

中西医结合治疗 PCOS 不孕症患者的临床研究

● 郑洁莉* 陈小平 耿红玲

摘要 目的:探讨益肾活血中药联合克罗米芬治疗 PCOS 不孕患者的临床疗效。方法:80 例 PCOS 不孕患者随机分为 2 组,治疗组予益肾活血中药+克罗米芬,对照组予克罗米芬治疗,连用 3 个月经周期。观察两组患者周期排卵率、妊娠率,两组 HCG 日及黄体中期子宫内膜厚度、内膜类型以及两组的临床疗效。结果:①治疗组排卵率(77.48%)优于对照组(63.81%)($P < 0.05$);②治疗组在 HCG 日及黄体中期的内膜厚度及 A 型内膜较对照组均有增加($P < 0.05$);③治疗组妊娠率(62.16%)优于对照组(37.14%)($P < 0.05$);④治疗组总有效率(89.19%)优于对照组(71.43%)($P < 0.05$)。结论:中西药结合治疗 PCOS 不孕患者,既可提高排卵率,又可改善子宫内膜容受性,从而提高妊娠率。

关键词 多囊卵巢综合征 益肾活血 克罗米芬

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期妇女常见的一种内分泌和糖脂代谢紊乱性疾病,发病率高达 5%~10%^[1]。临床上以卵巢功能障碍为显著特征,占排卵功能失调导致的不育夫妇中的 21%^[2]。其典型的表现表现为卵巢多囊性改变、高雄激素血症和黄体生成素/促卵泡激素比值增高,以及不同程度的月经异常、不孕、多毛、痤疮及肥胖等,是造成育龄期不孕的重要原因。在 PCOS 患者中,排卵障碍性不孕占 75%^[3]。临床上,单纯西药治疗效果欠佳,中药治疗能在改善临床症状,调整月经周期,促排卵,助孕等方面有明显的优势。2013 年 1 月~2014 年 1 月,笔者运用中西医结合疗法治疗多囊卵巢综合征患者 37 例,并与单纯西药治疗的 35 例对比观察,疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月~2014 年 1 月在本院妇科门诊 80 例 PCOS 不孕症患者,随机分为治疗组和对照组各 40 例,治疗过程中治疗组丢失 3 例,对照组丢失 5 例。治疗组平均年龄 25.3 ± 4.03 岁(最

小 20 岁,最大 35 岁),平均病程 2.26 ± 4.32 年;对照组平均年龄 28.72 ± 4.16 岁(最小 22 岁,最大 37 岁),平均病程 2.51 ± 4.53 年。对雄激素水平较高者,促排之前使用达英-35 预处理,待雄激素降至正常水平再使用促排卵药。经过统计学分析,两组患者在年龄、病程、临床情况等方面,差异无显著性意义($P > 0.05$),两组具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 PCOS 诊断标准 参考 2003 鹿特丹会议^[4]①稀发排卵或无排卵。②高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症。③卵巢多囊性改变:一侧或双侧卵巢直径 2~9mm 的卵泡 ≥ 12 个,和(或)卵巢体积 $\geq 10\text{ml}$ 。④上述 3 条中符合 2 条,并排除其他高雄激素病因:先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤。

1.2.2 不孕症诊断标准 根据世界卫生组织(WHO)对不孕症的定义: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^[5]。

1.3 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)婚后有正常性生活且未避孕未孕 1 年;(3)经 HSG 或宫腹腔镜检查,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。

1.4 排除标准 男性不孕因素,如生精障碍和输精

* 作者简介 郑洁莉,女,副主任医师。主要从事中西医结合妇科的临床与研究工作。

• 作者单位 广东省第二中医院治未病中心(510095)

障碍;输卵管性因素,如输卵管炎征阻塞不畅或发育不全;子宫因素,如子宫畸形、子宫肌瘤、子宫内膜炎症等;阴道因素,如外阴阴道发育异常及炎症等;宫颈因素,如宫颈粘液功能异常,宫颈炎症及宫颈免疫学功能异常等。治疗过程中自动退出者。

1.5 治疗方法 对照组:经期第 5 日开始予克罗米芬 50mg,口服,每天 1 次,连用 5 天。同时服用补佳乐(戊酸雌二醇片)1mg,每天 1 次,连服至 HCG 日,当卵泡直径 $\geq 18\text{mm}$ 时给予肌注 HCG5000~10000u。并指导同房。连用 3 个月经周期。若妊娠即停药。

治疗组:在对照组治疗方案基础上,于经期第 5 日加服益肾活血中药(菟丝子、熟地黄、女贞子、金樱子、当归、丹参、枸杞子、鸡血藤、益智仁、甘草)至下次月经来潮。

1.6 观察指标 两组周期排卵率、妊娠率,两组 HCG 日及黄体中期子宫内膜厚度、内膜类型,两组临床疗效。

1.7 疗效判定标准 参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[6]中关于“闭经”、“不孕”疗效标准,于停药 3 个月内判定疗效。治愈:妊娠(以生化妊娠为准);有效:月经状态改善,每年行经次数 >6 次,临床症状改善,血清激素水平检查较治疗前改善;无效:症状、体征及生化指标改善不明显。妊娠判断:基础体温高温性 ≥ 18 天,血尿妊娠试验阳性者,判断为生化妊娠;B 超宫内孕囊及原始血管搏动者为临床妊娠。

1.8 统计学方法 采用 SPSS16.0 进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料用 t 检验,计数资料应用 χ^2 检验,等级资料用 Ridit 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者排卵率的比较 治疗组排卵率为 77.48%,对照组排卵率为 63.81%,两组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者排卵率的比较(例)

组别	例数	观察周期	排卵周期数	排卵率(%)
治疗组	37	111	86	77.48*
对照组	35	105	67	63.81

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 两组 B 超指标的比较 治疗组在 HCG 日及黄体中期的内膜厚度及 A 型内膜较对照组均有明显增

加,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 HCG 日、黄体中期子宫内膜厚度及类型比较($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组别	HCG 日		黄体中期	
	内膜厚度	内膜类型 A (%)	内膜厚度	内膜类型 A (%)
治疗组	9.75 $\pm$ 1.32*	60.33*	10.53 $\pm$ 1.12*	67*
对照组	7.82 $\pm$ 1.41	43.62	8.37 $\pm$ 1.39	49

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 两组患者妊娠率的比较 治疗组妊娠例数为 23 例,对照组妊娠例数为 13 例,妊娠率分别为 62.16%,37.14%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者妊娠率的比较(例)

组别	例数	妊娠数	妊娠率(%)
治疗组	37	23	62.16*
对照组	35	13	37.14

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.4 两组患者临床疗效的比较 治疗组总有效率为 89.19%,对照组总有效率为 71.43%,两组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较(例)

组别	治愈	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	23	10	4	89.19*
对照组	13	12	10	71.43

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.5 不良反应 治疗组 1 例发生轻度恶心,余未发现明显不良反应,对照组有 2 例轻度的卵巢过度刺激。

3 讨论

PCOS 是一种常见的生殖功能障碍性疾病,其机理尚未完全阐明,目前认为主要与内分泌功能紊乱、下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能异常、高胰岛素血症和胰岛素抵抗、肾上腺内分泌功能异常有关。PCOS 引起的月经失调、不孕症严重影响育龄妇女的生活质量。多囊卵巢综合征卵泡发育障碍的表现主要为无排卵、卵泡发育停滞及卵泡优势受阻等,从而引起无排卵性不孕。克罗米芬(CC)是 PCOS 促排卵的一线

药物,CC 具有类雌激素结构,作用于下丘脑-垂体水平,和雌激素竞争结合受体,阻断内生雌激素的负反馈作用,使 FSH、LH 上升,刺激卵泡发育和成熟^[3]。CC 半衰期长(5d),在卵泡发育的晚期中持续占据 ER,且可以直接或间接影响内源性激素平衡,干扰子宫内膜的正常发育和内膜与胚泡发育的同步性,影响内源性甾体激素对子宫内膜的生理调节作用,使子宫内膜不同于自然周期,从而影响胚泡的着床和胚胎发育,导致临床妊娠率较低^[7]。并且 CC 存在着弱的抗雌激素作用,存在排卵率高而受孕率低的缺点。故临床上经常通过补充外源性雌激素来纠正 CC 抗雌激素作用。相关研究认为^[8],多囊卵巢综合征高流产率及不孕的主要原因是子宫内膜容受性降低。子宫内膜只在月经周期中特定而短暂的时期具备接受胚胎植入的能力,这个时期叫“着床窗口期”,代表子宫内膜接受胚胎着床的能力,是妊娠的关键因素。月经周期中子宫内膜厚度可反映内膜功能状态,适当厚度的内膜易于胚胎着床。在体外受精联合胚胎移植技术方面研究中表明^[9],当内膜厚度<6mm 时,胚泡种植发生率几乎为 0;当内膜厚度>14mm 时,对妊娠率有明显影响。故 PCOS 的不孕及低妊娠率与排卵障碍和子宫内膜容受不良密切相关。

PCOS 在中医学中属月经失调、不孕症范畴。笔者根据“肾主生殖”、“经水出诸肾”理论,认为肾虚是本病的根本病机。肾虚无力推动气血运行,导致血行不畅致血瘀,与 PCOS 卵泡不能发育成熟和卵泡壁的过度增生不能破裂导致卵泡闭锁的病理相符。故认为 PCOS 的根本病机为肾虚血瘀,本研究在结合西医促排卵基础上,发挥中医优势,加用益肾活血中药,使得治疗组排卵率及妊娠率明显高于对照组,差异具有统计学意义。在提高 PCOS 排卵率的同时,能增加排卵期及黄体中期即(着床窗口期)子宫内膜的厚度,并使 A 型子宫内膜发生率增加,使子宫内膜变得更具有容受性,利于胚胎着床,从而提高妊娠率。

方中菟丝子、熟地、当归为君药,共奏补肾填精、养血活血之效,补活结合,相得益彰,直击病机;臣以金樱子、女贞子、枸杞子滋肾填精养血,促进内膜充养,子宫内膜形体生长;佐以鸡血藤、茺蔚子、丹参助当归养血活血,改善盆腔微循环;益智仁、甘草补脾益气、养后天之脾以补先天肾之不足,且调和诸药,并防活血化瘀之药散血之虑,一补一行,标本皆治,共奏精

血生、气血畅而行摄精纳物之效。现代药理研究认为^[10]补肾药能提高垂体下丘脑的反应,改善内分泌调节功能,改善低雌激素环境,促卵泡发育成熟。活血化瘀药有改善盆腔血液流变学和微循环的作用,能使卵巢和子宫的供血加强,内环境得到改善,从而使卵泡正常发育,E2(雌二醇)水平得到改善。

本研究发现治疗组的排卵率及妊娠率、HCG 日和黄体中期子宫内膜厚度及 A 型内膜较单纯对照组明显增加,说明中西药结合组既提高排卵率,又可改善子宫内膜容受性,并减少药物的不良反应,从而提高妊娠率。

总之,中西医结合治疗 PCOS,既发挥了西药诱导排卵的优越性,又借助中药为卵泡的发育提供良好的条件,促进子宫内膜的生长发育的同步化,为卵泡的发育和胚胎的发育提供良好的内分泌环境条件,并可提高妊娠率。发挥中西医专长,相得益彰,从而收到满意的临床疗效。

参考文献

- [1] Mohsen I A, Elkattan E, Nabil H, et al. Effect of metformin treatment on endometrial vascular indices in anovulatory obese/overweight women with polycystic ovarian syndrome using three-dimensional power doppler ultrasonography[J]. J Clin Ultrasound, 2013, 41(5): 275-282.
- [2] Gonzalez D, Thackeray H, Lewis P D, et al. Loss of WT1 expression in the endometrium of infertile PCOS patients: a hyperandrogenic effect? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 957-966.
- [3] Gorry A, White D M, Franks S. Infertility in polycystic ovary syndrome: focus on low-dose gonadotropin treatment[J]. Endocrine, 2006, 30(1): 27-33.
- [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] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则第 1 辑[S]. 1993: 241-276.
- [7] 王梅, 唐荣, 梁志敏. 多囊卵巢综合征促排卵治疗临床研究[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(7): 781-783.
- [8] 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, (30): 4431-4433.
- [9] 廖国芳, 李雅琪, 杨军. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并高胰岛素血症原发不孕 35 例临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(4A): 34-35.
- [10] 刘涓. 补肾活血助孕汤对卵泡发育及子宫内膜的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(10): 14-16.