

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.006

益肾促排卵汤联合来曲唑治疗对 PCOS 不孕症患者内分泌水平、卵巢功能及血清 Ghrelin、AMH、NF- κ B 的影响*

李静静^{1,2} 李若涵² 马函琳³ 李志芳² 钱麟^{1,2 Δ}

(1 上海中医药大学曙光临床医学院 上海 200120; 2 上海中医药大学附属曙光医院妇科 上海 200120;

3 上海市浦东新区公利医院中医科 上海 200135)

摘要 目的:探讨多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症采用来曲唑、益肾促排卵汤联合治疗后,对患者卵巢功能、内分泌水平、血清生长激素释放肽(Ghrelin)、抗苗勒管激素(AMH)、核转录因子 κ B(NF- κ B)的影响。**方法:**将我院 PCOS 不孕症患者(132 例)随机分为对照组(66 例,来曲唑治疗)和试验组(66 例,来曲唑、益肾促排卵汤联合治疗)。对比两组内分泌指标、卵巢功能指标、血清 Ghrelin、AMH、NF- κ B 水平、排卵及妊娠情况。**结果:**与对照组治疗后相比,试验组基础促黄体生成素(LH)、搏动指数、阻力指数、NF- κ B、AMH 更低,黄体中期雌二醇(E₂)、黄体中期孕酮(P)、子宫内膜厚度、Ghrelin 更高($P<0.05$)。随访六个月后,试验组的排卵率、妊娠率高于对照组($P<0.05$)。**结论:**PCOS 不孕症采用来曲唑、益肾促排卵汤联合治疗后,可有效改善患者内分泌水平、卵巢功能及血清 Ghrelin、AMH、NF- κ B 水平,提高妊娠率和排卵率。

关键词:益肾促排卵汤;来曲唑;多囊卵巢综合征不孕症;内分泌水平;卵巢功能;Ghrelin;AMH;NF- κ B

中图分类号:R711 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4227-03

Effect of Yishen Ovulation-Promoting Decoction Combined with Letrozole on Endocrine Level, Ovarian Function and Serum Ghrelin, AMH and NF- κ B in Patients with PCOS Infertility*

LI Jing-jing^{1,2}, LI Ruo-han², MA Han-lin³, LI Zhi-fang², QIAN Lin^{1,2 Δ}

(1 Shuguang Clinical Medical College of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200120, China;

2 Department of Gynaecology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200120, China;

3 Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai, 200135, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of letrozole combined with yishen ovulation-promoting decoction on ovarian function, endocrine level, serum growth hormone releasing peptide (Ghrelin), anti-Mullerian hormone (AMH) and nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) infertility. **Methods:** Patients with PCOS infertility (132 cases) in our hospital were randomly divided into control group (66 cases, letrozole treatment) and experimental group (66 cases, letrozole, yishen ovulation-promoting decoction combined treatment). Endocrine indexes, ovarian function indexes, serum Ghrelin, AMH, NF- κ B levels, ovulation and pregnancy were compared between two groups. **Results:** Compared with control group after treatment, basic luteinizing hormone (LH), pulsatility index, resistance index, NF- κ B, AMH in experimental group were lower, and mid-luteal estradiol (E₂), mid-luteal progesterone (P), endometrial thickness, Ghrelin were higher ($P<0.05$). Six months after follow-up, the ovulation rate and pregnancy rate in experimental group were higher than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Letrozole combined with yishen ovulation-promoting decoction in the treatment of PCOS infertility patients, which can effectively improve the endocrine level, ovarian function, serum Ghrelin, AMH and NF- κ B levels, and improve the pregnancy rate and ovulation rate.

Key words: Yishen ovulation-promoting decoction; Letrozole; Polycystic ovary syndrome infertility; Endocrine level; Ovarian function; Ghrelin; AMH; NF- κ B

Chinese Library Classification(CLC): R711 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4227-03

前言

多囊卵巢综合征(PCOS)以卵巢多囊样改变、性激素紊乱、

持续无排卵为主要特征,可引起月经异常、不孕等症状^[1]。PCOS 不孕症的发病涉及内分泌异常、卵巢功能下降、血清细胞因子如生长激素释放肽(Ghrelin)^[2]、抗苗勒管激素(AMH)^[3]、核转录

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划[ZY(2018-2020)-RCPY-3012]

作者简介:李静静(1998-),女,在职硕士研究生,住院医师,研究方向:中医药治疗不孕,E-mail:ljingjing0216@163.com

Δ 通讯作者:钱麟(1974-),男,博士,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:中医药治疗妇科疾病,E-mail:qqq19740@vip.sina.com

(收稿日期:2024-07-02 接受日期:2024-07-30)

因子 κB (NF- κB)^[9]等分泌异常。来曲唑具有调节内分泌、降低雌激素水平、促进排卵等作用,可用于治疗 PCOS 不孕症,但长期使用易增加不良反应的发生风险^[9]。PCOS 不孕症在中医学中属于 "不孕"、"闭经" 等范畴,病机为肝肾精血亏虚,冲任失养,血瘀壅阻胞宫,终致排卵困难^[9]。故以补益肝肾、活血养血为治疗原则。益肾促排卵汤由川断、黄芪、菟丝子等多种药材组成,全方兼顾疏肝、健脾、促排卵等功效,可用于治疗 PCOS 不孕症^[7]。本研究拟探讨 PCOS 不孕症采用来曲唑、益肾促排卵汤联合治疗后,对患者内分泌水平、卵巢功能及血清 Ghrelin、AMH、NF- κB 的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2 月至 2023 年 3 月期间上海中医药大学附属曙光医院收治的 132 例 PCOS 不孕症患者。纳入标准:(1)符合西医^[9]和中医诊断标准^[9],辨证分型为肾虚血瘀型,符合主症+次症中的任意 1 项,结合舌脉象即可确诊;主症为月经量少或者闭经,月经周期错后,经期腹痛;次症为头昏耳鸣,经色黑暗有血块,性欲减弱,四肢无力;舌淡黯或紫黯,脉象细涩;(2)对本研究用药无禁忌证;(3)签署知情同意书;(4)夫妻性生活正常。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)其他因素导致不孕;(3)伴有精神疾病;(4)近期接受激素治疗;(5)配偶生育能力异常。采用随机数字表法,将 132 例 PCOS 不孕症患者分为对照组(66 例,来曲唑治疗)和试验组(66 例,来曲唑、益肾促排卵汤联合治疗)。对照组年龄 23~38 岁,平均年龄(29.67±3.15)岁;病程 1~5 年,平均病程(2.94±0.51)年。试验组年龄 25~39 岁,平均年龄(29.41±2.96)岁;病程 1~4 年,平均病程(2.91±0.48)年。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$)。本研究经上海中医

药大学附属曙光医院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

对照组接受来曲唑片(国药准字 H20133109,规格:2.5 mg),剂量为 2.5 mg,每日一次。试验组在对照组的基础上加用益肾促排卵汤。薏苡仁、丹参、黄芪、炒白术各 15 g,菟丝子、川芎、当归、川断、月季花、淫羊藿各 10 g,红花、肉桂各 6 g,羌活 12 g。由上海中医药大学附属曙光医院中药房代煎,制成 150 mL/袋,分早晚 2 次服用。两组患者均从月经周期第 3 天起用药,连续治疗 3 个月,如中途发现妊娠立即停药。

1.3 观察指标

(1)血清细胞因子及内分泌指标:采集患者治疗前后清晨空腹静脉血 5 mL,分离上层血清。采用酶联免疫吸附法检测血清 Ghrelin、AMH、NF- κB 、基础促黄体生成素(LH)、黄体中期雌二醇(E_2)、黄体中期孕酮(P)水平。(2)卵巢功能指标:治疗前后采用彩色多普勒超声仪检测患者子宫内膜厚度、搏动指数、阻力指数。(3)排卵率和妊娠率:随访 6 个月,通过阴道超声检查患者排卵及妊娠情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 28.0 软件。计数资料用百分比表示,采用卡方检验。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 内分泌、卵巢功能指标

治疗前,两组基础 LH、黄体中期 E_2 、黄体中期 P、子宫内膜厚度、搏动指数、阻力指数对比未见差异($P>0.05$)。治疗后,两组基础 LH、搏动指数、阻力指数下降,且试验组低于对照组;两组黄体中期 E_2 、黄体中期 P、子宫内膜厚度升高,且试验组高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 内分泌、卵巢功能指标($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Endocrine, Ovarian function indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time point	Basic LH(U/L)	Mid-luteal E_2 (pg/mL)	Mid-luteal P (ng/mL)	Endometrial thickness(mm)	Pulsatility index	Resistance index
Control group (n=66)	Before treatment	12.13±0.61	91.76±10.31	14.39±2.36	6.29±0.75	1.13±0.12	1.07±0.14
	After treatment	9.27±0.53 ^a	105.34±12.29 ^a	19.42±3.31 ^a	7.33±0.82 ^a	0.94±0.08 ^a	0.92±0.13 ^a
Experimental group(n=66)	Before treatment	12.29±0.64	91.47±10.27	14.62±4.57	6.34±0.68	1.12±0.10	1.09±0.15
	After treatment	7.41±0.29 ^{ab}	126.15±14.26 ^{ab}	25.35±5.46 ^{ab}	9.08±0.97 ^{ab}	0.82±0.07 ^{ab}	0.79±0.10 ^{ab}

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$. Compared with the control group after treatment, ^b $P<0.05$.

2.2 Ghrelin、AMH、NF- κB

治疗前,两组血清 Ghrelin、AMH、NF- κB 水平对比未见差异($P>0.05$)。治疗后,两组血清 NF- κB 、AMH 下降,Ghrelin 升高。试验组 NF- κB 、AMH 低于对照组,Ghrelin 高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 排卵率、妊娠率对比

随访 6 个月,试验组的排卵率 72.73%(48/66)、妊娠率 43.94%(29/66) 高于对照组 48.48%(32/66)、22.73%(15/66) ($P<0.05$)。

3 讨论

PCOS 不孕症由内分泌激素失调导致卵巢功能紊乱影响受孕。来曲唑具有合成孕激、促进和维持黄体功能、促进卵泡发育和成熟等作用,单一治疗效果不佳。中医认为 PCOS 不孕症属于 "闭经"、"不孕" 等范畴,病机根本在肾,气机运行不畅则无力行血,形成血瘀,肾气亏虚,津液不足,则可影响冲任,终致不孕。应以补肾助阳、活血化瘀为主^[9]。益肾促排卵汤具有活血化瘀止痛之效,可用于治疗 PCOS 不孕症。

本次研究显示,益肾促排卵汤联合来曲唑治疗 PCOS 不孕症患者,可提高妊娠率和排卵率。分析原因为来曲唑可阻断雄激素转换,降低其对卵泡刺激素的负反馈作用,促进卵泡发育^[10]。益肾促排卵汤中淫羊藿温补肾阳,羌活振奋肾阳、通督脉

表 2 Ghrelin、AMH、NF-κB($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Ghrelin, AMH and NF-κB ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	Ghrelin(pg/mL)	AMH(ng/mL)	NF-κB(U/L)
Control group(n=66)	Before treatment	37.26± 5.28	10.48± 1.33	483.15± 27.59
	After treatment	48.34± 6.39 ^a	5.37± 0.41 ^a	419.12± 25.43 ^a
Experimental group(n=66)	Before treatment	37.13± 5.23	10.51± 1.24	486.38± 26.91
	After treatment	57.04± 6.56 ^{ab}	3.76± 0.37 ^{ab}	324.37± 18.74 ^{ab}

Note: same with table 2.

开窍,红花活血通经,黄芪益气养血,丹参养血活血,川芎行气活血,菟丝子平补肾、肝、脾,当归养血和血,薏苡仁利水渗湿、健脾除痹,川断具有补肝肾、强筋骨、续折伤、止崩漏等功效,炒白术益气健脾、固护胃气^[11]。

改善子宫内膜厚度对治疗 PCOS 不孕症患者具有重要意义。搏动指数、阻力指数可反映血管的阻力状态,卵巢供血障碍可影响患者妊娠率。基础 LH,黄体中期 E₂、黄体中期 P 水平分泌正常可刺激卵泡发育,提高妊娠率。本次研究显示,PCOS 不孕症接受联合治疗可改善患者内分泌水平、卵巢功能。来曲唑对卵泡生长发育产生刺激作用,调整患者体内的雌孕激素比例,改善患者性激素水平和卵巢功能^[12]。菟丝子可提高垂体对促性腺激素,发挥性激素样作用;当归可促进人体内生成血红蛋白和红细胞,改善搏动指数、阻力指数;川断可松弛卵巢平滑肌;川芎可降低血流阻力及血压,改善卵巢功能;红花具有调节雌激素作用。

NF-κB 可引起炎症反应,进而影响卵子成熟率和子宫内膜容受性^[13]。Ghrelin 能抑制雄激素分泌、调控卵泡发育。血清 AMH 可反映女性卵巢储备功能。本次研究显示,益肾促排卵汤联合来曲唑治疗 PCOS 不孕症患者,可有效调节血清 Ghrelin、AMH、NF-κB 水平。分析原因可能是因为益肾促排卵汤可促进 PCOS 不孕症患者卵巢颗粒细胞发育,增强雌激素表达,改善卵巢和垂体的功能,调节相关细胞因子水平。

综上所述,益肾促排卵汤联合来曲唑可通过调节内分泌及血清 Ghrelin、AMH、NF-κB 水平,改善 PCOS 不孕症患者的临床症状和卵巢功能,有效提高妊娠率和排卵率。

参考文献(References)

[1] Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS)[J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(11): 2439-2473.
[2] Hoover SE, Gower BA, Cedillo YE, et al. Changes in Ghrelin and

Glucagon following a Low Glycemic Load Diet in Women with PCOS[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(5): e2151-e2161.
[3] Piltonen TT, Komsi E, Morin-Papunen LC, et al. AMH as part of the diagnostic PCOS workup in large epidemiological studies [J]. Eur J Endocrinol, 2023, 188(6): 547-554.
[4] Tan W, Zhang J, Dai F, et al. Insights on the NF-κB system in polycystic ovary syndrome, attractive therapeutic targets[J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(3): 467-486.
[5] Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 5(5): CD010287.
[6] 韩倩,何军琴,张莹,等. 多囊卵巢综合征不孕患者中医证型与内分泌代谢指标的关联性 [J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(4): 549-553.
[7] 喻先容,洪小琴. 益肾促排卵汤对多囊卵巢综合征致排卵障碍性不孕的临床观察[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(31): 189-192.
[8] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
[9] Franik S, Le QK, Kremer JA, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 9(9): CD010287.
[10] 谷雪,赵淑萍. 来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕症患者的疗效观察[J]. 医学临床研究, 2020, 37(5): 759-761.
[11] 季丹. 益肾促排卵汤联合 HCG 对排卵障碍性不孕患者刺激周期干预的临床研究[D]. 江苏:南京中医药大学, 2017.
[12] Liu Z, Geng Y, Huang Y, et al. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Obstet Gynecol, 2023, 141(3): 523-534.
[13] 吴惠梅,曾彬,黄千胎,等. 血清 SF、AMH、APN、NF-κB 与肥胖型多囊卵巢综合征不孕患者胰岛素抵抗和 IVF-ET 助孕妊娠结局的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(16): 3153-3157, 3142.