

调经促孕丸联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕的临床研究

李莹, 吴佩蔚, 黄亚哲, 张帅, 邓思

南阳市中心医院 生殖医学科, 河南 南阳 473009

摘要: **目的** 探讨调经促孕丸联合盐酸二甲双胍片治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕患者的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2019年6月南阳市中心医院收治的肥胖型多囊卵巢综合征不孕症患者190例为研究对象,按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各95例。对照组口服盐酸二甲双胍片,100 mg/次,2次/d。治疗组则在对照组的基础上口服调经促孕丸,5 g/次,2次/d。两组均以7 d为1个疗程,连续用药3个疗程后停止用药,待下个经期第5天后再次用药3个疗程。两组均治疗3个月经周期。观察两组患者临床疗效,比较两组的激素指标、排卵率、妊娠率。**结果** 治疗后,治疗组的临床总有效率为88.42%,高于对照组的76.84% ($P < 0.05$)。治疗后,两组睾酮(T)、促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平均显著下降 ($P < 0.05$),且治疗组的激素水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组的排卵率、妊娠率均高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 调经促孕丸联合盐酸二甲双胍片治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕的疗效显著,可改善机体激素水平,提高排卵率、妊娠率。

关键词: 调经促孕丸; 盐酸二甲双胍片; 枸橼酸氯米芬胶囊; 肥胖型多囊卵巢综合征不孕; 激素指标; 排卵率; 妊娠率

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)08-1601-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.021

Clinical study on Tiaojing Cuyun Pills combined with metformin in treatment of infertility of obese polycystic ovary syndrome

LI Ying, WU Pei-wei, HUANG Ya-zhe, ZHANG Shuai, DENG Si

Department of Reproductive Medicine, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Tiaojing Cuyun Pills combined with Metformin Hydrochloride Tablets in treatment of infertility of obese polycystic ovary syndrome. **Methods** Patients (190 cases) with infertility of obese polycystic ovary syndrome in Nanyang Central Hospital from January 2018 to June 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 95 cases. Patients in the control group were *po* administered with Metformin Hydrochloride Tablets, 100 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tiaojing Cuyun Pills on the basis of the control group, 5 g/time, twice daily. A course of treatment had 7 d, and patients in two groups were stopped taking drugs after 3 courses of treatment. And at the fifth day of the next menstrual period, the drug was given again for 3 courses. Patients in two groups were treated for 3 menstrual cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and hormone indexes, ovulation rate and pregnancy rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical total effective rate of the treatment group was 88.42%, which was higher than 76.84% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of testosterone (T), luteinizing hormone (LH), and follicle stimulating hormone (FSH) in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the hormone levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ovulation rate and pregnancy rate in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tiaojing Cuyun Pills combined with Metformin Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of infertility of obese polycystic ovary syndrome, can improve hormone level, ovulation rate and pregnancy rate.

Key words: Tiaojing Cuyun Pills; Metformin Hydrochloride Tablets; Clomifene Citrate Capsules; obesity; infertility in obese polycystic ovary syndrome; hormone index; ovulation rate; pregnancy rate

收稿日期: 2020-04-03

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201602371)

作者简介: 李莹(1984—),女,河南南阳人,主治医师,硕士,研究方向为生殖医学。E-mail: ly1984@126.com

多囊卵巢综合征是临床常见的妇科内分泌疾病之一,是指下丘脑-垂体-卵巢轴系功能失调引起的慢性排卵性功能障碍类疾病^[1]。多囊卵巢综合征的临床症状主要有无排卵、月经稀发、不孕、肥胖等。由于多囊卵巢综合征早期症状比较隐匿,通常不会引起患者的重视,导致病情延误,降低了妊娠率、排卵率,随着病情进展还可引起心血管疾病和糖尿病。研究表明^[2],约有一半的多囊卵巢综合征伴肥胖。二甲双胍是临床治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的常用药物,可有效改善脂代谢、雌雄激素紊乱,促进患者病情恢复^[3]。但肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的发病机制较为复杂,单一的药物治疗始终难以达到理想预期。调经促孕丸为补益剂,由鹿茸(去毛)、淫羊藿(炙)、仙茅、续断、桑寄生、菟丝子、枸杞子、覆盆子、山药、莲子(去心)、茯苓、黄芪、白芍、酸枣仁(炒)、钩藤、丹参、赤芍、鸡血藤组成,具有补肾健脾、养血调经之功效,临床常用于治疗经血不调、月经过少、经期不准、久不受孕等症^[4]。本研究选取南阳市中心医院收治的肥胖型多囊卵巢综合征不孕症患者190例为研究对象,通过对肥胖型多囊卵巢综合征不孕症患者给予调经促孕丸联合盐酸二甲双胍片治疗,观察临床疗效。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—2019年6月南阳市中心医院收治的肥胖型多囊卵巢综合征不孕症患者190例为研究对象,年龄22~38岁,平均 (32.12 ± 2.96) 岁;病程1~5年,平均 (3.03 ± 0.49) 年;体质指数 $25 \sim 31 \text{ kg/m}^2$,平均 $(27.76 \pm 0.87) \text{ kg/m}^2$;既往有妊娠史者35例。本研究已获取医院伦理学委员会批准进行。

纳入标准:(1)均符合《妇产科学》^[5]中多囊卵巢综合征的相关诊断标准;(2)患者及其家属知情本研究且签订知情同意书;(3)B型超声检查显示卵巢存在多个囊肿;(4)肥胖诊断标准依照亚太地区相关会议标准进行评估:体质指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、腰臀比 ≥ 0.85 为肥胖^[6];(5)对本研究用药无禁忌者。

排除标准:(1)伴有卵巢肿瘤、垂体闭经者;(2)合并其他生殖系统器质性病变者;(3)入组前1个月曾服用影响内分泌激素类药物者;(4)合并甲状腺功能异常者;(5)合并精神异常,无法正常

沟通交流者;(6)依从性差,中途退出治疗者。

1.2 分组方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各95例。其中对照组患者年龄23~38岁,平均年龄 (32.16 ± 2.37) 岁;病程1~5年,平均 (3.08 ± 0.53) 年;体质指数 $25 \sim 29 \text{ kg/m}^2$,平均 $(27.65 \pm 0.98) \text{ kg/m}^2$;既往有妊娠史者16例。治疗组年龄22~38岁,平均 (32.07 ± 2.41) 岁;病程1~4年,平均 (2.97 ± 0.64) 年;体质指数 $25 \sim 31 \text{ kg/m}^2$,平均 $(27.86 \pm 0.88) \text{ kg/m}^2$;既往有妊娠史者19例。两组患者一般资料对比未见差异,组间可比,具有临床可比性。

1.3 治疗方法

两组患者入院后均指导其合理膳食,适量运动,降低体质量。两组患者均在月经周期第5天口服枸橼酸氯米芬胶囊(上海衡山药业有限公司生产,规格 50 mg/粒 ,产品批号20171223、20180605、20190124), 50 mg/次 ,1次/d。对照组口服盐酸二甲双胍片(北京协和药厂生产,规格 0.25 g/片 ,产品批号20171118、20180512、20190219), 100 mg/次 ,2次/d。治疗组则在对照组的基础上口服调经促孕丸(陕西金象制药有限公司生产,规格 10 g/100丸 ,产品批号20171226、20180829、20190315), 5 g/次 ,2次/d。两组均以7d为1个疗程,连续用药3个疗程后停止用药,待下个经期第5天后再次用药3个疗程。两组均治疗3个月经周期,临床治疗中可根据患者的体质、妊娠情况、病情合理调整药量。

1.4 临床疗效判定标准^[7]

治愈:患者治疗后肥胖症纠正,痤疮、多毛等临床症状消失,雄激素水平正常,胰岛素抵抗、高胰岛素血症改善,排卵、月经恢复正常,有生育需求的能怀孕;好转:患者治疗后肥胖、痤疮、多毛等临床症状改善,高胰岛素血症、高雄激素改善,排卵较治疗前改善,月经紊乱好转;无效:未满足以上任何一个判定依据者。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 激素指标 抽取患者治疗前后的空腹肘静脉血 4 mL ,经 3000 r/min 离心 12 min ,分离上清液,置于冰箱 (-40°C) 中待测。采用电化学发光法对患者睾酮(T)、促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平进行检测,严格遵守试剂盒(上海桑戈生物科技有限公司)说明书进行操作。

1.5.2 排卵率、妊娠率 记录两组患者治疗期间排卵率、妊娠率。

1.6 不良反应观察

记录两组患者治疗期间不良反应发生情况，如腹痛、妊娠反应剧烈、胃肠道不适。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 进行数据分析。计数资料以率表示，行 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较行成组 t 检验，组内治疗前后比较为配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组的临床总有效率为 88.42%，高

于对照组的 76.84% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组激素指标比较

治疗后，两组患者 T、LH、FSH 水平均显著下降 ($P < 0.05$)，且治疗组的激素水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组排卵率、妊娠率比较

治疗后，治疗组的排卵率、妊娠率均高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者均发生腹痛、妊娠反应剧烈、胃肠道不适等不良反应，但是不良反应发生率对比未见显著差异，见表 4。

表 1 两组患者临床疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	95	28	45	22	76.84
治疗	95	35	49	11	88.42*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组激素指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 95$)

Table 2 Comparison on hormone indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 95$)

组别	T/(nmol·L ⁻¹)		LH/(IU·L ⁻¹)		FSH/(IU·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	2.97 ± 0.94	2.18 ± 0.83*	17.69 ± 2.58	12.15 ± 2.52*	5.92 ± 0.93	4.24 ± 0.61*
治疗	3.05 ± 1.08	1.27 ± 0.65*▲	17.58 ± 3.53	7.57 ± 1.46*▲	6.01 ± 0.88	2.77 ± 0.65*▲

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 两组排卵率、妊娠率比较

Table 3 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	95	57	60.00	28	39.47
治疗	95	73	76.84*	46	48.42*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹痛/例	妊娠反应剧烈/例	胃肠道不适/例	发生率/%
对照	95	3	5	3	11.58
治疗	95	4	7	3	14.74

3 讨论

肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的临床特点主要表现为多囊卵巢综合征患者长时间的月经稀发、痛经等引起子宫内膜厚度增大,激素水平异常升高,进而影响排卵,造成不孕,同时影响患者身体体质^[8]。肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的发病机制极其复杂,一般认为与肾上腺功能紊乱、下丘脑-垂体-卵巢轴功能失常、代谢异常、遗传等因素有关^[9]。目前临床有关肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的治疗尚无特异性方案,多以促排卵、恢复排卵为治疗目标。随着研究的深入,学者们发现肥胖型多囊卵巢综合征不孕症患者常伴有糖代谢异常和胰岛素抵抗,导致机体胰岛素水平升高,产生过多的雄激素^[10]。由于人体内适宜的雄激素可促进卵泡发育,但当雄激素分泌过多时又可对 LH 产生干扰作用而阻止优势卵泡出现,严重者甚至出现速卵泡闭锁情况^[11]。故对于肥胖型多囊卵巢综合征患者应重视其存在的内分泌紊乱情况,在关注促排卵和恢复排卵的前提下对患者的糖代谢异常和胰岛素抵抗应给予早期干预和控制。

氯米芬是促排卵药物,主要用于女性的卵泡发育不成熟引起的不孕症。二甲双胍作为一种有效的胰岛素增敏剂,可通过促进肠道对葡萄糖吸收,提高靶组织对胰岛素的敏感度,增加外周组织摄取、利用葡萄糖,进而改善因胰岛素抵抗导致的代偿性高胰岛素血症^[12]。郭锐等^[13]采用二甲双胍结合氯米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕取得了较好的疗效。但由于氯米芬存在妊娠率较低,且妊娠早期流产率较高这一不足,长期大量使用不利于患者预后。鉴于此因素,进而考虑到了中药在治疗多囊卵巢综合征不孕症方面具有独特优势。调经促孕丸具有调补冲任、健脾补肾、养血调经促孕之效^[14]。本研究中,治疗组的临床疗效、排卵率、妊娠率均优于对照组,可见调经促孕丸联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的疗效显著。本研究结果还显示,两组患者激素水平均有所改善,且调经促孕丸联合二甲双胍治疗的改善效果更佳。两组不良反应发生率对比无明显差异,可见调经促孕丸联合二甲双胍治疗安全可靠。

综上所述,调经促孕丸联合二甲双胍治疗肥胖

型多囊卵巢综合征不孕的疗效显著,可改善机体激素水平,提高排卵率、妊娠率。

参考文献

- [1] 赵甲维,李晓宁,黄炎清,等. 多囊卵巢综合征病因学研究进展 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(5): 414-416.
- [2] 陈尚敏,刘金凤,王 杰,等. 育龄期妇女多囊卵巢综合征发病危险因素研究 [J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(1): 14-17.
- [3] 玛娜尔·朱马汗,周立红,夏依扎·卡玛力,等. 罗氟司特联合二甲双胍对肥胖型多囊卵巢综合征的疗效及糖脂代谢和性激素水平的影响 [J]. 西部医学, 2018, 30(9): 1330-1334.
- [4] 花仲首,侯志彦,王 宏,等. 调经促孕丸联合达英-35治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕临床研究 [J]. 中国药业, 2019, 28(18): 38-40.
- [5] 乐 杰. 妇产科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 351-352.
- [6] 武学清,许素铭,毕星宇,等. 按不同肥胖标准诊断的肥胖多囊卵巢综合征患者内分泌和代谢特征的比较 [J]. 中国临床医学, 2014, 21(4): 463-465, 468.
- [7] 王蔚文. 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] 周 密,丁 旭,宋 晖,等. 多囊卵巢综合征患者血清抗苗勒管激素与肥胖、胰岛素抵抗程度的相关性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(10): 1916-1921.
- [9] 罗 宁,林志新,曾玉娟,等. 肥胖对代谢综合征在多囊卵巢综合征发病风险的影响研究及规避措施 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(9): 154-155.
- [10] 舒新红,范红莉,冯 晶,等. 肥胖型多囊卵巢综合征患者肠道菌群失调与炎症状态、胰岛素抵抗的关系 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(7): 820-823.
- [11] 钱菊芬,蔡艳悦. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗状况及其与尿酸、性激素水平的相关性 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(20): 4682-4684.
- [12] 廖国芳,李雅琪,杨 军. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并高胰岛素血症原发不孕35例临床观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(10): 34-35.
- [13] 郭 锐. 二甲双胍结合氯米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(15): 3529-3532.
- [14] 杨翠峰. 调经促孕丸联合地屈孕酮治疗黄体功能不全性不孕症的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 802-805.