

· 临床研究 ·

# 丹参酮预处理结合促排卵治疗对多囊卵巢综合征合并代谢紊乱患者妊娠结局的影响

王苗苗, 薛惠英, 仲纪祥

淮安市妇幼保健院不孕不育科, 江苏 淮安 223002

**摘要:** **目的** 探讨丹参酮预处理结合促排卵治疗对多囊卵巢综合征(PCOS)合并代谢紊乱患者妊娠结局的影响。**方法** 选择 2014 年 4 月到 2015 年 4 月生殖中心收治的 60 例 PCOS 合并代谢紊乱的患者 60 例作为研究对象,随机将其分成对照组和观察组,每组各 30 例,其中对照组给予丹参酮安慰剂治疗 3 个月,再予来曲唑联合注射用尿促卵泡素(丽申宝)促排卵治疗,观察组患者给予丹参酮预处理 3 个月,再予来曲唑联合丽申宝促排卵,比较两组患者治疗前后体质量指数(BMI)、相关生化指标和性激素水平改善情况,及治疗后两组患者的妊娠结局。**结果** 观察组治疗后 BMI、血清胆固醇和甘油三酯水平[(25.3 ± 2.1) kg/m<sup>2</sup>、(4.2 ± 0.4) mmol/L 和 (1.5 ± 0.1) mmol/L]均显著低于对照组[(28.9 ± 2.5) kg/m<sup>2</sup>、(4.8 ± 0.4) mmol/L 和 (1.8 ± 0.1) mmol/L, *P* 均 < 0.05];观察组患者治疗后血清促卵泡成熟激素(FSH)、黄体生成激素(LH)及睾酮水平[(9.6 ± 1.0) mIU/ml、(10.4 ± 3.2) mIU/ml 和 (219.1 ± 22.8) pg/ml]均显著低于对照组[(15.3 ± 0.9) mIU/ml、(16.8 ± 4.3) mIU/ml 和 (293.3 ± 29.7) pg/ml, *P* 均 < 0.05];观察组患者排卵率及妊娠率(93.3%、43.3%)显著高于对照组(73.3%、16.7%, *P* 均 < 0.05)。**结论** 丹参酮预处理结合促排卵治疗可显著改善 PCOS 合并代谢紊乱患者临床指标,提高排卵率,改善妊娠结局。

**关键词:** 丹参酮; 多囊卵巢综合征; 妊娠率; 性激素; 代谢紊乱; 排卵

**中图分类号:** R 711.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)11-1479-03

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期妇女最常见的生殖内分泌紊乱性疾病,临床特征为月经稀发、闭经、肥胖、多毛、不孕和双侧卵巢呈多囊性增大的综合征,是排卵障碍性不孕者的主要原因<sup>[1]</sup>。其病因复杂尚不明确,其中胰岛素抵抗、高胰岛素血症、雄激素增高代谢紊乱与 PCOS 的发生密切相关<sup>[2]</sup>。约 75% 肥胖患者、30% 非肥胖患者呈现高胰岛素分泌和胰岛素抵抗。50% 的患者出现肥胖,从而使游离睾酮水平增高、高脂血症、脂质代谢紊乱等情况发生。丹参酮是丹参的提取物,研究发现丹参酮可以增强胰岛素敏感性、降低血脂改善脂质代谢<sup>[3]</sup>。本研究以 PCOS 合并代谢紊乱的患者为研究对象,旨在探讨丹参酮预处理后对克罗米芬联合注射用尿促卵泡素(丽申宝)促排卵的患者妊娠率的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 4 月到 2015 年 4 月于本院生殖中心门诊就诊的 60 例 PCOS 合并代谢紊乱的患者作为研究对象,所有患者均符合 2003 年鹿特

丹会议制定的 PCOS 诊断标准<sup>[4]</sup>。随机分为观察组与对照组,每组各 30 例。对照组年龄 20 ~ 38 岁,平均 29 岁,不孕年限(3.2 ± 1.0)年;观察组年龄 18 ~ 37 岁,平均 27.5 岁,不孕年限(3.0 ± 1.1)年。入选标准:(1)18 岁 < 年龄 < 38 岁;(2)月经稀发、功能失调性子宫出血或闭经;(3)高胰岛素血症、高雄激素血症或有雄激素增高的临床症状;(4)身体健康状况良好。排除标准:(1)其他原因导致的高雄激素血症,如卵泡膜细胞增殖症、卵巢男性化肿瘤、先天性肾上腺皮质增生、甲状腺功能亢进或低落等可能导致雄激素过多的疾病;(2)近 3 个月口服影响试验结果的药物,如胰岛素增敏剂、避孕药等;(3)有重要脏器功能异常,如肝功能、肾功能异常等疾病。两组患者年龄、不孕年限等一般资料比较均无统计学差异(*P* 均 > 0.05),具有可比性。本研究经医院伦理委员会讨论后通过,所有患者签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 观察组给予丹参酮胶囊(国药准字 Z13020110,希力药业),1.0 g/次,3 次/d,连续口服 3 个月后予来曲唑(国药准字 H20133109,浙江海正药业股份有限公司)联合丽申宝促排卵治疗;对照组予丹参酮安慰剂,1.0 g/次,3 次/d,连续口服 3 个月后予来曲唑联合丽申宝促排卵治疗,共 3 个周期。

**1.3 观察指标** 比较治疗前及丹参酮治疗 3 个月后

两组患者的体质量指数 (BMI), 血清指标包括血脂 [胆固醇和甘油三酯 (TG)] 及空腹血糖等, 并留取空腹静脉血检测并比较两组患者的性激素 [黄体生成激素 (LH)、促卵泡成熟激素 (FSH)、睾酮] 水平。治疗结束后统计两组患者的排卵率、妊娠率和流产率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较行独立样本  $t$  检验, 计数资料以频数和百分比 (%) 表示, 行  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后 BMI 及相关生化指标比较

两组治疗前 BMI、胆固醇、TG 及空腹血糖水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 观察组治疗后

表 1 两组患者治疗前后 BMI 及相关生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	BMI (kg/m <sup>2</sup> )		胆固醇 (mmol/L)		TG (mmol/L)		空腹血糖 (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	28.7 ± 2.5	28.9 ± 2.5	5.1 ± 0.5	4.8 ± 0.4	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.1	4.2 ± 0.5	4.3 ± 0.4
观察组	30	28.5 ± 2.2	25.3 ± 2.1*	4.9 ± 0.6	4.2 ± 0.4*	2.0 ± 0.2	1.5 ± 0.1*	4.3 ± 0.5	4.0 ± 0.3

注: 与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后性激素水平改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FSH (mIU/ml)		LH (mIU/ml)		睾酮 (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	15.5 ± 0.8	15.3 ± 0.9	17.3 ± 4.6	16.8 ± 4.3	298.1 ± 31.6	293.3 ± 29.7
观察组	30	15.3 ± 0.7	9.6 ± 1.0*	17.0 ± 4.6	10.4 ± 3.2*	299.6 ± 36.4	219.1 ± 22.8*

注: 与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者妊娠结局比较 例 (%)

组别	例数	排卵	妊娠	流产
对照组	30	22 (73.3)	5 (16.7)	6 (20.0)
观察组	30	28 (93.3)*	13 (43.3)*	5 (16.7)

注: 与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

PCOS 患病率约占育龄妇女的 5% ~ 10%, 几乎占据神经内分泌不排卵不孕患者的半数以上。其病因尚不明确, 由多病因造成, 临床表现多样性<sup>[5]</sup>。目前多认为 PCOS 患者的下丘脑-垂体-卵巢轴系 (HPOA) 各器官间的相互作用发生紊乱, 其中高雄激素血症是其中最重要的生殖内分泌障碍, 胰岛素抵抗和高胰岛素血症在其中起到重要作用<sup>[6]</sup>。目前我国 PCOS 患者糖脂代谢紊乱的发病率是正常人群的 4 ~ 5 倍<sup>[7]</sup>。高胰岛素血症增强 LH 促进卵泡内膜细胞产生雄激素, 并抑制胰岛素样生长因子结合蛋白 I 和性激素结合球蛋白, 从而使得游离雄激素水平升高, 过高的雄激素转化为雌激素反馈于下丘脑-垂体, 呈现出过高的 LH 和较低的 FSH, 低 FSH 和高雄激素不

BMI、胆固醇和 TG 水平均显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患者治疗前后性激素水平改善情况比较

两组患者治疗前血清 FSH、LH 及睾酮水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 观察组治疗后血清 FSH、LH 及睾酮水平均显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者治疗后排卵率、妊娠率及流产率比较

对照组患者排卵率为 73.3%, 妊娠率为 16.7%, 观察组排卵率为 93.3%, 妊娠率为 43.3%, 观察组患者排卵率及妊娠率显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组患者流产率低于对照组患者, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

利于卵泡发育成熟, 进而表现为小卵泡多囊化。目前对于有生育要求的 PCOS 患者以药物促排卵治疗以促使恢复卵泡正常生长<sup>[8]</sup>。

丹参是唇形科鼠尾草属植物, 丹参酮是从传统的中药丹参中的提取物, 是丹参中脂溶性松香烷型二萜类化合物, 临床多用其抗炎、抗凝的功效, 药理研究表明, 丹参酮具有雌激素样活性, 且丹参酮的胰岛素增敏作用类似二甲双胍<sup>[9]</sup>。

本研究观察组促排卵前予丹参酮预处理 3 个周期, 然后给予来曲唑促排卵治疗 3 个周期。研究结果显示, 丹参酮预处理组患者治疗后 BMI、血清胆固醇和 TG 浓度均显著降低, 性激素水平包括 FSH、LH 及睾酮均有所改善, 经促排卵治疗后丹参酮预处理组患者的排卵率及妊娠率均高于对照组。药理研究表明丹参酮具有明显的抗糖尿病和抗肥胖作用。其可能机制是丹参酮能够通过激活 AMPK 途径影响 PI3K 通路活性, 可改善糖耐量异常状态, 降低空腹胰岛素水平, 从而调节糖脂代谢<sup>[10-11]</sup>。相关研究发现丹参酮可降低血清胆固醇水平, 改善糖耐量异常状态, 降低空腹胰岛素水平<sup>[12]</sup>。临床上丹参酮常被用于其他

疾病,在相关研究中发现,丹参酮能够明显降低女性患者的睾酮水平,且不影响雌二醇水平<sup>[13-14]</sup>。动物实验发现丹参酮处理后可明显降低卵巢器官雄激素合成关键酶 17 $\alpha$  的 mRNA 的表达水平<sup>[15]</sup>。本研究中观察组 PCOS 患者的性激素水平经治疗显著改善,表明丹参酮能改善内分泌失调状态,而内分泌失调可能是 PCOS 患者排卵障碍的病因<sup>[16]</sup>。来曲唑是第三代非甾体类芳香化酶抑制剂,通过抑制雄烯二酮和睾酮向雌激素的转化而减少雌激素的合成,从而降低雌激素的负反馈作用,刺激 FSH 分泌,促进卵泡发育。来曲唑联合 FSH 为目前常用的促排卵方案。

综上所述,丹参酮可以降低 PCOS 患者的 BMI,改善患者脂代谢异常,减少高胰岛素血症、胰岛素拮抗的发生,增加患者对促性腺激素的敏感性,改善卵巢的排卵能力,从而提高患者临床妊娠率。但因本研究样本量少,治疗、观察时间短,仍需继续在临床方面进行更多的实践研究。丹参酮作用的相关分子机制仍有待进一步探索。

#### 参考文献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学(下册)[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2004:2449.
- [2] 胡燕宁. 青少年多囊卵巢综合征与其父母代谢综合征的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(3):335-337.
- [3] 刘逸超,李威,王秀秀,等. 隐丹参酮对小鼠卵巢胰岛素抵抗调控的机制研究[J]. 中华糖尿病杂志,2009,1(6):427-432.
- [4] 中华医学会妇产科学会内分泌学组. 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] Naka KK, Kalantaridou SN, Bechlioulis A, et al. Effect of ethinylestradiol/cyproterone acetate on endothelial function in young non-obese women with polycystic ovary syndrome: a pilot study[J]. Gynecol Endocrinol,2011,27(9):615-621.
- [6] 王秋毅. 复方口服避孕药对多囊卵巢综合征患者糖代谢的影响[J]. 国际妇产科学杂志,2012,39(4):391-394.
- [7] 刘淑芬. 97 例多囊卵巢综合征不孕症患者促排卵治疗的临床观察[J]. 中国医药指南,2013,11(17):270-271.
- [8] 贺育兰. 来曲唑与枸橼酸氯米芬在多囊卵巢综合征不孕患者促排卵临床中的效果对照[J]. 中国医药指南,2014,12(29):112.
- [9] 陈频,徐向进,史道华. 复方丹参滴丸对胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中成药,2008,30(4):489-493.
- [10] 苏静,薛惠英,范雪琴,等. 丹参酮对多囊卵巢综合征患者糖代谢的影响[J]. 西北国防医学杂志,2015,36(9):610-612.
- [11] 朱亮,邢福祺. 脱氢表雄酮诱导 SD 大鼠多囊卵巢综合征模型胰岛素抵抗的研究[J]. 中国计划生育学杂志,2008,16(5):282.
- [12] 赵玲玲,张跃辉,王娜梅,等. 隐丹参酮对 Akt2 基因缺失雄性小鼠生殖及代谢影响的研究[J]. 中华男科学杂志,2011,17(7):662-668.
- [13] 闫妙娥,刘阳,吴效科. 胰岛素增敏剂对卵巢颗粒细胞胰岛素抵抗的调控作用[J]. 科技导报,2008,26(24):77-81.
- [14] 鞠强,尹兴平,石继海,等. 丹参酮对人皮脂腺细胞增殖、脂质合成及雄性激素受体 mRNA 表达的影响[J]. 中华皮肤科杂志,2005,38(2):98-101.
- [15] 王娜梅. 隐丹参酮对多囊卵巢综合征大鼠糖脂代谢及性激素的影响[J]. 中国妇幼保健,2015,30(20):3490-3493.
- [16] 张继跃,薛惠英,苏静. 丹参酮治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的临床效果观察[J]. 广西医学,2015,37(6):767-769.

收稿日期:2016-08-18 编辑:王娜娜

(上接第 1478 页)

#### 参考文献

- [1] 毛海燕,童建东. 乳腺癌转化医学研究进展[J]. 实用临床医药杂志,2012,16(1):22-27.
- [2] 刘瀛. 保乳术与改良根治术治疗早期乳腺癌的临床疗效分析[J]. 中国普通外科杂志,2014,23(5):709-711.
- [3] 林光武,刘伟,嵇鸣,等. 乳腺癌保乳术前的动态增强 MRI 和 X 线摄影联合评估[J]. 中国医学计算机成像杂志,2012,18(1):13-17.
- [4] 胡小波,唐利立. 新辅助化疗后隐匿性乳腺癌放射定位保乳术疗效观察[J]. 中国普通外科杂志,2013,22(5):652-655.
- [5] 潘志远. 发展蛋白质组学为基础的乳腺癌诊断学的探索[J]. 医学综述,2013,19(19):3515-3518.
- [6] 胡艳君,邱福铭. 保乳术与改良根治术对育龄期乳腺癌患者复发及生存情况的影响[J]. 中国现代医生,2014,52(36):141.
- [7] 郭峰,侯信明,任立军,等. 保乳术与改良根治术对育龄期乳腺癌患者复发及生存情况的影响[J]. 中国普通外科杂志,2013,22(11):1398-1402.
- [8] 王建遼. 乳腺癌保乳术结合新辅助化疗治疗乳腺癌的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2015,30(14):2286-2287.

- [9] 徐强音,陈翔,陈燕玉,等. 乳腺癌根治性保乳术 123 例临床分析[J]. 江苏医药,2012,38(19):2341-2342.
- [10] 李剑伟,崔世恩,马金利,等. 乳腺癌保乳术中近距离瘤床放疗的临床应用评估[J]. 肿瘤,2012,32(7):535-538.
- [11] 张迎春,齐立强,顾林,等. 早期乳腺癌保乳术加辅助治疗临床疗效分析[J]. 现代预防医学,2012,39(2):319-320.
- [12] 徐强音,陈翔,陈燕玉,等. 新辅助化疗联合保乳术治疗 II、III 期乳腺癌的疗效[J]. 广东医学,2013,34(4):611-613.
- [13] 任宝柱,杨宝宏,于津浦,等. 乳腺癌髓系来源抑制细胞中 IDO 表达与调节性 T 细胞相关性及其临床意义的研究[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(14):962-964,969.
- [14] 张天,胡康,赵洪远,等. 乳腺癌 IDO 蛋白表达与新辅助化疗疗效相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2014,29(18):2984-2986.
- [15] 张天,孙素红,姚新生,等. 吡嗪胺-2,3 双加氧酶与乳腺癌免疫耐受关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2013,29(8):893-895.
- [16] 杨宝宏,于津浦,李慧,等. 乳腺癌髓系来源抑制细胞中 IDO 对 T 淋巴细胞免疫抑制作用初探[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(9):506-509.

收稿日期:2016-05-23 修回日期:2016-07-16 编辑:王国品