

- (17): 1888-1890.
- [4] 马丽娜, 张梅. 产妇临产后的心理护理[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2000, 9(3): 182.
- [5] 刘敏如, 欧阳惠卿. 实用中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 183-188.
- [6] 朱晓兰, 李洁明. 米非司酮联合宫瘤消胶囊对子宫肌瘤患者细胞因子和性激素水平影响研究[J]. 中国性科学, 2016, 25(4): 56-59.
- [7] 张莉. 桂枝茯苓丸联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对激素水平和血液流变学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(2): 172-174.
- [8] 郭冰杰, 杨彩梅. 中西医结合治疗子宫肌瘤[J]. 吉林中医药, 2015, 35(5): 483-485.
- [9] 邵茵, 杨琳. SULT1A1与性激素受体在子宫肌瘤中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(2): 263-266.
- [10] 苏展, 李飞浪, 罗海全. 不同术式对子宫肌瘤患者性心理及性功能影响的临床对比研究[J]. 中国性科学, 2016, 25(2): 37-41.
- [11] 陈燕娥, 闫雪, 钟业超, 等. 米非司酮联合桂枝茯苓对子宫肌瘤的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15): 1374-1377.
- [12] 王艳. 阴道超声在桂枝茯苓丸加味对血瘀型子宫肌瘤治疗监测的临床应用价值[J]. 四川中医, 2014, 32(11): 131-132.
- [13] 崔明华, 李龙珠, 刘家军, 等. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症模型大鼠血管内皮生长因子表达的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(9): 1023-1026.
- (责任编辑: 冯天保)

## 大坤丹联合戊酸雌二醇片治疗薄型子宫内膜不孕症临床观察

王宝成<sup>1</sup>, 王丽旻<sup>1</sup>, 白长川<sup>2</sup>

1. 大连医科大学附属大连市妇产医院, 辽宁 大连 110633

2. 大连市中医药研究院, 全国名老中医白长川工作室, 辽宁 大连 116021

**[摘要]** 目的: 观察大坤丹联合戊酸雌二醇片治疗薄型子宫内膜(EM)不孕症的临床疗效。方法: 将72例薄型EM不孕症患者按随机数字表法分为观察组和对照组各36例, 其中对照组1例未按治疗方案执行剔除。2组均予戊酸雌二醇片口服, 观察组在此基础上加服大坤丹, 2组均治疗3个月经周期。观察治疗前后中医证候评分、EM厚度、EM螺旋动脉收缩期峰值血流速度(PSV)与阻力指数(RI)的变化, 对比2组临床疗效及妊娠率。结果: 与治疗前相比, 2组治疗后中医证候评分均降低( $P < 0.05$ ), 观察组中医证候评分比对照组降低更明显( $P < 0.05$ )。与治疗前比较, 2组治疗后EM厚度均有所增大( $P < 0.05$ ), 观察组EM厚度大于对照组( $P < 0.05$ )。与治疗前比较, 观察组治疗后EM螺旋动脉PSV增高, RI下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组治疗前后EM螺旋动脉PSV、RI均无明显变化( $P > 0.05$ )。观察组治疗总有效率88.9%, 对照组治疗总有效率68.6%, 2组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组妊娠率33.3%, 对照组妊娠率11.4%, 2组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 大坤丹联合戊酸雌二醇片治疗薄型EM不孕症临床疗效确切, 可有效改善EM形态及局部血流状况, 提高妊娠率。

**[关键词]** 不孕症; 薄型子宫内膜; 中西医结合疗法; 大坤丹; 戊酸雌二醇片; 疗效; 妊娠

**[中图分类号]** R711.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 12-0153-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.12.045

### Clinical Observation of Dakundan Combined with Estradiol Valerate Tablets for Infertility due to Thin Endometrium

WANG Baocheng, WANG Limin, BAI Changchuan

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Dakundan combined with estradiol valerate tablets for infertility due

**[收稿日期]** 2018-01-15

**[基金项目]** 大连市科技计划项目 (2015E12SF131)

**[作者简介]** 王宝成 (1979-), 男, 副主任中医师, 研究方向: 中医妇科。

**[通信作者]** 白长川, E-mail: wbc798@sina.com。

to thin endometrium(EM). **Methods:** Divided 72 cases of patients with infertility due to thin EM into the observation group and the control group randomly according to the random number table, 36 cases in each group. One case of patient in the control group was not excluded according to the treatment plan. Both groups were given oral administration of estradiol valerate tablets, and the observation group was additionally given Dakundan. The treatment for both groups lasted for 3 menstrual cycles. Observed the changes of Chinese medicine syndrome scores, EM thickness, peak systolic blood flow velocity(PSV) of EM helicine artery and resistance index (RI) before and after treatment, and compared the clinical effect and pregnancy rate in the two groups. **Results:** Compared with that before treatment, the Chinese medicine syndrome scores of the two groups were decreased after treatment( $P < 0.05$ ); the decrease of Chinese medicine syndrome scores in the observation group was significantly lower than that in the control group( $P < 0.05$ ). Compared with that before treatment, the EM thickness in the two groups was increased after treatment( $P < 0.05$ ); the EM thickness in the observation group was thicker than that in the control group( $P < 0.05$ ). Compared with that before treatment, the PSV of the EM spiral artery in the observation group was increased and RI was decreased after treatment, differences being significant( $P < 0.05$ ). There were no significant changes being found in comparisons of PSV and RI of the EM spiral arteries in the control group before and after treatment ( $P > 0.05$ ). The total effective rate was 88.9% in the observation group and 68.6% in the control group, compared the two groups, difference being significant( $P < 0.05$ ). The pregnancy rate was 33.3% in the observation group and 11.4% in the control group, compared the two groups, difference being significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The application of Dakundan combined with estradiol valerate tablets has significant curative effect in treating infertility due to thin EM. It can effectively improve EM morphology and local blood flow and promote pregnancy rate.

**Keywords:** Infertility; Thin Endometrium; Integrated Chinese and western medicine therapy; Dakundan; Estradiol valerate tablets; Curative effect; Pregnancy

近年来,不孕症已经成为全球性的医学和社会问题,不孕症发病率有上升趋势。有研究显示,全球分别有1.9%和10.5%的女性患有原发性和继发性不孕<sup>[1]</sup>。子宫内膜(EM)过薄是不孕症发生的关键因素之一,直接导致子宫内膜容受性(ER)下降,影响临床受孕率<sup>[2]</sup>。西医对EM过薄多采用激素调节、手术治疗等,由此引起的副作用不容忽视。本研究采用大坤丹治疗薄型EM不孕症,旨在寻找一种能有效改善薄型EM形态、局部血流以及提高ER的治疗方案,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取2014年2月—2016年2月在大连医科大学附属妇产医院中医科门诊治疗的肾虚血瘀型EM过薄的不孕症患者72例。按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组36例,其中对照组1例因未按治疗方案执行剔除。观察组年龄( $29.13 \pm 5.09$ )岁;病程( $1.79 \pm 0.85$ )年;月经周期( $31.6 \pm 5.8$ )天;原发性不孕20例,继发性不孕16例;有12例既往宫腔镜操作史;基础激素水平:卵泡刺激素(FSH)( $5.76 \pm 1.23$ )IU/L,黄体生成激素(LH)( $4.68 \pm 1.58$ )IU/L,睾酮(T)( $0.56 \pm 0.12$ ) $\mu\text{g/mL}$ ,雌二醇( $\text{E}_2$ )( $32.18 \pm 9.28$ )ng/mL,泌乳素(PRL)( $13.26 \pm 6.16$ ) $\mu\text{g/mL}$ 。对照组年龄( $28.62 \pm 5.18$ )岁;病程( $1.82 \pm 0.88$ )年;月经周期( $32.2 \pm 5.5$ )天;原发性不孕22例,继发性不孕13例;有13例既往宫腔镜操作史;基础激素水平:FSH( $5.89 \pm 1.35$ )IU/L, LH( $4.72 \pm 1.63$ )IU/L, T( $0.58 \pm 0.15$ ) $\mu\text{g/mL}$ ,  $\text{E}_2$ ( $33.96 \pm 10.02$ )ng/mL, PRL( $13.32 \pm 6.38$ ) $\mu\text{g/mL}$ 。2组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 诊断标准**<sup>[3-4]</sup> B超检测卵泡发育,卵泡最大直径 $\geq 18$  mm, EM厚度 $\leq 7$  mm。未避孕性生活1年以上而未孕的原发性或继发性不孕。

**1.3 辨证标准** 参考《中医妇科学》<sup>[5]</sup>、《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>和《中医病证诊断疗效标准》<sup>[7]</sup>中肾虚血瘀型不孕症的相关辨证。主症:经行量少、色暗淡,或伴有血块,腰骶酸软;次症:小腹胀痛,血块排出则痛减,腰背刺痛、拒按,头晕耳鸣,性欲减退;舌脉:舌淡紫,或有瘀斑、瘀点,苔薄,脉细涩。以上主症必备,至少伴有其中1项次症,结合舌脉即可辨证为肾虚血瘀证。

**1.4 纳入标准** ①符合上述诊断标准和辨证标准;②子宫输卵管碘油造影或宫腔镜检查提示患者子宫形态正常,至少一侧输卵管通畅;③彩超监测卵泡每个月经周期都有成熟卵泡(卵泡 $\geq 18$  mm);④其配偶精液检查质量无异常;⑤基础性激素水平无异常;⑥患者同意参与本试验,签署知情同意书者。

**1.5 排除标准** ①宫腔内感染或半年内有宫腔手术史或宫腔镜操作次数 $> 3$ 次;②内分泌功能异常,如:月经失调、排卵功能障碍、甲状腺功能亢进、高泌乳素血症等;③生殖器官器质性病变,如:先天性生殖道畸形、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫内膜息肉、多囊卵巢综合征等。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 月经第9天嘱患者口服戊酸雌二醇片(贝尔医疗集团),每天1次,每次2 mg,连续服用10天。

**2.2 观察组** 在对照组治疗基础上加大坤丹,处方:鹿茸

片、藏红花各1g, 山茱萸10g, 杜仲、补骨脂、淫羊藿、女贞子、旱莲草、当归、白芍、熟地黄、覆盆子各15g, 桑寄生20g, 菟丝子25g。于月经周期第5天开始服用, 每天1剂, 早晚饭后0.5h服用, 经期停药。

2组均连续治疗3个月经周期。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①对患者治疗前后进行中医证候评分, 主症按无、轻、中、重度依次记为0、2、4、6分, 次症按无、轻、中、重度依次记为0、1、2、3分。②治疗前后采用GE Voluson E8彩色多普勒超声诊断仪, 阴道探头频率7.5MHz, 观察患者盆腔情况, 检测EM厚度、EM螺旋动脉收缩期峰值血流速度(PSV)及阻力指数(RI)。③对比分析2组临床疗效。④治疗后6月内2组妊娠率。治疗期间及治疗后6月内患者排卵后14天月经未来潮, 且外周静脉血人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)值 $>5$  IU/L, 则判定为妊娠。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析数据。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。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 显效: 卵泡最大直径 $\geq 18$  mm, EM厚度 $>0.7$  cm; 有效: 卵泡最大直径 $\geq 18$  mm, EM厚度 $\leq 0.7$  cm, 但大于治疗前EM厚度; 无效: 卵泡最大直径 $\geq 18$  mm, EM厚度无明显变化或小于治疗前EM厚度。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组治疗前后中医证候评分比较 见表1。与治疗前相比, 2组治疗后中医证候评分均降低( $P < 0.05$ ), 观察组中医证候评分比对照组降低更明显( $P < 0.05$ )。

表1 2组治疗前后中医证候评分比较 $(\bar{x} \pm s)$  分

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	36	19.8 $\pm$ 3.4	7.80 $\pm$ 2.4 <sup>①②</sup>
对照组	35	20.3 $\pm$ 3.7	11.20 $\pm$ 2.9 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后EM厚度比较 见表2。与治疗前比较, 2组治疗后EM厚度均有所增大( $P < 0.05$ ), 观察组EM厚度大于对照组( $P < 0.05$ )。

表2 2组治疗前后EM厚度比较 $(\bar{x} \pm s)$  cm

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	36	0.56 $\pm$ 0.25	0.83 $\pm$ 0.26 <sup>①②</sup>
对照组	35	0.54 $\pm$ 0.26	0.72 $\pm$ 0.21 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后EM螺旋动脉血流参数比较 见表3。观察

组有5例未检测到子宫螺旋动脉血流信号或频谱, 对照组有7例未能测及。对剩余受检者螺旋动脉的血流动力学参数进行比较。与治疗前比较, 观察组治疗后EM螺旋动脉PSV增高, RI下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组治疗前后EM螺旋动脉PSV、RI均无明显变化( $P > 0.05$ )。

表3 2组治疗前后EM螺旋动脉血流参数比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	时间	PSV(cm/s)	RI
观察组	31	治疗前	6.08 $\pm$ 0.29	0.62 $\pm$ 0.08
	31	治疗后	9.76 $\pm$ 0.75 <sup>①</sup>	0.46 $\pm$ 0.06 <sup>①</sup>
对照组	28	治疗前	6.12 $\pm$ 0.48	0.59 $\pm$ 0.09
	28	治疗后	6.09 $\pm$ 0.56	0.58 $\pm$ 0.11

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$

4.5 2组临床疗效比较 见表4。观察组治疗总有效率88.9%, 对照组治疗总有效率68.6%, 2组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表4 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	36	23(63.9)	9(25.0)	4(11.1)	88.9 <sup>①</sup>
对照组	35	14(40.0)	10(28.6)	11(31.4)	68.6

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.6 2组妊娠率比较 观察组妊娠11例, 妊娠率33.3%(12/36), 对照组妊娠4例, 妊娠率11.4%(4/35), 2组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

5 讨论

不孕症是指婚后男女双方未避孕, 有正常的性生活, 同居2年未受孕者。近年来, 由于流产率明显增高导致临床中单纯性EM过薄的患者越来越多。EM过薄是指EM的厚度低于能够支持妊娠的低阈值。EM厚度随着性周期发生变化, 过程中伴有EM血流灌注情况的改变, 可在彩色多普勒超声上直接观察。目前, 西医治疗EM过薄主要是治疗原发病、调节激素等, 往往伴有一定的副作用, 且效果并不理想, 而中医药在薄型EM不孕症的治疗中具有独特优势。

中医学认为, EM厚薄的变化与中医阴阳运动变化关系密切, 种子必先调经, 经血的产生为EM的周期性脱落。《灵素节注类编》云: “女子属阴……至二七而血足, 则天癸至, 任脉通, 太冲盛满, 满则溢下, 循月而至, 故称月事, 亦名月经, 经者, 谓常而有准也。”由此可知, 血液充足, 冲任满溢, 月经按月而至, 经血的产生需要一定的阳气推动。阴阳互根互用, 经血得到阳气的温润、濡养化生癸水, 癸水注入冲任, 冲任二脉源于胞宫, 满溢则按时而下。在月经后期EM表现为增生期, 阴长阶段, 需要阳气的推动, 促进EM的生成, 激发、温养其他脏腑化生血水。经间期重阴转阳, 阳气渐长, 此时EM由于受到孕激素的作用, 由增生期转为分泌期, 阳气起主

导作用,促进EM腺体增大,子宫螺旋小动脉迅速增长,更加弯曲,血管管腔扩张。月经期阳长到鼎盛时期,重阳必阴,经血顺时而下。由此可见,整个月经周期经血需要阳气的推动,促进阴血的生成和经血的排出。病理状态下,阳气不足,无阳以化生经血,阳虚血少,影响EM的周期变化,无法为受精卵提供稳定的着床环境,故需要其他的手段来助阳以生阴血。薄型EM患者肾阳亏虚,则气血运行无力,久而发为肾虚血瘀,导致EM失去精血的濡养而生长乏力。

本研究在“阳生血长”理论指导下,运用大坤丹治疗薄型EM不孕症,主要通过调节肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴,从而影响月经及子宫内膜的周期变化。方中熟地黄补血养阴,填精益髓;山茱萸补益肝肾;补骨脂补肾壮阳,固精缩尿,温脾止泻,纳气平喘;女贞子补肝肾、强腰膝;覆盆子补肾固精,助阳明目。熟地黄、山茱萸、女贞子、覆盆子补肝肾益精,促进EM生长;补骨脂振奋肾阳,阴阳互补。以上四药为君,合用共奏补肝肾之功效。鹿茸片、菟丝子、杜仲为臣药,鹿茸片为血肉有情之品,和而用之,能峻补阴阳,填精补髓,滋阴养血,助EM生长;菟丝子、杜仲可补熟地黄、山茱萸、女贞子、覆盆子之不足。藏红花、当归、白芍、桑寄生、旱莲草共为佐药,藏红花、当归、白芍活血养血;桑寄生、旱莲草补肝肾,滋阴,防止鹿茸太过燥烈之性。诸药合用以补益肝肾为主,阴阳共补,阴中求阳为特点,加养血活血药物以助血长。

本研究结果显示,观察组EM厚度、EM螺旋动脉血流参数改善情况均优于对照组;观察组治疗期间妊娠率(33.3%)优于对照组(11.4%);观察组治疗总有效率(88.9%)优于对照组(68.6%)。对照组单纯采用雌激素治疗虽能改善EM厚度,但对

EM血流情况未见明显改善。由此可见,在口服戊酸雌二醇片基础上采用大坤丹治疗薄型EM不孕症,可有效改善EM基底螺旋动脉血流,促进EM生长,提高妊娠率,疗效确切,值得临床推广。

#### [参考文献]

- [1] Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys [J]. PLoS Med, 2012, 9(12): e1001356.
- [2] Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application [J]. J Hum Reprod Sci, 2015, 8(3): 121-129.
- [3] Yuval Y, Lipitz S, Dor J, et al. The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization [J]. Hum Reprod, 1999, 14(4): 1067-1071.
- [4] 余小英, 马科, 胡卫华, 等. 复方玄驹胶囊联合小剂量雌激素治疗肾阳虚型薄型子宫内膜不孕症患者的临床疗效观察 [J]. 生殖与避孕, 2015, 35(9): 612-617.
- [5] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)