

调经孕育方药对排卵障碍性不孕者同步测试的 卵泡和子宫内膜生长发育、血流特性的影响

陈秋梅¹, 张树成², 沈明秀¹

(1 中国中医研究院西苑医院, 北京 100091; 2 国家计划生育委员会科学技术研究所, 北京 100081)

摘要:目的: 研究调经孕育方药对排卵障碍性不孕者血液流变学指标、卵巢和子宫组织血流动力学参数、卵泡和子宫内膜生长发育的影响。方法: 采用服药前后自身对照的方法, 利用彩色多普勒超声对服用方药的治疗组和服用克罗米芬的对照组, 于 LH- 4~ LH+ 7d 同步进行各项指标的测定。结果: 发现排卵障碍性不孕者的血流特性指标表现不良, 各测试指标在治疗组均为服药后明显好于服药前和对照组, 妊娠者明显好于未妊娠者, 表明改善血流特性是治疗不孕的有效手段, 说明血液流变学和子宫、卵巢组织血流动力学表现是卵泡、子宫内膜生长发育的条件。结论: 首次提出血流特性检测是诊断排卵障碍性不孕的有效指标, 补肾填精养血活血的方药对血流特性指标的明显改善, 体现了中医“女子以血为本”、“血足则子宫易于容物”的思想。

关键词: 排卵障碍; 不孕; 血流动力学; 血液流变学; 子宫内膜

中图分类号: R271.14 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-9903(2004)02-0058-04

中医理论认为“女子以血为本”, “精满则子宫易于摄精, 血足则子宫易于容物”, 肾藏精, 精血同源。肾精亏损、血虚及精血亏虚、气滞血瘀等均可影响月经的产生与孕育的基本条件。血液循环的重要生理意义之一就是 将氧和营养物质输送到机体的各个部位, 并提供能量维持新陈代谢。女性血流特性包括血液流变学性质和子宫、卵巢等生殖器官组织的血流动力学表现, 是维持女性生殖活动的动力, 包括卵泡和子宫内膜的生长发育等。以往相关研究见于 1~ 2 个方面的观察, 尚未见有多个方面同时同步进行研究的报告。为此, 本实验利用彩色多普勒超声仪, 通过对排卵障碍性不孕者同步进行血液流变学、子宫和卵巢组织血流动力学、卵泡和子宫内膜的生长发育的测定, 目的在于研究其各指标的表现和与妊娠的相互关系, 探讨调经孕育方药的影响和治疗效果的作用机理。

1 材料和方法

1.1 临床病例的选择 年龄 21~ 40 岁的育龄妇女, 不孕 2~ 10 年, 排除全身性、器质性疾病及绝对性不孕。经妇科不孕症专科检查, 根据中西医诊断标准^[1,2], 为排卵障碍性不孕症, 中医辨证属肾虚或兼血瘀型。以中医证型辨证为基础, 注重排卵功能障碍中所应包含的特异表现, 选择卵泡生长发育过

程中卵泡生长缓慢, 无优势卵泡形成或形成优势卵泡后生长发育中萎缩、停育、迟缓、退化或变性, 卵泡不破, 比正常生长期明显迟缓, 子宫内膜过薄, 无排卵等排卵障碍者为受试对象。

1.2 临床观察药物 治疗组服用以《傅青主女科》中“养精神玉汤”为基础, 由菟丝子、熟地、复盆子、山萸肉、肉苁蓉、枸杞子、当归、黄芪、淮山药、白术、鸡血藤、香附等 16 味中药(临床据症辨证加减 ≤ 2 味药) 组成的“调经孕育”方药, 功能为补肾填精养血活血调经助孕, 每日 1 剂, 于月经周期第 5d 开始服药, 经期停药, 连服 3 个周期。对照组于月经第 5d 服用克罗米芬, 50mg/日, 连用 5d, 共 3 个周期。

1.3 观测方法 采用服药前与服药后自身对照的方法, 服药前至少进行 1~ 2 周期的测试, 作为自身对照。根据受试者服药前对照周期情况和服药后超声监测结果, 服药后第 3 个周期月经第 8~ 10d 开始连续进行超声测试, 血流动力学和血液流变学于排卵后 7d(LH+ 7, 着床窗口期) 进行测试。在 98 例排卵障碍性不孕者中, 失访或在资料整理中发现未能完全同步测试而放弃共 18 例, 服药中因妊娠第 3 周期停止共 45 例, 同步完整观察共 40 例(治疗组 29 例, 对照组 11 例)。使用美国 Acuson 公司 128 × D/10 型彩色多普勒超声仪(阴道探头 V714, 频率 5~ 7MHZ) 进行血流动力学参数测定和卵泡、子宫内膜测定, 使用 LBY-N6 型血液粘度仪和 LBY-S5 型血检

测定仪(北京普利生公司生产)进行血液流变学指标的测定。将连续测定的月经不同时相数据,根据明确的排卵日(LH 0d),进行 LH- 1 LH- 2 LH- 3 LH- 4d(排卵前 1 2 3 4d)等统一换算。

2 结果

2.1 排卵的动态连续监测 卵泡生长发育的比较见表 1。可以看出:各时相平均卵泡大小服药后均高于服药前,其中治疗组 LH- 4 LH- 3 LH- 2 LH- 1d 分别增长 18.1% (12.98/10.99mm)、23.5% (14.34/11.61mm)、18.0% (15.10/12.80mm)、24.4% (17.53/14.09mm),且均有显著性统计学差异($P < 0.05 \sim 0.01$),而在对照组分别增长 17.8%、14.8%、14.2%、9.1%:服药前与服药后卵泡生长发育的增长率,以 LH- 1 和 LH- 3d 的差别最为明显,治疗组比对照组分别高 168.1% (24.4/9.1%) 和 58.8% (23.5/14.8%),而在 LH- 2 和 LH- 4 分别高 26.8% (18.0/14.2%) 和 1.7% (18.1/17.8%);表明服用中药的治疗组的卵泡生长发育好于西药对照组。卵泡的发育均是在前 1 天的基础上的继续发育,进一步的分析显示卵泡的生长速度以排卵前 1 天(LH- 1)最快,治疗组服药后(16.09%)比服药前(10.08%)、比对照组服药前(10.56%)、比对照组服药后(5.60%)均高,分别高 59.62%、52.37%、187.32%,排卵前 1 天卵泡快速生长表明有利于排卵的发生,说明服用中药组的卵母细胞排放更容易。

表 1 卵泡生长发育的比较($\bar{x} \pm s$)

	治疗组(mm ²)		对照组(mm ²)	
	服药前	服药后	服药前	服药后
LH- 4	10.99 ± 4.51	12.98 ± 3.11*	10.16 ± 2.02	11.97 ± 2.31**
LH- 3	11.61 ± 4.17	14.34 ± 3.24**	11.51 ± 2.51	13.21 ± 2.14**
LH- 2	12.80 ± 4.87	15.10 ± 3.03*	13.16 ± 3.06	15.03 ± 2.39*
LH- 1	14.09 ± 5.59	17.53 ± 3.48**	14.55 ± 3.47	15.87 ± 2.46

与服药前比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 子宫内膜生长的动态连续监测 内膜生长发育的比较显示治疗组各时相服药后均比服药前显著性增加($P < 0.05 \sim 0.0001$),而对照组只有 LH- 1 和 LH 0d 有显著性差异($P < 0.01$),表明服用中药后内膜厚度的明显增加具有一致性;内膜厚度在服药后相同时相下治疗组均高于对照组(LH- 3 除外),而在服药前相同时相下均是对照组高于治疗组,表明服药前对照组自身条件虽好于治疗组,但服药后治疗组内膜的增长好于对照组,见表 2。内膜生长发育程度分析显示:服药后比服药前内膜生长发育的

增长率在各时相均为治疗组明显高于对照组,且具有很好的-一致性,表明服用中药后可明显促进子宫内膜的生长发育,其健内膜作用比西药对照组高 48.85%~ 203.21% (LH- 4 LH- 3 LH- 2 LH- 1 LH- 0、LH+ 1 分别高 60.19%、55.66%、108.78%、48.85%、64.07%、203.21%)。LH- 2 为排卵前 LH 开始增加的关键时期,内膜厚度增长 1 倍以上(108.78%)说明内膜快速生长发育;LH+ 1 为排卵后 1 天,内膜的更加快速生长发育,内膜厚度增长 2 倍以上(203.21%),表明服用中药后具有强烈的健内膜作用。

表 2 子宫内膜生长发育的比较($\bar{x} \pm s$)

	治疗组(mm ²)		对照组(mm ²)	
	服药前	服药后	服药前	服药后
LH- 4	6.76 ± 1.43	7.78 ± 1.22 [△]	6.90 ± 1.32	7.55 ± 1.12
LH- 3	7.07 ± 1.94	8.12 ± 1.67 [△]	7.55 ± 1.58	8.27 ± 1.13
LH- 2	7.91 ± 1.92	9.02 ± 1.38*	8.18 ± 1.66	8.73 ± 0.74
LH- 1	8.41 ± 2.02	9.83 ± 1.37**	8.82 ± 1.80	9.82 ± 1.18*
LH 0	9.03 ± 2.00	10.72 ± 1.48 [△]	9.55 ± 1.77	10.64 ± 0.90*
LH+ 1	9.52 ± 1.63	11.59 ± 1.33 ^{△△}	10.18 ± 1.43	10.91 ± 0.91

与服药前比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, [△] $P < 0.001$, ^{△△} $P < 0.0001$

2.3 治疗组卵泡和内膜生长发育与妊娠的关系 服用中药治疗组中,妊娠者服药后比服药前卵泡和内膜的生长发育明显增长($P < 0.05 \sim 0.0001$),而未妊娠者的服药前后均无显著性差异($P > 0.05$),见表 3、表 4,表明妊娠者的卵泡和内膜的生长发育明显好于未妊娠者。

表 3 治疗组卵泡发育与妊娠关系的比较($\bar{x} \pm s$)

	妊娠组(mm ²)		未妊娠组(mm ²)	
	服药前	服药后	服药前	服药后
LH- 4	10.30 ± 4.12	13.72 ± 1.68**	11.84 ± 5.01	12.06 ± 4.20
LH- 3	10.68 ± 3.10	15.28 ± 1.53 ^{△△}	12.76 ± 5.14	13.18 ± 4.43
LH- 2	11.80 ± 3.13	16.66 ± 1.70 ^{△△}	14.03 ± 6.37	13.18 ± 3.08
LH- 1	12.80 ± 3.00	18.90 ± 1.61 ^{△△}	15.68 ± 7.46	15.85 ± 4.47

与服药前比较* $P < 0.01$, ^{△△} $P < 0.0001$

2.4 血液流变学指标与妊娠的关系 治疗组(孕+未孕)和对照组在服药前,7 项测试指标中全血粘度(高切、低切)、体外血栓长度和干重、纤维蛋白原等 5 项指标,均处于偏高水平;在服药后,治疗组此 5 项指标与服药前比较明显降低($P < 0.05$),而对血浆粘度和红细胞压积 2 项指标无明显影响;对照组服药前后各指标中,只有体外血栓干重 1 项指标服药后

比服药前明显降低 ($P < 0.05$), 表明服用中药后血液的粘度和血液的高凝情况明显改善, 说明服用中药后血液流变学指标明显改善。在治疗组中, 妊娠者全血粘度、体外血栓长度 3 项指标在服药后比服药前明显降低 ($P < 0.05$), 服药前后其它指标无明显变化; 未妊娠组亦无显著变化, 表明妊娠者血液流变学指标明显改善。见表 5。

表 4 治疗组内膜发育与妊娠关系的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	妊娠组(mm ²)		未妊娠组(mm ²)	
	服药前	服药后	服药前	服药后
LH- 4	6.38 ± 1.30	8.06 ± 0.91 ^{△△}	7.34 ± 1.53	7.42 ± 1.53
LH- 3	6.56 ± 1.37	8.44 ± 1.20 ^{△△}	8.50 ± 1.60	8.50 ± 1.65
LH- 2	7.44 ± 1.49	9.44 ± 1.13 ^{△△}	9.15 ± 1.53	9.31 ± 1.61
LH- 1	7.81 ± 1.72	10.25 ± 1.43 ^{△△}	9.85 ± 1.66	10.08 ± 1.60
LH- 0	8.38 ± 1.63	11.25 ± 1.20 ^{△△}	10.34 ± 1.53	11.12 ± 1.54
LH+ 1	8.85 ± 1.50	11.97 ± 1.12 ^{△△}	10.77 ± 1.38	11.85 ± 1.69

与服药前比较^{△△} $P < 0.0001$

2.5 治疗组 LH+ 7d 内膜厚度与妊娠的关系 以往对内膜生长发育的相关研究报告多集中于排卵前和排卵后 2d 内, 而 LH+ 7 是着床植入的关键时期(内膜窗口期), 此时内膜厚度直接关系植入的发生。服

表 5 血液流变学指标与妊娠的关系 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	治疗妊娠组(n= 8)		治疗未妊娠组(n= 7)		对照组(n= 7)	
	服药前	服药后	服药前	服药后	服药前	服药后
全血粘度 低切 (6s ⁻¹)	9.6 ± 1.6	8.3 ± 0.7*	9.3 ± 1.9	8.7 ± 1.4	9.7 ± 2.3	10.2 ± 2.4
	4.1 ± 0.4	3.8 ± 0.3*	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.1	4.1 ± 0.3	4.1 ± 0.3
高切(100s ⁻¹)						
血浆粘度(100 ⁻¹)	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.1
红细胞压(%)	43.0 ± 1.8	41.0 ± 3.3	40.5 ± 4.3	42.9 ± 5.0	40.5 ± 3.2	41.5 ± 3.5
体外血栓干重(mg)	17.8 ± 4.5	16.2 ± 1.8	20.3 ± 8.1	16.1 ± 5.8	24.0 ± 9.2	19.4 ± 7.2*
体外血栓长度(mm)	19.4 ± 5.9	16.0 ± 3.1*	23.9 ± 13.0	17.6 ± 7.5	24.3 ± 9.4	21.0 ± 9.4
纤维蛋白原(g/L)	3.4 ± 0.5	3.1 ± 0.2	3.3 ± 0.4	3.1 ± 0.2	3.6 ± 0.5	3.6 ± 0.8

与服药前比较* $P < 0.05$

表 6 排卵侧 PI、RI 与妊娠率关系 ($\bar{x} \pm s$)

	治疗妊娠组(n= 8)		治疗未妊娠组(n= 7)		对照组(n= 7)	
	服药前	服药后	服药前	服药后	服药前	服药后
子宫 PI	2.70 ± 0.63	1.96 ± 0.49*	2.93 ± 0.91	2.48 ± 0.66*	2.76 ± 0.41	2.81 ± 0.80
RI	0.86 ± 0.04	0.80 ± 0.06*	0.89 ± 0.04	0.83 ± 0.10*	0.88 ± 0.03	0.87 ± 0.07
卵巢 PI	0.95 ± 0.16	0.80 ± 0.10*	1.07 ± 0.16	1.03 ± 0.48	0.94 ± 0.10	0.91 ± 0.11
RI	0.86 ± 0.04	0.53 ± 0.05**	0.59 ± 0.05	0.57 ± 0.08	0.58 ± 0.05	0.54 ± 0.04

与服药前比较* $P < 0.05$, ** $P > 0.01$

2.6.2 血流信号分级分析 根据测定结果, 确定血流信号 0、1、2、3、4 共 5 个分级, 进一步判断分析血供情况, 级别越高显示血供越好, 以 3 级为基础标

准。由表 7 可以看出血流信号 ≥ 3 级者, 在子宫, 治疗组服药前和服药后分别占 13.33% (2/15) 和 66.67% (10/15), 对照组分别占 14.29% (1/7) 和

2.6 血流动力学指标与妊娠的关系

2.6.1 RI、PI 分析 阻力指数 (RI) 和搏动指数 (PI) 反映组织中的血流供应阻力。治疗组排卵侧 RI、PI, 在子宫服药后均比服药前明显下降 ($P < 0.05$), 在妊娠组和未妊娠组分别下降 6.98% 和 6.74%、27.41% 和 15.36%; 在卵巢妊娠组服药后比服药前分别明显下降 38.37%、15.79% ($P < 0.05 \sim 0.01$), 而未妊娠组服药后比服药前也有所下降但无显著性差异 ($P > 0.05$)。在对照组, 各组间均无明显变化 (均 $P > 0.05$)。显示服用中药治疗组的卵巢、子宫中的血供阻力明显下降, 表明供血量和血流灌注量增加, 且表现为妊娠者比未妊娠者改善作用更明显, 而服用西药的对照组组织中血流动力学无改善。

28.57% (2/7); 在卵巢, 治疗组服药前和服药后分别占 13.33% (2/15) 和 60.00% (9/15), 对照组分别占 14.29% (1/7) 和 42.86% (3/7); 表明子宫和卵巢血流信号分级治疗组服药后明显高于服药前, 治疗组明

显高于对照组。治疗组中, ≥ 3 级者服药前、后在子宫妊娠者分别占 1/8、7/8, 未妊娠者分别占 1/7、3/7; 在卵巢妊娠者分别占 1/8、6/8, 未妊娠者分别占 1/7、3/7; 表明妊娠者子宫、卵巢血流信号明显改善。

表 7 血流信号分级与妊娠的关系

组别	n	服药前					服药后					
		0级	1级	2级	3级	4级	0级	1级	2级	3级	4级	
子宫	治疗妊娠组	8	1	3	3	1	0	0	0	1	2	5
	治疗未妊娠组	7	1	3	2	1	0	0	2	2	2	1
	对照组	7	2	2	2	1	0	1	2	2	2	0
卵巢	治疗妊娠组	8	1	4	2	1	0	0	1	1	2	4
	治疗未妊娠组	7	1	3	2	1	0	1	2	1	2	1
	对照组	7	1	3	2	1	0	0	2	2	2	1

3 讨论

“血脉”是生命的基本生命特征, 机体的血流特性由“脉”中的“血”的性质表现。血液流变学是研究血液流变特性的学科, 可反映血液粘度、微循环、血管壁通透性等状态, 对机体生命活动产生重要影响^[3,4]。利用彩色多普勒超声直接测试子宫和卵巢组织中血液流动的血流动力学表现, 可直接反映组织中动脉血流灌注量、血供状况和血流阻力^[5,6]。生殖器官的功能状态, 与其血管生成、血液流变学、血流动力学表现密切相关, 组织中血流特性、血流灌注量、血流阻力、血液供应、血液循环状态是决定子宫内膜、卵泡生长发育的先决条件。本实验结果显示排卵障碍性不孕者存在血液流变学、血流动力学指标的明显不良, 可能是卵泡和子宫内膜生长发育迟缓或不同步的直接原因。服用补肾填精养血活血的调经孕育方药后, 血液流变学指标的明显改善和排卵侧子宫、卵巢组织中血流量的明显增加, 使血流畅通, 血供充足, 组织血量充盈, 有助于卵泡和内膜的生长发育和局部组织微环境状态的调整, 有利于卵母细胞的成熟、排放, 有利于血管生成, 使“血瘀”表现得到改善, 是达到助孕作用的综合体现, 并在对妊娠者的分析证实。而服用西药克罗米芬无此综合作用。

中医理论认为“女子以血为本”, 说明妇女以血为主, 气为血之帅, 气行则血行, 气滞则血滞, 气旺则

血生, 血旺则气足, 气血相互联系、相互协调、又相互为用。然而血是月经的主要成份, 月经为气血所化, 妊娠需气血养胎。因此, 肾虚血亏、气血失调、“血脉”不足是排卵障碍不孕的主要表现之一。本实验发现排卵障碍性不孕者, “血”“脉”处于“血瘀”的亚临床状态, 这种表现可能是导致不孕的因素之一。服用调经孕育方药后, 血液流变学指标和子宫、卵巢组织血流动力学参数明显改善, 说明补肾填精养血活血中药是治疗排卵障碍性不孕的有效方法。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗临床研究指导原则[S], 1993. 56.
- [2] 卫生部药政司. 子宫内膜异位, 妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11: 376.
- [3] 翁维良, 王怡. 实用临床血液流变学[M]. 北京: 学苑出版社, 1994. 9.
- [4] 陈槐卿. 血液流变学及其临床应用[M]. 成都: 四川教育出版社, 1989. 232.
- [5] 王玉洁, 罗丽兰, 万轩金, 等. 彩色多普勒能量图对不孕症妇女子宫动脉血流变化的观察[J]. 同济医科大学学报, 2000, 29: 165.
- [6] 乐桂蓉, 张友耿, 黎春蕾, 等. 彩色多普勒能量图对 74 例不孕症患者子宫动脉血流动力学的研究[J]. 中国超声医学杂志, 1997, 13(9): 44.