

引用:周婷婷,郝宁.补肾活血中药联合维生素 D 对 PCOS 不孕患者内分泌及抗氧化作用的影响[J].湖南中医杂志,2021,37(6):54-57.

补肾活血中药联合维生素 D 对 PCOS 不孕患者内分泌及抗氧化作用的影响

周婷婷,郝宁

(南京市秦淮区中医医院,江苏 南京,210000)

[摘要] 目的:观察补肾活血中药联合维生素 D 对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者内分泌及抗氧化的作用。方法:选取 PCOS 不孕患者 90 例作为研究对象,以随机数字表法分为中西医结合组、中药组、西药组,每组各 30 例。中西医结合组给予补肾活血中药联合维生素 D 辅助干预治疗,中药组仅予补肾活血中药治疗,西药组给予克罗米芬治疗。将 3 个月经周期定为 1 个疗程。治疗 1~2 个疗程后比较 3 组患者排卵率、妊娠率、性激素[包括雌二醇(E_2)、促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雄激素(T)]和 25-羟维生素 D(25OHD)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。结果:中西医结合组及中药组均可有效提高 E_2 及 25OHD 水平,降低 T 及 MDA 水平,对 FSH、LH 有调节性作用,可进一步提高妊娠率,且在调节内分泌方面中西医结合组较中药组、西药组疗效更佳($P < 0.05$)。结论:补肾活血中药联合维生素 D 辅助治疗 PCOS 不孕患者,可以明显改善内分泌代谢及氧化应激状态,提高临床妊娠率。

[关键词] 多囊卵巢综合征;中西医结合疗法;补肾活血;维生素 D

[中图分类号] R271.917.5 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.06.020

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是常见的生殖内分泌代谢性疾病,在我国,育龄妇女 PCOS 患病率为 5.6%^[1]。西医学促排卵治疗在很大程度上解决了部分患者排卵障碍的问题,诸多临床研究也显示中医药治疗 PCOS 不孕症亦有了显著疗效。因 67%~85% 的 PCOS 患者存在维生素 D 缺乏^[2],同时氧化应激也参与了 PCOS 的病理生理过程,而维生素 D 又与氧化应激密切相关,故补充维生素 D 对 PCOS 患者的排卵障碍和胰岛素抵抗可能有一定的益处。本研究采用补肾活血中药联合维生素 D 治疗 PCOS 不孕患者 30 例,并观察该疗法对其内分泌及抗氧化的作用,以期为临床治疗 PCOS 不孕患者提供临床依据。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月至 2020 年 1 月就诊于我院妇科的 PCOS 不孕患者 90 例,以随机数字表法将其随机分为中西医结合组、中药组、西药组,每组各 30 例。中西医结合组平均年龄(29.69 ± 1.73)岁;平均体质指数(BMI)(20.77 ± 1.13) kg/m^2 ;平均病程(24.53 ± 7.03)个月。中药

组平均年龄(28.70 ± 2.57)岁;平均 BMI(21.34 ± 1.26) kg/m^2 ;平均病程(26.30 ± 6.14)个月。西药组平均年龄(29.02 ± 2.57)岁,平均 BMI(20.92 ± 1.26) kg/m^2 ,平均病程(24.17 ± 5.57)个月。3 组一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 1) PCOS。符合 2003 年欧洲人类生殖和胚胎学会、美国生殖医学会制定的鹿特丹标准^[3]。2) 不孕症。参照《生殖内分泌疾病诊断与治疗》^[4]中不孕症的相关诊断标准制定。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中有关内容拟定。主症:婚后不孕,或闭经,或月经后期,月经量少,色淡暗或紫黑,有血块,腰膝酸痛,或腰脊刺痛、拒按。次症:经行小腹刺痛拒按,血块排出后胀痛减轻;性欲减退;头晕耳鸣,神疲乏力;小便频数而清或夜尿频多。舌脉:舌紫暗或有瘀点瘀斑,脉细涩。主症必备,次症具备 2 项或 2 项以上,参照舌脉即可辨为肾虚血瘀证。

1.3 纳入标准 1) 符合上述西医诊断及中医辨证标准; 2) 年龄 22~35 岁; 3) $18 \text{ kg}/\text{m}^2 < \text{BMI} <$

第一作者:周婷婷,女,医学硕士,主治中医师,研究方向:中医妇科学

通讯作者:郝宁,女,副主任中医师,研究方向:中医妇科学,E-mail:379875886@qq.com

23.9 kg/m²;4)理解本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)先天性生理缺陷或畸形,染色体异常,生殖器官器质性病变如子宫肌瘤、子宫腺肌症、子宫内膜异位症、生殖器肿瘤及癌前病变等;2)有甲状腺功能异常、高泌乳素血症、胰岛素抵抗等内分泌疾病;3)合并心血管疾病、肝肾功能障碍、高钙血症、造血系统异常以及精神病;4)过敏体质,或已知对现用药物过敏;5)在研究前3个月服用维生素D和钙剂,或正在参加其他药物临床研究者。

1.5 脱落及剔除标准 1)脱落标准:因故未完成本方案所规定的观察周期;患者不愿意继续进行临床试验并提出退出;患者依从性差,未按规定用药,严重违背试验方案。2)剔除标准:入组后未接受任何治疗方案或未获得任何数据者。

2 治疗方法

2.1 中西医结合组 予补肾活血中药联合维生素D滴剂治疗。1)中药治疗。自月经周期的第5天,或孕激素撤退性出血第5天起,口服补肾活血中药水煎剂,药物组成:当归10g,紫河车10g,香附10g,何首乌10g,白芍12g,淫羊藿10g,菟丝子15g,熟地黄10g,茯苓10g,肉苁蓉10g,益母草15g,甘草5g。每次200ml,每天2次,排卵后停药。2)维生素D滴剂(青岛双鲸药业有限公司,批准文号:国药准字H20113033,规格:400U/粒)口服,800U/次,每天1次。

2.2 中药组 仅予补肾活血中药治疗。用药及煎服法同中西医结合组。

2.3 西药组 采用西药治疗。自月经周期的第5天,或孕激素撤退性出血第5天起,口服克罗米芬胶囊(高特制药有限公司,批准文号:国药准字H31021107,规格:50mg/粒)100mg,每天1次,共5d。

当卵泡平均直径在18~20mm时,指导患者隔日同房1次,B超监测见卵泡排出后,每组患者均予地屈孕酮(荷兰雅培制药公司,进口药品注册证号:H20110211,规格:10mg/片)口服,10mg/次,2次/d,服用12d停药。若月经周期第20天B超监测仍未见优势卵泡,亦口服地屈孕酮10mg/次,2次/d,服用12d停药。将3个月经周期定为1个疗程,评价临床疗效的最长疗程为2个疗程,在治疗过程中,患者一旦妊娠,立即停止研究。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)临床妊娠率、排卵率;2)治疗前

后性激素[包括雌二醇(E₂)、促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雄激素(T)]、25-羟维生素D(25OHD)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学分析软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;以P<0.05为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 3组妊娠率比较 妊娠率中西医结合组为60.00%,中药组为56.67%,西药组为46.67%,中西医结合组与中药组优于西药组,差异均有统计学意义(P<0.05),中西医结合组与中药组妊娠率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。(见表1)

表1 3组妊娠率比较[例(%)]

组别	例数	妊娠	未妊娠
中西医结合组	30	18(60.00) ^{ab}	12(40.00)
中药组	30	17(56.67) ^a	13(43.33)
西药组	30	14(46.67)	16(53.33)

注:与西药组比较,^aP<0.05;与中药组比较,^bP>0.05。

3.3.2 3组排卵率比较 排卵率中西医结合组为62.58%,中药组为60.13%,西药组为64.90%,组间比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。(见表2)

表2 3组排卵率比较[个(%)]

组别	例数	排卵周期数	未排卵周期数
中西医结合组	30	97(62.58) ^{ab}	58(37.42)
中药组	30	95(60.13) ^a	63(39.87)
西药组	30	98(64.90)	53(35.10)

注:与西药组比较,^aP>0.05;与中药组比较,^bP>0.05。

3.3.3 3组治疗前后基础性激素水平比较 治疗前各组基础性激素水平差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后中西医结合组及中药组血清E₂、FSH、LH、T均较治疗前有所改善,差异有统计学意义(P<0.05)。西药组E₂、FSH水平较治疗前升高(P<0.05),LH、T治疗前后无明显变化。各项指标组间比较,差异均有统计学意义(P<0.05)。(见表3)

3.3.4 3组治疗前后维生素D及氧化应激指标比较 与治疗前相比,中西医结合组及中药组治疗后25OHD水平明显升高,MDA水平明显降低,且在升高25OHD方面中西医结合组疗效更显著,差异均有统计学意义(P<0.05);西药组的25OHD及MDA水平未见明显变化,3组患者SOD水平在治疗后均未见显著改善(P>0.05)。(见表4)

表3 3组治疗前后基础性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	E ₂ (pg/ml)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	T(ng/ml)
中西医结合组	30	治疗前	49.91±11.32	6.31±1.15	13.07±2.28	0.75±0.07
		治疗后	61.45±5.63 ^{abc}	6.79±0.58 ^{abc}	9.28±1.24 ^{abc}	0.61±0.07 ^{abc}
中药组	30	治疗前	47.8±13.11	6.48±1.29	12.65±2.33	0.76±0.07
		治疗后	55.95±5.80 ^{ab}	7.12±0.66 ^{ab}	10.11±1.31 ^{ab}	0.67±0.07 ^{ab}
西药组	30	治疗前	44.71±9.39	6.90±1.20	13.05±2.72	0.75±0.09
		治疗后	56.43±7.50 ^a	7.24±0.72 ^a	12.58±1.54	0.72±0.07

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与西药组治疗后比较,^b $P < 0.05$;与中药组治疗后比较,^c $P < 0.05$ 。

表4 3组治疗前后维生素D及氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	25OHD(nmol/L)	MDA(nmol/L)	SOD(U/ml)
中西医结合组	30	治疗前	38.26±11.18	12.77±1.80	64.27±5.99
		治疗后	56.80±7.75 ^{abc}	10.32±1.09 ^{ac}	63.28±6.43
中药组	30	治疗前	35.97±8.78	12.35±1.66	66.51±6.30
		治疗后	41.17±7.61 ^{ac}	9.83±1.14 ^{ac}	65.65±6.36
西药组	30	治疗前	39.11±10.12	12.53±2.09	64.27±5.66
		治疗后	39.48±9.89	12.38±1.06	64.45±5.23

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与中药组治疗后比较,^b $P < 0.05$;与西药组治疗后比较,^c $P < 0.05$ 。

3.4.5 25OHD、MDA、SOD与基础性激素相关性分析 25OHD水平与LH、T呈负相关,MDA与E₂呈负相关,与LH、T呈正相关;SOD与基础性激素无明显相关性。(见表5)

表5 25OHD、MDA、SOD与基础性激素相关性分析

性激素	25OHD		MDA		SOD	
	r	P值	r	P值	r	P值
E ₂	0.170	0.109	-0.228	0.031	-0.064	0.549
LH	-0.385	<0.01	0.372	<0.01	-0.193	0.068
FSH	-0.078	0.464	0.056	0.597	-0.065	0.541
T	-0.554	<0.01	0.412	<0.01	-0.059	0.583

4 讨论

调经助孕是中医妇科的优势与特色之一,有临床数据研究表明,肾虚证在PCOS的中医证型中位居第一。在PCOS的临床用药中,频率排前的两类药物分别是补虚药及活血化瘀药^[6]。我院名老中医胥受天教授治疗该病也强调以补肾为主。肾为先天之本,主宰着女性“经、带、胎、产、乳”的生理活动。《景岳全书》云:“女人以血为主,血旺则经调,而子嗣、身体之盛衰,无不肇端于此,故治妇人病,当以经血为先。”故胥老认为调理气血也是治疗的关键,故在此理论上,结合多年临床经验,自拟补肾活血经验方。方中紫河车禀受精血结孕之余液,得母之气血居多,故能峻补营血;熟地黄滋肾

水、利血脉,为补阴养血之要药,两者均为血肉有情之品,滋阴补肾,填精益髓。阳生于阴,阴生于阳,善补阴者,必于阳中求阴,故加入肉苁蓉、淫羊藿、菟丝子补肾助阳,且温而不燥,共同推动阴长运动。茯苓益脾和胃、宁心安神,使补而不峻;当归味甘而重,故功专补血,其气轻而辛,又能行血,乃血中之圣药;白芍养血柔肝,调畅冲任气血;佐香附、益母草理气活血,气行则血行,达到气血和调的作用。全方阴阳并补,动静结合,升降相因,共奏补肾养血、理气活血、协调气血阴阳之功。本研究结果证实,虽然补肾活血中药在促排卵效果方面稍低于克罗米芬,但从长远疗效上看,中药可明显提高E₂、FSH水平,下调T水平,改善患者的临床证候,提高临床妊娠率。克罗米芬对E₂、FSH虽有增高作用,但对LH及T的作用均不明显。

同时,本研究还增加了基于从维生素D及氧化应激与PCOS的关系角度研究中药治疗效果。在本研究中,75.56%的患者存在维生素D不足。其中,20~30 nmol/L的患者占28.21%,维生素D水平与LH、T负相关。25OHD作为维生素D在体内的主要形式之一,可以激活胰岛素转录基因及过氧化物酶体增殖物激活 δ 受体,增强胰岛素的合成和释放,并提高胰岛素受体的敏感度,故缺乏维生素D会增加胰岛素抵抗的风险^[7]。在PCOS患者高雄激素血症以及肥胖的形成过程中,维生素D缺乏也发挥作用^[8]。本研究中64.44%患者存在雄激素水平升高,且与维生素D水平呈显著负相关。另外,维生素D缺乏也与生殖能力相关^[9],补充维生素D可以显著改善胚胎质量,提高临床妊娠率^[10]。但也有Meta分析表明,补充适量维生素D不能改善PCOS患者的代谢紊乱状况,且维生素补充剂量没有统一标准^[11]。

本研究结果中,中药组的25OHD水平有一定的升高。有临床研究观察到PCOS肾虚患者的维生素D水平低于非肾虚患者,且肾虚证临床量化评分与维生素D水平呈负相关^[12]。来曲唑导致的PCOS大鼠在灌服补肾化瘀方后25OHD₃的水平也明显升高^[13]。因此,中药组的维生素D水平升高除了内分泌的改善原因外,考虑可能与中药治疗后肾虚证的改善相关。中药联合每天800 U维生素D治疗后,84.4%的患者维生素D水平恢复正常水

平,在提高 E_2 水平、降低T水平方面疗效明显优于中药组,排卵率及临床妊娠率均稍高于中药组,也进一步验证了维生素D缺乏与高雄激素、生育力下降有关。

多项研究表明,PCOS患者体内MDA、脂质过氧化物、蛋白羰基等代表的氧化应激水平增高,视黄醇、超氧化物歧化酶、总抗氧化能力等代表的抗氧化水平降低^[14-16]。PCOS患者氧化应激反应的异常参与了胰岛素抵抗、高雄激素形成的病理过程,在卵母细胞成熟和胚胎发育方面也发挥了重要作用^[17]。本研究结果发现,PCOS患者MDA普遍升高及SOD水平下降,且MDA与LH、T呈正相关。维生素D作为一种抗氧化剂,可以增加细胞内的SOD与过氧化氢酶的活性,保护内皮细胞防御氧化应激的影响,在心血管疾病中发挥了一定的作用^[18]。利用维生素D联合钙剂治疗后,PCOS患者体内的MDA明显下降,SOD明显升高,且与单纯使用钙剂相比存在显著差异^[19]。中药组方中的多种中药存在抗氧化作用。熟地黄提取成分中的玉叶金花苷酸、海胆苷、焦地黄苯乙醇苷A1/A2、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷等均具有抗氧化活性^[20]。给糖尿病早期肾损伤大鼠灌服当归芍药散汤剂后谷胱甘肽过氧化物酶及过氧化氢酶显著上升,MDA水平显著降低^[21]。本研究结果证明补肾活血中药方具有降低MDA作用,但在PCOS不孕患者中,维生素D是否具有抗氧化作用且是否与药物剂量有关,仍有待进一步考证。

综上所述,中药联合维生素D可以通过调节PCOS不孕患者LH、FSH、T、MDA水平,提高 E_2 、25OHD水平,促进卵泡发育,进一步提高临床妊娠率。

参考文献

[1] 乔杰,齐新宇,徐雅兰,等. 关注影响女性健康的重要生殖内分泌疾病多囊卵巢综合征[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020,36(1):1-9.

[2] 刘佳怡,沈山梅. 维生素D与多囊卵巢综合征的相关研究进展[J]. 医学综述,2018,24(6):139-144.

[3] 李美芝,李蓉. 多囊卵巢综合征诊断的金标准:鹿特丹标准[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2007,23(9):657-659.

[4] 李蓉,乔杰. 生殖内分泌疾病诊断与治疗[M]. 北京:北京大学医学出版社,2012:356.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:100.

[6] 彭孟凡,乔靖怡,白莉,等. 基于关联规则和因子分析探讨中药治疗多囊卵巢综合征用药规律[J]. 时珍国医国药,2019,30(1):259-261.

[7] 刘璐,李晓华. 维生素D₃对高脂饲料诱导的小鼠脂肪组织内质网应激及胰岛素抵抗的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017,33(10):861-864.

[8] KRUL POEL YHM, KOENDERS PP, STEEGERS THEUNIS SEN RP, et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): a cross-sectional study [J]. PloS One, 2018,13(12):47-48.

[9] BUTTS S, SEIFER D, SENAPATI S, et al. Vitamin D deficiency is associated with poor reproductive outcomes in PCOS but not unexplained infertility [J]. Fertil Steril, 2017,108(3):69-70.

[10] JUAN ZHAO, SHAN LIU, YIDAN WANG, et al. Vitamin D improves invitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance [J]. Minerva Med, 2019,110(3):199-208.

[11] 罗茜,蔡汪宇,马红丽,等. 维生素D与多囊卵巢综合征代谢及内分泌水平的Meta分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017,37(12):1003-1012.

[12] 康学智,贾丽娜,张翔,等. 多囊卵巢综合征肾虚证量化评分与血清维生素D水平相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2016,34(11):2609-2612.

[13] 黄威,鲁耀邦,熊桦,等. 补肾化痰方对多囊卵巢综合征大鼠血清25羟维生素D₃、AMH、T、INS及E₂的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2018,38(6):650-656.

[14] 王虎生,阮祥燕,李扬璐,等. 丙二醛、视黄醇与多囊卵巢综合征发病机制关系的探索[J]. 首都医科大学学报, 2018,39(4):512-516.

[15] 涂敏素,钟影,毛熙光. 多囊卵巢综合征合并不孕症患者血清TOS、TAS水平变化及其与血浆载脂蛋白(a)的关系[J]. 南方医科大学学报, 2016,36(3):405-409.

[16] 马宁,周知,涂志华,等. 肥胖型和瘦型PCOS与酶类抗氧化剂和内分泌代谢指标的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2017,32(17):4093-4095.

[17] 刘莹,高雪林,丁媛,等. 多囊卵巢综合征与氧化应激相关性研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019,39(1):79-82.

[18] 林丽明,张美金,许昌声,等. 维生素D通过抑制Pin1介导线粒体氧化应激拮抗高糖诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2018,34(1):27-33.

[19] 张宏艳,王飞,黄凤兰. 维生素D联合钙剂辅助干预对多囊卵巢综合征患者氧化应激情况的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017,17(8):39-40,43.

[20] 沈华旦,方江济,郭鹏程,等. 基于HPLC-UV-DPPH法的地黄和熟地黄药材抗氧化活性成分比较研究[J]. 中草药, 2018,49(3):582-588.

[21] 李晓冰,任玉梅,张立赞,等. 当归芍药散对糖尿病早期肾损伤大鼠氧化应激的影响[J]. 时珍国医国药, 2019,30(9):2082-2084.