

“益肾助孕方”对肾虚型排卵障碍性不孕症患者促排卵治疗后子宫内膜容受性的影响

——附 35 例临床资料

李晓平¹ 汤海霞¹ 罗军¹ 王锦秀¹ 唐艳¹ 丁家怡²

(1.南通市中医院,江苏南通 226001; 2.南通市妇幼保健院,江苏南通 226001)

摘要 目的:观察在常规促排卵方案基础上加用自拟益肾助孕方对肾虚型排卵障碍性不孕症患者子宫内膜厚度、类型及动脉血流动力学参数的影响。方法:将 70 例肾虚型排卵障碍性不孕症患者随机分为治疗组与对照组,每组 35 例。对照组予常规促排卵方案治疗:月经周期第 5 天开始连续 5 d 服用枸橼酸氯米芬片 50 mg/d,若未排卵,则下一周期用量增加 50 mg/d,最大量可至 150 mg/d;月经周期第 5 天开始口服戊酸雌二醇 1 mg/d,若有排卵则于排卵 10 d 后停药,若未排卵则服药至月经周期第 20 天;若发现优势卵泡,待其直径达 18 mm 时肌注绒毛膜促性腺激素。治疗组在常规促排卵方案基础上加用自拟益肾助孕方。2 组患者疗程均设为 3 个月经周期,如有妊娠,则结束治疗。比较 2 组患者治疗前后子宫内膜厚度、A 型内膜率及动脉血流动力学参数[搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI)] 的变化情况。结果:治疗后 2 组患者子宫内膜厚度均较本组治疗前明显增加 ($P < 0.05$),治疗组厚度明显大于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组 A 型内膜率为 57.97% (40/69),明显高于对照组的 31.25% (25/80) ($P < 0.05$)。治疗后 2 组患者子宫动脉 PI 与 RI 均较本组治疗前明显降低 ($P < 0.05$),治疗组上述指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论:在常规促排卵方案基础上加用益肾助孕方治疗排卵障碍性不孕症可增加患者子宫内膜厚度,调节子宫内膜类型,提高子宫血流灌注,从而改善子宫内膜容受性,为受精卵的着床和发育提供良好条件。

关键词 排卵障碍性不孕症;益肾助孕方;子宫内膜容受性;子宫内膜厚度;子宫内膜类型;子宫动脉血流动力学

基金项目 2019 年度南通市市级科技计划(指导性)立项项目 (MSZ19067); 2018 年南通市中医联盟课题 (TZYK201808)

不孕症患者在使用枸橼酸氯米芬片促排卵治疗时,高排卵率和低妊娠率是临床上较难解决的问题,其原因是氯米芬的抗雌激素作用影响了子宫内膜容受性^[1],从而降低了妊娠率。目前西医生予补充雌激素(如戊酸雌二醇)等方法改善子宫内膜厚度和类型^[2],具有一定的治疗效果。中医学认为,肾为月经之先

导,肾藏精,主生长发育和生殖,为天癸之源、冲任之本、气血之根,与胞宫相系,因此月经的正常及妊娠与肾之关系最为密切。笔者团队在多年的临床实践中总结出经验方益肾助孕方,并与常规促排卵方案联合运用治疗排卵障碍性不孕症,前期已进行了相关临床研究,显示有较好的疗效^[3]。近年来笔者团队

[18] 马金涛,邓超.分析血清同型半胱氨酸(Hcy)和低密度脂蛋白(LDL)检测在 2 型糖尿病患者糖尿病足诊断中的价值[J].临床研究,2020,28(7):129.
 [19] 邢志光,季学清,关玮,等.42 例脂代谢异常 2 型糖尿病患者数字化舌象分析[J].中国中医药信息杂志,2012,19(5):8.
 [20] 陈清光,金龙珍,陆灏.不同胰岛素抵抗人群的舌诊客观化特征研究[C]//2015 年糖尿病学术年会暨第十六次中国糖尿病大会论文集.2015:48.
 [21] 周勇,龚一萍,连怡绍.高血压病不同证型胖瘦舌、点刺舌的计算机定量研究[J].中医药学报,2007,35(2):28.
 [22] 周灵情.慢性非萎缩性胃炎舌象与证型及其胃镜像相关性研究[D].南昌:江西中医药大学,2019.

[23] 丁建文,王永泰,夏延玲.162 例慢性肾功能不全患者象观察及其临床意义[J].甘肃中医,1994,7(2):18.
 [24] 徐贵华,王忆勤,李福凤,等.慢性肾衰竭虚证患者临床辨证舌象客观化研究[J].上海中医药大学学报,2006,20(2):14.

第一作者:张艳(1996—),女,硕士研究生在读,研究方向:中医治疗肾病、内分泌系统疾病。

通讯作者:肖永华,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。water_aqua@126.com

收稿日期:2021-12-14

编辑:吴宁 张硕秋

在临床实践中进一步优化益肾助孕方,本研究观察了在常规促排卵方案基础上加用益肾助孕方对肾虚型排卵障碍性不孕症患者子宫内膜厚度、类型及动脉血流动力学参数的影响,并与单用常规促排卵方案治疗的对照组患者进行比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2019年1月至2020年12月于南通市中医院及南通市妇幼保健院生殖中心门诊就诊的肾虚型排卵障碍性不孕症患者70例,采用随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组35例。2组患者年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究通过南通市中医院伦理委员会批准(批件号:通中院〔2019〕字003)。

表1 治疗组与对照组患者一般资料比较

一般资料	治疗组(n=35)	对照组(n=35)	t/ χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	30.37±3.96	30.54±3.40	0.194	0.846
病程($\bar{x}\pm s$)/年	4.35±1.88	4.27±1.66	0.192	0.848
月经不调史/例(%)	31(88.57)	32(91.43)	0	1.000
多囊卵巢综合征/例(%)	29(82.86)	28(80.00)	0.094	0.759

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 同居未避孕1年以上未妊娠且符合《妇产科学》^[4]排卵障碍诊断标准(具备其中2项或2项以上):连续基础体温呈单相3个月以上;B超监测无排卵征象;黄体生成素(LH)检测呈阴性。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中医妇科学》^[5]及《中医病证诊断疗效标准》^[6]中肾虚证辨证标准。主症:婚久不孕,月经不调(月经后期或先期,或量少,或停闭),腰酸。次症:小便清长,腰膝酸冷或酸软,头晕耳鸣,带下量多,五心烦热,失眠多梦。舌脉:舌淡或舌红,苔薄白或少苔,脉沉细或细数。具备主症2项(婚久不孕必备),次症2项,结合舌脉即可辨为肾虚证。

1.3 纳入标准 符合排卵障碍性不孕症西医诊断标准及肾虚证中医辨证标准;年龄 ≤ 45 岁;患者充分了解本研究治疗方法,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 有生殖系统发育不良或畸形、染色体异常者;男方原因引起不孕者;输卵管因素引起不孕症者;子宫内膜异位症引起不孕症者;免疫因素引起的不孕者;合并有心脑血管、肝、肾、造血系统等严重疾病及精神疾病者;对本研究涉及药物过敏者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予常规促排卵方案治疗:从月经周期第5天开始连续5d服用枸橼酸氯米芬片(CODAL SYNTO LTD, 进口药品注册证号:

H20140688, 规格:50 mg/片),50 mg/d,若未发现排卵,则下一月经周期用量增加50 mg/d,最大量可至150 mg/d;从月经周期第5天开始服用戊酸雌二醇(补佳乐,德国拜耳公司,进口药品注册证号:H20160679,国药准字:J20171038,规格:1 mg/片),1 mg/d,若有排卵则在排卵10 d后停药,若未排卵则服药至月经周期第20天;若发现优势卵泡(卵泡直径 > 10 mm),待其直径达18 mm时,予肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字:H44020688,规格:5000单位/瓶)1次,8000单位,并嘱无保护措施下同房。

2.2 治疗组 在常规促排卵方案治疗基础上于月经周期第5至25天口服中药汤剂益肾助孕方。药物组成:制黄精15 g,枸杞子10 g,山萸肉10 g,阿胶6 g(烊化),紫河车粉3 g(冲服),覆盆子10 g,补骨脂10 g,炙鳖甲10 g(先煎),当归12 g,川芎10 g,赤芍10 g,丹参12 g,茯苓15 g,郁金12 g,制香附10 g。随证化裁:偏肾阴虚者,加女贞子10 g、墨旱莲10 g、熟地黄10 g;腰酸甚者,加续断15 g;偏肾阳虚者,加紫石英15 g(先煎)、菟丝子10 g、淫羊藿10 g;兼肝郁气滞者,加柴胡6 g、合欢皮15 g;兼痰湿者,去制黄精、枸杞子、紫河车,加半夏6 g、石菖蒲10 g、陈皮6 g。

2组患者疗程均设为3个月经周期,如有妊娠,则结束治疗。

3 疗效观察

3.1 观察指标 2组患者分别于治疗前及月经周期(或撤药出血)的第11天起应用经阴道超声仪(GE-LOGIQ E8)连续监测并记录子宫内膜厚度及类型、子宫动脉血流动力学参数[搏动指数(PI)、阻力指数(RI)]。无排卵的周期以第11至17天连续测量2次以上记录的最大数据为准;有排卵的周期以优势卵泡直径18 mm以上时(即注射人绒毛膜促性腺激素时)的数据为准。

3.1.1 子宫内膜厚度及A型内膜率 从子宫矢状面取宫颈内口到宫底的内膜声像图,以双侧子宫肌层与内膜交界处的最大距离^[7]为子宫内膜厚度。子宫内膜类型根据其形态分为A型、B型和C型,其中A型为典型三线型或呈多层子宫内膜,即子宫内膜与肌层分界线以及两层子宫内膜之间的管腔形成三条线^[8]。A型内膜率(%)=所有患者在所观察的月经周期中出现A型内膜的人次数/所有患者观察的月经周期总数 $\times 100\%$ 。其中每位患者每个月经周期出现A型内膜记为1人次,每位患者治疗前均观察1个月经周期,治疗开始后均拟观察3个月经周期,如在此期间有妊娠,则结束治疗停止观察。

3.1.2 子宫动脉血流动力学参数 在子宫颈内口水平(最大卵泡侧)检测子宫动脉血流,通过多普勒频谱图像自动分析,获得子宫动脉PI和RI值^[9]。

3.2 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用率(例)表示,采用 χ^2 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组患者治疗前后子宫内膜厚度及A型内膜率比较 治疗前2组患者子宫内膜厚度、A型内膜率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后2组患者子宫内膜厚度均较本组治疗前明显增加($P < 0.05$),治疗组厚度明显大于对照组($P < 0.05$)。治疗后治疗组35例患者共计观察69个月经周期,共出现A型内膜40人次;对照组35例患者共计观察80个月经周期,共出现A型内膜25人次。治疗组A型内膜率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

3.3.2 2组患者治疗前后子宫动脉血流动力学参数比较 治疗前2组患者子宫动脉PI与RI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($P < 0.05$),且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后子宫内膜厚度及A型内膜率比较

组别	例数	子宫内膜厚度($\bar{x} \pm s$)/mm		A型内膜率/(人次/周期数)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	35	6.58 ± 1.14	10.55 ± 1.89 [#]	45.71 (16/35)	57.97 (40/69) [#]
对照组	35	6.36 ± 1.19	9.23 ± 1.78 [*]	42.86 (15/35)	31.25 (25/80)

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子宫动脉血流动力学参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PI		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	35	2.68 ± 0.32	1.98 ± 0.16 [#]	0.79 ± 0.05	0.56 ± 0.03 [#]
对照组	35	2.72 ± 0.25	2.15 ± 0.17 [*]	0.81 ± 0.04	0.65 ± 0.02 [*]

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

4 讨论

子宫内膜容受性是指胚胎在子宫着床,并进行生长发育的内环境,其主要影响因素有子宫内膜厚度、子宫内膜类型、子宫动脉血流灌注等^[10-11,8]。若子宫内膜较薄,受精卵难以着床,即便得以着床,随着孕囊的生长发育所需的营养越来越多,当内膜无法充分满足孕囊营养需求时,则会导致孕卵枯萎。不孕症患者常因子宫内膜薄,子宫动脉血流阻力大、速度慢、灌注差等原因,严重影响子宫内膜容受性,

无法为孕卵提供良好的植入和生长环境^[12-13]。临床上改善子宫内膜容受性通常从两方面入手:一方面是改善子宫内膜厚度和类型,若内膜发育正常,厚度和形态适合受精卵的种植,则可提高妊娠率;另一方面改善子宫动脉血流灌注,子宫血流灌注充沛,有利于内膜的生长,并能满足受精卵在子宫腔的种植和生长发育需要的营养物质。临床最常用的一线促排卵药物氯米芬、来曲唑,与促性腺激素、促卵泡激素等联合运用,对排卵障碍性不孕症患者有一定的促排卵作用,但各自存在着局限性。氯米芬通过与内源性雌激素竞争下丘脑相关受体,阻断雌激素对下丘脑的负反馈作用,使垂体分泌促性腺激素从而使卵泡发育,其促排卵成功率较高,但受孕率低,这可能与氯米芬抗雌激素作用致患者子宫内膜薄发育不佳有关。来曲唑通过阻碍雄激素向雌激素转化而降低体内雌激素水平,抑制雌激素对下丘脑的负反馈作用从而促使卵泡发育,但倾向于促单卵泡发育,排卵率较低^[14]。促性腺激素、促卵泡激素在促卵泡发育时,易导致卵巢过度刺激综合征的发生,且需连续注射,使用不便,同时价格高昂^[15-16]。

肾藏精,主生长发育和生殖。《傅青主女科》有言:“精满则子宫易于摄精,血足则子宫易于容物,皆有子之道也”,精血充足,血海满盈,任通冲盛,气血调和,才能使子宫正常发挥接纳胚胎着床和孕育

胚胎的功能。若因先天肾气精血不足,或因后天失调、损伤(刮宫)等导致冲任脉虚、胞脉失养,则子宫接纳和孕育功能不佳或较差,易致不孕。中医治则以益肾养血、活血调冲为主。本研究运用经验方益肾助孕方以益肾填精、养血活血,以求解决常规促排卵方案降低子宫内膜容受性的问题。方中制黄精、枸杞子、山萸肉、阿胶益肾养血填精;紫河车温肾补精、益气养血;覆盆子、补骨脂益肾助阳。以上诸药阴阳并

补,使水火既济、阴阳平衡。炙鳖甲滋阴活血;当归、川芎、赤芍、丹参养血活血;茯苓健脾化湿;郁金、制香附调和气血。全方通补兼施,补而不膩。

子宫内膜厚度、类型是影响受精卵着床和发育的重要因素。研究表明,不孕症患者A型内膜率明显低于正常育龄妇女^[12],而A型内膜患者较B、C型内膜患者妊娠率更高^[17]。本研究结果表明,治疗后2组患者子宫内膜厚度均较本组治疗前明显增加,治疗组改善优于对照组($P < 0.05$),且治疗组A型内膜率

明显高于对照组 ($P < 0.05$), 表明联合治疗方案能明显改善子宫内膜厚度和类型, 利于受精卵着床。子宫动脉是子宫重要的营养血管, 研究表明, 子宫动脉PI、RI增高, 提示子宫血流阻力大, 子宫灌注不良、血供差^[8]。本研究结果表明, 治疗后2组患者子宫动脉PI与RI均较本组治疗前明显降低, 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 表明联合治疗方案可通过增加子宫血流灌注, 改善子宫内膜容受性, 提高妊娠率及保胎成功率。

综上所述, 在常规促排卵方案基础上加用益肾助孕方治疗排卵障碍性不孕症可增加子宫内膜厚度, 调节子宫内膜类型, 提高子宫血流灌注, 从而改善子宫内膜容受性, 为受精卵的着床和发育提供良好的条件。因益肾助孕方通过多途径、多靶点共同作用以发挥疗效, 需对重要药味进行药理学研究以探究其相互作用机制。本研究纳入样本量少, 结果可能存在偏差, 未来将纳入更多的样本, 延长治疗和随访时间, 为临床应用提供更多依据。

参考文献

- [1] 庄广伦. 现代辅助生育技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 107.
- [2] 张丽娜. 克罗米芬联合小剂量雌激素在治疗排卵障碍性不孕症中的应用[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019.
- [3] 李晓平. “益肾助孕方”配合西药治疗排卵障碍性不孕35例[J]. 江苏中医药, 2011, 43(12): 35.
- [4] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 369.
- [5] 谈勇. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 247.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 72.
- [7] 张少娣, 赵志明, 李秋圆, 等. 激素替代冻融囊胚移植周期中经阴道超声测量子宫内膜厚度阈值和最佳厚度区间的分析[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(3): 260.
- [8] 王秀娟, 周春红, 郝天羽, 等. 子宫内膜容受性与妊娠结局的相关性研究进展[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(5): 470.
- [9] 王晓霞, 郭海峰. 经阴道超声分析子宫内膜异位症子宫动脉血流的变化[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(12): 1761.
- [10] 谢宛喬, 李蓉. 辅助生殖治疗中子宫内膜容受性评估相关临床指标的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(5): 413.
- [11] 林丹换, 覃春容. 辅助生殖技术中子宫内膜容受性指标的评价[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(7): 13.
- [12] 董峰. 经阴道超声评价不孕患者子宫内膜及动脉血流的临床研究[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(13): 1875.
- [13] 杨仁祥, 武泽. 子宫内膜容受性的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(1): 20.
- [14] 王艳, 李红艳. 来曲唑片与枸橼酸氯米芬片治疗多囊卵巢不孕症的临床效果及对促排卵成功率与妊娠率的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(34): 102.
- [15] 覃晓, 黎枝, 覃卫玲, 等. 不同促排卵方案对多囊卵巢综合征不孕症患者的治疗效果[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(2): 175.
- [16] 倪金莲, 彭璇. 多囊卵巢综合征性不孕患者采用不同促排卵方案的临床效果[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(22): 5252.
- [17] 张保萍. 改进养膜方对薄型子宫内膜不孕症者妊娠结局的影响[J]. 河南医学研究, 2018, 27(14): 2540.
- [18] 胡梅兰. 经阴道超声检测子宫内膜及动脉血流对不孕症的诊断价值[J]. 中外医学研究, 2021, 19(4): 85.

第一作者: 李晓平(1964—), 女, 本科学历, 主任中医师, 教授, 研究方向: 中西医结合治疗妇科疾病。ntszyylxp@163.com

收稿日期: 2021-10-17

编辑: 傅如海 蔡强

文末参考文献著录规则之页码的标注

根据国家标准GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》的规定, 本刊关于参考文献页码的著录做重要修订如下: (1) 专著或期刊中析出文献的页码或引文页码, 应采用阿拉伯数字著录, 引自序言或扉页题词的页码, 可按实际情况著录(例: 钱学森. 创建系统学[M]. 2版. 太原: 山西科学技术出版社, 2001: 序2.); (2) 阅读型参考文献的页码著录文章的起始页, 引文参考文献的页码著录引用信息所在页。阅读型参考文献指著者为撰写或编辑论著而阅读过的信息资源; 引文参考文献指著者为撰写或编辑论著而引用的信息资源。例如: 将谈勇等发表在本刊2015年第1期第1—4页的文章《夏桂成国医大师调治复发性流产经验探赜》作为阅读型参考文献引用时, 页码著录为“1”; 作为引文文献引用“夏老提出心-肾-子宫轴功能失常是流产病机关键”这一观点或原文时, 著录这些引用信息的所在页“3”。更多有关本刊参考文献著录规则见本刊网站(www.jstem.cn)首页下载专区。