

## · 临床论著 ·

补肾调肝方对非肥胖型多囊卵巢综合征  
患者糖脂代谢的影响孙 忻<sup>1</sup> 丁彩飞<sup>1</sup> 杨 欣<sup>1</sup> 展晓日<sup>2</sup>

**摘要** **目的** 观察补肾调肝方对非肥胖型多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)糖脂代谢的影响。**方法** 将 60 例肾虚肝郁型非肥胖型 PCOS(BMI <25)患者,随机分为治疗组和对照组,每组 30 例。治疗组采用补肾调肝方(毓麟珠合柴胡舒肝散)每日 1 剂,早晚分服;对照组选用二甲双胍片(1 000 mg/次),每日 2 次,早晚随餐口服;两组疗程均为 3 个月。观察治疗前后空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS),稳态胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)、TC、TG、体重指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist hip ratio, WHR)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、LH/FSH 以及游离睾酮(free testosterone, T)水平变化。**结果** 与本组治疗前比较,对照组 FPG、FINS、LH/FSH 及 BMI 下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),治疗组 FPG、TC、LH、LH/FSH、WHR 及 BMI 均下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与对照组比较,治疗组 WHR、BMI、FINS、LH 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 非肥胖型 PCOS 患者不以全身胰岛素抵抗为主要表现;补肾调肝方通过降低 LH、LH/FSH,改善糖脂代谢情况,从而对非肥胖型 PCOS 起到治疗作用。

**关键词** 补肾调肝方;非肥胖型多囊卵巢综合征;肾虚肝郁;体重指数;总胆固醇;糖脂代谢

Effects of Bushen Tiaogan Recipe on Glucolipid Metabolism in Non-obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome SUN Xin<sup>1</sup>, DING Cai-fei<sup>1</sup>, YANG Xin<sup>1</sup>, and ZHAN Xiao-ri<sup>2</sup> 1 Department of Reproductive Medicine, Zhejiang Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Hangzhou (310003); 2 Collage of Life and Environment Science, Hangzhou Normal University, Hangzhou (310036)

**ABSTRACT** **Objective** To observe the effects of Bushen Tiaogan Recipe (BTR) on glucolipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Totally 60 non-obese PCOS patients [body mass index (BMI) <25] with Shen deficiency Gan-qi stagnation syndrome were randomly assigned to the treatment group and the control group, 30 in each group. Patients in the treatment group took BTR (Yulinzhu Decoction and Chaihu Shugan Powder), one dose per day, taken once in the morning and once in the evening. Patients in the control group took Metformin Tablet (MT), 1 000 mg each time, twice per day, taken with meals once in the morning and once in the evening. The treatment course was 3 months for all. Fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), TC, TG, body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), LH/FSH, and free testosterone (T) were measured before and after treatment. **Results** Compared with before treatment in the same group, FPG, FINS, LH/FSH, and BMI decreased in the control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); FPG, TC, LH, LH/FSH, WHR, and BMI decreased in the treatment group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Statistical significance existed in WHR, BMI, FINS, and LH between the control group and the treatment group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Non-obese

基金项目:国家名老中医工作室科研项目;浙江省中医药管理局青年基金资助项目(No. 2010ZQ012);杭州市科学技术委员会重点专病专科项目(No. 20150733Q38);杭州市科技局课题资助项目(No. 20100733Q24)

作者单位:1.浙江省中西医结合医院生殖医学科(杭州 310003);2.杭州师范大学生命与环境科学学院(杭州 310036)

通讯作者:丁彩飞, Tel: 13588810881, E-mail: sunxin19792004@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170315. 034

PCOS patients weren't characterized by insulin resistance. BTR could improve glucolipid metabolism of non-obese PCOS patients by decreasing LH level and LH/FSH. In this way it played therapeutic roles for non-obese PCOS patients.

**KEYWORDS** Bushen Tiaogan Recipe; non-obese polycystic ovary syndrome; Shen deficiency Gan-qi stagnation; body mass index; total cholesterol; glucolipid metabolism

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种发病多因性、临床表现呈多态性的内分泌综合征,以雄激素过多和持续无排卵为临床主要特征,是导致生育期女性月经紊乱最常见的原因之一,占无排卵性不孕的 75%,其确切的发病机制仍不明确<sup>[1]</sup>。由于 PCOS 临床及生化表现呈多样性,有 30%~50% 的患者体重在正常范围<sup>[2]</sup>。由于 PCOS 症状的复杂性和多种疾病的相关性,目前更强调于综合治疗,而中医学的辨证论治和整体调理的特点,具有综合治疗的优势。

## 资料与方法

### 1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 非肥胖型 PCOS 采用中华医学会妇产科分会推荐的 2003 年鹿特丹标准<sup>[3]</sup>以及体重指数(body mass index, BMI)正常的标准:(1)稀发排卵或无排卵;(2)高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症;(3)卵巢多囊样改变:符合上述 3 项中任何 2 项者,即可诊断 PCOS;(4)BMI<25。

1.2 肾虚肝郁型辨证分型标准 参考 2002 年国家药监局颁布《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>,暂拟 PCOS 肾虚肝郁型辨证标准为:主症:月经错后或闭经,或阴道不规则流血,量时多时少,经行不畅,淋漓不尽,腰酸腿软,不孕,烦躁易怒或性情抑郁,面部痤疮;次症:头晕耳鸣,腰骶酸痛,性欲淡漠,畏寒肢冷,夜尿频多,精神抑郁,烦躁易怒,胸胁不舒,经前乳胀,嗝气叹息,肌肤甲错,经行不畅,腹痛有定处,口干不欲饮,经行有块。舌象:舌质红或淡红,苔薄白。脉象:脉沉细或弦,尺脉弱。具备以上主要症状及次要症状 2 项,参照舌、脉即可诊断。

2 纳入标准 (1)符合 PCOS 诊断标准及中医辨证分型标准;(2)近 3 个月内未服激素类药物及其他影响生殖内分泌的药物;(3)年龄 16~35 岁;(4)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)合并有其他内分泌疾患如甲状腺功能、肾上腺疾患及糖尿病;(2)合并有心脑血管、肝肾及造血系统的严重疾病者;(3)合并有输卵管不通、子宫内膜异位症患者;(4)精神病患者。

4 一般资料 60 例非肥胖型 PCOS 患者均来自浙江省中西医结合医院 2010 年 6 月—2014 年 2 月妇科门诊及生殖医学科门诊。采用单盲随机法分为对照组和治疗组,每组 30 例。治疗组年龄 16~32 岁,平均(25.4±3.6)岁;病程 2~10 年,平均(5.6±1.9)年。对照组年龄 22~35 岁,平均(26.4±3.5)岁;病程 0.5~8 年,平均(5.5±1.6)年。两组年龄、病程、各项内分泌水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。此研究经过本院伦理委员会审核通过。

5 治疗方法 治疗组用补肾调肝方(毓麟珠合柴胡疏肝散加减)。药物组成:菟丝子 30 g 柴胡 9 g 杜仲 20 g 香附 20 g 党参 20 g 白术 15 g 茯苓 20 g 当归 20 g 白芍 15 g 熟地 15 g 川芎 6 g 陈皮 6 g 枳壳 10 g 炙甘草 6 g,每日 1 剂,早晚分服,疗程 3 个月经周期。治疗期间,不服用其他治疗本病的药物。若治疗期间妊娠者则停止服药。对照组选用二甲双胍片(500 mg/片,中美上海施贵宝制药有限公司,批号:LT1101073EX2012.12)1 000 mg/次,每日 2 次,早晚随餐口服。连用 3 个月经周期。

### 6 观察指标及检测方法

6.1 TC、TG 含量 服药前及治疗后均晨起空腹抽静脉血测定。

6.2 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、稳态模型评估法胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)水平检测 服药前及治疗后均晨起空腹抽静脉血测定。

6.3 血清黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、游离睾酮(free testosterone, T)水平 服药前于月经或撤退性出血第 3 天空腹抽静脉血测定,治疗结束后于月经周期第 3 天空腹抽静脉血测定(如妊娠则疗后不测该项血激素水平)。

6.4 BMI 及腰臀比(waist-hip ratio, WHR)值 治疗前后空腹测量 BMI=体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>。身高、体重分别精确到 0.1 cm、0.1 kg。受试者测量体重时穿最轻便的衣服,不穿鞋。WHR 腰围测脐一周,臀围为股骨粗隆水平的径线,精确到 0.1 cm。

7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料采用  $t$  检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 病例完成情况 符合入选条件并进入本研究的患者共 60 例,治疗随访过程中对照组脱落 5 例,其中因药物不良反应自行停药 3 例(胃肠道反应),非药物因素拒绝继续用药 1 例,失访 1 例。治疗组在治疗随访过程中脱落 4 例,其中非药物因素拒绝继续用药 1 例,失访 3 例。最终完成观察治疗组 26 例,对照组 25 例。

2 两组患者 TC、TG 水平比较(表 1) 与本组治疗前比较,治疗组 TC 水平降低( $P < 0.05$ )。两组 TC、TG 组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 两组患者 TC、TG 水平比较 ( $\text{mmol/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | TC                | TG              |
|----|----|-----|-------------------|-----------------|
| 对照 | 25 | 治疗前 | $4.12 \pm 0.86$   | $1.30 \pm 0.59$ |
|    |    | 治疗后 | $3.94 \pm 0.94$   | $1.21 \pm 0.46$ |
| 治疗 | 26 | 治疗前 | $4.37 \pm 0.93$   | $1.38 \pm 0.66$ |
|    |    | 治疗后 | $3.78 \pm 0.98^*$ | $1.28 \pm 0.68$ |

注:与本组治疗前比较,  $*P < 0.05$

3 两组患者 FPG、FINS 及 HOMA-IR 比较(表 2) 与本组治疗前比较,两组 FPG 下降( $P < 0.05$ ),对照组 FINS 下降( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较,治疗组 FINS 降低明显( $P < 0.05$ )。两组 HOMA-IR 值比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

4 两组治疗前后 LH、FSH、LH/FSH 及 T 水平比较(表 3) 与本组治疗前比较,治疗组 LH 水平降低,且治疗组较对照组降低更明显( $P < 0.05$ )。两组 LH/FSH 值均降低( $P < 0.05$ )。其他指标组内及组间

比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

5 两组患者 WHR、BMI 值比较(表 4) 与本组治疗前比较,治疗组 WHR 下降( $P < 0.01$ ),两组 BMI 值均下降( $P < 0.01$ )。与对照组比较,治疗组 WHR、BMI 值差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 4 两组患者 WHR、BMI 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | WHR                       | BMI                        |
|----|----|-----|---------------------------|----------------------------|
| 对照 | 25 | 治疗前 | $0.84 \pm 0.03$           | $20.62 \pm 1.88$           |
|    |    | 治疗后 | $0.83 \pm 0.03$           | $20.32 \pm 1.86^*$         |
| 治疗 | 26 | 治疗前 | $0.88 \pm 0.04$           | $21.52 \pm 1.86$           |
|    |    | 治疗后 | $0.86 \pm 0.03^{*\Delta}$ | $21.10 \pm 1.73^{*\Delta}$ |

注:与本组治疗前比较,  $*P < 0.01$ ; 与对照组同期比较,  $\Delta P < 0.05$

## 讨 论

有研究表明,肥胖型 PCOS 患者糖负荷后血糖水平、胰岛素水平及胰岛素抵抗指数高于非肥胖型 PCOS,血清游离睾酮水平高于非肥胖组, LH 水平低于非肥胖组<sup>[5,6]</sup>。本研究数据也提示,非肥胖型 PCOS 以高 LH 为主要生殖内分泌表现, T 水平多在正常范围。对于非肥胖型 PCOS,现代医学并无特异的治疗,仍以达英-35 降雄激素治疗及二甲双胍、罗格列酮等增加胰岛素敏感性治疗,有生育要求的患者以来曲唑、克罗米芬等促排卵治疗为主<sup>[7,8]</sup>。Cagnacci A<sup>[9]</sup>等用炔雌醇/环丙孕酮治疗非肥胖型 PCOS,治疗后患者胰岛素敏感性增加。二甲双胍在增加胰岛素敏感性方面,有着确切的疗效。委内瑞拉的一项研究表明,即使在胰岛素敏感度正常的妇女中,胰岛素增敏剂也能增加其排卵率,并改善高雄激素血症<sup>[10]</sup>。本研究证明,非肥胖型 PCOS 患者虽然 BMI 正常,但是 WHR 两组均值均  $> 0.8$ ,呈男性脂肪分布趋势,提示存在腹型肥胖,这与一些学者的研究结果是一致的<sup>[11,12]</sup>。

表 2 两组患者 FPG、FINS 及 HOMA-IR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | FPG( $\text{mmol/L}$ ) | FINS( $\text{mIU/L}$ ) | HOMA-IR         |
|----|----|-----|------------------------|------------------------|-----------------|
| 对照 | 25 | 治疗前 | $4.80 \pm 0.57$        | $10.43 \pm 4.76$       | $2.30 \pm 1.24$ |
|    |    | 治疗后 | $4.56 \pm 0.62^*$      | $9.61 \pm 3.82^*$      | $2.19 \pm 0.97$ |
| 治疗 | 26 | 治疗前 | $4.82 \pm 0.56$        | $9.42 \pm 3.45$        | $2.02 \pm 0.78$ |
|    |    | 治疗后 | $4.52 \pm 0.41^*$      | $9.20 \pm 3.27^\Delta$ | $1.89 \pm 0.71$ |

注:与本组治疗前比较,  $*P < 0.05$ ; 与对照组同期比较,  $\Delta P < 0.05$

表 3 两组治疗前后 LH、FSH、LH/FSH 及 T 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | LH( $\text{mIU/L}$ )      | FSH( $\text{mIU/L}$ ) | LH/FSH            | T( $\text{ng/mL}$ ) |
|----|----|-----|---------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|
| 对照 | 25 | 治疗前 | $12.52 \pm 5.19$          | $5.67 \pm 1.56$       | $2.26 \pm 0.81$   | $0.43 \pm 0.17$     |
|    |    | 治疗后 | $9.73 \pm 4.19$           | $5.64 \pm 1.01$       | $1.79 \pm 0.69^*$ | $0.37 \pm 0.17$     |
| 治疗 | 26 | 治疗前 | $11.44 \pm 5.01$          | $5.05 \pm 1.12$       | $2.36 \pm 1.24$   | $0.55 \pm 0.32$     |
|    |    | 治疗后 | $7.66 \pm 4.01^{*\Delta}$ | $5.32 \pm 1.27$       | $1.46 \pm 0.76^*$ | $0.45 \pm 0.23$     |

注:与本组治疗前比较,  $*P < 0.05$ ; 与对照组同期比较,  $\Delta P < 0.05$

本研究治疗后两组 WHR 均较前减少,以治疗组疗效更优,提示补肾调肝方通过改善腹型肥胖从而改善非肥胖型 PCOS 患者的代谢情况。

中医学认为:肾主生殖,肾虚是本病发生的根本,是中医对本病的共识,而近年来,情志因素对本病的发生越来越受到重视。叶天士指出:“女子以肝为先天”。有研究认为,肾虚是多囊卵巢综合征情志致病之基础,情志不遂是 PCOS 重要的发病诱因之一<sup>[13]</sup>。肾虚肝郁,导致冲任失调,进一步引起痰湿、瘀血等病理产物的形成,同时痰湿、瘀血又促使肾一天癸一冲任调节功能紊乱,最后导致月经失调及糖脂代谢紊乱等情况交互出现。

补肾调肝方为经验方,主要由毓麟珠合柴胡疏肝散组成。君药:菟丝子补肾益精;柴胡,疏肝解郁。臣药,杜仲,温补肝肾;香附理气解郁。佐药,白芍,养血柔肝;八珍汤:益气养血。使药:陈皮,理气,调中,燥湿,化痰;枳壳疏肝和胃,理气解郁;甘草调和诸药。诸药合用,使肝肾充足,气血健旺,则冲任调和,经水以时而下。本方药可以降低非肥胖型 PCOS 患者 TC 含量,降低 BMI 和 WHR 值,改善腹型肥胖,对糖脂代谢有多方面的调节作用。若能将中医辨证论治配合二甲双胍口服,提高中药的个体化疗效,发挥其多靶点治疗的优势,降低二甲双胍的不良反应,对于 PCOS 的治疗,将更有实际意义。本研究存在样本量偏少,可能对统计结果会有一定的影响,进一步的研究还需扩大样本量,从治疗机理方面进一步深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, et al. The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms[J]. J Med Life, 2015, 8(2): 142-145.
- [2] González F. Nutrient-induced inflammation in polycystic ovary syndrome: Role in the development of metabolic aberration and ovarian dysfunction[J]. Semin Reprod Med, 2015, 33(4): 276-286.
- [3] 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.

- [4] 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: 253-258.
- [5] 殷冬梅, 阮祥燕, Alfred O Mueck. 非肥胖多囊卵巢综合征患者的代谢评估[J]. 中国医药导报, 2016, 13(30): 103-106.
- [6] 何冰, 万里凯, 谭卫红, 等. 不孕症非肥胖型与肥胖型多囊卵巢综合征肥胖指标对比研究[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(10): 781-784.
- [7] 石少权, 姜芳芳, 洪婷, 等. 二甲双胍治疗肥胖型和非肥胖型多囊卵巢综合征的疗效观察[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(5): 568-571.
- [8] 苑晓微, 张燕萍, 邓继红, 等. 二甲双胍用于改善非肥胖型多囊卵巢综合征患者糖、脂代谢的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2014, 22(4): 252-254.
- [9] Cagnacci A, Paoletti A M, Renzi A, et al. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(8): 3621-3625.
- [10] Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Luorno MJ, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity[J]. Fertil Steril, 2004, 82(4): 893-902.
- [11] Ganie MA, Marwaha RK, Dhingra A, et al. Observation of phenotypic variation among Indian women with polycystic ovary syndrome (PCOS) from Delhi and Srinagar[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(7): 566-570.
- [12] Techatraisak K, Wongmeerit K, Dangrat C, et al. Measures of body adiposity and visceral adiposity index as predictors of metabolic syndrome among Thai women with PCOS[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 32(4): 276-280.
- [13] 王燕, 刘莹. 情志不遂是多囊卵巢综合征发病的重要诱因之一——李光荣教授诊治多囊卵巢综合征临床经验[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11): 1812-1813.

(收稿:2016-02-25 修回:2017-02-08)

责任编辑:白霞

英文责编:张晶晶