

苍附导痰汤联合氯米芬对多囊卵巢综合征合并不孕症患者性激素水平及子宫内膜容受性的影响

李杏英^{1*}, 杨勤¹, 王琪^{2#} (1. 重庆三峡医药高等专科学校中医系, 重庆 404120; 2. 贵阳中医学院第一附属医院妇科, 贵阳 550001)

中图分类号 R285.6; R271.14 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3698-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.28

摘要 目的: 探讨苍附导痰汤联合枸橼酸氯米芬胶囊对多囊卵巢综合征(PCOS)合并不孕症患者血清性激素水平及子宫内膜容受性的影响。方法: 选取2014年1月—2014年12月在贵阳中医学院第一附属医院确诊为PCOS合并不孕症的患者116例, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 各58例。两组患者均于月经第5天起给予调节激素水平治疗, 对照组同时给予枸橼酸氯米芬胶囊50 mg, qd; 观察组患者在对照组基础上加服苍附导痰汤1剂, 水煎取汁400 mL, bid, 两组患者均治疗3个月经周期。比较两组患者治疗前后血清性激素水平[雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)]、子宫内膜厚度(Em)、子宫内膜螺旋动脉搏动指数(PI)、阻力指数(RI), 随访1年比较两组患者排卵率及妊娠率。结果: 治疗前, 两组患者E₂、LH、Em、PI、RI比较, 差异均无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 两组患者E₂、LH、Em水平显著升高, PI、RI显著降低, 且观察组显著优于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05)。随访1年, 两组患者排卵率(77.59% vs. 72.41%)比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 观察组患者妊娠率为41.38%, 显著高于对照组的22.41%, 差异有统计学意义(P<0.05)。结论: 苍附导痰汤联合枸橼酸氯米芬胶囊能有效调节PCOS合并不孕症患者的血清性激素水平, 改善子宫内膜容受性, 从而提高妊娠率。

关键词 多囊卵巢综合征; 不孕症; 苍附导痰汤; 氯米芬; 性激素; 子宫内膜容受性

Effects of Cangfu Daotan Decoction Combined with Clomiphene on Serum Hormone Level and Endometrial Receptivity in Patients with Polycystic Ovary Syndrome Combined with Infertility

LI Xingying¹, YANG Qin¹, WANG Qi² (1. Dept. of TCM, Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404120, China; 2. Dept. of Gynaecology, The First Affiliated Hospital of Guiyang College of TCM, Guiyang 550001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of Cangfu daotan decoction combined with Clomiphene citrate capsule on sex hormone level and endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) combined infertility. **METHODS:** A total of 116 PCOS patients with infertility in the First Affiliated Hospital of Guiyang College of TCM from Jan. 2014 to Dec. 2014 were divided into observation group and control group according to random number table, with 58 cases in each group. Both groups received hormone regulation therapy since the fifth day of menstruation. Control group was given Clomiphene citrate capsule 50 mg, qd; observation group was additionally given one dose of Cangfu daotan decoction, 400 mL after decocted with water, bid, on the basis of control group. Both groups were treated for 3 cycles of menstruation. The levels of serum sex hormone (E₂, LH), endometrial thickness (Em), endometrial spiral arterial pulsatility index (PI) and resistance index (RI) were compared between 2 groups before and after treatment. The ovulation rate and pregnancy rate were compared between 2 groups after 1-year follow-up. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in E₂, LH, Em, PI or RI between 2 groups (P>0.05). After treatment, the levels of E₂ and LH as well as Em in 2 groups were increased significantly, while PI and RI were decreased significantly; the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance (P<0.06). After 1-year follow-up, there was no statistical significance in ovulation rate between 2 groups (P>0.05). The pregnancy rate of observation group was 41.38%, which was significantly higher than that of control group (22.41%), with statistical significance (P<0.05). **CONCLUSIONS:** Cangfu daotan decoction combined with Clomiphene citrate capsule can effectively regulate serum sex hormone levels of PCOS patients with infertility, and improve endometrial receptivity so as to increase pregnancy rate.

KEYWORDS Polycystic ovarian syndrome; Infertility; Cangfu daotan decoction; Clomiphene; Sex hormone; Endometrial receptivity

多囊卵巢综合征(PCOS)是以慢性排卵障碍、月经稀发或闭经、高雄激素血症性多毛、痤疮、肥胖等为主要

表现的内分泌及代谢异常综合征^[1],在我国育龄期女性中发病率为6%~10%,占无排卵性不孕症的75%^[2]。子宫内膜容受性差是导致胚着床障碍、生育力弱和不良妊娠结局的主要原因之一^[3]。枸橼酸氯米芬胶囊是治疗PCOS的常用药物之一,但由于其抗雌激素作用,易导致患者子宫内膜容受性下降,出现高排卵、低妊娠现象^[4]。

* 讲师, 硕士。研究方向: 中西医结合妇产科学。电话: 023-58556866。E-mail: 958905614@qq.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 妇科疾病的中西医结合诊疗。电话: 0851-5609789。E-mail: xingyingli@163.com

苍附导痰汤为化痰燥湿经验方,有关苍附导痰汤联合枸橼酸氯米芬胶囊治疗PCOS不孕症文献报道较多,但观察指标各不相同,尤其对患者子宫内膜容受性的研究较少。故本研究探讨了苍附导痰汤联合枸橼酸氯米芬胶囊对PCOS合并不孕症患者血清性激素水平及子宫内膜容受性的影响,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合2003年鹿特丹PCOS研讨会制定的PCOS诊断标准^[9];(2)有正常性生活,未避孕且1年未孕者;(3)月经周期规律,基础体温双相者。

排除标准:(1)近3个月服用激素治疗者;(2)B超检查子宫、卵巢存在器质性病变者;(3)输卵管造影证实双侧或单侧输卵管阻塞或不通者;(4)对本研究药物过敏者;(5)男性因素或其他生殖系统病变不孕者。

1.2 研究对象

选取2014年1月—2014年12月在贵阳中医学院第一附属医院确诊的PCOS合并不孕症患者116例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各58例。其中,观察组患者年龄22~35岁,平均年龄(27.56±3.25)岁;PCOS病程2~9年,平均病程(4.13±0.56)年;不孕年限2~6年,平均不孕年限(3.15±0.36)年;体质量55~65 kg,平均体质量(60.28±2.54)kg。对照组患者年龄22~37岁,平均年龄(27.90±3.31)岁;PCOS病程2~8年,平均病程(4.24±0.60)年;不孕年限2~7年,平均不孕年限(3.24±0.51)年;体质量55~64 kg,平均体质量(60.25±2.48)kg。两组患者年龄、PCOS病程、不孕年限、体质量等一般资料比较,差异无统计学意义($P<0.05$),且有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均于月经第5 d起给予炔雌醇环丙孕酮片调节激素水平。对照组患者给予枸橼酸氯米芬胶囊(通化仁民药业股份有限公司,批准文号:国药准字H22022100,规格:50 mg)50 mg, qd,连续服用5 d。于月经第11天B超监测卵泡发育情况,有直径>10 mm优势卵泡时B超动态监测卵泡发育直至成熟;无优势卵泡发育时,肌肉注射人绝经期促性腺激素(HMG)75 IU/d, B超监测卵泡发育至卵泡直径达14 mm。当优势卵泡直径>18 mm时,肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)(丽珠医药集团股份有限公司,批准文号:国药准字H44020674,规格:5 000 U)5 000 U,并嘱患者24~48 h内同房或行人工受精。观察组患者在对照组基础上加服苍附导痰汤。苍附导痰汤组方:苍术10 g、香附10 g、胆南星6 g、陈皮6 g、枳壳10 g、菟丝子15 g、仙灵脾9 g、皂角刺10 g、丹参15 g、当归10 g、熟地黄15 g、甘草3 g。每日1剂,水煎取汁400 mL, bid。两组患者均治疗3个月经周期。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者治疗前后血清性激素雌二醇(E_2)和黄体生成素(LH)水平。空腹抽取静脉血4 mL, 3 000 r/min离心10 min(离心半径3 cm)取血清,采用日立7600型全自动生化分析仪检测 E_2 、LH表达水平。检测方法:免疫化学发光法,试剂盒购自天津宝鼎医学生物工程公司,操作严格按说明书进行。(2)观察两组患者治疗前后子宫内膜容受性指标[子宫内膜厚度(Em)、子宫内膜螺旋动脉搏动指数(PI)、阻力指数(RI)]水平。 $PI=[收缩期峰值血流速度(S)-舒张末期血流速度(D)]/空间最大血流速度的时间平均值(M)$ 。 $RI=(S-D)/S$ ^[6]。(3)随访1年,记录两组患者排卵及妊娠情况。排卵监测:于月经第9天开始阴道超声监测卵泡发育及排卵,3~4 d监测1次,卵泡直径>14 mm时隔天监测1次,至直径≥18 mm、优势卵泡消失视为排卵。妊娠监测:于排卵后第8天抽血查HCG,或于3~4周行阴道超声检查,观察宫腔内有胎囊及胎心搏动者即确定妊娠^[7]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清性激素水平比较

治疗前,两组患者血清 E_2 、LH水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清 E_2 、LH水平均显著升高,且观察组患者上述指标显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后血清性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of serum sex hormone levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	E_2 , pg/mL	LH, MIU/mL
对照组	58	治疗前	82.38±9.87	9.27±1.06
		治疗后	176.84±34.62*	36.28±4.57*
观察组	58	治疗前	83.47±9.63	9.18±1.19
		治疗后	228.73±38.17**	40.03±5.16**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后子宫内膜容受性比较

治疗前,两组患者Em、PI、RI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者Em显著升高,PI、RI均显著降低,且观察组患者上述指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组患者排卵及妊娠情况比较

随访1年,两组患者排卵率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者妊娠率为41.38%,显著高于对照组的22.41%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

3 讨论

目前对于PCOS不孕症的治疗多见于促排卵人工助孕。PCOS患者内分泌紊乱,严重影响卵泡细胞的发

表2 两组患者治疗前后Em、PI及RI比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of Em, PI and RI between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	Em,mm	PI	RI
对照组	58	治疗前	6.24±0.82	1.30±0.24	0.88±0.13
		治疗后	7.01±0.98*	1.21±0.20*	0.79±0.09*
观察组	58	治疗前	6.38±0.85	1.31±0.25	0.90±0.10
		治疗后	9.78±1.02**	0.98±0.18**	0.65±0.06**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

表3 两组患者排卵及妊娠情况比较

Tab 3 Comparison of ovulation and pregnancy between 2 groups

组别	n	排卵,例	排卵率,%	妊娠,例	妊娠率,%
对照组	58	42	72.41	13	22.41
观察组	58	45	77.59	24	41.38*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

育成熟及正常排卵,使卵细胞质量下降;另外,内环境紊乱还可导致子宫内膜发育和胚胎容受性障碍,降低子宫内膜容受性,影响受精卵着床^[8]。妊娠生理中,子宫内膜对胚胎的接受能力是受精卵着床和胚胎成功植入的关键因素^[9-10],改善子宫内膜容受性是治疗PCOS不孕症的重要环节。

由于PCOS患者激素水平紊乱,治疗PCOS合并不孕者应首先调节激素水平至正常,以便后续促排卵治疗^[11]。炔雌醇环丙孕酮片是临床使用非常广泛的调整月经周期药物,促进月经周期恢复后,再给予枸橼酸氯米芬胶囊促进排卵泡的发育及卵巢排卵。研究表明,枸橼酸氯米芬胶囊治疗后存在明显的高排卵率及低妊娠率现象,可能与枸橼酸氯米芬胶囊的抗雌激素作用导致子宫内膜整合素 $\alpha v\beta 3$ 表达下降、使有子宫内膜类型改变及容受性下降有关^[12]。

祖国医学认为,PCOS的病机以肾虚为本,血瘀、痰湿为标^[13],属痰多、痰湿证候。苍附导痰汤来源《校注妇人良方》卷六,由《太平惠民合剂局方》二陈汤衍化而来,方中二陈汤燥湿化痰,健脾和胃,以绝生痰之源;苍术芳香燥烈,燥湿健脾力强,胆南星燥湿化痰,与苍术共同加强二陈汤祛湿化痰作用。痰湿既是脾虚健运失职的代谢产物,也是阻滞气机的病因,痰湿停滞则气机不畅,故用香附疏肝理气,理气行血;枳实苦辛,善破气消积,化痰除痞,配合香附疏解肝郁,行气导滞,通阳达郁,气行则痰消;诸药相合,燥湿除痰,行气活血,使痰湿祛,气血运行通畅。现代药理研究证实,苍附导痰汤能改善胰岛素抵抗状态,促进性腺功能,改善卵泡发育及黄体功能^[14]。李红等^[15]对100例PCOS患者进行了随机对照研究报道,苍附导痰汤加减联合炔雌醇环丙孕酮片对血清 E_2 、LH改善程度明显优于其他组患者,故认为苍附

导痰汤有助于改善PCOS患者血清性激素水平,与本研究结果一致。

谢冬敏^[16]等指出,注射绒毛膜促性腺激素日行阴道超声检查,观察Em及内膜血流分布对子宫内膜容受性评价有十分重要的意义,且可预见妊娠结局。排卵后的第7~8天是子宫内膜允许胚胎着床的“窗口期”,此期间子宫内膜结构和功能发生黏附、侵入和胎盘形成3个连续性的变化,改善子宫内膜血流可为胚胎着床提供每个过程所需的能量代谢。经阴道超声检测Em、子宫动脉血流动力学参数,能较好地综合评价子宫内膜容受性^[17]。苍附导痰汤可祛痰、行气、疏通脉络,使子宫内膜螺旋动脉加粗变长,螺旋动脉频谱表现为低阻力血流波动。本文中,观察组患者Em显著高于对照组,子宫内膜螺旋动脉PI、RI显著低于对照组,与丁彩飞^[18]等文献报道基本相似,提示苍附导痰汤联合枸橼酸氯米芬胶囊能提高PCOS患者子宫内膜容受性,这也可以从两组随访1年妊娠率比较中得到证实。

综上所述,苍附导痰汤联合枸橼酸氯米芬胶囊能有效调节PCOS合并不孕症患者的血清性激素水平,改善子宫内膜容受性,从而提高妊娠率。但本文研究对象均来自同一家医院,且缺乏对激素水平、子宫内膜容受性指标的动态观察,结论可能会存在地域上与时域上的偏倚,有待于今后大样本、多中心试验作进一步的研究。

参考文献

- [1] Ujvari D, Hulchiy M, Calaby A, et al. Lifestyle intervention up-regulates gene and protein levels of molecules involved in insulin signaling in the endometrium of overweight/obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(7): 1526-1535
- [2] 钟文明,宁伶俐,刘晓娟.育龄妇女人群多囊卵巢综合征发病危险因素调查分析[J]. *中国医院统计*, 2016, 23(6): 186-189
- [3] 林丹,郭遂群,赵丽琴,等.盐酸二甲双胍对多囊卵巢综合征患者排卵及子宫内膜容受性的影响[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(4): 528-530
- [4] Lopes IM, Maganin CC, Oliveira-Filho RM, et al. Histomorphometric analysis and markers of endometrial receptivity embryonic implantation in women with polycystic ovary syndrome during the treatment with progesterone [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(7): 930-938
- [5] The Rotterdam ESHER/ASRM-sponsored PCOS consensus work-shop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41-47
- [6] 马丹.阴道彩色多普勒超声诊断多囊卵巢综合征的临床分析[J]. *基层医学论坛*, 2016, 20(8): 1025-1027
- [7] 张菱,陈儒新,王建业,等.多囊卵巢综合征患者应用避孕药后不同间隔促排卵对卵泡生长的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(23): 3807-3808

丁苯酞对老年高血压性脑出血钻孔引流术治疗后神经功能及预后的影响

贾耀辉^{1*}, 陈慧敏^{1#}, 郭贤利², 高永开³, 代永庆¹(1. 汉中 3201 医院神经外科, 陕西 汉中 723000; 2. 延安大学医学院生物化学与分子生物学教研室, 陕西 延安 716000; 3. 延安市人民医院神经外科, 陕西 延安 716000)

中图分类号 R743.34 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3701-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.29

摘要 目的: 探讨丁苯酞氯化钠注射液对老年高血压性脑出血(HICH)钻孔引流术治疗后神经功能及预后的影响。方法: 选取2015年1月—2016年6月我院收治的老年HICH患者80例作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各40例。两组患者均接受钻孔引流术治疗, 对照组患者术后给予常规治疗; 观察组患者于术后第5天在对照组基础上给予丁苯酞氯化钠注射液100 mL, ivgtt, bid。两组患者均治疗14 d。观察两组患者临床疗效和两组存活患者术前及术后28 d中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)评分, 比较两组患者术前及术后14 d脑水肿体积、血清同型半胱氨酸(HCY)和P物质(SP)水平。结果: 两组患者各病死1例, 观察组患者临床总有效率为87.5%, 显著高于对照组的67.5%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。术前, 两组存活患者CSS评分、脑水肿体积、血清HCY、SP水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 术后28 d, 两组存活患者CSS评分显著降低, 术后14 d, 两组患者SP水平显著升高, 血清HCY水平显著降低, 脑水肿体积显著缩小, 且观察组患者上述指标显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 丁苯酞氯化钠注射液能显著提高老年HICH患者钻孔引流术后的临床疗效, 改善神经功能缺损, 减轻术后脑水肿, 并且能够降低血清HCY水平, 提高SP水平。

关键词 丁苯酞氯化钠注射液; 钻孔引流术; 老年; 高血压性脑出血; 脑水肿; 同型半胱氨酸; P物质

Effects of Butylphthalide on Neurological Function and Prognosis of Elderly Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage after Trepanation and Drainage Surgery

JIA Yaohui¹, CHEN Huimin¹, GUO Xianli², GAO Yongkai³, DAI Yongqing¹(1. Dept. of Neurosurgery, No. 3201 Hospital of Hanzhong, Shaanxi Hanzhong 723000, China; 2. Dept. of Biochemistry and Molecular Biology, School of Medicine, Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China; 3. Dept. of Neurosurgery, Yan'an People's Hospital, Shaanxi Yan'an 716000, China)

- [8] Mohsen IA, Elkattan E, Nabil H, et al. Effect of metformin treatment on endometrial vascular indices in anovulatory obese/overweight women with polycystic ovarian syndrome using three-dimensional power doppler ultrasonography[J]. *J Clin Ultrasound*, 2013, 41(5): 275-282
- [9] 王玮, 常康, 李晓冬, 等. 胰岛素增敏剂对PCOS大鼠子宫内膜胰岛素受体底物表达的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(12): 24-29
- [10] Pittonen TT, Chen J, Erikson DW, et al. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9): 3765-3775
- [11] 王成刚. 不同体重指数多囊卵巢综合征患者糖脂代谢及性激素指标变化规律研究[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(12): 1779-1781
- [12] 王慧颖, 林喧. 加减苍附导痰汤调控痰湿阻滞型多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(6): 31-34.
- [13] 罗娟, 郭荣. 补肾化痰祛瘀法治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(6): 14-15.
- [14] 潘爱珍, 陈克芳, 侯祥平, 等. 苍附导痰汤对肥胖型多囊卵巢综合征大鼠的瘦素、脂联素水平及胰岛素敏感指数的影响[J]. 中医临床研究, 2015, 7(1): 4-6
- [15] 李红, 常新勇. 苍附导痰汤加减结合达英-35治疗多囊卵巢综合征的临床效果观察[J]. 河南医学研究, 2014, 23(10): 44-46
- [16] 谢冬敏, 张志敏, 姚映淑. 经阴道超声对子宫内膜容受性综合评价的研究[J]. 疾病监测与控制, 2015, 9(8): 548-549.
- [17] 陈林丽, 彭成忠, 涂美琳, 等. 经阴道超声在不孕症患者子宫内膜容受性评估中的临床应用价值[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(11): 1959-1960
- [18] 丁彩飞, 王晨晔, 杨欣, 等. 苍附导痰汤加减方对多囊卵巢综合征不孕症患者子宫内膜容受性的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(11): 1297-1301.

* 主治医师。研究方向: 神经外科疾病诊治。电话: 0916-2380469。E-mail: jiayh136@163.com

通信作者: 主治医师。研究方向: 神经外科疾病诊治。电话: 0916-2380468。E-mail: chenhm1s@163.com

(收稿日期: 2017-02-22 修回日期: 2017-06-29)
(编辑: 黄 欢)