

疏肝益肾汤联合枸橼酸氯米芬治疗无排卵性不孕症 45 例

张华军^{1*}, 赵爱华²

(1. 北京军区总医院 二六三临床部, 北京 101100;
2. 中国人民解放军总参谋部 总医院, 北京 100091)

[摘要] **目的:**探讨疏肝益肾汤联合枸橼酸氯米芬治疗无排卵性不孕症的临床疗效及对性激素的影响。**方法:**90例无排卵性不孕症就诊患者采用随机按数字表法分为治疗组和对照组各45例。治疗组给予疏肝益肾汤联合枸橼酸氯米芬治疗;对照组给予枸橼酸氯米芬治疗。两组疗程均为3个月经周期。采用B超监测卵泡发育情况,统计排卵率、妊娠率和流产率;酶联免疫法测定血清睾酮(T),泌乳素(PRL),促黄体生成素(LH),雌二醇(E₂),卵泡刺激素(FSH)的水平。**结果:**治疗后治疗组的排卵率、妊娠率高于对照组($P < 0.05$),流产率低于对照组($P < 0.05$);治疗后治疗组的月经失调例数低于对照组($P < 0.05$),月经量少、色黯例数低于对照组($P < 0.01$);治疗后治疗组的患者子宫内膜厚度显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后治疗组的睾酮、泌乳素、黄体生成素和卵泡刺激素水平低于对照组($P < 0.05$);两组雌二醇水平均降低,组间差异无统计学意义。**结论:**疏肝益肾汤联合枸橼酸氯米芬可温肾助阳,疏肝调经,能提高无排卵性不孕症患者的妊娠率,临床疗效优于单纯的枸橼酸氯米芬治疗。

[关键词] 无排卵性不孕症;疏肝益肾汤;枸橼酸氯米芬;妊娠

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)14-0165-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015140165

Clinical Research on Combined Shugan Yishen Decoction with Clomiphene in Treatment of Anovulatory Infertility in 45 Cases ZHANG Hua-jun^{1*}, ZHAO Ai-hua² (1. Two Six Three Clinical Department of General Hospital of Beijing Military Region, Beijing 101100, China; 2. General Staff of the People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** Explore the Clinical efficacy of combined Soothing liver and Kidney decoction with Clomiphene in the treatment of anovulatory infertility and the effect of sex hormones etc. **Method:** Ninety cases of anovulatory infertility were divided into treatment group and control group by using random number method. The treatment group received the treatment of Shugan Yishen recipe combined with clomiphene; the control group was treated with clomiphene treatment only. The period of the two groups was 3 menstrual cycles. Use B-ultrasonic wave to monitor the development of ovarian follicles, count the ovulation rate, pregnancy rate and miscarriage rate. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) measured the levels of testosterone (T), prolactin (PRL), estradiol (E₂), luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). **Result:** The ovulation rate and pregnancy rate of treatment group were higher than control group, while abnormal menstruation cases and miscarriage rate were lower than control group after treatment. Endometrial thickness were significantly improved in the treatment group. The levels of LH, FSH, T and PRL in treatment group were lower than control group. Two estradiol levels were reduced, there were no significant difference between the groups. **Conclusion:** Shugan Yishen recipe can responsiveness of the penis in kidney, regulate the liver and the menstrual function to increase the pregnancy rate and it was better than clomiphene clinically.

[Key words] anovulatory infertility; Shugan Yishen decoction; Clomiphene; pregnant

女性不孕症是妇科常见疑难病之一,是指夫妻双方未采取任何避孕措施,正常同居2年,排除男方异常,或曾怀孕未避孕2年以上未孕的病理现象^[1]。资料统计显示^[2],无排卵是不孕的主要原因,占26%。无排卵对女性的影响除不孕症外,还可出现子宫出血、闭经、肥胖等症状,长期发展会导致子宫内膜增生,缺乏周期性孕激素的对抗作用,从而增加了子宫内膜癌发生的可能性^[3]。

西医认为,无排卵性不孕症是由于下丘脑-垂体-卵巢轴的某个环节发生病理障碍,卵巢不能进行正常排卵功能所导致的^[4],治疗时主要采用枸橼酸氯米芬、来曲唑、人绒毛膜性腺激素和促性腺激素释放激素等诱发排卵,但容易出现高排卵低受孕率的情况,还可能伴发卵巢过度刺激综合征、卵泡发育不良等并发症^[4]。中医认为,无排卵性不孕症的病因是肾虚,同时与肝、心、脾有密切联系,临床多以补肾为主^[5]。疏肝益肾汤是本院治疗肝肾阴虚型不孕症的常用方,效果良好,不良反应少,观察了疏肝益肾汤联合枸橼酸氯米芬的治疗效果和作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年6月—2014年8月北京军区总医院二六三临床部和中国人民解放军总参谋部总医院妇产科确诊为无排卵不孕症的患者共90例,随机按数字表法分成治疗组和对照组各45例。治疗组年龄25~40岁,平均(28.63±2.76)岁,病程2~6年,平均(3.52±1.12)年;对照组年龄24~40岁,平均(29.10±2.32)岁,2~7年,平均病程(3.26±1.09)年。两组患者的年龄、不孕病程等影响研究进行的因素统计后均无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准参照《妇产科学》^[6],①婚后夫妻同居,性生活正常,男性生殖功能正常,未避孕至少一年未孕,或曾受孕,后未避孕连续1年未受孕。②基础体温连续3个月以上测量为单相。③系列阴道B超监测无排卵征象或无成熟卵泡。④血清睾酮(T),泌乳素(PRL)升高或血清孕酮(P)水平低于黄体期水平,任意具备两项即可诊断。

1.2.2 中医肝肾阴虚型诊断标准参照《中医妇科学》^[7]和《中药新药临床研究指导原则》的诊断标准。主证:久婚不孕,月经先后不定期,月经量少,经色暗淡。次证:腰痛酸软,耳鸣耳聋,头晕健忘,性欲减退,夜尿频多,潮热盗汗。

1.3 纳入标准 ①符合西医诊断标准;②符合肝肾

阴虚型诊断标准;③年龄20~40岁;④取得患者知情同意及签署同意书。

1.4 排除标准 ①遗传因素、先天性生理缺陷或畸形所致不孕;②经检查证实子宫内膜异位症、子宫肌瘤病、子宫肌瘤、子宫发育不良及输卵管因素所致不孕者;③感染因素所致不孕;④男方生殖功能异常;⑤年龄20岁以下或45岁以上者;⑥合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神疾病者;⑦对研究药物过敏者;⑧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。

1.5 治疗方法 对照组单纯采用枸橼酸氯米芬(克罗米芬,华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H11020546)治疗。月经周期第5天开始口服枸橼酸氯米芬,50 mg·d⁻¹,连续服用5 d。治疗2个月经周期后,B超监测卵泡发育及排卵情况,若仍无排卵者,则加服50~100 mg,连续服5 d。连续治疗3个月经周期。治疗组采用枸橼酸氯米芬加中药治疗。枸橼酸氯米芬服用方法同对照组,月经干净后第1天开始服用疏肝益肾汤。药物组方:柴胡10 g,香附12 g,枳壳10 g,当归12 g,熟地黄20 g,川芎10 g,女贞子10 g,枸杞子15 g,菟丝子30 g,鹿角胶12 g,紫石英30 g,紫河车15 g。每日1剂,早晚2次,餐后温服,250 mL/次。连续服用3个月经周期。

1.6 观察指标 排卵率、妊娠率、流产率、睾酮(T),泌乳素(PRL),雌二醇(E₂),促黄体生成素(LH),卵泡刺激素(FSH)。采用B超监测卵泡发育情况,统计排卵率、妊娠率和流产率;两组治疗前和治疗后未妊娠者均于月经或孕激素撤退性出血的2~4 d清晨空腹经臂前静脉取血,采用酶联免疫法测定血清LH,FSH,T,PRL,E₂的水平。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》。治愈:月经周期正常,连续3个月经周期有成熟卵泡排出,血清内分泌、代谢指标检查恢复正常。有效:月经周期得到改善,有1~2次成熟卵泡排出,血清内分泌、代谢指标检查有改善,但低于正常水平。无效:症状无改善,无正常排卵表现,指标无改善。

1.8 统计学处理 数据资料采用SPSS 17.0软件进行统计分析,组间比较采用t检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后排卵率、妊娠率和流产率比较 治疗后对照组的排卵率、妊娠率和流产率与治疗组比较,治疗后治疗组的排卵率、妊娠率均高于对照组

($P < 0.05$), 流产率低于对照组 ($P < 0.05$); 患者经中西药结合治疗后排卵、妊娠率改善, 流产数量降低, 说明中西药结合用药比单纯使用枸橼酸氯米芬要好, 见表 1。

表 1 两组治疗后排卵率、妊娠率和流产率比较 例(%)

Table 1 Comparison of two groups in ovulation rate, pregnancy rate and miscarriage rate cases(%)

组别	排卵	妊娠	流产
对照	36(80.0)	20(44.4)	6(13.3)
治疗	41(91.1) ¹⁾	32(71.1) ¹⁾	3(6.7) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗后综合疗效比较 对照组的总有效率为 73.3%, 治疗组为 91.1%, 治疗组高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗后综合疗效比较

Table 2 Comparison of two groups on comprehensive effect rate

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	15	18	12	73.3
治疗	22	19	4	91.1 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后月经情况比较 治疗后两组月经不调和量少色黯例数均比治疗前减少 ($P < 0.01$), 治疗后治疗组月经不调和量少色黯少于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组治疗前后子宫内膜厚度比较 两组治

表 5 两组治疗前后性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 5 Comparison of two cases on testosterone, prolactin, estradiol, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	睾酮/nmol·L ⁻¹	泌乳素/μg·L ⁻¹	雌二醇/pmol·L ⁻¹	黄体生成素/U·L ⁻¹	卵泡刺激素/U·L ⁻¹
对照	治疗前	1.68 ± 1.17	24.15 ± 2.07	205.92 ± 28.66	7.68 ± 3.02	8.87 ± 2.76
	治疗后	1.46 ± 1.24	22.36 ± 1.93 ¹⁾	159.71 ± 35.28 ²⁾	4.52 ± 2.97 ¹⁾	7.86 ± 1.98 ¹⁾
治疗	治疗前	1.65 ± 0.97	24.33 ± 1.84	204.69 ± 23.53	7.25 ± 1.89	8.26 ± 3.01
	治疗后	1.22 ± 0.88	19.06 ± 1.62 ^{1,3)}	157.55 ± 20.67 ²⁾	3.68 ± 4.07 ^{1,3)}	6.29 ± 2.57 ^{1,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

西医学认为由于下丘脑-垂体-卵巢轴的正常调节失去平衡,可在各个环节造成不协调而导致卵泡不发育,或卵泡发育到一定阶段停止发育,卵泡闭锁等不排卵现象而致不孕。枸橼酸氯米芬是常用的促排卵药物,其化学结构与雌激素近似,是一种非类固醇化合物,具有抗雌激素作用,特别是对子宫内膜以及宫颈。但是研究发现枸橼酸氯米芬会导致子宫内

表 3 两组治疗前后月经情况比较 例(%)

Table 3 Comparison of two groups on menstrual cases(%)

组别	时间	月经不调	量少色黯
对照	治疗前	38(84.4)	30(66.7)
	治疗后	14(31.1) ¹⁾	10(22.2) ¹⁾
治疗	治疗前	39(86.7)	28(62.2)
	治疗后	8(17.8) ^{1,2)}	4(8.9) ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

疗后子宫内膜厚度均有改善,与治疗前相比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组的治疗效果更加明显 ($P < 0.01$), 结果见表 4。

表 4 两组治疗前后子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 4 Comparison of two cases on endometrial thickness ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	子宫内膜厚度/mm	
	治疗前	治疗后
对照	6.97 ± 1.25	8.86 ± 2.45 ¹⁾
治疗	7.03 ± 2.03	10.27 ± 1.96 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.5 两组治疗前后性激素水平比较 与治疗前比较, 治疗后两组泌乳素、雌二醇、黄体生成素和卵泡刺激素均下降 ($P < 0.05, P < 0.01$), 两组治疗前后睾酮变化无统计学意义; 治疗后治疗组泌乳素、黄体生成素和卵泡刺激素水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

膜厚度变薄,使宫颈黏液变稠,不利于受精卵着床。这些原因导致了临床上使用枸橼酸氯米芬治疗不孕症时常见高排卵、低妊娠的现象,因此中西医联合用药是治疗无排卵性不孕症的新方向^[8]。

无排卵性不孕症在妇科,中医认为肾主生殖,不孕症与肾密切相关。肾虚会导致卵泡的生长、发育、成熟和排出障碍,卵巢不能正常地排出卵子,因而就不易受孕。现代研究证明,月经后期为卵泡发育期,

胞宫内精血相对空虚,此时补肾之精血可促进卵泡发育。肾为先天之本,五脏六腑之根,肾阳温养各脏,补肾则为补五脏六腑之虚损,辅之活血化痰能诱导成熟卵泡的排出。由此可见,治疗时既注重补肾,同时又重视活血,调节阴阳以补肾活血贯穿整个人工周期,并顾兼症,才能有效恢复卵巢功能,促进排卵,为受孕打下良好基础。

疏肝益肾汤中柴胡、香附、枳壳具有疏肝理气、调经止痛之功效,能够改善气血,具有兴奋子宫的作用;当归、熟地黄、川芎具有补血活血行血之功,能改善微循环促进卵泡排卵;菟丝子配以女贞子和枸杞子相辅,具有滋阴补肾之功,能改善生殖内分泌,提高子宫内膜对胚胎的容受性,利于精子通过^[9];鹿角胶、紫石英和紫河车具有温肾补精、养血暖宫之功,能够改善子宫环境,提高受孕几率并促进胚胎发育^[10]。研究发现,菟丝子等能克服枸橼酸氯米的抗雌激素作用,有利于精子的顺利通过,鹿角胶等提高黄体作用,促进黄体健全,有利于早期妊娠^[11]。全方诸药合用,起到补肾活血、调节生殖内分泌水平、促进卵泡发育的作用,进而恢复正常排卵。因此,疏肝益肾汤联合枸橼酸氯米治疗无排卵性不孕症既能提高卵巢的排卵几率,又能促进子宫内膜的生长和增厚,从而改善单用西药排卵和妊娠概率低下的缺陷。

综上所述,疏肝益肾汤具有一定促排卵作用,可以有效改善月经不调等临床症状,提高患者的妊娠率,疗效好且安全有效,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 李银珠,王秋凤. 参杞调经助孕丸的制备及治疗无排卵型不孕症的临床观察[J]. 中医学报,2013,28(7): 1026-1027.
- [2] 王纪云,杨惠如. 中医标本同治法配合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征性不孕临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2014,29(25):4119-4120.
- [3] 杨小平. 妇科再造胶囊联合克罗米芬治疗无排卵性不孕的临床疗效观察[J]. 首都医药,2014,16:56-57.
- [4] 马科,余小英,彭弋峰,等. 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.
- [5] 刘玉才,高善霞,肖斌,等. 补肾活血中药治疗排卵障碍性不孕症的研究进展[J]. 中国妇幼保健,2014,29(12):1967-1969.
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2007:381-383.
- [7] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:324-331.
- [8] 于传鑫,李诵舷. 实用妇科内分泌学[M]. 上海:复旦大学出版社,2004:285-287.
- [9] 陈凤兰. 41例无排卵性不孕予中西医结合治疗临床观察[J]. 中外医学研究,2013,11(6):38-39.
- [10] 隋晓东. 益肾助孕方治疗肾虚型排卵障碍性不孕的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2013.
- [11] 吕艳莹. 补肾活血法治疗排卵障碍性不孕症的临床观察[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

[责任编辑 何希荣]