

“7、5、3”奇数律与PCOS患者卵巢反应性相关性研究

赵娟 周阁 谈勇 邹奕洁

(南京中医药大学附属医院,江苏省中医院,江苏南京210029)

摘要 目的:通过评估滋阴补阳中药序贯结合促排卵(COS)在改善多囊卵巢综合征(PCOS)患者周期妊娠率、抗苗勒管激素(AMH)、调整卵泡输出率(FORT)指数等方面的作用,以预测卵巢反应性,为科学评价夏桂成教授“7、5、3”奇数律与卵巢反应性的相关性提供科学依据。方法:将符合纳入标准的PCOS不孕症患者90例随机分为对照1组30例(32个周期)、对照2组30例(30个周期)、治疗组30例(34个周期),观察血清卵泡刺激素(FSH)、抗苗勒管激素(AMH)等内分泌指标,临床有效性指标及数律时间指标等。结果:(1)对照1组与治疗组的总有效率差异具有统计学意义($P<0.05$);对照2组与治疗组比较,治愈率、总有效率差异均有统计学意义($P<0.05$)。(2)3、5、7数律组与偶数律组的FORT指数由高到低依次是5数律组>7数律组>3数律组>偶数律组。奇数律组、偶数律组FORT指数与抗苗勒管激素(AMH)进行相关性分析($P<0.05$),可以认为FORT指数与AMH之间具有相关性。奇数律组FORT指数与周期妊娠率进行相关性分析($P<0.05$),可以认为FORT指数与周期妊娠率之间呈正向直线相关。结论:滋阴补阳中药序贯联合COS对PCOS的促排卵周期有较好疗效,可以提高周期妊娠率。奇数律组FORT指数高于偶数律组,且周期妊娠率随FORT指数的升高而升高,提示符合“7、5、3”奇数律者妊娠率相对较高,且符合“7、5、3”奇数律者AMH与FORT指数之间具有相关性。

关键词 滋阴补阳 中药序贯疗法 多囊卵巢综合征 克罗米芬 尿促性激素 绒促性素 血清卵泡刺激素 抗苗勒管激素

中图分类号 R711.750.5

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2018)11-0036-03

基金项目 江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20151043);江苏省妇幼健康科研项目(F201716)

女子以阴血为主,月经胎产以阴血为用,故属阴体,推动这类物质活动的在于阳气。阴阳互根互用,孤阴则不生,独阳则不长,阴为偶数,阳为奇数,阳奇数是推动阴发展的数律。国医大师夏桂成教授潜心研究“7、5、3”奇数律多年,并认为奇数律时间指标与女性

生殖机能的生长发育有着密切的关系。多囊卵巢综合征(PCOS)是生殖障碍性疾病之一,促排卵治疗为其主要治疗手段之一,如何准确预测患者的卵巢反应性是促排卵治疗中极为重要的环节。目前预测卵巢反应性的常用指标有血清卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E_2)、

萎缩2例逆转,胃黏膜萎缩程度越轻,治疗效果越明显。如何提高对重度萎缩性胃炎或伴有肠化生、异型增生治疗效果将作为今后研究的重点。本研究虽然收到了一定的临床疗效,但是六君益胃消萎汤治疗慢性萎缩性胃炎现代机理有待探索,今后将开展该方在胃动力、胃液及胃肠激素影响等方面的客观指标的研究。

参考文献

- [1] 中华中医药学会脾胃病分会.慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J].中医杂志,2010,51(8):749.
- [2] 中华医学会消化病学分会.中国慢性胃炎共识意见[J].胃肠病学,2013,18(1):24.

- [3] 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.

- [4] 王茵萍,潘华峰,李任先,等.活血化瘀药物对慢性萎缩性胃炎胃黏膜血液循环的影响[J].中药新药与临床药理,2003,14(1):67.

第一作者:王相阳(1984—),男,医学硕士,主治中医师,研究方向为中医脾胃病及肿瘤学。

通讯作者:王滨,本科学历,主任中医师。461897493@qq.com

修回日期:2018-08-15

编辑:吕慰秋

抗苗勒管激素 (AMH) 等, 而利用中医药手段预测卵巢反应性的研究尚少, 本研究创新性地将“7、5、3”奇数律与卵巢反应性相结合用于评估促排卵效应, 旨在探讨“7、5、3”奇数律与卵巢反应的相关性。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究所收集的90例病例均来自2015年6月至2016年10月间就诊于南京中医药大学附属医院生殖医学科门诊的PCOS患者。将90例符合诊断标准且知情同意的PCOS患者采用随机数字表法分为3组: 治疗组、对照1组、对照2组各30例。3组在年龄、不孕年限、不孕类型、体重指数 (BMI) 等方面比较无显著性差异 ($P>0.05$), 具有可比性。详见表1。

表1 3组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均年龄 (岁)	平均不孕年限 (月)	原发性不孕症 (例)	继发性不孕症 (例)	BMI (kg/m ²)
治疗组	30	28.24±1.841	25.67±8.853	14	14	21.95±3.20
对照1组	30	28.77±2.286	25.96±10.18	16	14	21.69±2.79
对照2组	30	28.74±2.063	25.79±9.17	15	15	21.79±2.87

1.2 PCOS诊断标准 月经稀发或闭经或不规则子宫出血是诊断必须条件。另外同时符合下列2项中的1项可确诊: (1) 高雄激素的临床表现或高雄激素血症; (2) 超声表现为PCO。并排除其他可能引起高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病。^[1-3]

1.3 纳入标准 (1) 符合PCOS诊断标准, 年龄大于20岁, 小于35岁者; (2) 研究前经临床干预对症治疗; (3) 2个自然周期B超或BBT监测均显示无排卵; (4) 子宫输卵管碘油造影检查或宫、腹腔镜检查显示双侧输卵管通畅; (5) 配偶精液常规检查正常; (6) 知情同意。

1.4 排除标准 (1) 经阴道B超检查合并其他卵巢病变 (巧克力囊肿、皮样囊肿、浆液性囊腺瘤、黏液性囊腺瘤以及其他卵巢异常回声); (2) 合并有心血管、肾、肝和造血系统等严重原发性疾病; (3) 精神病患者; (4) 过敏体质或对多种药物过敏者; (5) 不符合纳入标准, 未按规定用药, 无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

2 治疗方法

2.1 对照1组 采用滋阴补阳中药序贯疗法。(1) 滋阴方: 月经周期第5日或口服孕酮类药物撤药性出血第5日起口服此方。方药组成: 当归10g, 白芍10g, 熟地黄10g, 山茱萸10g, 菟丝子10g、淮山药10g。口服至B超监测成熟卵泡排出。(2) 补阳方: B超监测成熟卵泡排出后改服此方。方药组成: 党参10g, 巴戟天10g, 续断10g, 补骨脂10g,

淫羊藿10g, 淮山药10g。排卵后服用12d。中药煎剂每日1剂, 早晚分服200mL。

2.2 对照2组 采用COS周期 (CC+HMG+HCG) 疗法。于月经周期第4日起口服克罗米芬 (CC) 50mg/d, 连服5d, 周期第4日起加用尿促性腺激素注射剂 (HMG) 75U隔日肌注, 第10日阴道B超监测卵泡大小及子宫内膜厚度, 酌情调整HMG用量, 直至卵泡发育成熟, 成熟卵泡直径大于18mm当日肌注绒促性素 (HCG) 10000U, 指导同房, HCG注射48h后B超监测成熟卵泡是否排出。排卵后予以健黄体治疗。排卵后12d查血 β -HCG, 确定妊娠后予以保胎治疗, 直至B超检查显示孕囊和胎心搏动, 则判断为临床妊娠。

2.3 治疗组 滋阴补阳中药序贯疗法联合COS周期 (CC+HMG+HCG) 疗法。

3 疗效观察

3.1 内分泌指标 所有患者治疗前早卵泡期检查血清卵泡刺激素

(FSH)、抗苗勒管激素 (AMH)。

3.2 有效性指标 临床妊娠周期数、周期妊娠率、FORT指数。

3.3 数律时间指标 3数律者: 经后期天数为3的倍数; 5数律者: 经后期天数为5的倍数; 7数律者: 经后期天数为7的倍数; 以上时间数律均为奇数, 排除偶数。偶数律者: 经后期天数为偶数, 并排除与3、5、7的倍数重合的数^[4]。

3.4 疗效判定标准 痊愈: 血 β -HCG阳性, B超检查显示孕囊和胎心搏动好; 有效: 治疗周期中B超监测, 有成熟卵泡排出但未受孕; 无效: 治疗周期中B超显示无成熟卵泡发育。^[5]

3.5 统计学方法 结果采用SPSS 21.0软件包进行统计学处理, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, FORT指数与FSH、AMH间的关系采用Pearson相关分析和多元线性回归分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.6 治疗结果

3.6.1 3组临床疗效比较 见表2。

3.6.2 数律时间指标比较 根据数律时间指标将患者分成4组, 3、5、7数律组与偶数律组的FORT指数由高到低依次是5数律组>7数律组>3数律组>偶

表2 3组临床疗效比较

组别	例数	周期	痊愈	有效	无效	痊愈率 (%)	总有效率 (%)
治疗组	30	34	8	16	6	26.7	80
对照1组	30	32	6	12	12	20.0	60.0*
对照2组	30	30	4	14	12	13.3*	60.0*

注: 与治疗组比较, * $P<0.05$ 。

数律组。奇数律组、偶数律组的FORT指数与FSH进行Pearson相关分析均提示 $P>0.05$,不能认为FORT指数与FSH之间具有相关性。奇数律组、偶数律组FORT指数与AMH进行相关性分析($P<0.05$),可以认为FORT指数与AMH之间具有相关性。奇数律组FORT指数与周期妊娠率进行相关性分析($P<0.05$),可以认为FORT指数与周期妊娠率之间呈正向直线相关。见表3。

4 讨论

PCOS是目前无排卵性不孕症的最主要原因之一。PCOS患者因卵泡发育停滞,无成熟卵泡而不孕,故治疗重点在于如何恢复PCOS排卵功能或成功促排卵,而准确预测患者的卵巢反应性是促排卵治疗中极为重要的环节。滋阴补阳中药序贯是谈勇教授结合夏桂成教授中药调周法理论并遵循现代生殖医学卵巢周期性变化,创新性地将中药调周四期理论简化为经后滋阴、经前补阳两阶段论治。经过多年的临床和实验研究,滋阴补阳中药序贯与促排卵结合治疗多种生殖障碍性疾病疗效显著。

《素问·上古天真论》云:“女子七岁,肾气盛,齿更发长,二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子。三七,肾气平均,故真牙生而长极。四七,筋骨坚,发长极……”^[6],女子一生经历肾气“盛”“壮”“衰”“竭”的生理变化,此即最早提出女子“七”的生殖数律理论,而此与西方生理学规律不谋而合。女子以阴血为主,月经胎产以阴血为用,故属阴体,此与男子相对立。夏桂成教授潜心研究“7、5、3”奇数律多年,前期大样本临床研究中发现以行经天数而论,女子行经以“7天”“5天”“3天”者居多,而为偶数如“2天”“4天”“6天”者较少,符合“7、5、3”奇数律规律^[4,7]。因此“7、5、3”奇数律最大的意义在于女性生殖机能中特别是月经周期中阴长形式的时数规律。而月经周期存在阴阳消长转化规律,阴长期即经后期,亦即西医学的卵泡期,为肾阴、天癸滋长的阶段,此阶段亦普遍存在“7、5、3”奇数律,因此“7、5、3”奇数律在推断演算阴长数律依据的同时可预测卵泡发育成熟的时间,预测卵巢反应性。

AMH是由卵巢颗粒细胞分泌合成,在卵泡募集中具有重要作用,同时参与了优势卵泡的选择,且能较FSH更早地反映卵巢功能。AMH在提示卵巢功能上具有更强的特异性、可靠性和稳定性。目前大量研究显示,AMH与3~8mm的卵泡正相关且重复性好。卵泡输出率(FORT)是另一反映卵巢反应性的客观

表3 数律时间指标比较

数律分组	周期	FSH (mIU/mL)	FORT 指数 (%)	AMH (ng/mL)	周期妊娠率 个 (%)
3 数律	15	6.23±1.65	9.11±8.83	3.52±1.71	2 (13.3)
5 数律	33	5.48±1.67	14.16±8.79	4.33±1.65	10 (30.3)
7 数律	25	6.09±1.59	12.31±8.93	4.28±1.59	6 (24.0)
奇数律组合计	73	5.93±1.62	13.28±8.91	4.32±1.61	18 (24.6)
偶数律组合计	23	6.93±1.75	9.04±9.01	3.03±1.75	4 (17.4)

指标,是研究卵泡反应调节的有效工具。FORT计算方式是指HCG注射日直径在16~22mm之间的卵泡个数(即PFC)除以基线时直径在3~8mm的卵泡(即AFC)个数。本研究显示奇数律组FORT指数高于偶数律组,且周期妊娠率随FORT指数的升高而升高,奇数律组、偶数律组FORT指数与AMH之间具有相关性,且奇数律组FORT指数与周期妊娠率之间呈正向直线相关。提示符合“7、5、3”奇数律者妊娠率相对较高,且符合“7、5、3”奇数律者AMH与FORT指数之间具有相关性。故可推测符合“7、5、3”奇数律者,可在改善卵巢反应性的同时提高妊娠率。但是具体提高卵巢反应性的机制有待做进一步临床和实验研究。本研究从临床疗效指标、奇数律时间指标科学评价夏桂成教授“7、5、3”奇数律,并将“7、5、3”奇数律与卵巢反应性相结合用于评估促排卵效应,为科学探讨卵巢反应与奇数律时间指标相关性提供科学依据,但还有待于临床更大样本深入考证。

参考文献

- [1] 多囊卵巢综合征诊断-中华人民共和国卫生行业标准[J].中华妇产科杂志,2012,47(1):74.
- [2] 郁琦.多囊卵巢综合征诊治标准专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2007,23(6):474.
- [3] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组.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.
- [4] 殷燕云,夏桂成.三、五、七奇数律与择时服药关系的临床观察[J].湖北中医杂志,2010,26(2):10.
- [5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第一辑)[M].1993:241.
- [6] 张隐庵.黄帝内经素问集注(9卷)[M].上海:上海科学技术出版社,1959:2.
- [7] 殷燕云.3、5、7奇数律与女性月经生理的相关性研究[J].南京中医药大学学报,2010,26(5):339.

第一作者:赵娟(1983—),女,医学博士,主治医师,主要从事生殖医学临床工作。

通讯作者:邹奕洁,博士,副主任医师。15996213506@163.com

收稿日期:2018-05-22

编辑:傅如海