补肾疏肝调周法联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕临床研究

卢艺，张静静，黄嫦嫦，徐京晓，赵芬，崔洪银

杭州市临平区第一人民医院妇科，浙江 杭州 311100

［摘要］**目的：**观察补肾疏肝调周法联合来曲唑（LE）治疗多囊卵巢综合征（PCOS）不孕的临床疗效。**方法：**采用随机数字表法将100例PCOS不孕患者分为治疗组与对照组各50例。对照组予LE治疗，治疗组在对照组基础上予补肾疏肝调周法治疗。比较2组治疗前后卵泡刺激素（FSH）、总睾酮（T）、黄体生成激素（LH）、抗苗勒管激素（AMH）水平及中医证候积分；比较2组人绒毛膜促性腺激素（HCG）注射日卵泡直径、卵泡个数（卵泡直径＞16 mm）及子宫内膜厚度；评估2组临床疗效、不良反应发生及妊娠情况。**结果：**治疗期间，对照组脱落2例，完成研究48例；观察组脱落2例，完成研究48例。治疗组总有效率、排卵率、妊娠率、活产率均高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候积分、血清LH、LH/FSH及治疗组AMH、T水平均较治疗前降低（$P<0.05$）；治疗组治疗后中医证候积分、血清LH、LH/FSH、T水平低于对照组（$P<0.05$）。2组血清FSH及对照组AMH、T水平治疗前后比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗组HCG注射日子宫内膜厚度高于对照组（$P<0.05$），2组HCG注射日卵泡个数（卵泡直径＞16 mm）、卵泡直径及不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**补肾疏肝调周法联合LE治疗PCOS不孕疗效确切，能够调节患者激素水平，改善患者子宫内膜厚度，提高排卵率及妊娠率，安全性较高。

［关键词］多囊卵巢综合征；不孕；补肾疏肝调周法；来曲唑；激素；妊娠

［中图分类号］R271.14 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）15-0100-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.15.018

Clinical Study on Bushen Shugan Tiaozhou Method Combined with Letrozole for Infertility Due to Polycystic Ovary Syndrome

LU Yi, ZHANG Jingjing, HUANG Changchang, XU Jingxiao, ZHAO Fen, CUI Hongyin

Department of Gynecology, The First People's Hospital of Linping District, Hangzhou Zhejiang 311100, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Bushen Shugan Tiaozhou method combined with Letrozole (LE) for infertility due to polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** A total of 100 cases of PCOS patients with infertility were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 50 cases in each group. The control group was treated with LE, and the treatment group was additionally treated with Bushen Shugan Tiaozhou Method based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the levels of follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T), luteinizing hormone (LH), and anti-müllerian hormone (AMH), and the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were compared between the two groups. The follicle diameter, number of follicles (follicle diameter>16mm), and endometrial thickness were compared between the two groups on the day of human chorionic gonadotropin (HCG) injection. The clinical effects, incidence of adverse reactions and pregnancy status were evaluated in the two groups. **Results:** During treatment, 2 cases were lost and 48 cases were completed in the control group; 2 cases were lost and 48 cases

［收稿日期］2022-11-29
［修回日期］2023-05-24
［基金项目］杭州市医药卫生科技计划项目（B20200213）
［作者简介］卢艺（1990-），女，主治中医师，E-mail：luyi69@163.com。

were completed in the treatment group. The total effective rates，ovulation rates，pregnancy rates，and live birth rates in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the TCM syndrome scores，and the levels of LH and LH/FSH in serum in the two groups，as well as the levels of AMH and T in the treatment group were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)；the TCM syndrome score，and the levels of LH，LH/FSH and T in serum in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of FSH levels in serum between the two groups and the levels of AMH and T in the control group before and after treatment ($P>0.05$). The endometrial thickness on the day of HCG injection in the treatment group was higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of number of follicles (follicle diameter > 16 mm)，follicle diameter，and incidence of adverse reactions between the two groups on the day of HCG injection ($P>0.05$). **Conclusion**：Bushen Shugan Tiaozhou Method combined with LE has a definite curative effect in treating infertility due to PCOS，and can regulate the hormone levels，improve the endometrial thickness，and increase ovulation and pregnancy rates，with relatively high safety.

Keywords：Polycystic ovary syndrome；Infertility；Bushen Shugan Tiaozhou Method；Letrozole；Hormones；Pregnancy

多囊卵巢综合征(PCOS)不孕是一种发病率较高，严重危害女性身心健康的妇科疾病[1]。西医常采用来曲唑等促排卵药物治疗PCOS不孕，但这些药物多存在卵巢过度刺激、多胎妊娠、卵子质量低等风险，对部分患者促排卵无反应[2-3]。中医将PCOS不孕归属于不孕范畴，病机与肝肾功能密切相关，肾气血阴阳失衡、肝疏泄失调，均会引起生殖之精(卵子)的生成及排泄异常致不孕，治疗以补肾疏肝为主。调周法是在中医阴阳学说基础上根据月经周期消长变化而形成的中医妇科特色疗法，临床研究发现，调周法治疗PCOS不孕临床疗效显著[4]。本研究观察补肾疏肝调周法联合来曲唑治疗PCOS不孕的临床效果，研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[5-6]中相关诊断标准。无排卵或稀发排卵，多毛、痤疮等高雄激素表现或高雄激素血症，超声提示卵巢多囊改变。符合以上任意2项，且患者已婚未避孕1年以上，有正常性生活而未成功妊娠即可确诊为PCOS不孕。

1.2 辨证标准 符合文献[7-8]中肾虚肝郁证的辨证标准。主症：月经后期、闭经或月经先后不定期，且婚后1年以上不孕；次症：性欲减退，头晕耳鸣或腰膝酸软，郁闷不舒或烦躁易怒，乳房胀痛或胁胀作痛；舌脉：舌质淡暗或暗红，苔薄白或少苔，脉细弦或弦涩。符合主症及4项次症结合舌脉确诊。

1.3 纳入标准 符合上述诊断、辨证标准；年龄20～40岁；依从性好，患者愿意配合临床试验，并自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 近期使用过激素类或其他药物治疗；双侧输卵管不通；有其他原因引起的排卵异常及不孕；有严重心、脑、肝、肾等脏器疾病。

1.5 一般资料 选取2020年6月—2022年3月在杭州市临平区第一人民医院妇科接受治疗的PCOS不孕患者100例，按随机数字表法分为治疗组、对照组各50例。治疗组年龄21～39岁，平均(27.88±3.87)岁；病程1～8年，平均(1.98±1.44)年。对照组年龄21～36岁，平均(27.98±3.50)岁；病程1～8年，平均(2.04±1.54)年。治疗期间，治疗组脱落2例(1例依从性差，1例失访)，完成研究48例；对照组脱落2例(1例失访，1例证型变化)，完成研究48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。杭州市临平区第一人民医院医学伦理委员会审批通过本试验方案(伦理批号：2020伦审研003号)。

2 治疗方法

2.1 对照组 在月经周期第5天或撤退性出血的第

5天给予来曲唑(江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H19991001)治疗，每次2.5 mg，每天1次。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予补肾疏肝调周法治疗。处方：菟丝子20 g，白芍、覆盆子各15 g，当归、山药、熟地黄、杜仲、枸杞子、山萸肉各10 g，柴胡、香附、五味子各9 g。卵泡期(经后期月经第5～11天)加用旱莲草10 g，女贞子20 g；排卵期(经间期月经第12～16天)加用淫羊藿、菟蔚子、补骨脂各10 g；黄体期(经前期月经第17～28天)在排卵期用药基础上减覆盆子、五味子，加用肉苁蓉、鹿角霜各10 g。每天1剂，水煎2次，取汁400 mL，由杭州市临平区第一人民医院中药房煎制，并装袋密封，早晚各1次温服，月经期或血人绒毛膜促性腺激素(HCG)示怀孕则停服中药。

2组均治疗3个月经周期。若在治疗期间发现妊娠停止药物治疗。当患者基础体温未上升、月经未来潮时间达45 d，予黄体酮胶囊(浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字H20041902)撤退性出血治疗，每天2次，每次100 mg，连服7 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①激素水平。月经周期第3～5天采集静脉血5 mL，离心取血清，采用酶联免疫吸附法测定2组治疗前后血清卵泡刺激素(FSH)、总睾酮(T)、黄体生成激素(LH)、抗苗勒管激素(AMH)水平。②中医证候积分。主症(月经周期异常的婚久不孕)按症状的无、轻、中、重程度计0、2、4、6分，次症(性欲减退、头晕耳鸣或腰膝酸软、郁闷不舒或烦躁易怒、乳房胀痛或胁胀作痛)按症状的无、轻、中、重计0、1、2、3分[8]。③排卵相关指标。治疗3个月经周期，从月经(或撤退性出血)第10天开始采用阴道彩超监测患者的排卵情况。当卵泡直径＞18 mm，且卵泡数小于3个时，当天予注射用绒毛膜促性腺激素(丽珠集团丽珠制药厂，国药准字H44020673)10 000 U促排卵，观察并记录HCG注射日2组卵泡直径、卵泡个数(卵泡直径＞16 mm)及子宫内膜厚度。④妊娠结局。12个月随访，随访期间监测卵泡等，指导患者夫妇适时性生活，计算排卵率、妊娠率、活产率。⑤不良反应。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，行独立样本t检验与配对样本t检验进行组间及组内比较；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^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 根据文献[8]相关内容拟定。治愈：排卵正常，正常妊娠，中医证候积分减少≥95%；显效：排卵正常，妊娠，但未获得良好妊娠结局，包括不良妊娠(如异位妊娠、流产等)，70%≤中医证候积分减少＜95%；有效：治疗后能诱发排卵但未妊娠，30%≤中医证候积分减少＜70%；无效：连续服药3个周期以上未能排卵，中医证候积分减少＜30%。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为79.17%，对照组总有效率为60.42%，2组比较，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	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	12(25.00)	7(14.58)	10(20.83)	19(39.58)	29(60.42)
治疗组	48	22(45.83)	7(14.58)	9(18.75)	10(20.83)	38(79.17)①

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。2组治疗前中医证候积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。2组治疗后中医证候积分(主症、次症、总分)均较治疗前降低($P<0.05$)，治疗组治疗后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	时间	例数	主症	次症	总分
对照组	治疗前	48	3.25±1.47	6.81±2.14	10.06±3.23
	治疗后	48	2.21±1.03①	4.00±1.35①	6.21±2.08①
治疗组	治疗前	48	3.17±1.36	6.33±2.03	9.50±3.12
	治疗后	48	1.71±0.92①②	2.33±1.34①②	4.04±1.76①②

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组妊娠结局比较 见表3。治疗组排卵率、妊娠率、活产率分别为79.17%、60.42%、45.83%，对照组排卵率、妊娠率、活产率分别为60.42%、39.58%、22.92%，2组比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.5 2组HCG注射日排卵指标比较 见表4。治疗组子宫内膜厚度高于对照组($P<0.05$)。2组HCG

注射日直径＞16 mm 卵泡个数及卵泡直径比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

4.6　2组治疗前后血清激素水平比较　见表5。2组治疗前血清激素水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组血清 LH、LH/FSH 及治疗组 AMH、T 水平均较治疗前降低（$P<0.05$）；治疗组治疗后血清 LH、LH/FSH、T 水平低于对照组（$P<0.05$）。2组 FSH 及对照组 AMH、T 水平治疗前后比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

4.7　2组不良反应发生率比较　见表6。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表3　2组妊娠结局比较　例（%）

组　别	例数	排卵	妊娠	活产
对照组	48	29（60.42）	19（39.58）	11（22.92）
治疗组	48	38（79.17）①	29（60.42）①	22（45.83）①

注：①与对照组比较，$P<0.05$

表4　2组 HCG 注射日排卵指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	子宫内膜厚度（mm）	直径＞16 mm 卵泡个数（个）	卵泡直径（mm）
对照组	48	8.21±2.37	0.94±0.60	1.95±0.35
治疗组	48	10.14±2.08①	1.04±0.29	2.05±0.21

注：①与对照组比较，$P<0.05$

表5　2组治疗前后血清激素水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	LH（mIU/mL）	FSH（mIU/mL）	LH/FSH	AMH（ng/mL）	T（ng/dL）
对照组	治疗前	48	10.96±7.44	6.56±1.79	1.67±0.96	8.79±4.04	57.13±26.66
	治疗后	48	7.31±3.83①	6.22±1.55	1.21±0.71①	8.07±3.13	57.33±18.89
治疗组	治疗前	48	10.96±7.75	6.86±2.09	1.64±1.09	9.33±4.47	59.98±23.51
	治疗后	48	5.88±2.75①②	6.76±1.41	0.90±0.42①②	7.19±3.40①	45.70±16.53①②

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6　2组不良反应发生率比较　例（%）

组　别	例数	头痛头晕	胃肠道反应	乳房疼痛	皮疹	总发生
对照组	48	1（2.08）	3（6.25）	2（4.17）	1（2.08）	7（14.58）
治疗组	48	0	4（8.33）	1（2.08）	1（2.08）	6（12.50）

5　讨论

研究发现 PCOS 发病机制与下丘脑-垂体-卵巢轴使内分泌紊乱、代谢环境异常、阻碍卵泡发育、子宫内膜增长有关[9]。中医认为 PCOS 不孕的病位多在肝肾，肾之气血阴阳失调可致胞脉失养或受损不能摄精成孕；肝郁则致疏泄失常，气血失和，冲任不能相资，亦致不孕，治疗采用补肾疏肝法。PCOS 不孕多表现为月经异常及排卵障碍，而正常月经周期存在阴阳消长转化规律，顺应其阴阳、气血变化规律可以帮助 PCOS 不孕患者恢复正常排卵。本研究中采用的中药处方为归肾逍遥方，是根据归肾丸、逍遥散2个妇科经典方剂加减化裁而来，方中熟地黄配合山萸肉、山药补肾肝脾、益精血，枸杞子、覆盆子、五味子补肾养阴益精，菟丝子补阳益阴，杜仲补益肝肾，当归、白芍养血柔肝，柴胡、香附理气疏肝，使全方补而不滞，起补肾填精、疏肝解郁之效。结合前期临床研究发现，调周法可用治疗 PCOS，恢复月经周期[10]。本研究在归肾逍遥方治疗基础上结合正常月经周期生理特点，在经后期、经间期、经前期3个时期进行调周法治疗。卵泡期（经后期）加用女贞子、旱莲草治疗以滋养肾精以助“阴长”，滋养卵泡促进生长；排卵期（经间期）加用菟蔚子、补骨脂、淫羊藿以助阴转阳催动“氤氲之气”，促进卵泡成熟及排出；黄体期（经前期），排卵期用药基础上减覆盆子、五味子，加用肉苁蓉、鹿角霜血肉有情之品补肾温阳以助“阳长”，促进黄体功能。因此调周法可以推动月经周期阴阳转化帮助患者恢复正常月经，促进排卵。本研究结果发现，治疗组总有效率、妊娠率、活产率均高于对照组，中医证候积分低于对照组，提示补肾疏肝调周法联合来曲唑治疗 PCOS 不孕的临床疗效优于单纯来曲唑治疗，能够有效提高患者妊娠结局，缓解患者中医症状。

发育良好的卵子是取得好的妊娠结局的基础，正常优势卵泡直径范围17～24 mm，超声下卵泡直径在一定程度上可以用来推测卵泡发育速度及卵子质量[11]。卵泡的生长发育与 AMH 调控有关，并有助于评估促排卵效果[12]。PCOS 促排卵效果也与基础窦卵泡数有关，LH、FSH 是卵泡发育和排卵不可缺少的

激素，T过高会抑制卵泡发育生长[13-14]。本研究发现治疗组治疗后血清LH、LH/FSH、T水平低于对照组，排卵率明显高于对照组，提示补肾疏肝调周法能够调节患者激素水平，促进卵泡发育及患者排卵。动物实验研究发现归肾丸能通过介导脂酰肌醇-3激酶-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)等信号通路，降低PCOS大鼠的LH、T水平，提高雌二醇水平促进卵泡发育[15]。香附能够改善卵巢的微循环，促进卵泡发育和排卵[16]。

子宫内膜厚度是子宫内膜容受性(子宫内膜对胚胎的接收能力)的监测指标之一，与受精卵着床、妊娠密切相关。PCOS不孕患者长期受雄激素受体影响，使子宫内膜容受性变差，子宫内膜较薄会影响受精卵着床、孕囊发育[17]。本研究结果显示，治疗组子宫内膜厚度高于对照组，妊娠率高于对照组，提示补肾疏肝调周法可以增加患者HCG注射日子宫内膜厚度，提高妊娠率。药理研究发现补肾中药菟丝子可以改善子宫血供，促进子宫内膜生长，改善子宫内膜容受性来提高妊娠率[18]。补骨脂、熟地黄、杜仲、当归、山药等补肾中药中有类雌激素样作用，可以促进子宫内膜增长，提高子宫内膜容受性标志物雌激素受体、孕激素受体、整合素β3等多种分子的表达，改善子宫内膜容受性[19]。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义，提示补肾疏肝调周法联合来曲唑治疗PCOS安全性较高。

综上所述，补肾疏肝调周法联合来曲唑治疗PCOS不孕疗效确切，能够调节患者激素水平，促进子宫内膜增长，提高排卵率及妊娠率，安全性较高。

[参考文献]

[1] LIZNEVA D，SUTURINA L，WALKER W，et al. Criteria，prevalence and phenotypes of polycystic ovary syndrome[J]. Fertility and Sterility，2016，106(1)：6-15.

[2] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志，2018，53(1)：2-6.

[3] 潘烨，王泽，冯海英，等. 来曲唑促排卵研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2018，34(3)：340-343.

[4] 陈婕，谈勇. 中药调周法治疗PCOS不孕症疗效的Meta分析[J]. 中国中医基础医学杂志，2017，23(10)：1417-1421，1474.

[5] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. Hum Reprod，2004，19(1)：41-47.

[6] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2007：128-130.

[7] 杜惠兰，罗颂平. 中医临床诊疗指南释义：妇科疾病分册[M]. 北京：中国中医药出版社，2015：34-38.

[8] 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，2002：239-243.

[9] JULIE C，MARIE M，LINDA T，et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility：overview and insights of the putative treatments[J]. Gynecol Endocrinol，2021，37(10)：869-874.

[10] 卢艺，徐京晓，尤丽芳，等. 益肾活血调周法治疗青春期多囊卵巢综合征患者的临床研究[J]. 中国性科学，2020，29(12)：103-106.

[11] 倪丽莉，王菁，刁飞扬，等. 排卵前优势卵泡直径对供精人工授精结局的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志，2021，40(1)：1-5.

[12] 李红然，张育婧，李春美，等. 多囊卵巢综合征不孕患者血清抗苗勒管激素水平与药物诱导排卵反应的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2020，34(3)：308-311.

[13] 谢佩宏，彭碧玉，陈小燕，等. 基础窦卵泡数量对多囊卵巢综合征患者促排卵治疗效果的探讨[J]. 黑龙江医药，2022，35(5)：1037-1040.

[14] 郑冬雪，刘军莲，马兰，等. 从雄激素受体及其活化因子角度探讨多囊饮对多囊卵巢模型大鼠卵泡发育及子宫内膜容受性的影响[J]. 江苏中医药，2022，54(7)：74-77.

[15] 龙旭. 基于PI3K/AKT信号通路研究新加归肾丸调节大鼠卵巢颗粒细胞增殖、凋亡的分子机制[D]. 成都：成都中医药大学，2015.

[16] 纪淑玲，卢素杰，郑露，等. 苍术-香附治疗多囊卵巢综合征的网络药理学机制研究[J]. 中医临床研究，2022，14(32)：109-114.

[17] RASHID N，NIGAM A，JAIN S K，et al. Proteomic sift through serum and endometrium profiles unraveled signature proteins associated with subdued fertility and dampened endometrial receptivity in women with polycystic ovary syndrome[J]. Cell Tissue Res，2020，380(3)：593-614.

[18] 李莹，陈建玲，吴佩蔚，等. 菟丝子黄酮对大鼠种植窗期子宫内膜容受性的影响[J]. 广州中医药大学学报，2022，39(8)：1886-1892.

[19] 吕博洋，李东，张浩琳，等. 补肾活血中药对子宫内膜容受性的影响及其调控机制[J]. 中国中药杂志，2018，43(10)：2014-2019.

(责任编辑：冯天保，沈崇坤)