

补肾养膜汤配合氯米芬对肾虚血瘀型多囊卵巢综合征患者生殖功能的影响

黄亚哲, 陈建玲, 吴佩蔚, 李莹

河南省南阳市中心医院, 河南 南阳 473000

[摘要] 目的: 探讨补肾养膜汤配合氯米芬对肾虚血瘀型多囊卵巢综合征患者生殖功能的影响。方法: 将收治的多囊卵巢综合征患者 120 例, 按随机抽签法分为观察组和对照组各 60 例, 对照组采用氯米芬治疗, 观察组在对照组基础上加用补肾养膜汤治疗, 3 个月经周期后比较 2 组临床疗效和治疗前后中医证候积分、血清性激素水平改善情况, 以及周期排卵率、优势卵泡直径、排卵日子宫内膜厚度、临床妊娠率及不良反应。结果: 观察组治疗总有效率为 90.00%, 高于对照组 75.00% ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组患者主证及次证积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组主证及次证积分均较治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组睾酮 (T)、黄体生成素 (LH)、促卵泡刺激素 (FSH)、LH/FSH 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 T、LH 及 LH/FSH 水平均较治疗前降低, FSH 水平较治疗前升高。治疗后, 观察组 T、LH 及 LH/FSH 水平低于对照组, FSH 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组周期排卵率及周期妊娠率均高于对照组, 优势卵泡直径大于对照组 ($P < 0.05$), 排卵日子宫内膜厚度大于对照组 ($P < 0.001$)。观察组不良反应发生率低于对照组 ($\chi^2=4.227, P < 0.05$)。结论: 补肾养膜汤配合氯米芬治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征患者可显著提高临床疗效, 改善患者的生殖功能, 提高临床妊娠率。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 肾虚血瘀型; 补肾养膜汤; 氯米芬; 中西医结合疗法

[中图分类号] R711.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 06-0210-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.064

Bushen Yangmo Tang Combined with Clomiphene Has Effect on Reproductive Function of Patients with Polycystic Ovary Syndrome of Kidney Deficiency and Blood Stasis Type

HUANG Yazhe, CHEN Jianling, WU Peiwei, LI Ying

Abstract: Objective: To discuss the effect of Bushen Yangmo tang combined with clomiphene on reproductive function of patients with polycystic ovary syndrome of kidney deficiency and blood stasis type. **Methods:** 120 cases of patients with polycystic ovary syndrome hospitalized and treated in our hospital were divided into the observation group and the control group randomly, 60 cases in each group. The control group received clomiphene, while the observation group additionally received Bushen Yangmo tang. After 3 menstrual cycles, compared the clinical effect, Chinese medicine syndrome scores, improvements in levels of serum sex hormones, the ovulation rate per cycle, diameter of the dominant follicle, endometrial thickness on the day of ovulation, clinical pregnancy rate and adverse reactions before and after treatment in both groups. **Results:** The total effective rate was 90.00% in the observation group, being higher than 75.00% in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, comparing the scores of major symptoms and minor symptoms in both groups, there was no significant difference being found ($P > 0.05$). After treatment, the scores of major symptoms and minor symptoms in both groups were lower than those before treatment, and each score in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, comparing the levels of testosterone (T), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and LH/FSH in both groups, there was no significant difference being found ($P > 0.05$). After treatment, the levels of T, LH and LH/FSH in both groups were lower than those before treatment, and the level of FSH was higher than that before treatment; the levels of T, LH and LH/FSH in the observation group were lower than those in the control group,

[收稿日期] 2019-01-07

[作者简介] 黄亚哲 (1983-), 女, 主治医师, 研究方向: 生殖内分泌。

and the level of FSH was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The ovulation rate per cycle and the pregnancy rate per cycle in the observation group was both higher than those in the control group, the diameter of the dominant follicle was larger than that in the control group ($P < 0.05$), and the endometrial thickness on the day of ovulation was higher than that in the control group ($P < 0.01$). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group ($\chi^2=4.227, P < 0.05$). **Conclusion:** Bushen Yangmo tang combined with clomiphene for patients with polycystic ovary syndrome of kidney deficiency and blood stasis type can significantly promote the clinical effect, improve reproductive function and increase the clinical pregnancy rate.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Kidney deficiency and blood stasis type; Bushen Yangmo tang; Clomiphene; Integrated Chinese and western medicine therapy

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期女性较常见的内分泌疾病,也是导致其不孕的主要原因之一^[1]。本病主要表现为月经稀发、无排卵、高雄激素及卵巢多囊样改变等,由于其发生机制尚未完全明确,目前临床对本病的治疗主要以促进排卵及人工助孕等为主,但妊娠率仍较低,且流产率较高,原因与促排卵后卵细胞质量下降及子宫内膜受容性差等有关^[2]。因此改善子宫内膜受容性是提高人工助孕成功率的关键。近年来研究表明中西医结合治疗本病有独特优势,中医学认为PCOS的病因病机与肾虚、血瘀、痰湿等有关,故治疗上注重补肾温阳、活血化瘀、祛痰,达到标本兼治的效果^[3]。基于此,本研究拟采用补肾养膜汤配合氯米芬治疗肾虚血瘀型PCOS患者,旨在探讨其对患者生殖功能的影响,为临床提供参考,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取本院2015年12月—2017年12月收治的PCOS患者120例,按随机抽签法分为观察组和对照组各60例。观察组平均年龄(28.53 ± 4.12)岁,平均不孕病程(2.13 ± 1.04)年,平均体质量指数(BMI) 24.17 ± 2.12 。对照组平均年龄(28.46 ± 4.05)岁,平均不孕病程(2.08 ± 1.15)年,平均BMI 24.26 ± 2.03 。2组患者年龄、不孕病程、BMI基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具可比性。

1.2 诊断标准 符合西医关于PCOS的诊断标准^[4];符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中关于不孕及月经不调肾虚血瘀证型诊断标准,主证:月经稀发、经色暗淡,经质稀薄、经行不畅或小腹疼痛,次证:面色晦暗、腰膝酸软、足跟痛、性欲减退、尿清长、带下量多或头晕耳鸣,或盗汗、口干,舌质暗淡有瘀点,脉弦细,符合主证及次证 ≥ 3 项即诊断为肾虚血瘀证。

1.3 纳入标准 均符合中医和西医相关诊断标准;已婚有正常性生活;未避孕且超过1年未孕;至少有一侧输卵管通畅;年龄22~39岁;均对本研究签署知情同意书。

1.4 排除标准 年龄 >39 岁;双侧输卵管闭塞;近3个月服用过激素治疗;其他因素导致的不孕者;合并其他内分泌疾病;先天性肾上腺皮质增生;严重脏器功能异常;子宫及附件存在器质性病变者;不同意参与本研究者;对本研究所用药物

有禁忌者;未完成本研究治疗者。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用氯米芬(上海新华制药有限公司,国药准字H20133210)治疗,每次50mg,每天1次,月经周期第5天服用,连用5天。

2.2 观察组 在对照组基础上加用补肾养膜汤,处方:熟地黄、山药、莲子各15g,紫河车颗粒、阿胶颗粒各3g(冲服),黄精、桑椹、覆盆子各10g,菟丝子、鸡血藤、益母草各12g,月季花6g,甘草5g,每天1剂,加水煎至400mL,分2次服用,连服20天。

2组均连续治疗3个月经周期后观察疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 统计2组治疗3个月的临床疗效。统计2组患者治疗前后中医证候积分,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]制定计分标准,将月经周期、经量、经色、经质、带下分别按症状无、轻度、中度、重度依次计0分、2分、4分、6分;将BMI、腹胀、纳呆、困倦、大便分别按症状无、轻、中、重度依次计0分、1分、2分、3分;将多毛按无和有分别计1分和2分;痤疮按无、轻微、轻、中、重、极重度依次计0、1、2、3、4、5分。分别于治疗前月经周期第2~5天及观察疗程结束后的第1个月经周期的第2~5天采集2组患者空腹静脉血,检测2组性激素水平:包括睾酮(T)、黄体生成素(LH)、促卵泡刺激素(FSH)。监测2组患者治疗前后卵泡发育及排卵情况,记录优势卵泡直径及排卵周期。于每个月经周期第10天,行阴道超声监测卵泡发育情况,当卵泡直径 ≥ 18 mm且之后消失或体积缩小,则认为已排卵,指导性生活,记录排卵日子宫内膜厚度。统计2组周期妊娠率,子宫腔内见妊娠囊及原始心管搏动,则判定为临床妊娠。记录2组不良反应。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0软件完成全部数据处理分析,对连续型资料,若符合正态分布则采用 t 检验行组间比较,否则用非参数Mann-Whitney U检验;无序分类资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]

制定疗效标准,临床痊愈:月经周期、经量恢复正常,B超示卵巢恢复正常,激素水平检测基本恢复正常,临床症状及体征基本消失,中医证候积分减少超过90.00%;显效:月经周期为21~40天,接近正常周期,经期、经量基本恢复正常,临床症状及体征显著改善,中医证候积分减少在66.67%~90.00%;有效:月经周期超过40天,经期、经量有所改善,临床症状及体征好转,中医证候积分减少在33.33%~66.67%;无效:月经周期无改善,无排卵,临床症状及体征无改善甚至加重,中医证候积分减少不足33.33%。总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组治疗总有效率为90.00%,高于对照组75.00%($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	60	20	20	14	6	90.00
对照组	60	14	21	10	15	75.00
χ^2 值						4.675
P值						0.031

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前,2组患者主证及次证积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组主证及次证积分均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(例数=60)		对照组(例数=60)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
主证积分	18.59±2.58	8.48±1.23 ^{①②}	18.64±2.61	11.53±1.69 ^①
次证积分	13.61±2.42	7.52±1.63 ^{①②}	13.57±2.27	10.34±1.86 ^①

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

4.4 2组治疗前后血清性激素水平比较 见表3。治疗前,2组T、LH、FSH、LH/FSH水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组T、LH及LH/FSH水平均较治疗前降低,FSH水平较治疗前升高。治疗后,观察组T、LH及LH/FSH水平低于对照组,FSH水平显著高于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后血清性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(例数=60)		对照组(例数=60)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
T(nmol/L)	80.79±28.27	62.08±19.86 ^{①②}	80.64±26.59	64.51±22.18 ^①
LH(IU/L)	10.93±3.51	7.21±1.65 ^{①②}	10.86±3.44	8.54±2.36 ^①
FSH(mIU/mL)	7.42±2.08	12.46±1.82 ^{①②}	7.39±2.15	9.69±1.98 ^①
LH/FSH	1.91±0.59	1.25±0.39 ^{①②}	1.88±0.46	1.57±0.28 ^①

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

4.5 2组优势卵泡直径及排卵日子宫内膜厚度、子宫内膜类型比较 见表4。观察组周期排卵率及周期妊娠率均高于对照组,优势卵泡直径大于对照组($P < 0.05$),排卵日子宫内膜厚度大于对照组($P < 0.001$)。

表4 2组优势卵泡直径及排卵日子宫内膜厚度、子宫内膜类型比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	周期数	排卵周期(%)	优势卵泡直径(mm)	排卵日子宫内膜厚度(mm)	周期妊娠率(%)
观察组	60	61	49(80.33)	19.42±1.21	8.19±0.83	15(24.59)
对照组	60	70	43(61.33)	18.69±1.56	7.15±0.89	7(10.00)
χ^2/t 值			5.569	2.864	6.620	4.966
P值			0.018	0.005	0.000	0.026

4.6 2组不良反应比较 对照组发生2例轻微头痛,3例乳房不适,1例口渴,2例下腹不适,2例恶心呕吐等轻度卵巢过度刺激综合征。观察组仅有2例出现轻度恶心、呕吐症状,1例轻微下腹胀,无其他明显不适。对症处理后所有患者上述症状消失,2组肝、肾功能及血、尿常规检查均正常,观察组不良反应发生率低于对照组($\chi^2=4.227, P < 0.05$)。

5 讨论

PCOS是导致育龄期女性不孕的疾病之一,其主要临床表现为月经稀发、雄激素水平升高、无排卵等。西医治疗本病主要通过激素类药物及生殖辅助技术促进患者排卵及受孕,但易导致内分泌紊乱、卵巢过度刺激综合征等副作用,且价格昂贵^[6]。而研究表明在西医治疗基础上采用中医药对本病辨证施治有独特疗效,既能显著改善患者内分泌紊乱,促进优势卵泡发育及排卵,提高临床妊娠率,又能减少对患者的副作用^[7]。中医学根据本病临床表现将其归属于闭经、癥瘕、不孕等范畴,认为其病因病机与脾肾亏虚、肝郁气滞、痰湿内停及血瘀有关。临床证候多为虚实夹杂,治疗上应标本兼治,故以益气补肾、除湿化痰、活血化瘀为原则^[8]。

补肾养膜汤是根据中医辨证及患者临床症状加减而拟的经验方,全方具有补肾健脾、理气活血化瘀的功效,肾精是生殖之基础条件,方中熟地黄、紫河车为君药,其中熟地黄为阴中之阳,有益肾填精、固本培元、滋阴补血之效;紫河车性甘温,有补肾益气、补血养精之效。山药、莲子、黄精、桑椹、覆盆子、菟丝子为臣药,其中山药性平,归脾、肾经,有益肾健脾之效;莲子性味甘,归脾、肾、心经,有补脾、益肾、涩精、养心安神之效;黄精归脾、肺、肾经,味甘性平,有补肾健脾、益气固精、滋阴润肺之功效;桑椹味甘,性寒,入心、肝、肾经,有补血滋阴、生津明目,润肠通便之效,主治津亏血少、肝肾亏虚;覆盆子味甘、酸,性温,归肝、肾、膀胱经,有益肾固精、养肝明目之功效;菟丝子甘温,归肾、肝、脾经,为补肝益肾、固精明目之佳品。以上诸药,合用兼顾阴阳,有助君药增强益肾固精、补血滋阴之效。益母草、鸡血藤、阿胶为佐药,其中益母草味辛苦、凉,有活血祛瘀、调经

消水之效；鸡血藤甘温，归肝、心、肾经，用于月经不调、经行不畅等，与益母草合用，有活血舒筋，养血调经之效；阿胶甘平，为滋阴补血之圣品，还有润肺止血功效，能助君药紫河车增强益血填精之效。甘草为使药，性平味甘，具有补肾益气及调和诸药之功。诸药合用，共奏补肾健脾、益气养血之功效，体现了中医标本兼治的特色^[9]。现代药理学研究表明山药中的多巴胺成分具有扩张血管、改善血液循环的作用，而且山药还有延缓衰老、抗肿瘤、调节免疫力的作用；黄精有降血糖、抗氧化作用；鸡血藤有调节脂质代谢、治疗贫血的作用；益母草有利尿消肿、兴奋子宫，增强子宫收缩的作用；阿胶有促进红细胞和血红蛋白生成的作用，可治疗贫血，增加子宫的血供，从而提高子宫内膜受容性^[10-11]。

本研究显示观察组治疗总有效率显著高于对照组，且治疗后观察组中医证候积分改善显著优于对照组，均表明补肾养膜汤联合西药氯米芬治疗肾虚血瘀型 PCOS 患者疗效优于单纯西药治疗。促进排卵的关键因素在于卵巢微环境，即激素水平，其中 FSH 有促进卵泡发育成熟的作用，而 LH 过高则会干扰卵泡的成熟及排卵^[12]，T 水平过高是 PCOS 患者的基本特征，本研究显示治疗后观察组患者血清 FSH 水平较治疗前显著升高，LH 及 T 水平较治疗前显著降低，且明显优于对照组，表明补肾养膜汤联合西药氯米芬治疗可显著改善 PCOS 患者的激素水平，从而促进排卵及受孕。本研究显示观察组优势卵泡直径显著大于对照组，排卵日子宫内膜厚度显著大于对照组，表明联合用药对患者的卵巢及子宫内环境改善效果更优，能有效提高优势卵泡的发育质量及子宫内膜的受容性。且本研究显示观察组周期排卵率及妊娠率显著高于对照组，表明补肾养膜汤联合氯米芬可有效提高 PCOS 患者的排卵率及妊娠率。本研究发现观察组不良反应发生率显著低于对照组，表明补肾养膜汤联合西药氯米芬安全可靠，可减少副作用。

综上所述，补肾养膜汤联合氯米芬治疗肾虚血瘀型 PCOS 患者可显著改善临床症状，提高临床疗效，以及调节患者的性激素水平，从而促进优势卵泡的发育，改善子宫内环境状态，进而提高排卵率及妊娠率，且能减少不良反应，因此值得临床应用。

[参考文献]

[1] 杨颖,王金敏,彭书苹,等.多囊卵巢综合征与不孕的

诊治进展及个体化治疗疗效的临床研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2014,17(10):1568-1570.

[2] 杨晓玲,杨丽华,杨洁,等.促排卵方法对多囊卵巢综合征患者行辅助生殖技术治疗的影响[J].实用医学杂志,2016,32(8):1295-1298.

[3] 邢玉,刘艳霞,佟庆.中医药辨证治疗多囊卵巢综合征临床研究进展[J].环球中医药,2016,9(7):887-891.

[4] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2013:18-76.

[5] 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,2002:253-254.

[6] 高金金,侯丽辉,李妍.应用补肾化痰法治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J].中医药信息,2016,33(2):112-114.

[7] 周娟.补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J].四川中医,2016,34(10):88-90.

[8] 高征,许昕,梁婧翹.益肾助阳活血化瘀法对多囊卵巢综合征患者激素及排卵功能影响[J].环球中医药,2015,8(6):675-678.

[9] 耿红玲,许丽绵.补肾活血法联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床研究[J].中国妇幼保健,2016,31(5):1071-1073.

[10] 吴惠文,潘莉.中医辨证分型治疗76例多囊卵巢综合征的疗效观察[J].重庆医学,2014,43(25):3349-3350.

[11] 岳欣,全会标.多囊卵巢综合征患者性激素水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J].安徽医药,2016,20(2):386-388.

[12] 方庆霞,邹萍,李坤寅.补肾促排方治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕56例临床研究[J].中医杂志,2016,57(11):942-945.

(责任编辑:吴凌,李海霞)