

中西医结合治疗多囊卵巢综合征诱发的肾阳虚衰型不孕症 21 例临床研究

王海燕 潘建淑

(泗洪县分金亭医院, 江苏泗洪 223900)

摘要 目的:观察中西医结合治疗多囊卵巢综合征诱发的肾阳虚衰型不孕症的临床疗效。方法:将 42 例多囊卵巢综合征诱发的肾阳虚衰型不孕症患者随机分为 2 组。对照组 21 例,给予克罗米芬治疗;治疗组 21 例,在对照组治疗的基础上加用中药复方玄驹胶囊。观察 2 组患者中医临床症状、性激素、基础体温、窦状卵泡、子宫内膜厚度、排卵率和妊娠率的变化。结果:治疗组中医症状总有效率 81.0%,明显高于对照组的 52.4% ($P < 0.05$);治疗组较对照组能显著降低 FSH/LH 数值 ($P < 0.05$);治疗组促进基础体温单向型向双向型转化的有效率为 38.1%,明显高于对照组的 28.6% ($P < 0.05$);治疗组较对照组能显著减少窦状卵泡数目 ($P < 0.05$);治疗组的妊娠率为 57.1%,显著高于对照组的 38.1% ($P < 0.05$)。结论:中药复方玄驹胶囊联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征诱发的肾阳虚衰型不孕症临床疗效显著,可显著改善中医症状,改善性激素指标,促进基础体温单向型向双向型转化,减少窦状卵泡数目及提高妊娠率。

关键词 多囊卵巢综合征 复方玄驹胶囊 克罗米芬 肾阳虚衰 不孕 性激素 窦状卵泡
中图分类号 R711.605 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2016)12-0030-03

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种具有发病多因性及临床表型多样性特点的综合征。PCOS 在生育期妇女的发病率高达 10%^[1],且近年来有升高的趋势。该病的典型症候群主要包括:高雄激素血症、卵巢多囊样改变、排卵障碍等,进而诱发不孕症。克罗米芬(CC)是临床治疗 PCOS 诱发排卵障碍的一线经典药物,对雌激素具有强拮抗和弱激动双重作用。其诱发排卵的主要原理是:首先竞争性结合下丘脑雌激素受体,干扰内源性雌激素负反馈,促使黄体生成激素(LH)与促卵泡生成激素(FSH)的分泌增加,刺激卵泡生长;其次,卵泡成熟促使雌激素大量分泌,通过正反馈激发排卵前促性腺激素释放达峰值,诱发排卵。然而,CC 作为雌激素的拮抗剂,可引起宫颈黏液变稠不利于精子穿透及子宫内膜厚度变薄而不利于受孕。有文献报道 CC 的促排卵率可高达 70%~80%,而受孕率仅约为 30%^[2],而且研究发现约有 20%~30%的 PCOS 患者对 CC 治疗存在无反应性^[3],这些都制约 CC 对 PCOS 的治疗作用。现代中医学论治 PCOS 多以肾阳虚衰证为主^[4],中药复方玄驹胶囊具有温肾暖宫之效。考虑玄驹胶囊可能通过改善子宫内环境和卵巢功能来弥补 CC “高促排低受孕”的不足,增强 PCOS 对 CC 治疗反应的敏感性,

以提高治疗 PCOS 诱发肾阳虚衰型不孕症的临床疗效。为验证此治疗机制设计本研究,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究选择 2014 年 10 月至 2015 年 10 月于我院就诊的患者,共 42 例,按随机数字表法分为 2 组。治疗组 21 例:平均年龄(26.6±3.0)岁;平均病程 3.2 年。对照组 21 例:平均年龄(25.8±2.7)岁;平均病程 2.6 年。2 组患者一般资料比较无统计学差异 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 (1)月经稀发或闭经。(2)高雄激素临床表现或高雄激素血症,血清睾酮 $T \geq 2.9 \text{ nmol/L}$ (卵泡早期);妇科 B 超提示 PCOS,即卵巢体积 $\geq 10 \text{ mL}$,直径 2~9mm 的卵泡个数 ≥ 12 个(同层切面)。(3)基础体温连续 3 个月监测呈单相型。符合以上 2 条即可诊断。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医妇科学》^[5]中肾阳虚证拟定。即主症:(1)畏寒怕冷(腰以下尤甚);(2)性欲寡淡;(3)腰膝酸软,神疲乏力;(4)头晕耳鸣。次症:(1)月经周期延长、经量少甚而闭经;(2)月经色淡质稀;(3)带下量多,质稀;(4)面色苍白或黧黑;(5)夜尿频多或小便清长;(6)大便不成形;(7)

舌质淡胖、苔白;(8)脉沉细弱。中医证候积分法,按正常、轻、中、重,主症分别给予0、2、4、6分,次症分别给予0、1、2、3分。以上兼备主症2项,次症2项,并结合舌脉即可确诊。

1.3 纳入标准 (1)符合中西医诊断标准;(2)年龄在20~35周岁,无临床重大基础疾病;(3)自愿加入本研究,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 (1)引起高雄激素的其他疾病:肾上腺皮质增生、库欣综合征等;(2)引起不孕的女方因素的其他疾病:子宫内膜异位症、输卵管阻塞等;(3)引起不孕的男方因素的疾病;(4)合并有心脑血管、肝、肾及造血系统等严重原发性疾病者;(5)依从性差,无法判断疗效的患者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予CC(广州康和药业有限公司生产)口服,自月经第5天起,50mg/次,1次/d,连用5d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,加用中药复方玄驹胶囊(浙江施强制药有限公司生产,批准文号:国药准字Z20060462),主要成分:黑蚂蚁、淫羊藿、枸杞子、蛇床子。3粒/次,3次/d,服用至下次月经周期。

2组患者均于卵泡生长至18~22mm时予β-hCG(丽珠集团丽珠制药厂生产)5000~10000IU肌肉注射,以促排卵。

2组均治疗3个月经周期观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 性激素检测 患者于月经周期第2、3、4天,或者月经稀发、闭经者在B型超声监测下未见优势卵泡,内膜厚≤5mm时,清晨空腹、静息状态下,取手肘正中静脉血,测定血清睾酮(T)、雌二醇(E₂)、促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、血清泌乳素(PRL)含量。在治疗前、后各测量1次。

3.1.2 基础体温(BBT)测定 患者每天睡眠不少于6小时,清晨醒后(固定时间测定)不做任何活动,取水银体温表置于舌下,保留5min,记录度数。

3.1.3 B型超声监测卵泡 2组患者均在月经周期第12天开始B型超声连续监测卵泡直至成熟卵泡排出,同时监测子宫内膜。卵泡大小以最大平面纵横径线的平均值表示。记录双侧卵巢卵泡数目及大小和子宫内膜厚度。

3.1.4 排卵率和妊娠率 排卵为BBT出现双相,阴超监测到成熟卵泡明显变小或排出,计算排卵率=排卵例数/入组病人数×100%。妊娠为BBT高温相

(升高0.3℃~0.5℃)持续16天以上,动态监测孕酮、血HCG值,停经45d阴道超声见宫内孕囊及原始心血管波动,计算妊娠率=妊娠例数/入组病人数×100%。

3.2 疗效评定标准 中医症候疗效参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]中相关标准拟定。疗效指数(n)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。痊愈:n≥95%;显效:95%>n≥70%;有效:70%>n≥30%;无效:n<30%。

3.3 统计学方法 本研究数据均采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验,计数资料采用χ²检验,以P<0.05为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组中医症候疗效比较 治疗组21例,痊愈12例,显效4例,有效1例,无效4例,总有效率81.0%;对照组21例,痊愈7例,显效2例,有效2例,无效10例,总有效率52.4%。2组总有效率比较具有显著性差异(P<0.05),治疗组临床疗效明显优于对照组。

3.4.2 2组性激素变化比较 见表1。

表1 治疗组与对照组治疗前后性激素变化比较($\bar{x}\pm s$)

性激素指标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
E ₂ (pmol/L)	199.1±55.7	221.5±49.2 [*]	211.2±41.9	267.4±48.6 [*]
FSH(mIU/mL)	4.0±1.5	5.5±2.0 [*]	4.5±2.2	8.7±3.3 [*]
LH(mIU/mL)	15.3±4.6	12.7±3.8 [*]	14.9±4.9	9.3±3.2 [*]
FSH/LH	3.0±0.91	2.65±0.45 [*]	1.86±0.50	1.73±0.3 [#]
PRL(ng/mL)	11.22±5.6	10.06±7.2	12.91±2.9	9.97±3.7

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,#P<0.05。

3.4.3 2组BBT比较 对照组治疗前BBT单相15例,治疗后有6例转为双相,有效率40.0%;治疗组治疗前BBT单相16例,治疗后有8例转为双相,有效率50.0%。2组有效率比较,有显著性差异(P<0.05)。

3.4.4 2组窦卵泡数和子宫内膜厚度比较 见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后窦卵泡数和子宫内膜厚度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	窦卵泡数(个)		子宫内膜厚度(mm)
			左侧	右侧	
对照组	21	治疗前	15.2±1.7	14.9±1.2	6.53±2.25
		治疗后	8.2±1.3 [*]	8.8±0.2 [*]	8.11±0.92 [*]
治疗组	21	治疗前	13.2±2.5	14.1±0.4	6.12±1.01
		治疗后	7.1±1.1 [#]	7.5±1.5 [#]	8.72±1.22 [*]

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,#P<0.05。

3.4.5 2组排卵率和妊娠率比较 见表3。

表3 治疗组与对照组排卵率和妊娠率比较

组别	例数	排卵数	排卵率(%)	妊娠数	妊娠率(%)
对照组	21	9	42.9	8	38.1
治疗组	21	13	61.9	12	57.1 [#]

注:与对照组比较,# $P<0.05$ 。

4 讨论

PCOS好发于育龄期妇女,且常诱导排卵障碍的不孕症的发生。现代医学对该病的发病原因和机制尚不清楚,中医学认为肾虚是PCOS的致病之本^[7],肾-天癸-冲任-胞宫轴协调失约是其发病的关键环节。《校注妇人良方》云:“肾气全盛,冲任流通,经血既盈,应时而下,否则不通也。”指出肾与经血密切相关。肾阳亏虚型PCOS,源于冲任失于温煦,不能上暖脾土,气血生化无源,血海不能按时满盈,进而导致其月经后期,甚或闭经;肾阳亏虚,气化无力,水湿代谢失常,湿聚成痰,湿痰泛溢肌肤,则可致PCOS性肥胖。据月经周期的阴阳转化理论,氤氲之期应重阴转阳。若此期转阳不足,即肾阳亏虚,则卵子难以发育成熟,见PCOS卵巢呈多囊样改变;成熟卵子又因肾阳鼓动不足难以排出,则可见PCOS并发未破裂卵泡黄素化综合征(Luteinized Unruptured Follicle Syndrome, LUFs);结合形成的受精卵可因肾阳温煦不足难以着床,而表现PCOS生化妊娠或流产。

复方玄驹胶囊具有温肾暖宫之效,该药以玄驹(大黑蚂蚁,《本草纲目》已记载)为君药,味咸酸,性平,微温,具有扶正固本、补肾益精之功,现代药理学研究发现黑蚂蚁可作用于下丘脑-垂体-卵巢性生殖轴,调节生殖内分泌功能^[8];淫羊藿味甘辛,性温,有类雌激素作用;蛇床子味辛苦,性温,二药合用,益肾补阳、养血通络,兼可燥湿化痰;枸杞味甘,性平,补肾填精,但偏以补肾阴为主,以达阴中求阳,且滋润之力可防温阳药物过燥伤阴之弊。全方诸药配伍,为温和补肾之剂,功专温肾暖宫,有利于卵子成熟和排出及受精卵的着床。

CC作为选择性雌激素受体调节剂,是目前临床治疗PCOS诱导排卵障碍不孕症的一线药物。但单用CC诱导排卵时,易影响多卵泡发育、子宫内膜生长和胚胎植入。有学者将CC易损伤子宫内膜容受性的中医病机归为“肾阳不足,寒凝血瘀”^[9]。本研究中,我们在给予CC治疗的基础上加服复方玄驹胶囊。相较于单用克罗米芬,联合用药可以显著改善肾阳亏虚症状,降低血清催乳素、促黄体生成素以及FSH/LH比值,提高血清雌激素水平,减少窦状卵泡数目,促子宫内膜生长,同时排卵率和妊娠率也

有一定程度提高,且均具有统计学差异。复方玄驹胶囊有助提高妊娠率的机理,推测可能与其药方中的大黑蚂蚁富含锌、硒等微量元素相关,有研究者证实CC可以联合锌、硒提高排卵障碍的妊娠率^[10]。综上所述,我们认为复方玄驹胶囊可以通过改善子宫内环境和卵巢功能来弥补CC“高促排低受孕”的不足,增强PCOS患者对CC治疗反应的敏感性,故值得临床推广应用。

参考文献

- [1] TEEDE H, DEEKS A, MORAN L. Polycystic ovary syndrome: A complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan[J]. BMC Medicine, 2010, 8(1): 41.
- [2] KAMATH M S, GEORGE K. Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9(1): 86.
- [3] 王颖, 李美芝, 赵一鸣. 多囊卵巢综合征促排卵失败相关因素探讨[J]. 生殖与避孕, 2000, 20(6): 345.
- [4] 钟茜, 徐克惠. 多囊卵巢综合征的治疗与诊断进展[J]. 华西医学, 2006, 21(1): 186.
- [5] 罗颂平, 谈勇. 中医妇科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 252.
- [6] 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: 240.
- [7] 赵铭峰, 王聪, 冯少林, 等. 从肾论治排卵功能障碍性不孕症的临床研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(12): 40.
- [8] 王忠, 张修彦, 刘保刚, 等. 大黑蚂蚁及复方蚁制剂对生殖内分泌系统生物效应的实验研究[J]. 老年学杂志, 1993, 13(6): 353.
- [9] 张敏, 齐聪, 张勤华. 温肾活血汤联合克罗米芬改善促排卵子子宫内膜容受性疗效研究[J]. 生殖与避孕, 2010(9): 601.
- [10] 谢小青, 王晓敏, 徐鹰, 等. 新稀宝配合克罗米芬治疗排卵功能障碍的临床疗效观察[J]. 生殖与避孕, 2010, 30(5): 358.

第一作者: 王海燕(1979—), 女, 本科学历, 主治医师, 中医妇科专业。

通讯作者: 潘建淑, 本科学历, 主治医师。
18351596370@163.com

收稿日期: 2016-09-27

编辑: 傅如海 岐 轩

