

麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征致不孕症的临床研究

吴海霞

鄂州市中医医院 妇产科, 湖北 鄂州 436000

摘要: **目的** 评价麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征致不孕症的临床疗效和安全性。**方法** 选取 2014 年 7 月—2015 年 7 月鄂州市中医医院收治的多囊卵巢综合征致不孕症患者 121 例为研究对象, 随机将所有患者分为对照组 (60 例) 和治疗组 (61 例)。对照组口服炔雌醇环丙孕酮片, 于月经自然周期第 5 天开始服药, 1 片/次, 1 次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服麒麟丸, 6 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月经周期。观察两组患者妊娠率和排卵率, 同时比较治疗前后两组的性激素、胰岛素、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、肝细胞生长因子 (HGF) 水平、子宫内膜厚度和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组患者的妊娠率分别为 31.67%、52.46%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组患者的排卵率分别为 75.00%、91.80%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的黄体生成激素、胰岛素水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组黄体生成激素、胰岛素水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的 MMP-9、HGF 水平均显著降低, 子宫内膜厚度显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 MMP-9、HGF 水平和子宫内膜厚度显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组患者的不良反应发生率分别为 18.33%、4.92%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征致不孕症具有较好的临床疗效, 调节性激素和胰岛素水平, 降低血清因子水平, 增加子宫内膜厚度, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 麒麟丸; 炔雌醇环丙孕酮片; 多囊卵巢综合征致不孕症; 妊娠率; 性激素; 胰岛素; 基质金属蛋白酶 9

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2018)10 - 2696 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.050

Clinical study on Qilin Pills combined with ethinyl estradiol cyproterone in treatment of infertility caused by polycystic ovarian syndrome

WU Hai-xia

Department of Obstetrics and Gynecology, Ezhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ezhou 436000, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Qilin Pills combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets in treatment of infertility caused by polycystic ovarian syndrome. **Methods** Women (121 cases) with infertility caused by polycystic ovarian syndrome in Ezhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from July 2014 to July 2015 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (61 cases) groups. Women in the control group were *po* administered with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets, began on the fifth day of the menstrual cycle, 1 tablet/time, once daily. Women in the treatment group were *po* administered with Qilin Pills on the basis of the control group, 6 g/time, three times daily. Women in two groups were treated for 3 menstrual cycles. After treatment, the rates of pregnancy and ovulation were evaluated, and sex hormones, insulin, MMP-9, HGF levels and the endometrial thickness in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the pregnancy rates in the control and treatment groups were 31.67% and 52.46%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ovulation rates in the control and treatment groups were 75.00% and 91.80%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, luteinizing hormone and insulin levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, luteinizing hormone and insulin levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MMP-9, and HGF levels in two groups were significantly decreased, but

收稿日期: 2018-04-24

作者简介: 吴海霞 (1983—), 女, 湖北黄冈人, 主治医师, 本科, 研究方向为妇产科。E-mail: 156337966@qq.com

endometrial thickness were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the MMP-9, HGF levels and endometrial thickness in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the adverse reactions rates in the control and treatment groups were 18.33% and 4.92%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Qilin Pills combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets has clinical curative effect in treatment of infertility caused by polycystic ovarian syndrome, can regulate sex hormones and insulin levels, lower serum factor levels, and increases endometrial thickness, with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Qilin Pills; Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets; infertility caused by polycystic ovarian syndrome; pregnancy rate; sex hormones level; insulin; MMP-9

多囊卵巢综合征致不孕症是一种由肾上腺功能紊乱、下丘脑-垂体-卵巢轴功能失常等原因造成的卵泡发育不成熟、排卵功能障碍的内分泌症候群, 常见于孕龄期妇女, 以患者雄激素分泌过多、持续无排卵、胰岛素抵抗为主要临床特征^[1]。我国育龄期妇女患有多囊卵巢综合征占 10% 左右, 且其中约 50% 患者因排卵障碍而导致不孕^[2]。目前临床上对于多囊卵巢综合征致不孕症患者的治疗主要采取降低高雄激素血症、促进排卵和胰岛素增敏剂进行治疗^[3]。炔雌醇环丙孕酮是临床上常用的口服避孕药, 对于治疗妇女雄激素依赖性疾病如痤疮、多毛、多囊卵巢综合征均具有显著治疗作用^[4]。麒麟丸由制首乌、淫羊藿、锁阳、郁金、覆盆子、丹参、白芍、桑椹等组成, 具有补肾填精、益气养血、滋阴补阳的功效, 对女子不孕患者具有辅助治疗效果^[5]。因此本研究选取鄂州市中医医院妇产科收治的 121 例多囊卵巢综合征致不孕症患者, 采用麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮片进行治疗, 取得满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月—2015 年 7 月鄂州市中医医院妇产科收治的 121 例多囊卵巢综合征致不孕症患者为研究对象, 所有患者入组前均符合美国内分泌学会 2013 年制订的《多囊卵巢综合征的诊疗指南》中对多囊卵巢综合征致不孕症的诊断^[6]。所有患者均在医院伦理委员会的监督下自愿签订了知情同意书。年龄 21~33 岁, 平均 (29.78 ± 4.32) 岁; 病程 1~5 年, 平均 (3.31 ± 1.07) 年; 其中闭经患者 77 例, 月经紊乱患者 34 例, 多毛患者 10 例。

排除标准: (1) 非多囊卵巢所致不孕患者; (2) 患者临床资料不完整; (3) 患者合并有严重精神疾病; (4) 患者不愿配合研究人员进行研究。

1.2 分组和治疗方法

随机将所有患者分为对照组 (60 例) 和治疗组

(61 例), 其中对照组 23~34 岁, 平均 (29.91 ± 4.25) 岁; 病程 1~4 年, 平均 (3.19 ± 1.15) 年; 闭经患者 39 例, 月经紊乱患者 16 例, 多毛患者 5 例。治疗组 24~35 岁, 平均 (29.50 ± 4.47) 岁; 病程 2~4 年, 平均 (3.42 ± 0.97) 年; 闭经患者 38 例, 月经紊乱患者 18 例, 多毛患者 5 例。两组患者在年龄、病程、表现症状等方面差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服炔雌醇环丙孕酮片 (Schering GmbH & Co. Produktions KG 生产, 含醋酸环丙孕酮 2 mg 和炔雌醇 0.035 mg, 产品批号 659A), 于月经自然周期第 5 天开始服药, 1 片/次, 1 次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服麒麟丸 (广东太安堂药业股份有限公司, 规格 30 g/瓶, 产品批号 20140306), 6 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月经周期。

1.3 观察指标

1.3.1 妊娠率和排卵率 治疗后对患者进行了 2 年的随访, 对妊娠和排卵情况均进行统计。

妊娠率 = 2 年随访期妊娠例数 / 总例数

排卵率 = 2 年随访期排卵正常例数 / 总例数

1.3.2 性激素水平 采用人促卵泡生长激素试剂盒 (上海研谨生物科技有限公司)、促黄体生成激素试剂盒 (上海晶抗生物工程有限公司) 对两组患者治疗前后的促卵泡生长激素、黄体生成激素进行检测。

1.3.3 胰岛素水平 采用胰岛素测定试剂盒 (浙江爱康生物科技有限公司) 对两组患者治疗前后的胰岛素水平进行检测。

1.3.4 基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、肝细胞生长因子 (HGF) 水平 采用人 MMP-9 检测试剂盒 (上海康朗生物科技有限公司)、人 HGF 试剂盒 (上海信帆生物科技有限公司) 对两组患者治疗前后的 MMP-9、HGF 水平进行检测。

1.3.5 子宫内膜厚度 使用 BTH-100 全数字彩色

超声诊断系统（深圳市贝斯达医疗股份有限公司）对治疗前后的子宫内膜厚度进行测量。

1.4 药物不良反应观察

对治疗期间出现的恶心、呕吐，头痛，情绪低落，体质量增加、乳房胀痛等不良反应进行统计。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，其中性激素、胰岛素、MMP-9 和 HGF 水平，子宫内膜厚度均采用 *t* 检验，而妊娠率、排卵率、药物不良反应发生率等计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组妊娠率、排卵率比较

治疗后，对照组妊娠 19 例，妊娠率为 31.67%；治疗组妊娠 32 例，妊娠率为 52.46%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

治疗后，对照组排卵 45 例，排卵率为 75.00%；治疗组排卵 56 例，排卵率为 91.80%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组性激素和胰岛素水平比较

治疗后，两组患者的黄体生成激素、胰岛素水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，治疗组黄体生成激素、胰岛素水平均显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 MMP-9、HGF 水平和子宫内膜厚度比较

治疗后，两组 MMP-9、HGF 水平均显著降低，子宫内膜厚度显著增加，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，治疗组 MMP-9、HGF 水平和子宫内膜厚度均显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组妊娠率和排卵率比较

Table 1 Comparison on pregnancy rate and ovulation rate between two groups

组别	n/例	妊娠情况		排卵情况	
		n/例	妊娠率/%	n/例	排卵率/%
对照	60	19	31.67	45	75.00
治疗	61	32	52.46*	56	91.80*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组性激素和胰岛素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on sex hormones and insulin levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	促卵泡生长激素/(U·L ⁻¹)		黄体生成激素/(U·L ⁻¹)		胰岛素/(mIU·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	6.69 ± 1.91	6.29 ± 1.68	12.85 ± 3.67	9.58 ± 2.37*	14.47 ± 3.43	11.28 ± 2.58*
治疗	61	6.78 ± 1.85	6.37 ± 1.64	12.76 ± 3.74	5.98 ± 1.72*▲	14.39 ± 3.52	7.96 ± 2.24*▲

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 MMP-9、HGF 水平和子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on MMP-9, HGF levels, and endometrial thickness between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMP-9/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		HGF/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)		子宫内膜厚度/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	125.03 ± 13.70	80.34 ± 6.89*	625.94 ± 61.89	346.73 ± 32.61*	7.52 ± 1.86	8.47 ± 2.04*
治疗	61	123.42 ± 13.87	53.49 ± 5.83*▲	631.36 ± 66.49	228.63 ± 21.43*▲	7.37 ± 1.95	9.76 ± 2.16*▲

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

2.4 两组不良反应比较

治疗期间，对照组发生恶心、呕吐 3 例，头痛 3 例，情绪低落 2 例，体质量增加 2 例，乳房胀痛 1

例，不良反应发生率为 18.33%；治疗组发生恶心、呕吐 1 例，头痛 1 例，情绪低落 1 例，不良反应发生率为 4.92%，两组不良反应发生率比较差异具有

统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

多囊卵巢综合征致不孕症是一种多囊卵巢综合征引起的不孕症,其突出的临床特点是持续不排卵、雄激素水平过高,由于患者并无明显症状,因此多数患者主要是因长期不孕而检出。若不及时进行治疗,盲目采用促排卵药物,可能会导致卵巢加速衰老,给患者造成终身不孕的危害^[7]。目前临床上对于多囊卵巢综合征致不孕症的治疗主要是采用药物进行干预治疗。炔雌醇环丙孕酮片是一种复方制剂,其主要成分包括醋酸环丙孕酮和炔雌醇,不仅可以产生明显的抑制雄激素作用,还可以通过抗促性腺来降低机体内雄激素水平,对多囊卵巢综合征致不孕症具有显著的治疗效果^[8]。中医认为多囊卵巢综合征致不孕症属于“不孕”范畴,病因主要在于“肾”“肾主生殖”,因此治疗关键在于滋阴补肾、调节肾虚。麒麟丸具有补肾填精、益气养血、滋阴补阳之功效,对多囊卵巢综合征致不孕症有很好的辅助治疗作用^[9]。

MMP-9 是一种广泛存在于卵巢中的蛋白酶,参与了子宫内膜的整个过程,促进了卵泡的封闭,无法成熟而形成多囊^[10]; HGF 是卵巢组织中表达的一种糖蛋白,可促进自分泌作用,导致体内雄激素水平升高,导致疾病加重^[11]; 多囊卵巢综合征由于排卵障碍可导致子宫内膜变薄^[12]。治疗组患者的妊娠率和排卵率均要显著高于对照组患者,另外治疗后两组患者的黄体生成激素、胰岛素水平均显著降低,治疗组性激素和胰岛素水平降低得更显著,说明麒麟丸和炔雌醇环丙孕酮片联合用于治疗多囊卵巢综合征致不孕症可促进患者的排卵、改善患者体内性激素水平、减轻患者胰岛素抵抗。治疗后两组患者的 MMP-9、HGF 水平均显著降低,子宫内膜厚度显著增加,且治疗组各指标改善得更显著,两组之间比较差异均具有显著意义,说明麒麟丸和炔雌醇环丙孕酮片的联合应用可从分子水平改善患者的多囊卵巢综合征致不孕症,为提供优势成熟的卵泡提供了温床。另外本研究中的药物不良反应情况均较轻微,其中治疗组药物不良反应发生率要显著低于

对照组,这也就说明麒麟丸与炔雌醇环丙孕酮片的联用可以降低炔雌醇环丙孕酮对患者身体的副作用,安全性较高。

综上所述,麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征致不孕症具有较好的临床疗效,调节性激素和胰岛素水平,降低血清因子水平,增加子宫内膜厚度,安全性高,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 关冰. 多囊卵巢综合征临床特点分析及诊治进展 [J]. 中国医药指南, 2007, 12(7): 102-105.
- [2] 乔杰, 李蓉, 李莉, 等. 多囊卵巢综合征流行病学研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(11): 849-852.
- [3] 张婷婷, 王琳. 多囊卵巢综合征治疗进展 [J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(3): 249-250.
- [4] 张涛, 毛世华. 炔雌醇环丙孕酮片在多囊卵巢综合征患者中的应用 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(21): 3758-3760.
- [5] 庄义修, 陈维勤, 蔡宗成. 麒麟丸的制备及临床应用 [J]. 中药材, 2004, 27(9): 708-709.
- [6] Legro R S, Arslanian S A, Ehrmann D A, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 4565-4592.
- [7] 鲁俊慧. 多囊卵巢综合征患者内分泌代谢特征及其临床危害分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(4): 754-755.
- [8] 赵越, 杜伯涛. 炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征糖脂代谢影响的研究进展 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(2): 132-133.
- [9] 麒麟丸临床验证协作组. 麒麟丸治疗男女不育不孕症疗效总结 [J]. 实用医学杂志, 1995, 11(2): 139-140.
- [10] 张亦心, 申莉瑛, 高章圈. 多囊卵巢综合征子宫内膜基质金属蛋白酶-9、2 的研究 [J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 15(2): 98-100.
- [11] 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, 28(24): 1-4.
- [12] 陈咏健, 李美芝, 王颖, 等. 多囊卵巢综合征临床内分泌代谢对子宫内膜病变的影响 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16(9): 536-538.