

麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕患者的疗效及安全性

赵丽萍¹, 杨敏^{1*}, 张云杰²

1. 磁县人民医院 妇产科, 河北 邯郸 056500; 2. 邯郸市中心医院 胸外科, 河北 邯郸 056000

【摘要】目的 探讨麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者的疗效及安全性。**方法** 选取2016年6月至2018年6月磁县人民医院PCOS不孕患者100例,依据随机数字表法分为丸酮组和单酮组,每组各50例。单酮组给予炔雌醇环丙孕酮治疗,每次2 mg,每日1次,丸酮组在此基础上给予麒麟丸治疗,每次6 g,每日3次,2组均从月经自然周期第5天开始治疗,共3个月经周期,比较2组性激素、细胞因子水平,成熟卵泡数,子宫内膜厚度,排卵、妊娠情况及不良反应情况。**结果** 丸酮组和单酮组治疗后促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)水平显著低于治疗前,丸酮组治疗后FSH、LH、T、MMP-9、VEGF、HGF水平显著低于单酮组,差异有统计学意义($P<0.05$);丸酮组和单酮组治疗后成熟卵泡数、子宫内膜厚度显著高于治疗前,丸酮组治疗后成熟卵泡数、子宫内膜厚度显著高于单酮组,差异有统计学意义($P<0.05$);丸酮组排卵率(88.00%)、妊娠率(40.00%)均显著高于单酮组(64.00%, 20.00%),差异有统计学意义($P<0.05$);丸酮组和单酮组不良反应率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗可有效改善PCOS不孕患者FSH、LH、T、MMP-9、VEGF、HGF水平,有利于促进患者排卵及妊娠,且安全性好,值得临床推广。

【关键词】 麒麟丸;炔雌醇环丙孕酮;多囊卵巢综合征;不孕症;疗效;安全性

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)06-0044-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.06.008

The efficacy and safety of Qilin pill combined with ethinylestradiol and cycloproterone in the treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome

ZHAO Li-ping¹, YANG Min^{1*}, ZHANG Yun-jie²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Cixian People's Hospital, Hebei Handan 056500, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Handan Central Hospital, Hebei Handan 056000, China

【Abstract】 Objective To discuss the efficacy and safety of Qilin pill combined with ethinylestradiol and cycloproterone in the treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 100 patients infertility caused by PCOS were selected from June 2016 to June 2018 in Cixian People's Hospital, according to the random number table method, they were divided into Qilin group and monoyne group, 50 cases in each group. The monoyne group was treated with ethinylestradiol and cycloproterone 2 mg daily, and the Qilin group was given Qilin pill 6 g thrice daily combined with basic treatment. The two groups began to take medicine from the 5th day of the natural menstrual cycle for 3 menstrual cycles. The efficacy and safety of the two groups were compared. **Results** The follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone (T), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), vascular endothelial growth factor (VEGF), and hepatocyte growth factor (HGF) in the two groups after treatment were significantly lower than those in the before treatment, the FSH, LH, T, MMP-9, VEGF and HGF in the Qilin group after treatment were significantly lower than those in the monoyne group,

基金项目:河北省科技厅科技计划自筹项目(项目编号:2015JB218-R1)

*通信作者:杨敏, E-mail: yangminym1@126.com

the difference was statistically significant ($P<0.05$). The mature follicles number and the endometrium thickness in the two groups after treatment were significantly higher than those in the before treatment, the mature follicles number and the endometrium thickness in the Qilin group after treatment were significantly higher than those in the monoyne group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ovulation rate (88.00%) and pregnancy rate (40.00%) in the Qilin group were significantly higher than those in the monoyne group (64.00%, 20.00%), the difference were statistically significant ($P<0.05$). As for the comparison of the adverse reaction rate between the Qilin group and monoyne group, the difference was no statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Qilin pill combined with ethinylestradiol and cycloprogesterone can effectively improve the FSH, LH, T, MMP-9, VEGF and HGF in patients with infertility caused by PCOS, which is conducive to promoting ovulation and pregnancy, and it has good safety, it's worth for further clinical promotion.

【Key words】Qilin pill; ethinylestradiol and cycloproterone; polycystic ovary syndrome; infertility; efficacy; safety

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是临床上常见的一种妇科疾病,以雄激素分泌过多、持续无排卵为主要临床特征,也是导致不孕的常见疾病,且近年来,随着人们生活饮食的改变,其发病率逐年增加^[1]。目前,PCOS致不孕症主要采用药物治疗,其中炔雌醇环丙孕酮是常用的药物,可有效抑制雄激素分泌而起治疗的作用,但仍有部分患者疗效欠佳而未能顺利妊娠,故如何提高PCOS致不孕症的疗效是临床上关注的热点及难点^[2]。麒麟丸为一种中成药,适用于月经不调、不孕等症,其在不孕症中具有较好的疗效而受到关注,但关于其联合炔雌醇环丙孕酮治疗PCOS不孕的报道较少^[3]。本研究通过给予PCOS不孕患者麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗,探讨其疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2016年6月至2018年6月磁县人民医院PCOS致不孕症患者100例。依据随机数字表法分为丸酮组和单酮组,每组各50例,丸酮组和单酮组年龄、体质指数、总窦卵泡数、不孕史等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

PCOS诊断标准:西医标准^[4],超声检查可见多个

直径2~10 mm的囊性卵泡或卵巢体积 ≥ 10 mL且未见优势卵泡,高雄激素的临床表现或高雄激素血症,稀发排卵或无排卵,以上3点中具备2点可确诊。中医标准^[5],主症为月经不调或经量减少或闭经、经血黯淡或紫黑、腰膝痰软、不孕及畏寒;次症为头晕耳鸣、精神萎靡、夜尿频多、面色晦黯、性欲减退;舌脉为舌质黯淡或有瘀点,脉沉迟或涩,苔白。主症和次症中均具备3点或以上可确诊。

纳入标准:①经临床症状、实验室、影像学、病史等诊断为PCOS不孕^[5];②年龄20~40岁、无精神病史;③性生活正常、配偶生育功能正常、不孕时间 >1 年。排除标准:①就诊前3个月有二甲双胍、米非司酮等治疗史;②有甲状腺、糖尿病等其他内分泌疾病;③有心、肝、肾等严重性疾病;④输卵管阻塞、男方不育等其他原因所致不孕。所有患者对本研究均知情并签署知情书,且本研究经我院伦理委员会审批通过(审批号:20190068)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 单酮组给予炔雌醇环丙孕酮(生产厂家:上海信谊天平药业有限公司;批准文号:国药准字H20094005;规格:每片含醋酸环丙孕酮2 mg和炔雌醇0.035 mg)治疗,于月经自然周期第5天开始服药,每次2 mg,每日1次,共3个月经周期;丸酮组在此基础上给予麒麟丸(生产厂家:广东太安堂药

表1 2组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	总窦卵泡数(个)	不孕史(年)
单酮组	50	30.50 \pm 3.58	24.62 \pm 2.05	12.42 \pm 2.62	3.47 \pm 0.71
丸酮组	50	30.82 \pm 3.61	24.57 \pm 2.04	12.58 \pm 2.66	3.50 \pm 0.73
t值		0.887	0.173	0.328	0.295
P值		0.376	0.863	0.567	0.768

业股份有限公司;批准文号:国药准字Z10930034;规格:每瓶90 g)治疗,于月经自然周期第5天开始服药,每次6 g,每日3次,共3个月经周期。

1.2.2 观察指标 ①性激素:于治疗前、治疗3个月经周期后抽取外周血3 mL后于-40℃冷藏库保存,统一解冻后通过Uni Cel Dx I800全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂(美国Beckman Coulter公司)在双次检验下检测促卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)水平;②细胞因子:于治疗前、治疗3个月经周期后抽取外周血3 mL分离血清(3000 r/min、10 min、离心半径8.5 cm)后于-40℃冷藏库保存,试剂盒均购自上海信帆生物科技有限公司,统一解冻后采用酶联免疫吸附法在双次检验下检测基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)水平;③于治疗前、治疗3个月经周期后常规B超检查排卵情况,观察和记录成熟卵泡数(卵泡直径 ≥ 18 mm)、排卵(优势卵泡消失)情况;④于治疗前、治疗3个月经周期后常规B超测量子宫内膜厚度;⑤治疗3个月经周期内

妊娠情况;⑥不良反应情况,包括恶心、呕吐、头痛、乳房胀痛等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行分析。计数资料(%)表示采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验,各组时间差异采用LSD-t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者性激素水平比较

丸酮组和单酮组治疗前FSH、LH、T水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),丸酮组和单酮组治疗后FSH、LH、T水平显著低于治疗前,丸酮组治疗后FSH、LH、T水平显著低于单酮组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

2.2 2组患者细胞因子水平比较

丸酮组和单酮组治疗前MMP-9、VEGF、HGF水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),丸酮组和单酮组治疗后MMP-9、VEGF、HGF水平显著低于治疗前,丸酮组治疗后MMP-9、VEGF、HGF水平显著低于单酮组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表2 2组患者性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH(U/L)		LH(U/L)		T(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单酮组	50	7.32 \pm 0.76	6.72 \pm 0.68 ^a	13.42 \pm 2.12	8.82 \pm 1.62 ^a	5.55 \pm 0.55	4.98 \pm 0.52 ^a
丸酮组	50	7.35 \pm 0.75	6.02 \pm 0.61 ^{ab}	13.32 \pm 2.15	7.01 \pm 3.01 ^{ab}	5.58 \pm 0.56	4.42 \pm 0.44 ^{ab}
t值		0.205	8.737	0.241	6.732	0.522	5.757
P值		0.894	<0.001	0.861	<0.001	0.582	<0.001

注:^a表示与治疗前比较差异有统计学意义, $P < 0.05$;^b表示与单酮组比较差异有统计学意义, $P < 0.05$;FSH表示促卵泡刺激素;LH表示促黄体生成素;T表示睾酮

表3 2组患者细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9(μ g/L)		VEGF(ng/L)		HGF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单酮组	50	133.08 \pm 15.09	81.97 \pm 9.07 ^a	191.62 \pm 21.21	98.01 \pm 10.02 ^a	636.88 \pm 66.06	320.74 \pm 35.18 ^a
丸酮组	50	133.06 \pm 15.10	71.66 \pm 8.06 ^{ab}	191.52 \pm 21.24	85.69 \pm 9.76 ^{ab}	636.75 \pm 66.13	276.45 \pm 30.82 ^{ab}
t值		0.303	16.522	0.416	10.946	0.532	10.143
P值		0.375	<0.001	0.501	<0.001	0.452	<0.001

注:^a表示与治疗前比较差异有统计学意义, $P < 0.05$;^b表示与单酮组比较差异有统计学意义, $P < 0.05$;MMP-9表示基质金属蛋白酶9;VEGF表示血管内皮细胞生长因子;HGF表示肝细胞生长因子

2.3 2组患者成熟卵泡数、子宫内膜厚度比较

丸酮组和单酮组治疗前成熟卵泡数、子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),丸酮组和单酮组治疗后成熟卵泡数、子宫内膜厚度显著高于治疗前,丸酮组治疗后成熟卵泡数、子宫内膜厚度显著高于单酮组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 2组患者排卵及妊娠情况比较

丸酮组排卵率88.00%(44/50)、妊娠率40.00%(20/50)显著高于单酮组64.00%(32/50)、20.00%(10/50),差异有统计学意义($\chi^2=7.895, 4.762; P=0.005, 0.029$)。

2.5 2组患者不良反应情况比较

丸酮组不良反应率为14.00%(恶心3例、头痛1例、呕吐2例、乳房胀痛1例),单酮组为10.00%(恶心2例、头痛1例、呕吐1例、乳房胀痛1例),差异无统计学意义($\chi^2=0.379, P=0.538$)。

3 讨论

PCOS不孕常见于孕龄期女性,多由育龄女性体内复杂的内分泌及代谢异常所致,其会造成卵泡发育不成熟、排卵功能障碍而引起不孕,在我国的发病率高达6%~10%,已成为困扰育龄女性的重要疾病之一^[6-7]。PCOS不孕的治疗关键在于纠正内分泌及代谢异常,若不及时或盲目行促排卵药物治疗,易加快卵巢功能减退而造成终身不孕^[8-9]。炔雌醇环丙孕酮是一种主要成分包括醋酸环丙孕酮和炔雌醇的复方制剂,醋酸环丙孕酮可通过抗促性腺来降低机体内雄激素水平,炔雌醇则可增强醋酸环丙孕酮的抗促性腺效应,还可减少雄激素的生物利用度,从而产生明显的抑制雄激素作用,已被证实在PCOS致不孕症的治疗中具有良好的疗效^[10-11]。祖国医学认为,PCOS不孕由肾精亏虚、冲任二脉受阻所致,肾阳亏虚则不能

化气行血并冲任胞宫,冲任不调则天癸衰、卵失养,最终排卵不畅而不孕,应以调和气血、滋阴补阳、补肾益精治之^[12-13]。麒麟丸由制锁阳、党参、何首乌、青皮、桑葚、菟丝子、郁金、黄芪、白芍、墨旱莲、丹参、覆盆子、山药、淫羊藿、枸杞子组成,为补肾填精、温和调经、益气养血之组方,在临床治疗不孕中具有良好疗效^[14-15]。FSH、LH、T是常见的性激素,具有调节卵细胞成熟和排卵的作用,FSH、LH、T水平过高会阻碍卵泡的正常生长而导致无排卵或稀发排卵^[6-7]。MMP-9是一种具有水解细胞外基质作用的蛋白酶,可导致卵泡过早闭锁、无法成熟,VEGF是促进内皮细胞分裂、血管生成的因子,可过度促进卵泡和黄体血管生长,HGF是一种由氨基酸形成的糖蛋白,可扰乱激素分泌而使雄激素分泌增强^[8-9]。

本研究中,丸酮组和单酮组治疗后FSH、LH、T、MMP-9、VEGF、HGF水平显著低于治疗前,丸酮组治疗后FSH、LH、T、MMP-9、VEGF、HGF水平显著低于单酮组,表明麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗能够有效改善PCOS不孕患者FSH、LH、T、MMP-9、VEGF、HGF水平。这可能是由于炔雌醇环丙孕酮治疗能够有效抑制雄激素的分泌和利用度,有助于改善PCOS不孕患者体内激素分泌状态,使FSH、LH、T等分泌减少,并使MMP-9、VEGF、HGF等水平下降,从而改善PCOS。麒麟丸具有补肾填精、温和调经、益气养血之功效,能够有效培补PCOS不孕患者的肾气精元,益补亏虚之肾阳,肾精气血调和充盛则胞宫化气行血、天癸盛,与炔雌醇环丙孕酮合用则可能产生了药效叠加的作用,从而能够进一步有效调节患者激素的分泌状态,使FSH、LH、T等分泌减少,并更有效地降低MMP-9、VEGF、HGF等水平。同时,丸酮组和单酮组治疗后成熟卵泡数、子宫内膜厚度显著高于治疗前,丸酮组治疗后成熟卵泡数、子宫内膜厚度显著高于单

表4 2组患者成熟卵泡数、子宫内膜厚度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	成熟卵泡数(个)		子宫内膜厚度(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单酮组	50	0.00±0.00	1.62±0.23 ^a	7.34±0.82	9.72±1.04 ^a
丸酮组	50	0.00±0.00	2.21±0.30 ^{ab}	7.27±0.85	11.10±1.18 ^{ab}
t值		0.000	14.257	0.194	11.160
P值		0.999	<0.001	0.831	<0.001

注:^a表示与治疗前比较差异有统计学意义, $P<0.05$;^b表示与单酮组比较差异有统计学意义, $P<0.05$

酮组,丸酮组排卵率、妊娠率显著高于单酮组,表明麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗能够有效促进PCOS不孕患者排卵及妊娠。这可能是由于麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗能够更有效地改善PCOS不孕患者性激素分泌状态,更有效地改善了PCOS的病情进展,从而减少PCOS对卵泡发育不成熟、排卵功能障碍的不良影响,为优势成熟卵泡提供温床而促进患者正常排卵,最终提高患者的妊娠率。此外,本研究中,丸酮组和单酮组不良反应率比较差异无统计学意义,提示麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗PCOS不孕患者具有良好的安全性。

综上所述,麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗可有效改善PCOS不孕患者FSH、LH、T、MMP-9、VEGF、HGF水平,有利于促进患者排卵及妊娠,且安全性好。但本研究样本量少,存在一定的局限性,今后还需更深入、更大样本量的研究进一步验证其疗效及安全性。

【参考文献】

- [1] 伍雪梅,刘丽洲,侯丽明.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床观察[J].中国妇幼保健,2017,32(6):1265-1267.
- [2] 徐岚,熊煜.炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者排卵的影响[J].中国药房,2016,27(24):3368-3370.
- [3] 周延春.麒麟丸联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效及对患者血清激素水平的影响[J].河北医药,2018,40(4):570-573.
- [4] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组.多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[J].中华妇产科杂志,2008,43(7):553-555.
- [5] 乐杰.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:244.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:349-353.
- [7] 杨超,胡莹茹,熊家瑶,等.胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗多囊卵巢综合征疗效及安全性的Meta分析[J].临床药物治疗杂志,2019,17(5):32-38.
- [8] 倪惠娟,陆雅萍.来曲唑联合氯米芬治疗多囊致不孕女性的疗效及对患者MMP-9、VEGF和HGF水平的影响[J].中国生化药物杂志,2017,37(4):311-313.
- [9] El-Gharib M N, Mahfouz A E, Farahat M A. Comparison of letrozole versus tamoxifen effects in clomiphene citrate resistant women with polycystic ovarian syndrome[J]. J Reprod Infertil, 2015, 16(1):30-35.
- [10] 蔡艳悦,金敏娟.探讨多囊卵巢综合征采用炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗疗效及其对胰岛素抵抗、激素影响[J].中国生化药物杂志,2016,36(3):67-69.
- [11] Akpınar F, Dilbaz B, Cirik D A, et al. The significance of anthropometric and endocrine parameters in ovulation induction with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome[J]. Saudi Med J, 2016, 37(11):1272-1275.
- [12] 华彩红,尹山兰,郝尚辉,等.祛瘀化痰汤对多囊卵巢综合征患者卵巢多囊肿样改变、内分泌及代谢的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(9):179-183.
- [13] 辛俊,郭慧梅,谭同焕,等.自拟中药排卵汤联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的临床效果研究[J].临床和实验医学杂志,2017,16(3):293-295.
- [14] 杨学舟,权效珍,孙晓松.麒麟丸治疗肾虚肝郁型黄体功能不全不孕症的疗效[J].中国妇幼保健,2016,31(22):4811-4813.
- [15] 黄永俐,沈洁.麒麟丸联合二甲双胍对多囊卵巢致不孕患者相关指标的影响[J].中国中西医结合杂志,2016,36(9):1042-1045.

收稿日期:2019-08-09 本文编辑:任洁