

本文引用:曹丽萍.补肾育子汤加减联合克罗米芬治疗无排卵型不孕症临床研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(5):566-569.

补肾育子汤加减联合克罗米芬治疗无排卵型不孕症临床研究

曹丽萍

(陕西省榆林市中医医院,陕西 榆林 719000)

[摘要] **目的** 观察补肾育子汤加减联合克罗米芬治疗无排卵型不孕症临床疗效。**方法** 将480例无排卵型不孕症患者随机分为治疗组和对照组各240例,治疗组口服中药补肾育子汤加减和西药克罗米芬,对照组仅给予克罗米芬,对照组和治疗组均观察3个月。**结果** 治疗组排卵率82.5%、妊娠率60.8%、黄素化未破裂卵泡综合征(LUFS)发生率14.2%,对照组排卵率69.6%、妊娠率38.7%、LUFS发生率28.7%,两组比较均差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后子宫内膜厚度、最大卵泡直径比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 补肾育子汤加减联合克罗米芬治疗无排卵型不孕,能促进卵泡发育和排卵,降低LUFS发生率,增加子宫内膜容受性,提高临床妊娠率,疗效显著。

[关键词] 无排卵型不孕症;补肾育子汤加减;克罗米芬;临床观察

[中图分类号]R271.14;R711.6

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.05.020

Effect of Bushen Yuzi Decoction Combined with Clomiphene in Treatment of Anovulatory Infertility

CAO Liping

(Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin, Shaanxi 719000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of Bushen Yuzi decoction combined with clomiphene in treating anovulatory infertility. **Methods** The 480 patients with anovulatory infertility were randomly divided into the treatment group and control group, with 240 cases in each group. The treatment group was administrated with Bushen Yuzi decoction and clomiphene, the control group was treated with clomiphene, the two groups were treated for 3 months. **Results** The ovulation rate in the treatment group was 82.5%, the pregnancy rate was 60.8%, and the incidence rate of luteinized unruptured follicle syndrome (LUFS) was 14.2%. In the control group, the ovulation rate was 69.6%, pregnancy rate was 38.7%, and the incidence rate of LUFS was 28.7%. The differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the thickness of endometrium and the maximum follicle diameter were statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion** Bushen Yuzi decoction combined with clomiphene shows good effect in treating anovulatory infertility, which can promote follicular development and ovulation, reduce the incidence of LUFS, increase endometrial receptivity, improve the clinical pregnancy rate.

[Keywords] anovulatory sterility; Bushen Yuzi decoction; clomiphene; clinical observation

无排卵是女性不孕症的主要原因,发病率约占25%~30%^[1],主要病因为下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调,但也能受身体其他内分泌腺疾病因素所影响。

对欲生育夫妇的身心健康造成极大影响。卵巢节律的有序化是维持周期性内分泌和排卵功能的基础^[2]。目前西医治疗主要以克罗米芬促排卵为主,虽排卵

[收稿日期]2018-01-29

[基金项目]陕西省中医药管理局科研课题(LCMS020)。

[作者简介]曹丽萍,女,主任医师,国医大师张学文传承弟子,主要从事中西医结合治疗不孕症、多囊卵巢综合征等妇科生殖内分泌疾病的临床研究工作,E-mail:1106195824@qq.com。

率高,但仍存在妊娠率低及具有一定流产率的弊端。随着中医药在不孕症治疗中应用愈来愈广,疗效显著,笔者在肾主生殖理论的指导下,自拟补肾育子汤,用于治疗无排卵型不孕症。本文通过该方加减联合克罗米芬与单纯运用克罗米芬治疗肾虚型无排卵型不孕症的临床效果对比研究,综合评价其疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

观察对象为2016年1月至2018年1月在本院妇科门诊就诊的病人,符合西医诊断为无排卵型不孕症、中医辨证属肾虚型的患者480例,根据随机数字表随机分为2组。治疗组为240例,年龄22~39岁,(31.5±6.7)岁;病程2~9年,(5.1±1.2)年。对照组为240例,年龄22~38岁,(31.6±6.1)岁;病程2~8年,(5.6±1.5)年。实验室检查:治疗组中性激素结果正常者176例,异常者64例;对照组中性激素结果正常者185例,异常者55例。两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 西医诊断标准

1.2.1.1 不孕症的诊断标准 参考《妇产科学》第7版^[1]:女性无避孕性生活至少12个月而未孕。

1.2.1.2 无排卵型不孕症的诊断标准 依据中国中西医结合学会妇产科专业委员会第三届学术会议修订的“妇科不孕症的中西医诊疗标准”中无排卵的诊断标准^[4]:(1)基础体温连续记录呈单项3个月以上;(2)阴道脱落细胞涂片检查无周期性变化;(3)宫颈粘液结晶检查无椭圆体出现;(4)月经前6d子宫内膜检查无典型分泌期变化。(5)系列B超检查无排卵征象;(6)血、尿孕酮水平低于黄体期水平;以上6项中具备3项者可确诊。

1.2.2 中医诊断标准 根据《中医妇科学》第4版^[5],辨证为肾虚型,主要表现为婚久不孕,月经不调或停闭,量多或少,腰膝酸软,头晕耳鸣,性欲淡漠,舌淡或舌红,苔白或少苔,脉沉细或细数。

1.2.3 纳入标准 (1)符合上述诊断标准;(2)年龄18~42周岁;(3)患者意识清醒,能理解并配合治疗内容;(4)停止其他一切治疗方法;(5)签署临床试验

知情同意书。

1.2.4 排除标准 以下1项不符合即予以排除:(1)不符合纳入标准者;(2)生殖道器质性病变;(3)男方不育;(4)伴发严重心脑血管疾病者;(5)肝、肾功能损害,或患有造血系统疾病者;(6)患有精神疾病等不能积极配合治疗或拒绝签署临床试验知情同意书者。

1.2.5 剔除、脱落及中止标准 发生以下1项者,不纳入相关统计分析:(1)在治疗期间,发生不良事件者;(2)难以继续坚持完成治疗者;(3)治疗期间自行退出本临床研究者。

1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 采用补肾调周法:(1)经后期(卵泡期):益肾健脾,滋阴养血,促卵泡生长,采用自拟方补肾育子汤,药物组成:熟地黄12g,菟丝子15g,黄精15g,当归10g,五味子15g,枸杞子15g,车前子10g(包煎)、仙茅12g,川芎10g,仙灵脾12g,山药15g,赤芍10g,覆盆子10g,怀牛膝10g,阿胶10g(烊化),紫河车5g(冲服),巴戟天12g。于月经周期第5天开始服用,阴道B超示卵泡成熟停止服药。(2)经间期(排卵期):补肾活血,方选补肾育子汤加皂刺10g,炒桃仁10g,丹参10g,黄芪10g,炮山甲10g。于卵泡成熟后服用3d,以促进卵子排出。(3)经前期(黄体期):补肾助阳,方选补肾育子汤加鹿角胶10g、太子参10g,至下次月经来潮或确诊妊娠停药。

于服中药第1天同时口服克罗米芬(国药准字号:H44021970,广州康和药业有限公司)50mg,日1次,连服5d。

1.3.2 对照组 口服克罗米芬,用法用量同治疗组。两组均以1个月经周期为1个疗程,治疗3个疗程。两组患者在治疗期间保持良好饮食和生活习惯,戒烟、不酗酒。

1.4 观察指标

两组患者治疗后阴道B超监测卵泡生长、黄素化未破裂卵泡综合征(LUFS)发生情况及排卵前后子宫内膜厚度;排卵及妊娠情况。

LUFS超声图像分为两型:(1)小卵泡黄素化型:预计排卵日卵泡体积不变,卵泡直径小于17mm,持续至基础体温上升数日,卵泡内光点逐渐消失;(2)卵泡滞留或持续增大型:预计排卵日卵泡体积不变,囊

泡壁渐渐增厚,2~4 d内卵泡内充满大量强光点,然后逐渐消失,卵泡直径在25 mm左右或表现为预计排卵日卵泡体积过度增大,直径可达31~50 mm,可持续至月经周期末^[6]。本课题以后者为标准,即卵泡滞留型和持续增大型。

1.5 疗效标准

参考《妇产科学》^[3]及《临床生殖内分泌与不育症》^[7]制定标准如下。有效:(1)排卵:①月经周期中基础体温曲线呈双相型;②超声监测卵泡发育、排卵及黄体形成正常;③LH排卵试纸条测试阳性。(2)妊娠:符合妊娠诊断。无效:无排卵、无妊娠。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,符合正态分布者采用 t 检验或方差分析,不符合正态分布者采用非参数检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组和对照组治疗后排卵率及妊娠率比较

两组患者治疗后,治疗组排卵率及妊娠率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组排卵率及妊娠率比较 (例)

组别	n	排卵	妊娠	无效	排卵率(%)	妊娠率(%)
治疗组	240	198	146	42	82.5*	60.8 [△]
对照组	240	167	93	73	69.6	38.7

注:与对照组比较, $\chi^2=10.98, *P<0.05; \chi^2=13.75, \Delta P<0.05$ 。

2.2 治疗组和对照组治疗后LUFs发生率比较

两组患者治疗后,LUFs发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组LUFs发生率比较 (例)

组别	n	LUFs	发生率(%)
治疗组	240	34	14.2*
对照组	240	69	28.7

注:与对照组比较, $\chi^2=8.14, *P<0.05$ 。

2.3 治疗组和对照组治疗前后子宫内膜厚度和最大卵泡直径比较

两组患者治疗前子宫内膜厚度、最大卵泡直径比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗后内

膜厚度和最大卵泡直径均较治疗前增加($P<0.01$);两组治疗后比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

表3 两组治疗前后子宫内膜厚度和最大卵泡直径 (mm, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	子宫内膜厚度	最大卵泡直径
治疗组	治疗前	240	7.12 \pm 1.01
	治疗后	240	9.30 \pm 1.40* [#]
对照组	治疗前	240	7.05 \pm 1.47
	治疗后	240	6.30 \pm 1.25

注:与治疗前比较, $t=18.35, *P<0.01; t=21.87, \Delta P<0.01$ 。与对照组治疗后比较, $t=8.24, \#P<0.01; t=7.93, \blacktriangle P<0.01$ 。

3 讨论

不孕症在祖国医学中被广泛记载,《周易》“妇三岁不孕”首先提出了不孕的病名。肾-天癸-冲任-胞宫轴在女性生理病理中发挥着重要作用,肾藏精,主生殖,为天癸之源,冲任之本,气血之根,是卵泡发育、成熟、排出的基础和动力。肾阴充足,则血海按时蓄溢,任通冲盛,胞宫得以濡养,则经调易于种子,若肾中精气不足,血海空虚,脉络稀疏,胞宫精血乏源则难以摄精容物,导致不孕。基于以上中医生殖理论和多年临床观察,无排卵型不孕症以肾虚为基本病机。

本研究根据月经周期中阴阳消长规律,结合现代医学中关于月经周期调节理论,运用补肾调周法,使脏腑冲任气血阴阳调和,胎孕乃成。

经后期(卵泡期):阳消阴长,血海空虚,属于在肾气作用下逐渐蓄积经血之期,予自拟补肾育子汤,促卵泡生长。方中菟丝子、五味子、枸杞子、车前子、覆盆子填精补髓、补益肾气,仙茅、仙灵脾补益肾阳,五子合二仙共用肾之阴阳俱补,使肾气充盛,肾精满溢,冲任调达,月事正常,加用四物汤以增强养血滋阴之功,怀牛膝补肾通络,炒山药、黄精益气养阴,巴戟天补肾助阳,合用血肉有情之品如阿胶、紫河车滋补强壮,填精益髓养血,共奏养血滋阴、补肾生精之效,以促卵泡生长。经间期(排卵期):为重阴转阳的阶段,阴精盛,冲任气血活动显著,在原补肾育子汤的基础上,加入活血化瘀之桃仁、炮山甲、丹参以疏通冲任气血,皂刺软坚穿透,黄芪助气血运行,促进卵子排出。经前期(黄体期):阴充阳长,在原补肾育子汤的基础上,加入鹿角胶温补肾阳,太子参气阴双

补,促进黄体发育。现代药理研究认为紫河车^[8]含有多种抗体、干扰素、促性腺激素、催乳素、多种甾体激素等。实验证明,菟丝子黄酮能增加排卵障碍的雌性大鼠血清卵泡刺激素(FSH)、雌激素(E₂)、促黄体生成素(LH)及孕激素(P)水平,改善下丘脑-垂体-卵巢轴性激素水平,调节生殖活动^[9]。枸杞子^[10]能使垂体及卵巢质量增加,对神经内分泌也有较好的作用,能诱发排卵。当归具有改善血液循环、抗炎和镇痛的功效^[11]。熟地黄^[12]能使鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)细小血管数目增多,CAM血管面积及面积相对比值均增加,具有促血管生成的作用。

克罗米芬用于促排卵治疗有近40年的历史,主要通过作用于下丘脑,能与雌激素竞争受体以消除反馈作用,刺激内源性促性腺激素释放激素(Gn-RH)释放,使垂体释放FSH和LH达到促排卵目的,但是存在着卵巢过度刺激综合征(OHSS)、黄素化未破裂卵泡综合征(LUFS)等副作用。目前国内外研究显示其原因可能是对子宫内膜容受性、宫颈黏液的抗雌激素作用、输卵管运输和子宫血流的影响^[13]。

本研究通过中西医结合治疗肾虚型无排卵型不孕症,从子宫内膜厚度和促进卵泡发育情况来看,两组在治疗后经比较,差异具有统计学意义($P<0.01$);从排卵率、妊娠率、LUFS发生率两组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);表明补肾育子汤加减能够促进卵泡发育和排卵,降低LUFS发生率,提高子宫内膜容受性,增加克罗米芬促排卵临床妊娠率,值得

临床推广。

参考文献:

- [1] 罗丽兰.不孕与不育(第2版)[M].北京:人民卫生出版社,2009:259.
- [2] 贺晓霞,王若光,欧罗丹,王若光教授对于PCOS不孕症的认识与优化管理[J].湖南中医药大学学报,2016,36(11):52-55.
- [3] 乐杰,谢幸,林仲秋.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2011:351,381.
- [4] 王曼,俞瑾.子宫内异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准[S].中西医结合杂志,1991,11(6):376-379.
- [5] 谭勇.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2016:240.
- [6] 程径.实用中西医结合不孕不育诊疗学[M].北京:中国中医药出版社,2000:359.
- [7] 葛秦生.临床生殖内分泌与不育症[M].北京:科学技术出版社,2001:558.
- [8] 许巧慧,蔚秀敏,马艳,等.紫河车在妇科的临床应用[J].湖南中医杂志,2014,30(1):55-56.
- [9] 罗克燕,杨丹莉,徐敏.菟丝子总黄酮对排卵障碍大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴性激素水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(13):258-260.
- [10] 王静.枸杞子的药理作用和临床应用价值分析[J].亚太传统医学,2014,7(10):51.
- [11] 徐燕.加味生化汤煎剂治疗药物流产后出血的临床研究[J].中国药物经济学,2012(4):136-137.
- [12] 王淑美,刘晓玉,张文亮,等.桃红四物汤及其拆方对血管生成的影响[J].中药药理与临床,2005,21(4):6.
- [13] MERIDIS E, LAVERY S. Drugs in reproductive medicine[J]. Curr Obstet Gynaecol, 2006,16:281-288.

(本文编辑 马薇)