

半夏泻心汤加减治疗胃热脾虚型多囊卵巢综合征 高胰岛素血症效果观察

刘新敏¹ 陈如枫² 文 胜¹ 刘津源² 张莉莉³ 郑冬雪¹

(1. 中国中医科学院广安门医院妇科, 北京 100053; 2. 北京中医药大学, 北京 100029;

3. 中国中医科学院广安门医院代谢病研究所, 北京, 100053)

【摘要】目的 探讨半夏泻心汤加减治疗胃热脾虚型多囊卵巢综合征(PCOS)高胰岛素血症(HI)的有效性及安全性。**方法** 选择胃热脾虚型PCOS并HI患者,采用区组随机方法按照3:1的比例分为中药组和对照组,中药组予半夏泻心汤加减治疗,对照组予盐酸二甲双胍片治疗,12周后观察2组糖代谢、生殖功能、脂代谢、中医症状评分以及安全性指标变化情况。**结果** 本研究最终纳入患者62例,其中中药组47例,对照组15例。治疗后,中药组空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、月经周期评分、中医症状评分均较治疗前下降($P<0.05$),胰岛素正常值达标率为46.8%,51.1%的患者出现基础体温(BBT)双相,BBT周期双相率为29.1%。治疗后,2组糖代谢、生殖激素、症状评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);中药组BBT双相率高于对照组,不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 半夏泻心汤加减可有效提高胃热脾虚型PCOS并HI患者胰岛素敏感性,作用与二甲双胍相当;可恢复患者自发排卵、改善月经稀发,作用与降低FINS水平相关。

【关键词】 半夏泻心汤; 多囊卵巢综合征; 高胰岛素血症

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.04.022

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种病因多源性、症状高度异质性的生殖内分泌紊乱性疾病。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及代偿性的高胰岛素血症(hyperinsulinemia, HI)是PCOS主要病理环节之一^[1],与糖代谢异常、高黄体生成素、高雄激素的产生密切相关^[2],还会影响PCOS患者的自发排卵和促排卵治疗结局^[3-4]。因此,改善IR和HI是PCOS的基础治疗之一。目前西医常用一线药物为二甲双胍,通过增加胰岛素敏感性、降低胰岛素水平,改善PCOS患者排卵功能^[5]。但部分患者会出现消化道不良反应^[6-7]。

课题组前期证候研究^[8]发现,PCOS合并HI多见胃热脾虚证,采用半夏泻心汤加减治疗52例脾虚胃热型PCOS合并IR患者24周,发现该方可以提高患者胰岛素敏感性,改善IR,帮助患者恢复自发排卵^[9]。本研究对处方继续优化,评价半

夏泻心汤加减治疗胃热脾虚型PCOS合并HI的有效性及安全性。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取2018年5月—2019年11月就诊于中国中医科学院广安门医院妇科门诊,PCOS合并HI的患者。采用区组随机法进行分组,区组长度设为4,按照3:1的比例分配中药组与对照组入组人数,通过随机数字表产生随机分配序列,本研究共纳入患者72例,因患者中途自行退出、检查项目不完全等因素共剔除10例,最后完成观察并纳入统计者共62例。中药组47例,年龄(28.43±3.83)岁,病程[3.00(1.00, 5.00)]年,体质指数(BMI)[28.28(26.22, 32.22)]kg/cm²;对照组15例,年龄(27.27±5.75)岁,病程[3.00(2.00, 6.00)]年, BMI [30.84(26.04, 36.73)]kg/cm²。2组一般资料差异无统计学意义

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81674011);中国中医科学院广安门医院所级课题(2016S352)

作者简介:刘新敏,女,52岁,博士,主任医师。研究方向:中西医结合治疗多囊卵巢综合征临床与实验研究。

通信作者:郑冬雪, E-mail: zheng_dongx@163.com

引用格式:刘新敏,陈如枫,文胜,等.半夏泻心汤加减治疗胃热脾虚型多囊卵巢综合征高胰岛素血症效果观察[J].北京中医药,2022,41(4):431-435.

($P>0.05$), 具有可比性。本试验通过中国中医科学院广安门医院医学伦理委员会审查 (批件号 2018-061-KY-01)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断: PCOS 诊断标准: 采用欧洲人类生殖和胚胎学会 (ESHRE) 和美国生殖医学会 (ASRM) 制定的诊断标准^[10]: ①稀发排卵或无排卵; ②临床和 (或) 生化高雄激素血症; ③超声检测显示多囊卵巢: 一侧或双侧卵巢直径 2~9 mm 的卵泡 ≥ 12 个, 和 (或) 卵巢体积 ≥ 10 mL。以上 3 项中有 2 项符合即可诊断为 PCOS, 但需排除其他能引起高雄激素血症的疾病 (先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤等)。

HI 诊断标准: 根据中国中医科学院广安门医院空腹胰岛素 (FINS) 实验室检查正常参考值上限拟定: FINS ≥ 119 pmol/L。

1.2.2 中医胃热脾虚证辨证标准: 参考《中药新药临床研究指导原则: 试行》^[11]、《中医妇科学》^[12]、《中医证候规范》^[13] 中相关标准制定: ①月经后错, 或闭经; ②形体肥胖; ③胃脘痞满, 餐后加重, 或易饥, 或早饱; ④手足心热; ⑤口臭; ⑥大便溏泄, 或不爽; ⑦舌苔白厚或黄厚, 脉沉滑。以上 7 项中符合 4 项即可诊断。

1.3 纳入标准

月经初潮后 2 年以上、年龄 <40 岁; 同意接受检查及 12 周治疗, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①合并其他内分泌疾患 (甲状腺、肾上腺疾患及糖尿病) 者; ②合并心脑血管、肝、肾及造血系统严重疾病及血栓性疾病者; ③合并消化性溃疡或吸收不良综合征患者; ④精神疾病或恶性肿瘤患者; ⑤近 3 个月内接受其他临床研究者; ⑥妊娠或近期有妊娠计划者; ⑦对中药成分过敏者, 或过敏体质者; ⑧酗酒和 (或) 精神活性物质、药物滥用者及依赖者。

1.5 剔除标准

入组期间依从性差, 不按规定服药、检查者, 或自行退出、失访者, 或未严格执行避孕措施, 意外妊娠者。

2 治疗与观察方法

2.1 治疗方法

2.1.1 中药组: 给予半夏泻心汤加减, 基础方: 清半夏 9 g, 黄芩 30 g, 黄连 15 g, 干姜 15 g, 党参

12 g, 生薏苡仁 30 g, 枸杞子 30 g。伴月经量少、脱发者, 加菟丝子 15 g、巴戟天 15 g; 伴腰酸膝软者, 加杜仲 30 g、山茱萸 15 g; 伴心烦易怒者, 加柴胡 15 g、白芍 12 g; 伴胃脘胀满、嗝气者, 加炒白术 15 g、枳实 15 g; 伴舌苔厚腻者, 加苍术 15 g、厚朴 12 g、陈皮 12 g; 伴小腹凉者, 加炮姜 20 g。由医院煎药室水煎, 每剂分装 2 袋, 150 mL/袋。1 袋/次, 每日早晚餐后 0.5 h 温服。

2.1.2 对照组: 给予盐酸二甲双胍片 (中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20023370) 口服, 500 mg/次, 3 次/d。

2 组均连续治疗 12 周。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 糖脂代谢及生殖激素指标: 入组前 (月经周期或黄体酮撤退性出血 2~4 d) 和入组 12 周抽取 2 组空腹静脉血, 检测以下指标。①糖代谢指标: FINS、空腹血糖 (FG), 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), $HOMA-IR = FINS (pmol/L) \times FG (mmol/L) / 22.5$; 计算治疗后 FINS 达标 (<119 pmol/L) 率。②生殖功能: 血清睾酮 (T)、雌二醇 (E2)、卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、泌乳素 (PRL)。

2.2.2 月经周期评分: 入组 12 周统计双相 BBT 频次, 以 4 周为 1 个周期, 计算治疗 12 周后 BBT 周期双相率, $BBT \text{ 周期双相率} = BBT \text{ 双相频次} / \text{周期数} \times 100\%$; 统计出现 BBT 双相的人数, 计算 BBT 双相发生率, $BBT \text{ 双相发生率} = BBT \text{ 双相人数} / \text{总人数} \times 100\%$; 分析中药组治疗后, BBT 双相发生率与 FINS 水平的相关性。

2.2.3 中医症状评分: 治疗前后参考文献 [11] 对中医症状进行评分。

2.2.4 安全性指标: 谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN); 不良反应: 腹泻、恶心、呕吐等。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料用中位数 (四分位数) [$M (Q_{25}, Q_{75})$] 表示, 组间比较采用非参数检验。计数资料用率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 2组治疗前后糖代谢指标比较

治疗前, 2组 FINS、HOMA-IR 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 中药组 FINS、HOMA-IR 均较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 对照组 FINS、HOMA-IR 亦较治疗前降低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。中药组 FINS 正常值达标率为 46.8% (22/47), 对照组 FINS 正常值达标率为 40.0% (6/15)。2组间治疗后各项比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2组治疗前后糖代谢指标比较[M(Q₂₅, Q₇₅)]

组别	例数	时间	FINS(pmole/L)	HOMA-IR
中药组	47	治疗前	155.34(132.95, 214.06)	39.29(33.56, 57.41)
		治疗后	120.71(92.41, 157.87)*	27.73(21.55, 39.29)*
对照组	15	治疗前	178.38(149.93, 255.97)	39.07(34.41, 55.23)
		治疗后	141.42(91.74, 239.09)	32.65(22.10, 54.37)

与治疗前比较, * $P<0.05$

3.2 2组治疗前后生殖激素指标比较

2组治疗前后各项激素水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 2组治疗前后女性生殖激素比较[$\bar{x}\pm s, M(Q_{25}, Q_{75})$]

组别	例数	时间	FSH(mIU/mL)	LH(mIU/mL)	T(ng/mL)	E2(pg/mL)	PRL(ng/mL)
中药组	47	治疗前	4.46±1.13	5.67(2.94, 7.31)	0.48(0.34, 0.57)	34.40(28.00, 42.00)	11.93(9.08, 16.70)
		治疗后	4.48±1.02	4.88(3.20, 8.69)	0.44(0.33, 0.56)	31.00(26.00, 45.00)	11.12(8.90, 17.80)
对照组	15	治疗前	5.04±1.16	7.66(2.20, 9.86)	0.54(0.38, 0.60)	31.00(23.00, 40.00)	16.32(10.44, 26.12)
		治疗后	5.14±1.97	5.99(3.84, 10.25)	0.55(0.38, 0.61)	35.00(27.00, 43.00)	14.63(9.47, 26.12)

3.3 2组 BBT 比较

以 4 周为 1 个月经周期, 治疗 12 周后, 中药组 47 例患者共有月经周期 141 个, 其中出现 BBT 双相的周期数为 41 个, BBT 周期双相率为 29.1%; 24 例患者出现 BBT 双相, BBT 双相发生率为 51.1%。对照组 15 例患者共有月经周期 45 个, 其中出现 BBT 双相的周期数为 4 个, BBT 周期双相率为 8.9%; 2 例患者出现 BBT 双相, BBT 双相发生率为 13.3%。中药组 BBT 周期双相率、BBT 双相发生率均高于对照组 ($P<0.05$)。

3.4 2组治疗前后月经周期、中医症状评分比较

治疗后, 2组月经周期评分均较治疗前降低 ($P<0.05$); 中药组中医症状评分较治疗前降低 ($P<0.01$), 对照组下降不明显 ($P>0.05$); 2组间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 2组治疗前后月经周期、中医症状评分比较[M(Q₂₅, Q₇₅)]

组别	例数	时间	月经周期	中医症状
中药组	47	治疗前	4(2, 6)	16(10, 20)
		治疗后	2(0, 4)*	9(6, 12)**
对照组	15	治疗前	6(4, 8)	12(8, 20)
		治疗后	2(2, 6)*	11(8, 14)

与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3.5 2组安全性指标比较

对照组 15 例患者有 4 例出现恶心、腹泻等不良反应, 程度较轻, 均自行缓解, 未对研究产生明显影响; 中药组患者无不良反应报告。2组均未有严重不良事件发生。治疗后, 中药组 ALT、AST 较治疗前降低 ($P<0.05$); 2组 Cr、BUN 及对照组 AST、ALT 与治疗前比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 2组治疗前后安全性指标比较[M(Q₂₅, Q₇₅), $\bar{x}\pm s$]

组别	例数	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	Cr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
中药组	47	治疗前	21.00(15.00, 34.90)	25.30(20.70, 25.30)	53.26±10.81	4.43±1.09
		治疗后	15.60(12.00, 28.60)*	22.00(19.00, 22.00)*	53.41±9.66	4.35±0.88
对照组	15	治疗前	29.70(13.30, 40.70)	21.60(15.60, 24.20)	57.35±7.75	3.97±1.06
		治疗后	24.50(16.30, 50.00)	20.70(15.10, 26.20)	56.32±9.70	3.99±1.08

与治疗前比较, * $P<0.05$

4 讨论

PCOS 是育龄期女性常见的生殖内分泌代谢紊

乱性疾病。IR 和 HI 与 PCOS 患者卵泡发育中存在的小卵泡募集量增多、选择及优势化障碍以及无

排卵等问题密切相关^[14]。升高的胰岛素可促进卵巢合成雄激素^[15]，而高雄激素还可以直接或间接引发葡萄糖代谢障碍导致 HI 和 IR，形成恶性循环。HI 还可以通过影响葡萄糖利用，导致卵泡的糖酵解作用减弱，卵泡供能减少，从而抑制卵泡生长发育，引起稀发排卵或无排卵。20%~25% 的 PCOS 患者存在克罗米芬抵抗，合并 HI 或 IR 的 PCOS 患者更易发生克罗米芬抵抗。故 HI 或 IR 状态不仅影响 PCOS 患者的自发排卵，也对促排卵治疗结局产生不利影响。因此改善 HI 是 PCOS 重要的基础治疗之一。

根据 PCOS 临床表现，中医学将其归属于“月经后期”“闭经”“不孕”等范畴。现代学者们多认为，伴有 IR 或 HI 的 PCOS 患者发病与肾、脾、胃、肝有关，病理因素主要涉及痰湿、郁火，通常采用补肾、健脾、化痰、清火等方法进行治疗^[16-17]。课题组前期证候研究发现，胃热脾虚证是 PCOS 并 HI 的主要证型之一^[8]。胃气以降为和，脾气以升为健。火热之性炎上，若热郁于胃则胃气不降；脾气亏虚以致清气不升，形成中焦气机痞塞，半夏泻心汤原是治疗痞证的方剂，辛开苦降、清胃健脾，以中焦为调理之本，重在恢复枢机运行。若脾胃运化失常，水湿难化，积热日久，易致湿热壅滞，故本研究所拟基础方在原方基础上另加入了生薏苡仁、枸杞子。以生薏苡仁健脾渗湿清热；枸杞子入肝肾，可补阴养血，充养先天之精。现代药理研究^[18-19]发现，黄芩、黄连、枸杞子等具有增强胰岛素敏感性、降低血糖的作用。

本研究结果显示，治疗后中药组患者 FINS、HOMA-IR 显著降低，FINS 达标率为 46.8%；对照组用药后 FINS、HOMA-IR 仅有下降趋势，FINS 达标率与中药组差异无统计学意义，说明半夏泻心汤加减可以增强 PCOS 并 HI 患者胰岛素敏感性，有效降低代偿性增多的胰岛素水平，疗效相当于二甲双胍。

本研究以月经周期评分及 BBT 评估患者的排卵情况，若患者 BBT 出现双相，则提示该月经周期有 95% 的可能出现排卵^[20]。治疗后，2 组月经周期评分均显著下降。表明半夏泻心汤加减有恢复自发排卵、改善月经稀发的作用，疗效优于二甲双胍，其作用可能与增强胰岛素敏感性，降低 FINS 水平有关。

治疗后中药组中医症状评分明显下降，对照

组仅有下降趋势，表明半夏泻心汤加减可改善 PCOS 并 HI 患者临床症状，疗效优于二甲双胍。中药组无不良反应，对肝、肾功能无明显影响，表明半夏泻心汤加减具有一定的安全性。

综上所述，半夏泻心汤加减可以有效提高胃热脾虚型 PCOS 并 HI 患者胰岛素敏感性、降低 FINS 水平，疗效相当于二甲双胍；其恢复患者自发排卵、改善月经稀发作用优于二甲双胍，该作用与降低 FINS 水平相关；该方具有一定的安全性。鉴于本研究病例来源单一、样本量有限，研究结果存在一定局限性，应进一步扩大样本量，进行多中心临床研究，以验证该结论的客观性。

参考文献

- [1] 张飞祥,李雪莲.多囊卵巢综合征胰岛素抵抗机制研究进展[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2018,37(2):167-171.
- [2] 余红英,熊燕.多囊卵巢综合征胰岛素抵抗与糖、脂代谢异常的研究进展[J].北方药学,2015,12(2):135.
- [3] ELLAKWA HE,SANAD ZF,HAMZA HA,et al.Predictors of patient responses to ovulation induction with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome experiencing infertility[J].Int J Gynaecol Obstet,2016,133(1):59-63.
- [4] HASHIM HABU, FODA O, GHAYATY E. Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome:a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Acta Obstet Gynecol Scand,2015,94(9):921-930.
- [5] 黄晓,吉柳,谢红梅,等.二甲双胍治疗多囊卵巢综合征研究进展[J].中国药房,2014,25(12):1143-1145.
- [6] 井文贵,田双彦,宋哲.糖尿病治疗药物常见不良反应[J].临床误诊误治,2012,25(5):100-102.
- [7] SINAI TALAULIKAR V, TANG T, YASMIN E. Role of metformin in women's health:review of its current place in clinical practice and emerging indications for future[J]. Obstet Gynecol Surv,2016,71(5):307-317.
- [8] 刘新敏,刘睿,艾莉,等.基于血清异常激素的多囊卵巢综合征中医证候研究[J].环球中医药,2013,6(1):12-15.
- [9] 刘新敏,郑冬雪,程冉.清胃健脾法治疗超重并胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征 52 例[J].世界中医药,2016,11(3):418-421,426.
- [10] ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J].Fertil Steril,

- 2004,81(1):19-25.
- [11] 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: 239-240.
- [12] 马宝璋. 中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 61.
- [13] 邓铁涛. 中医证候规范[M]. 广东: 广东科技出版社, 1990: 139-142.
- [14] 冯淑英. PCOS 胰岛素抵抗发生机制与无排卵[J]. 实用妇产科杂志, 2005, 21(9): 517-519.
- [15] 任春琼, 肖涌, 李毅, 等. 二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平、胰岛素抵抗及相关指标的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(27): 3791-3794.
- [16] 李雨薇, 虞莉青, 孙洁, 等. 多囊卵巢综合征高雄激素血症和胰岛素抵抗的中医认识及诊疗思路[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9): 2436-2440.
- [17] 王必勤, 林敏. 清胃健脾法治疗肥胖型多囊卵巢综合征 48 例[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(1): 41-42.
- [18] 滕俊, 袁佳, 叶莎莎. 枸杞子化学成分及药理作用相关性概述[J]. 海峡药学, 2014, 26(6): 36-37.
- [19] 宗阳, 董宏利, 陈婷, 等. 基于网络药理学黄芩-黄连药对治疗 2 型糖尿病作用机制探讨[J]. 中草药, 2019, 50(4): 888-894.
- [20] MCCARTHY JJ, ROCKETTE HE. A comparison of methods to interpret the basal body temperature graph[J]. Fertil Steril, 1983, 39(5): 640-646.

Efficacy of modified Banxia Xiexin Decoction in treating PCOS hyperinsulinemia of stomach heat and spleen deficiency

LIU Xin-min, CHEN Ru-feng, WEN Sheng, LIU Jin-yuan, ZHANG Li-li, ZHENG Dong-xue

(收稿日期: 2021-08-17)

《北京中医药》杂志投稿须知

1. 来稿须经单位主管部门审核,并在“论文投送介绍信及授权书”相应位置加盖公章,注明稿件内容真实,无一稿两投,署名无争议,未涉及保密等。

2. 来稿作者须按顺序署名,顺序应在投稿前予以确定,并在“论文投送介绍信及授权书”上按要求亲笔签名。每位作者需提供真实姓名、工作单位、联系电话、通讯地址、邮政编码、E-mail 地址等;第一作者还需提供最高学历、职称(职务)、身份证号码。作者工作单位须写全称(包括具体科室、部门)并注明所在省份、城市。

3. 凡基金资助或攻关项目的相关论文,请于文题下方注明,如:本文为××基金资助课题(项目编号××××),在线上传基金项目证明文件,此类稿件经审定后予以优先刊登。如本刊所发文稿及相关项目获奖,请作者及时将获奖证书复印件邮寄本刊编辑部。

4. 凡来稿在接到本刊收稿回执后 3 个月内未接到稿件处理通知者,为稿件仍在审阅中,作者可通过网上查稿系统或电话查询稿件处理状态。若作者欲投他刊,请务必事先与编辑部联系协商。

5. 依照《著作权法》的有关规定,稿件的文责由作者自负,本刊对来稿有删改权。凡涉及作者原意的修改,将征得作者同意。修改稿超过 30 天仍未返回者,视为自动撤稿。

6. 本刊收稿后,作者需在官网自行下载《〈北京中医药〉杂志论文投送介绍信及授权书》,签字、盖章后上传至投稿系统,以上工作请在投稿后 1 个月内完成。稿件决定刊用后,需按通知数额交付版面费。稿件一经刊用,酌致稿酬并根据作者数量赠送当期杂志 1~2 册。本刊录用的所有稿件,均以纸载、电子期刊形式同时出版,其使用权为本刊所有。

7. 因条件有限,凡投寄本刊的稿件均不退原稿,请作者自留底稿。

8. 请登陆北京中医药网址: <http://www.bjtcn.net> 在线投稿,本刊不接收邮箱投稿。

(本刊编辑部)