

龙鹿丸联合重组人促卵泡激素治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床研究

张 瑜¹, 王志红², 张海玲², 李元昆²

1. 郑州大学第二附属医院 生殖医学部, 河南 郑州 450003

2. 郑州大学第二附属医院 妇产科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨龙鹿丸联合重组人促卵泡激素治多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效。**方法** 选择2017年3月—2018年6月在郑州大学第二附属医院妇科门诊进行治疗的80例多囊卵巢综合征不孕症患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各40例。对照组患者在月经前7 d内皮下注射注射用重组人促卵泡激素, 75 U/次, 1次/d, 用药期间行超声监测, 适时调整剂量至卵泡成熟后, 给予人绒毛膜促性腺激素(hCG)1万单位诱发排卵, 指导患者同房。若有多卵泡发育, 则取消扳机和试孕。治疗组在对照组治疗基础上口服龙鹿丸, 1 g/次, 3次/d。两组均连续治疗3~6个周期。观察两组的临床疗效, 比较两组彩超指标、血清学指标、性激素水平的变化情况。比较两组排卵率和妊娠率。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是80.00%、97.50%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者子宫内膜厚度、优势卵泡数量均较治疗前显著增高, 而卵巢体积显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组子宫内膜厚度、优势卵泡数量显著高于对照组, 而卵巢体积显著小于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组血清游离脂肪酸(FFA)、干细胞生长因子(HGF)、血管内皮生长因子(VEGF)水平均较治疗前显著下降, 而性激素结合球蛋白(SHBG)、 β -促脂激素C末端31肽(β -EP)水平均显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组FFA、HGF、VEGF水平显著低于对照组, 而SHBG、 β -EP水平高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组孕酮(P)、雌二醇(E_2)、促卵泡激素(FSH)水平均较治疗前显著增高, 而睾酮(T)、黄体生成素(LH)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组P、 E_2 、FSH水平显著高于对照组, 而T、LH水平低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 对照组排卵率、妊娠率分别是37.5%、12.5%; 治疗组排卵率、妊娠率分别是62.5%、32.5%, 两组排卵率、妊娠率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 龙鹿丸联合重组人促卵泡激素治疗多囊卵巢综合征不孕症效果显著, 可有效改善机体性激素水平, 调节机体相关血清学指标水平, 促进排卵功能, 提高妊娠率, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 龙鹿丸; 注射用重组人促卵泡激素; 多囊卵巢综合征; 不孕症; 子宫内膜厚度; 优势卵泡数量; 卵巢体积; 孕酮; 雌二醇; 促卵泡激素; 睾酮; 黄体生成素

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)08-2420-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.037

Clinical study on Longlu Pills combined with recombinant human follitropin in treatment of polycystic ovary syndrome with infertility

ZHANG Yu¹, WANG Zhi-hong², ZHANG Hai-ling², LI Yuan-kun²

1. Department of Reproductive Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Longlu Pills combined with recombinant human follitropin in treatment of polycystic ovary syndrome with infertility. **Methods** Patients (80 cases) with polycystic ovary syndrome with infertility in department of gynaecology of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from March 2017 to June 2018 were randomly divided into treatment group (40 cases) and control group (40 cases). Patients in the control group were sc administered with Recombinant Human Follitropin for injection within 7 d before menstruation, 75 U/time, once daily. Ultrasonic monitoring was conducted during the medication, and the dosage was adjusted timely until the follicle was mature. Ten thousand units of human chorionic gonadotropin (hCG) were given to induce ovulation and guide patients to have sex. If multiple follicles develop, the trigger and pregnancy test were

收稿日期: 2019-03-20

作者简介: 张 瑜, 研究方向是妇产科生殖内分泌疾病的诊疗。E-mail: 270393346@qq.com

cancelled. Patients in the treatment group were *po* administered with Longlu Pills, 1 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 — 6 cycles. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of color doppler ultrasound indexes, serological indexes and sex hormone levels in two groups were compared. Ovulation rate and pregnancy rate were compared between the two groups. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.00% and 97.50%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, endometrial thickness, numbers of dominant follicles in two groups were significantly increased, but ovarian volume was significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, endometrial thickness, numbers of dominant follicles in the treatment group were higher than those in the control group, but ovarian volume was lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, FFA, HGF, and VEGF in two groups were significantly decreased, but SHBG and β -EP were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, FFA, HGF, and VEGF in the treatment group were lower than those in the control group, but SHBG and β -EP were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, P, E_2 , and FSH in two groups were significantly increased, but T and LH was significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, P, E_2 , and FSH in the treatment group were higher than those in the control group, but T and LH were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ovulation rate and pregnancy rate in the control group were 37.5% and 12.5%, respectively, and ovulation rate and pregnancy rate in the treatment group were 62.5% and 32.5%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Longlu Pills combined with recombinant human follitropin has remarkable effect in treatment of polycystic ovary syndrome with infertility, and can effectively improve sex hormones in the body, and can regulate serum indicators related to the body, and also can promote ovulation function, and improve the pregnancy rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Longlu Pills; Recombinant Human Follitropin for injection; polycystic ovary syndrome; infertility; endometrial thickness; numbers of dominant follicles; ovarian volume; P; E_2 ; FSH; T; LH;

多囊卵巢综合征是常见的一种内分泌紊乱性疾病, 临床主要以多毛、月经失调、痤疮、肥胖等为主要表现, 因机体内雄激素水平异常增高, 可导致排卵功能发生障碍, 致使不孕, 给患者及其家庭带来严重影响^[1]。重组人促卵泡激素是促性腺激素类药物, 因其高效的促排卵效果和优于常规促排卵药物的妊娠率而被大家所应用^[2]。龙鹿丸具有温肾壮阳、益气滋肾的功效^[3]。因此, 本研究对多囊卵巢综合征不孕症患者采用龙鹿丸联合重组人促卵泡激素治疗, 取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月—2018 年 6 月在郑州大学第二附属医院妇科门诊进行治疗的 80 例多囊卵巢综合征不孕症患者, 年龄 23~36 岁, 平均 (28.36 ± 1.25) 岁; 病程 1~9 年, 平均 (5.62 ± 0.47) 年。

纳入标准 均符合多囊卵巢综合征不孕症的诊断标准^[4], 符合《中药新药临床研究指导原则》^[5]与《中医妇科学》^[6]月经后期及不孕病中脾肾两虚兼肝郁证有关标准。

排除标准 (1) 正在接受其他方案治疗者; (2) 其他内分泌疾病; (3) 有精神疾病者; (4) 合并有

心、肝、肾等系统疾病者。

1.2 药物

注射用重组人促卵泡激素由长春金赛药业有限责任公司生产, 规格 5.5 μ g(75 U)/瓶, 产品批号 170205、180407; 龙鹿丸由山西康威制药有限责任公司生产, 规格 0.2 g/丸, 产品批号 170208、180403。

1.3 分组和治疗方法

根据随机对照原则将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。其中, 对照组患者年龄 23~35 岁, 平均 (28.14 ± 1.08) 岁; 病程 1~9 年, 平均 (5.47 ± 0.35) 年。治疗组年龄 23~36 岁, 平均 (28.53 ± 1.39) 岁; 病程 1~9 年, 平均 (5.75 ± 0.54) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者在月经前 7 d 内皮下注射注射用重组人促卵泡激素, 75 U/次, 1 次/d, 用药期间行超声监测, 适时调整剂量至卵泡成熟后, 给予人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 1 万单位诱发排卵, 指导患者同房。若有多卵泡发育, 则取消扳机和试孕。治疗组患者在对照组治疗基础上口服龙鹿丸, 1 g/次, 3 次/d。两组均连续治疗 3~6 个周期。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

痊愈：经治疗，患者的月经周期、排卵及性激素水平均恢复正常或妊娠；显效：经治疗，患者的月经周期、排卵及性激素水平基本恢复正常或者妊娠；有效：经治疗，患者的排卵、性激素水平较前明显改善，或月经周期恢复正常；无效：未达到上述标准。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 彩超指标 使用阴道彩超比较两组患者治疗前后子宫内膜厚度、卵巢体积、优势卵泡数量。

1.5.2 血清学指标 空腹抽取患者肘静脉血，注入已预先加入 EDTA 和抑肽酶的试管中，立即放置冰上，3 000 r/min 离心 15 min，分离出血清，置于 -70 °C 冰箱集中保存待检，避免反复冻融，采用 ELISA 法检测游离脂肪酸 (FFA)、性激素结合球蛋白 (SHBG)、干细胞生长因子 (HGF)、血管内皮生长因子 (VEGF)、 β -促脂激素 C 末端 31 肽 (β -EP) 水平，所有试剂均购于上海基免实业有限公司，所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.3 激素水平 在治疗前后 (月经周期第 21 天左右) 分别抽取患者外周血，离心提取血清，采用化学发光法测量雌二醇 (E_2)、促卵泡激素 (FSH)、孕酮 (P)、睾酮 (T) 和黄体生成素 (LH) 水平，所用试剂均购自美国贝克曼公司，所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.4 排卵率、妊娠率 排卵率从月经周期第 10 天开始，对卵泡形成和发育情况进行监测，超声提

示卵泡直径不足 1.5 cm 者进行隔日监测，卵泡直径不低于 1.6 cm 者进行每日监测，直至卵泡发育成熟，计算排卵率。同时计算妊娠率。

排卵率 = 成功出现成熟卵泡者 / 总例数

妊娠率 = 成功妊娠者 / 总例数

1.6 不良反应观察

对药物相关的头痛、腹痛、胃肠道不适、卵巢囊肿、卵巢扭转等不良反应进行统计分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件，两组子宫内膜厚度、卵巢体积、优势卵泡数量，血清 FFA、SHBG、HGF、VEGF 水平，性激素水平采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，选用 t 检验；总有效率、排卵率、妊娠率采用百分率表示，使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组痊愈 8 例，显效 13 例，有效 11 例，无效 8 例，总有效率是 80.00%；治疗组痊愈 12 例，显效 18 例，有效 9 例，总有效率是 97.50%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组子宫内膜厚度、卵巢体积、卵泡数量比较

治疗后，两组患者子宫内膜厚度、优势卵泡数量均较治疗前显著增高，而卵巢体积显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组子宫内膜厚度、优势卵泡数量显著高于对照组，而卵巢体积显著小于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	8	13	11	8	80.0
治疗	40	12	18	9	1	97.5*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组子宫内膜厚度、卵巢体积、卵泡数量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on endometrial thickness, ovarian volume and follicle number between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	子宫内膜厚度/mm		卵巢体积/cm ³		优势卵泡数量/个	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	4.38 ± 0.86	7.16 ± 0.81*	11.85 ± 0.56	8.35 ± 0.23*	0.15 ± 0.07	1.02 ± 0.13*
治疗	40	4.35 ± 0.72	8.64 ± 0.97* [▲]	11.83 ± 0.52	6.74 ± 0.12* [▲]	0.13 ± 0.08	1.85 ± 0.19* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 FFA、HGF、VEGF 水平均较治疗前显著下降, 而 SHBG、 β -EP 水平均显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 FFA、HGF、VEGF 水平显著低于对照组, 而 SHBG、 β -EP 水平高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组性激素水平比较

治疗后, 两组患者 P、E₂、FSH 水平均较治疗前显著增高, 而 T、LH 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 P、E₂、FSH 水平显著高于对照组, 而 T、LH 水平低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FFA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	SHBG/(nmol·L ⁻¹)	HGF/(ng·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	β -EP/(ng·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	908.89 $\pm$ 76.47	43.56 $\pm$ 8.38	567.63 $\pm$ 83.32	186.55 $\pm$ 13.49	51.66 $\pm$ 4.81
		治疗后	745.88 $\pm$ 38.24*	52.48 $\pm$ 9.35*	348.43 $\pm$ 28.53*	97.56 $\pm$ 9.85*	73.62 $\pm$ 6.17*
治疗	40	治疗前	908.86 $\pm$ 76.44	43.53 $\pm$ 8.36	567.61 $\pm$ 83.26	186.58 $\pm$ 13.47	51.68 $\pm$ 4.73
		治疗后	643.12 $\pm$ 37.13* [▲]	64.25 $\pm$ 9.74* [▲]	225.21 $\pm$ 26.38* [▲]	71.32 $\pm$ 9.32* [▲]	87.47 $\pm$ 6.23* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on sex hormone between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	P/(ng·mL ⁻¹)	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)	T/(nmol·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	1.15 $\pm$ 0.24	47.55 $\pm$ 3.47	4.57 $\pm$ 1.43	2.98 $\pm$ 0.32	13.73 $\pm$ 1.25
		治疗后	1.52 $\pm$ 0.28*	53.36 $\pm$ 4.18*	6.13 $\pm$ 1.52*	2.27 $\pm$ 0.19*	10.36 $\pm$ 1.23*
治疗	40	治疗前	1.12 $\pm$ 0.27	47.58 $\pm$ 3.43	4.53 $\pm$ 1.45	2.95 $\pm$ 0.35	13.62 $\pm$ 1.28
		治疗后	1.84 $\pm$ 0.32* [▲]	55.32 $\pm$ 4.24* [▲]	7.95 $\pm$ 1.57* [▲]	1.14 $\pm$ 0.12* [▲]	8.43 $\pm$ 1.17* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组排卵率、妊娠率比较

治疗后, 对照组患者排卵率、妊娠率分别是 37.5%、12.5%; 治疗组排卵率、妊娠率分别是 62.5%、32.5%, 两组排卵率、妊娠率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 不良反应比较

两组患者在治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表 5 两组排卵率、妊娠率比较

Table 5 Comparison on ovulation rate and pregnancy rate between two groups

组别	n/例	排卵情况		妊娠情况	
		n/例	排卵率/%	n/例	妊娠率/%
对照	40	15	37.5	5	12.5
治疗	40	25*	62.5*	13*	32.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

多囊卵巢综合征因其发病机制不明, 因而目前没有根治的方法。就目前的治疗来说, 是对症治疗, 改善症状。对于育龄期女性来说, 无外乎促排卵达到妊娠的目的。

现在越来越多的研究发现中西医结合用药治疗多囊卵巢综合征不孕症可以改善机体内环境, 增强促排卵药物的临床疗效。本研究所用的龙鹿丸是右归丸的加减方, 方中熟地黄、山茱萸、枸杞子滋阴补肾, 人参、茯苓、白术、山药补中健脾, 鹿茸、补骨脂温补肾阳, 牡丹皮活血化瘀, 在卵泡发育过程中通过补肾健脾、固摄冲任, 以养胎元。再联合西药重组人促卵泡激素, 改善了人体内环境, 促进卵泡发育, 增强治疗效果。

FFA 通过一系列途径对 G6P 的摄取进行抑制, 进而抑制胰岛功能, 诱发胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗则是多囊卵巢综合征不孕症发生的因素之一^[7]。

HGF 有着多种细胞生物活性,在机体内过度表达可扰乱正常的激素分泌,会使大量的雄激素生成^[8]。VEGF 是促进血管生成的重要因子,多囊卵巢综合征的发生、发展与之关系密切^[9]。 β -EP 可直接作用在下丘脑-垂体-卵巢轴,进而对生殖内分泌进行调节,并可促进卵细胞成熟^[10]。SHBG 是一种肝脏生成的球蛋白,其可同血液中 T、 E_2 等性激素相互结合并控制其活性,有利于机体雌雄性激素平衡的维持^[11]。本研究,经治疗,两组血清 FFA、HGF、VEGF 表达均下降,而 β -EP、SHBG 表达均显著增高,且以治疗组更为显著 ($P<0.05$)。说明多囊卵巢综合征不孕症采用龙鹿丸联合重组人促卵泡激素治疗可有效改善机体细胞因子水平。此外,经治疗,对照组有效率是 80.00%,显著低于治疗组(97.50%, $P<0.05$)。治疗后,两组患者子宫内膜厚度、优势卵泡数量均较治疗前显著增高,而卵巢体积显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);治疗后,治疗组子宫内膜厚度、优势卵泡数量显著高于对照组,而卵巢体积显著小于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,两组 P、 E_2 、FSH 水平均较治疗前显著增高,而 T、LH 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);治疗后,治疗组 P、 E_2 、FSH 水平显著高于对照组,而 T、LH 水平低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。经治疗,对照组排卵率、妊娠率分别为 37.5%、12.5%,显著低于治疗组 (62.5%、32.5%, $P<0.05$)。说明多囊卵巢综合征不孕症采用龙鹿丸联合重组人促卵泡激素治疗效果显著。

综上所述,龙鹿丸联合重组人促卵泡激素治疗

多囊卵巢综合征不孕症效果显著,可有效改善机体性激素水平,调节机体相关血清学指标水平,促进排卵功能,提高妊娠率,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李美芝. 妇科内分泌学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 202.
- [2] 刘金勇, 王 嫔, 张松英, 等. 低剂量重组人促卵泡刺激素(rFSH)递增方案诱导排卵的多中心前瞻性研究 [J]. 生殖与避孕, 2014, 34(1): 17-26.
- [3] 过晓强. 龙鹿丸治疗少、弱精子症不育的临床观察 [J]. 医学信息:中旬刊, 2010, 5(11): 3103-3104.
- [4] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 316-317.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 239-387.
- [6] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 77-332, 320-323.
- [7] Niu Z, Lin N, Gu R, *et al.* Associations between insulin resistance, free fatty acids, and oocyte quality in polycystic ovary syndrome during in vitro fertilization [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 2269-2276.
- [8] 李战飞, 贾莉婷, 李巍巍, 等. HGF uPA 在多囊卵巢综合征大鼠卵巢中的表达及意义 [J]. 医药论坛杂志, 2007, 6(24): 1-4.
- [9] 刘春喜, 姚 丽. 多囊卵巢综合征患者血清 HIF1 α 、VEGF 水平及胰岛素抵抗 [J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 6(4): 449-452.
- [10] 秦丽娟, 卫红霞, 郭述真. β -内啡肽与女性生殖内分泌 [J]. 山西医科大学学报, 2007, 8(4): 361-364.
- [11] 叶 青, 刘 艳, 欧阳凯, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 DHEA-S 与 SHBG 检测的临床意义 [J]. 热带医学杂志, 2014, 14(10): 1309-1311.