

加味黄连温胆汤联合西药治疗 PCOS 伴 IR 痰湿证的疗效及对肠道菌群的影响研究

周雨禾¹, 马宏博², 李克明³, 李培培⁴ (1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东第一医科大学附属省立医院, 山东 济南 250021; 3. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014; 4. 山东省济南市槐荫人民医院, 山东 济南 250021)

摘要: **目的** 观察加味黄连温胆汤联合西药治疗多囊卵巢综合征(PCOS)伴胰岛素抵抗(IR)痰湿证临床疗效及对肠道菌群和炎症因子的影响。**方法** 将 90 例患者随机分为对照组(45 例)和试验组(45 例)。对照组采用炔雌醇环丙孕酮片和盐酸二甲双胍片治疗, 试验组在对照组的基础上加用加味黄连温胆汤治疗, 2 组疗程均为 3 个月经周期。观察 2 组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、肠道菌群、体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平和痰湿证积分变化, 记录治疗后患者月经和排卵恢复正常情况, 并进行安全性评价。**结果** (1)2 组患者治疗后 FBG、FINS 水平和 HOMA-IR 较治疗前明显下降($P < 0.01$), 且治疗后试验组 FBG、FINS 水平和 HOMA-IR 低于对照组($P < 0.01$)。(2)治疗后, 试验组普雷沃氏菌和双歧杆菌含量较治疗前升高($P < 0.01$), 且高于对照组($P < 0.01$); 拟杆菌和大肠埃希菌含量较治疗前降低($P < 0.01$), 且低于对照组($P < 0.01$)。(3)治疗后, 2 组患者 BMI、WHR 和痰湿证积分较治疗前下降($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且试验组 BMI、WHR 和痰湿证积分均低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。(4)治疗后, 试验组月经复常率为 80.00%(32/40), 排卵复常率为 70.00%(28/40), 均高于对照组的 56.10%(23/41)和 43.90%(18/41), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(5)治疗后, 2 组患者 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平较治疗前显著下降($P < 0.01$), 且试验组各炎症因子水平均低于对照组($P < 0.01$)。(6)治疗期间 2 组患者均无明显的不良反应发生。**结论** 加味黄连温胆汤联合西药治疗 PCOS 伴 IR 痰湿证患者能改善糖代谢和 IR, 促进月经和排卵恢复, 并能调节肠道菌群, 减轻炎症反应, 临床使用安全。

关键词: 加味黄连温胆汤; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 肠道菌群; 炎症因子

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)10-1543-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.10.019

Study on the Efficacy of Modified *Huanglian Wendan* Decoction Combined with Western Medicine in the Treatment of PCOS and IR with Phlegm-Dampness Syndrome and Its Influence on Intestinal Flora

ZHOU Yuhe¹, MA Hongbo², LI Keming³, LI Peipei⁴ (1. Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250355 Shandong, China; 2. Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021 Shandong, China; 3. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014 Shandong, China; 4. Huaiyin People's Hospital of Jinan City in Shandong Province, Jinan 250021 Shandong, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of modified *Huanglian Wendan* decoction combined with western medicine in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) and insulin resistance (IR) with phlegm-dampness syndrome and its influence on intestinal flora and inflammatory factors. **Methods** Ninety patients were randomly divided into a control group (45 cases) and a test group (45 cases). The control group was treated with

收稿日期: 2021-04-30

作者简介: 周雨禾, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医妇科。Email: Z13869156371@163.com。通信作者: 马宏博, 女, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中医妇科。Email: dellamhb@sina.com。

基金项目: 国家中医药管理局第四批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教发[2017]24 号); 山东省名中医药专家传承工作室建设项目(鲁卫函[2019]92 号)。

ethinylestradiol and cyproterone tablets and metformin hydrochloride tablets. The test group was given modified *Huanglian Wendan* decoction on the basis of the control group. The course of treatment was 3 menstrual cycles. Fasting blood glucose(FBG), fasting insulin(FINS), insulin resistance index(HOMA-IR), intestinal flora, body mass index(BMI), waist-to-hip ratio(WHR), interleukin 1(IL-1), interleukin 6(IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) and phlegm-dampness syndrome score in both groups were observed before and after treatment. Recovery of menstruation and ovulation after treatment was recorded. The safety evaluation was conducted. **Results** (1)The levels of FBG, FINS and HOMA-IR of the two groups were significantly decreased after treatment($P < 0.01$), and the levels of FBG, FINS and HOMA-IR in the test group were lower than those in the control group($P < 0.01$). (2)After treatment, the contents of prevotella and bifidobacterium in the test group increased($P < 0.01$) and were higher than those in the control group($P < 0.01$). The contents of bacteroides and escherichia coli decreased($P < 0.01$) and were lower than those of the control group($P < 0.01$). (3)After treatment, the scores of BMI, WHR and phlegm-dampness syndrome in the two groups decreased compared with before treatment($P < 0.05$, $P < 0.01$) and the scores of BMI, WHR and phlegm-dampness syndrome in the test group were lower than those in the control group($P < 0.05$, $P < 0.01$). (4)After treatment, the recovery rate of menstrual in the test group was 80.00%(32/40), the recovery rate of ovulation in the test group was 70.00%(28/40), which were higher than 56.10%(23/41) and 43.90%(18/41) in the control group, respectively. The differences were statistically significant($P < 0.05$). (5)After treatment, the levels of IL-1, IL-6 and TNF- α in the two groups decreased obviously($P < 0.01$), and the inflammatory factor levels in test group were lower than those in the control group($P < 0.01$). (6)During the treatment, there were no obvious adverse reactions in the two groups. **Conclusion** Modified *Huanglian Wendan* decoction combined with western medicine in the treatment of PCOS and IR with phlegm-dampness syndrome can improve glucose metabolism and IR, promote the recovery of menstruation and ovulation, regulate the intestinal flora and reduce inflammation. Its clinical use was safe.

Keywords: Modified *Huanglian Wendan* decoction; polycystic ovary syndrome; insulin resistance; intestinal flora; inflammatory factors

胰岛素抵抗(IR)是多囊卵巢综合征(PCOS)的重要特征之一。研究发现 IR 增加了 PCOS 患者糖调节受损/糖尿病、肥胖、脂质代谢异常等代谢疾病发生的风险,成为影响 PCOS 远期预后的重要因素^[1-2]。临床采用二甲双胍等胰岛素增敏剂药物调节 IR,虽然短期有效,但是停药后容易反复,并且长期使用存在较多的不良反应^[3]。

PCOS 伴 IR 多属于中医“闭经”“肥胖”“不孕”等范畴。中医认为“痰湿”是 PCOS 的主要病理要素,痰湿阻滞引起的胞宫、胞脉气血失和、冲任失调是导致 PCOS 的病机关键,且痰湿型 PCOS 伴有更严重的糖脂代谢异常,IR 是痰湿型 PCOS 最主要的临床特征^[5]。本课题组前期研究也显示 PCOS 多痰多湿的特点与 PCOS 肥胖/超重的表型吻合,此型患者往往伴严重的 IR,因此治疗强调从痰湿进行论治^[6]。近年研究证实 PCOS 患者的肠道菌群与 IR、糖脂代谢紊乱、肥胖等代谢异常密切相关,肠道菌群

可通过多环节、多途径参与 PCOS 的发生发展^[7]。黄连温胆汤源于《六因条辨》,该方有清热燥湿、理气化痰功效。研究发现黄连温胆汤可通过干预胰岛素信号转导、减轻炎症反应、抗氧化应激等途径来增强胰岛素的敏感性,改善患者的 IR 症状^[8]。基于前期研究,本研究进一步观察了加味黄连温胆汤联合西药治疗 PCOS 伴 IR 痰湿证的临床疗效,并从肠道菌群变化方面探讨了加味黄连温胆汤的作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 选取 2019 年 4 月至 2020 年 6 月到山东第一医科大学附属省立医院中医妇科门诊就诊的 90 例符合要求的患者作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和试验组,每组各 45 例患者。本研究经山东第一医科大学附属省立医院伦理委员会审查并批准(BF201902011-02)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 PCOS 诊断标准参照《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[9]制定：有月经稀发或闭经或不规则子宫出血表现；有高雄激素临床表现或高雄激素血症(HA)或超声下表现为多囊卵巢；并排除其他可能引起 HA 或(和)排卵异常的疾病可确诊为 PCOS。IR 诊断标准^[10]：胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)≥1.66 为存在 IR。

1.2.2 中医诊断标准 痰湿证辨证标准参照《中医妇科常见病诊疗指南》^[11]制定。主症：月经后期，量少或闭经，形体肥胖。次症：四肢多毛，面额痤疮，婚久不孕，带下量多，胸胁满闷，头晕，神疲嗜睡，舌体胖大，色淡，苔厚腻，脉沉滑。主症必备加任意 2 项次症，即可确定为痰湿证。

1.3 纳入标准 ①同时符合 PCOS 和 IR 诊断标准者；②符合痰湿证辨证者；③年龄为 18~45 岁的女性患者；④受试者自愿参加研究，能配合门诊定期访视，并签署书面知情同意书者。

1.4 排除标准 ①合并糖尿病、甲状腺功能亢进或低下、库欣综合征、高泌乳素血症等内分泌疾病者；②合并其它高雄激素原因，如肾上腺皮质增生、卵巢或肾上腺分泌雄激素肿瘤、药物等患者；③先天性生殖器官发育异常者；④合并严重的心、肺、肝、肾等重要脏器功能不全者；⑤精神病或恶性肿瘤患者；⑥对研究已知药物成分过敏或有使用禁忌者；⑦近 2 个月有口服抗生素治疗或近 3 个月服用过影响性激素药物者；⑧合并急、慢性消化道疾病者。

1.5 治疗方法

1.5.1 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)治疗，每天 3 次，每次 0.5 g，餐中服用。炔雌醇环丙孕酮片(Schering GmbH & Co. Produktions KG，国药准字 J20140114)，月经第 5 d 开始服用，每日 1 次，1 次 2.035 mg，服用 21 d 停药，待月经来潮第 5 d 再开始服用。共服用 3 个月经周期。

1.5.2 观察组 在对照组治疗的基础上口服加味黄连温胆汤治疗。药物组成：黄连 6 g，黄芩 10g，竹茹 15 g，枳实 12 g，茯苓 15 g，陈皮 12 g，香附 12 g，法半夏 10 g，丹参 12 g，当归 12 g，菟丝子 24 g，白术 15g。随症加减：形体肥胖者加荷叶、山楂、苍术、姜黄各 10 g；神疲嗜睡者加党参 15 g、石菖蒲 10 g、升麻 10 g；胸胁满闷者加枳壳 10 g、白

蔻仁 10 g、砂仁 5 g(后下)；头晕加苍术 15 g，天麻、泽泻各 10 g；婚久不孕者加淫羊藿、仙茅各 10 g。饮片由本院中药房提供，每天 1 剂，常规水煎 2 次，取药液 400 mL，分 2 次服用。

治疗期间 2 组患者均配合饮食控制、运动等生活方式调整，所有患者连续治疗 3 个月经周期。

1.6 观察指标

1.6.1 糖代谢情况 患者治疗前后空腹抽肘静脉血 2 mL，检测空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)水平，计算 HOMA-IR^[4]， $HOMA-IR = [FBG(mm\text{ol} \cdot L^{-1}) \times FINS(mU \cdot L^{-1})] / 22.5$ 。

1.6.2 肠道菌群 获取患者治疗前后粪便样本，按照 DNA 提取试剂盒说明书步骤提取粪便样本中的微生物基因组 DNA。采用 Illumina MiSeq 高通量测序平台进行高通量测序^[12]，检测患者肠道菌群变化，检测菌群包括普雷沃氏菌、拟杆菌、大肠埃希菌及双歧杆菌，以每 g 粪便细菌拷贝数的对数值($\lg CFU \cdot g^{-1}$)表示。

1.6.3 肥胖程度 测量患者治疗前后身高、体质量、腰围、臀围等，根据公式：体质量指数(BMI)=体质量(kg)/[身高(m)²]和腰臀比(WHR)=腰围(cm)/臀围(cm)来计算患者的 BMI 和 WHR。

1.6.4 炎症因子 患者治疗前后空腹抽肘静脉血 2 mL，在离心半径 8 cm、3 000 r·min⁻¹ 条件下离心 10 min，取上清液，采用酶联免疫吸附测定法检测患者血清中白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)水平。

1.6.5 痰湿证积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]并结合临床对患者治疗前后经后期，量少或闭经，形体肥胖，四肢多毛，面额痤疮，带下量多，胸胁满闷，头晕，神疲嗜睡等症状按无(0 分)、轻(1 分)、中(2 分)、重(3 分)4 级进行分级与评分，各症状评分相加为痰湿证积分。

1.6.6 安全性评价 记录患者治疗期间发生的不良事件，检测患者血常规、尿常规、肝、肾功能和心电图等安全性指标有无异常。

1.6.7 月经和排卵复常率 记录治疗后患者月经和排卵恢复正常情况，比较 2 组患者月经复常率和排卵复常率。

1.7 统计学处理方法 采用 SPSS 20.0 统计分析软件，计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，符合正态分布，组间比较采用两独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对 *t* 检验，不符合正态分布采用非参数(秩和)检验；计数资料以率或构成比表示，组间比较采用 χ^2

检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较 对照组患者年龄 20~43 岁, 平均年龄 (30.76 ± 4.58) 岁; 病程 5 个月~9 年, 平均病程 (2.85 ± 0.63) 年; 脱落、失访(到外地、无法联系)3 例, 剔除(违背方案)1 例, 最后完成研究 41 例。试验组患者年龄 21~44 岁, 平均年龄 (29.92 ± 4.17) 岁; 病程 6 个月~8.5 年, 平均病程 (2.63 ± 0.58) 年; 脱落、失访(到外地、转诊)4 例, 剔除(违背方案)1 例, 最后完成研究 40 例。2 组患者基线资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 2 组患者治疗前后 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平比较 治疗前, 2 组患者 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组患者 FBG、FINS 水平和 HOMA-IR 较治疗前明显下降($P < 0.01$); 且治疗后试验组 FBG、FINS 水平和 HOMA-IR 均低于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

表 2 2 组多囊卵巢综合征(PCOS)伴胰岛素抵抗(IR)患者治疗前后肠道菌群变化比较($\bar{x} \pm s$, lg CFU·g⁻¹)

Table 2 Comparison of changes of intestinal flora in the two groups of PCOS with IR before and after treatment($\bar{x} \pm s$, lg CFU·g⁻¹)

组别	例数/例	时间	普雷沃氏菌	双歧杆菌	拟杆菌	大肠埃希菌
对照组	41	治疗前	5.41 ± 1.15	6.43 ± 1.13	10.93 ± 1.73	10.22 ± 1.17
	41	治疗后	5.31 ± 1.11	6.37 ± 1.11	10.62 ± 1.31	10.03 ± 1.21
试验组	40	治疗前	5.34 ± 1.09	6.47 ± 1.04	10.87 ± 1.22	10.19 ± 1.04
	40	治疗后	$7.54 \pm 1.42^{**}$	$7.86 \pm 1.25^{**}$	$8.66 \pm 1.04^{**}$	$8.73 \pm 1.15^{**}$

注: 与本组治疗前比较, $^{*}P < 0.01$; 与治疗后对照组比较, $^{*}P < 0.01$

2.4 2 组患者治疗前后 BMI、WHR 和痰湿证积分比较 治疗前, 2 组患者 BMI、WHR 和痰湿证积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较, 2 组患者治疗后 BMI、WHR 和痰湿证积分均显著下降($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且治疗后试验组 BMI、WHR 和痰湿证积分均低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见表 3。

2.5 2 组患者治疗前后 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平比较 治疗前, 2 组患者 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较, 2 组患者治疗后血清 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平均下降($P < 0.01$), 且治疗后试验组各炎症因子水平均低于对照组($P < 0.01$), 见表 4。

2.6 2 组患者治疗后月经、排卵复常率比较 治疗后, 试验组月经复常率为 80.00%(32/40), 高于对照

表 1 2 组多囊卵巢综合征(PCOS)伴胰岛素抵抗(IR)患者治疗前后 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The two comparison of changes in FBG, FINS and HOMA-IR of two groups of patients with PCOS and IR before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	FINS/(mU·L ⁻¹)	HOMA-IR
对照组	41	治疗前	5.78 ± 0.64	12.14 ± 2.21	3.12 ± 0.47
	41	治疗后	$5.34 \pm 0.48^{*}$	$10.05 \pm 1.73^{*}$	$2.37 \pm 0.40^{*}$
试验组	40	治疗前	5.81 ± 0.67	12.69 ± 2.34	3.27 ± 0.51
	40	治疗后	$4.97 \pm 0.43^{**}$	$8.34 \pm 1.67^{**}$	$1.85 \pm 0.33^{**}$

注: 与本组治疗前比较, $^{*}P < 0.01$; 与治疗后对照组比较, $^{*}P < 0.01$

2.3 2 组患者治疗前后肠道菌群变化比较 治疗后, 对照组普雷沃氏菌、双歧杆菌、拟杆菌和大肠埃希菌变化无统计学意义($P > 0.05$)。试验组治疗后普雷沃氏菌和双歧杆菌含量较治疗前升高($P < 0.01$), 拟杆菌和大肠埃希菌含量降低($P < 0.01$), 且治疗后试验组普雷沃氏菌和双歧杆菌含量高于对照组($P < 0.01$), 拟杆菌和大肠埃希菌含量低于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

组的 56.10%(23/41), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.307$, $P < 0.05$); 试验组患者排卵复常率为 70.00%(28/40), 高于对照组的 43.90%(18/41), 差异均有统计学意义($\chi^2 = 5.619$, $P < 0.05$)。见表 5。

表 3 2 组多囊卵巢综合征(PCOS)伴胰岛素抵抗(IR)患者治疗前后 BMI、WHR 和痰湿证积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of BMI, WHR and phlegm-dampness syndrome before and after treatment in the two groups of PCOS with IR($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	BMI/(kg·m ⁻²)	WHR	痰湿证积分/分
对照组	41	治疗前	27.81 ± 2.85	0.86 ± 0.07	21.46 ± 2.87
	41	治疗后	$26.51 \pm 2.60^{*}$	$0.81 \pm 0.06^{*}$	$10.75 \pm 1.63^{**}$
试验组	40	治疗前	27.77 ± 2.82	0.87 ± 0.07	21.79 ± 2.94
	40	治疗后	$25.06 \pm 2.49^{***}$	$0.77 \pm 0.05^{***}$	$6.85 \pm 1.12^{***}$

注: 与本组治疗前比较, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 与治疗后对照组比较, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$

表 4 2 组多囊卵巢综合征(PCOS)伴胰岛素抵抗(IR)患者治疗前后 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng·L⁻¹)

Table 4 Comparison of IL-1, IL-6 and TNF- α levels before and after treatment in the 2 groups of PCOS with IR patients($\bar{x} \pm s$, ng·L⁻¹)

组别	例数/例	时间	IL-1	IL-6	TNF- α
对照组	41	治疗前	27.74 $\pm$ 4.13	30.95 $\pm$ 4.47	33.16 $\pm$ 4.57
	41	治疗后	18.27 $\pm$ 2.50*	21.19 $\pm$ 2.82*	20.58 $\pm$ 2.69*
试验组	40	治疗前	28.12 $\pm$ 4.24	31.07 $\pm$ 4.36	32.78 $\pm$ 4.43
	40	治疗后	15.36 $\pm$ 2.25**	17.53 $\pm$ 2.19**	17.29 $\pm$ 2.38**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与治疗前对照组比较,** $P < 0.01$

表 5 2 组多囊卵巢综合征(PCOS)伴胰岛素抵抗(IR)患者治疗后月经、排卵复常率比较[例(%)]

Table 5 Comparison of menstruation and ovulation rate of the two groups of PCOS with IR after treatment[n(%)]

组别	例数/例	月经复常	排卵复常
对照组	41	23(56.10)	18(43.90)
试验组	40	32(80.00)*	28(70.00)*

注:与治疗前对照组比较,* $P < 0.05$

2.7 2 组患者安全性评价 治疗期间 2 组患者均未观察到明显的不良反应发生。

3 讨论

现代女性患者多痰湿体质,加之过度安逸、饮食不节,嗜食肥甘厚味之品,导致三焦运化失调,水湿内停,聚而生痰,容易出现痰湿阻滞诸证。调查显示多囊卵巢综合征(PCOS)患者证候要素比例最高为痰(24.51%)和湿(20.59%)^[14]。痰湿是 PCOS 的重要病理产物,使机体气机升降失常,气血失和,壅滞肌肤、经脉,阻塞胞宫,出现经水不调、不孕、痤疮、多毛诸证^[15]。PCOS 痰湿证患者与 HOMA-IR、FINS 及脂代谢异常明显相关^[5],IR 是 PCOS 的病理中心环节,PCOS 伴 IR 病机关键在于痰湿阻滞^[4]。因此,对于 PCOS 伴 IR 患者多以燥湿化痰,理气消滞之法治疗。本研究采用加味黄连温胆汤治疗,方中黄连清热燥湿,法半夏燥湿化痰,二者共为君药,黄连之苦寒合法半夏之辛散,辛开苦降,分消上下湿热之邪,黄连用量不宜太大,以防苦寒之药冰伏阳气,不利痰湿之邪温化;陈皮、枳实化痰同时兼可理气,且一温一凉相配伍,理气化痰之效倍增;白术健脾益气,燥湿消痰;茯苓、陈皮健脾利湿,以绝生痰之源;黄芩清上焦湿热;竹茹涤痰开郁;香附疏肝解郁、理气调经;当归活血养血,调经止痛;丹参活血散瘀;菟丝子补益肝肾。全方共奏清

热燥湿,化痰理气,散瘀消滞,健脾益肾之功。本组资料显示,在常规西药治疗的基础上,加用加味黄连温胆汤治疗可降低患者痰湿证积分,提高月经复常率和排卵复常率,调节糖代谢,改善 IR,且临床使用安全。

IR 与肠道菌群的改变关系密切,研究发现双歧杆菌和普雷沃氏菌可减轻炎症反应,调节糖耐量异常,改善 IR^[16-17]。大肠埃希菌和拟杆菌可推动 PCOS 慢性炎症,影响胰岛素受体功能,引起 IR,导致 PCOS 的发生发展^[18-19]。本研究结果显示加味黄连温胆汤联合西药能调节肠道菌群,从而起到调节 IR,改善糖代谢的作用。研究发现加味黄连温胆汤中多种药物均可通过调节肠道菌群来降低 IR,如黄芩-黄连药对能促进肠道有益菌生长,抑制有害菌生长,且黄连的活性成分黄连素可通过调节肠道菌群起到降脂、降糖、显著改善 IR 的作用^[20-21];当归其活性成分阿魏酸也有改善 IR 和肥胖的作用,阿魏酸能调节短链脂肪酸,恢复肠道菌群的平衡^[22];丹参能通过调节肠道菌群加强肠道屏障功能,改善 IR 并防治糖尿病^[21];而白术可通过改善紊乱的肠道菌群,调节 IR 来实现治疗糖尿病的目的^[23]。此外,也发现茯苓、陈皮、枳实等具有调节肠道菌群的作用^[21]。

肠道菌群的紊乱会引起脂多糖升高,刺激机体释放诸多免疫炎症因子,如 TNF- α 、白细胞介素等,导致机体出现非特异性慢性炎症反应,使胰岛 β 细胞结构受损、功能失常,促进 β 细胞凋亡,胰岛素分泌不足,糖代谢异常,从而出现 IR^[21,24]。TNF- α 、IL-1、IL-6 等与 PCOS 患者的 IR 关系密切,慢性炎症反应也是 PCOS 的重要病理生理特征^[6,25]。本研究结果显示加味黄连温胆汤联合西药治疗具有抗炎作用,可减轻 PCOS 患者的慢性炎症状态,从而起到改善 IR 的效果。药理研究证实黄连素能降低炎症反应,并增加胰岛素敏感性^[20]。黄芩苷及黄芩素具有较好的广泛抗炎活性^[26]。这些结果提示加味黄连温胆汤可能是通过抗炎效应来改善代谢情况,减轻 IR^[8]。

综上所述,在西医常规治疗的基础上,采用加味黄连温胆汤治疗 PCOS 伴 IR 痰湿证患者,可起到调节肠道菌群,减轻炎症反应,改善 IR,调节糖代谢,从而起到减轻临床症状,促进月经和排卵恢复的作用,临床使用安全。

参考文献:

[1] 丁凤娟,郝翠芳.多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的研究进展[J].生殖医学杂志,2019,28(3):315-319.

- [2] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(1): 1-7.
- [3] 黄婷, 顾春晓, 徐珉. 补肾化痰中药治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的Meta分析[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(7): 533-538.
- [4] 杨娟, 刘英, 黄健, 等. 针药人工周期疗法对痰湿型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗患者临床疗效及部分作用机制观察[J]. 中国针灸, 2017, 37(11): 1163-1168.
- [5] 冯路, 宋雪阳, 许朝霞, 等. 多囊卵巢综合征痰湿证的研究进展[J]. 天津中医药, 2021, 38(2): 267-272.
- [6] 周雨禾, 刘婷, 马宏博. 黄连温胆汤合少腹逐瘀汤加减治疗痰瘀互结证多囊卵巢综合征排卵障碍的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 171-177.
- [7] 丁志玲, 梁瑞宁. 肠道菌群在多囊卵巢综合征代谢异常中的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1272-1275.
- [8] 刘莉, 李卫忠, 邹国良, 等. 黄连温胆汤治疗代谢综合征研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 190-196.
- [9] 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.
- [10] TOSI F, DI SARRA D, KAUFMAN J M, et al. Total body fat and central fat mass independently predict insulin resistance but not hyperandrogenemia in women with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(2): 661-669.
- [11] 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: 104-108.
- [12] WU X, HONG Z, JUN C, et al. Comparison of the fecal microbiota of dholes high-throughput Illumina sequencing of the V3-V4 region of the 16S rRNA gene[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2016, 100(8): 3577-3586.
- [13] 国家药品监督管理局. 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: 241-243.
- [14] 唐培培, 谈勇. 多囊卵巢综合征证型及证候要素分布规律的文献研究[J]. 江苏中医药, 2017, 49(1): 66-68.
- [15] 高敬书, 朱梦一, 马红丽, 等. 伴或不伴卵巢多囊样改变的多囊卵巢综合征痰湿阻滞型患者临床特征比较[J]. 中医杂志, 2021, 62(5): 428-432.
- [16] KIJMANAWAT A, PANBURANA P, REUTRAKUL S, et al. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1): 163-170.
- [17] ZHANG J, SUN Z, JIANG S, et al. Probiotic Bifidobacterium lactis V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain axis[J]. mSystems, 2019, 4(2): e17-19.
- [18] ZENG B, LAI Z, SUN L, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance(IRPCOS): a pilot study[J]. Res Microbiol, 2019, 170(1): 43-52.
- [19] LIU R, ZHANG C, SHI Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome[J]. Front Microbiol, 2017, 28(8): 324.
- [20] 李骋, 何金枝, 周学东, 等. 黄连素调控胰岛素抵抗相关2型糖尿病的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2254-2260.
- [21] 王文晓, 乐世俊, 刘娟, 等. 基于肠道菌群的中药改善胰岛素抵抗的作用机制研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(1): 216-228.
- [22] ZHANG L, DONG M, GUANGYONG XU, et al. Metabolomics reveals that dietary ferulic acid and quercetin modulate metabolic homeostasis in rats[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(7): 1723-1731.
- [23] ZHANG W Y, ZHANG H H, YU C H, et al. Ethanol extract of Atractylodis macrocephalae Rhizoma ameliorates insulin resistance and gut microbiota in type 2 diabetic db/db mice[J]. Journal of Functional Foods, 2017, 39: 139-151.
- [24] AMYOT J, SEMACHE M, FERDAOSSI M, et al. Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of Langerhans via Toll-Like Receptor-4 and NF- κ B signalling[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e36200.
- [25] 陈央娣, 傅萍, 邢佳. 复方星夏汤对痰湿型多囊卵巢综合征模型小鼠肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1813-1816, 1935.
- [26] 朱亚南, 杨七妹, 张硕, 等. 黄芩苷与黄芩素药理作用及机制研究进展[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 921-925.

(编辑: 沈崇坤)