

归肾丸合逍遥散联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕临床观察

卢艺¹, 余晓², 徐舜², 徐晓霞²

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310013; 2. 衢州市妇幼保健院妇科, 浙江 衢州 324000

[摘要] 目的: 观察归肾丸合逍遥散联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征(PCOS)排卵障碍性不孕的临床疗效。方法: 将90例PCOS排卵障碍性不孕患者随机分为对照组和观察组各45例, 2组均予枸橼酸氯米芬胶囊口服治疗, 观察组在此基础上应用中药周期疗法, 服用归肾丸合逍遥散加减, 总疗程均为3个月经周期。治疗前后检测性激素水平, 并在治疗过程中观察患者排卵、妊娠、并发卵巢过度刺激症(OHSS)情况; 疗程结束后当月进行宫颈黏液评分, 比较2组的临床疗效。结果: 观察组总有效率为88.89%, 对照组总有效率为66.67%, 2组相比, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。疗程结束后, 2组黄体生成激素(LH)、睾酮(T)及雌二醇(E₂)均较治疗下降, 促卵泡激素(FSH)较治疗前上升, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$); 观察组LH及T水平平均较对照组下调($P < 0.05$), FSH及E₂水平虽较对照组有所改善, 但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2组排卵率接近($P > 0.05$)。观察组妊娠率达24.44%, 高于对照组的11.11%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。对照组有3例并发OHSS, 观察组仅1例并发OHSS。观察组宫颈黏液评分高于对照组($P < 0.01$)。结论: 归肾丸合逍遥散联合克罗米芬治疗PCOS排卵障碍性不孕能有效改善患者的激素水平, 提高排卵率及妊娠率, 缓解临床症状, 减少并发症, 临床疗效满意。

[关键词] 多囊卵巢综合征(PCOS); 排卵障碍性不孕; 归肾丸; 逍遥散; 克罗米芬

[中图分类号] R711.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2016)03-0142-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.03.056

多囊卵巢综合征(PCOS)是妇科常见的内分泌代谢性疾病, 临床主要特征是高雄激素血症和持续无排卵, 也是导致育龄期妇女不孕的病因之一, 主要机制是雄激素分泌过多, 使下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱, 卵巢功能受到影响, 导致排卵障碍或不排卵而不孕。促排卵是治疗PCOS的关键, 西医治疗PCOS排卵障碍性不孕主要使用克罗米芬(CC)促排卵, 临床排卵率较高, 但妊娠率不尽人意。衢州市妇幼保健院中医妇科专家吴冰玲主任医师根据女性月经周期节律应用中药周期疗法, 使用归肾丸合逍遥散联合克罗米芬治疗PCOS排卵障碍性不孕, 取得较好的临床疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2014年9月—2015年9月衢州市妇幼保健院妇科收治的PCOS排卵障碍性不孕患者共90例, 辨证均为肾虚肝郁型, 以随机数字表法分为观察组和对照组各45例。对照组年龄24~37岁, 平均(28.5±5.2)岁; 病程3~11年, 平均(5.9±2.3)年。观察组年龄25~38岁, 平均(29.1±

5.5)岁; 病程3~12年, 平均(6.2±2.4)年。2组年龄、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 参照2003年荷兰鹿特丹会议确定的PCOS诊断标准^[1]: ①必备条件为稀发排卵甚至不排卵, 或不规则子宫出血; ②以下情况再符合1项即可诊断: 高雄激素血症或高雄激素的临床表现; 超声表现为卵巢多囊性改变。

1.3 辨证标准 参照《中医妇科学》^[2]中的分型标准, 辨证为肾虚肝郁证, 主要表现为月经不调, 闭经或婚久不孕, 平素情志不畅, 烦躁易怒, 经行乳房胀或少腹胀痛, 伴见头晕耳鸣、腰膝酸软, 舌质淡、苔薄白, 脉沉弦。

1.4 纳入标准 ①符合PCOS的诊断标准及肾虚肝郁证辨证标准; ②年龄23~38岁; ③经医院医学伦理委员会同意, 患者知情并签署知情同意书; ④能遵医嘱按疗程治疗。

1.5 排除标准 ①合并心、肝、肺、肾或其他系统严重疾病; ②患有原发性卵巢功能低减、柯兴氏综合

[收稿日期] 2015-12-02

[作者简介] 卢艺(1990-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗妇科疾病。

[通讯作者] 余晓, E-mail: nzhongj@126.com。

征、甲状腺功能异常等其他引起排卵异常的内分泌疾病；③近期使用或正在使用激素类药物；④输卵管性不孕和男性不育造成的无法生育；⑤过敏体质；⑥临床资料不全。

2 治疗方法

2.1 对照组 予枸橼酸氯米芬胶囊(上海衡山药业有限公司)口服，每次 50 mg，每天 1 次，从月经周期第 5 天或撤退性出血的第 5 天开始服用，连服 5 天，每个月经周期为 1 疗程。

2.2 观察组 予枸橼酸氯米芬胶囊口服，方法同对照组。同时应用中药周期疗法，服用归肾丸合逍遥散加减，处方：熟地黄、山茱萸、枸杞子、菟丝子、杜仲、当归、山药各 10 g，白芍、覆盆子各 15 g，香附、柴胡、五味子各 9 g。周期疗法：卵泡期，合方加用女贞子 20 g，旱莲草 10 g；排卵期，合方加用菟蔚子、补骨脂、淫羊藿各 10 g；黄体期，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。以上方剂均水煎服，每天 1 剂，早晚温服。1 个月经周期为 1 疗程。

2 组均治疗 3 疗程，妊娠则停药。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①治疗前与治疗第 1 个月经周期的第 5 天采集静脉血，采用化学发光免疫分析法检测血清黄体生成激素(LH)、促卵泡激素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)；②于月经来潮第 10 天开始用阴道 B 超监测卵泡生长状况，每隔 1 天进行 1 次直至排卵，记录排卵周期数，计算排卵率(排卵率 = 排卵周期数 / 135 × 100%)；③记录患者妊娠情况，计算妊娠率(妊娠率 = 妊娠例数 / 排卵例数 × 100%)；④观察并记录卵巢过度刺激症(OHSS)发生情况并在疗程结束后当月排卵前，即雌激素达峰值时根据宫颈黏液量、拉丝度、结晶、细胞等方面进行宫颈黏液评分，总分为 15 分，分值越高代表宫颈黏液分泌越佳；⑤根据患者妊娠、激素水平及临床症状改善情况评价临床疗效。

3.2 统计学方法 本研究采用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用 *t* 检验；计数资料采用 χ^2 检验。

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)》^[3]中的相关标准拟定。①痊愈：妊娠；②显效：月经及激素水平基本恢复正常，临床症状好转，有排卵但未妊娠；③有效：激素水平未改善，但月经

较前好转，临床症状改善，无优势卵泡；④无效：月经、激素水平及临床症状均无改善，也无排卵。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率为 88.89%，对照组总有效率为 66.67%，2 组相比，差异有统计学意义($\chi^2=6.43, P < 0.01$)。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	45	10	9	11	15	66.67
观察组	45	25	8	7	5	88.89 ^①

与对照组比较，①P < 0.01

4.3 2 组治疗前后激素水平比较 见表 2。治疗前，2 组 LH、FSH、T 及 E₂ 相比，差异均无统计学意义(P > 0.05)。疗程结束后，2 组 LH、T 及 E₂ 均较治疗下降，FSH 较治疗前上升，差异均有统计学意义(P < 0.05, P < 0.01)；观察组 LH 及 T 水平均较对照组下调，差异均有统计学意义(P < 0.05)，FSH 及 E₂ 水平虽较对照组有所改善，但差异均无统计学意义(P > 0.05)。

表 2 2 组治疗前后激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	LH(U/L)	FSH(U/L)	T(nmol/L)	E ₂ (pmol/L)
对照组	45	治疗前	16.04 ± 4.67	5.42 ± 1.96	3.76 ± 1.22	150.03 ± 30.76
		治疗后	8.67 ± 3.01 ^①	6.34 ± 2.23 ^②	2.14 ± 0.86 ^②	141.21 ± 28.44 ^①
观察组	45	治疗前	15.95 ± 4.88	5.37 ± 1.95	3.56 ± 1.25	149.35 ± 31.23
		治疗后	7.43 ± 2.21 ^{②③}	6.45 ± 2.03 ^①	1.60 ± 0.53 ^{②③}	140.03 ± 29.24 ^①

与治疗前比较，①P < 0.05，②P < 0.01；与对照组治疗后比较，③P < 0.05

4.4 2 组临床相关指标比较 见表 3。2 组观察总周期数均 135 个周期，排卵率对照组为 67.41%，观察组为 69.63%，2 组比较，差异无统计学意义(P > 0.05)。疗程中，观察组出现妊娠 11 例，妊娠率达 24.44%，明显高于对照组的 11.11%，差异有统计学意义(P < 0.01)；对照组有 3 例患者并发 OHSS，观察组仅 1 例并发 OHSS；观察组宫颈黏液评分高于对照组，2 组相比，差异有统计学意义(P < 0.01)。

表 3 2 组临床相关指标比较

组别	n	排卵率	妊娠率	并发 OHSS	宫颈黏液评分(分)
对照组	45	91(67.41)	5(11.11)	3(6.67)	8.27 ± 2.13
观察组	45	94(69.63)	11(24.44) ^①	1(2.22) ^①	9.59 ± 2.63 ^①

与对照组比较，①P < 0.01

5 讨论

PCOS 是妇科临床常见疾病，育龄妇女患病率达 5% ~ 10%^[4]，主要表现为月经失调、不孕、多毛、肥胖及双侧卵巢增大呈多囊改变等。PCOS 不但引起

内分泌紊乱及代谢失调性疾病,还易导致雌激素依赖性肿瘤,影响患者的生殖功能造成不孕。据统计,PCOS 排卵障碍性不孕占无排卵性不孕的 50%~70%^[5],而且 PCOS 患者即使妊娠后,早期流产率亦高达 30%~50%^[6]。因此,对于育龄期有生育要求的女性治疗的关键是在改善内分泌水平基础上促排卵^[7]。

克罗米芬是临床治疗 PCOS 排卵障碍性不孕的一线促排卵药物,临床研究表明 70%~85% PCOS 患者对其有反应^[8]。克罗米芬具有抗雌激素和较弱的雌激素作用,可竞争性与下丘脑的雌激素受体结合,解除雌激素对下丘脑的负反馈抑制作用,刺激下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)的释放而不改变其分泌频率,从而使脑垂体分泌 FSH、LH 适量增加,最终达到促进卵泡发育和成熟排卵^[9]。但克罗米芬抗雌激素作用可使子宫内膜变薄,影响受精过程,造成高排卵率及低妊娠率的特点,并可产生 OHSS 等不良反应。

本病归属于中医学闭经、不孕、月经后期、癥瘕等范畴。天癸至、肾气充是月经来潮、阴阳氤氲的前提条件,肾气不足、天癸不充,则冲任二脉空虚,出现月经稀发或闭经、腰膝酸软、不孕等,故肾精亏虚是 PCOS 排卵障碍的根本原因^[10]。另一方面,“女子以肝为先天”,且肝肾同源,肝藏血,肾藏精,精血同源,若肝气失于疏泄,天癸表达受到抑制,冲任相资受阻,必然影响排卵及受孕过程,因此肝失疏泄是导致 PCOS 排卵障碍的重要病机。而肾虚肝郁是本病的主要病理机制,在治疗上应针对肝、肾两脏,并根据经前期、经期、经后期、经间期冲任、阴阳、气血消长的规律,按周期补肾益精、疏肝养血。

归肾丸出自《景岳全书》,是滋阴养血、填精益髓的良方,主治肾阴不足,精衰血少,腰膝酸软等肾虚之证;逍遥散源于《太平惠民和剂局方》,有疏肝解郁、健脾养血之功,主治肝郁血虚脾弱证,两方合用可兼顾 PCOS 肾虚肝郁的病理特点。方中以熟地黄滋肾填精;杜仲、菟丝子平补肝肾阴阳,既益精髓、壮筋骨,又固冲任、安胎;山茱萸酸收养阴,性温助阳,温而不燥、补而不峻,与熟地黄、杜仲、菟丝子共起补肾益精之效;枸杞子养肝益精、滋肾补髓;山药健脾补肾,实土以御木侮,兼养先后天;当归补血活血,与补气药配伍可益气生血,与活血药相伍可化瘀通络,使补中有行;柴胡疏肝解郁、条达肝气;白芍酸苦微寒,以养血柔肝、敛阴和营,柴芍相伍,以补肝体而助肝用,使血和则肝和,血充则肝

柔;香附辛散肝郁、苦降肝气、甘缓肝急,可疏肝理气、行气调经;覆盆子、五味子味酸以敛肝阴、益肾阴;全方着眼肝肾,具疏肝益肾之效。根据周期冲任消长规律,进行补泻偏颇的调节,使肝郁得解、血虚得养、肾亏得复。

综上所述,归肾丸合逍遥散联合克罗米芬治疗 PCOS 排卵障碍性不孕能有效改善患者的激素水平,提高排卵率及妊娠率,缓解临床症状,减少并发症,临床疗效满意,值得在临床推广应用。

[参考文献]

- [1] Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to related polycystic ovary syndrome [J]. *Fertile Steril*, 2004, 81(1): 19-25.
- [2] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007: 128-130.
- [3] 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.
- [4] Tott L. The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2007 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2008, 19(1): 41.
- [5] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2008, 43(7): 553-555.
- [6] Jakubowicz DJ, Luomo MJ, Jakubowicz S, et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2): 524-529.
- [7] 林春莲. 不同促排卵方案治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2011, 10(13): 998-999.
- [8] Kim LH, Taylor AE, Barbieri RL. Insulin sensitizers and Polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility?[J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(6): 1097.
- [9] 李红真, 乔杰, 甄秀梅, 等. 重新评价克罗米芬在促排卵治疗中的作用[J]. *生殖医学杂志*, 2008, 17(6): 428-430.
- [10] 段轶茜, 周惠芳. 多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕中西医研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(4): 262-264.

(责任编辑:吴凌)