

# 归道方治疗肾虚肝郁型多囊卵巢综合征临床研究

杨正望<sup>1</sup>, 赵娜<sup>2</sup>, 全春梅<sup>2</sup>

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007;2.湖南中医药大学,湖南长沙 410208)

**【摘要】目的** 观察归道方治疗多囊卵巢综合征肾虚肝郁证的临床疗效并探讨其作用机制。**方法** 将60例多囊卵巢综合征患者随机分为治疗组和对照组各30例。治疗组予归道方口服治疗,对照组予口服炔雌醇环丙孕酮片治疗,疗程3个月。观察比较两组总疗效及治疗前后促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、体质量指数(BMI)、F-G评分、痤疮评分、卵巢体积、中医证候积分变化。**结果** 治疗组总有效率为87.6%,对照组为63.3%,治疗组疗效优于对照组( $P<0.05$ );治疗组在降低BMI、LH、中医证候积分及缩小卵巢体积方面疗效优于对照组( $P<0.05$ );两组在降低T、LH/FSH及改善患者多毛、痤疮方面疗效相当( $P>0.05$ )。**结论** 归道方治疗肾虚肝郁型多囊卵巢综合征临床疗效确切,其作用机制可能与改善LH/FSH比值、降低T水平相关。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征;归道方;肾虚肝郁证;达英-35;熟地黄;菟丝子;柴胡

**【中图分类号】**R271.1;R711.7

**【文献标识码】**B

**【文章编号】**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.07.015

## Clinical Study of Guixiao Fang on Polycystic Ovary Syndrome Patients with Kidney-Asthenia and Liver Depression Syndrome

YANG Zhengwang<sup>1</sup>, ZHAO Na<sup>2</sup>, QUAN Chunmei<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 411007, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**【Abstract】Objective** To observe the clinical efficacy of Guixiao Fang on polycystic ovary syndrome (PCOS) patients with kidney-asthenia liver depression syndrome, and investigate the mechanism. **Methods** The sixty PCOS patients with kidney liver depression syndrome were randomly divided into the treatment group and the control group, 30 cases in each group. Patients in the treatment group were treated by Guixiao Fang, and the patients in the control group were given progesterone tablets of the estradiol. **Results** The total effective rate in treatment group is 87.6%, the control group is 63.3%, the treatment group is superior to the control group ( $P<0.05$ ). The treatment group in improving BMI, LH, Chinese medicine clinical syndrome and ovarian volume is superior to the control group ( $P<0.05$ ). There is no obvious difference between two groups in reducing T, LH/FSH and improving their androgen level and acne ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Guixiao Fang shows obvious clinical effect in treating PCOS patients with kidney liver depression syndrome, its mechanism may be related with the improving LH/FSH and reducing the T level.

**【Keywords】** polycystic ovary syndrome; Guixiao Fang; kidney-asthenia and liver depression syndrome; Diane-35; Radix Rehmanniae Preparata; Semen Cuscutae; radix bupleuri

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是女性最常见的内分泌疾病之一,在育龄妇女中其发病率可达到5%~10%<sup>[1-2]</sup>,其病理表现为雄激素水平增高、排卵减少甚至无排卵、卵巢多囊样改变,临床可表现为多毛、痤疮、月经稀发、闭经、不孕等。中医认为其病治本在肾,其标在肝,肾虚肝郁是其基本病机<sup>[3]</sup>。归道方是杨正望教授治疗PCOS的临床经验方,是妇科经典名方归肾丸与逍遥散的合方,

临床实践证实对于肾虚肝郁型PCOS患者常可获得奇效。本研究以达英-35为对照,通过观察比较两组治疗前后各疗效指标的变化以探究该方治疗PCOS的疗效及作用机制,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2014年3月~2015年5月在湖南中医药

**【收稿日期】**2016-03-19

**【基金项目】**湖南省中医药管理局基金项目(201128)。

**【作者简介】**杨正望,女,主任医师,硕士研究生导师,从事中西医结合妇科生殖内分泌疾病临床研究。

大学第一附属医院妇科门诊就诊的 PCOS 患者共 60 例,按照 Doll's 临床病例随机表的方法随机分为治疗组及对照组各 30 例。治疗组年龄 16~36 岁,平均年龄(23.98±4.14)岁;病程 0.5~12 年,平均病程(4.83±3.12)年。对照组年龄 15~35 岁,平均年龄(24.12±4.02)岁;病程 0.5~12 年,平均病程(5.05±3.10)年。两组患者一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 病例选择

1.2.1 西医诊断标准 参照欧洲人类生殖协会(ESHRE)和美国生殖医学协会(ASRM)于 2003 年在鹿特丹联合发起 PCOS 研讨会制定的标准<sup>[4]</sup>,并参照 2011 年中国卫生部行业标准制定:(1)稀发排卵或无排卵;(2)高雄激素的临床表现或高雄激素血症;(3)超声显像卵巢体积>10 mL,或可见≥12 个直径 2~9 mm 的卵泡;除外并排除其他高雄激素病因:先天性肾上腺皮质增生、柯兴氏综合征、分泌雄激素的肿瘤等。(1)为诊断必须条件,(2)(3)符合其中 1 项即可确立诊断。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医妇科常见病诊疗指南》<sup>[5]</sup>和《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>中多囊卵巢综合征肾虚肝郁证诊断标准。主症:月经周期延长甚至闭经,量少,色黯或者不孕,毛发过多,痤疮。次症:头晕耳鸣、胸胁乳房胀痛、经行腹胀、腰酸、精神抑郁、带下量少甚至几乎没有、阴道干涩疼痛。舌脉:舌淡黯、苔白,脉细弦。具备主症 1 项、次症 2 项以上,结合舌、脉象即可辨证。

1.2.3 纳入和排除标准 符合中西医诊断标准,患者签署知情同意书。排除其他内分泌疾病,如先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、卵巢或肾上腺肿瘤、高催乳素血症、甲状腺疾病、原发性卵巢功能低减或卵巢早衰、下丘脑性闭经、糖尿病等;其他近 2 个月用过激素类药物或其他药物,包括中药方剂及中成药;合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;生殖器官器质性病变或畸形者。

## 1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 在自发月经或孕激素撤退出血的第 5 d 开始服用归道方治疗,药物组成:熟地黄、白芍、茯苓、白术、枸杞子、山药、菟丝子各 15 g,当归、山茱萸、杜仲、薄荷、柴胡各 10 g,甘草 3 g,煨姜 3 g。每日 1 剂,水煎,早晚温服,连续治疗 21 d,下一疗程的治疗开始时间同第一个月开始治疗的日期(无论月经是否来潮),共治疗 3 个月。

1.3.2 对照组 在自发月经或孕激素撤退出血的第

5 天服用达英-35(炔雌醇环丙孕酮片,拜耳医疗保健有限公司,),每次 1 片,一天 1 次,连续服用 21 d 后停药,待月经来潮后的第 5 天继续下一疗程治疗,共治疗 3 个月。

## 1.4 观察指标及方法

(1)中医证候积分:治疗期间及停药后 3 个月内的月经情况;(2)妊娠情况:停药 3 个月后观察妊娠情况,生化妊娠(基础体温高温相达 18 d,查尿妊娠试验或血 HCG 阳性)或临床妊娠(停经 7 周查 B 超见孕囊及胎心搏动);(3)实验室检查指标:促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)。治疗前以及停药后 3 个月,月经周期第 3 天或闭经期,清晨 7:30 空腹抽静脉血。测定方法:化学发光法;(4)基础体温:治疗期间及停药后 3 个月内的基础体温相;(5)B 超:治疗前以及停药后 3 个月,月经周期第 5 天或闭经期,B 超探查卵巢体积。测定方法:无性生活史者采用直肠 B 超、有性生活史者采用阴道 B 超。卵巢各径线周的测量计算标准:卵巢长径为长轴切面长度,宽度为卵巢冠状面或横切面最大距离,前后径为卵巢长轴切面与长径垂直的长度。卵巢体积公式:长(cm)×宽(cm)×高(cm)×0.523。(6)其他:痤疮评分<sup>[7]</sup>(按 Rosenfield 评分标准评分)、Ferriman-Gallwey (F-G)评分<sup>[8]</sup>(参考中国 PCOS 妇女流行病学调查结果,中国妇女多毛评分采用:FG 评分≥5 分)、体质指数(BMI)。

## 1.5 疗效判断标准

参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>及《中医临床病证诊断疗效标准》<sup>[9]</sup>中关于月经后期、闭经及不孕症的疗效评定标准。显效:停药后妊娠或者连续 3 个月月经周期规则,基础体温呈双相或 B 超提示排卵或妊娠,内分泌检查各项指标正常,痤疮、多毛、BMI 在正常范围内。有效:停药后月经恢复未达到 3 个月月经周期者,但较治疗前改善,激素检查各项指标有改善。无效:停药 3 个月后月经情况无改善,B 超及激素检查各项指标无改变。

## 1.6 统计学方法

数据采用 SPSS 20.0 进行统计分析处理,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,满足正态性和方差齐性,用  $t$  检验,不满足正态性,则用 Mann-Whitney U 检验。等级资料两样本比较采用秩和检验。

## 2 结果

2.1 两组治疗前后 BMI、F-G 评分、痤疮评分比较 两组治疗前 BMI、F-G 评分、痤疮评分比较,差

异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。治疗后两组 F-G 评分、痤疮评分均较治疗前下降( $P<0.05$ ),组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗组治疗后 BMI 较治疗前下降( $P<0.05$ ),对照组治疗后 BMI 呈上升趋势( $P>0.05$ ),两组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。停药 3 个月后,治疗组 BMI、F-G 评分、痤疮评分均较治疗前下降( $P<0.05$ ),对照组 BMI 持续上升, F-G 评分、痤疮评分较停药前上升,均超过或接近治疗前值( $P>0.05$ );两组间比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。提示两组均能改善患者多毛、痤疮情况,但停药后对照组易复发,而治疗组作用持久;治疗组较对照组在降低患者 BMI 方面更有优势。见表 1。

表 1 两组治疗前后 BMI、F-G 评分、痤疮评分比较 (分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	BMI	F-G 评分	痤疮评分
治疗组	治疗前	30 21.08±1.92	6.37±4.45	0.83±1.09
	治疗 3 个月后	30 20.48±2.02 <sup>△*</sup>	5.20±3.12 <sup>△</sup>	0.55±0.83 <sup>△</sup>
	停药 3 个月后	30 20.40±2.32 <sup>△*</sup>	5.22±3.35 <sup>△*</sup>	0.52±0.76 <sup>△*</sup>
对照组	治疗前	30 21.26±2.66	6.87±4.21	0.73±0.98
	治疗 3 个月后	30 21.43±2.92	5.21±2.92 <sup>△</sup>	0.53±0.68 <sup>△</sup>
	停药 3 个月后	30 21.58±3.07	6.32±3.43	0.68±0.57

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

## 2.2 两组治疗前后 LH、FSH、LH/FSH、T 比较

两组患者治疗前 LH、FSH、LH/FSH、T 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者 LH、T、LH/FSH 较治疗前明显下降( $P<0.05$ ),FSH 无明显变化( $P>0.05$ )。两组治疗后组间比较,LH 值差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),T、FSH、LH/FSH 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。提示两组降低 T、LH/FSH 水平作用相当,而治疗组降低 LH 疗效优于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后 LH、FSH、LH/FSH、T 比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	LH(mIU/mL)	FSH(mIU/mL)	LH/FSH	T(nmol/L)
治疗组	治疗前	30 10.23±4.14	4.55±1.09	2.33±0.94	1.53±0.46
	治疗后	30 6.13±3.12 <sup>△*</sup>	4.63±1.02	1.37±0.89 <sup>△</sup>	1.23±0.43 <sup>△</sup>
对照组	治疗前	30 9.98±4.65	4.60±1.05	2.29±1.04	1.52±0.47
	治疗后	30 6.38±3.14 <sup>△</sup>	4.72±0.91	1.34±0.91 <sup>△</sup>	1.18±0.45 <sup>△</sup>

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

## 2.3 两组治疗前后卵巢体积比较

治疗前两组卵巢体积比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组卵巢体积较治疗前明显缩小( $P<0.05$ ),且治疗组缩小更显著( $P<0.05$ )。提示治疗组缩小卵巢体积疗效优于对照组。见表 3。

## 2.4 两组治疗前后中医证候积分比较

两组治疗前中医证候积分差异无统计学意义

( $P>0.05$ );治疗后治疗组中医证候积分明显下降( $P<0.05$ ),对照组无显著变化( $P>0.05$ ),两组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。提示治疗组改善中医证候疗效优于对照组。见表 4。

表 3 两组治疗前后卵巢体积比较 (mL,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	左卵巢	右卵巢
治疗组	治疗前	30 13.45±3.29	12.89±3.10
	治疗后	30 9.80±3.02 <sup>△*</sup>	8.82±3.16 <sup>△*</sup>
对照组	治疗前	30 13.26±3.02	13.02±3.12
	治疗后	30 11.02±3.15 <sup>△</sup>	10.98±2.98 <sup>△</sup>

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

表 4 两组治疗前后中医证候积分比较 (分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	18.98±4.53	9.53±4.41 <sup>△*</sup>
对照组	30	19.02±4.32	14.47±4.42

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

## 2.5 两组总疗效比较

治疗组总有效率 86.7%,对照组为 63.3%,治疗组疗效优于对照组( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 两组总疗效比较 (例)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	13	13	4	86.7 <sup>△</sup>
对照组	30	4	15	11	63.3

注:与对照组比较 $\Delta P<0.05$ 。

## 3 讨论

多囊卵巢综合征是妇科常见疾病,雄激素过多是其重要的临床特征之一,达英-35 能有效降低雄激素水平,是目前临床治疗 PCOS 的首选药物之一。本研究达英-35 能够有效降低患者血清 T 水平,改善多毛、痤疮等高雄激素的临床表现,同时能降低患者 LH、LH/FSH 水平而使月经正常,但是停药后症状多恢复。而中医能从本调治 PCOS 患者脏腑及气血阴阳,促进排卵,调整月经周期,达到治疗的目的。笔者认为肾虚肝郁是多囊卵巢综合征主要病机之一,肾虚为本,肝郁为标。《格致余论·阳有余阴不足论》说:“主闭藏者肾也,司疏泄者肝也。”肝藏血,肾藏精,肝主疏泄,肾主封藏,肝气疏泄使肾的封藏有度,肾气闭藏防肝气疏泄太过。肝失疏泄,肾不藏精,天癸表达受抑制,冲任不能相资,导致氤氲期肾中阴阳难以转化,排卵受阻,致月经后期、闭经、不孕。

归道方是妇科经典名方归肾丸与逍遥散的合



方。归肾丸出自《景岳全书·新方八阵》,逍遥散出自《太平惠民和剂局方》,两方治疗妇科病症源远流长,《竹林女科证治》曰“日久气虚,肾弱腰痛,宜归肾丸”,《景岳全书·妇人规·经脉类》云:“凡欲念不遂、沉思积郁,心脾气结,致伤冲任之源,而肾气日消,轻则或早或迟,重则渐成枯闭。此宜兼治心、脾、肾,以逍遥饮、秘元煎之类主之。”现代妇科大家朱南荪<sup>[10]</sup>治疗肝肾不足闭经患者,临床多选用归肾丸来滋补肝肾,调养精血。李光荣<sup>[11]</sup>教授治疗 PCOS 重视情志因素的影响,临床运用逍遥散疏肝理气调经,对于恢复患者正常的月经周期,促进其排卵,提高受孕率疗效明显。归道方中熟地黄、菟丝子补肾气,益精血,养冲任,为君药;柴胡归肝经,疏肝解郁,是妇科调经种子要药,当归、白芍养血柔肝调经,当归被尊为补血圣药,能充盈胞宫之经血而促进月经来潮,同时当归味辛,具有活血作用,能破 PCOS 患者卵巢之癥瘕;山茱萸、枸杞滋肾养肝,增加熟地黄、菟丝子滋养肝肾之功;以上共为臣药;白术、茯苓、山药健脾和中补后天以充养先天,使气血生化有源;杜仲补肝肾,强腰膝,加强君臣药补肾调经之功;薄荷味辛,入肝经而疏肝行气;煨姜温运和中,且辛散达郁,共为佐药;甘草调和诸药。全方诸药合用,以达滋肾养阴,疏肝调经之功。现代研究<sup>[12-13]</sup>表明,归肾丸能够改善患者内分泌紊乱,提高卵巢功能,增加患者的排卵率,重建其月经周期,提高妊娠率。本研究结果表明归道方可降低血清雄激素水平而改善多毛、痤疮等表现,同时能使 PCOS 增大的卵巢体积缩小而改善卵巢多囊样改变,这与刘颖等<sup>[14-16]</sup>研究结果一致,由此我们推断归道方可能通过使 P450arom 表达增强,从而降低体内雄激素水平,另一方面,它可能通过调节肾-天癸-冲任-胞宫轴功能,降低 ERK1/2 磷酸化以改变卵巢多囊样改变。本研究中患者经治疗后 LH/LH/FSH 比值显著降低,由此我们推断归道方主要通过降低 LH/FSH 比值来改善 PCOS 患者紊乱的内分泌水平。本研究结果归道方组疗效优于达英-35 组,说明归道方治疗多囊卵巢综合征肾虚肝郁证患者疗效确切,值得临床推广运用。由于本研究样本量过少,未做多中心研究,其统计学价值较为局限,同时本研究中作

用机制研究缺乏动物实验支持,因此大样本、多中心的临床数据统计分析及动物实验理论机制研究值得我们进一步探索。

#### 参考文献:

- [1] Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria [J]. Hum Reprod (Oxford, England), 2012, 27(10): 3 067-3 073.
- [2] March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria [J]. Hum Reprod, 2010, 25 (2): 544-551.
- [3] 姚 婷,林 洁.尤昭玲教授治疗多囊卵巢综合征临证药对经验浅析[J].湖南中医药大学学报,2015,35(8):38-40.
- [4] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 on diagnostic criteria and longterm health risks related topolycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Hum Reprod, 2004,19(1):41-47.
- [5] 中华中医药学会.中医妇科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2012:104-106.
- [6] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].第2版.北京:中国医药科技出版社,2002:239-243.
- [7] 曹泽毅.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:2 189-2 191.
- [8] Zhao X, Ni R, Li L, et al. Defining hirsutism in Chinese women:a cross-sectional study [J]. Fertil Steril, 2011, 96 (3): 792-796.
- [9] 王净净,龙俊杰.中医临床病证诊断疗效标准[S].长沙:湖南科学技术出版社,1993:164-167,172.
- [10] 本刊编辑部.朱南荪治疗闭经经验[J].中国社区医师,2010,25(7):19.
- [11] 刘新敏,张润顺.李光荣教授治疗多囊卵巢综合征规律研究[J].中国中医药信息杂志,2011,18(4):20-22.
- [12] 韩 璐,龚 巍.归肾丸治疗多囊卵巢综合征的临床疗效分析[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):216-217.
- [13] 朱秀芳,杨庆霞.归肾丸治疗多囊卵巢综合征的临床分析[J].中医中药,2013,11(35):208-209.
- [14] 刘 颖,邢福祺,张丽华,等.丹栀逍遥散防治多囊卵巢综合征模型大鼠的 P450arom 及 ERK 通路研究[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2012,33(2):144-147.
- [15] 刘 颖,邢福祺,张丽华,等.丹栀逍遥散调控多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的作用机制 [J].实用医学杂志,2012,28(17):2 842-2 844.
- [16] 张丽华,黄 璜,刘 颖,等.丹栀逍遥散防治大鼠多囊卵巢综合征的蛋白质组学研究[J].中药药理与临床,2013,29(1):1-4.

(本文编辑 马 薇)