

· 中医治疗多囊卵巢综合征专题 ·

补肾活血方对多囊卵巢综合征不孕症患者
子宫内膜容受性及雌二醇、孕酮影响

尹晓丹 何军琴

【摘要】 目的 探讨补肾活血方对 PCOS 不孕症患者子宫内膜容受性及雌二醇(estrogen, E_2)、孕酮(progesterone, P)的影响。**方法** 选取符合 PCOS 肾虚血瘀证的不孕症患者 90 例,按随机数字表法将病人分为三组,中药组:补肾活血方;西药组:克罗米芬;中西药组:补肾活血方 + 克罗米芬;空白对照组选取 30 例因男方因素就诊的不孕患者。服药方法:中药组自月经周期(或撤退性出血)第 1 天开始口服补肾活血方,连服 21 天;西药组自月经周期(或撤退性出血)第 5 天起每晚口服克罗米芬 50 mg,连服 5 天;中西药组自月经周期(或撤退性出血)第 1 天开始口服补肾活血方,第 5 天起每晚加克罗米芬 50 mg,连服 5 天后停服西药,继服中药至 21 天;均连续治疗 3 个周期。空白对照组不服任何相关药物。以上三组均于月经第 9 天开始用阴道 B 型超声连续监测卵泡发育,当 B 型超声显示双侧卵巢内至少有一个成熟卵泡平均直径 $\geq 18 \sim 20$ mm 时定为排卵日,于排卵后第 7 ~ 9 天阴道超声测定子宫内膜厚度、分型及子宫动脉搏动指数(pulse index, PI)和子宫动脉阻力指数(resistance index, RI),放射免疫法测定血清 E_2 和 P 含量。**结果** 中药组与中西药组 A 型子宫内膜百分比均大于西药组($P < 0.05$);中药组与中西药组子宫内膜厚度均大于西药组($P < 0.01$);西药组 A 型子宫内膜百分比及子宫内膜厚度均低于空白对照组($P < 0.05$);中西药组 PI 高于西药组与中药组($P < 0.05$);治疗组 PI 均高于空白对照组($P < 0.01$);西药组 RI 高于中药组、中西药组与空白对照组($P < 0.05$);西药组 E_2 低于空白对照组($P < 0.05$);中西药组 P 高于西药组与中药组($P < 0.05$);西药组 P 低于空白对照组($P < 0.05$)。**结论** 补肾活血方可以增加 PCOS 不孕症患者的子宫内膜容受性,补肾活血方联合克罗米芬可以增加 PCOS 不孕症患者排卵后的 P 含量。

【关键词】 补肾活血方; 多囊卵巢综合征; 不孕症; 子宫内膜容受性; 雌二醇; 孕酮

【中图分类号】 R271.14 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.06.008

Effect of reinforcing kidney and activating blood decoction on endometrial receptivity and estrogen, progesterone of infertility patients with polycystic ovary syndrome YIN Xiao-dan, HE Jun-qin. Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China
Corresponding author: HE Jun-qin, E-mail: junqinhe@sina.com

【Abstract】 Objective The subject is to observe the effect of reinforcing kidney and activating blood decoction on endometrial receptivity and estrogen (E_2), progesterone (P) of infertility patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** 90 cases diagnosed with infertility and PCOS were collected, and randomly divided into 3 groups: Chinese medicine group, CC group, Chinese medicine and CC group. There is also a blank control group including 30 cases diagnosed with infertility because of male problem. After the treatment, the follicle from the 9th day of the menstruation was monitored and the date of the ovulation was confirmed using the ultrasound. Thickness of endometrium, pulse index (PI) and resistance index (RI) were measured and the serum expression of E_2 and P were tested at the time of 7 to 9 days after the ovulation. **Results** The rate of the type A endometrium; the Chinese medicine group and the combined group were significantly higher than the CC group ($P < 0.05$). The thickness of the endometrium; the Chinese medicine group and the combined group were significantly larger than the CC group ($P < 0.01$). PI; the combined group were significantly higher than the Chinese medicine group and the CC group ($P < 0.05$). RI; the CC group were significantly higher than the Chinese medicine group and the

作者单位:100026 首都医科大学附属北京妇产医院中医科

作者简介:尹晓丹(1985 -),女,硕士,住院医师。研究方向:中西医结合妇科。E-mail:yinxiaodandong@126.com

通讯作者:何军琴(1972 -),女,硕士,主任医师。研究方向:中西医结合妇科。E-mail:junqinhe@sina.com

combined group ($P < 0.05$). E_2 : the CC group were significantly lower than the blank control group ($P < 0.05$). P: the combined group were significantly higher than the Chinese medicine group and the CC group ($P < 0.05$). the CC group were significantly lower than the blank control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Reinforcing kidney and activating blood decoction can increase the endometrial receptivity. Reinforcing kidney and activating blood decoction combined with CC can increase the level of P after ovulation.

【Key words】 Reinforcing kidney and activating blood decoction; Polycystic ovary syndrome; Infertility; Endometrial receptivity; Estrogen; Progesterone

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 主要表现为女性内分泌失调和不孕等。该病容易引发不孕、功能失调性子宫出血,使子宫内膜癌、肥胖、II 型糖尿病、血脂异常、高血压和心血管疾病风险增加^[1],对患者的身心健康造成不良影响。目前对 PCOS 不孕症患者西医多采用克罗米芬促排卵,克罗米芬虽然排卵率较高,但妊娠率较低^[2],对此分析可能与克罗米芬促排后抑制子宫内膜的增长有关。本研究采用中药补肾活血方配合克罗米芬治疗 PCOS 不孕症患者,并观察其对子宫内膜容受性及雌二醇 (estrogen, E_2)、孕酮 (progesterone, P) 的影响,现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 1 月至 2014 年 6 月在首都医科大学附属北京妇产医院中医科门诊就诊的 PCOS 不孕症患者 90 例,按随机方法分成三组,中药组:补肾活血方;西药组:克罗米芬;中西药组:补肾活血方 + 克罗米芬;另从门诊选取 30 例因男方因素就诊的不孕患者为空白对照组。各组患者年龄、不孕时间等情况比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 PCOS 诊断标准

采用 2003 年欧洲人类生殖与胚胎学会 (ESHRE) 和美国生殖医学学会 (ASRM) 在鹿特丹会议上确定的标准^[3]: (1) 稀发排卵或无排卵; (2) 高雄激素血症的临床表现 (多毛、痤疮等) 或实验室证据,排除引起高雄激素血症的其他原因,如肾上腺疾病、分泌雄激素的肿瘤等; (3) 单侧或双侧卵巢含有 12 个以上直径 2~9 mm 的卵泡 (和) 卵巢体积 > 10 mL。以上 3 项中具备 2 项。

中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]辨证属于肾虚血瘀型。症见:月经稀发或闭经,或周期紊乱,或婚久不孕,腰腿酸软,头晕耳鸣,性欲冷淡,少腹疼痛,舌黯淡或有瘀斑,脉沉涩。上述主症具备 3 项或以上者,辨为肾虚血瘀证。

1.3 治疗方法

1.3.1 中药组 于月经周期 (或撤退性出血) 第 1 天开始口服补肾活血方。补肾活血方,基本处方由熟地黄 15 g、菟丝子 12 g、桑寄生 12 g、覆盆子 12 g、续断 12 g、川牛膝 12 g、当归 20 g、丹参 9 g、泽兰 15 g、川芎 6 g、益母草 20 g 组成。连服 21 天为 1 周期,共 3 个周期。

1.3.2 西药组 于月经周期 (或撤退性出血) 第 5 天起每晚口服克罗米芬 50 mg,连服 5 天停药,共 3 个周期。

1.3.3 中西药组 于月经周期 (或撤退性出血) 第 1 天开始口服补肾活血方,第 5 天开始每晚加服克罗米芬 50 mg,连服 5 天后停服西药,继服中药至 21 天,共 3 个周期。

1.3.4 空白对照组 不服任何相关药物,在男方接受治疗的同时,对相应指标进行观察。

1.4 观察指标及方法

以上各组均于月经第 9 天开始阴道 B 型超声连续监测卵泡发育,当 B 型超声显示双侧卵巢内至少有 1 个成熟卵巢平均直径 $\geq 18 \sim 20$ mm 时定为排卵日,于排卵后第 7~9 天阴道 B 型超声测定子宫内膜厚度、分型及子宫脉搏动指数 (pulse index, PI) 和子宫动脉阻力指数 (resistance index, RI)。取清晨空腹外周静脉血 5 mL,采用放射免疫法测定血清 E_2 和 P 含量。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件包对数据进行处理,计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差检验,两两之间比较采用 SNK 检验;率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 表示差异具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 补肾活血方对各组子宫内膜厚度和类型的影响

中药组与中西药组 A 型子宫内膜百分比均大于西药组 ($P < 0.05$); 中药组与中西药组子宫内膜厚度均大于西药组 ($P < 0.01$); 西药组 A 型子宫内膜百分比及子宫内膜厚度均低于正常组 ($P <$

0.05),见表1。

表1 各组子宫内膜厚度和类型的对比($\bar{x} \pm s$)

分组	A型子宫内膜百分比(%)	子宫内膜厚度(cm)
空白组	49%	0.79 ± 0.07
西药组	41%	0.71 ± 0.06
中药组	55%	0.87 ± 0.06
中西药组	61%	0.94 ± 0.09

2.2 补肾活血方对子宫动脉搏动指数和阻力指数的影响

中西药组子宫动脉搏动指数PI高于西药组与中药组($P < 0.05$);西药组与中药组PI无显著性差异($P > 0.05$);治疗组PI均高于正常组($P < 0.01$);西药组子宫动脉阻力指数RI高于中药组、中西药组与正常组($P < 0.05$);正常组、中药组、中西药组RI无显著差异($P > 0.05$)。见表2。

表2 各组子宫动脉搏动指数和阻力指数的对比($\bar{x} \pm s$)

分组	子宫动脉搏动指数PI	子宫动脉阻力指数RI
空白组	2.67 ± 0.16	0.78 ± 0.08
西药组	3.06 ± 0.14	0.82 ± 0.06
中药组	3.06 ± 0.08	0.79 ± 0.04
中西药组	2.99 ± 0.04	0.78 ± 0.06

2.3 补肾活血方对各组E₂、P影响:

西药组E₂低于正常组($P < 0.05$);治疗组各组间无显著性差异($P > 0.05$);中西药组P高于西药组与中药组($P < 0.05$);西药组低于正常组($P < 0.05$)。见表3。

表3 各组E₂、P的对比($\bar{x} \pm s$)

分组	E ₂ (ng/mL)	P(ng/mL)
空白组	204.23 ± 22.49	14.54 ± 2.1
西药组	194.10 ± 16.19	13.81 ± 1.67
中药组	198.50 ± 16.20	13.08 ± 1.76
中西药组	195.87 ± 8.68	14.89 ± 1.59

3 讨论

子宫内膜的发育必需与卵泡发育、排卵同步,才具有接受胚胎植入的能力,包括子宫内膜厚度以及子宫内膜血液供应状态等方面的综合因素^[5]。

克罗米芬是不孕症治疗中促排卵的首选药物,但克罗米芬的抗雌激素作用会减少子宫的血液供应,影响内膜发育成熟,使得子宫内膜容受性受损,导致出现高排卵率、低妊娠率的现象^[2]。所以目前研究的重点是既能获得好的排卵率又能提高子宫内膜的容受性,最终达到高妊娠率的目的。

雌激素受体 α (estrogen receptor, ER α)受E₂的正调节作用,随着排卵后种植窗的开放,E₂水平升高,但此时P对上皮细胞和间质细胞中的ER α 均有抑制作用,孕激素受体(progesterone receptor, PR)在排卵时达到高峰,进入分泌期后在孕酮的作用下减少^[6]。与正常对照组相比,PCOS患者的子宫内膜对孕激素抵抗而雌激素活性增加,这也可能成为PCOS患者子宫内膜容受性下降和内膜病变风险增加的重要机制之一^[7]。

中医认为,肾主生殖,藏精。卵子的发育成熟与肾精充盈密切相关,而卵子的正常排出又有赖于肾阳的鼓动以使冲任气血调畅。肾精亏虚使卵子缺乏物质基础,难以发育成熟;肾阳亏虚既不能鼓舞肾阴的生化 and 滋长,又使气血运行无力而瘀滞冲任胞脉,更使排卵缺乏原动力,故肾虚是排卵障碍的根本原因。肾虚又进一步导致阴阳气血失常,水湿内停,痰湿内生,壅阻冲任胞脉,气血瘀滞成癥,使卵子难以排出、卵巢增大,故肾虚血瘀是PCOS的基本病机。

PCOS本身的内分泌特点打破了子宫内膜组织稳态而导致子宫内膜容受性下降,在经过西药治疗后,PCOS的子宫内膜容受性仍受到影响。本研究提示联合中药补肾活血方在改善PCOS患者促排卵后的子宫内膜容受性更具有优势。

参 考 文 献

- [1] Araki T, Elias R, Rosenwaks Z, et al. Achieving a successful pregnancy in women with polycystic ovary syndrome[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011, 40(4): 865-894.
- [2] Sereepapong W, Suwajannakom S, Triranchat S, et al. Effect of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling woman[J]. J Fertil Steril, 2007, 73(2): 278-291.
- [3] Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome; the Rotterdam criteria are premature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(3): 781-785.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 359-360.
- [5] Wilcox AJ, Baird DD, Wenberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy[J]. N Engl J Med, 1999, 340(23): 1796-1799.
- [6] Cloke B, Christian M. The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 358(2): 166-175.
- [7] Savaris RF, Groll JM, Young SL, et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6): 1737-1746.

(收稿日期: 2014-12-08)

(本文编辑: 董历华)