

资生丸联合二甲双胍对胰岛素抵抗致反复妊娠丢失脾虚痰湿证患者非妊娠期干预作用研究

——附40例临床资料

谢志燕¹ 张吟¹ 胥笑敏² 蒋爽³ 张懿¹

(1.南京中医药大学附属常州市中医医院,江苏常州213003;2.启东市妇幼保健院,江苏启东226200;
3.常州市武进区牛塘镇卫生院,江苏常州213003)

摘要 目的:观察资生丸联合二甲双胍对胰岛素抵抗(IR)致反复妊娠丢失(RPL)脾虚痰湿证患者非妊娠期的干预作用。方法:回顾性分析2019年1月至2022年1月于常州市中医医院就诊的80例IR致RPL脾虚痰湿证非妊娠期患者,根据治疗方法的不同分为治疗组与对照组,每组40例。2组患者均予以生活方式干预,如低热量饮食、适量运动,对照组在此基础上予盐酸二甲双胍缓释片口服,治疗组在对照组治疗的基础上加用以资生丸为主方的中药汤剂(月经周期第8天开始服药,经期停药),2组疗程均为3个月经周期。比较2组患者治疗前后口服葡萄糖耐量试验(OGTT)指标[空腹血糖(FBG)、餐后1h血糖(1hPBG)、餐后2h血糖(2hPBG)、餐后3h血糖(3hPBG)]及血清胰岛素释放试验(IRT)指标[空腹血清胰岛素(FINS)、餐后1h胰岛素(1hINS)、餐后2h胰岛素(2hINS)、餐后3h胰岛素(3hINS)]、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血脂[血清胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)]及尿酸(UA)水平、性激素指标[血清性激素结合球蛋白(SHBG)、血清睾酮(T)、游离雄激素指数(FAI)]变化情况。结果:治疗后2组患者FBG、1hPBG、2hPBG、3hPBG、FINS、1hINS、2hINS、3hINS水平及HOMA-IR均较本组治疗前明显降低($P < 0.05$);治疗后治疗组上述指标除1hINS外,其余指标均明显低于同期对照组($P < 0.05$)。治疗后2组患者血清CHOL、TG、UA水平均较本组治疗前明显降低($P < 0.05$),且治疗组均明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后2组患者血清T水平及FAI较本组治疗前明显降低($P < 0.05$),血清SHBG水平明显升高($P < 0.05$),治疗组FAI明显低于对照组($P < 0.05$)。结论:在二甲双胍治疗基础上加用资生丸能显著改善IR致RPL脾虚痰湿证非妊娠期患者IR状态,调节代谢功能,降低体内雄激素活性,以提高卵子质量及子宫内膜容受性,预防妊娠丢失,值得进一步研究及推广。

关键词 胰岛素抵抗;反复妊娠丢失;脾虚痰湿证;资生丸;二甲双胍

基金项目 常州市卫健委科技项目(ZD201916)

反复妊娠丢失(recurrent pregnancy loss, RPL)是指连续发生2次或2次以上在妊娠24周前的妊娠丢失^[1],其发病率为1%~4%。研究表明,RPL患者再次妊娠丢失发生的风险随流产次数和年龄的增加而呈上升趋势^[2]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指各种原因使胰岛素的生理效应低于正常,机体代偿性分泌过多胰岛素引起高胰岛素血症,以维持血糖稳定的一种生理病理状态^[3]。近年来,随着生活方式的改变,IR已成为独立于多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)和肥胖以外导致妊娠丢失的危险因素^[4],严重危害女性的生殖健康。目前针对IR致RPL常用的治疗方法主要是改变患者生活方式及使用胰岛素增敏剂,常用的胰岛素增敏

剂为二甲双胍,但就其最佳剂量尚未达成共识,且胃肠道反应较为常见。

中医学认为本病的发生多责之于脾肾亏虚,与痰湿、瘀血、郁火相关,以脾虚为本、痰湿为标,虚实夹杂,冲任损伤,胎元不固,屡孕屡堕,治宜健脾化痰祛湿。资生丸即缪希雍所创保胎资生丸,用于“妊娠三月,阳明脉养胎”^[5]。本研究团队根据脾虚痰湿证IR致RPL患者的病机特点,将资生丸联合二甲双胍用于本病的治疗,疗效显著。现回顾性分析资生丸联合二甲双胍对脾虚痰湿证IR致RPL患者口服葡萄糖耐量试验(OGTT)、胰岛素释放试验(IRT)结果及稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等指标的影响,并与单用二甲双胍治疗的对照组进行比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年1月于常州市中医医院就诊的,使用二甲双胍或资生丸联合二甲双胍治疗的80例IR致RPL脾虚痰湿证非妊娠期患者进行回顾性分析,根据治疗方法的不同分为治疗组与对照组,每组40例。治疗组平均年龄(28.05±3.97)岁,平均流产次数(2.30±0.52)次。对照组平均年龄(28.50±3.73)岁,平均流产次数(2.48±0.68)次。2组患者年龄和流产次数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经常州市中医医院伦理委员会批准(批件号:2022-LL-001)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 IR诊断标准参照《妇产科学》^[6],凡符合以下4条中的任意1条即可确诊IR:空腹血胰岛素(fasting insulin, FINS) $>10\mu\text{U/mL}$;胰岛素峰值超过基础值10倍以上;胰岛素高峰延迟,出现在服糖1h后;服糖3h后,胰岛素未回落至空腹水平。符合IR诊断标准,连续发生2次或2次以上妊娠丢失,排除解剖、染色体、其他内分泌疾病、免疫等其他相关因素导致,即可确诊为IR致RPL^[7]。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医妇科学》^[8]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]中脾虚及痰湿证辨证标准拟定脾虚痰湿证中医辨证标准。主症:屡孕屡堕,月经量少色淡,形体肥胖。次症:月经后期或月经稀发,神疲肢倦,脘腹胀闷,头晕胸闷,喉间多痰,带下量多。舌脉:舌体胖大色淡,苔厚腻,脉沉滑。具备主症及2项次症,参照舌脉即可辨证为脾虚痰湿证。

1.3 纳入标准 符合IR致RPL西医诊断标准;符合脾虚痰湿证中医辨证标准;年龄20~40岁,非妊娠期;诊疗资料完整,治疗方案符合本研究设计要求。

1.4 排除标准 有生殖系统恶性肿瘤病史者;合并有严重心血管、肝、肾、造血系统等疾病者;资料不全或未按规定用药,导致无法判断疗效及安全性者。

2 治疗方法

2组患者均予以生活方式干预,如改变饮食结构,坚持低热量饮食,每周累计进行150 min中等强度运动,以有氧运动为主,每次不少于20 min^[10]。

2.1 对照组 予盐酸二甲双胍缓释片(格华止, Merck Serono Limited, 国药准字: J20171052, 规格: 0.5 g×30片/盒)口服,1片/次,2次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用以资生丸为主方的中药汤剂。药物组成:白术20 g,党参20 g,

茯苓10 g,陈皮10 g,黄连3 g,白豆蔻3 g(后下),泽泻3 g,桔梗6 g,藿香6 g(后下),白扁豆10 g,莲子肉10 g,芡实10 g,薏苡仁10 g,山药10 g,焦山楂15 g,炒麦芽10 g,炙甘草10 g。肾虚腰酸者,加菟丝子10 g、续断10 g;肝郁化火,心烦不寐者,加炒栀子10 g,佐干姜3 g固护脾阳;瘀血阻滞,经血夹块者,加蒲黄15 g。中药汤剂由苏州市天灵中药饮片有限公司统一煎制。每日1剂,分早晚2次温服。从月经周期第8天开始服药,经期停药。

2组患者均治疗3个月经周期。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 OGGT指标 于治疗前后运用日立-7600全自动生化分析仪(日立诊断产品上海有限公司)对2组患者进行OGTT指标检测,包括空腹血糖(FBG)、餐后1 h血糖(1 hPBG)、餐后2 h血糖(2 hPBG)、餐后3 h血糖(3 hPBG)。

3.1.2 IRT指标及HOMA-IR 于治疗前后运用罗氏 Elecsys1010/2010全自动电化学发光免疫测定分析仪(罗氏诊断产品上海有限公司)对2组患者进行IRT指标检测,包括FINS、餐后1 h胰岛素(1 hINS)、餐后2 h胰岛素(2 hINS)、餐后3 h胰岛素(3 hINS),并计算HOMA-IR。HOMA-IR=FBG×FINS/22.5。

3.1.3 血脂及尿酸水平 于治疗前后运用日立-7600全自动生化分析仪(日立诊断产品上海有限公司)检测2组患者血清胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、尿酸(UA)水平。

3.1.4 性激素指标 于治疗前后运用UniCel Dxl 800Access全自动免疫分析仪(贝克曼库尔特试验系统苏州有限公司)检测2组患者血清性激素结合球蛋白(SHBG)、睾酮(T),并计算游离雄激素指数(FAI)。FAI(%)=T(ng/mL)×3.47/SHBG(nmol/L)×100%。

3.2 统计学方法 采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料用 $M(P25, P75)$ 表示,组内比较采用配对样本秩和检验,组间比较采用独立样本秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后OGTT指标比较 2组患者治疗前各OGTT指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患者各项指标均较本组治疗前明显降低($P<0.05$),治疗组明显低于同期对照组($P<0.05$)。详见表1。

3.3.2 2组患者治疗前后IRT指标及HOMA-IR比较 2组患者治疗前各IRT指标及HOMA-IR比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后2组患者上述指标均较本组治疗前明显降低 ($P<0.05$);治疗后治疗组除1 hINS指标外,其余指标均明显低于同期对照组 ($P<0.05$)。详见表2。

3.3.3 2组患者治疗前后血脂及尿酸水平比较 2组患者治疗前血清CHOL、TG、UA水平比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后2组患者血清CHOL、TG、UA水平均较本组治疗前明显降低 ($P<0.05$),且治疗组明显低于对照组 ($P<0.05$)。详见表3。

3.3.4 2组患者治疗前后性激素指标比较 2组患者治疗前血清SHBG、T水平及FAI比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后2组患者血清T、FAI水平均较本组治疗前明显降低 ($P<0.05$),血清SHBG水平明显升高 ($P<0.05$);治疗组治疗后FAI水平明显低于对照组 ($P<0.05$),血清SHBG、T水平与对照组治疗后比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表4。

4 讨论

IR是导致机体代谢紊乱的关键性病理因素,与心血管疾病、血脂代谢异常、糖代谢异常、高胰岛素血症、流产、妊娠相关并发症等均密切相关^[11]。既往研究主要关注于IR所致流产与PCOS的关系,随着研究的不断深入,多项研究表明非PCOS患者RPL与IR亦密切相关,IR是导致RPL的一个独立因素^[12]。病理学研究表明,IR致RPL的机制大致为:IR通过破坏卵母细胞线粒体功能,降低卵子质量;通过腺苷酸(AMP)活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B等通路降低子宫内膜的容受性;通过抑制同型半胱氨酸清除和诱导血浆纤溶酶原激活物抑制剂1分泌,破坏子宫微环境^[13]。

RPL可归属于中医学“滑胎”范畴,主要责之于

表1 治疗组与对照组患者治疗前后OGTT指标比较 单位:mmol/L

组别	例数	时间	FBG[M (P25, P75)]	1 hPBG ($\bar{x}\pm s$)	2 hPBG[M (P25, P75)]	3 hPBG[M (P25, P75)]
治疗组	40	治疗前	5.08 (4.89, 5.41)	8.41±2.17	6.40 (5.67, 7.42)	5.10 (4.36, 5.86)
		治疗后	4.69 (4.46, 4.97) [#]	7.40±1.32 [#]	5.97 (5.35, 6.92) [#]	4.35 (3.98, 5.13) [#]
对照组	40	治疗前	5.16 (4.89, 5.29)	9.44±1.77	7.63 (6.67, 8.82)	5.94 (4.97, 7.14)
		治疗后	5.06 (4.66, 5.20) [*]	8.27±1.53 [*]	6.94 (5.74, 7.48) [*]	5.07 (4.50, 5.90) [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后IRT指标和HOMA-IR比较[M (P25, P75)]

组别	例数	时间	FINS/(μ U/mL)	1 hINS/(μ U/mL)	2 hINS/(μ U/mL)	3 hINS/(μ U/mL)	HOMA-IR
治疗组	40	治疗前	10.41 (7.91, 14.24)	94.86 (62.71, 181.98)	86.68 (65.42, 128.43)	31.64 (14.41, 44.90)	2.41 (1.75, 3.34)
		治疗后	6.40 (5.14, 8.13) [#]	63.00 (44.59, 91.25) [*]	38.78 (27.40, 65.61) [#]	13.66 (10.07, 21.89) [#]	1.34 (1.10, 1.70) [#]
对照组	40	治疗前	11.90 (7.05, 14.92)	95.03 (61.25, 127.80)	89.69 (62.26, 123.93)	45.78 (28.26, 67.55)	2.60 (1.56, 3.32)
		治疗后	8.90 (6.53, 11.17) [*]	66.00 (50.82, 90.50) [*]	56.57 (38.50, 79.21) [*]	21.68 (19.20, 34.54) [*]	1.95 (1.41, 2.54) [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后血脂及尿酸水平比较

组别	例数	时间	CHOL ($\bar{x}\pm s$) / (mmol/L)	TG[M (P25, P75)] / (mmol/L)	UA[M (P25, P75)] / (μ mol/L)
治疗组	40	治疗前	4.80±1.02	1.04 (0.86, 1.77)	308.20 (265.53, 359.60)
		治疗后	4.06±0.69 [#]	0.77 (0.56, 0.98) [#]	233.60 (212.88, 267.60) [#]
对照组	40	治疗前	5.00±0.79	1.69 (0.91, 1.90)	351.80 (294.70, 387.43)
		治疗后	4.37±0.56 [*]	1.04 (0.81, 1.58) [*]	299.03 (222.78, 342.00) [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表4 治疗组与对照组患者治疗前后性激素指标比较

组别	例数	时间	SHBG[M (P25, P75)] / (nmol/L)	T ($\bar{x}\pm s$) / (ng/mL)	FAI[M (P25, P75)] / %
治疗组	40	治疗前	31.45 (22.39, 43.85)	0.53±0.20	5.24 (4.24, 9.32)
		治疗后	44.23 (34.06, 52.13) [*]	0.42±0.16 [*]	3.10 (2.08, 4.80) [#]
对照组	40	治疗前	31.17 (23.33, 45.67)	0.54±0.18	5.75 (3.90, 8.96)
		治疗后	45.82 (34.40, 59.29) [*]	0.43±0.17 [*]	3.37 (2.17, 4.69) [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

先天脾肾虚弱或后天屡孕屡堕损伤脾肾致母体冲任损伤,胎元不健。脾的生理功能与胰岛素的作用在某种程度上有着相似之处,IR致RPL的基本病机为本虚标实,以脾肾亏虚为本,痰湿、瘀血、郁火为标,本虚标实相互影响,形成恶性循环^[14]。故而IR致RPL证属脾虚痰湿者应在非妊娠期注重健脾助运,辅以化痰祛湿,改善患者的痰湿体质,预培其损,以防RPL的发生,方选资生丸。全方起补益脾胃、清热利湿、固肾安胎之效。方中取参苓白术散之意以益气健脾渗湿;莲子肉、芡实合用补肾固精,兼能健脾;白豆蔻、藿香芳香化湿,配伍陈皮、桔梗、泽泻行气燥湿化痰;桔梗宣肺畅湿,载药上行,引药归肺,培土生金;黄连清热燥湿;焦山楂、炒麦芽健脾开胃消积。诸药合用,补不足、损有余、调升降,兼顾脾虚所致的

生化不及和运化失常,且与脾虚痰湿证合拍。现代药理学研究表明,参苓白术散能有效降低2型糖尿病肥胖大鼠体内游离胰岛素水平,改善IR及瘦素抵抗,减轻大鼠全身慢性炎症^[15];薏苡仁壳甲醇提取物、甘草酸、黄连素均能降低血清T水平^[16-18]。

OGTT、IRT是临床常用的监测患者血糖和胰岛β细胞分泌胰岛素功能的检查^[19]。HOMA-IR是反映葡萄糖和胰岛素在不同器官的相互影响而建立的数学模型,仅用FPG和FINS指标就能准确评估机体胰岛素β细胞功能^[3]。血糖及血清CHOL、TG、UA的升高是IR所致的代谢紊乱表现;IR引起的高胰岛素血症则会影响卵巢和肾上腺功能,使雄激素分泌增加;胰岛素升高又会抑制肝脏合成分泌SHBG,增加体内游离雄激素水平,增强雄激素活性。本研究结果显示,资生丸联合二甲双胍治疗在纠正体内血糖、HOMA-IR、血脂、UA等代谢紊乱方面明显优于单用二甲双胍治疗,其在改善机体IR状态的同时亦显著降低了雄激素水平及活性。其可能作用机制为:通过增加靶器官对胰岛素的敏感性,改善机体IR状态,降低体内高胰岛素水平,以纠正糖脂代谢异常;通过增加肝脏SHBG的合成,降低卵巢、肾上腺雄激素的分泌,并降低体内雄激素的活性。我们考虑治疗药物通过上述作用机制,进而提高卵子质量及子宫内膜容受性,最终达到预防妊娠丢失的目的。

综上所述,在二甲双胍治疗基础上加用资生丸能显著改善IR致RPL非妊娠期患者IR状态,调节代谢功能,降低体内雄激素活性。通过在非妊娠期的干预,提高了卵子质量和子宫内膜容受性,以预防再次流产,充分体现了中医治疗滑胎“预培其损”的思想,值得临床进一步推广。由于时间和条件限制,本研究未对患者妊娠成功率、妊娠持续时间、妊娠相关并发症等进行观察。未来将联合多中心进行大样本前瞻性研究,并开展实验研究从分子生物学角度剖析资生丸改善IR及预防流产的具体作用机制,以期为临床应用提供科学依据。

参考文献

[1] ESHRE Guideline Group on RPL, ATIK R B, CHRISTIANSEN O B, et al.ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J].Hum Reprod Open, 2018 (2): hoy004.
 [2] 中国人体健康科技促进会生殖免疫专业委员会复发性流产病因检查专家共识编写组.复发性流产病因检查专家共识[J].中国计划生育和妇产科, 2022, 14 (2): 3.
 [3] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹).胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J].中华糖尿病杂志, 2018, 10 (6): 377.
 [4] 胡倩,张哲慧,王博雅,等.复发性流产患者体质指数、胰

岛素水平与糖代谢状态的特征研究[J].安徽医科大学学报, 2021, 56 (11): 1798.
 [5] 缪希雍.缪希雍医学全书[M].北京:中国中医药出版社, 2015: 700.
 [6] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社, 2013: 418.
 [7] 自然流产诊治中国专家共识编写组.自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J].中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36 (11): 1082.
 [8] 谈勇.中医妇科学[M].4版.北京:中国中医药出版社, 2016: 415
 [9] 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: 241.
 [10] 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.
 [11] 李秀钧.胰岛素抵抗综合征[M].北京:人民卫生出版社, 2001: 80.
 [12] LIU Y J, DU M Y, GAN Y X, et al.Triglyceride induced metabolic inflammation: potential connection of insulin resistance and recurrent pregnancy loss[J].Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 621845.
 [13] 韩乐,马瑞红,赵志梅,等.胰岛素抵抗对女性生殖功能的影响[J].国际妇产科学杂志, 2022, 49 (1): 116.
 [14] 姜立娟,李玉国,崔巍,等.“脾主运化”理论与胰岛素抵抗关系探微[J].吉林中医药, 2021, 41 (2): 157.
 [15] 张栋婧,战丽彬,杭天怡,等.基于肠道菌群探讨参苓白术散改善慢性炎症防治ZDF大鼠肥胖2型糖尿病[J].中国中药杂志, 2022, 47 (4): 988.
 [16] 张明发,沈雅琴.薏苡仁的生殖系统和抗性器官肿瘤药理作用研究进展[J].现代药物与临床, 2012, 27 (3): 309.
 [17] 张明发,沈雅琴.甘草及其活性成分对生殖系统药理作用研究进展[J].药物评价研究, 2014, 37 (4): 367.
 [18] 何珊,宁艳,蒋绍艳,等.基于网络药理学对黄连治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症的分子机制研究[J].南京中医药大学学报, 2020, 36 (4): 49.
 [19] 中华医学会糖尿病学分会胰岛β细胞学组,江苏省医学会内分泌学分会.2型糖尿病胰岛β细胞功能评估与保护临床专家共识[J].中华糖尿病杂志, 2022, 14 (6): 533.

第一作者:谢志燕(1988—),女,医学硕士,主治中医师,研究方向:中西医结合诊治复发性流产。

通讯作者:张吟,医学博士,主任中医师。13815075985@163.com

收稿日期:2022-07-11

编辑:傅如海 蔡强