

红花逍遥片联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的疗效观察

刘光虹

郑州人民医院 妇产科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨红花逍遥片联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征患者的临床效果。**方法** 收集2014年8月—2016年8月在郑州人民医院就诊的多囊卵巢综合征患者144例,随机分为对照组和治疗组,每组各72例。对照组患者口服炔雌醇环丙孕酮片,1片/次,连服21d,停用7d后开始下一疗程。治疗组患者在对照组的基础上口服红花逍遥片,3片/次,3次/d。两组患者均连续治疗3个月。评价治疗后两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组血糖指标、性激素水平以及排卵和妊娠情况。**结果** 治疗后,对照组总有效率为72.22%,显著低于治疗组的91.67%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者空腹胰岛素(FINS)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)较治疗前显著降低($P < 0.05$);且治疗组患者FINS和HOMA-IR较对照组患者更低($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清睾酮(TSTO)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)和LH/FSH较治疗前显著降低($P < 0.05$);且治疗组患者上述性激素水平降低程度明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后随访3个月发现,对照组患者的排卵率和妊娠率分别为66.67%、47.22%,均分别显著低于治疗组的86.11%、68.06%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 红花逍遥片联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征患者优势明显,能降低机体性激素水平,改善胰岛素抵抗、促进排卵、提高妊娠,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 红花逍遥片;炔雌醇环丙孕酮片;多囊卵巢综合征;空腹胰岛素;胰岛素抵抗指数;卵泡刺激素

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)07-1305-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.033

Clinical observation on Honghua Xiaoyao Tablets combined with ethinylestradiol and cyproterone in treatment of polycystic ovary syndrome

LIU Guang-hong

Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Honghua Xiaoyao Tablets combined with ethinylestradiol and cyproterone in treatment of polycystic ovary syndrome. **Methods** Patients (144 cases) with polycystic ovary syndrome in People's Hospital of Zhengzhou from August 2014 to August 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 72 cases. Patients in the control group were *po* administered with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets, 1 tablet/time, and they were treated for 21 d, then the next course of treatment began after withdrawal for 7 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Honghua Xiaoyao Tablets on the basis of control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, clinical efficacy was evaluated, and the blood glucose indexes, sex hormones levels, ovulation, and pregnancy in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 72.22%, which was significantly lower than 91.67% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FINS and HOMA-IR in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the FINS and HOMA-IR in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TSTO, FSH, LH, and LH/FSH levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the sex hormones levels in treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). Three month's follow-up after treatment, ovulation and pregnancy rate in the control group were 66.67% and 47.22%, which were significantly lower than 86.11% and 68.06% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Honghua Xiaoyao Tablets combined with ethinylestradiol and cyproterone has obvious advantages in treatment of polycystic ovary syndrome, can reduce sex hormone level, improve insulin resistance,

收稿日期: 2017-02-07

作者简介: 刘光虹(1974—), 硕士, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤方面诊断和治疗。Tel: 15237126369 E-mail: 15237126369@163.com

promote ovulation and improve the pregnancy, which has a certain clinical application value.

Key words: Honghua Xiaoyao Tablets; Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets; polycystic ovary syndrome; FINS; HOMA-IR; FSH

多囊卵巢综合征为育龄期妇女常见的内分泌及代谢紊乱疾病^[1]。该病发病原因较多且复杂,目前尚无明确病理机制,主要临床特征为血液中雄激素水平较高、糖代谢异常,胰岛素抵抗导致高胰岛素血症也是多囊卵巢综合征发生的主要原因^[2]。目前临床上主要采取改善胰岛素抵抗、降低体内雄激素水平的对症治疗。炔雌醇环丙孕酮片为复方口服避孕药,其中环丙孕酮为雄激素竞争性拮抗剂,通过抑制卵巢源性雄激素合成,抗促性腺作用来降低体内雄激素的水平,炔雌醇增加血浆中性激素结合球蛋白合成,降低游离的雄激素水平发挥协同环丙孕酮抗雄激素效应。中医将多囊卵巢综合征归为“月经失调”“闭经”“癥瘕”等范畴,认为肝、肾功能失调与该病密切相关,其主要病机为肝气郁结、瘀血内阻、脾虚痰湿^[3]。红花逍遥片是以逍遥散为基础添加红花和皂角刺而成,为妇科疾病常见用药之一,有疏肝、理气、解郁活血之功效^[4]。本研究采用红花逍遥片联合炔雌醇环丙孕酮治疗144例多囊卵巢综合征患者,取得较好临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年8月—2016年8月在郑州人民医院门诊和住院就诊并确诊的多囊卵巢综合征患者144例,所有患者均签署知情同意书,自愿接受治疗,其中年龄23~45岁,平均年龄(27.2±4.27)岁;病程0.5~7.2年,平均病程(3.1±0.4)年。

纳入标准:诊断标准参照2003年鹿特丹专家会议标准^[5]:(1)高雄激素症如月经失调、多毛等临床表现和(或)高雄激素血症如睾酮值高,黄体生成素(LH)/卵泡刺激素(FSH)>2;(2)无排卵及不孕;(3)影像学检查表现为多囊卵巢;(4)以上3条有2条符合者。

排除标准:(1)患者因其他疾病如伴有库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生等导致高雄激素血症者;(2)其他原因导致不孕、月经稀少和闭经;(3)3个月前服用其他口服避孕药者;(5)对试验药物过敏或其他原因有禁忌症者。

1.2 药物

红花逍遥片由江西普正制药有限公司生产,规

格0.39 g/片,产品批号140608、150613;炔雌醇环丙孕酮片由浙江仙琚制药股份有限公司生产,含醋酸环丙孕酮2 mg/片和炔雌醇0.035 mg/片,产品批号20140617、20150204。

1.3 分组及治疗方法

144例患者随机分为对照组和治疗组,每组各72例,其中对照组年龄23~45岁,平均年龄(27.40±4.30)岁;病程0.5~7.2年,平均病程(3.1±0.5)年。治疗组年龄22~43岁,平均年龄(26.90±4.26)岁;病程0.6~7.0年,平均病程(3.0±0.3)年。两组患者的年龄、病程等一般临床资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服炔雌醇环丙孕酮片,1片/次,连服21 d,停用7 d后开始下一疗程,维持服药时间固定。治疗组患者在对照组的基础上口服红花逍遥片,3片/次,3次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:患者临床症状全部消失,血清睾酮(TSTO)、FSH、LH恢复正常;有效:患者临床症状改善明显,上述血清激素下降明显;无效:患者临床症状无改善,血清性激素水平变化不明显或上升。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖相关参数的检测和计算 分别于给药前、停药后月经干净后的3 d内采集患者空腹静脉血,主要检查空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)。

胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG×FIN/22.5

1.5.2 血清激素水平检查 采用化学发光免疫分析法测定患者TSTO、FSH、LH,计算LH/FSH值。

1.5.3 排卵率和妊娠率的计算 治疗后随访3个月,观察两组患者的排卵情况和妊娠情况,超声监测胎心搏动确定为妊娠,监测卵泡发育情况及是否排卵,计算排卵率和妊娠率。

排卵率=排卵人数/总例数

妊娠率=妊娠人数/总例数

1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间发生中枢神经系统头痛、头晕、消化道恶心、呕吐、皮肤相关的皮疹、多形红斑等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用配对 t 检验, 计数资料采用例数或百分比表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 25 例, 有效 27 例, 无效 20 例, 总有效率为 72.22%; 治疗组显效 40 例, 有效 26 例, 无效 6 例, 总有效率为 91.67%, 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 两组患者血糖相关指标比较

治疗后, 两组患者 FPG 水平较治疗前有所下降, 但差异无统计学意义; 治疗后两组患者 FINS 和 HOMA-IR 较治疗前显著降低, 同组治疗前后比

较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 FINS 和 HOMA-IR 较对照组患者更低, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者性激素水平比较

治疗后, 两组患者血清 TSTO、FSH、LH 和 LH/FSH 较治疗前显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述性激素水平较对照组更低, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者排卵和妊娠情况比较

两组患者治疗结束后随访 3 个月, 对照组患者的排卵率和妊娠率分别为 66.67%、47.22%, 均分别显著低于治疗组的 86.11%、68.06%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	72	25	27	20	72.22
治疗	72	40	26	6	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血糖相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood glucose related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	FINS/(mU·L ⁻¹)	HOMA-IR
对照	72	治疗前	5.45 ± 0.79	17.89 ± 5.28	4.33 ± 1.62
		治疗后	5.23 ± 0.72	14.87 ± 4.23*	3.46 ± 1.37*
治疗	72	治疗前	5.64 ± 0.82	18.24 ± 5.42	4.57 ± 1.78
		治疗后	5.18 ± 0.73	11.68 ± 4.35*▲	2.69 ± 1.28*▲

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 TSTO、FSH、LH、LH/FSH 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 72$)

Table 3 Comparison on TSTO, FSH, LH, and LH/FSH between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 72$)

组别	观察时间	TSTO/(nmol·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	LH/FSH
对照	治疗前	3.41 ± 2.43	6.37 ± 1.11	15.34 ± 3.43	2.41 ± 1.30
	治疗后	2.01 ± 0.62*	5.14 ± 0.62*	9.61 ± 2.98*	1.87 ± 0.85*
治疗	治疗前	3.38 ± 0.89	6.52 ± 1.24	15.13 ± 3.42	2.42 ± 1.15
	治疗后	1.48 ± 0.38*▲	4.23 ± 0.42*▲	6.28 ± 2.02*▲	1.48 ± 0.76*▲

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 两组患者排卵和妊娠情况比较

Table 4 Comparison on ovulation and pregnancy between two groups

组别	n/例	排卵人数/例	妊娠人数/例	排卵率/%	妊娠率/%
对照	72	48	34	66.67	47.22
治疗	72	62	49	86.11*	68.06*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组不良反应比较

治疗期间两组患者耐受性较好,均没有发生明显的中枢神经系统相关头痛、头晕,消化道相关恶心、呕吐,以及皮肤相关皮疹、多形红斑等不良反应。

3 讨论

多囊卵巢综合征多发于育龄期妇女,为妇科内分泌疾病常见病症之一。有数据显示,多囊卵巢综合征全球患病率 6.6%左右^[7]。其临床症状主要表现为不排卵性不孕、月经不调及闭经、痤疮、脸部多毛、肥胖等。多囊卵巢综合征所致排卵稀少或无排卵患者中,约 70%患者伴有月经紊乱,占月经异常妇女的高达 80%,占无排卵型不孕患者 80%左右^[8-9]。目前多囊卵巢综合征病因较复杂,其主要发病因素包括遗传因素、下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能异常、高胰岛素血症及胰岛素抵抗、雄激素水平高以及其他如环境因素等^[10]。由于详细病因不明确,目前治疗方法主要根据患者临床症状治疗。主要包括治疗高雄激素血症及胰岛素抵抗,同时治疗不孕以满足部分患者的生育要求。目前多囊卵巢综合征西药治疗主要包括对抗雄激素如炔雌醇环丙孕酮、氟他胺,胰岛素抵抗治疗如二甲双胍、利拉鲁肽,促排卵治疗如氯米芬、来曲唑,其他如抗氧化剂辅助治疗等^[11]。

炔雌醇环丙孕酮片是目前临床治疗多囊卵巢综合征的首选的第 3 代口服避孕类复方药物。其中炔雌醇能增加患者性激素结合球蛋白的水平,减少血液中游离睾酮水平,另外抑制垂体及下丘脑 LH 的分泌和抑制高雄激素生成,恢复丘脑-垂体-卵巢轴正常调节功能^[12]。醋酸环丙孕酮属于孕激素,可抑制 LH 的异常分泌,抑制患者卵巢内雄激素的合成,并能与雄激素竞争结合受体,阻断雄激素外周效应^[13-14]。临床报道炔雌醇环丙孕酮治疗卵巢综合征效果明显,但单一治疗总有效率不高,目前临床上主要联合其他药物治疗。中医认为多囊卵巢综合征的病源主归肝、脾、肾。肝通过调理气机及血循的功能来调控机体内分泌系统;同时肝的疏泄功能关系到气血生化、血脉贯通,和调节各脏腑协同维持规律性月经。中医认为肝郁化火、肝经湿热是多囊卵巢综合征的重要病机。因肝气郁结,疏泄不及,肝气不达而血气淤滞于体,导致月经不调和排卵异常致不孕。所以治疗上疏肝解郁、泻火通气为主要思路。

红花逍遥片由红花、当归、甘草、茯苓、白术、

竹叶柴胡、白芍、皂角刺、薄荷 9 味中药制备,可发挥疏肝解郁、滋肝补血、健脾祛湿、活血化瘀、肝脾并治的功效^[15]。本研究中治疗组患者总有效率达 91.67%,显著高于对照组的 72.22%。炔雌醇环丙孕酮以调节患者体内激素水平加上红花逍遥片的疏肝解郁,重建正常月经周期,以补、调、通辨证论治显著提高治疗有效率。研究表明有多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗为常见的代谢异常的症状^[11]。HOMA-IR 作为胰岛素抵抗评价敏感指数,值越高表明胰岛素抵抗在代谢综合征越显著。本研究表明,治疗组比对照组更能降低空腹胰岛素水平、HOMA-IR 指数更低,可增加胰岛素的组织利用,改善胰岛素抵抗。有资料显示,血清 LH、TSTO 水平偏高为肝经郁火证多囊卵巢综合征患者内分泌失调的重要临床指标变化^[15],本研究表明,治疗组比对照组更能降低患者 TSTO、FSH、LH 水平。且在改善排卵和患者不孕方面,治疗组患者的排卵率和妊娠率显著高于对照组。

综上所述,红花逍遥片联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征优势明显,疗效确切,能明显改善患者性激素水平和胰岛素抵抗,促进排卵、提高妊娠,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陈子江. 多囊卵巢综合征研究十年的回顾与挑战 [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(4): 272-275.
- [2] 邢佳, 傅萍. 多囊卵巢综合征发病机制的研究进展 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2014(1): 126-128.
- [3] 郑美玲, 卜德艳, 秦竹. 中医药治疗多囊卵巢综合征现代研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(10): 124-126.
- [4] 张东红, 冯慧珍. 红花逍遥片治疗多囊卵巢综合征 156 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(3): 21-22.
- [5] Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines [J]. *Minerva Ginecol*, 2004, 56(1): 1-6.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 71-77.
- [7] Tan J, Wang Q Y, Feng G M, et al. Increased risk of psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome in southwest China [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(3): 262-266.
- [8] Azziz R, Woods K S, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 89(6): 2745-2749.

- [9] Li X, Guo Y R, Lin J F, *et al.* Combination of Diane-35 and metformin to treat early endometrial carcinoma in PCOS women with insulin resistance [J]. *J Cancer*, 2014, 5(3): 173-181.
- [10] 林秀英, 冯丽华. 多囊卵巢综合征病因学研究进展 [J]. 吉林医学, 2008, 29(12): 973-975.
- [11] 蔡朝辉. 多囊卵巢综合征的药物治疗进展 [J]. 大连医科大学学报, 2016, 38(1): 89-92.
- [12] 徐耀宏, 王 玲, 邹颖刚, 等. 达英-35 联合诱导排卵及卵泡穿刺治疗多囊卵巢综合征性排卵障碍的效果 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(36): 5224-5225.
- [13] 赵 薇. 78 例达英-35 治疗多囊卵巢综合征不孕的临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(16): 2485-2487.
- [14] 栾会娟, 陈 媛. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(9): 1003-1006.
- [15] 李惠芳. 红花逍遥片对多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(22): 3622-3625.