

# 中医周期疗法在 PCOS 不孕症患者促排卵周期中的疗效观察

耿红玲<sup>1</sup>, 许丽绵<sup>2\*</sup>

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

**[摘要]** **目的:**观察中医周期疗法结合西药促排卵治疗对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症患者排卵率、妊娠率及肌注人绒毛膜促性腺激素日(HCG日)子宫内膜厚度、类型,未破裂卵泡黄素化综合征(LUFS),克罗米芬(CC)反应不良及卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率的影响。**方法:**选取PCOS不孕症患者58例,随机分为对照组(克罗米芬+补佳乐),治疗组(克罗米芬+补佳乐+中医周期疗法),各29例,治疗3个月经周期,比较两组排卵率、妊娠率及HCG日子宫内膜厚度、类型,LUFS,CC反应不良及OHSS发生率。**结果:**对照组、治疗组总周期排卵率分别为64.38%,80.28%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组HCG日A型子宫内膜所占比例高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组妊娠率高于对照组,但两组比较差异无统计学意义。两组LUFS,CC反应不良及OHSS发生率均低于对照组,两组比较差异无统计学意义。**结论:**中医周期疗法结合西药促排卵治疗,可提高PCOS患者的排卵率,改善子宫内膜容受性,增加妊娠率,并减少LUFS,CC不反应的发生率。

**[关键词]** 中医周期疗法; 多囊卵巢综合征; 不孕症; 促排卵

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0178-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2015100178

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150401.0931.011.html>

**[网络出版时间]** 2015-04-01 9:31

**Clinical Observation on Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome Caused Sterility by Using TCM Periodic Therapy During Ovulation Induction** GENG Hong-ling<sup>1</sup>, XU Li-mian<sup>2\*</sup> (1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. The First Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**[Abstract]** **Objective:** The aim of this study was to observe the efficacy of combination of traditional Chinese medicine (TCM) periodic therapy and western medicine clomiphene and progynovain treating polycystic ovarian syndrome (PCOS) causing infertility. **Method:** In our study, 58 patients with PCOS causing sterility were randomly divided into the control group ( $n = 29$ ) and the treated group ( $n = 29$ ). The treated group received the combination therapy and the control group was treated by the same dosage of clomiphene and progynova. Both groups received continuous treatment for 3 menstrual cycles. During treatment the endometrial thickness and type, the ovulation rate, the pregnancy rate, luteinized unruptured follicle syndrome (LUFS) rate, adverse reaction to clomiphene citrate and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) rate were observed. **Result:** The periodic ovulation rate in the treated group was 80.28%, while in the control group it was 64.38%, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). The percentage of A type endometrium in the treated group was higher than that in the control group, the difference was significant ( $P < 0.05$ ). The total pregnancy rate is higher than that in the control group, but with no significant difference. Comparison of the occurrence of LUFS, adverse reaction to clomiphene citrate and OHSS between the two groups showed no significant difference. **Conclusion:** The combination therapy of clomiphene, progynova and TCM periodic therapy has a better therapeutic effect in treating PCOS causing infertility than that which only uses western medicine clomiphene and progynova.

**[Key words]** traditional Chinese medicine periodic therapy; polycystic ovarian syndrome; infertility; ovulation induction

**[收稿日期]** 20140918(017)

**[第一作者]** 耿红玲,博士,从事不孕不育的中医药研究,Tel:13711269004,E-mail:ghl920@126.com

**[通讯作者]** \*许丽绵,教授,主任医师,从事不孕不育的中医药研究,Tel:13602706486,E-mail:xulimian66@163.com.

多囊卵巢综合征 (PCOS) 是一种内分泌紊乱的疾病,主要表现为月经失调、不孕、多毛、痤疮、肥胖等,因排卵障碍而致不孕则是多囊卵巢综合征的主要临床表现。其发病率约占育龄妇女的 4% ~ 12%,不孕症中约 1/3 为无排卵,其中 90% 为 PCOS<sup>[1]</sup>。克罗米芬 (CC) 是治疗排卵障碍首选药物,文献报道<sup>[2]</sup>CC 的促排卵率为 70% ~ 80%,而受孕率仅 30% 左右。由于 CC 具有弱雌激素和抗雌激素双重作用,能使宫颈黏液变稠、影响子宫内膜发育,不利于受精和胚胎着床,临床上常采用雌激素改善 CC 的上述不良反应,但是单纯增加外源性雌激素来促进子宫内膜生长,增加子宫内膜厚度,并没有提高妊娠率<sup>[3]</sup>。中医周期疗法指根

据月经不同阶段的生理特点用药,在调经促孕方面有着重要作用。本研究应用中医周期疗法联合克罗米芬 + 戊酸雌二醇治疗 PCOS 不孕症患者,临床取得较好疗效。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选用 2013 年 6 月—2014 年 6 月就诊于广州中医药大学第一附属医院妇科门诊的 PCOS 不孕症患者,共 58 例。按随机数字表法,将患者随机分为对照组 (西药组),治疗组 (中西医结合组)。每组各 29 例。观察过程中,对照组丢失 3 例,治疗组丢失 2 例。两组患者在年龄、不孕年限、体重指数,基础性激素水平等方面比较,差异无统计学意义,两组具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者年龄、不孕年限、体重指数及基础性激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 29$ )

Table 1 Comparison of age, infertility duration, body mass index and serum basic sexual hormone levels in both groups ( $\bar{x} \pm s, n = 29$ )

组别	年龄/岁	不孕年限/年	体重指数	FSH/U·L <sup>-1</sup>	LH/U·L <sup>-1</sup>	E <sub>2</sub> /pmol·L <sup>-1</sup>	T/nmol·L <sup>-1</sup>	PRL/mU·L <sup>-1</sup>
对照	26.2 ± 2.4	3.5 ± 2.2	22.3 ± 4.2	6.41 ± 1.24	15.25 ± 3.74	169.27 ± 40.57	1.53 ± 0.56	370.80 ± 50.93
治疗	25.8 ± 1.8	3.4 ± 2.3	22.5 ± 3.8	6.73 ± 1.46	14.56 ± 4.13	154.51 ± 42.39	1.49 ± 0.32	381.23 ± 37.62

注:FSH. 促卵泡激素;LH. 促性腺激素;E<sub>2</sub>. 雌二醇;T. 睾酮;PRL. 促乳素。

**1.2 诊断标准** PCOS 诊断标准:参考中国 PCOS 标准<sup>[4]</sup>,月经稀发、闭经或不规则子宫出血是诊断的必须条件,另外,再符合下列 2 项中的 1 项,即可诊断为疑似 PCOS,①高雄激素的临床表现或高雄激素血症;②超声表现为 PCO,具备上述疑似 PCOS 诊断条件后还必须逐一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才能确定诊断。不孕症诊断标准:世界卫生组织 (WHO) 将不孕症定义为:夫妇同居 1 年以上,有正常性生活,且未采取任何避孕措施而不能受孕<sup>[5]</sup>。

**1.3 纳入及排除标准** 纳入标准①同时符合上述两条诊断标准;②年龄 20 ~ 35 岁;③经 HSG 或宫腔镜检查,宫腔形态正常,至少 1 侧输卵管通畅;④男方精液常规正常;⑤排除其他不孕症因素。⑥经患者同意。排除标准:①合并其他内分泌疾病②盆腔粘连、子宫内膜异位症或卵巢手术史者③依存性差。

**1.4 治疗** 对照组:即月经期或撤药性出血第 5 天起,口服枸橼酸氯米芬片 50 mg·d<sup>-1</sup>, (法地兰,塞浦路斯高特制药有限公司,国药准字 H20091079), 1 次/d, 连服 5 d。若连续 2 个周期无效,则增加至 100 mg·d<sup>-1</sup>, 连服 5 d。同时加服戊酸雌二醇片 (补佳乐,拜耳医药保健有限公司,国药准字 J200820080036) 1 mg·d<sup>-1</sup> 至肌注人绒毛膜促性腺激素日 (HCG 日)。月经第 10 天开始 B 超监测排卵、子宫内膜厚度及类

型,当优势卵泡直径达 1.8 cm,子宫内膜厚度 ≥ 0.8 cm,肌注人绒毛膜促性腺激素 (HCG, 丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 H44020672) 5 000 ~ 10 000 U,嘱患者于注射后的 24 ~ 48 h 安排同房,连续治疗 3 个月经周期。治疗周期中检测的卵泡直径 ≥ 1.4 cm,卵泡数 ≥ 3 个时中止 HCG 治疗,并定期 B 超监测,以防引起卵巢过度刺激综合征。若治疗 2 个月无效者或月经未潮者,子宫内膜厚度达到 ≥ 1 cm,行孕激素撤退疗法。治疗过程中妊娠期停药。观察 3 个月经周期。

治疗组:在对照基础上配合中医周期疗法治疗。月经期 (行经期):以理血调经为主,药物组成以当归 10 g,赤芍 15 g,丹参 15 g,怀牛膝 10 g,香附 10 g,鸡血藤 20 g 为主;经后期 (卵泡期):以补肾养血填精为主,药物组成以熟地黄 15 g,枸杞子 15 g,女贞子 15 g,菟丝子 20 g,制何首乌 15 g,白芍 15 g,当归 10 g 为主。经间期 (排卵期):以调和肾阴阳为主,佐以行气活血通络,药物组成以淫羊藿 15 g,香附 10 g,丹参 15 g,鸡血藤 20 g,桂枝 5 g,路路通 15 g 为主。经前期 (黄体期):以平补肾阴阳,调和肝气为主,药物组成以菟丝子 20 g,桑寄生 15 g,续断 15 g,杜仲 15 g,女贞子 15 g,淫羊藿 15 g,柴胡 15 g,白芍 10 g,香附 10 g 为主。以上诸法,结合中医辨证,阳虚者加仙茅 10 g,淫羊藿 15 g,肉苁蓉 10 g,阴虚者加女贞子 15 g,龟板胶 10 g,地骨皮 15 g,痰湿者

加苍术 10 g,胆南星 15 g,薏苡仁 30 g;肝郁者加柴胡 10 g,郁金 10 g,合欢花 15 g 等。观察 3 个月经周期,余治疗同对照组。

**1.5 观察指标** 观察两组患者周期排卵率,观察两组患者 HCG 日子宫内膜厚度、类型;观察两组妊娠率(排卵后 16 d 无月经来潮,测定尿 HCG 阳性确定为妊娠);观察两组患者 LUFs, CC 反应不良及 OHSS 发生率;所有患者均于人绒毛膜促性腺激素注射后 48 ~ 72 h B 超检测卵泡,若注射后 96 h 仍未排卵且基础体温升高,则诊断为未破裂卵泡黄素化综合征(LUFs)。CC 反应不良:连续 3 个周期未见优势卵泡生长。卵巢过度刺激综合征(OHSS):分为轻、中、重 3 类。轻度:超生理水平的 E<sub>2</sub> 和孕酮, B 超发现卵巢轻度增大 < 5 cm,伴腹胀。中度:卵巢明显增大直径 5 ~ 12 cm,伴随腹痛,明显腹膨隆,恶心和腹泻。重度:出现肝功能障碍和全身水肿,伴随明显腹胀,呼吸困难,下腹痛等。

**1.6 统计学方法** 运用 SPSS 17.0 进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,均数比较采用 *t* 检验;计数资料用  $\chi^2$  检验,两组间排卵率及周期妊娠率比较用  $\chi^2$  及 Fisher 检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

表 3 两组患者 HCG 日内膜厚度及类型的比较

Table 3 Comparison of endometrial thickness and type on HCG day in both groups

组别	内膜厚度( $\bar{x} \pm s$ )/例(mm)				A 型内膜/例(%)			
	第 1 周期	第 2 周期	第 3 周期	平均厚度	第 1 周期	第 2 周期	第 3 周期	总和 A 型
对照	29(8.22 ± 0.93)	25(8.04 ± 0.85)	18(8.72 ± 1.39)	(8.29 ± 1.06)	13/29(44.83)	12/25(48.00)	10/19(52.63)	35/73(47.95)
治疗	29(8.64 ± 1.11)	29(8.51 ± 1.04)	18(8.62 ± 0.93)	(8.67 ± 1.11)	16/29(55.17)	15/24(62.50)	12/18(66.67)	46/71(64.79) <sup>1)</sup>

表 4 两组患者妊娠率的比较

Table 4 Comparison of gestation rate in both groups

组别	第 1 周期	第 2 周期	第 3 周期	总妊娠率
对照	4/29(13.79)	3/25(12.00)	4/19(21.05)	11/29(37.93)
治疗	5/29(17.24)	4/24(16.67)	6/18(33.33)	15/29(51.72) <sup>1)</sup>

注:病例丢失者按未妊娠处理。

**2.4 两组患者 LUFs, CC 反应不良及 OHSS 的发生率** 两组患者 CC 反应不良的发生率均高于 LUFs 发生率,治疗组 LUFs, CC 反应不良及 OHSS 的发生率均低于对照组,两组差异无统计学意义,两组患者 OHSS 的发生率均较低。见表 5。

表 5 两组患者 LUFs, CC 反应不良及 OHSS 发生率的比较 例(%)

Table 5 Comparison of incidence rate of LUFs, adverse reaction to clomiphene citrate and OHSS in both groups cases(%)

组别	LUFs	CC 反应不良	OHSS
对照	9/73(12.33)	14/73(19.17)	1/73(1.4)
治疗	6/71(8.50)	10/71(14.08)	0/71(0)

注:对照组发生 1 例轻度 OHSS,未经特殊处理自行好转。

## 2 结果

**2.1 两组患者排卵率的比较** 在观察的 3 个周期中,治疗组的各周期及总周期排卵率均高于对照组,两组总周期排卵率比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者排卵率的比较

Table 2 Comparison of ovulation rate in both groups cases(%)

组别	第 1 周期	第 2 周期	第 3 周期	总周期
对照	19/29(65.52)	16/25(64.00)	12/19(63.16)	47/73(64.38)
治疗	23/29(79.31)	19/24(79.17)	15/18(83.33)	57/71(80.28) <sup>1)</sup>

注:第 1 周期后,对照组和治疗组各妊娠 4, 5 例。第 2 周期后,对照组和治疗组各妊娠 3, 4 例,对照组和治疗组丢失患者各 3, 2 例。与对照组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05(表 3 ~ 5 同)。

**2.2 两组患者 HCG 日子宫内膜厚度及类型的比较**

治疗组 HCG 日平均子宫内膜厚度高于对照组,但两组比较差异无统计学意义,治疗组 HCG 日 A 型内膜所占的比例高于对照组,两组比较差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

**2.3 两组患者妊娠率的比较** 治疗组各周期妊娠率及总妊娠率均高于对照组,但两组比较差异无统计学意义。见表 4。

## 3 讨论

PCOS 是一种排卵障碍性疾病,排卵障碍是其导致不孕的主要因素。研究认为子宫内膜容受性降低也是 PCOS 高流产率及不孕的重要原因<sup>[6]</sup>。子宫内膜厚度、类型是评价容受性的重要因素。Dechaud 等<sup>[7]</sup>认为内膜厚度 ≤ 7 mm 子宫内膜容受性下降, A 型子宫内膜是妊娠成功的内膜容受最佳形态<sup>[8]</sup>,故认为 PCOS 是一种集排卵障碍及子宫内膜容受不良于一身的疾病。

中医周期疗法是一种按照月经周期的阴阳转化理论,根据妇女生理藏泄规律及肾中阴阳消长的转

化规律,模拟正常的月经周期的一种治法,将月经周期分成4个不同阶段(经后期、经间期、经前期、行经期),月经后期血海空虚,为阴长阳消期,酌加滋阴养血补肾药促进卵泡发育;排卵期以顺应生理变化,促使周期的正常演变,另加活血化瘀、理气通络之品促进卵泡的排出,即补肾行气活血为主;经前期为阳长阴消期,即温补肾阳以促进和维持黄体功能,接近经期时加入活血化瘀之品因势利导,促进经血的顺利排泄。中医周期疗法其本质是根据月经不同阶段的生理特点用药,调整脏腑气血阴阳的动态平衡,达到调经促排卵及助孕的目的。

本研究发现治疗组各周期排卵率及总排卵率均高于对照组,并能增加HCG日A型子宫内膜的发生率,改善子宫内膜容受性,从而增加妊娠率,治疗组各周期妊娠率及总妊娠率均高于对照组,与以往研究<sup>[9]</sup>中医周期疗法联合克罗米芬均能提高PCOS不孕症患者的排卵率及妊娠率一致。但本研究发现两组妊娠率比较差异无统计学意义,可能与观察例数较少及观察时间短有关。研究表明<sup>[10-11]</sup>:补肾方药具有提高机体雌激素水平或类雌激素样作用,雌激素与补肾方药具有促卵泡发育及促进子宫内膜增生的协同治疗作用,补肾活血中药能提高卵巢对促性腺激素的反应性,进而恢复和改善卵巢功能,补肾温阳的方药具有提高机体黄体功能,有助于BBT上升的效应;诸药共同调节卵巢的卵泡发育和促进排卵,从而使排卵功能正常,提高妊娠率。

同时,本研究结果显示治疗组LUFs,CC反应不良及OHSS的发生率均低于对照组,较少的LUFs发生,明显低于PCOS患者促排卵中LUFs 37.5%~40%的发生率<sup>[12]</sup>,可能与经间期加入行气活血化瘀药物鼓动卵泡周围气血的流动,更利于卵子排出有关;在PCOS患者促排卵治疗中,约20%~25%的患者存在CC反应不良<sup>[13]</sup>,本研究发现中医周期疗法能增加机体对CC的反应性,认为与中医周期疗法的应用密切相关,中医周期疗法顺应卵巢功能的变化规律来改善PCOS患者卵巢功能无周期性变化的特点,从而提高机体对CC的反应性。本研究中两组患者CC反应不良的发生率均高于LUFs发生率,两组患者OHSS的发生率均较低,说明PCOS不排卵患者多数为卵泡不发育,对CC反应不良,少部分为LUFs,并认为对CC反应不良患者患者进行下丘脑、垂体功能检查是必要的。两组较低的OHSS发生率证明CC促排卵是相对安全的。

本研究显示中医周期疗法结合西医促排卵治疗,可提高PCOS患者的排卵率,改善子宫内膜容受性,增加妊娠率,并减少LUFs,CC不反应的发生率,

弥补了单纯西药促排卵的缺点,也解决了单纯中药治疗周期长、显效慢、患者依从性差的弊端,中西医结合,相得益彰,优势互补,取得较好的临床疗效,必将造福于广大PCOS患者。

#### [参考文献]

- [1] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2009:301.
- [2] 马科,余小英,彭弋峰. 复方玄驹胶囊联合克罗米芬治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(7):882-884.
- [3] 唐玉珠,薛惠英. 补佳乐结合胎宝胶囊对子宫内膜容受性超声指标的影响[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(3):556-557.
- [4] 崔琳琳,陈子江. 多囊卵巢综合征诊断标准和诊疗指南介绍[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(5):405-408.
- [5] Larsen U. Research on infertility: which definition should we use? [J]. Fertil Steril, 2005, 83(4):846-852.
- [6] 郑海珍,陈彩飞. 达英-35、二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床疗效[J]. 中国妇幼保健,2010,25(30):4431-4433.
- [7] Dechaud H, Bessueille E, Bousquet P J, et al. Optimal timing of ultrasonographic and doppler evaluation of uterine receptivity to implantation[J]. Reprod Biomed Online, 2008, 16(3):368-375.
- [8] 耿琳琳,王宁,王幼勃,等. 阴道超声评估子宫内膜容受性的研究[J]. 中国计划生育学杂志,2012,20(4):253-256.
- [9] 潘红燕,张雯,陈莉,等. 中医周期疗法配合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征性不孕临床观察研究[J]. 中国现代药物应用,2013,7(8):93-94.
- [10] 金炫廷,马堃,单婧. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(1):140-143.
- [11] 马堃. 补肾活血中药在卵巢功能障碍(排卵障碍性不孕不育)中提高卵巢对促性腺激素反应性机制的现状、问题及展望[J]. 中国中药杂志,2011,36(17):2441-2444.
- [12] 雷洁莹,方如丹. 补肾活血法在多囊卵巢综合征促排卵治疗中未破裂卵泡黄素化综合征的应用[J]. 广东医学,2013,34(11):1776-1778.
- [13] Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, et al. Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio [J]. Fertil Steril, 2006, 85(2):511-513.

[责任编辑 邹晓翠]