

· 临床论著 ·

加味苍附导痰方配合脐腹铺姜灸辅助治疗肾虚痰湿证
多囊卵巢综合征不孕症随机对照研究

何丹娟 黄晓桃 梁少荣

摘要 目的 评价加味苍附导痰方配合脐腹铺姜灸辅助西药治疗肾虚痰湿证多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症的有效性和安全性。方法 将 162 例均符合肾虚痰湿证 PCOS 不孕症纳入标准的患者,按照随机数字表法分 3 组:西药组、中西药组(西药+加味苍附导痰方组)、观察组(西药+加味苍附导痰方+脐腹铺姜灸组),每组 54 例。西药组采用达英-35 加二甲双胍治疗 3 个月后,来曲唑加二甲双胍促排卵 1~3 个月。中西药组在西药组治疗基础上服用加味苍附导痰方。观察组在中西药组治疗基础上配合脐腹铺姜灸。3 组治疗 4~6 个月,治疗结束后随访 6 个月。观察持续妊娠率;及中医证候评分;检测黄体生成素(LH)、LH/卵泡生成素(FSH)、睾酮(T)、游离睾酮指数(FAI)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);计算周期排卵率、妊娠率、临床妊娠率、有效率、治愈率及早期妊娠丢失率、不良反应发生率。结果 3 组持续妊娠率比较,观察组 [83.02% (44/53)] > 中西药组 [71.70% (38/53)] > 西药组 [50.00% (25/50)], 差异有统计学意义 ($\chi^2=13.380$, $P=0.001$)。与治疗前比较,3 组治疗后中医证候评分、LH、LH/FSH、T、FAI、FPG、FINS、HOMA-IR 均降低 ($P<0.05$)。治疗后 3 组中医证候评分、T、FAI、FINS、HOMA-IR 比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。3 组周期排卵率、妊娠率、临床妊娠率、治愈率比较,差异亦有统计学意义 (χ^2 值分别为 9.152、8.711、10.784、8.836, P 值分别为 0.010、0.013、0.005、0.012)。3 组有效率、早期妊娠丢失率、不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 加味苍附导痰方配合脐腹铺姜灸辅助西药治疗肾虚痰湿证 PCOS 不孕症安全有效,相较于单用西药或中西药联合,在提高持续妊娠率、周期排卵率、妊娠率、临床妊娠率和治愈率,缓解中医症状,降低雄激素,改善胰岛素抵抗疗效更优。

关键词 多囊卵巢综合征;不孕症;脐腹铺姜灸;苍附导痰方;持续妊娠率

Modified Cangfu Daotan Decoction and Ginger Moxibustion on Navel and Abdomen as Supplementary Therapy in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Induced Infertility Patients with Shen Deficiency Phlegm Dampness Syndrome: a Randomized Controlled Trial HE Dan-juan, HUANG Xiao-tao, and LIANG Shao-rong Department of Integrative Medicine, Maternal and Children's Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430070)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Modified Cangfu Daotan Decoction (MCDD) and ginger moxibustion on navel and abdomen (GMNA) as supplementary therapy combined with Western medicine in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) induced infertility patients with Shen deficiency phlegm dampness syndrome (SDPDS). **Methods** Totally 162 PCOS infertility patients with SDPDS were randomly assigned to three groups, Western medicine group (A), Chinese and Western medicine group (Western medicine+MCDD group, B), observation group (Western medicine+MCDD+GMNA, C), 54 cases in each group. Patients in group A received Diane-35 + metformin

基金项目:中国妇幼保健协会中西医结合妇幼保健专项研究基金重点项目(No.ZXY2020A02);湖北省卫生和计划生育委员会青年人才项目(No.WJ2018H0169)

作者单位:华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院中西医结合科(武汉 430070)

通讯作者:梁少荣, Tel: 027-87169062, E-mail: danjuanhe@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.202201225.121

for 3 months, and letrozole+metformin to induce ovulation for 1 to 3 months. Patients in group B took MCDD on the basis of group A. Those in group C received GMNA on the basis of group B. After treatment all patients were followed-up for 6 months. Main efficacy indicators such as continuous pregnancy rate, and secondary efficacy indicators such as TCM syndrome score, sex hormones [luteinizing hormone (LH), LH/ follicle stimulating hormone (FSH), total testosterone (T), free androgen index (FAI), fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)], cycle ovulation rate, pregnancy rate, clinical pregnancy rate, effective rate and cure rate; safety indicators such as early pregnancy loss rate and incidence of adverse reactions were observed. **Results** Continuous pregnancy rate: group C [83.02% (44/53)] > group B [71.70% (38/53)] > group A [50.00% (25/50)], with statistical significance ($\chi^2=13.380, P=0.001$). Compared with before treatment, TCM syndrome score, LH, LH/FSH, T, FAI, FPG, FINS and HOMA-IR in each group were significantly lowered after treatment ($P<0.05$). After treatment, there were statistical differences in TCM syndrome score, T, FAI, FINS, or HOMA-IR among the three groups ($P<0.05$). There were statistical differences in cycle ovulation rate, pregnancy rate, clinical pregnancy rate, the cure rate, among the three groups ($\chi^2=9.152, 8.711, 10.784, 8.836; P=0.010, 0.013, 0.005, 0.012$). Meanwhile, there was no statistically significant difference in effective rate, early pregnancy loss rate, or incidence of adverse reactions ($P>0.05$). **Conclusions** MCDD and GMNA as supplementary therapy combined with Western medicine was safe and effective in the treatment of PCOS infertility patients with SDPSS. Compared with Western medicine alone or the combination of Chinese and Western medicine, MCDD and GMNA combined with Western medicine improved the continuous pregnancy rate, cycle ovulation rate, pregnancy rate, clinical pregnancy rate and cure rate, alleviated traditional Chinese medicine symptoms, reduced androgen level, and improved insulin resistance more significantly.

KEYWORDS polycystic ovary syndrome; infertility; ginger moxibustion on navel and abdomen; Modified Cangfu Daotan Decoction; continuous pregnancy rate

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是以雄激素增多症、稀发排卵或无排卵、多囊性卵巢形态为基本特征的综合征, 是育龄期女性常见的生殖内分泌代谢性疾病, 是导致妇女不孕的常见原因之一。中国汉族育龄妇女 PCOS 患病率为 5.61% (894/15 924) [1]。不孕是 PCOS 常见的并发症, 大约有 75% 的患者伴有无排卵性不孕 [2]。2020 年《多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识》推荐多种治疗方法促进妊娠: 改善生活方式、促排卵治疗、辅助生育技术、流产预防、心理治疗等 [3]。共识认为中药、针灸、耳穴压豆等中医治疗可调经促排卵助孕, 是 PCOS 不孕症的有效补充治疗策略。肾虚痰湿证是 PCOS 不孕症最常见的中医辨证分型 [4, 5]。加味苍附导痰方为本科室治疗肾虚痰湿型 PCOS 不孕症经验方。脐腹铺姜灸是在肚脐和腹部上进行较大范围的隔药和生姜灸, 刺激脐腹部的经络和穴位组织, 达到温肾化痰、调和冲任、温通经络的目的。本研究根据肾虚痰湿证 PCOS 不孕症的病机特点, 在西药治疗的基础上, 将加味苍附导痰方配合脐腹铺姜灸用于本病的治疗, 评价其临床有效性及安全性。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 PCOS 诊断标准 参照 2018 年《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》[6]。月经稀发或闭经或不规则子宫出血是诊断的必须条件, 另外再符合下列 2 项中的 1 项: (1) 高雄激素临床表现或高雄激素血症; (2) 超声下表现为卵巢多囊样改变。必须排除其他原因引起高雄激素血症或高雄激素症状和排卵障碍的疾病。

1.2 不孕症的诊断标准 依据《妇产科学》[7], 夫妇无避孕性生活至少 12 个月而未孕。

1.3 肾虚痰湿证中医辨证分型标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》[8] 制定。主症: 月经稀发、后期、量少或闭经, 婚久不孕, 腰骶酸痛, 形体肥胖; 次症: 头晕眼花耳鸣, 性欲减退, 经行泄泻, 胸闷泛恶, 倦怠乏力, 肢体困重; 舌淡黯、胖嫩, 苔白腻, 脉缓滑无力、尺部沉弱。以上主症必备, 次症 1 项以上, 加舌、脉象即可诊断。

2 纳入标准 同时符合上述 PCOS 和不孕症的诊断标准以及肾虚痰湿证中医辨证分型标准; 年龄

20~39 岁女性；患者知情同意并签署知情同意书；无生殖系统器质性病变；经造影检查双侧输卵管通畅；男方精液检查正常；免疫不孕抗体均正常。

3 排除标准 合并其他内分泌疾病；合并生殖系统器质性病变，如子宫肌瘤、子宫腺肌病、卵巢肿瘤等；合并心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病；男性不育因素；精神病患者；过敏体质或对本研究药物过敏者。

4 样本量估算 本研究为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)，采用持续妊娠率为主要疗效指标，样本量估算方法为多组率的样本量计算，运用 PASS 15 软件实现。预计西药组持续妊娠率为 50%，中西药组持续妊娠率为 70%，观察组持续妊娠率为 85%^[9]。从整体差异性比较的角度，选择双侧检验，设 $\alpha=0.05$ ，3 组样本量比值 1:1:1， $\beta=0.1$ ，把握度 (检验效能) $1-\beta=90\%$ 。PASS 15 计算 $W=0.3082$ ，总样本量估算为 134 例，考虑 10%~20% 的样本丢失率，最后确定样本量为 162 例。

5 一般资料 829 例均为 2018 年 1 月—2020 年 12 月湖北省妇幼保健院中西医结合科门诊符合肾虚痰湿证 PCOS 不孕症诊断标准患者，其中 162 例符合纳入标准。采用随机数字表法分 3 组，用密闭不透光连续编码的信封，实施隐蔽分组：西药组、中西药组 (西药 + 加味苍附导痰方组)、观察组 (西药 + 加味苍附导痰方 + 脐腹铺姜灸组)，每组各 54 例。3 组患者年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、病程 (表 1) 及中医证候评分、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、LH/ 卵泡生成素 (follicle stimulating hormone, FSH)、睾酮 (total testosterone, T)、游离雄激素指数 (free androgen index, FAI)、空腹葡萄糖 (fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素 (fast insulin, FINS)、胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 比较 (表 3)，差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究已通过湖北省妇幼保健院医学伦理委员会审核 (No. 2021IECLW016)。

6 治疗方法 3 组均进行生活方式宣教及干预。饮食：坚持低热量饮食，优化饮食结构。运动：

每次 20~60 min，以有氧运动为主，每周累计进行至少 150 min 中等强度运动。行为干预：鼓励患者逐步改变不良的生活习惯 (熬夜、抽烟等) 和心理状态 (抑郁、焦虑等)^[10]。西药组：第 1 疗程为达英 -35 联合二甲双胍治疗 3 个月。炔雌醇环丙孕酮片 (达英 -35，每片含 2 mg 醋酸环丙孕酮和 0.035 mg 炔雌醇，Schering GmbH Und Co. Produktinos KG，生产批号：H20170209)：月经来潮第 5 天开始口服，每天 1 片，连续 21 天，治疗共 3 个月经周期。盐酸二甲双胍片 (格华止，0.85 g，中美上海施贵宝制药有限公司，生产批号：H20023370)：入组后即开始口服，1 天 2 次，1 次 1 片，早餐和晚餐时随餐服用，连续服用至确诊妊娠。第 2 疗程为来曲唑联合二甲双胍诱导排卵 1~3 个月经周期。于月经来潮第 5 天开始口服来曲唑片 (芙瑞，2.5 mg，江苏恒瑞医药，生产批号：H19991001)，每天 1 片，连服 5 天。月经第 10 天起采用经阴道彩色多普勒超声 (GE Voluson 730 型) 监测卵泡发育及排卵情况，当卵泡直径达到 18~20 mm 时予人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG，珠海丽珠集团，生产批号：H44020674) 10 000 IU 肌肉注射，指导注射后 12~48 h 同房。若妊娠，即停止前述药物治疗，进入孕检流程。中西药组：在予西药组相同治疗基础上，联合服用加味苍附导痰方。加味苍附导痰方组成：苍术 10 g 香附 10 g 半夏 10 g 茯苓 15 g 陈皮 10 g 胆南星 5 g 枳壳 6 g 甘草 6 g 生姜 6 g 神曲 10 g 皂角刺 10 g 菟丝子 15 g 仙灵脾 10 g 川芎 10 g。上述药物均为中药配方颗粒制剂，购自合肥华润三九医药有限公司，药材鉴定人：梅凌峰 (湖北省妇幼保健院主管药师)，1 剂分装 2 袋，每袋含颗粒量 7.65 g，相当于生药量 66.5 g，1 天 2 次，1 次 1 袋，温开水冲服，第 1 个疗程月经期停药，第 2 个疗程月经期和排卵后停药。观察组：在予中西药组相同的治疗基础上，配合脐腹铺姜灸。脐腹铺姜灸操作步骤：患者仰卧露腹，用 75% 酒精消毒脐腹部，将配置好的灸粉 (乳香 3 g 没药 3 g 沉香 1 g 肉桂 3 g 细辛 3 g 丹参 6 g，上述药物均购自合肥华润三九医药有限公司，药材鉴定人：梅凌峰，龟鹿药业

表 1 3 组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s / M (IQR)$)

项目	西药组 (54 例)	中西药组 (54 例)	观察组 (54 例)
平均年龄 (岁)	29.35 ± 6.81	30.73 ± 7.16	30.08 ± 5.72
BMI (kg/m^2)	26.13 ± 2.27	26.38 ± 2.85	25.99 ± 1.93
病程 (月)	21.75 (12.52, 30.86)	20.63 (13.26, 28.65)	19.28 (12.07, 27.91)

500 型高速多功能粉碎机打粉)置入脐中,以神阙穴为中心向四周拓开,均匀铺在脐周和腹部,覆盖中脘、下脘、气海、关元、中极、以及双侧天枢、大横等穴,将桑皮纸覆盖在药粉上,桑皮纸周边用纱布固定,把姜泥(新鲜生姜 3 000 g 洗净晾干切成小块,用粉碎机打成碎末后适当去汁制成)牢固的铺在桑皮纸上,边缘高中间略低,厚约 2 cm,总体在脐腹部呈大 U 型,在姜泥上满置艾柱(直径约 2 cm,高约 2 cm)点燃,连灸 3 壮。以脐腹部泛有红晕向四周扩散,温热感沿经络感传为佳。每次治疗 1 h,1 周 1 次,第 1 个疗程月经期暂停,第 2 个疗程月经期和排卵后暂停。

7 观察指标与检测方法

7.1 脱落情况。

7.2 排卵率、妊娠率 第 2 疗程及其后随访 6 个月,记录各组持续妊娠率、周期排卵率、妊娠率、临床妊娠率、早期妊娠丢失率。

7.2.1 排卵判断标准 参照《妇产科学》^[11]:基础体温双相。B 超检查见优势卵泡形成、成熟,直径≥18 mm,排卵后卵泡消失或直径缩小,陶氏腔内有积液。阴道脱落细胞学涂片呈周期性变化,可见角化高峰。排卵后血清孕酮达黄体期水平。多卵泡发育者>1 个卵泡排卵时按有排卵计。B 超由超声诊断科固定医生检查,血清孕酮由检验科固定医生检验,B 超及血清孕酮均达到排卵标准计为有排卵,控制检查者的主观因素来消除偏倚。周期排卵率(%)=(有排卵周期数/观察周期数)×100%。

7.2.2 妊娠判断标准 排卵后 14 天测血人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)>25 mIU/L 为生化妊娠,排卵后 35 天经 B 超发现宫腔内有妊娠囊及胎心搏动为临床妊娠。确认临床妊娠并持续妊娠达 13 周及以上为持续妊娠。妊娠丢失定义为整个妊娠周期的妊娠自然终止,包括生化妊娠、胚胎停止发育、自然流产、死胎。早期妊娠丢失定义为妊娠 13 周内的妊娠丢失^[12]。妊娠率(%)=(妊娠例数/总例数)×100%。临床妊娠率(%)=(临床妊娠例数/总例数)×100%。持续妊娠率(%)=(持续妊娠例数/总例数)×100%。早期妊娠丢失率(%)=(孕 13 周内妊娠丢失例数/妊娠例数)×100%。

7.3 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8],依照临床观察表详细记录治疗前后中医症状及评分。肾虚痰湿证 PCOS 不孕症依据其临床表现,从经期、经量经色、形体肥胖、腰膝酸软、面部痤疮、胸脘满闷、头晕耳鸣、大便情况、舌苔、脉象等 10 个方面进行中医症状的评价。每个

症状由轻到重评为 0~3 分,舌脉只记录不评分。

7.4 LH、LH/FSH、T、FAI、FPG、FINS、HOMA-IR 检测 第 1 疗程治疗前后,月经第 2~4 天,分别于禁食水 8 h 后的清晨,静脉采血送检:FSH、LH、T、性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)、FPG、FINS。采用全自动生化分析仪电子化学发光法检测,检测试剂盒由德国 Roche Diagnostics GmbH 公司生产,检测方法按试剂盒说明书操作。计算 LH/FSH、FAI、HOMA-IR。FAI=T(nmol/L)×100/SHBG(nmol/L)^[12]。HOMA-IR=FPG(mmol/L)×FINS(mIU/L)/22.5^[13]。

7.5 临床疗效 参照 2003 年鹿特丹会议标准拟定^[14]。痊愈:临床症状消失或基本消失,性激素水平恢复正常,持续 3 个月 B 超监测均有成熟卵泡及卵子排出,或治疗期间妊娠;有效:临床症状、体征明显改善或好转,性激素水平较前有改善,3 个月内至少 1 次 B 超监测有优势卵泡;无效:临床症状、体征无明显改善,性激素水平无改善,B 超监测 3 个月内均无优势卵泡。

7.6 治疗相关的不良反应 皮肤不良反应(水泡、皮疹、瘙痒、破溃等)、胃肠道反应、头痛/偏头痛、乳房痛、低血糖事件等。

8 统计学方法 应用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 [Median(inter-quartile range), M(IQR)], 正态分布数据组内治疗前后对照采用 *t* 检验,3 组间比较采用单因素方差分析,不满足正态分布的采用秩和检验。计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 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) 各组均有脱落病例,均为完全随机缺失(missing completely at random, MCAR),缺失率较低,根据临床试验统计学原理,试验真实性未严重影响,可忽视缺失值,只纳入数据完整的受试者进入统计分析^[15]。162 例患者,西药组脱落 4 例,2 例因工作派遣,2 例因家庭原因,完成 50 例。中西药组因工作派遣脱落 1 例,完成 53 例。观察组因家庭原因脱落 1 例,完成 53 例。采用符合方案集原则(per-protocol set, PPS)^[16],最终纳入分析有效病例 156 例,其中西药组 50 例,中西药组 53 例,观察组 53 例。

2 3 组持续妊娠率、周期排卵率、妊娠率、临床妊娠率、早期妊娠丢失率比较(表 2) 3 组持续妊娠率、周期排卵率、妊娠率、临床妊娠率比较,

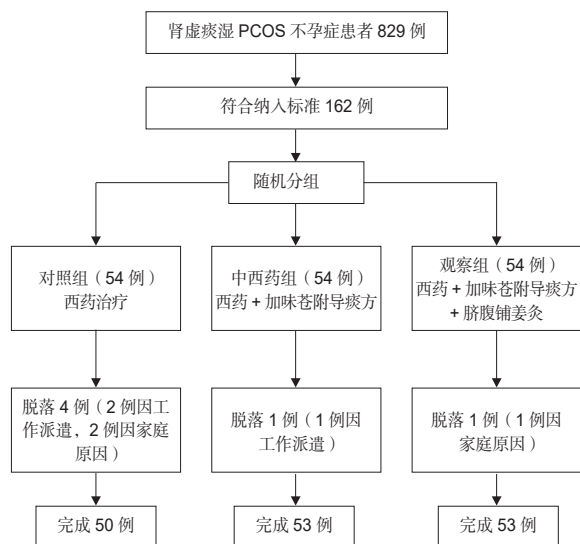


图 1 病例流程图

差异有统计学意义 (χ^2 值分别为 13.380、9.152、8.711、10.784, P 值分别为 0.001、0.010、0.013、0.005); 3 组早期妊娠丢失率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=2.893$, $P=0.235$)。

3 3 组中医证候评分、LH、LH/FSH、T、FAI、FPG、FINS 及 HOMA-IR 比较 (表 3) 第 1 疗程治疗后, 3 组中医证候评分、LH、LH/FSH、T、FAI、FPG、FINS、HOMA-IR 均低于治疗前 ($P<0.05$)。治疗后, 3 组中医证候评分、T、FAI、FINS、

HOMA-IR 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 3 组 FPG 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); LH、LH/FSH 观察、中西药组均低于西药组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 观察组与中西药组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

4 3 组临床疗效比较 西药组 50 例中, 治愈 32 例, 有效 42 例, 治愈率为 64.00%, 有效率为 84.00%。中西药组 53 例中, 治愈 41 例, 有效 48 例, 治愈率为 77.36%, 有效率为 90.57%。观察组 53 例中, 治愈 47 例, 有效 50 例, 治愈率为 88.68%, 有效率为 94.34%。3 组治愈率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.836$, $P=0.012$)。3 组有效率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.047$, $P=0.218$)。

5 不良反应发生率比较 3 组治疗过程中均未发生严重不良事件。脐腹铺姜灸后出现局部皮肤瘙痒、丘疹均在 1 周内消失; 胃肠道反应随着服药时间延长而消失; 头痛或偏头痛和乳房胀痛症状轻微, 可自行缓解; 低血糖发生时自行服用糖块后缓解。西药组 50 例中, 发生胃肠道反应 5 例, 发生头痛或偏头痛 3 例, 发生乳房胀痛 8 例, 发生低血糖反应 1 例, 不良反应总发生率为 34.00%。中西药组 53 例中, 发生胃肠道反应 8 例, 发生头痛或偏头痛 1 例, 发生乳房胀痛 2 例, 不良反应总发生率为 20.75%。观察组 53 例中, 发生局部皮肤瘙痒、丘疹 4 例, 发生胃

表 2 3 组周期排卵率、妊娠率、临床妊娠率、持续妊娠率及早期妊娠丢失率比较 [例 (%)]

组别	例数	观察周期数 (个)	持续妊娠率	周期排卵率	妊娠率	临床妊娠率	早期妊娠丢失率
西药	50	121	25 (50.00)	89 (73.55)	31 (62.00)	27 (54.00)	6 (12.00)
中西药	53	123	38 (71.70)	100 (81.30)	41 (77.36)	39 (73.58)	3 (5.67)
观察	53	117	44 (83.02)	104 (88.89)	46 (86.79)	44 (83.02)	2 (3.77)

表 3 3 组治疗前后中医证候评分、LH、LH/FSH、T、FAI、FPG、FINS 及 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	中医证候评分 (分)	LH (mIU/mL)	LH/FSH	T (ng/mL)
西药	54	治疗前	16.95 ± 5.83	14.35 ± 5.21	2.82 ± 0.85	0.69 ± 0.20
	50	治疗后	8.58 ± 2.93*	9.14 ± 3.07*	1.63 ± 0.52*	0.51 ± 0.15*
中西药	54	治疗前	15.87 ± 6.18	13.85 ± 4.27	2.97 ± 0.98	0.71 ± 0.19
	53	治疗后	6.43 ± 2.27* [△]	7.31 ± 2.52* [△]	1.31 ± 0.41* [△]	0.44 ± 0.13* [△]
观察	54	治疗前	16.38 ± 5.26	14.06 ± 4.82	2.94 ± 1.01	0.68 ± 0.17
	53	治疗后	4.93 ± 1.75* ^{△▲}	7.12 ± 2.28* [△]	1.27 ± 0.39* [△]	0.36 ± 0.11* ^{△▲}
组别	例数	时间	FAI	FPG (mmol/L)	FINS (mIU/L)	HOMA-IR
西药	54	治疗前	10.05 ± 3.78	5.26 ± 1.02	19.17 ± 7.68	4.83 ± 1.69
	50	治疗后	5.79 ± 2.01*	4.74 ± 0.91*	16.97 ± 6.65*	2.98 ± 1.09*
中西药	54	治疗前	9.84 ± 3.59	5.31 ± 1.09	18.34 ± 8.53	4.58 ± 1.57
	53	治疗后	4.94 ± 1.36* [△]	4.81 ± 0.97*	14.59 ± 5.28* [△]	2.47 ± 0.83* [△]
观察	54	治疗前	9.72 ± 3.62	5.17 ± 0.98	19.98 ± 9.02	4.76 ± 1.62
	53	治疗后	3.82 ± 1.07* ^{△▲}	4.62 ± 0.87*	11.82 ± 4.86* ^{△▲}	2.13 ± 0.56* ^{△▲}

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$; 与西药组治疗后比较, $\Delta P<0.05$; 与中西药组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

肠道反应 3 例, 发生乳房胀痛 2 例, 不良反应总发生率为 16.98%。3 组治疗相关不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=4.209$, $P=0.122$)。

讨 论

PCOS 对女性生育力造成多方面的影响: 受孕时间延长、胚胎发育不良、流产、妊娠糖尿病、先兆子痫、早产、死产、胚胎植入率降低、卵巢过度刺激综合征和异位妊娠的风险增加^[17]。目前 PCOS 不孕症临床常用疗法: 调节生活方式的同时, 达英-35 降雄联合二甲双胍改善胰岛素抵抗, 在此基础上, 应用来曲唑联合二甲双胍促排卵。由于本病的多态性、异质性、复杂性, 基本方法疗效有限。

中医学“调经种子”理论对于改善 PCOS 不孕症患者临床症状、提高妊娠率有着自身的优势和特色^[3]。PCOS 不孕症的中医病机主要是肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴失常, 临床证型以肾虚为主, 与痰湿瘀有关^[4]。《叶天士女科诊治秘方》中苍附导痰丸为痰湿证名方, 主治“形盛多痰, 气虚, 至数月而经始行; 形肥痰盛经闭”^[18]。赵帅等^[19]的研究表明, 苍附导痰方可能通过调节痰湿证 PCOS 患者细胞因子活性与生物合成、炎症应答与信号传导等基因表达, 改变卵巢颗粒细胞基因组表达谱, 从而改善患者临床症状和 HOMA-IR, 提高优质胚胎率。谢蓬蓬等^[20]的 Meta 分析表明, 对比单用化学药治疗 PCOS, 加味苍附导痰汤联合化学药可降低血清激素水平、BMI 及体征评分, 提高总有效率和排卵率。在苍附导痰方原方上加皂角刺、菟丝子、仙灵脾、川芎而成加味苍附导痰方, 方中菟丝子、仙灵脾温阳补肾调冲任, 二陈化痰燥湿、和胃健脾, 苍术燥湿健脾, 香附、枳壳理气行滞, 胆南星、皂角刺燥湿化痰散结, 神曲、生姜健脾和胃、温中化痰, 川芎辛散温通、行气活血。全方补肾化痰力强, 兼调冲行气活血, 具有涤荡痰湿之壅塞, 疏通冲任胞脉阻滞之能, 更贴合肾虚痰湿证 PCOS 不孕症的临床实践。

脐腹铺姜灸为本科室改良的特色中医外治疗法。治疗部位包括任脉穴、肾经穴、脾经穴、胃经穴等。“经脉所过, 主治所及”, 神阙穴通五脏六腑, 联络全身经络; 肾藏生殖之精, 位于下焦; 冲为血海, 任主胞胎, 同起于胞中; 脾胃为后天之本, 居中焦。在脐腹部施以艾灸、火灸、姜灸、药灸, 可温肾暖宫、健脾化湿、益气和血, 使冲脉盛、任脉通。铺姜灸治疗寒、湿、虚、痛证的临床疗效显著^[21, 22], 李影等^[23]的临床研究表明, 中药加长蛇灸治疗脾肾阳虚

型 PCOS 不孕具有很好的临床疗效, 可改善患者体质, 提升受孕率。李少波等^[24]认为, 灸法可以改善 PCOS 不孕症患者排卵功能, 促进卵泡成熟及优势卵泡的排出, 达到治疗 PCOS 排卵功能障碍性不孕症的目的。

高伟等^[25]的 Meta 分析认为达英-35 联合二甲双胍治疗 PCOS 不孕症疗效显著, 能降低雄激素, 改善胰岛素抵抗, 促进排卵, 提高妊娠率。2018 年以来国内外多个 PCOS 临床指南推荐改善妊娠结局的一线诱导排卵方案: 来曲唑联合二甲双胍^[3, 6, 11, 17]。Yu YP 等^[26]比较 PCOS 患者的 9 种诱导排卵方案: 二甲双胍+来曲唑提高排卵率、活产率, 降低流产率, 在改善生殖结局方面可能比其他疗法更有效。本研究此方案治疗肾虚痰湿型 PCOS 的持续妊娠率 50%, 排卵率 73.55%, 治愈率 64.00%。联合加味苍附导痰方, 持续妊娠率 71.7%, 排卵率 81.3%, 治愈率 77.36%, 均明显提高。同时配合脐腹铺姜灸, 可进一步增加持续妊娠率 83.02%, 排卵率 88.89%, 提高本病的治愈率 88.68%, 不增加早期妊娠丢失率和治疗相关不良反应发生率, 达到最优的临床疗效。

本研究结果提示, 加味苍附导痰方配合脐腹铺姜灸辅助西药治疗肾虚痰湿证 PCOS 不孕症安全有效, 相较于单用西药或中西药联合, 在提高持续妊娠率、周期排卵率、妊娠率、临床妊娠率和治愈率, 缓解中医症状, 降低雄激素, 改善胰岛素抵抗疗效更优, 不增加早期妊娠丢失率、治疗相关不良反应发生率, 为本病安全高效的治疗方法, 值得广泛的临床研究和推广。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Li R, Zhang QF, Yang DZ, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. Hum Reprod, 2013, 28 (9): 2562-2569.
- [2] Tannus S, Burke YZ, Kol S. Treatment strategies for the infertile polycystic ovary syndrome patient[J]. Women's Health, 2015, 11 (6): 901-912.
- [3] 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29 (7): 843-851.
- [4] 许甜甜, 卢敏, 董莉. 多囊卵巢综合征的中医证型研

- 究[J]. 中医学报, 2020, 35(1): 86-89.
- [5] 秦静波, 王济, 王琦. 多囊卵巢综合征中医体质类型及辨体论治思路[J]. 中医杂志, 2016, 57(18): 1553-1556.
- [6] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [7] 谢幸, 苟文丽主编. 妇产科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 369-370.
- [8] 黄娟, 陈姣, 武平, 等. 针灸治疗多囊卵巢综合征疗效评价指标概况[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(7): 221-225.
- [9] 尹燕, 张迎春, 张花, 等. 针药联合治疗来曲唑诱导排卵的多囊卵巢综合征不孕患者临床疗效观察[J]. 中国针灸, 2018, 38(1): 27-32.
- [10] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(1): 1-7.
- [11] 丰有吉, 沈铿主编. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 19-30.
- [12] 范蒙洁, 田婵, 常亮, 等. 体外受精-胚胎移植与自然妊娠后早期妊娠丢失的临床因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 755-760.
- [13] 王颖, 侯丽辉, 匡洪影, 等. 不同糖代谢状态多囊卵巢综合征患者胰岛素释放曲线的特征分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(12): 1015-1021.
- [14] 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]. Hum Reprod (Oxford, England), 2004, 19(1): 41-47.
- [15] 张抗, 李文元, 冯硕, 等. 临床试验中脱落、退出和失访病例的统计学处理和报告规范[J]. 中医杂志, 2016, 57(14): 1204-1207.
- [16] 魏晟, 曾宪涛主编. 临床流行病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 115-116.
- [17] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2018, 33(9): 1602-1618.
- [18] 清·叶天士. 叶天士女科诊治秘方[M]. 上海: 文益书局, 1913: 37.
- [19] 赵帅, 连方, 吴海萃. 苍附导痰颗粒对痰湿证多囊卵巢综合征患者卵巢颗粒细胞基因表达干预的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(2): 177-183.
- [20] 谢蓬蓬, 谢银子, 纪树亮, 等. 加减苍附导痰汤联合化学药对比单用化学药治疗多囊卵巢综合征疗效的Meta分析及试验序贯分析[J]. 中国药房, 2019, 30(5): 698-703.
- [21] 阮春鑫, 林树梁, 方莉萍, 等. 药物铺灸治疗肾虚型男性不育症疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(11): 1277-1280.
- [22] 胡秀武, 唐丽梅, 邓陈英, 等. 长蛇灸治疗寒湿型非特异性腰痛临床观察[J]. 中国针灸, 2020, 40(7): 713-716.
- [23] 李影, 潘志诚, 李雪玲. 中药加长蛇灸治疗脾肾阳虚型多囊卵巢综合征不孕临床观察[J]. 光明中医, 2020, 35(16): 2531-2533.
- [24] 李少波, 车一鸣, 田琪, 等. 灸法治疗多囊卵巢综合征不孕症进展[J]. 中医学报, 2020, 35(12): 2588-2591.
- [25] 高伟, 李淑真, 白洁, 等. 二甲双胍联合达英-35治疗多囊卵巢综合征不孕症的Meta分析[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2018, 20(5): 368-377.
- [26] Yu YP, Fang L, Zhang R, et al. Comparative effectiveness of 9 ovulation-induction therapies in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis[J]. Sci Reports, 2017, 7(1): 3812-3831.

(收稿: 2021-07-02 在线: 2022-02-24)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶