

## · 临床论著 ·

## 俞氏清肝方治疗肝经湿热型多囊卵巢综合征随机对照研究

俞瑾 刘璐茜 翟东霞 张丹英 程雯 姚睿嫔 白玲玲 孙帅 俞超芹

**摘要 目的** 观察俞氏清肝方治疗肝经湿热型多囊卵巢综合征的临床疗效。**方法** 采用随机对照研究,将 175 例肝经湿热型多囊卵巢综合征患者根据随机数字表法分为治疗组(86 例)和对照组(89 例),分别给予俞氏清肝方和达英-35 药物治疗连续 3 个月并于治疗后随访 3 个月。统计各组患者的妊娠及排卵情况,观察并比较两组患者治疗前后 BMI、WHR 及临床症状(多毛、痤疮、黑棘皮症、月经不调、经前乳胀、心烦易怒、口干口苦、便秘、发油/脱发)的改善情况,检测治疗前后患者血清内分泌[促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)、睾酮(T)、游离睾酮(FT)、雌酮( $E_1$ )、雌二醇( $E_2$ )、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、催乳素(PRL)、性结合球蛋白(SHBG)、瘦素、空腹血糖(FBG)、胰岛素(INS)]水平并计算 INS 曲线下面积(IAUC)、INS 抵抗指数(HOMA-IR)及 INS 敏感指数(ISI)的变化情况,超声观察患者子宫卵巢的一般情况及基质血流情况。**结果** 治疗组治疗后患者的妊娠率为 12.16%(9/74),周期排卵率为 57.95%,临床总有效率为 75.68%(56/74),显著高于对照组的临床总有效率[50.98%(26/51), $P < 0.05$ ]。与本组治疗前比较,治疗后两组患者血清 LH、LH/FSH、T、FT、DHEAS、INS<sub>30 min</sub>、INS<sub>60 min</sub>、INS<sub>120 min</sub> 水平及 IAUC 明显降低( $P < 0.05$ ),痤疮以及月经不调、经前乳胀、心烦易怒、发油/脱发症状得到明显改善( $P < 0.05$ );治疗组子宫内膜厚度、子宫动脉最大流速及卵巢动脉流速明显增加,卵巢体积明显缩小( $P < 0.05$ )。与对照组比较,治疗后治疗组患者经前乳胀症状、口干口苦、大便秘结症状减轻( $P < 0.05$ ),FT 水平升高,SHBG 及 IAUC 水平降低( $P < 0.05$ )。**结论** 俞氏清肝方可明显改善肝经湿热型多囊卵巢综合征患者的临床症状及子宫卵巢内环境,调整患者紊乱的内分泌水平,可有效促进患者排卵,有利于妊娠。

**关键词** 俞氏清肝方;肝经湿热;多囊卵巢综合征

The Effects of Yushi Qinggan Recipe in Treating Polycystic Ovary Syndrome with Dampness-heat of Gan Channel: A Randomized Controlled Trial YU Jin, LIU Lu-qian, ZHAI Dong-xia, ZHANG Dan-ying, CHEN Wen, YAO Rui-pin, BAI Lin-lin, SUN Shuai, and YU Chao-qin Department of Gynaecology, Changhai Hospital Affiliated of The Second Military University, Shanghai (200433)

**ABSTRACT Objective** To observe the clinical curative effects of Yushi Qinggan Recipe (YQR) in treating of Polycystic ovary syndrome (PCOS) with dampness-heat of Gan channel. **Methods** A randomized controlled trial was conducted, 175 PCOS patients with dampness-heat of Gan channel were randomly assigned to the treatment group (86 cases) and control group (89 cases). Patients were administrated drugs by YQR or Diane35 respectively for 3 months and 3-month follow-up was performed after treatment. The cycle ovulation rate and pregnancy rate were caculated. The body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR) and the clinical symptoms including hirsutism, acne, acanthosis nigricans, irregular menoxenia, breast distention before menstruation, irritability, dry and bitter mouth, constipation and greasy hair/hair loss were observed. The endocrine indexes including luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T), free testosterone (FT), estrone ( $E_1$ ), estradiol ( $E_2$ ), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), prolactin (PRL), sex binding globulin (SHBG), leptin, fasting blood-glucose (FBG) and

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(No. 81603646)

作者单位:第二军医大学附属长海医院中医妇科(上海 200433)

通讯作者:俞超芹, Tel: 021-31161954, E-mail: chqy81@163.com

DOI: 10.7661/j. cjm. 20190127. 066

insulin, insulin area under curve (IAUC), insulin resistance index (HOMA-IR), insulin sensitivity index (ISI) were detected and compared between the two groups of patients before and after the treatments. The general condition of uterus and ovary and stromal blood flow were observed by ultrasound. Results The clinical pregnancy rate of the treatment group was 12.16% (9/74) and the periodic ovulation rate was 57.95%, and the clinical efficacy rate was 75.68% (56/74), which was significantly higher than that of the control group [50.98% (26/51),  $P < 0.05$ ]. Compared with the before treatment in same group, the level of endocrine indexes including LH, LH/FSH, T, FT, DHEAS and  $INS_{30\text{ min}}$ ,  $INS_{60\text{ min}}$ ,  $INS_{120\text{ min}}$ , IAUC of patients in two groups were obviously reduced ( $P < 0.05$ ). Also the symptoms of acne, irregular menoxenia, irritability, breast distention before menstruation, greasy hair/hair loss of patients were obviously improved ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, the endometrial thickness, blood flow of maximum uterine artery velocity and ovarian artery velocity were obviously increased and the volume of ovary was lessened in treatment group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the symptoms of breast distention before menstruation, dry and bitter mouth, constipation in treatment group were improved ( $P < 0.05$ ). And the level of FT increased, SHBG and IAUC decreased ( $P < 0.05$ ). Conclusions YQR could improve the clinical symptoms and uterine and ovary environment of PCOS patients with dampness-heat of Gan channel, adjust the endocrine level of the patients, could effectively promote ovulation and pregnancy of patients.

**KEYWORDS** Yushi Qinggan Recipe; dampness-heat of Gan channel; polycystic ovary syndrome

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性常见的一类以高雄激素血症和持续无排卵为主要特征的内分泌代谢紊乱性疾病,其临床表现多样如月经不调、无排卵性不孕、多毛、痤疮、黑棘皮症等,并可引起多种近远期并发症,如妊娠综合征(如自然流产、妊娠高血压等)、代谢综合征(如肥胖、糖尿病等)以及心血管疾病、肿瘤(如子宫内膜癌)等<sup>[1]</sup>。PCOS的发病率约占育龄期女性的6%~10%<sup>[2]</sup>,占不排卵女性的50%~75%<sup>[3]</sup>,但随着社会环境的改变,其发病率呈逐年上升趋势。PCOS尚无理想的治疗方案,目前多采用孕激素、口服避孕药治疗,但停药后复发率高,长期服药有一定的不良反应,因此积极研发有效的治疗药物,是妇科内分泌领域研究的方向。俞氏清肝方是治疗肝经湿热型PCOS的经验方。本课题采用前瞻性、随机、对照的方法对俞氏清肝方进行规范性临床研究,以进一步明确俞氏清肝方临床疗效,为其临床推广应用奠定基础。

## 资料与方法

**1 诊断标准** PCOS诊断标准参照ESHRE/ASRM标准<sup>[4]</sup>:(1)稀发排卵或无排卵;(2)临床或生化高雄激素血症;(3)超声提示卵巢多囊样改变;以上3项中符合2项,并排除其他因素引起的高雄激素血症(如库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生等)即可诊断。“肝经湿热”证型诊断标准参照《中医病症诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>:(1)形体壮实,毛发浓密,面部或背部痤疮;(2)心烦易怒、经前乳房胀痛;(3)口干口苦,大便秘结;(4)舌红苔

黄,脉弦或弦滑;以上4项中符合2项即可诊断。

**2 纳入标准** 本研究纳入病例需同时符合以下条件:(1)同时符合上述PCOS西医诊断标准及“肝经湿热”证型的中医诊断标准;(2)未行药物治疗或曾服用药物但已停药3个月以上者,未施行饮食及运动疗法者;(3)自愿参加本临床研究,并签署相关知情同意书。

**3 排除标准** 符合以下任一条即可排除:(1)合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,以及精神病等;(2)过敏体质、对本处方中的已知药物过敏或可引起不适反应者;(3)资料不全,或无法判断疗效等影响疗效或安全性评价等。

**4 剔除标准** 符合以下任一条即可剔除:(1)未按规定服用药物或者间断用药者;(2)使用其他可能干扰疗效评价的药物,以致无法正常评估者。

**5 脱落标准** 主要是指未如期完成临床方案的入组病例,包括:(1)自行退出者;(2)服药时间未滿3个月经周期,且未妊娠者;(3)研究者令其退出者,例如患者依从性差、出现不适合继续治疗症状等。

**6 一般资料** 本研究已通过第二军医大学附属长海医院伦理委员会审核(No. CHEC 2013-178)。本研究采用前瞻性、随机、对照的临床试验方法,使用NC-SS\_PASS\_11软件估算样本量,于2014年12月—2017年12月期间共收集就诊于上海长海医院中医妇科门诊的肝经湿热型PCOS患者175例,根据Excel软件产生的随机数字及受试者入组的先后顺序,分别编入治疗组86例,对照组89例,两组患者的平均年龄分别为(26.21±4.67)岁、(24.78±5.19)岁,平均病程

分别为(4.89 ± 5.02)年、(5.33 ± 5.74)年,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $t = 0.205$ ,  $t = 0.482$ ,  $P > 0.05$ )。

**7 治疗方法** 自月经周期(或黄体酮撤退出血)第4日开始,治疗组口服俞氏清肝方(由当归 24 g 白芍 24 g 郁金 12 g 玫瑰花 12 g 丹参 30 g 生山楂 30 g 川牛膝 15 g 枸杞子 15 g 桑葚 15 g 熟地黄 15 g 醋龟甲 6 g 黄芩 9 g 皂角刺 12 g 夏枯草 15 g 海藻 15 g 石菖蒲 15 g 组成)水煎剂,由第二军医大学附属长海医院中药房统一制备,每日1剂(煎煮取汁 300 mL),早晚2次分服,经期停药;对照组口服炔雌醇环丙孕酮片(达英-35,每片含醋酸环丙孕酮 2 mg 和炔雌醇 0.035 mg,德国先灵合资药业,批号:H20140240),2.035 mg/片,1片/日,连服21日为1个周期,停药7天后续服下1个周期;以上两组患者均连续治疗3个月,并于治疗后随访3个月。

## 8 观察指标及方法

**8.1 妊娠及排卵情况** 统计两组患者的妊娠率及周期排卵率。妊娠率(%) = 妊娠例数/总例数 × 100%;未妊娠患者连续随访3个月的基础体温,并计算患者的周期排卵率,周期排卵率(%) = 排卵周期数/(排卵周期数 + 未排卵周期数) × 100%。

**8.2 人体测量学指标及临床症状** 计算两组患者治疗前后BMI及WHR变化情况。 $BMI(kg/m^2) = \text{体重}(kg)/\text{身高}(m^2)$ ,  $WHR = \text{腰围}(cm)/\text{臀围}(cm)$ ;观察两组患者多毛(参考F-G评分标准<sup>[6]</sup>)、痤疮、黑棘皮症以及中医症状(包括月经不调、经前乳胀、心烦易怒、口干口苦、便秘、发油/脱发)分布构成比及治疗后的改善情况

**8.3 实验室相关检查** 分别获取两组患者治疗前后月经周期第3~5天静脉血,采用放射免疫法对其血清性激素[促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)、睾酮(testosterone, T)、游离睾酮(free testosterone, FT)、雌酮(estrone,  $E_1$ )、雌二醇(estradiol,  $E_2$ )、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone Sulfate, DHEAS)、催乳素(prolactin, PRL)、性结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)]及代谢相关指标[空腹血糖(FBG)、胰岛素(insulin, INS)释放试验、瘦素(leptin)]进行检测,根据公式计算INS曲线下面积[ $IAUC = 0.5 \times (INS_{0\min} + INS_{180\min}) + 0.75 \times INS_{60\min} + INS_{30\min} + INS_{120\min}$ ]、INS抵抗指数( $HOMA-IR = FBG \times FINS/22.5$ )及INS敏感指数[ $ISI = 1/(FPG \times FINS)$ ];分别

于治疗前后月经干净后第2~5天行多普勒超声检查,监测子宫、卵巢的一般情况(包括子宫体积、内膜厚度以及卵巢体积、卵泡个数)及基质血流情况[包括子宫动脉最大流速、子宫血流灌注指数(perfusion index, PI)、子宫动脉阻力指数(resistive index, RI)以及卵巢动脉流速、卵巢血流PI、卵巢动脉RI]。

**8.4 综合疗效判定及安全性评价** 综合疗效判定参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>(表1)。密切观察患者服药及随访期间有无不适症状,对俞氏清肝方和达英-35的安全性进行评价。

表1 综合疗效判定标准

| 项目 | 症状                                                                                   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 痊愈 | 月经恢复正常周期,各项临床症状、体征消失或基本消失,实验室检测指标恢复正常,中医证候疗效指数 > 90%,基础体温双相或妊娠                       |
| 显效 | 治疗后月经周期接近正常周期(42天以内),各项临床症状、体征明显改善,实验室检测指标一定程度恢复,90% > 中医证候疗效指数 ≥ 66.67%,基础体温至少有1次双相 |
| 有效 | 治疗后月经周期3个月内来潮1次以上,各项临床症状、体征及实验室检测指标一定程度恢复,66.67% > 中医证候疗效指数 ≥ 33.33                  |
| 无效 | 治疗后月经周期未见改变,各项临床症状、体征及实验室检测指标无明显变化                                                   |

**9 统计学方法** 本研究采用SPSS 21.0统计软件进行数据处理和分析,采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述。计数资料及等级资料采用 $\chi^2$ 检验;计量资料采用方差分析或非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

**1 试验完成情况(图1)** 本研究共纳入175例肝经湿热型PCOS患者,治疗及随访期间脱落14例

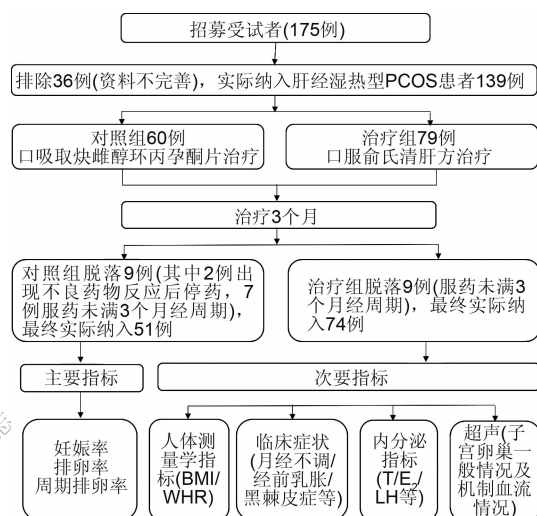


图1 受试者流程图



(服药时间未滿 3 个月經周期,且未妊娠者),排除 36 例(资料不完善),最终实际纳入 125 例,其中治疗组 74 例,对照组 51 例。

2 妊娠及排卵情况 治疗组在服药及随访期间有 9 例患者妊娠,妊娠率为 12.16%;对照组在随访期间有 4 例患者妊娠,妊娠率为 7.84%。治疗组的周期排卵率为 57.95%,显著高于对照组(46.10%, $P < 0.05$ )。

3 两组治疗前后 BMI、WHR 及临床症状情况比较(表 2~4) 治疗前两组患者除黑棘皮症及心烦易怒外余临床症状及相关人体测量学指标组间均差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与本组治疗前比较,治疗后两组患者痤疮、月經不调、心烦易怒、发油/脱发症状较治疗前均得到显著改善( $P < 0.05$ );与对照组比较,治疗后治疗组患者经前乳胀症状、口干口苦、大便秘结症状减轻( $P < 0.05$ )。

4 两组血清性激素及代谢相关指标比较(表 5~7) 治疗前两组患者除 SHBG 及  $INS_{30\ min}$  外余指标组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与治疗前比较,治疗后两组患者血清 LH、LH/FSH、T、DHEAS 及  $INS_{30\ min}$ 、 $INS_{120\ min}$  水平均显著降低( $P < 0.05$ );治疗

表 3 两组治疗前后多毛、痤疮、黑棘皮症比例比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 时间  | 多毛        | 痤疮         | 黑棘皮症               |
|----|----|-----|-----------|------------|--------------------|
| 治疗 | 74 | 治疗前 | 49(66.22) | 59(79.73)  | 28(37.84)          |
|    |    | 治疗后 | 44(59.46) | 46(62.16)* | 23(31.08)          |
| 对照 | 51 | 治疗前 | 31(60.78) | 41(80.39)  | 16(31.37) $\Delta$ |
|    |    | 治疗后 | 28(54.90) | 26(50.98)* | 12(23.53)          |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与治疗组同期比较, $\Delta P < 0.05$ ;表 4~8 同

后治疗组患者血清 FT、 $INS_{60\ min}$  水平及 IAUC 明显降低,对照组患者血清 SHBG 水平明显增加( $P < 0.05$ )。与对照组比较,治疗组治疗后 FT 水平升高,SHBG 及 IAUC 水平降低( $P < 0.05$ )。

5 两组子宫及卵巢一般情况及动脉血流比较(表 8) 治疗前,对照组子宫血流 PI 及动脉 RI 水平低于治疗组( $P < 0.05$ )。与治疗前比较,治疗后治疗组患者子宫内膜厚度、子宫动脉最大流速及卵巢动脉流速显著增加,卵巢体积明显缩小( $P < 0.05$ );余指标比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

6 综合疗效判定结果及安全性评价(表 9) 治疗组的总有效率为 75.68%,显著高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗过程中,对照组中有 2 例(3.92%)患者因严重不药反应退出试验(1 例患者服药后出现极度烦躁,复查 LH 为 0;1 例患者服药后出现恶心,复查肝功能 ALT 明显升高)。治疗组患者未见明显异常。

讨 论

中医学认为“女子以肝为先天”,肝血旺,则血海

表 2 两组治疗前后 BMI、WHR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | BMI              | WHR             |
|----|----|-----|------------------|-----------------|
| 治疗 | 74 | 治疗前 | 22.03 $\pm$ 3.92 | 0.83 $\pm$ 0.07 |
|    |    | 治疗后 | 21.49 $\pm$ 3.36 | 0.82 $\pm$ 0.07 |
| 对照 | 51 | 治疗前 | 21.17 $\pm$ 2.40 | 0.83 $\pm$ 0.07 |
|    |    | 治疗后 | 21.24 $\pm$ 2.40 | 0.84 $\pm$ 0.07 |

表 4 两组治疗前后各项临床症状改善情况 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 时间  | 月經不调       | 经前乳胀               | 心烦易怒               | 口干口苦                | 大便秘结                | 发油/脱发      |
|----|----|-----|------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------|
| 治疗 | 74 | 治疗前 | 68(91.89)  | 45(60.81)          | 52(70.27)          | 31(41.89)           | 24(32.43)           | 48(64.86)  |
|    |    | 治疗后 | 28(37.84)* | 29(39.19)*         | 26(35.14)*         | 20(27.03)           | 19(25.68)           | 35(47.30)* |
| 对照 | 51 | 治疗前 | 46(90.20)  | 33(64.71)          | 30(58.82) $\Delta$ | 26(50.98)           | 22(43.14)           | 39(76.47)  |
|    |    | 治疗后 | 18(35.29)* | 26(50.98) $\Delta$ | 19(37.25)*         | 21(41.18)* $\Delta$ | 30(58.82)* $\Delta$ | 29(56.86)* |

表 5 两组治疗前后血清性激素变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | LH(IU/L)               | FSH(IU/L)              | LH/FSH                         | T( $\mu$ g/L)    | FT(pmol/L)                  | DHEAS( $\mu$ g/dL) |
|----|----|-----|------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------------------|--------------------|
| 治疗 | 74 | 治疗前 | 9.87 $\pm$ 5.68        | 6.50 $\pm$ 1.84        | 1.94 $\pm$ 2.71                | 0.59 $\pm$ 0.28  | 315.72 $\pm$ 54.19          | 287.02 $\pm$ 92.7  |
|    |    | 治疗后 | 7.62 $\pm$ 5.31*       | 6.89 $\pm$ 1.26        | 1.08 $\pm$ 0.67*               | 0.51 $\pm$ 0.14* | 285.50 $\pm$ 35.81*         | 243.94 $\pm$ 73.2* |
| 对照 | 51 | 治疗前 | 10.05 $\pm$ 5.87       | 6.67 $\pm$ 1.68        | 1.54 $\pm$ 0.87                | 0.55 $\pm$ 0.21  | 295.50 $\pm$ 49.49          | 281.54 $\pm$ 127.7 |
|    |    | 治疗后 | 6.33 $\pm$ 3.44*       | 6.43 $\pm$ 1.79        | 0.98 $\pm$ 0.47*               | 0.45 $\pm$ 0.15* | 278.97 $\pm$ 38.69 $\Delta$ | 229.12 $\pm$ 95.2* |
| 组别 | 例数 | 时间  | E <sub>2</sub> (pg/mL) | E <sub>1</sub> (pg/mL) | E <sub>1</sub> /E <sub>2</sub> | PRL( $\mu$ g/L)  | SHBG(nmol/L)                | Leptin( $\mu$ g/L) |
| 治疗 | 74 | 治疗前 | 46.24 $\pm$ 27.50      | 54.93 $\pm$ 10.95      | 1.33 $\pm$ 0.93                | 11.96 $\pm$ 6.11 | 46.61 $\pm$ 6.35            | 6.20 $\pm$ 2.52    |
|    |    | 治疗后 | 41.72 $\pm$ 18.64      | 49.36 $\pm$ 10.62      | 1.28 $\pm$ 0.57                | 11.04 $\pm$ 4.98 | 48.35 $\pm$ 8.12            | 5.78 $\pm$ 1.58    |
| 对照 | 51 | 治疗前 | 43.68 $\pm$ 20.00      | 54.14 $\pm$ 10.61      | 1.35 $\pm$ 0.56                | 13.69 $\pm$ 7.66 | 42.69 $\pm$ 6.57 $\Delta$   | 7.41 $\pm$ 3.19    |
|    |    | 治疗后 | 42.63 $\pm$ 22.09      | 52.56 $\pm$ 10.70      | 1.31 $\pm$ 0.56                | 11.68 $\pm$ 8.21 | 50.59 $\pm$ 5.10* $\Delta$  | 6.31 $\pm$ 1.70    |

表 6 两组治疗前后 INS 比较 (μIU/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | INS <sub>0 min</sub> | INS <sub>30 min</sub>       | INS <sub>60 min</sub> | INS <sub>90 min</sub> | INS <sub>120 min</sub> | INS <sub>180 min</sub> |
|----|----|-----|----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 治疗 | 74 | 治疗前 | 10.90 ± 7.77         | 80.70 ± 52.36               | 87.94 ± 65.91         | 78.47 ± 62.99         | 69.49 ± 58.39          | 32.33 ± 42.41          |
|    |    | 治疗后 | 10.29 ± 5.35         | 53.69 ± 39.33 *             | 70.21 ± 45.14 *       | 62.27 ± 25.39         | 45.15 ± 25.42 *        | 20.54 ± 11.84          |
| 对照 | 51 | 治疗前 | 11.76 ± 13.10        | 103.14 ± 61.20 <sup>△</sup> | 92.78 ± 78.58         | 70.85 ± 42.43         | 62.05 ± 35.11          | 30.73 ± 30.34          |
|    |    | 治疗后 | 8.29 ± 4.59          | 64.03 ± 39.04 *             | 82.18 ± 47.12         | 51.17 ± 31.05         | 47.91 ± 38.00 *        | 20.21 ± 16.07          |

表 7 两组治疗前后 INS 释放试验结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | FBG<br>(mmol/L) | HOMA-IR     | IAUC                         | ISI           |
|----|----|-----|-----------------|-------------|------------------------------|---------------|
| 治疗 | 74 | 治疗前 | 5.01 ± 0.44     | 2.57 ± 2.16 | 236.90 ± 162.60              | 0.029 ± 0.023 |
|    |    | 治疗后 | 4.99 ± 0.45     | 2.32 ± 1.30 | 166.92 ± 88.38 *             | 0.029 ± 0.023 |
| 对照 | 51 | 治疗前 | 5.02 ± 0.55     | 2.22 ± 1.03 | 251.91 ± 132.76              | 0.025 ± 0.013 |
|    |    | 治疗后 | 4.85 ± 0.42     | 1.98 ± 1.47 | 178.97 ± 101.32 <sup>△</sup> | 0.041 ± 0.061 |

表 8 两组治疗前后子宫及卵巢的一般情况及动脉血流情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | 子宫体积<br>(mm <sup>3</sup> ) | 子宫内膜<br>(mm)  | 子宫动脉最大流速<br>(cm/s) | 子宫血流 PI                  | 子宫动脉 RI                  |
|----|----|-----|----------------------------|---------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| 治疗 | 74 | 治疗前 | 59.54 ± 23.12              | 0.48 ± 0.94   | 24.60 ± 9.75       | 2.55 ± 0.64              | 0.87 ± 0.26              |
|    |    | 治疗后 | 57.68 ± 19.90              | 0.57 ± 0.16 * | 26.47 ± 7.43 *     | 2.83 ± 0.76              | 0.90 ± 0.35              |
| 对照 | 51 | 治疗前 | 57.41 ± 20.44              | 0.49 ± 0.74   | 25.76 ± 5.87       | 2.08 ± 0.63 <sup>△</sup> | 0.75 ± 0.37 <sup>△</sup> |
|    |    | 治疗后 | 58.73 ± 19.91              | 0.53 ± 0.46   | 26.51 ± 6.87       | 2.58 ± 0.71              | 0.86 ± 0.16              |

| 组别 | 例数 | 时间  | 卵巢体积<br>(mm <sup>3</sup> ) | 卵泡<br>(个)   | 卵巢动脉流速<br>(cm/s) | 卵巢血流 PI     | 卵巢动脉 RI     | 面积/间质<br>(S/A) |
|----|----|-----|----------------------------|-------------|------------------|-------------|-------------|----------------|
| 治疗 | 74 | 治疗前 | 13.83 ± 7.77               | 9.27 ± 3.09 | 12.24 ± 6.04     | 1.14 ± 0.51 | 0.57 ± 0.10 | 2.56 ± 0.59    |
|    |    | 治疗后 | 10.51 ± 6.75 *             | 8.46 ± 2.96 | 15.25 ± 5.39 *   | 1.21 ± 0.52 | 0.58 ± 0.11 | 2.61 ± 0.56    |
| 对照 | 51 | 治疗前 | 14.30 ± 6.96               | 9.30 ± 0.42 | 12.11 ± 1.69     | 1.18 ± 0.22 | 0.58 ± 0.02 | 2.78 ± 0.12    |
|    |    | 治疗后 | 13.63 ± 7.26               | 8.76 ± 3.36 | 13.32 ± 5.48     | 1.31 ± 0.59 | 0.60 ± 0.11 | 2.63 ± 0.64    |

表 9 两组综合疗效判定结果比较

| 组别 | 例数 | 痊愈        | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效         |
|----|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| 治疗 | 74 | 12(16.22) | 16(21.62) | 28(37.84) | 18(24.32) | 56(75.68)   |
| 对照 | 51 | 7(13.73)  | 8(15.69)  | 11(21.57) | 25(49.02) | 26(50.98) * |

注:与治疗组比较, \**P* < 0.05

充,下注胞宫而为月经。肝气畅达,则血海蓄溢有时;若肝气郁结,则血为气滞,留而为瘀;肝郁犯脾,脾失健运,则湿从内生,久而郁热,致气血不和、冲任不调;若湿热蕴结胞中,胞宫血海不宁,可致月经周期紊乱、不孕;湿热波及两胁,气机受阻,可致经前乳房胀痛;湿热郁滞肌肤,肌肤气血不利,可致痤疮、多毛;湿热内扰,可致心烦易怒;湿热伤津,可致口干口苦、便秘等;故“肝经湿热”为 PCOS 的重要病理因素及症候特点之一。中医学还认为“肝肾同源”、“经水出诸肾”,肾藏精,主生殖,若先天肾气不足或后天肾气损伤,致精不化血,冲任血海匮乏,则可导致月经后期、闭经、不孕等<sup>[8]</sup>。湿热内蕴肝经,可致气血阴阳失调、冲任胞脉壅阻,日久则耗损肾气,肾气不足则经血化生无源。“脾为后天之本”,脾统血,主运化,若湿邪困脾,脾阳

不振则行水无力,停而成湿,聚而成痰,久而成瘀。故肝经湿热型 PCOS 为肝、脾、肾三脏同病,治疗当以养血柔肝、清利湿热、兼以补肾化痰祛瘀为主要原则。

俞氏清肝方是笔者根据中医学理论及多年的临床经验总结、筛选的治疗肝经湿热型 PCOS 的有效验方,临床反应良好、治疗效果满意。方中以当归、白芍为君,养肝血、抑肝阳,因肝体阴而用阳,性喜疏泄条达而恶抑郁;火邪内郁,则肝气不舒,若以大寒降泄之剂于肝胆,则恐肝气被遏,又虑折伤肝胆生发之机,因此二者配伍既可使肝血得充、肝阳得平,又可防苦寒化燥伤阴。方中郁金清心解郁、行气活血;玫瑰花清心凉血、行气解郁;二者共奏清心疏肝利胆之效。所谓肝经湿热,非清不除,清之当不效,又泻肝<sup>[9]</sup>,方中配伍黄芩清热燥湿、泻火解毒,可上清少阳、下泻肝胆之火,使

邪有路出;另外当归配以丹参、生山楂、川牛膝,养血活血,寓补于通;枸杞子、桑葚、熟地黄、醋龟甲补肾填精,滋养冲任,现代药理研究显示补肾药可调节下丘脑-垂体-卵巢轴之间的平衡,具有促性激素样作用,可提高卵泡的优势环境,对生殖功能具有一定的调节作用<sup>[6]</sup>。皂角刺、夏枯草配伍海藻、石菖蒲,燥湿化痰,清、散、利、化,湿气得除。总之,俞氏清肝方标本兼顾、补泻兼施,清利并行,驱邪不伤正,既可滋阴疏肝扶正、泻火利湿驱邪以治本,又可补肾活血化痰以治标,降中寓升,泻中有补,使肝体得补、肝气得疏、肝火得清、肝气畅达。

临床研究过程中发现,大部分患者因月经不调,或月事不来,或月经后期,或月经量少就诊,少数因不孕或其他因素就诊。这些患者或伴有经前乳胀、心烦易怒,或伴有口干口苦、大便秘结、或伴有发油、脱发等,察其舌苔脉象则均为舌红苔黄或黄腻、脉弦或弦滑,辨其证型则均为湿热郁于肝经之证。该证型 PCOS 患者体型多正常或偏瘦,少数伴有超重;多表现为面部或背部痤疮,体毛较重,以唇上“小胡须”多见,少数伴有颈部或腋下等皮肤褶皱处黑棘皮症;其性激素多紊乱,以高雄激素为主,部分伴有胰岛素抵抗;其子宫、卵巢内环境较差,多表现为子宫内膜偏薄,卵巢体积增大,卵泡个数增加,卵巢面积/间质比值增加,基质血供不足等。

俞氏清肝方药物干预后,肝经湿热证 PCOS 患者 BMI 及 WHR 均有下降趋势,多毛、黑棘皮症也有一定程度改善,但差异并不显著,考虑与治疗时间较短有一定相关性,患者体质需较长时间改变;而达英-35 药物干预后,患者 BMI 及 WHR 均有上升趋势,与文献研究一致<sup>[10]</sup>,而 PCOS 患者体质量的增加对于 PCOS 疾病的长期管理不利。另外,俞氏清肝方可明显减轻或治愈患者的痤疮、经前乳胀、心烦易怒、发油/脱发现状,调整其紊乱的月经周期,提高了患者的生活质量,与西药达英-35 相比较,优势显著。在实验室检查方面,除与西药达英-35 同样具有降低患者血清 LH、LH/FSH、T、DHEAS 及  $INS_{30\text{ min}}$ 、 $INS_{120\text{ min}}$  水平外,还可明显降低患者血清 FT、 $INS_{60\text{ min}}$  水平及 IAUC,具有更好的降低雄激素水平及减轻胰岛素抵抗作用;此外,还可明显增加患者子宫内膜厚度及子宫、卵巢基质血流,显著改善患者子宫、卵巢的内环境;从根本上调整机体状

态,从而达到“治病求本”的目的。综上所述,俞氏清肝方可通过调节患者紊乱的内分泌水平,改善患者的临床症状及子宫、卵巢内环境,进而促进患者排卵(其周期排卵率为 57.95%)及妊娠(妊娠率为 12.16%);其临床总有效率为 75.68%,显著高于达英-35 的临床总有效率(50.98%),且无药物不良反应、安全性较好,值得临床推广应用。

利益冲突:本研究不存在任何利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] Khan GH, Galazis N, Docheva N, et al. Overlap of proteomics biomarkers between women with pre-eclampsia and PCOS: a systematic review and biomarker database integration[J]. Hum Reprod, 2015, 30(1): 133-148.
- [2] Scaruffi E, Gambineri A, Cattaneo S, et al. Personality and psychiatric disorders on women affected by polycystic ovary syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5(12): 185.
- [3] 曹泽毅主编. 中华妇产科学(临床版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 502.
- [4] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 PCOS consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertile Steril, 2004, 81(1): 19-25.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 59-62.
- [6] 李美芝, 李蓉. 多囊卵巢综合征诊断的金标准[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(9): 657-658.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 240-241.
- [8] 平瑜佳, 董莉, 朱南孙. 补肾活血方治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征临床疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2012, 11(46): 53-55.
- [9] 秦竹, 郑美玲, 卜德艳. 基于清热利湿法治疗多囊卵巢综合征临床配伍规律研究[J]. 现代中医药, 2015, 35(5): 95-98.
- [10] 张晓金, 陈允钦, 归绥琪, 等. 天葵胶囊治疗多囊卵巢综合征 110 例临床观察[J]. 中医杂志, 2014, 21(55): 1835-1840.

(收稿: 2017-11-06 在线: 2019-03-04)

责任编辑: 汤 静