

# 暖宫孕子丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床研究

刘晶晶, 吴利萍, 杜宁宁

亳州市人民医院 生殖医学科, 安徽 亳州 236800

**摘要:** **目的** 探讨暖宫孕子丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1 月—2022 年 9 月在亳州市人民医院治疗的多囊卵巢综合征所致不孕患者 88 例, 采用随机数字表法分为对照组 (44 例) 和治疗组 (44 例)。对照组患者在月经的第 5 天口服炔雌醇环丙孕酮片, 1 片/d, 用药 21 d 为 1 个疗程, 后停止用药, 直至下次月经的第 5 天开始下一个疗程, 共治疗 3 个疗程。在对照组基础上, 治疗组患者口服暖宫孕子丸, 在月经的第 5 天开始服用, 8 丸/次, 3 次/d, 用药 12 d 为 1 个疗程, 后停止用药, 直至下次月经的第 5 天开始下一个疗程, 共治疗 3 个疗程。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者中医症候积分, 激素促黄体生成素 (LH)、睾酮 (T) 和 LH/促卵泡激素 (FSH) 水平, 及自然妊娠率和早期流产率。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 93.18%, 明显高于对照组的 77.27% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的腰酸腿软、畏寒肢冷评分明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组的降低幅度明显大于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 LH、T 和 FSH 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组的降低幅度大于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组自然妊娠率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 暖宫孕子丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征所致不孕有较好的临床疗效, 可改善患者的临床症状以及激素水平, 增加自然妊娠率。

**关键词:** 暖宫孕子丸; 炔雌醇环丙孕酮片; 多囊卵巢综合征; 不孕; 妊娠; 中医症候积分; 促黄体生成素

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)02-0447-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.031

## Clinical study on Nuangong Yunzi Pills combined with ethinylestradiol and cyproterone acetate in treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome

LIU Jingjing, WU Liping, DU Ningning

Department of Reproductive Medicine, the People's Hospital of Bozhou, Bozhou 236800, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of Nuangong Yunzi Pills combined with ethinylestradiol and cyproterone acetate in treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome. **Methods** A total of 88 infertility patients with polycystic ovary syndrome treated in Bozhou People's Hospital from January 2021 to September 2022 were selected and divided into control group (44 cases) and treatment group (44 cases) by random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets on the fifth day of menstruation, 1 tablet/d, 21 days of medicine as a course of treatment, and then stopped until the fifth day of the next menstruation to start the next course, the treatment was a total of 3 courses. Patients in the treatment group were *po* administered with Nuangong Yunzi Pills on the basis of the control group from the fifth day of menstruation, 8 pills/time, three times daily, 12 days of medicine as a course of treatment, and then stopped until the fifth day of the next menstruation to start the next course, the treatment was a total of 3 courses. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, the levels of hormone LH, T and LH/FSH, and natural pregnancy rate and early abortion rate in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 93.18%, which was significantly higher than that of the control group (77.27%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of lumbar sore legs and soft legs, fear of cold and cold limbs in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the decrease in the treatment group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of LH, T and FSH in two groups were significantly decreased, and the decrease in the treatment group was greater than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the natural pregnancy rate in the treatment group was significantly higher than that in

收稿日期: 2023-07-11

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目 (2022e07020003)

作者简介: 刘晶晶, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为生殖医学。E-mail: liujingjing0711@126.com

the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Nuangong Yunzi Pills combined with ethinylestradiol and cyproterone acetate has a good clinical effect in treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome, which can improve the clinical symptoms and hormone levels and increase the natural pregnancy rate.

**Key words:** Nuangong Yunzi Pills; Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets; polycystic ovary syndrome; infertility; gestation; traditional Chinese medicine syndrome scores; LH

多囊卵巢综合征的主要临床表现为月经异常、排卵障碍、多毛、高雄激素血症等,其发病机制较为复杂,与遗传、环境因素、胰岛素抵抗等密切相关<sup>[1-2]</sup>。多囊卵巢综合征引发的排卵障碍是导致患者久不受孕的关键原因。患者的排卵障碍主要表现为稀发排卵(每年超过 3 个月不排卵)或无排卵,长期不孕将对患者的身心产生巨大影响,且会严重影响家庭和睦,因此,探索有效的治疗方案具有重要的意义<sup>[3]</sup>。炔雌醇环丙孕酮片是临床治疗多囊卵巢综合征的常用药物,对多囊卵巢综合征患者伴随的高雄激素血症有较好的治疗效果,在纠正患者体内雄激素分泌过多情况后将利于排卵障碍的改善<sup>[4]</sup>。暖宫孕子丸是由熟地黄、杜仲、续断等组成的中成药,具有温经散寒、滋阴养血、行气止痛的功效,对不孕症有一定的辅助治疗效果<sup>[5]</sup>。鉴于此,本研究探讨了暖宫孕子丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征所致不孕的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2021 年 1 月—2022 年 9 月在亳州市人民医院接受治疗的多囊卵巢综合征所致不孕患者 88 例,年龄 24~37 岁,平均年龄( $31.25 \pm 4.32$ )岁,平均身体质量指数( $23.18 \pm 3.26$ ) kg/m<sup>2</sup>,平均病程( $2.83 \pm 1.02$ )年。本研究通过了亳州市人民医院伦理委员会的审批(批件号 L20200104)。

纳入标准:(1)依据相关标准诊断患有多囊卵巢综合征<sup>[6]</sup>,患者婚后性生活规律且未采取避孕措施,1 年或更久未受孕,存在不孕症;(2)合并高雄激素血症;(3)中医辨证为肾阳虚证,主要表现为腰酸腿软、畏寒肢冷、小便清长、舌淡苔白、脉沉迟或沉细;(4)有完整的随访记录;(5)患者对本研究内容知情同意,自愿参与本研究。

排除标准:(1)输卵管堵塞、生殖系统发育异常等因素导致的不孕;(2)丈夫存在生殖功能障碍;(3)合并感染性疾病、恶性肿瘤、精神疾病者;(4)存在其他内分泌疾病或生殖系统疾病;(5)对研究药物过敏者;(6)治疗依从性不高者。

### 1.2 药物

炔雌醇环丙孕酮片由 Bayer Weimar GmbH und Co. KG 生产,每片含醋酸环丙孕酮 2 mg,炔雌醇 0.035 mg,产品批号 KTOBPL7、KTO93J6、KTOBIC72;暖宫孕子丸由兰州佛慈制药股份有限公司生产,每 8 丸相当于总药材 3 g,产品批号 20G1、21G3、22A3。

### 1.3 分组及治疗方法

采用随机数字表法将 88 例患者分为对照组(44 例)和治疗组(44 例)。对照组年龄 24~36 岁,平均年龄( $30.87 \pm 4.43$ )岁,平均身体质量指数( $23.08 \pm 3.15$ ) kg/m<sup>2</sup>,平均病程( $2.89 \pm 1.06$ )年。治疗组年龄 26~37 岁,平均年龄( $31.63 \pm 4.18$ )岁,平均身体质量指数( $23.28 \pm 3.36$ ) kg/m<sup>2</sup>,平均病程( $2.77 \pm 1.04$ )年。两组患者的年龄、身体质量指数、病程等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

嘱咐所有患者在治疗期间合理饮食、戒烟酒、适当运动。对照组患者在月经的第 5 天口服炔雌醇环丙孕酮片,1 片/d,用药 21 d 为 1 个疗程,后停止用药,直至下次月经的第 5 天开始下一个疗程,共治疗 3 个疗程。在对照组基础上,治疗组患者口服暖宫孕子丸,暖宫孕子丸在月经的第 5 天开始服用,8 丸/次,3 次/d,用药 12 d 为 1 个疗程,后停止用药,直至下次月经的第 5 天开始下一个疗程,共治疗 3 个疗程。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[7]</sup>

治疗停药 6 个月内患者月经恢复正常,临床症状明显改善,正常排卵,胰岛素抵抗情况明显改善,或患者成功受孕记为治愈;治疗停药 6 个月内患者的月经异常及临床症状有所改善,间接性正常排卵,胰岛素抵抗情况有所改善,记为好转;未达到上述标准记为无效。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 中医证候积分<sup>[8]</sup>** 记录所有患者治疗前后的中医症状积分,主要包括腰酸腿软、畏寒肢冷 2 个方面。腰酸腿软评分:无症状(0 分);腰酸腿软,

难以久立，判为轻度（1 分）；持续性腰酸腿软，时而疼痛，但尚可日常活动，判为中度（2 分）；持续性腰酸腿软，经常疼痛，喜卧，判为重度（3 分）。畏寒肢冷评分：无症状（0 分）；手足发冷，判为轻度（1 分）；四肢发冷，判为中度（2 分）；全身发冷，欲加衣被，得温不解，判为重度（3 分）。

**1.5.2 激素指标** 在治疗前后的卵泡期抽取所有患者的空腹静脉血 3 mL，以 3 000 r/min 离心 10 min 后提取血清。采用在西门子医学诊断产品（上海）有限公司购买的激素测定试剂盒检测血清促黄体生成素（LH）、睾酮（T）、促卵泡激素（FSH）的水平，并计算 LH/FSH 值。

### 1.6 不良反应及随访

记录所有多囊卵巢综合征所致不孕患者出现的药物不良反应。所有患者在治疗完成后均通过门诊复查的方式进行至少 6 个月的随访，统计所有患者的自然妊娠率以及早期流产率。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 23.0 对数据进行分析。以率（%）的

形式表示总有效率、自然妊娠率等计数资料，采用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验；以  $\bar{x} \pm s$  的形式表示血清激素指标以及中医证候积分等计量资料，采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组患者总有效率为 93.18%，明显高于对照组的 77.27%，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

### 2.2 两组中医证候积分比较

治疗后，两组患者腰酸腿软评分、畏寒肢冷评分明显降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组降低幅度明显大于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

### 2.3 两组激素指标比较

治疗后，两组患者 LH、T、LH/FSH 水平均明显降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组的降低幅度明显大于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

治疗组不良反应总发生率为 9.09%，与对照组的 6.82% 比较差异无统计学意义，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 治愈/例 | 好转/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 44  | 22   | 12   | 10   | 77.27  |
| 治疗 | 44  | 30   | 11   | 3    | 93.18* |

与对照组比较：\* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 2 两组中医证候积分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 腰酸腿软评分          |                    | 畏寒肢冷评分          |                    |
|----|-----|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
|    |     | 治疗前             | 治疗后                | 治疗前             | 治疗后                |
| 对照 | 44  | 2.16 $\pm$ 0.42 | 1.45 $\pm$ 0.51*   | 2.25 $\pm$ 0.37 | 1.32 $\pm$ 0.41*   |
| 治疗 | 44  | 2.20 $\pm$ 0.35 | 0.89 $\pm$ 0.26**▲ | 2.18 $\pm$ 0.39 | 1.02 $\pm$ 0.28**▲ |

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 3 两组激素指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

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

| 组别 | n/例 | 观察时间 | LH/(U·L <sup>-1</sup> ) | T/(nmol·L <sup>-1</sup> ) | FSH/(U·L <sup>-1</sup> ) | LH/FSH             |
|----|-----|------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| 对照 | 44  | 治疗前  | 16.35 $\pm$ 3.24        | 2.94 $\pm$ 0.48           | 7.42 $\pm$ 2.04          | 2.20 $\pm$ 0.38    |
|    |     | 治疗后  | 11.37 $\pm$ 2.15*       | 1.87 $\pm$ 0.36*          | 7.15 $\pm$ 1.98          | 1.59 $\pm$ 0.26*   |
| 治疗 | 44  | 治疗前  | 16.43 $\pm$ 2.96        | 2.96 $\pm$ 0.52           | 7.51 $\pm$ 2.13          | 2.19 $\pm$ 0.41    |
|    |     | 治疗后  | 9.26 $\pm$ 2.03**▲      | 1.42 $\pm$ 0.27**▲        | 7.16 $\pm$ 1.87          | 1.29 $\pm$ 0.29**▲ |

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 恶心/例 | 腹痛/例 | 头痛/例 | 总发生率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 44  | 2    | 0    | 1    | 6.82   |
| 治疗 | 44  | 1    | 2    | 1    | 9.09   |

## 2.5 两组自然妊娠率和早期流产率比较

治疗完成后 6 个月内, 对照组和治疗组自然妊娠率分别为 40.91% (18/44)、63.64% (28/44), 治疗组的自然妊娠率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。对照组和治疗组的早期流产率分别为 16.67% (3/18)、10.71% (3/28), 治疗组的早期流产率低于对照组, 但差异无统计学意义。

## 3 讨论

多囊卵巢综合征对尚有生育需求的患者的主要影响是受孕困难, 无生育需求的患者也会因月经不调、多毛等症状影响正常生活, 此外多囊卵巢综合征还可导致糖脂代谢异常类疾病、高血压、代谢相关脂肪性肝病、心血管疾病的患病风险增大, 因此尽早干预、控制多囊卵巢综合征的进展具有重要临床意义<sup>[9]</sup>。据统计, 在我国育龄期妇女中多囊卵巢综合征的患病率为 5.6% 左右, 且随着近年来我国超重率和肥胖率的提升, 多囊卵巢综合征的患者数量可能会进一步增加, 由此可见多囊卵巢综合征已成为影响女性身心健康的重要疾病之一<sup>[10]</sup>。多囊卵巢综合征在中医领域属于“不孕”“月经不调”等范畴, 肾藏先天之精, 主生殖, 肾阳旺则经调宜孕, 肾阳虚证多囊卵巢综合征患者肾精不足、脾肾虚弱, 导致胞宫寒冷、气血充盈不足, 进而引发不孕, 治疗多以补肾、养血、温经散寒为主<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示, 治疗组总有效率为 93.18%, 明显高于对照组的 77.27%, 且治疗后, 两组患者的腰酸腿软、畏寒肢冷等评分明显降低, 且治疗组的降低幅度大于对照组, 这提示采用暖宫孕子丸联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征所致不孕患者可有效改善患者腰酸腿软、畏寒肢冷等临床症状, 具有较好的疗效。炔雌醇环丙孕酮片主要包含醋酸环丙孕酮和炔雌醇两种有效成分, 其中醋酸环丙孕酮可通过抗促性腺效应使得体内雄激素的水平降低, 而炔雌醇可促进性激素结合球蛋白的合成, 提高循环血液中的雄激素的清除率<sup>[12]</sup>。暖宫孕子丸以熟地黄、杜仲、续断、香附、艾叶、当归、川芎、阿胶、黄芩、白芍等药材为主要组分, 具有

温经散寒、滋阴养血、行气止痛的功效, 切中肾阳虚证多囊卵巢综合征的中医病机, 因此有较好的治疗效果<sup>[13]</sup>。

LH 对女性受孕、排卵、卵泡发育、生殖系统发育均有重要的作用, 其在多囊卵巢综合征患者体内通常异常高表达<sup>[14]</sup>。T 是人体最主要的雄激素, 在女性体内通常表达水平较低, 而多囊卵巢综合征患者卵巢和肾上腺皮质则会大量分泌 T, 导致高雄激素血症, 影响排卵和月经<sup>[15]</sup>。FSH 对卵泡的成熟有重要的作用, LH/FSH 是临床辅助诊断多囊卵巢综合征的常用参数, 且 LH/FSH 值较低利于多囊卵巢综合征患者受孕<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, 治疗后, 两组患者 LH、T、LH/FSH 水平均明显降低, 且治疗组的降低幅度大于对照组, 提示采用暖宫孕子丸联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征所致不孕患者可有效调节激素水平, 这可能是该治疗方案具有更好临床疗效的原因之一。两组患者在治疗的过程中仅有极少数病例出现了轻微的不良反应, 提示本研究采用的治疗方案均有较高的安全性。目前临床治疗多囊卵巢综合征所致不孕患者的主要目的便是增加受孕几率。本研究结果显示, 治疗组自然妊娠率为 63.64%, 高于对照组 40.91%, 提示采用暖宫孕子丸联合炔雌醇环丙孕酮片可有效提高多囊卵巢综合征所致不孕患者的受孕几率。排卵障碍是多囊卵巢综合征所致不孕患者受孕困难的主要因素之一, 相关研究分析了中药促排卵的用药规律<sup>[17]</sup>, 结果显示暖宫孕子丸方中的熟地黄、当归、续断、香附、白芍等均是促排卵的处方常用药材, 可见以这类药材为基础进行配伍进行促排卵已得到了较多中医学者的认同, 同时也侧面说明了这类药材在促排卵方面的有效性。

综上所述, 暖宫孕子丸联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征所致不孕有较好的临床疗效, 可改善患者的临床症状以及激素水平, 增加自然妊娠率, 且不良反应低。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Sadeghi H M, Adeli I, Calina D, *et al.* Polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 583.
- [2] Hoeger K M, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, challenges, and guiding treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(3): e1071-e1083.
- [3] Coll é J, Mawet M, Tebache L, *et al.* Polycystic ovarian syndrome and infertility: Overview and insights of the putative treatments [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(10): 869-874.
- [4] 刘硕, 杨华威, 陈一依, 等. 加味逍遥丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征所致月经不调的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(11): 2603-2607.
- [5] 郭军. 藏药暖宫孕子丸配合手术治疗输卵管阻塞不孕症临床观察 [J]. *中国民族医药杂志*, 2020, 26(10): 9-10.
- [6] 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.
- [7] 王蔚文, 湖南省医院协会. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 378.
- [8] 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: 385-388.
- [9] Guan C, Zahid S, Minhas A S, *et al.* Polycystic ovary syndrome: A “risk-enhancing” factor for cardiovascular disease [J]. *Fertil Steril*, 2022, 117(5): 924-935.
- [10] 杨珺兰, 王泽, 邹晓燕, 等. PCOS 肥胖脂代谢特点及相关基因研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(5): 377-379.
- [11] 沈文娟, 金宝, 李浦媛, 等. 中医药治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(4): 694-697.
- [12] 白璐铭, 尚德阳. 肾虚证病位证候要素探析 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(9): 199-202.
- [13] 孟玉红, 何健超, 周灵芝. 暖宫孕子丸治疗无排卵性不孕临床观察 [J]. *中医学报*, 2012, 27(9): 1194-1195.
- [14] 王芳, 李秀娟, 尹宝枝, 等. 多囊卵巢综合征不孕患者血清 HSP70、FSH、LH 水平及与脂代谢关系 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(7): 1617-1620.
- [15] 熊伟, 葛军, 况兆忠, 等. 多囊卵巢综合征患者血清黄体生成素 睾酮及抗苗勒管激素表达水平分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(11): 2022-2024.
- [16] 宋美杉, 连方. 基础 LH/FSH 比值对多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 妊娠结局的影响 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34(6): 774-776.
- [17] 郑慧颖, 曾琳, 曾娟娟, 等. 中药促排卵用药规律的回顾性研究 [J]. *福建中医药*, 2014, 45(4): 4-6.

[责任编辑 金玉洁]