补肾活血汤联合黄体酮治疗黄体功能不全性不孕临床研究

陈虹宇[1]，姚奏英[2]，吴振波[1]

1. 丽水市中心医院药学部，浙江 丽水 323000；2. 丽水市中心医院中医内科，浙江 丽水 323000

［摘要］**目的：**观察补肾活血汤联合黄体酮治疗黄体功能不全（LPD）性不孕的临床疗效。**方法：**选择LPD性不孕患者78例，按随机数字表法分为治疗组40例与对照组38例。对照组给予黄体酮胶囊治疗，治疗组在对照组的基础上给予补肾活血汤治疗。治疗3个月经周期后，比较2组临床疗效、中医证候积分、子宫内膜容受性及血清雌激素水平；并随访6个月，比较2组妊娠情况。**结果：**治疗组总有效率为87.50%，高于对照组68.42%，组间比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组中医证候积分均较治疗前降低（$P<0.05$），且治疗组中医证候积分低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组子宫内膜厚度、子宫动脉搏动指数（PI）及阻力指数（RI）比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组子宫内膜厚度较治疗前增加（$P<0.05$），PI、RI值较治疗前下降（$P<0.05$）；且治疗组子宫内膜厚度大于对照组（$P<0.05$），PI、RI值低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组血清孕酮（P）、雌二醇（E_2）水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组P、E_2水平均较治疗前明显上升（$P<0.05$），且治疗组P、E_2水平高于对照组（$P<0.05$）。随访6个月，治疗组受孕率为42.5%，高于对照组15.79%，组间比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**补肾活血汤加减联合黄体酮治疗LPD性不孕，有利于改善子宫内膜容受性及临床症状，提高受孕率，疗效优于单纯西药治疗。

［关键词］不孕症；黄体功能不全；补肾活血汤；黄体酮胶囊；子宫内膜容受性；雌激素

［中图分类号］R711.6 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）04-0112-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.04.025

Clinical Study on Bushen Huoxue Decoction Combined with Progesterone for Infertility Caused by Luteal Phase Defect

CHEN Hongyu, YAO Zouying, WU Zhenbo

Abstract：Objective：To observe the clinical effect of Bushen Huoxue Decoction on infertility caused by luteal phase defect (LPD). **Methods：**A total of 78 cases with infertility caused by LPD were selected and divided into the treatment group and the control group by random number table method, with 40 and 38 cases in each group respectively. The control group was given Progesterone Capsules, and the treatment group was treated with Bushen Huoxue Decoction based on the treatment of the control group. After treatment for 3 menstrual cycles, the clinical effects, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, endometrial receptivity and levels of serum estrogen in both groups were compared; the patients were followed up for 6 months and the pregnancy between the two groups were compared. **Results：**The total effective rate was 87.50% in the treatment group, higher than that of 68.42% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being

［收稿日期］2022-03-09
［修回日期］2022-11-19
［作者简介］陈虹宇（1987-），女，主管药师，E-mail：chy0224lsszxyy@163.com。

found in the comparison of the TCM scores in the two groups ($P>0.05$); after treatment, the TCM scores in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the TCM scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparisons of endometrial thickness, and pulsatility index (PI) and resistance index (RI) of uterine artery between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the endometrial thickness in both groups was increased when compared with that before treatment ($P<0.05$), and the PI and RI were decreased ($P<0.05$); the endometrial thickness in the treatment group was higher ($P<0.05$), and the levels of PI and RI were lower compared with those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparisons of levels of progesterone (P) and estradiol (E_2) between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the levels of P and E_2 in both groups were significantly increased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the above two levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After 6 months of follow-up, the conception rate was 42.50% in the treatment group, higher than that of 15.79% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Modified Bushen Huoxue Decoction combined with progesterone for LPD infertility can significantly improve the endometrial receptivity and the clinical symptoms of patients and increase the conception rate, which has a better clinical effect than that of simple western medicine.

Keywords: Infertility; Luteal phase defect; Bushen Huoxue Decoction; Progesterone Capsules; Endometrial receptivity; Estrogen

黄体功能不全(LPD)性不孕属于临床妇科常见疾病，主要指黄体发育异常引起体内孕酮水平及亲和力降低，使子宫内膜分泌反应性降低，孕卵种植与早期发育难以维持所致的不孕[1]。中医学根据LPD的临床症状及体征，多将其归属于月经不调、无子等范畴，认为肾虚血瘀是主要病机，治疗多以补肾活血为主要原则，辨证用药治疗疗效肯定[2-3]。笔者应用补肾活血汤联合黄体酮治疗肾虚血瘀证LPD性不孕症，取得较好疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中华妇产科学》[4]中LPD性不孕相关诊断标准。患者婚后未避孕，性生活正常，婚后2年未妊娠；多伴有月经失调、反复生化妊娠表现。

1.2 辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]有关月经不调相关肾虚血瘀证标准。主症：月经先期量少，经色暗淡或紫黑，有血块，经期延长，腰膝酸软；次症：经行小腹疼痛、拒按，排出血块后疼痛减轻，阴毛或腋毛稀疏脱落，或阴中干涩，面色黧黑，头晕耳鸣，性欲减退，健忘恍惚；舌脉：舌淡苔少，有紫色斑点，脉细涩。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄20～40岁；近3个月内未曾接受相关治疗；对本次研究相关药物无过敏反应；自愿参与并签署知情同意书。

1.4 排除标准 因绝经、卵巢早衰、输卵管阻塞、子宫内膜异位症、生殖系统先天性生理缺陷等因素所致不孕者；超声检查提示伴有生殖器官器质性病变者；有甲状腺、肾上腺功能减退疾病者；有精神疾病、认知障碍等无法正常沟通者。

1.5 一般资料 选择2018年1月—2020年6月丽水市中心医院中医内科收治的LPD性不孕患者78例，按随机数字表法分为治疗组40例和对照组38例。治疗组年龄22～39岁，平均(27.85±5.93)岁；病程1～12年，平均(6.56±2.10)年；不孕类型：原发性26例，继发性14例。对照组年龄

23～40岁，平均(27.92±6.14)岁；病程1～11年，平均(6.27±2.04)年；不孕类型：原发性25例，继发性13例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予黄体酮胶囊(浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字H20041902)口服，每次100 mg，每天2次，经B超监测有排卵后服用14 d。

2.2 治疗组 在对照组的基础上给予补肾活血汤口服。处方：熟地黄、紫河车各20 g，巴戟天、紫女贞子、鹿角霜、菟丝子、当归、丹参各15 g，白芍10 g，桃仁9 g，川芎8 g，红花6 g。随症加减：情绪抑郁者加合欢皮、郁金各10 g；腰膝酸软甚者加川牛膝15 g。每天1剂，水煎，取药汁约300 mL，分早晚2次服用。

2组疗程均为3个月经周期。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。按《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]中肾虚血瘀证月经不调证候量化分级标准，将主症(月经周期、经量、经质、腰膝酸软)按症状严重程度以无、轻度、中度、重度评估，分别计0、2、4、6分，次症(小腹疼痛、阴道干涩、头晕耳鸣、面色黧黑、性欲减退、健忘恍惚)分别计0、1、2、3分，各项证候评分之和为总积分，分值越高则症状越严重。②临床疗效。根据临床症状、孕激素水平及中医证候积分减少率判定。③子宫内膜容受性。治疗前后经彩超检查子宫内膜厚度、子宫动脉搏动指数(PI)及阻力指数(RI)；同时采集患者空腹静脉血4 mL，分离血清后检测血清激素指标，以电化学发光免疫分析法检测孕酮(P)水平，以放射免疫法检测雌二醇(E_2)水平，试剂盒均购自北京北方生物技术研究所有限公司。④受孕率。治疗结束后，对治疗有效患者随访6个月，观察受孕率。

3.2 统计学方法 数据分析采用SPSS21.0统计学软件完成。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述，行两独立样本t检验或配对t检验；计数资料以百分比(%)描述，行χ^2检验。$P<0.05$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)》[5]中相关标准拟定。基本治愈：症状及体征基本消失，中医证候积分减少率≥95%，血清激素恢复正常水平；显效：症状及体征明显改善，70%≤中医证候积分减少率＜95%，血清激素水平明显改善；有效：30%≤中医证候积分减少率＜70%，血清激素水平有所改善；无效：症状及体征较治疗间无明显变化，中医证候积分减少率＜30%，血清激素水平无明显变化。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为87.50%，高于对照组68.42%，组间比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	基本治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	40	15(37.50)	12(30.00)	8(20.00)	5(12.50)	35(87.50)
对照组	38	7(18.42)	9(23.68)	10(26.32)	12(31.58)	26(68.42)
χ^2值						4.162
P值						0.041

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组中医证候积分均较治疗前降低($P<0.05$)，且治疗组中医证候积分低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组 别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	40	34.17±5.35	12.54±3.76①②
对照组	38	33.96±4.28	18.28±3.49①

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

4.4 2组治疗前后子宫内膜容受性比较 见表3。治疗前，2组子宫内膜厚度、PI、RI值比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组子宫内膜厚度较治疗前增加($P<0.05$)，PI、RI值较治疗前下降($P<0.05$)；且治疗组子宫内膜厚度大于对照组($P<0.05$)，PI、RI值低于对照组($P<0.05$)。

4.5 2组治疗前后血清性激素水平比较 见表4。治疗前，2组P、E_2水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组P、E_2水平均较治疗前明显上升($P<0.05$)；且治疗组血清P、E_2水平高于对照组($P<0.05$)。

表3　2组治疗前后子宫内膜容受性比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	子宫内膜厚度(mm)	PI	RI
治疗组	治疗前	40	6.04±0.49	2.24±0.38	0.89±0.32
	治疗后	40	9.34±0.82①②	1.21±0.25①②	0.43±0.08①②
对照组	治疗前	38	6.07±0.45	2.26±0.40	0.86±0.29
	治疗后	38	7.19±0.67①	1.83±0.34①	0.67±0.10①

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

表4　2组治疗前后血清性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	P(ng/mL)	E_2(pg/mL)
治疗组	治疗前	40	6.78±1.45	93.03±18.56
	治疗后	40	12.44±2.38①②	137.25±27.68①②
对照组	治疗前	38	6.82±1.35	90.84±20.60
	治疗后	38	9.35±2.17①	120.41±24.57②

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

4.6　2组受孕率比较　随访6个月，治疗组受孕率为42.50%(17/40)，高于对照组15.79%(6/38)，2组比较，差异有统计学意义($\chi^2=7.384$，$P=0.007<0.05$)。

5　讨论

现代医学认为，LPD的发生与子宫动脉供血障碍、子宫内膜孕激素异常及卵泡发育不全等因素有关[6]。因黄体发育不全致P分泌不足，导致在一定时间内子宫内膜难以达到受孕条件，不利于受精卵着床，从而引起不孕。西医治疗本病以补充黄体酮为主，其中黄体酮胶囊为治疗LPD性不孕症的主要药物。黄体酮类似于女性卵巢的黄体，口服在短时间内可被快速吸收进入血液，使患者体内黄体酮浓度上升，从而起到治疗效果[7]。但仅使用该药物不能对子宫内膜形成有效的刺激，对子宫内膜生长及卵泡发育效果不明显，因而受精卵仍难以着床。故笔者及其研究团队近年来针对LPD性不孕选用中西医联合治疗。

中医学认为，LPD性不孕症病因繁多，病位在肾；以肾虚血瘀、气血失调为主要病机。肾为先天之本，主生殖，肾气亏虚，推动无力，则肾精亏损，精不生血，精血亏虚，血行不畅，血脉瘀滞，则不能顺利摄精成孕。临床治疗遵循补肾助阳、活血调经的原则。补肾活血汤为丽水市中心医院治疗肾虚血瘀所致LPD性不孕的经验方，方中以熟地黄、紫河车为君，熟地黄可益肾填精、补阴养血；紫河车可温肾补精、益气养血。以巴戟天、鹿角霜为臣，巴戟天温肾助阳、强筋壮骨；鹿角霜温肾助阳、收敛止血。佐以女贞子补肝益肾、滋阴益寿；菟丝子补益肝肾、益精壮阳；当归补血活血、调经止痛；白芍养血柔肝、敛阴和营；桃仁活血祛瘀；川芎活血行气、调畅气机；红花活血通经、散瘀止痛。全方共奏补肾填精、养阴活血、散瘀通络之功效。现代药理研究表明，巴戟天有促皮质激素样作用，可维持黄体功能[8]；当归有补血活血作用，气血得到补充，有利于机体受孕[9]；菟丝子含多糖、黄酮成分，有性激素样作用，可促进卵泡成熟和排出[10]；紫河车可调节机体各脏腑功能，有利于卵泡生长，并能改善子宫内膜容受性[11]；川芎有效成分阿魏酸有抑制子宫平滑肌、抑制血小板聚集和改善微循环作用[12]。本研究结果显示，治疗组总有效率高于对照组，中医证候积分低于对照组。提示对LPD性不孕患者采用补肾活血汤联合黄体酮治疗可提高治疗效果，有效改善中医证候。

相关研究发现，LPD性不孕发生与子宫内膜容受性降低密切相关。子宫内膜容受性是指子宫内膜在胚胎植入时对胚胎表现的接受能力，其水平变化则与受孕率密切相关[13]。尚翠玲[14]研究认为，子宫内膜厚度与子宫动脉血流参数是超声诊断子宫内膜容受性的标准，子宫内膜容受性则受血清P、E_2水平调节的影响。石明晴等[15]研究发现，补肾中药可促进卵泡发育，改善黄体功能，提高受孕率；在补肾基础上加用活血药物则具有明显改善微循环，增加卵巢血流量，促进黄体发育，诱发成熟卵泡的排卵作用。本次研究结果显示，治疗组治疗后子宫内膜厚度大于对照组，PI、RI值低于对照组，血清P、E_2水平高于对照组，且治疗组受孕率高于对照组。说明补肾活血汤加减联合黄体酮治疗LPD性不孕可明显改善子宫内膜容受性及血清性激素水平，提高受孕率。

综上所述，针对LPD性不孕患者应用补肾活血汤加减联合黄体酮治疗，有利于改善子宫内膜容受性，减轻临床症状，提高临床总有效率及受孕率，其临床应用价值较高。

[参考文献]

[1] 刘平. 黄体的形成与黄体功能不全的发生机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2021，37(4)：412-414.
[2] 张丽梅，廖伯年，周洪贵，等. 加味五子衍宗丸治疗肾虚精亏证黄体功能不全所致的女性不孕[J]. 中国实验方剂学杂志，2017，13(23)：205-210.
[3] 梅玉萍. 温经汤联合地屈孕酮治疗黄体功能不全致不孕不育临床研究[J]. 新中医，2019，51(4)：75-77.
[4] 曹泽毅，郎景和，王临虹，等. 中华妇产科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2014：2790.
[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，2002：239-242，385-386.
[6] 余玲玲，郭乐，尚姝. 补肾温胞方联合黄体酮治疗黄体功能不全性不孕对子宫动脉血液供应及内膜容受性的影响[J]. 实用中医药杂志，2020，36(11)：1451-1452.
[7] 吴珂. 补肾调冲汤联合黄体酮治疗黄体功能不全性不孕患者的疗效及对子宫受孕功能的影响[J]. 中国药物经济学，2021，16(5)：70-72.
[8] 苏现明，王洪庆，陈若芸，等. 巴戟天属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 中药材，2017，40(4)：986-991.
[9] 杨秀娟，邓毅，杨志军，等. 当归不同药用部位对急性血瘀模型大鼠的活血作用[J]. 中国临床药理学杂志，2018，34(18)：61-64.
[10] 李锦英，张兆萍，叶金飞，等. 基于网络药理学的菟丝子-枸杞子药对治疗卵巢早衰的作用机制研究[J]. 中国药房，2020，31(18)：2202-2209.
[11] 崔雅婷. 紫河车对子宫内膜容受性的影响研究[D]. 杭州：浙江中医药大学，2012.
[12] 蒲忠慧，代敏，彭成，等. 川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展[J]. 中国药房，2020，31(8)：1020-1024.
[13] 陈敏，徐素君，叶菁华，等. 安坤汤加减联合黄体酮治疗黄体功能不全性不孕对患者黄体功能和子宫受孕情况的影响[J]. 中国妇幼保健，2019，34(10)：2331-2333.
[14] 尚翠玲. 地屈孕酮对黄体功能不全致不孕患者子宫内膜容受性及受孕率的影响[J]. 中国现代医药杂志，2019，21(10)：51-53.
[15] 石明晴，徐晓飞，陈礼平，等. 补肾活血序贯疗法治疗黄体功能不全性不孕症的治疗效果观察[J]. 中国中医药科技，2020，27(1)：57-58.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)