地、麦冬、赤芍、丹参、茯苓、石菖蒲、泽泻、枸杞

子、菟丝子、仙灵脾、覆盆子。本研究以二甲双胍为对照, 进一步观察清热养阴方对 PCOS 内分泌和糖脂代谢的影响, 并探讨其作用途径。

资料与方法

1 诊断标准 (1) PCOS 参照 2003 年 5 月欧洲人类生殖与胚胎学会和美国生殖医学会 (ESHRE/ASRM) 鹿特丹会议推荐的诊断标准^[6]。(2) IR 标准: 采用稳态模型的 IR 指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)^[7,8] 评估 IR, $HOMA-IR \geq 1.66$ 为 IR^[9]。(3) 中医证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[10] 和 2002 年全国高等中医院校规划教材《中医妇科学》^[11] 中闭经的肾虚痰湿证辨证分型标准修订: ①肝肾阴虚证: 主症: 月经后期、量少或闭经, 手足心热, 面部痤疮, 腰膝酸软; 次症: 带下量少, 阴道干涩、经色暗或有血块, 头晕耳鸣目眩, 舌红苔少或薄白, 脉沉细或细涩。②痰湿阻滞证: 主症: 月经后期、量少, 甚则停闭, 形体肥胖; 次症: 胸腹痞满、口腻痰多, 神疲嗜睡, 头晕目眩, 面目虚浮或晄白, 舌淡胖, 有齿印, 苔白腻, 脉濡或滑。③典型舌脉: 舌质红, 舌体胖大, 苔薄黄或厚腻, 脉沉细或濡缓。同时具备①及②主症各 1 项, 次症各 2 项, 参照舌脉即可诊断。

2 纳入标准 符合诊断标准; 年龄 18 ~ 40 岁; 无内外科等严重原发性疾病; 患者自愿受试, 知情同意。

3 排除标准 近 3 个月内服用过激素类药物如避孕药、促排卵药、糖皮质激素者;对所用方药药物过敏者。

4 一般资料 90 例 2011 年 3 月—2012 年 9 月在浙江中医药大学附属第一医院门诊就诊的符合诊断标准的患者。采用随机数字表及随机数余数分组法分为中药组、二甲双胍组(西药组)、中药联合西药组(联合组),每组 30 例。3 组的年龄范围、平均年龄、病程范围、平均病程比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验通过浙江中医药大学附属第一医院伦理审查委员会审核。

表 1 各组一般资料比较

组别	例数	年龄范围(岁)	平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程范围(年)	平均病程(年, $\bar{x} \pm s$)
中药	30	19~38	25.6 ± 3.8	2~10	4.95 ± 3.68
西药	30	20~40	27.2 ± 3.9	3~11	5.32 ± 2.79
联合	30	18~37	26.8 ± 3.6	1~10	5.56 ± 2.63

5 给药方法 月经第 5 天起或黄体酮撤退性出血第 5 天起服药。中药组服用清热养阴方,组成为地骨皮 30 g 生地 12 g 麦冬 10 g 赤芍 15 g 丹参 15 g 茯苓 12 g 石菖蒲 10 g 泽泻 10 g 枸杞子 15 g 菟丝子 15 g 仙灵脾 15 g 覆盆子 15 g,每日 1 剂,由浙江中医药大学附属第一医院中药房煎药装袋,每袋 200 mL,分 2 次口服,早晚各 1 次,连服 3 个月。西药组服用二甲双胍(250 mg/粒,上海信谊药厂有限公司,批号:111008)500 mg,每日 2 次,连服 3 个月。联合组第 1 个月同时服用清热养阴方与二甲双胍,之后单服清热养阴方 2 个月。

6 观察指标及方法

6.1 体重指数(body mass index, BMI)、空腹

血糖(fasting blood glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(postprandial 2 h blood glucose, 2 h GLU)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后 2 h 胰岛素(postprandial 2 h insulin, 2 h INS)、瘦素、脂联素(adiponectin, APN)及 HOMA-IR 检测 治疗前后,两组患者月经来潮(或撤退性出血)第 3~5 天采集空腹静脉血 5 mL 及餐后 2 h 抽血 2 mL,己糖激酶法测定血糖、化学发光法测胰岛素、酶联免疫吸附法测定瘦素、APN;计算 HOMA-IR。治疗前后各称体重、测量身高 1 次,计算 BMI。

6.2 性激素检测 抽血时间及方法同 6.1,采用化学发光法检测 FSH、LH、E₂、孕酮(progesterone, P)、泌乳素(prolactin, PRL)、睾酮(testosterone, T)。

6.3 基础体温双相数检测 每天清晨醒后(不少于 6 h 睡眠),不做任何活动,取体温表放于舌下,测口腔温度 5 min,测定时间每天基本固定,前后误差不得超过 0.5 h。从月经周期第 1 天开始监测基础体温(basal body temperature, BBT),每月绘制基础体温曲线。按 WHO 标准判断曲线有无双相^[12]。统计各组患者 3 个月实际取得的双相总数,计算各组的双相率。即各组患者 3 个月实际取得的双相总数与理想双相总数(每组例数×3)的比值。

6.4 中医证候评分标准 参照文献[10,11]拟定中医证候评分标准表(表 2)。证候总评分等于各证候计分总和。

7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件分析计算,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组之间的计量样本用方差分析,自身前后比较用配对 t 检验;等级资料采用秩和检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 中医证候评分标准表

症状体征	3 分	2 分	1 分	0 分
月经周期	>90 天	40~90 天	36~40 天	28~35 天
腰膝酸软	持续出现	经常	偶有	无
头晕	持续出现	经常	偶有	无
耳鸣	持续出现	经常	偶有	无
面部痤疮	>20 个或脓疮	10~20 个	>10 个,直径 <2 mm	<10 个
手足心热	持续出现	经常	偶有	无
经血有血块色暗或紫	痛经血块多	常有痛经夹小血块	偶有痛经血色较暗	无
神疲乏力	持续出现	经常	偶有	无
胸闷泛恶	持续出现	经常	偶有	无
形体肥胖	BMI ≥ 28	BMI 26~28	BMI 25~26	BMI < 25
带下量少黏稠	极少	较少	少	无
尺脉沉细或濡缓	明显	不明显	轻缓	无
舌红苔白或舌淡胖有齿痕	重	中	轻	无

结 果

1 试验完成情况 西药组 2 例患者因胃肠反应大不能忍受要求停西药改中药治疗,西药组最终完成 28 例。

2 3 组 BMI、血糖、胰岛素、瘦素、APN 及 HOMA-IR 检测结果比较(表 3) 与本组治疗前比较,西药组及联合组治疗后 BMI、FPG、2 h FPG、FINS、2 h INS、HOMA-IR 及瘦素水平明显下降,APN 水平上升($P < 0.05$),中药组治疗后 BMI、FINS、2 h INS、HOMA-IR 及瘦素水平明显下降,APN 水平上升($P < 0.05$);与中药组差值比较,联合组 BMI 治疗前后差值更多($P < 0.05$),西药组及联合组 FPG、2 h GLU、2 h INS、HOMA-IR、APN 治疗前后差值更多,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

3 3 组治疗前后性激素水平比较(表 4) 与本组治疗前比较,3 组治疗后 LH、PRL、T 明显降低,联合组 E_2 水平也明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与西药组比较,中药组及联合组治疗前后 PRL、T 差值更多,联合组 E_2 、LH 差值亦更多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4 3 组 BBT 恢复双相周期数的比较(表 5) 各组间双相率比较,西药组 $<$ 中药组 $<$ 联合组,与西药组比较,联合组双相率明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5 3 组中医证候评分比较(表 6) 与本组治疗前比较,3 组治疗后中医证候评分明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与西药组比较,中药组及联合组治疗前后中医证候评分差值更多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 3 组 BMI、血糖、胰岛素、瘦素、APN 及 HOMA-IR 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BMI	FPG (mmol/L)	2 h GLU (mmol/L)	FINS (pmol/L)	2 h INS (pmol/L)	HOMA-IR	瘦素 (ng/mL)	APN (mg/L)
中药	30	治疗前	25.62 ± 3.01	5.27 ± 1.02	6.85 ± 0.78	23.9 ± 6.27	39.5 ± 18.3	3.48 ± 2.03	25.28 ± 1.21	2.52 ± 0.56
		治疗后	22.86 ± 1.38*	5.09 ± 0.38	6.62 ± 0.73	15.8 ± 2.81*	25.4 ± 9.7*	2.83 ± 1.52*	18.17 ± 1.35*	4.75 ± 3.81*
		差值	2.76 ± 0.85	0.18 ± 0.68	0.23 ± 0.66	8.1 ± 1.61	14.1 ± 5.9	0.65 ± 0.56	7.11 ± 0.89	2.23 ± 0.64
西药	28	治疗前	26.08 ± 2.95	5.36 ± 1.19	7.02 ± 0.69	26.2 ± 6.39	42.6 ± 20.1	3.81 ± 2.75	23.50 ± 1.46	2.28 ± 0.67
		治疗后	23.55 ± 1.49*	4.94 ± 0.57*	6.62 ± 0.54*	18.3 ± 2.46*	16.7 ± 8.2*	2.69 ± 1.16*	15.86 ± 1.49*	6.95 ± 2.15*
		差值	2.53 ± 0.98	0.42 ± 0.77 Δ	0.40 ± 0.59 Δ	7.9 ± 1.83	25.9 ± 5.2 Δ	1.12 ± 0.67 Δ	7.64 ± 0.75	4.67 ± 1.03 Δ
联合	30	治疗前	26.25 ± 3.23	5.38 ± 1.08	6.96 ± 0.74	25.5 ± 6.58	40.8 ± 19.8	3.63 ± 2.45	24.85 ± 1.34	2.36 ± 0.85
		治疗后	22.84 ± 1.68*	5.01 ± 0.63*	6.58 ± 0.86*	16.7 ± 2.60*	16.5 ± 8.9*	2.64 ± 0.86*	16.35 ± 1.67*	7.33 ± 1.86*
		差值	3.41 ± 0.76 Δ	0.37 ± 0.56 Δ	0.38 ± 0.80 Δ	8.8 ± 1.75	24.3 ± 4.8 Δ	0.99 ± 0.48 Δ	8.50 ± 0.97	4.97 ± 0.93 Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与中药组差值比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 3 组治疗前后性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FSH(mIU/mL)	LH(mIU/mL)	E_2 (pg/mL)	P(ng/mL)	PRL(ng/mL)	T(ng/mL)
中药	30	治疗前	5.28 ± 1.21	12.86 ± 5.43	48.56 ± 10.56	0.68 ± 0.16	18.85 ± 6.20	1.03 ± 0.35
		治疗后	5.18 ± 1.35	8.57 ± 2.81*	40.85 ± 11.27	0.58 ± 0.27	13.67 ± 5.25*	0.65 ± 0.12*
		差值	0.10 ± 0.55	4.29 ± 1.21	7.71 ± 3.32	0.10 ± 0.52	5.18 ± 1.13 Δ	0.38 ± 0.21 Δ
西药	28	治疗前	6.02 ± 1.54	13.25 ± 4.85	52.45 ± 8.97	0.59 ± 0.20	16.26 ± 5.19	0.98 ± 0.41
		治疗后	5.86 ± 1.49	8.95 ± 2.15*	45.62 ± 9.03	0.68 ± 0.11	11.85 ± 4.29*	0.73 ± 0.28*
		差值	0.16 ± 0.24	4.30 ± 2.20	6.83 ± 5.25	-0.09 ± 0.25	4.41 ± 0.96	0.25 ± 0.26
联合	30	治疗前	6.25 ± 1.78	13.58 ± 5.02	45.83 ± 8.22	0.62 ± 0.14	17.57 ± 5.36	0.95 ± 0.33
		治疗后	6.50 ± 1.67	7.73 ± 1.86*	35.71 ± 8.14*	0.48 ± 0.23	11.92 ± 5.07*	0.58 ± 0.16*
		差值	-0.25 ± 0.97	5.85 ± 1.63 Δ	10.12 ± 6.56 Δ	0.14 ± 0.22	5.65 ± 0.84 Δ	0.37 ± 0.18 Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与西药组差值比较, $\Delta P < 0.05$

表 5 3 组获得双相 BBT 周期数比较

组别	例数	3 个双相	2 个双相	1 个双相	单相	妊娠	双相率(%)
中药	30	4	11	12	3	1	46/90(51.11)
西药	28	3	8	13	4	1	38/84(45.24)
联合	30	5	15	8	2	3	53/90(58.89)*

注:与西药组比较,* $P < 0.05$

表 6 3 组中医证候评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	中医证候评分		
		治疗前评分	治疗后评分	差值
中药	30	18.62 ± 4.06	4.65 ± 1.52 [*]	13.97 ± 2.33 [△]
西药	28	19.05 ± 4.28	10.68 ± 2.64 [*]	8.37 ± 2.25
联合	30	18.98 ± 4.21	4.52 ± 1.80 [*]	14.46 ± 1.67 [△]

注:与本组治疗前比较,^{*}P<0.05;与西药组比较,[△]P<0.05

讨 论

PCOS 病因复杂,与遗传易感性、高雄激素分泌、促性腺激素及雌激素分泌异常、IR、肥胖、慢性炎症及卵泡闭锁调节机制异常有关^[13,14]。其中,IR 和随之而来的代偿性高胰岛素血症在 PCOS 发病中起着十分重要的作用^[15]。IR 是 PCOS 病理生理过程中的中心环节,同时也是引起糖脂代谢异常的原因。由于 IR,该病常发展为代谢综合征。近年来研究表明,PCOS 无论肥胖与否,都普遍存在 IR^[16]。IR 不仅出现在肥胖的 PCOS 患者中,正常体重的 PCOS 患者亦有 IR^[17,18]。肥胖是引起 IR、PCOS 的危险因素之一。PCOS 肥胖患者高胰岛素血症的发生率约 75%,非肥胖患者约 30%^[19]。因此减轻体重是改善 IR 的第一步。此外,由于瘦素和 APN 与 IR 的密切关系,瘦素和 APN 也成为衡量 IR 的重要指标。

PCOS 中医学可归属“闭经”、“不孕”范畴。近年来各医家对 PCOS 的证型研究较多,观点不同,无统一分型,但大体均从肝、脾、肾入手,认为肾虚痰湿是 PCOS 的基本证型。其中,夏桂成^[20]认为 PCOS 的主要病机在于肾阴癸水不足,卵子发育不能成熟,加之痰湿蕴阻,卵巢呈多囊样变化,故内分泌激素水平始终停留在经后期,治疗宜滋阴补肾,促进卵泡发育,同时气化痰湿,推动月经进入排卵期。许小凤等^[21]将 108 例研究对象分为肾阴虚组、肾阳虚组、肝郁组与对照组,发现 LH/FSH 值是区分 PCOS 患者肾阴虚、肾阳虚的关键。高云飞等^[22]将本病分为肾虚痰湿型、肝肾阴虚型、气郁痰湿型、肝火郁结型。刘丽清等^[23]认为 PCOS 的基本病机是以肝肾阴虚为本,痰湿郁火为标。肝肾阴虚,冲任气血涩少不通而致月经稀少,甚至闭经、不孕等症。阴虚日久必生虚火、郁火,虚火煎熬津液,炼液为痰,故患者又有口干、痤疮、肥胖等痰湿郁火的表现。随着中医学理论不断发展及摸索,多数学者认为 IR 不但与痰湿证有显著相关性,其高雄激素、高胰岛素血症更与阴虚内热、冲任有瘀相关^[24]。裘笑梅老中医在中医学理论对 PCOS 的认识基础上,结合多年临床经验总结,认为 PCOS 患者多为先天不

足,肝脾肾三脏功能失调所致。先天肾精不足,水不涵木,致肝阴不足;肝藏血,肾藏精,精血不足,冲任失养,经血不能按时满溢胞宫,故闭经或月经后期;肝肾之虚影响脾胃健运,脾运失健则水湿内阻,故肥胖;痰湿阻滞,气血不畅,痰湿血瘀郁结化热或肝肾阴虚生热,故痤疮;故肝肾阴虚、痰湿阻滞是 PCOS 合并 IR 的主要病机。其病性属虚实夹杂,故治以清热养阴,补肾利湿活血。古方“加减一阴煎”含生地、芍药、麦冬、知母、地骨皮、炙甘草,主要功效为“滋阴降火”,清热养阴方在其基础上加减,重用地骨皮为君药,配以补肾药,功效着重于“养阴生津,凉血降火”。主药地骨皮可以降低 2 型糖尿病肥胖大鼠的体重,调节大鼠糖脂代谢紊乱、保护肝脏,改善胰岛素敏感指数^[25]。生地、麦冬、枸杞子、菟丝子、仙灵脾、覆盆子为臣药,清热养阴,补肝滋肾。仙灵脾尚有补肾阳作用,正所谓“善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭”。茯苓、石菖蒲、泽泻、赤芍、丹参共为佐药,化痰利湿,活血化瘀。其中泽泻兼为使药,利水渗湿泄热。诸药相伍,而使肝肾精血得养,痰湿得化,气血通畅,冲任盈亏有时,从而达到调经种子、恢复排卵的目的。

有学者研究补肾化痰中药联合达英-35、二甲双胍可以降低 PCOS 患者 BMI、LH、2 h INS 水平,效果优于单一运用西药,提示补肾化痰中药可以调节 PCOS 患者的内分泌水平和改善 IR 情况^[26]。但未将中药的抗 IR 作用单独与西药进行比较。本研究中设立中药、西药、联合组,分别进行全面比较和评估。研究表明,清热养阴方和二甲双胍均能改善患者的 IR、改善性激素水平,降低 LH、T。对于改善机体的 IR,清热养阴方作用弱于二甲双胍;对于改善卵巢功能恢复排卵、改善中医证候,清热养阴方优于二甲双胍,联合应用效果更好。早卵泡期 E₂ 水平反映患者的卵巢储备功能,本研究结果中联合用药组能显著降低早卵泡期 E₂ 水平,推测其作用可能是由于合用二甲双胍增强了改善 IR 的作用,从而更有利于改善卵巢的局部环境、恢复排卵。由于大多数 IR 患者仍表现为正常血糖值,治疗前 3 组的 FPG、2 h GLU 也均在正常值范围,推测清热养阴中药在正常范围内降血糖作用较为温和,在改善 IR 方面弱于二甲双胍和联合用药组。但在降低 BMI 方面联合组显著优于中药组、西药组,说明中西药联合应用对于提高胰岛素敏感性、改善 IR 更为有效。经治疗后各组血清瘦素水平均明显下降、APN 显著上升,进一步证明清热养阴方改善 IR 的作用。但其机制是通过降低瘦素、升高 APN 从而改善了 IR 还

是因为 IR 得到改善因而改变了这二者的血清浓度, 尚需分子机制的进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(3): 562-566.
- [2] 乐杰主编. 妇产科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 344.
- [3] Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome [J]. *Ann Rev Med*, 2004(52): 401-419.
- [4] 李春红. 二甲双胍在多囊卵巢综合征患者中的作用[J]. *中国热带医学*, 2007, 7(11): 2118-2119.
- [5] Ng EH, Wat NM, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rates, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(8): 1625-1631.
- [6] 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 [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19-25.
- [7] Dunalf A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis [J]. *Endocr Rev*, 2004(18): 774.
- [8] 林金芳. 多囊卵巢综合征病理生理及助孕策略[C]. 全国女性生殖内分泌及不育诊治进展学习班论文汇编, 2009: 61.
- [9] Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analyses of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(1): 38-43.
- [10] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239-243, 385-387.
- [11] 张卫珍主编. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 118.
- [12] 张惜阴主编. 实用妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1037.
- [13] Moran C, Huerta R, Conway-Myers BA, et al. Altered autophosphorylation of the insulin receptor in the ovary of a woman with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(3): 625-628.
- [14] Li ZX, Huang HF. Epigenetic abnormality: a possible mechanism underlying the fetal origin of polycystic ovary syndrome [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 70(3): 638-642.
- [15] van Hooff MH, Lambalk CB. Length of gestation and polycystic ovaries in adulthood [J]. *Lancet*, 1997, 350(9085): 1131-1135.
- [16] 初永丽. PCOS 与胰岛素抵抗研究进展 [J]. *国外医学·妇幼保健分册*, 2002, 13(4): 145-147.
- [17] Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millian JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrine Rev*, 2005, 26(2): 251-282.
- [18] Ibanez L, Valls C, Potau N, et al. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birth weight effect [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 55(5): 667-672.
- [19] 邱华娟, 刘惠芬, 纪燕琴. 多囊卵巢综合征的胰岛素抵抗特征及相关因素研究 [J]. *中外医疗*, 2010, 29(6): 1-3.
- [20] 夏桂成. 用动静观指导滋阴补肾调治多囊卵巢综合征 [J]. *江苏中医药*, 2006, 38(3): 12-13.
- [21] 许小凤, 刘迎. 多囊卵巢综合征基础性激素水平与中医辨证的相关性 [J]. *江苏中医药*, 2004, 36(11): 14-16.
- [22] 高云飞, 肖东红. 多囊卵巢综合征的辨证论治 [J]. *新中医*, 2001, 33(7): 59.
- [23] 刘丽清, 刘雁, 曹娟. 中医对多囊卵巢综合征的认识及证治体会 [J]. *中西医结合研究*, 2010, 2(1): 52-54.
- [24] Kasim-Karakas SE, Almaro RU, Gregory L, et al. Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2): 615-620.
- [25] 王东, 叶真, 倪海祥, 等. 地骨皮提取液对 2 型糖尿病肥胖大鼠糖脂代谢影响的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(1): 210-213.
- [26] 李海仙, 马文敏, 高修安, 等. 补肾化痰中药对多囊卵巢综合征内分泌环境的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(3): 554-555.

(收稿: 2014-11-05 修回: 2015-07-28)