

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.009

调经促孕丸联合奥利司他治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕的临床研究*

李心蕾¹ 经博文¹ 封学伟¹ 郑 智¹ 张雪艳^{1Δ} 王 娟²

(1 首都医科大学附属北京妇产医院药学部 北京 100026; 2 首都医科大学附属北京妇产医院内分泌科 北京 100026)

摘要 目的:探讨调经促孕丸联合奥利司他治疗肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)不孕的临床疗效。方法:选取2017年6月到2019年8月期间我院收治的肥胖型PCOS不孕患者120例,按照随机数字表法将患者分为对照组(n=60)和研究组(n=60)。对照组予以奥利司他治疗,研究组在对照组的基础上联合调经促孕丸治疗,比较两组患者疗效、激素水平、排卵率、妊娠率、血糖及不良反应。结果:研究组治疗3个疗程后的临床总有效率为90.00%(54/60),高于对照组的70.00%(42/60)($P<0.05$)。两组治疗3个疗程后睾酮(T)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)均较治疗前下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。研究组的排卵率为85%(51/60)、妊娠率为65%(39/60)均高于对照组的65%(39/60)、46.67%(28/60)($P<0.05$)。两组餐后2h血糖(2hPG)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)均较治疗前下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗期间不良反应发生率对比未见统计学差异($P>0.05$)。结论:调经促孕丸联合奥利司他治疗肥胖型PCOS不孕患者,疗效显著,可有效改善患者激素水平、血糖、排卵率、妊娠率,且不增加不良反应发生率。

关键词: 调经促孕丸; 奥利司他; 肥胖型; 多囊卵巢综合征; 不孕; 疗效

中图分类号: R711.75; R711.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)20-3845-04

Clinical Study on the Treatment of Obesity Polycystic Ovary Syndrome in fertility with Tiao Jing Cuyun Pill and Orlistat*

LI Xin-lei¹, JING Bo-wen¹, FENG Xue-wei¹, ZHENG Zhi¹, ZHANG Xue-yan^{1Δ}, WANG Juan²

(1 Department of Pharmacy, Beijing Maternity Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100026, China;

2 Department of Endocrine, Beijing Maternity Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100026, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect of Tiao Jing Cuyun pill combined with orlistat in the treatment of obesity polycystic ovary syndrome (PCOS) infertility. **Methods:** 120 obese patients with PCOS infertility who were treated in our hospital from June 2017 to August 2019 were selected, they were divided into control group (n=60) and study group (n=60) according to the method of random number table. The control group was treated with orlistat, and the study group was treated with Tiao Jing Cuyun Pill on the basis of the control group. **Results:** The total effective rate of the study group at three courses after treatment was 90.00% (54/60), which was higher than 70.00% (42/60) of the control group ($P<0.05$). Testosterone (T), follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in the two groups decreased at three courses after treatment, and the level in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The ovulation rate and pregnancy rate of the study group were 85% (51/60) and 65% (39/60) respectively, which were higher than 65% (39/60) and 46.67% (28/60) of the control group ($P<0.05$). Two hours postprandial blood glucose (2hPG), fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) of the two groups were lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during the treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** Tiao Jing Cuyun pill combined with orlistat can effectively improve the hormone level, blood sugar, ovulation rate and pregnancy rate of obese PCOS patients without increasing the incidence of adverse reactions.

Key words: Tiao Jing Cuyun pill; Orlistat; Obesity; Polycystic ovary syndrome; Infertility; Curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R711.75; R711.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)20-3845-04

前言

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是临床中常见的内分泌代谢性疾病, 症状主要表现为月经不调、排

卵功能障碍、不孕、痤疮、肥胖等^[1,2]。既往流行病学资料显示^[3], PCOS的发病率占育龄期女性的5%~10%, 给患者生殖及健康带来严重影响。同时以往研究结果还显示^[4], PCOS患者中约有50%的群体伴有肥胖。肥胖可促进机体高雄激素分泌, 而高雄

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7092039)

作者简介:李心蕾(1983-), 女, 本科, 主管药师, 研究方向:药学及药物临床应用, E-mail: tjcyalst@163.com

Δ 通讯作者:张雪艳(1969-), 女, 本科, 副主任药师, 研究方向:不孕患者用药研究, E-mail: fcyyxl@126.com

(收稿日期:2020-05-03 接受日期:2020-05-27)

激素异常升高又可引起不孕、糖尿病、冠心病等诸多并发症^[9]。目前,临床上对于肥胖型 PCOS 不孕患者的主要治疗方法为单纯药物治疗,常用药为炔雌醇环丙孕酮片^[5]。奥利司他为非作用于中枢神经系统的肥胖症治疗药,常用于肥胖型 PCOS 不孕患者的辅助治疗中^[6]。调经促孕丸具有补肾健脾、调经养血的功效,既往临床常用于治疗月经过少、经血不调、久不受孕等病症^[7,8]。本研究通过对我院收治的部分肥胖型 PCOS 不孕患者给予调经促孕丸联合奥利司他治疗,取得了较好的疗效,整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月到 2019 年 8 月期间我院收治的肥胖型 PCOS 不孕患者 120 例,纳入标准:(1)诊断标准参考《妇产科学》的相关标准^[9];(2)肥胖诊断标准依照亚太地区相关会议标准进行评估:腰臀比 ≥ 0.85 、体质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖^[10];(3)患者及其家属知情本研究且签署了同意书;(4)B 型超声检查显示卵巢存在多个囊肿;(5)对本次研究用药方案无禁忌者。排除标准:(1)合并心血管疾病者;(2)合并糖尿病者;(3)合并其他生殖系统器质性病变者;(4)伴有卵巢肿瘤、垂体闭经者;(5)入组前 1 个月内曾服用影响内分泌激素的药物者;(6)合并精神异常,无法正常沟通交流者。本次研究已获取我院伦理学委员会批准进行。按照随机数字表法将患者分为对照组($n=60$)和研究组($n=60$)。其中对照组年龄 23~38 岁,平均(30.64 ± 1.52)岁;体质量指数 $25 \sim 30 \text{ kg/m}^2$,平均(27.42 ± 0.79) kg/m^2 ;既往有妊娠史者 12 例;病程 8 个月~5 年,平均(2.97 ± 0.91)年。研究组年龄 21~37 岁,平均(29.96 ± 1.74)岁;体质量指数 $27 \sim 30 \text{ kg/m}^2$,平均(27.78 ± 0.67) kg/m^2 ;既往有妊娠史者 14 例;病程 10 个月~6 年,平均(3.03 ± 1.26)年。两组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 方法

两组患者入院后均注意饮食和休息,适量运动,降低体质量。同时两组患者均于月经期第 5 天起给予炔雌醇环丙孕酮片(Bayer Weimar GmbH und Co. KG, 国药准字 J20140114, 规格:

醋酸环丙孕酮 2 mg, 炔雌醇 0.035 mg)治疗,口服,1 片/次,1 次/d。在此基础上,对照组给予奥利司他(杭州中美华东制药有限公司, 国药准字 H20100190, 规格:120 mg)治疗,口服,120 mg/次,3 次/d。研究组则在对照组的基础上联合调经促孕丸(陕西君碧莎制药有限公司, 国药准字 Z20063997, 规格:5 g)治疗,5 g/次,2 次/d。两组均以 1 个月为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。治疗过程中可根据患者的妊娠情况、体质、病情合理调整药量。

1.3 观察指标

(1)记录两组治疗 3 个疗程后的临床总有效率。疗效判定标准如下:总有效率 = 显效率 + 有效率^[11]。显效:月经不调、排卵功能障碍、不孕、痤疮等症状、体征基本消失,激素水平恢复正常;有效:激素水平明显改善,上述体征、临床症状有所改善;无效:激素水平无变化,临床症状、体征未见改善甚至加重。(2)记录两组治疗期间不良反应状况。(3)记录两组治疗期间排卵率、妊娠率。(4)抽取患者治疗前、治疗 3 个疗程后的空腹肘静脉血 5 mL,经 3600 r/min 离心 15 min,离心半径 12 cm,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(testosterone, T)、卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)水平进行检测,严格遵守试剂盒(武汉华美生物科技有限公司)说明书进行操作。采用日本 OLYMPUS-AU600 型全自动生化分析仪检测餐后 2 h 血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2hPG)、空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG),并采用高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c),严格遵守仪器操作规程及试剂盒(日本 TOSOH 公司)说明书进行操作。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 进行数据分析。计数资料以例数及率的形式表示,行卡方检验。计量资料以均值 $\pm$ 标准差的形式表示,行 t 检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组疗效比较

研究组治疗 3 个疗程后的临床总有效率为 90.00%(54/60),高于对照组的 70.00%(42/60)($P<0.05$),详见表 1。

表 1 两组疗效比较例(%)

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	Effective	Valid	Invalid	Total efficiency
Control group($n=60$)	13(21.67)	29(48.33)	18(30.00)	42(70.00)
Study group($n=60$)	17(28.33)	37(61.67)	6(10.00)	54(90.00)
χ^2				7.500
P				0.006

2.2 两组激素水平比较

两组治疗前 T、LH、FSH 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$), 两组治疗 3 个疗程后 T、LH、FSH 水平均较治疗前下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),详见表 2。

2.3 两组排卵率、妊娠率比较

研究组的排卵率、妊娠率均高于对照组($P<0.05$),详见表 3。

2.4 两组血糖指标比较

两组治疗前 FBG、2hPG、HbA1c 比较差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗 3 个疗程后两组 FBG、2hPG、HbA1c 均较治疗前下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),详见表 4。

2.5 两组不良反应发生率比较

两组治疗期间不良反应发生率对比未见统计学差异($P>0.05$),详见表 5。

表 2 两组激素水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of hormone levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	T(nmol/L)		LH(IU/L)		FSH(IU/L)	
	Before treatment	3 courses sfter treatment	Before treatment	3 courses sfter treatment	Before treatment	3 courses sfter treatment
Control group(n=60)	2.86± 0.83	2.13± 0.74*	18.12± 2.35	13.64± 2.19*	5.83± 0.84	4.15± 0.59*
Study group(n=60)	2.92± 0.72	1.19± 0.63*	18.33± 2.87	7.46± 1.78*	5.91± 0.68	2.62± 0.46*
t	0.423	7.492	0.439	16.962	0.573	15.841
P	0.673	0.000	0.662	0.000	0.567	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

表 3 两组排卵率、妊娠率比较 [例(%)]

Table 3 Comparison of ovulation rate and pregnancy rate between the two groups [n(%)]

Groups	Ovulation rate	Pregnancy rate
Control group(n=60)	39(65.00)	28(46.67)
Study group(n=60)	51(85.00)	39(65.00)
χ^2	6.400	4.089
P	0.011	0.043

表 4 两组血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of blood glucose indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	FBG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA1c(%)	
	Before treatment	3 courses sfter treatment	Before treatment	3 courses sfter treatment	Before treatment	3 courses sfter treatment
Control group(n=60)	6.83± 0.11	5.12± 0.13*	13.03± 0.97	8.97± 1.19*	7.64± 0.62	6.12± 0.67*
Study group(n=60)	6.81± 0.15	4.99± 0.08*	12.98± 1.06	7.23± 1.05*	7.58± 0.59	5.08± 0.54*
t	0.833	6.597	0.270	8.493	0.543	9.362
P	0.407	0.000	0.788	0.000	0.588	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

表 5 两组不良反应发生率比较 [例(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

Groups	Severe reaction to pregnancy	Abdominal pain	Gastrointestinal discomfort	Total incidence
Control group(n=60)	3(5.00)	2(3.33)	2(3.33)	7(11.67)
Study group(n=60)	4(6.67)	2(3.33)	4(6.67)	10(16.67)
χ^2				0.617
P				0.432

3 讨论

PCOS 是常见的女性内分泌疾病, PCOS 患者的白膜增厚, 卵巢增大, 出现多个不同发育阶段的卵泡, 并伴有颗粒细胞黄素化^[12]。既往资料显示有 50%~70% 的不孕由该病造成^[13-15]。PCOS 的发病机制极其复杂, 其中以肥胖、激素的作用较为显著。肥胖、激素作为 PCOS 的危险因素, 两者相互影响, 互为因果, 肥胖型 PCOS 不孕患者体内存在着极为严重的内分泌及代谢紊乱状态^[16-18]。而下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱也被认为是 PCOS 发病的主要原因^[19]。故对于肥胖型 PCOS 不孕患者, 不仅需要解决患者持续无排卵不孕的症状, 还应重视其存在的内分泌紊乱, 早期干预和控制, 以防止心血管疾病、糖尿病等远

期并发症的发生, 对于改善患者预后具有积极的临床意义。

炔雌醇环丙孕酮片是一种口服避孕药, 可有效抑制促性腺激素的分泌, 促进月经周期恢复等, 是目前临床上治疗 PCOS 的首选药物^[20]。而奥利司他是目前唯一一种适用于减肥的非处方药品, 可通过与胃脂肪酶和胰脂肪酶的活性丝氨酸部位共价结合, 使酶失去活性, 有效抑制脂肪吸收, 从而达到减少热量摄入, 控制体重, 改善体内胰岛素抵抗的目的, 其用以辅助炔雌醇环丙孕酮片可增强胰岛素敏感性, 促进月经周期的恢复, 同时可改善炔雌醇环丙孕酮片的不足, 发挥良好的临床效果^[21-23]。然而由于西药的激素含量相对较高, 易使患者体内激素的平衡状态发生变化, 同时长期应用西药治疗不良反应较大, 因此远期治疗效果不理想^[24]。调经促孕丸由鹿茸、淫羊藿、菟丝子、续断、

丹参、桑寄生、怀山药、茯苓、酸枣仁、白芍、鸡血藤等中药材组成。其中鹿茸、续断壮阳温肾；桑寄生滋补肝肾，淫羊藿、菟丝子调理冲任、滋阴补肾；酸枣仁滋阴养血，白芍、丹参养血调经，怀山药补肾温精，茯苓健脾利湿，鸡血藤活血化瘀，诸药合用共奏调补冲任、健脾补肾、养血调经促孕之效^[25-27]。本研究中研究组治疗3个疗程后的临床总有效率高于对照组，可见调经促孕丸联合奥利司他治疗可从不同的作用机制出发，共同提高治疗效果。本次研究结果还显示，调经促孕丸联合奥利司他治疗可有效改善肥胖型PCOS不孕患者的激素水平、血糖、排卵率、妊娠率，药理研究证实^[28-30]，淫羊藿可改善子宫内膜厚度和宫颈黏液，兴奋卵巢，调节内分泌，促进卵泡发育和诱导排卵，从而进一步提高排卵率、妊娠率；白芍具有调节机体免疫功能、抗炎、镇痛、抗菌、降糖、降脂等多重药理作用；续断中的续断总提物能够提高血清雌激素水平，促进卵巢及卵巢雌、孕激素受体的表达，同时续断还可发挥较好的降血糖作用；茯苓中成分之一的三萜类化合物具有明显的抗炎、调节免疫、调节内分泌等作用。另两组治疗期间不良反应发生率对比未见统计学差异，提示调经促孕丸联合奥利司他用药安全性较好。

综上所述，肥胖型PCOS不孕患者在奥利司他治疗的基础上联合调经促孕丸治疗，疗效显著，可有效改善患者激素水平、血糖、排卵率、妊娠率，且不增加不良反应发生率。

参考文献(References)

- [1] Saddick SY. Identifying genes associated with the development of human polycystic ovary syndrome [J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(5): 1271-1279
- [2] Varghese A, Balu P, R S, et al. Salivary Interleukin-6 Levels among Polycystic Ovary Syndrome Patients with and Without Chronic Periodontitis - A Comparative Study[J]. Contemp Clin Dent, 2019, 10(3): 498-501
- [3] 高婷婷, 李博, 陈书强, 等. 陕西省育龄期女性多囊卵巢综合征流行病学特点分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(5): 584-586
- [4] Shaaban Z, Khoradmehr A, Amiri-Yekta A, et al. Pathophysiologic mechanisms of obesity- and chronic inflammation-related genes in etiology of polycystic ovary syndrome [J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(12): 1378-1386
- [5] Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, et al. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: importance of obesity and abdominal fat distribution[J]. Hum Reprod Open, 2020, 2020(1): hoz042
- [6] Zhu YH, Qu F. Towards a multidimensional scientific approach to improve clinical practices for infertility treatment [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2018, 19(11): 815-817
- [7] 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
- [8] 马春霞. 调经促孕丸配合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征性不孕症的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(08): 90-91
- [9] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 178-179
- [10] 应雪梅. 自拟益肾排卵汤联合炔雌醇环丙孕酮治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕症47例[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(2): 282-283
- [11] 张连娣, 张兵, 姜晓琳, 等. 膈下逐瘀汤联合穴位埋线对肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效观察 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(5): 375-379, 383
- [12] Moini Jazani A, Nasimi Doost Azgomi H, Nasimi Doost Azgomi A, et al. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome?(PCOS)[J]. Daru, 2019, 27(2): 863-877
- [13] 肖育红, 周敏, 齐倩, 等. 来曲唑联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征不孕症的疗效观察 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(30): 5939-5941, 5810
- [14] Yang J, Chon TY, Bauer BA. Use of Acupuncture in Overweight/Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome [J]. Med Acupunct, 2019, 31(5): 267-268
- [15] Sidra S, Tariq MH, Farrukh MJ, et al. Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223329
- [16] de Assis Rodrigues NP, Laganà AS, Zaia V, et al. The role of Kisspeptin levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 300(5): 1423-1434
- [17] Castelo-Branco C, Naumova I. Quality of life and sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(2): 96-103
- [18] Costello MF, Misso ML, Balen A, et al. A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2019, 59(6): 867-873
- [19] Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A New Approach to Polycystic Ovary Syndrome: The Gut Microbiota [J]. J Am Coll Nutr, 2020, 39(4): 371-382
- [20] Doroszewska K, Milewicz T, Mrozińska S, et al. Blood pressure in postmenopausal women with a history of polycystic ovary syndrome [J]. Prz Menopauzalny, 2019, 18(2): 94-98
- [21] Salehpour S, Hosseini S, Nazari L, et al. Effects of orlistat on serum androgen levels among iranian obese women with polycystic ovarian syndrome[J]. JBRA Assist Reprod, 2018, 22(3): 180-184
- [22] Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, et al. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(11): 4048-4058
- [23] Li J, Wang Z, Wei D, et al. Effect of preconceptional orlistat treatment on in-vitro fertilization outcome in overweight/obese women: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2018, 19(1): 391
- [24] 邹文君, 白长川, 李吉彦, 等. 从气郁论治肥胖型多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗不孕思路探讨 [J]. 环球中医药, 2019, 12(10): 1485-1489
- [25] 赵越, 程姣姣. 低剂量阿司匹林联合调经促孕丸对多囊卵巢综合征患者卵泡周围血流信号及妊娠结局的影响 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(32): 79-82
- [26] 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
- [27] 杨艳芳. 补肾活血促卵方联合桂枝茯苓丸治疗月经不调型不孕症临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(8): 1094-1097
- [28] 周文勤, 方典洲. 调经促孕丸联合氯米芬治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 926-929
- [29] 杨砾砾, 陈秀凤, 韩晓晴. 调经促孕丸结合雌孕激素人工周期治疗DOR不孕症的疗效[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(8): 1017-1019
- [30] 周燕媛. 调经促孕汤治疗多囊卵巢综合征临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 3039-3042