

联合运用中医药外洗内服,能够显著提高治疗的临床疗效,有助于肝功能的恢复,并可改善胎儿预后,值得临床推广运用。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第 1 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(5): 391-395.
- [2] 周素芬, 黄爱武. 妊娠期肝内胆汁淤积症血清胆汁酸水平对孕妇及胎儿的影响[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(13): 1947-1948.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 472-493.
- [4] Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results[J]. Hepatology, 1991, 13(6): 1084-1089.
- [5] 姜宏伟, 叶虹. 清热利气清淤方治疗急性肝内胆汁淤积症临床观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(5): 843-844.
- [6] 杨娟. 自拟利胆方辅助治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效研究[J]. 安徽医药, 2013, 17(12): 2137-2139.
- [7] 袁海英, 王建霞, 姜静霞, 等. 中医药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效观察[J]. 山东医药, 2012, 52(39): 75-76.

(责任编辑: 冯天保)

## 补肾疏肝促黄体汤治疗肝郁肾虚型黄体功能不全性不孕症临床研究

钟佩灼, 王静洲

杭州市拱墅区米市巷街道社区卫生服务中心, 浙江 杭州 310005

[摘要] 目的: 观察补肾疏肝促黄体汤治疗肝郁肾虚型黄体功能不全性不孕症患者的临床疗效。方法: 将 101 例肝郁肾虚型黄体功能不全性不孕症患者以随机数字表法分为对照组 50 例和观察组 51 例, 对照组给予枸橼酸氯米芬片联合地屈孕酮片口服治疗, 观察组予补肾疏肝促黄体汤治疗。2 组疗程均为 3 个月经周期。治疗前后测定 2 组患者的基础体温、着床面积指数 (PNI) 及高温相评分 (HPS), 检测血清激素相关指标, 以评估 2 组的临床疗效及用药对激素水平的影响。结果: 观察组痊愈率达 43.14%, 总有效率为 82.35%, 明显高于对照组的 18.00% 和 62.00%, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。疗程结束后, 2 组 PNI 和 HPS 均较治疗前上调, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 其中观察组上调更加明显, 和对照组相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 2 组中医证候积分均较治疗前下降 ( $P < 0.01$ ), 其中观察组下降明显, 和对照组相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。经治疗, 2 组血清雌二醇 (E<sub>2</sub>)、孕酮 (P) 水平均较治疗前提高, 催乳素 (PRL) 水平下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 与对照组相比, 观察组变化更加明显, 相关指标值均优于对照组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论: 补肾养血促黄体汤能够改善肝郁肾虚型黄体功能不全性不孕症患者的临床症状和黄体功能, 改善 HPS、PNI 和激素水平。

[关键词] 黄体功能不全; 不孕症; 肝郁肾虚型; 补肾疏肝促黄体汤

[中图分类号] R711.6 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415(2015)12-0153-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.12.068

黄体功能不全系指排卵后卵泡形成的黄体发育和功能不全, 孕激素分泌不足, 子宫内膜分泌不良伴有月经失调的综合征, 其临床特点是不孕和反复早期流产<sup>[1]</sup>, 故黄体功能不全性不孕是指排卵后卵泡形成的黄体发育及功能不全, 孕酮的合成

分泌不足, 或者子宫内膜对孕酮反应不良, 造成子宫内膜分泌反应落后而引起不孕<sup>[2]</sup>。对于本病, 西医治疗主要以激素为主, 诱导排卵和刺激黄体功能, 但激素副作用较大, 有一定的局限性, 因而探讨中医治疗方法具有重要临床意义。本研究根

[收稿日期] 2015-07-12

[作者简介] 钟佩灼 (1974-), 女, 副主任中医师, 研究方向: 中医妇科。

据“肾主生殖，肝为女子之先天”的中医学理论，对肾虚肝郁型黄体功能不全性不孕症采用自拟经验方补肾疏肝促黄体汤治疗，疗效明显，现报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选取本院 2011 年 12 月—2014 年 6 月收治的 101 例黄体功能不全性不孕症患者，按照随机数字表法分为观察组 51 例和对照组 50 例。观察组年龄 23~39 岁，平均(29.03±4.63)岁；不孕症病程 2~8 年，平均(3.41±1.20)年；月经周期 21~30 天，平均(26.31±3.02)天。对照组年龄 22~40 岁，平均(28.67±5.31)岁；不孕症病程 2~7 年，平均(3.56±1.12)年；月经周期 22~32 天，平均(27.45±3.74)天。2 组年龄、病程、病情等一般资料比较，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性。

1.2 诊断标准 黄体功能不全的诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[1]</sup>中的相关标准制定，具备以下 2 项即可诊断：患者的基础体温呈双相，后期基础体温上升少于 12 天或不典型；排卵后 6 天，检测尿孕二醇量  $< 5 \text{ mg}/24 \text{ h}$  或者检测血清孕酮量 2 次均  $< 10 \text{ ng/mL}$ ；月经前期子宫内膜的变化呈分泌期变化，但其同正常月经周期的反应时间相比相差 2 天以上；于黄体期行 B 超检查可见黄体表现。

不孕症诊断标准参照《妇产科学》<sup>[2]</sup>中的诊断标准：有正常的性生活，未采取任何避孕措施，而 1 年未妊娠者。

1.3 辨证标准 参照《中医妇科学》<sup>[3]</sup>中肝郁肾虚型不孕症的辨证标准：婚久不孕、性欲减退；月经延期、经量多少不一，经色紫红，或有血块，腰膝酸软，面、足虚浮，伴见耳鸣或耳聋，经前乳房胀痛、烦躁易怒，脱发或齿摇，便溏而尿清长。舌质淡暗或淡红、舌边有瘀斑，苔薄白，脉弦细。

1.4 纳入标准 符合以上诊断标准及辨证标准；签署知情同意书；年龄 21~40 岁的已婚妇女；疗程完整。

1.5 排除标准 辨证属于其他证型的不孕症；由其他原因导致的不孕症，如盆腔炎症、妇科肿瘤等；合并甲状腺、肾上腺功能异常等引起激素异常的疾病，或近 3 月使用过激素类药物、影响生殖内分泌药物者；配偶精液检查异常；过敏体质患者；合并肝、肾和造血系统等严重原发性疾病或精神疾病患者；临床资料不完整。

## 2 治疗方法

2.1 对照组 给予氯米芬联合地屈孕酮口服。月经第 5 天开始服用枸橼酸氯米芬片(高特制药有限公司)，每天 50 mg，连续服用 5 天；于 B 超监测排卵后加服地屈孕酮片(Abbott Biologicals B.V.)，每次 10 mg，每天 2 次，连续服用 14 天。1 个月经周期为 1 疗程，连续治疗 3 疗程。

2.2 观察组 予补肾疏肝促黄体汤口服，药物组成：菟丝子 30 g，茯苓、柴胡各 9 g，淫羊藿、熟地黄、丹参、桑寄生、女贞子、白芍、合欢皮、续断、紫石英各 15 g，当归 12 g，生甘草 6 g。每天 1 剂，由本中心制剂室将每剂药制成 2

袋(每袋 200 mL)浓缩剂，每天 2 袋，分早晚温服，于月经结束后开始服用，连服 21 天为 1 疗程。连续治疗 3 个月经周期。

若疗程期间停经，患者均予查血人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)确认是否妊娠，妊娠后停药。

## 3 观察项目与统计学方法

3.1 观察项目 测定基础体温：于每晨醒后(或睡足 6 h 后)，测量口温 3~5 min，并将测量值记于基础体温测定表；

测定着床面积指数(PNI)及高温相评分(HPS)：按照五十岚正雄<sup>[4]</sup>的方法计算，PNI 正常值范围为 32.9~91.5，PNI  $< 57$  可疑为黄体功能不全，HPS  $> 10$  分为正常，HPS  $< 5$  分提示黄体功能不全；治疗前后分别测定生殖内分泌激素水平，于月经周期第 2~3 天和基础体温上升第 7~8 天内上午 8~9 点空腹抽取肘静脉血，检测血清雌二醇( $E_2$ )、孕酮(P)、催乳素(PRL)水平；中医证候积分评定：根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[1]</sup>，于治疗前后观察症状体征变化并进行评分，每项症状按照严重程度评分，无 0 分，轻度 1 分，中度 2 分，重度 3 分。

3.2 统计学方法 所有临床资料采用 SPSS 16.0 统计分析软件进行处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示，采用  $t$  检验。计数资料以率(%)表示，采用  $\chi^2$  检验。

## 4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[1]拟定：痊愈：治疗期间妊娠者；

显效：基础体温、HPS 明显改善，血清 P 值达到正常水平，未妊娠，70%  $\leq$  中医证候积分降低  $< 95\%$ ；有效：基础体温、HPS 改善，血清 P 值升高，30%  $\leq$  中医证候积分降低  $< 70\%$ ；无效：HPS 评分或血清 P 值无明显改善，中医证候积分降低  $< 30\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组痊愈率达 43.14%，总有效率为 82.35%，明显高于对照组的 18.00% 和 62.00%，差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

| 组别  | n  | 例(%)                   |           |           |           | 总有效率(%)            |
|-----|----|------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|
|     |    | 痊愈                     | 显效        | 有效        | 无效        |                    |
| 对照组 | 50 | 9(18.00)               | 10(20.00) | 12(24.00) | 19(38.00) | 62.00              |
| 观察组 | 51 | 22(43.14) <sup>①</sup> | 14(27.45) | 6(11.76)  | 9(17.65)  | 82.35 <sup>①</sup> |

与对照组比较，<sup>①</sup> $P < 0.01$

4.3 2 组治疗前后 PNI、HPS 及中医证候积分比较 见表 2。治疗前，2 组 PNI、HPS 及中医证候积分比较，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。疗程结束后，2 组 PNI 和 HPS 均较治疗前上调，差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )，其中观察组上调更加明显，和对照组相比，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )；2 组中医证候积分均较治疗前下降，差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )，其中观察组下降明显，和对照组相比，差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 2 2 组治疗前后 PNI、HPS 评分及中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | 时间  | FN                        | HPS(分)                   | 中医证候积分(分)               |
|-----|----|-----|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 50 | 治疗前 | 63.45± 7.46               | 3.92± 1.07               | 17.12± 4.12             |
|     |    | 治疗后 | 81.54± 8.02 <sup>①</sup>  | 6.11± 2.03 <sup>①</sup>  | 9.45± 2.03 <sup>①</sup> |
| 观察组 | 51 | 治疗前 | 62.53± 7.03               | 4.03± 1.32               | 16.23± 3.02             |
|     |    | 治疗后 | 89.71± 6.45 <sup>②③</sup> | 7.84± 1.67 <sup>②③</sup> | 5.64± 1.64 <sup>③</sup> |

与治疗前比较, ① $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$ , ③ $P < 0.01$

4.4 2 组治疗前后血清激素水平比较 见表 3。治疗前, 2 组血清激素相关指标比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。经治疗, 2 组血清 P、E<sub>2</sub> 值均较治疗前提高, PRL 值则下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ); 与对照组相比, 观察组变化更加明显, 相关指标值均优于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表 3 2 组治疗前后血清激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | 时间  | P(ng/mL)                 | E <sub>2</sub> (pmol/mL)    | PRL( $\mu$ g/mL)         |
|-----|----|-----|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 50 | 治疗前 | 7.23± 1.41               | 198.52± 22.97               | 41.74± 7.94              |
|     |    | 治疗后 | 10.36± 1.78 <sup>①</sup> | 258.56± 23.91 <sup>①</sup>  | 32.67± 6.78 <sup>①</sup> |
| 观察组 | 51 | 治疗前 | 7.06± 1.04               | 194.39± 24.58               | 42.03± 8.46              |
|     |    | 治疗后 | 13.15± 1.34 <sup>③</sup> | 279.47± 21.38 <sup>②③</sup> | 21.34± 5.24 <sup>③</sup> |

与治疗前比较, ① $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$ , ③ $P < 0.01$

## 5 讨论

黄体功能不全是导致女性不孕的常见原因之一。现代医学认为黄体功能不全的发病机制与下丘脑 - 垂体 - 卵巢性腺轴的各个环节密切相关, 影响该轴功能的因素均可导致黄体功能障碍<sup>[7]</sup>。西医在治疗上无理想的方法, 主要是采取辅助黄体功能和促进卵泡发育等对症治疗<sup>[8]</sup>。

中医历代文献对黄体功能不全性不孕症并无直接的论述, 就其症状而言属于不孕、月经先期范畴。本病的发生与肝肾、气血等相关, 尤其重视肾虚对本病的影响。肾藏精, 主生殖, 肾气亏虚, 天癸泌而无时, 月事不能按时来潮, 血海空虚, 冲任失调, 胞宫失养, 不能成孕。女子以肝为先天, 肝藏血, 主疏泄, 调节生殖功能, 女子月事、孕育皆以血为用。肝气郁结, 疏泄失司, 气血失于调和, 冲任相资不能, 影响受孕。肝气郁结日久, 冲任失调, 瘀血内生, 胞宫血海不宁, 胎孕不成。综上所述, 肾虚是本病的病理基础, 肝气郁结是基本病机, 治疗以补肾疏肝, 调节气血为主。本研究选用的自拟经验方补肾疏肝促黄体汤, 方中菟丝子、淫羊藿、紫石英滋补肾阳, 为君药; 熟地黄、白芍、当归为臣药, 补益气血; 桑寄生、续断、女贞子滋补肝肾; 柴胡、合欢皮疏肝解郁, 丹参养血和血。全方共奏补肾疏肝, 养血活血通络之效。现代药理研究表明, 补肾中药具有雌激素样作用, 可改善生殖内分泌功能<sup>[9]</sup>, 而补血活血药物能够改善微循环, 增强造血功能, 改善血液循环, 使子宫、卵巢组织中的动脉血流灌注量增加, 血

流通畅, 有利于卵泡、内膜的生长发育, 促进排卵, 助孕育。

黄体分泌的孕酮作用于人体体温调节中枢, 造成体温升高。采用基础体温测定观察黄体功能是一种常用的方法, PNI 是判断该周期黄体功能和受精卵能否着床的主要指标, HPS 可反映黄体功能情况。本研究结果显示, 2 组 PNI、HPS 均较治疗前提高且观察组改善程度优于对照组, 说明补肾疏肝促黄体汤能显著改善基础体温, 增加 PNI, 延长黄体期。E<sub>2</sub> 与孕激素具有协同作用, 使女性形成正常的月经周期。正常水平的 E<sub>2</sub> 可显著降低 PRL 水平, 改善高水平 PRL 对卵泡发育的抑制。PRL 是卵泡发育成熟的必要物质, 黄体发育的必要激素, 也是 P 产生的先决条件<sup>[10]</sup>。PRL 过高会影响黄体生成激素的分泌, 导致黄体功能缺陷, 故 PRL 可以作为粗评估黄体功能不全的一个指标。本研究结果显示, 补肾养血促黄体汤能够明显提高黄体期 E<sub>2</sub>、P 水平, 降低卵泡期 PRL 水平, 促进黄体功能。

本研究结果显示, 观察组痊愈率、总有效率均高于对照组 ( $P < 0.01$ ), PNI、HPS、中医证候积分、血清激素水平改善均优于对照组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。综上所述, 补肾养血促黄体汤能够明显改善肝郁肾虚型黄体功能不全性不孕症患者的临床症状和黄体功能, 改善 HPS、PNI 与激素水平, 值得临床推广。

## [参考文献]

- [1] 周伯如. 补肾助孕方对在克罗米芬干预下黄体功能不全性不孕症临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [2] 王飞虹, 谈勇. 黄体功能不全性不孕中西医治疗进展[J]. 吉林中医药, 2015, 35(3): 319-324.
- [3] 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: 276.
- [4] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 337-381.
- [5] 马宝璋. 中医妇科学[M]. 6 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 51-210.
- [6] 五十岚正雄. 排卵榆查法的判定法信赖度[J]. 产と妇, 1967, 31(11): 1410.
- [7] 王敏. 中西医结合治疗黄体功能不全性不孕症 50 例临床观察[J]. 中医药导报, 2013, 19(8): 39-41.
- [8] 刘丽, 王秋妍, 赵贺, 等. 针药结合治疗黄体功能不全性不孕临床观察[J]. 北京中医药, 2012, 31(4): 298.
- [9] 宋根伟, 张晓燕, 姚霜, 等. 补肾中药的药理作用研究概况[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(15): 787-789.
- [10] 谭玉彬, 刘奇志, 陈碧辉, 等. 两种促卵泡素治疗不孕症的临床疗效比较[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(13): 2435-2437.

(责任编辑: 吴凌)