

· 论 著 ·

# 益肾促排方联合氯米芬对多囊卵巢综合征不孕的疗效研究

杨海萍<sup>1</sup>, 李伟莉<sup>2△</sup>

(1. 安徽中医药大学研究生院, 合肥 230038; 2. 安徽中医药大学第一附属医院妇科, 合肥 230031)

**摘要:**目的 探讨益肾促排方联合氯米芬对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕的疗效。方法 选取安徽中医药大学第一附属医院 2012 年 5 月至 2015 年 11 月收治的 96 例 PCOS 不孕患者,按照随机数字表法,随机分为常规组(48 例)和试验组(48 例)。常规组患者从月经第 5 天开始,口服枸橼酸氯米芬胶囊,每日 1 次,每次 50 mg,连服 5 d。试验组从月经第 5 天起,在口服枸橼酸氯米芬胶囊的基础上应用益肾促排方,每日一剂,B 超监测排卵正常且卵泡直径达到 18 mm 以上则停用,如无该现象则持续服药至下月月经来潮时。治疗 3 个月经周期后,统计两组患者治疗前后的子宫内膜厚度、卵泡直径、孕酮以及黄体生成素、卵泡刺激素、睾酮和雌二醇指标水平。结果 治疗 3 个月经周期后,试验组患者治疗治愈 25 例(54.2%),有效 19 例(39.6%),无效 4 例(8.3%),总体有效率为 93.8%;常规组患者治疗治愈 20 例(41.6%),有效 18 例(37.5%),无效 10 例(20.8%),总体有效率为 79.1%。试验组治疗后排卵期卵泡直径、子宫内膜厚度,以及孕酮、黄体生成素、卵泡刺激素、睾酮、雌二醇水平优于常规组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 益肾促排方联合氯米芬治疗 PCOS 不孕有着较好的治疗效果,可以增加患者妊娠率,效果优于仅使用氯米芬治疗。

**关键词:** 益肾促排方; 氯米芬; 多囊卵巢综合征; 不孕症

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.017 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)05-0645-03

## Study on effect of Yishen Cupai Decoction combined with clomiphene in treating infertility of polycystic ovary syndrome

YANG Haiping<sup>1</sup>, LI Weili<sup>2△</sup>

(1. Postgraduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230038, China; 2. Department of Gynecology, First Affiliated Hospital, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the effect of Yishen Cupai Decoction combined with clomiphene in treating infertility of polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods** Ninety-six cases of PCOS infertility in our hospital from May 2012 to November 2015 were selected and divided into the conventional group(48 cases) and test group(48 cases) according to the random number table method. The conventional group began to take oral Clomifene Citrate Capsules from 5 d of menstruation, once daily, 50 mg each time, for consecutive 5 d. The test group applied Yishen Cupai Decoction on the basis of oral Clomifene Citrate Capsules, daily one agent, and stopped the medication until ovulation normal and reaching above 18 mm by B-type monitoring, if there was no such phenomenon, then the medication continued until next menstruation. The endometrial thickness, follicle diameter, progesterone and luteinizing hormone(LH), follicle stimulating hormone(FSH), testosterone and estradiol levels after three menstrual cycles of treatment were statistically analyzed in the two groups. **Results** After 3 menstrual cycles of treatment, 25 cases in the test group were cured (54.2%), 19 cases(39.6%) were effective, 4 cases(8.3%) were invalid, and the total effective rate was 93.8%, while 20 cases (41.6%) in the conventional group were cured, 18 cases(37.5%) were effective, 10 cases(20.8%) were invalid, and the total effective rate was 79.1%; the ovulation follicle diameter, endometrial thickness, progesterone, LH, FSH, testosterone and estradiol levels in the test group were superior to those in the conventional group, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yishen Cupai Decoction combined with clomiphene has a better therapeutic effect in treating PCOS fertility, can increase the pregnancy rate, and its effect is better than that of only clomiphene use.

**Key words:** Yishen Cupai Decoction; clomiphene; polycystic ovary syndrome; infertility

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种生殖功能障碍与糖代谢异常并存的内分泌代谢紊乱症候群<sup>[1]</sup>。在现代社会,该病发病率为 5%~10%,是生育期女性月经紊乱的重要原因。它的主要特征包括持续性无排卵、雄激素过多以及胰岛素抵抗。其发病机制主要为下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调、高雄激素血症、肾上腺内分泌功能失调等。该病病因目前并不明确,但多与遗传、体质量增加、饮食、精神以及环境污染加重等有关<sup>[2]</sup>。该病的临床表现呈现多样性,最常见的症状为月经失调,不孕也是 PCOS 患者易引发的病症,究其原因,大部分与患者排卵少,甚至无排卵有关,排出的卵泡大多不成熟,直径小于 18 mm,卵泡发育不良,不具备受精能力。不孕以原发性(即从未怀孕者)不

孕症最为常见,与此同时,自然流产的概率也大大增加。有研究显示,育龄妇女由于 PCOS 而导致的不孕占无排卵性不孕人数的 50%~70%。目前,对于 PCOS 的治疗在临床上主要手段为诱发排卵与调节内分泌<sup>[3]</sup>。其中,西医主要采用氯米芬、来曲唑、促性腺激素等药物促排卵方法,其中又以氯米芬的疗效最优<sup>[4]</sup>。但是,氯米芬仍有不少不良反应,它会使得子宫内膜变薄,从而使受孕环境变差,降低受孕率。中医对于 PCOS 的认识以肾虚为本,涉及肾、肝、脾三器官,其中尤以肾为本,所以中医的治疗以益肾促排为主。中医治疗虽然不良反应小,但是治疗见效慢。目前,国内许多医师治疗时灵活利用中西医结合方法,将两者结合使用,以取长补短,达到更好的治疗效果。本

作者简介:杨海萍,女,主治医师,主要从事妇产科相关工作及研究。

△ 通信作者, E-mail:748658@qq.com。

研究将中医治疗该病常用的益肾促排方与西医治疗效果最好的氯米芬治疗相结合,探究二者联合的治疗效果以及其作用机制。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取安徽中医药大学第一附属医院 2012 年 5 月至 2015 年 11 月收治的 96 例 PCOS 不孕患者,患者年龄 25~38 岁,平均(31.2±6.4)岁,体质量指数(21.4±3.6) kg/m<sup>2</sup>,不孕时间(2.7±1.7)年。按照随机数字表法,随机分为常规组(48 例)和试验组(48 例),常规组患者年龄 25~38 岁,平均(32.5±3.2)岁,体质量指数(21.4±4.3) kg/m<sup>2</sup>,不孕时间(3.1±2.1)年。对照组患者年龄 25~37 岁,平均(31.7±2.8)岁,体质量指数(22.0±3.3) kg/m<sup>2</sup>,不孕时间(2.7±1.8)年。两组患者的年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有患者均符合以下标准:(1)年龄不超过 38 岁;(2)经诊断符合欧洲人类生殖协会和美国生殖医学协会于 2003 年在鹿特丹联合发起的标准<sup>[5]</sup>,以及《中医妇科学》和《中药新药临床研究指导原则(试行)》中对 PCOS 的辨证标准;(3)符合《妇产科学》对不孕的判断标准<sup>[6]</sup>;(4)患者配偶精液正常;(5)患者及家属知情并同意参与试验。

### 1.2 方法

**1.2.1 常规治疗** 两组患者入院后均接受常规治疗,从月经第 5 天起,患者口服枸橼酸氯米芬胶囊(广州康和药业有限公司出品,批号 100901),每日 1 次,每次 50 mg,连服 5 d。用药疗程为 3 个月经周期,若用药过程中未来月经且患者经妊娠检查有妊娠现象,立即停止用药。

**1.2.2 益气补肾方联合氯米芬治疗** 试验组在服用氯米芬的基础上,服用益肾促排方。益肾促排方为安徽中医药大学第一附属医院中药房煎制,其配方为生地黄 20 g,山萸肉 15 g,山药 30 g,茯苓 20 g,陈皮 6 g,八戩天 10 g,当归 12 g,丹参 20 g,川芎 12 g,法半夏 9 g,炒白术 15 g,甘草 6 g。中药入煎前用冷水浸泡 20 min 左右,将药倒入砂锅,加适量水,先用武火煮沸后,改用文火慢煎 40~60 min。煎药时要搅拌药料 2~3 次。该配方从患者月经第 5 天起,每日早晚各 1 次,一日一剂。当 B 超监测排卵正常且卵泡直径达到 18 mm 以上,停止服用益肾促排方,如无此情况则服至下次月经来潮时。用药疗程为 3 个月经周期。如治疗过程中患者有妊娠现象,停止用药。

**1.3 评价指标** 治疗 3 个月经周期后比较两组患者 PCOS 不孕临床疗效,其中疗效分为治愈、有效、无效 3 种。治愈:当血人绒毛促性腺激素( $\beta$ -HCG)呈阳性,统计妊娠率及排卵率;判断患者是否有妊娠现象,若有,则为治愈。有效:经 B 超监测有 2 个月经周期以上的排卵现象,且卵泡直径大于 18 mm。无

效:症状无明显变化,3 个月经周期内没有排卵或排卵现象不能持续。总有效率=治愈率+有效率。采用阴道 B 超监测子宫内膜厚度以及卵泡直径(计算卵泡大小平均值),该监测从每个月经周期的第 8 天起开始。若恢复状况较差,卵泡直径过小,则每日进行检测;若情况良好,可选择隔日监测。在 3 个月经周期治疗结束后测定孕酮、黄体生成素、卵泡刺激素、睾酮和雌二醇指标水平,测定时保证患者空腹,采集肘部静脉血化验。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组患者治疗疗效比较** 两组患者都有一定的治疗效果,但试验组治愈和有效比例均高于常规组,且总体有效率也处于较高水平,表明试验组相对于常规组疗效更好,差异有统计学意义( $\chi^2=6.211, P=0.042$ )。见表 1。

表 1 两组疗效的比较[n(%)]

组别	n	治愈	有效	无效	总有效率
常规组	48	20(41.6)	18(37.5)	10(20.8)	38(79.1)
试验组	48	25(54.2)	19(39.6)	4(8.3)	44(93.8)

**2.2 两组患者治疗前后排卵期卵泡直径、子宫内膜厚度比较** 试验组患者在 B 超监测中测得排卵期子宫内膜厚度以及卵泡直径都优于常规组( $P<0.05$ ),表明试验组患者恢复情况较常规组更优,排出的卵子质量更高,受孕概率大,孕育环境也较好。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后排卵期卵泡直径,子宫内膜厚度比较( $\bar{x}\pm s, mm$ )

组别	n	卵泡直径	子宫内膜厚度
常规组	48	18.76±1.54	9.95±2.26
试验组	48	19.24±1.25	10.88±1.96
$t$		2.133	2.206
$P$		0.037	0.031

**2.3 两组患者排卵期孕酮以及激素水平比较** 两组患者激素水平比较发现,试验组黄体生成素、卵泡刺激素、雌二醇、孕酮水平明显高于常规组,睾酮水平明显低于对照组( $P<0.05$ ),说明试验组比常规组正常排卵功能恢复得更好。见表 3。

表 3 两组患者排卵期孕酮以及激素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	黄体生成素(IU/L)	卵泡刺激素(IU/L)	睾酮(ng/mL)	雌二醇(pg/mL)	孕酮(nmol/L)
常规组	48	7.64±1.48	5.35±0.44	1.54±0.45	40.42±10.14	0.53±4.65
试验组	48	9.77±1.63	5.43±0.41	1.39±0.61	43.98±9.46	1.25±4.99
$t$		2.566	2.432	2.165	2.011	2.189
$P$		0.022	0.026	0.035	0.042	0.33

### 3 讨论

PCOS 发病的原因多公认与遗传、代谢等因素有关<sup>[7]</sup>。尤其在如今污染加重,生活节奏加快,生活压力越来越大的状况

下,生活方式的不健康、饮食习惯的改变常导致内分泌失调、肥胖等,该病的发病率也在逐年缓慢上升。该病常导致不孕,约有 50% 接受辅助生殖助孕的患者是由于 PCOS 导致。该病不

仅给女性患者的身心带来痛苦,也易引发夫妻关系不睦,影响家庭关系,严重者甚至影响社会环境的稳定和谐。目前该病的主要方法是促排卵治疗,在中医与西医中皆有不同促排卵药物与方法<sup>[8]</sup>。

中医中,尽管古籍中并无有关 PCOS 的记载,但对于不孕的记载中已包含了有关 PCOS 的症状。中医对于该病的治疗记载多以补肾健脾、豁痰祛湿为主。肾脏承担着人体主要的内分泌功能,中医认为卵子是“生殖之精”“藏于肾”<sup>[9-10]</sup>。卵子的发育依赖于肾阳鼓动、冲任气血调畅。如果该过程中任一环节出现问题,都会导致无排卵或排卵异常的出现。因此,中医多用益肾促排方来调节卵泡发育过程,促使卵泡正常生长发育,从而解决排卵问题,治疗不孕<sup>[11]</sup>。

目前西医认为,PCOS 主要是由于下丘脑-垂体-卵巢轴功能减退,体内内分泌激素的负反馈调节失去作用,使卵泡的发育迟缓甚至无法发育,无法正常排卵,引起不孕。目前,西医治疗手段多为控制患者饮食,药物促排和手术治疗<sup>[12]</sup>。其中,促进排卵药物以氯米芬使用率最高。氯米芬对雌激素有较弱的激动作用和较强拮抗作用。氯米芬在患者口服后经肠道吸收,进入肝血流循环。药物首先刺激下丘脑部位,此时拮抗作用占据下丘脑雌激素受体,干扰下丘脑对雌激素的负反馈,使黄体生成素与卵泡刺激素的分泌量增加,促进卵泡生长发育,待卵泡成熟后再促进促性腺激素的释放,继续排卵<sup>[13]</sup>。尽管氯米芬的疗效较显著,但其较强的抗雌激素作用会使子宫内膜变薄,宫颈黏液变稠,导致受孕率降低。在临床上,常采用雌激素配合氯米芬加强疗效,降低氯米芬的不良反应。

在目前的临床诊治中,医生常变通使用西医与中医方法<sup>[14]</sup>,以中西医结合的方式来促进疗效,使得中西医能各取所长,降低各种药物不良反应。本研究结果显示,试验组总有效率高于常规组,排卵期子宫内膜厚度以及卵泡直径优于常规组,排卵期孕酮以及激素水平均优于对照组。中医所运用的益肾促排方坚持“温补肾阳,活血化瘀”的准则<sup>[15]</sup>,而在本研究中,将中医与西医相结合,弥补了中医服药时间长,见效慢等缺点,又吸取了中医的温和治疗、辨证论治、疗效牢等优点,弥补了西医利用氯米芬所导致的维持时间短,不良反应较大等缺点<sup>[16]</sup>。

综上所述,益肾促排方联合氯米芬能明显提高 PCOS 不孕的治疗效果,增加排卵期数量,提高优势卵泡数量,增加子宫内膜厚度,对患者受孕体内环境有一定的改善作用。

参考文献

[1] 杨蒋颖,柴芝红,潘丹. 多囊卵巢综合征患者的胰岛素抵抗临床特征及相关因素分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31

(6):1147-1149.

[2] 何丽,王嵩明. 四种促排卵药物在多囊卵巢综合征促排卵治疗中的应用进展[J]. 山东医药,2016,56(35):101-104.  
 [3] 卢贝琳,陈俊卿. 来曲唑和氯米芬对多囊卵巢综合征所致不孕患者子宫内膜及妊娠率的影响分析[J]. 中国性科学,2016,25(4):126-128.  
 [4] 王冬梅,陈辉,曲绪琴,等. 不同促排卵方案用于宫腔内人工授精临床结局比较[J]. 山东医药,2013,53(38):57-60.  
 [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[J]. Fertil Steril,2004,81(1):19-25.  
 [6] 谢幸,苟文丽,林仲秋,等. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2014:369.  
 [7] 孟艳,钱易,黄存,等. 枸橼酸氯米芬卵巢温和刺激方案中鲜胚移植策略的探讨[J]. 中华医学杂志,2015,95(47):3859-3861.  
 [8] 姚逸,时燕萍. 多囊卵巢综合征诱发排卵的中西医研究进展[J]. 吉林中医药,2011,31(9):921-924.  
 [9] 谭新,赵彦鹏,张金玉,等. 益气血补肝肾中药对辅助生殖技术胚胎质量的影响[J]. 实用医学杂志,2013,29(22):3761-3763.  
 [10] 高征,许昕,梁婧翹. 益肾助阳活血化浊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,2015,7(6):675-678.  
 [11] 邱丽,骆世存,黄剑美. 益肾调冲中药对卵泡发育不良肾虚型不孕症患者的卵泡发育及子宫内膜容受性影响的观察[J]. 临床和实验医学杂志,2015,13(9):761-763.  
 [12] 刘海英,李金霞,韩鹏. 二甲双胍联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征患者疗效观察[J]. 中国生化药物杂志,2015,39(3):147-149.  
 [13] 王国萍,吴瑞芳,汤慧茹. 氯米芬和来曲唑在多囊卵巢综合征不孕患者微刺激促排卵中的应用比较[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(10):746-749.  
 [14] 谭华敏. 中医及中西医结合与西医治疗排卵障碍性不孕疗效比较[J]. 湖南中医药大学学报,2014,34(2):23-24.  
 [15] 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.  
 [16] 房其军,李晓倩,沈山梅. 多囊卵巢综合征的中西医治疗进展[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(2):282-285.

(收稿日期:2016-09-15 修回日期:2016-12-02)

(上接第 644 页)

curly top virus in tobacco leaves and its immunogenicity in mice[J]. Plant Cell Rep,2011,30(8):1513-1521.  
 [6] 樊晓萍,支立霞,张环生,等. 肝炎后肝硬化和重型肝炎患者 MCV、RDW 及血小板 4 项参数变化[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2005,26(12):945-946.  
 [7] 叶晓玲,程书权,杨景毅,等. 不同人工肝方法治疗亚急性重型肝炎的疗效对比研究[J]. 重庆医学,2015,43(27):3775-3778.  
 [8] 冯四洲,韩明哲,张莉,等. 供、受者感染乙型肝炎病毒对造血干细胞移植的影响[J]. 齐鲁医学检验,2002,13(1):

9-12.  
 [9] 张五香. 人工肝血浆置换治疗重型肝炎患者的临床疗效及安全性分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2015,25(2):5-6.  
 [10] Takayanagi T. Modeling chronic hepatitis B or C virus infection during antiviral therapy using an analogy to enzyme kinetics; long-term viral dynamics without rebound and oscillation[J]. Comput Biol Med,2013,43(12):2021-2027.

(收稿日期:2016-09-24 修回日期:2016-12-01)