补肾化痰活血法联合枸橼酸氯米芬治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕的临床疗效研究Δ

刘继娟*,赵新然#,曾　倩,赵　娜(河北省沧州中西医结合医院东院区妇科,河北 沧州　061000)

中图分类号　R932　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2022)08-0973-04
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.017

摘　要　目的:探讨补肾化痰活血法联合枸橼酸氯米芬治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征(PCOS)排卵障碍性不孕的临床疗效。方法:将2019年6月至2020年6月该院收治的84例肾虚血瘀型PCOS排卵障碍性不孕患者按照随机数字表法分为A组(42例)和B组(42例),A组患者采用枸橼酸氯米芬治疗,B组患者采用补肾化痰活血法联合枸橼酸氯米芬治疗。观察两组患者治疗前后甲状腺激素水平、子宫内膜容受性及卵巢排卵情况的变化,同时评价两组患者的用药疗效及安全性。结果:治疗后,B组患者血清三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素水平明显高于A组,血清促甲状腺激素水平明显低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,B组患者平均卵巢体积明显小于A组,子宫动脉阻力指数明显低于A组,子宫内膜厚度、子宫动脉搏动指数明显高于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,B组患者卵泡数目明显少于A组,主卵泡直径明显长于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$);B组患者的总有效率(90.48%,38/42)明显高于A组(73.81%,31/42),差异有统计学意义($P<0.05$)。用药期间,A组患者不良反应总发生率为9.52%(4/42),B组患者为11.90%(5/42),组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:补肾化痰活血法联合枸橼酸氯米芬治疗PCOS排卵障碍性不孕的效果良好,能促进排卵,有效调节患者甲状腺激素水平,改善子宫内膜容受性,提高着床率。

关键词　补肾化痰活血法;枸橼酸氯米芬;肾虚血瘀型;多囊卵巢综合征;排卵障碍性不孕

Clinical Efficacy of Tonifying Kidney, Resolving Phlegm and Promoting Blood Circulation Combined with Clomifene Citrate in the Treatment of Ovulatory Dysfunction Infertility of Polycystic Ovary Syndrome with Kidney Deficiency and Blood Stasis Δ

LIU Jijuan, ZHAO Xinran, ZENG Qian, ZHAO Na (Dept. of Gynecology, East Branch, Hebei Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei Cangzhou 061000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To probe into the clinical efficacy of tonifying kidney, resolving phlegm and promoting blood circulation combined with clomifene citrate in the treatment of ovulatory dysfunction infertility of polycystic ovary syndrome (PCOS) with kidney deficiency and blood stasis. METHODS: From Jun. 2019 to Jun. 2020, 84 patients with ovulatory dysfunction infertility of PCOS with kidney deficiency and blood stasis admitted into the hospital were divided into the group A ($n=42$) and the group B ($n=42$) according to the random number table method. The group A was treated with clomifene citrate, while the group B received tonifying kidney, resolving phlegm and promoting blood circulation combined with clomifene citrate. Changes of thyroid hormone level, endometrial receptivity and ovarian ovulation before and after treatment in two groups were observed, and the efficacy and safety of medication in two groups were evaluated. RESULTS: After treatment, the serum levels of triiodothyronine and thyroxine in group B were significantly higher than those in group A, and the serum level of thyroid-stimulating hormone was significantly lower than that in group A, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the average ovarian volume in group B was significantly smaller than that in group A, the uterine artery resistance index in group B was significantly lower than that in group A, and the endometrial thickness and uterine artery pulse index were significantly higher than those in group A, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the number of follicles in group B were significantly lower than those in group A, and the diameter of main follicles was significantly longer than that in group A, with statistically significant difference ($P<0.05$). The total effective rate of group B (90.48%,38/42) was significantly higher than that of group A (73.81%,31/42), the difference was statistically significant ($P<0.05$). During the medication period, the total incidence of adverse reactions in group A was 9.52% (4/42) and that in group B was 11.90% (5/42), there was no significant difference between two groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of tonifying kidney, resolving phlegm and promoting blood circulation combined with clomifene citrate in the treatment of ovulatory dysfunction infertility of PCOS with kidney deficiency and blood stasis is significant, which can promote ovulation,

Δ 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(No.2020499)
* 主治医师。研究方向:妇产科临床。E-mail:903175239@qq.com
# 通信作者:副主任医师。研究方向:妇产科。E-mail:danglritwzw51657@163.com

effectively regulate thyroid hormone level, improve endometrial receptivity and increase implantation rate.
KEYWORDS Tonifying kidney, resolving phlegm and promoting blood circulation; Clomifene citrate; Kidney deficiency and blood stasis; Polycystic ovary syndrome; Ovulatory disorder infertility

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)属于内分泌代谢失调性疾病,常见于育龄妇女。PCOS 以稀发排卵或无排卵、卵巢多囊样改变和高雄激素血症等为主要临床表现,但该病发病机制尚未有明确定论。相关数据调查显示,约 90%的排卵障碍性不孕与 PCOS 有关[1]。目前,现代医学通常采用辅助生殖技术、手术和药物促排等方案治疗 PCOS 排卵障碍性不孕,但手术治疗会严重损害患者的身体健康,且经济压力大。西药治疗可能存在高排卵率、低妊娠率以及并发卵巢过度刺激综合征和多胎妊娠概率增高等不良反应[2]。近年来,中医药治疗 PCOS 排卵障碍性不孕的优势凸显,中医学认为 PCOS 排卵障碍性不孕的根本病机为肾虚血瘀,治疗应注重补肾活血[3]。鉴于此,本研究采用补肾化痰活血法联合枸橼酸氯米芬治疗肾虚血瘀型 PCOS 排卵障碍性不孕,旨在探讨其疗效。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月在我院进行治疗的 PCOS 排卵障碍性不孕患者 84 例。纳入标准:符合《实用妇产科学》(第 4 版)[4]中 PCOS 的西医诊断标准;符合《中医妇科学》[5]中关于肾虚血瘀的辨证分型;年龄 24~36 岁;已婚女性,性生活正常,配偶生殖功能正常;签署知情同意书。排除标准:近期接受促性腺激素释放激素拮抗剂或其他激素治疗者;不孕原因为配偶生殖功能异常者;其他原因如卵巢功能衰退引起的卵泡发育不良者;甲状腺功能异常者;合并精神疾病者。根据随机数字表法将患者分为 A 组(42 例)和 B 组(42 例)。A 组患者年龄 24~35 岁,平均(30.22±4.36)岁;不孕时间 2~5 年,平均(3.74±0.40)年。B 组患者年龄 25~36 岁,平均(30.41±4.42)岁;不孕时间 2~6 年,平均(3.68±0.37)年。两组患者年龄及不孕时间等一般资料具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准(批号:2021-KY-001.1)。

1.2 方法

(1)A 组患者采用枸橼酸氯米芬治疗:月经正常者在月经周期第 5 日口服枸橼酸氯米芬胶囊(规格:50 mg),月经周期不规律和闭经者在黄体酮撤退性出血的第 5 日口服枸橼酸氯米芬胶囊(规格同上),1 次 50 mg,1 日 1 次,持续用药 5 d 后停药,1 个疗程为 3 个月经周期,共治疗 2 个疗程。(2)B 组患者在 A 组基础上联合应用补肾化痰活血法治疗,药方组成为桃仁、香附各 10 g,陈皮、山药各 12 g,山慈菇、皂角刺各 15 g,补骨脂、淫羊藿各 20 g,熟地黄 30 g;将上述药材加水煎煮至沸腾,去渣取汁,1 日 1 剂,1 日分 3 次服用,月经期停药,连续治疗 6 个月经周期。

1.3 观察指标

(1)治疗前后采集两组患者空腹静脉血 5 mL,离心后取上清液冷冻保存,采用放射免疫法检测血清甲状腺激素水平,包括促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)和甲状腺素(T_4)。(2)观察两组治疗前后平均卵巢体积及子宫内膜容受性,采用经阴道彩超测定,包括平均卵巢体积、子宫动脉阻力指数、子宫动脉搏动指数和子宫内膜厚度,分别于治疗前后的排卵后 7~8 d 各检查 1 次。(3)观察两组治疗前后卵巢排卵情况的变化,经阴道彩超检查,测定卵巢的主卵泡直径、卵泡数目。(4)评价两组患者治疗期间的用药安全性,包括头痛、皮疹和便秘等不良反应发生率。

1.4 疗效评定标准

治疗效果评定标准参照《中华妇产科学:上册》(第 3 版)[6],分为 4 级:痊愈,经相关治疗后,患者临床症状消失,在超声检查中发现优势卵泡排出,并妊娠;显效,经相关治疗后,患者相关伴随症状消失,在超声检查中发现卵泡直径为 18~20 mm,子宫内膜厚度约 8 mm,分期为 A/B 期,但未妊娠;有效,经相关治疗后,患者伴随症状部分消失,在超声检查中发现卵泡直径<18 mm,子宫内膜厚度为 6~8 mm,分期为 B/C 期;无效,经相关治疗后,患者伴随症状无明显改善,在超声检查中未发现卵泡生长,子宫内膜无任何改变。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.5 统计学方法

采用统计学软件 SPSS.18 对相关数据进行处理,计数资料采用率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清甲状腺激素水平比较

与治疗前比较,两组患者治疗后的血清 T_3、T_4 水平明显升高,血清 TSH 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);B 组患者治疗后的血清 T_3、T_4 水平明显高于 A 组,血清 TSH 水平明显低于 A 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后平均卵巢体积及子宫内膜受容性指标水平比较

与治疗前比较,两组患者治疗后的平均卵巢体积明显缩小,子宫动脉阻力指数明显降低,子宫内膜厚度、子宫动脉搏动指数明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);B 组患者治疗后的平均卵巢体积明显小于 A 组,子宫动脉阻力指数明显低于 A 组,子宫内膜厚度、子宫动脉搏动指数明显高于 A 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后卵巢排卵情况比较

与治疗前比较,两组患者治疗后的卵泡数目明显减少,主卵泡直径明显增加,差异均有统计学意义($P<0.05$);B 组患者治疗后的卵泡数目明显少于 A 组,主卵泡直径明显长于 A 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者临床疗效比较

B 组患者的总有效率(90.48%)明显高于 A 组(73.81%),差异有统计学意义($\chi^2=3.977$,$P=0.046$),见表 4。

2.5 两组患者用药安全性比较

用药期间,A 组患者发生头痛 1 例、皮疹 1 例和便秘 2 例,

表 1　两组患者治疗前后血清甲状腺激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Comparison of serum levels of thyroid hormone between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	T_3/(nmol/L)	T_4/(nmol/L)	FT_3/(pmol/L)	FT_4/(pmol/L)	TSH/(mIU/L)
A 组(n=42)	治疗前	1.95±0.38	105.63±9.24	5.42±0.86	17.22±2.87	2.95±0.89
	治疗后	2.06±0.43[a]	110.48±10.29[a]	5.27±0.81	17.31±2.63	2.63±0.59[a]
B 组(n=42)	治疗前	1.97±0.42	106.04±9.20	5.38±0.84	17.17±2.84	2.91±0.84
	治疗后	2.35±0.38[ab]	119.46±12.13[ab]	5.03±0.79	17.42±2.58	2.08±0.63[ab]

注与治疗前比较,[a]P<0.05;与 A 组比较,[b]P<0.05

Note:*vs.* before treatment, [a]P<0.05; *vs.* the group A, [b]P<0.05

表 2　两组患者治疗前后平均卵巢体积及子宫内膜受容性指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Comparison of average ovarian volume and endometrial capacity between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	平均卵巢体积/m^2	子宫内膜厚度/mm	子宫动脉搏动指数	子宫动脉阻力指数
A 组(n=42)	治疗前	11.83±2.45	6.78±1.32	2.15±0.76	0.84±0.12
	治疗后	9.84±1.86[a]	8.18±1.24[a]	2.68±0.19[ab]	0.68±0.09[a]
B 组(n=42)	治疗前	11.79±2.42	6.75±1.29	2.14±0.75	0.81±0.10
	治疗后	8.24±1.54[ab]	9.67±1.35[ab]	3.08±0.21[a]	0.32±0.11[ab]

注:与治疗前比较,[a]P<0.05;与 A 组比较,[b]P<0.05

Note:*vs.* before treatment, [a]P<0.05; *vs.* the group A, [b]P<0.05

表 3　两组患者治疗前后卵巢排卵情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Comparison of ovarian ovulation between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	卵泡数目/个	主卵泡直径/mm
A 组(n=42)	治疗前	16.62±2.35	11.65±1.74
	治疗后	12.34±1.82[a]	18.93±2.82[a]
B 组(n=42)	治疗前	16.72±2.45	11.63±1.74
	治疗后	9.17±1.06[ab]	24.49±3.32[ab]

注与治疗前比较,[a]P<0.05;与 A 组比较,[b]P<0.05

Note:*vs.* before treatment, [a]P<0.05; *vs.* the group A, [b]P<0.05

表 4　两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 4　Comparison of clinical efficacy between two groups[cases(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
A 组(n=42)	3(7.14)	13(30.95)	15(35.71)	11(26.19)	31(73.81)
B 组(n=42)	10(23.81)	18(42.86)	10(23.81)	4(9.52)	38(90.48)

不良反应总发生率为 9.52%;B 组患者发生头痛 2 例、皮疹 2 例和便秘 1 例,不良反应总发生率为 11.90%;两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(χ^2=0.124,P>0.05)。

3　讨论

PCOS 为育龄妇女常见的内分泌疾病,与慢性无排卵和雄激素过多有关,约 1/3 的 PCOS 患者有不孕的问题[7]。PCOS 排卵障碍性不孕的发病是多因素的,其发病机制尚不清楚。既往研究发现,下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能异常、高胰岛素血症和选择性胰岛素抵抗、肾上腺内分泌功能异常、遗传及免疫等因素与 PCOS 排卵障碍性不孕存在密切联系[8-10]。使用促排卵药物是治疗 PCOS 排卵障碍性不孕的常用方法,其中枸橼酸氯米芬对于雌激素有弱的激动与强的拮抗双重作用,其促排卵的作用机制有两个方面,一方面是竞争雌激素受体,使雌激素受体对下丘脑的负反馈减弱,从而释放激素,促进促黄体生成激素、促卵泡成熟激素分泌,提高卵巢活性,从而启动卵泡生长和发育[11];另一方面,垂体和卵巢受到弱雌激素的活性作用,其反应性和敏感性明显升高,从而促进性激素合成与分泌,产生雌二醇正反馈效应[12]。一般患者体内的雌激素达到一定水平,性腺轴的正反馈功能达到一定程度,才适合服用枸橼酸氯米芬,但该药存在高排卵率、高流产率及低妊娠率的特点。相关研究结果指出,枸橼酸氯米芬促排卵率高达 80%,但有 10%~33.3%的患者自然流产,妊娠率<40%[13]。因此,寻找安全有效的治疗方法对提高 PCOS 排卵障碍性不孕患者妊娠率具有重大意义。

中医学认为,PCOS 排卵障碍性不孕属于“不孕”和“月经失调”等范畴。《素问·六节藏象论》中记载,“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也”。可见肾精亏耗,精血不旺,脏腑功能失调,气化不利,水湿内停而成痰湿,壅阻胞宫,引起不孕。故多数中医学者认为,PCOS 排卵障碍性不孕的根本病机为肾虚,而血瘀则贯穿疾病始终[14]。因此,笔者主张以补肾化痰活血法治疗肾虚血瘀型 PCOS 排卵障碍性不孕。补骨脂、熟地黄、山药和淫羊藿滋补肾经,功擅温肾暖宫、调经育子;桃仁、香附活血化瘀;陈皮、山慈菇和皂角刺祛痰化瘀;全方共奏补肾化痰活血之功[15]。本研究中,观察组患者的治疗效果及治疗前后卵巢排卵情况优于对照组,提示补肾化痰活血法联合枸橼酸氯米芬治疗 PCOS 排卵障碍性不孕效果良好,能促进排卵。究其原因,补肾化痰活血法所用补肾药含雌激素样作用,能双调节女性性腺轴;配伍活血药,能进一步加快卵巢局部血液循环,从而促使卵泡进入生长阶段,诱发排卵;佐以化痰药,能有效改善肥胖、多毛症状。

机体的生长、能量代谢离不开甲状腺激素,且甲状腺激素能影响血清性腺激素、生长激素和 TSH 等激素分泌;此外,甲状腺激素参与下丘脑-垂体等相关激素分泌轴的调控,以及体内激素代谢和调节[16]。相关文献报道,育龄女性的受孕成功率及妊娠率受体内 T_3 和 T_4 水平的影响,育龄女性的 T_3 和 T_4 水平升高>25%时,其受孕成功率可降低 15%,且>30%的患者在妊娠 12 周前流产[17]。卵泡发育过程中,甲状腺激素会抑制促卵泡素分泌及黄体生成素高峰形成作用,从而抑制卵泡发育,引发排卵障碍[18-19]。本研究观察了两组患者治疗前后甲状腺激素水平的变化,发现治疗后 B 组患者血清 T_3、T_4 水平明显高于 A 组,血清 TSH 水平明显低于 A 组,差异均有统计学意义(P<0.05),提示补肾化痰活血法联合枸橼酸氯米芬能有效调节 PCOS 排卵障碍性不孕患者的甲状腺激素水平。

子宫内膜容受性被认为是影响 PCOS 排卵障碍性不孕的重要因素之一,其指子宫内膜允许胚泡着床的能力。相关研究报道,子宫内膜动脉血流参数可作为子宫血流供给及子宫内膜容受性的重点评估指标,有助于判断卵子是否具有更高的受精、卵裂及种植的潜能[20]。中医学注重整体观念,辨证论治,给予肾虚血瘀型 PCOS 排卵障碍性不孕患者补肾化痰活血法

(下转第 979 页)