

中药改善促排卵治疗结局的临床观察

胡晓燕, 王新茹

(河北张家口市宣钢医院妇产科, 河北张家口 075100)

摘要: **目的** 观察传统中药在改善克罗米芬促排卵治疗不孕症过程中的疗效。**方法** 将排卵障碍性不孕的患者 216 例随机分为观察组 111 例(以中药为主联合克罗米芬), 对照组 105 例(单纯运用克罗米芬)。通过观察 2 组患者卵泡的发育和排出情况, 子宫内膜的厚度、分型, 有效妊娠率、不良妊娠率、LUFs 发生率等方面, 对比 2 种治疗方案的最终疗效。**结果** ①观察组妊娠率为 45.9%, 对照组妊娠率为 33.3%, 2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。②观察组生化妊娠率 2.70%, 对照组 7.62%; 自然流产率观察组 7.21%, 对照组 13.33%; 稽留流产率观察组 6.31%, 对照组 18.10%, 2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。③观察组在注射 HCG 当天测得子宫内膜厚度平均为 1.19 ± 0.20 cm; A 型内膜占 36.94%; 对照组则为 0.82 ± 0.19 cm, A 型内膜占 23.81%, 2 组在内膜厚度上存在统计学意义($P < 0.01$), 在 A 型内膜所占比例上 2 组也存在统计学意义($P < 0.05$)。④在注射 HCG 日时卵泡的发育状况观察组 1.72 ± 0.22 cm, 对照组 1.76 ± 0.19 cm, 2 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。⑤治疗组 LUFs 的发生率 5.41%, 对照组 LUFs 的发生率 7.62%, 2 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 经典中药方剂在整体调节排卵障碍性不孕的内分泌状态方面与西药 CC 的结合, 既发挥了西药高效促排卵作用, 同时显著提高了不孕患者的妊娠率、促排卵率, 对子宫内膜有明显改善作用, 是一种值得进一步研究和肯定的综合治疗方法。

关键词: 排卵障碍性不孕; 经典中药方剂; 克罗米芬; 促排卵治疗

中图分类号: R271.14

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2014)04-0068-03

不孕症是由许多疾病或多种因素造成的生殖障碍。其中, 内分泌原因和卵巢本身疾病引起的排卵障碍性不孕约占整个不孕症的 25%~35%^[1]。克罗米芬(英文简称 CC)以其高效、经济、副作用小等优点成为治疗排卵障碍性不孕的一线用药^[2]。然而, CC 的高排卵率和低妊娠率的矛盾一直存在。本文旨在通过在 CC 促排卵过程中加用传统中药, 了解中药在改善 CC 促排卵治疗结局中所主导的积极作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

将本院 2010-2013 年收治的 216 例排卵障碍性不孕患者分观察组 111 和对照组 105 例。其中, 持续不排卵的患者治疗组 36 例, 对照组 31 例; 不恰当排卵治疗组 28 例, 对照组 30 例; 多囊卵巢综合征(PCOS)的患者治疗组 41 例, 对照组 36 例; 高泌乳素血症(HPRL)治疗组 12 例, 对照组 23 例; 黄素化未破裂卵泡综合征(LUFs)治疗组 6 例, 对照组各 8 例。年龄分布最小 21 岁, 最大 42 岁, 病程最短

15 个月, 最长 11 年。两组间年龄、不孕年限、排卵障碍类型 3 方面经统计学处理差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准^[3]

①B 超连续监测两个月经周期无优势卵泡发育; ②B 超连续监测 2 个月经周期, 虽形成优势卵泡但在生长发育中萎缩、停育、退化或卵泡不破; ③BBT 连续监测 2 个月经周期为单相; ④围排卵期 2 个月经周期 $P < 5$ ng/mL 或 24h 孕二醇 < 2 mg, 2 项符合即可诊断。

1.3 排除病例标准^[1]

①先天性性腺发育不良; ②低促性腺激素性性腺发育不良; ③卵巢功能早衰; ④卵巢肿瘤或非生理性囊肿者; ⑤克罗米芬抵抗病史。

1.4 方法

治疗组: 克罗米芬月经周期第 5 天或撤药性出血第 5 天起口服 50mg, 每日 1 次, 连用 5d; 中药根据中医辨证标准采用经典方剂加减: 肾阳虚用右归

收稿日期: 2014-04-01

作者简介: 胡晓燕(1977-), 女, 河北张家口人, 主治医师, 主要从事生殖医学及高危产科的诊疗工作。

饮加減,腎陰虛用左歸飲加減,肝郁證用開郁種玉湯加減,痰濕證用啟宮丸加減,血瘀證用少腹逐瘀湯加減。分別於月經或撤藥性出血後第3天根據證型給予,每日1劑,分2次煎服,服至月經第14天止。即10d為1個療程。對照組:克羅米芬同治療組。2組於排卵前恰當日期(根據B超、尿LH峰等確定)肌注HCG 5000IU一次以確保卵泡順利排出,並指導患者適時同房。

1.5 統計學處理

資料作研究基線的一致性檢驗,以SPSS 10.0軟件進行 t 檢驗和 χ^2 檢驗。3.計量資料用 t 檢驗,偏態分布時用 t' 檢驗,兩樣本均數的比較 t' 檢驗。

2 結果

2.1 2組妊娠率比較(表1)

表1 2組妊娠率的比較(χ^2)

組別	例數	妊娠例數	妊娠率/%	P
觀察組	111	51	45.9	<0.05
對照組	105	35	33.3	

注:2組妊娠例數用 χ^2 檢驗, $P<0.05$,2組有統計學意義。

2.2 2組促排卵不良妊娠率分析(表2)

表2 2組促排卵不良妊娠率分析(χ^2)

不良妊娠率類別	觀察組	對照組	P
生化妊娠例數	3(2.70%)	8(7.62%)	<0.05
早期自然流產例數	8(7.21%)	14(13.33%)	<0.05
稽留流產例數	7(6.31%)	19(18.10%)	<0.05

注:2組不良妊娠例數用配對 χ^2 檢驗, $P<0.05$,有統計學意義。

2.3 注射HCG日內膜厚度比較(表3)

表3 2組注射HCG日內膜厚度比較($\bar{x}\pm s$)

組別	例數	內膜厚度/cm	P
觀察組	111	1.19 $\pm$ 0.20	<0.01
對照組	105	0.82 $\pm$ 0.19	

注:2組注射HCG日內膜厚度比較用 t 檢驗, $P<0.01$,2組有顯著差異。

2.4 注射HCG日內膜分型比較(表4)

表4 2組注射HCG日內膜分型比較(χ^2)

內膜類型	觀察組	對照組	P
A型內膜	41(36.94%)	25(23.81%)	<0.05
B型內膜	37(33.33%)	42(40.00%)	>0.05
C型內膜	33(29.73%)	38(36.19%)	>0.05

注:2組注射HCG日內膜分型比較用 χ^2 檢驗,2組在A型內膜 $P<0.05$,有統計學意義。

2.5 注射HCG日優勢卵泡平均大小比較(表5)

表5 2組注射HCG日優勢卵泡平均大小比較($\bar{x}\pm s$)

組別	例數	優勢卵泡平均大小/cm	P
觀察組	111	1.72 $\pm$ 0.20	>0.05
對照組	105	1.76 $\pm$ 0.19	

注:2組注射HCG日優勢卵泡平均大小用 t 檢驗, $P>0.05$,2組差異無統計學意義。

2.6 LUFS發生率的比較(表6)

表6 2組LUFS發生率的比較(χ^2)

組別	例數	LUFS例數	發生率/%	P
觀察組	111	6	5.41	>0.05
對照組	105	8	7.62	

注:2組LUFS發生率的比較用 χ^2 檢驗, $P>0.05$,2組無統計學意義。

3 討論

不孕症是一種特殊的生殖健康缺陷,我國初步統計發病率為10%左右。由於人們生活節奏加快、環境污染、生育觀念轉變、飲食結構改變等引起的生育能力下降的問題也日漸突出。

排卵障礙性不孕約占整個不孕症的25%~35%^[1]。CC以其高效、經濟、副作用小等優點成為治療排卵障礙性不孕的一線用藥。

CC作用機理是競爭性與下丘腦GnRH神經元(正中隆突和視前區)內雌激素受體結合,抑制內源性雌激素對性中樞的負反饋作用,增加GnRH脈沖釋放頻率和振幅,從而增加促性腺激素(FSH和LH)脈沖釋放頻率和振幅,誘發LH高峰,促進排卵。CC促排卵平均排卵率為73.91%,平均妊娠率為34.84%^[4]。高排卵率和低妊娠率是影響CC臨床療效的突出矛盾。

基於CC促排卵過程中的相關副作用,在研究中靈活運用傳統方劑,取得了可喜成效。右歸飲和左歸飲是張仲景的名方,兩方立足於補益真陰真陽,是歷代治療以腎虛為主相關症型的良方和基礎方。《難經》謂:“左腎屬水,右腎屬火。”景岳取滋腎水之意將補腎陰之良方定名為左歸飲,壯腎陽之方劑定名為右歸飲。兩方選藥基礎方相同,均為熟地10g,山藥6g,山茱萸6g,枸杞6g,炙甘草6g。右歸飲則是在基礎方上另加杜仲6g,肉桂3~6g,制附子3~9g,補肝腎壯精骨的同时更專於溫補腎陽而去寒;

左归饮独加 1 味茯苓 6g,以利肾之水质,取“有形之水质不去,无形之水阴亦不生”之意。两方在实际用于治疗肾阴虚肾阳虚型排卵障碍性不孕时随症加减。

此外,临床实践中我们发现许多排卵障碍患者在肾虚主证的基础上会兼以肝郁、痰湿瘀阻和血瘀等实证,甚至会以上述证型为主证。故在配合 CC 进行不孕治疗时以开郁种玉汤(《傅青主女科》)加减治疗肾虚肝郁型不孕。用启宫丸(《医方集解》)加减治疗肾虚痰湿证不孕,用少腹逐瘀汤(《医林改错》)加减治疗肾虚血瘀证也取得了满意的疗效。这也符合中医久病易虚,虚久易实的观点。总体来说,排卵障碍性不孕患者以本虚标实的复合证型更常见。

3.1 中药联合 CC 对妊娠率和排卵率的影响

对排卵障碍性不孕治疗的最终目的是使患者获得妊娠。本研究结果表明,中药联合 CC 组妊娠率较单一运用 CC 组明显提高($P<0.05$)。说明中药在整体改善患者自觉症状的同时,很可能从多方面对 CC 的内环境加以调整和改善,宏观纠正了生育力低下的机体状态。

3.2 中药联合 CC 对不良妊娠率的影响

各种促排卵药物在治疗排卵障碍性不孕过程中均有不同程度的流产率。这可能是由于用药所对应的群体本身就存在着功能性或器质性生殖缺陷,又可能是促排卵过程中影响了以黄体功能为主的相应内分泌功能所致,或者是抗雌激素作用导致黄体功能不全,致使孕卵发育、着床困难,亦有可能是 CC 对 E2 和 P 出现波峰的干扰导致整体内环境不利于孕卵生存^[5]。从生化妊娠率方面来看,观察组明显低于对照组,且自然流产率及稽留流产率在观察组中也显著下降。说明中药联合 CC 可明显降低不良妊娠的发生率。这同样从另一方面说明中西医结合治疗排卵障碍性不孕优于单纯运用 CC。

3.3 中药联合 CC 对子宫内膜的影响

正常情况下,随着窦状卵泡的募集、选择和优势化,体内雌激素水平逐渐升高。内膜的厚度也日趋增厚,当卵泡成熟时一般会达到(1.256±2.88)cm^[6]。对于排卵障碍的患者,在运用 CC 治疗后不同程度的出现内膜发育滞后。对照组内膜从月经第 10 天开始隔日监测至注射 HCG 日,卵泡成熟时内膜的平均厚度是(0.82±0.19)cm,明显低于正常情况。而观察组在通过中西药综合治疗后监测到内膜的平均厚度是(1.19±0.20)cm,虽然这一结果仍较正常

状态下内膜的发育状况稍差,但 2 组比较却存在着显著的统计学差异($P<0.01$),提示观察组可改善 CC 促排卵过程中内膜发育滞后的副作用。同时,内膜分型观察组 A 型的患者数占总人数的比例是 36.94%,而对照组为 23.81%,2 组亦存在统计学差异,这一可喜发现提示中医药确可促进子宫内膜的生长发育和同步化^[7],在促进子宫内膜受体的表达的同时,也可以使理想的内膜类型(A 型)增多。

3.4 中药联合 CC 对优势卵泡大小的影响

促卵泡的发育是治疗排卵障碍性不孕的前提和关键。我们运用阴道 B 超在注射 HCG 日当天记录优势卵泡的最大平均垂直直径发现:观察组为(1.72±0.22)cm,对照组为(1.76±0.19)cm,2 组差异无统计学意义($P>0.05$)。表明中西医结合促排卵,在改善 CC 副作用的同时并不影响 CC 显著促排卵的优势。

3.5 中药联合 CC 治疗排卵障碍性不孕过程中产生 LUFS 的分析

未破裂卵泡黄素化综合征又称卵泡黄素化未破裂综合征(LUFS),传统的促排卵药 CC 是诱发 LUFS 的原因之一,其发病机制可能是 CC 诱导 LH 峰分泌不足所致。发现对照组的 LUFS 的发生率为 5.41%。治疗组在运用中医药进行调节后,其发生率为 7.62%,2 组差异无统计学上意义($P>0.05$)。有关中药是否可以改善 LUFS 的最终疗效,还需要大样本的深入研究。

参考文献:

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:369.
- [2] 余韬,王抒雁,金凤丽. 子宫内膜异位症性不孕症的中西医结合治疗现状[J]. 云南中医学院学报,2013,36(2):95-97.
- [3] 金志春. 实用不孕不育诊断与治疗技术[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,2009:196.
- [4] 美·锡达斯著,乔杰(主译)不孕证—妇产科医师的实践之路[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:180.
- [5] LesseyBA. The use of integrins for the assessment of uterine receptivity (editorialcomment) [J]. Fertil Steril,2008,61(5):812.
- [6] 陈秋梅,张树成,贺斌,等. 调经孕育方药对排卵障碍性不孕者子宫内膜感受态的影响—组织形态学分析[J]. 中医药学刊,2004,22(3):466.
- [7] 高霞,岳艳,马亚琳,等. 子宫性纵膈性不孕症中西医结合治疗 123 例临床分析[J]. 云南中医学院学报,2012,35(1):46-47.

(编辑:徐建平)