

临床上为了较快地缓解病情取得满意疗效,若把局部和整体的治疗方法结合起来可能对患者更为有利。正如《素问·异法方宜论》所述:“故圣人杂合以治,各得其所宜,故治所以异而病皆愈者,得病之情知之大体也。”

总之,通过本次运用随机、对照及单盲临床试验方法,研究验证了膝痛治腰的可行性和临床有效性,值得临床探索应用。

[参考文献]

- [1] 方军,张凤清.手法治疗腰源性膝痛87例疗效分析[J].中医正骨,2005,17(11):45-46.
[2] 国家中医药管理局.ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:199-

201.

- [3] 王华兰,王继红,李江山,等.推拿治疗学[M].上海:上海科学技术出版社,2011:153-154.
[4] 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,2002:356-360.
[5] Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 1991, 20(2): 48-54.
[6] 马友盟,陈红蕾,霍焕婵.腰源性膝关节疼痛的诊断与治疗体会[J].按摩与导引,2005,21(9):28.
[7] 李伟青,王海东.腰源性膝痛的病机研究[J].医学信息,2013,26(9):668-669.

(责任编辑:刘淑婷)

中医周期疗法联合热敏灸治疗肝郁肾虚痰瘀型 HPRL 不孕疗效观察

段祖珍,潘红燕,杜昊,俎丽,张文艳,官文娟

广州中医药大学附属宝安中医院,广东 深圳 518133

[摘要] 目的:观察中医周期疗法联合热敏灸治疗肝郁肾虚痰瘀型高催乳素血症(HPRL)不孕临床疗效。方法:将60例患者随机分成2组各30例,治疗组采用中医周期疗法联合热敏灸治疗,对照组用溴隐亭治疗。观察2组临床疗效和治疗前后卵巢功能变化、子宫内膜厚度、排卵率及妊娠率。结果:2组临床疗效治疗组治愈率66.7%,总有效率96.7%;对照组治愈率40.0%,总有效率93.3%;2组间治愈率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组间总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组优势卵泡直径、内膜厚度均较治疗前增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但治疗组增加更显著,差异有统计学意义($P < 0.01$)。2组排卵率、妊娠率比较,排卵率治疗组80.0%,对照组53.3%,2组排卵率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);妊娠率治疗组66.7%,对照组40.0%,2组妊娠率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后2组性激素各项指标变化情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组变化更明显,2组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:中医周期疗法联合热敏灸治疗肝郁肾虚痰瘀型HPRL性不孕内外合治,切中病机,疗效确切,副作用小,对妊娠也基本无影响,可为HPRL性不孕患者提供一种新方法,值得应用。

[关键词] 高催乳素血症;不孕症;中医周期疗法;热敏灸;优势卵泡直径;内膜厚度;妊娠率;排卵率

[中图分类号] R711.6 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415(2017)06-0117-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.06.040

Curative Effect Observation of Chinese Medicine Periodic Therapy Combined with Thermalmoxibustion in Treating HPRL Infertility with Syndrome of Hepatic Stagnation and Kidney Insufficiency Merged Phlegm-Stasis

DUAN Zuzhen, PAN Hongyan, DU Hao, ZU Li, ZHANG Wenyan, GUAN Wenjuan

Abstract: Objective: To observe the effect of Chinese medicine periodic therapy combined with thermalmoxibustion in

[收稿日期] 2017-02-25

[基金项目] 深圳市科技计划资助项目(JCYJ20140411135954555)

[作者简介] 段祖珍(1975-),女,医学硕士,副主任中医师,主要从事中医药防治生殖内分泌疾病的临床研究。

treating hyperprolactinemia (HPRL) infertility with syndrome of hepatic stagnation and kidney insufficiency merged phlegm-stasis. Methods: Selected 60 patients and divided them into two groups being 30 cases in each. The treatment group was given Chinese medicine periodic therapy combined with thermalmoxibustion, and the control group was given bromocriptine. Observed clinical effect and change of ovarian function before and after treatment, endometrial thickness, pregnancy rate and ovulation rate of the two groups. Results: The clinical cure rate and total effective rate was 66.7% and 96.7% in the treatment group respectively, and was 40.0% and 93.3% in the control group respectively. The difference of cure rate of the two groups was significant ($P < 0.05$), but the difference of total effective rate of the two groups was not significant ($P > 0.05$). After treatment, diameter of dominant follicle and intimal thickness of the two groups increased, the difference being significant ($P < 0.05$), but the increase of the treatment group was more significant, the difference being significant ($P < 0.01$). Ovulation rate was 80.0% and 53.3% in the treatment group and control group respectively, the difference being significant ($P < 0.05$); Pregnancy rate was 66.7% and 40.0% in the treatment group and control group respectively, the difference being significant ($P < 0.05$). Compared indexes of sex hormone of the two groups before and after treatment, the difference being significant ($P < 0.05$); Change in the treatment group was more significant, the difference being significant ($P < 0.01$). Conclusion: Chinese medicine periodic therapy combined with thermalmoxibustion has a good command of pathogenesis and has accurate curative effect, less adverse reaction and little impact on pregnancy in treating HPRL infertility, which is a new way worth of application.

Keywords: Hyperprolactinemia(HPRL); Infertility; Chinese medicine periodic therapy; Thermalmoxibustion; Diameter of dominant follicle; Intimal thickness; Pregnancy rate; Ovulation rate

高催乳素血症(Hyperprolactinemia, HPRL)是垂体泌乳素(PRL)分泌增多而产生的一种疾病,临床主要表现为溢乳、月经紊乱(月经稀发或者闭经)、不孕及习惯性流产^[1]。据相关文献报道,HPRL在一般人群的发病率约0.4%,而在有生殖障碍的女性发病率则升高至9%~17%,因此,这是一种危害女性生殖健康的常见生殖内分泌疾病。近年来,由于社会的快速发展,女性在社会中承担的工作、学习及生活等方面的压力更大,导致本病的发病率有逐年升高的趋势,尤其是都市女性。西医治疗本病疗效肯定,但其副作用大、价格昂贵。笔者在前期研究的基础上^[2]采用中医周期疗法配合热敏灸治疗肝郁肾虚痰瘀型HPRL不孕,取得满意疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《妇产科学》^[3]制定:①血PRL $>25 \mu\text{g/L}$,并伴有月经紊乱(月经量少、月经稀发、闭经等)、不孕、溢乳及性欲减退等临床症状的患者;②性生活正常未避孕1年未孕的患者。

1.2 排除标准 ①垂体微腺瘤、空泡蝶鞍症等垂体疾病引起PRL增高的患者;②颅咽管瘤、神经胶质瘤等下丘脑疾病引起PRL增高的患者;③哺乳期生理性引起PRL增高及乳腺炎的患者;④近期服用影响PRL血清浓度药物的患者,如氟哌啶醇等;⑤有输卵管性不孕、免疫性不孕、男性不育等其他因素所致不孕的患者;⑥不能配合治疗的患者。

1.3 证候标准 参照《中医妇科学》^[4]制定:主症:婚久不孕,月经量少,色黯或月经后错、经行停闭;次症:乳房胀

痛,善叹息,腰膝酸软,头晕耳鸣,夜尿频等;舌脉:舌淡黯,苔薄白稍腻,脉沉细弦。凡具备主症及舌脉,另具备次症1项或以上即可。

1.4 纳入标准 ①符合上述西医诊断标准及中医证候诊断标准的患者。②排除下丘脑及垂体疾病、生理及药物因素等引起PRL增高的患者及有输卵管性不孕、免疫性不孕、男性不育等其他因素所致不孕的患者。③同意接受治疗的患者。

1.5 一般资料 观察病例为2010年1月—2015年12月于深圳市宝安区中医院妇科门诊就诊的HPRL不孕症患者,共60例。按随机数字表法将患者随机分为2组各30例。治疗组平均年龄(29.6 ± 2.2)岁;血PRL(57.87 ± 2.15) $\mu\text{g/L}$;平均不孕时间(2.6 ± 0.2)年;其中原发性不孕症4例。对照组平均年龄(28.8 ± 2.3)岁;血PRL(58.26 ± 1.95) $\mu\text{g/L}$;平均不孕时间(2.5 ± 0.3)年;其中原发性不孕症3例。2组患者年龄、不孕时间、血PRL等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 治疗组 ①口服中药经验方仙麦芍甘汤。处方:麦芽60g,淫羊藿、白芍、菟丝子各30g,山楂、黄芪、石菖蒲、陈皮各20g,牛膝、郁金各15g,柴胡10g,甘草5g。根据中医周期疗法按月经周期随证加减,经后期加山茱萸、熟地黄各15g;经间期加丹参15g,香附10g;经前期加巴戟天、肉苁蓉各15g;行经期加益母草、丹参各15g。用法:按普通中药煎服,每天1剂,每次150mL,早、晚分服,治疗1月为1疗程,观察3~6疗程。②热敏灸的操作方法:主

穴：中极、关元、曲骨、子宫、卵巢(双侧)；配穴：肾俞(双侧)、三阴交(双侧)，热敏化探查的具体步骤如下：根据以上穴位出现热敏化的不同，用以下方法分别按顺序进行回旋、雀啄、往返、温和灸四步进行施灸操作：先回旋灸 2 min 以温热局部的气血，继用雀啄灸 1 min 来加强热敏化，循经往返灸 2 min 以激发经气，再用温和灸发动感传、开通经络。当患者感到艾灸的部位灸热从施灸点的皮肤表面直接向深部组织出现灸热感传时，这就是热敏化穴。这时选 1~2 个热敏化穴位实施单点或双点温和灸，直到透热感传现象消失作为一次施灸量。月经第 5 天开始艾灸，每天 1 次，每疗程艾灸 10~12 次，共观察 3~6 疗程。

2.2 对照组 溴隐亭片(匈牙利吉瑞大药厂)，从小剂量开始，每天 1.25 mg，3 天后增量至每天 2.5 mg，1 周内逐渐增加到每天 5 mg，最大剂量每天 7.5 mg，每天 2~3 次，口服，治疗 1 月为 1 疗程，连续 3 疗程。用药期间，一发现妊娠立即停药。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①卵巢及垂体功能的变化：2 组患者均治疗前抽 1 次血，随后每疗程结束均抽 1 次血(采血时间是月经来潮第 3 天上午 9 时左右)，测基础体温(BBT)、血清雌二醇(E₂)和孕酮(P)含量以观察治疗前后卵巢功能的变化；血清促卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成素(LH)和 PRL 含量，以观察治疗前后垂体功能的变化。采用免疫化学发光法测定性激素含量。

②临床观察：采用经阴道 B 超(飞利浦 6.5MHZ 高频阴道探头)进行优势卵泡监测，监测卵泡大小以测量两条垂直内径，若平均直径≥ 18 mm 即可视为卵泡是成熟的，同时记录成熟卵泡的大小、个数及月经的天数；测量子宫内膜厚度采取子宫体正中纵切面最厚处来测量，内膜分 A、B、C 共 3 型。排卵监测结合 B 超、尿 LH 试纸和宫颈黏液来判定。妊娠患者的监测根据尿或血人绒毛膜促性腺激素(HCG)和 B 超来判定。

3.2 统计学处理 所有观察数据采用 SPSS19.0 统计软件分析，计量资料比较采用 t 检验，计数资料比较采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[5~6]拟定疗效标准。治愈：2 年内受孕者，血 PRL 下降为正常，患者临床症状、体征消失，跟踪 3 月没有复发，并且妊娠能维持至 3 月者。好转：虽然没有怀孕，但与本病相关的临床症状、体征及实验室检查均有改善；血 PRL 下降超过 1/2 但仍然比正常值高，临床症状、体征均有改善者。无效：临床症状、体征及实验室检查均无明显改变。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗组治愈率 66.7%，总有效率 96.7%；对照组治愈率 40.0%，总有效率 93.3%；2 组间治愈率比较，经 χ^2 检验， $\chi^2=4.28$ ，差异有统计学意义($P<0.05$)；2 组间总有效率比较，经 χ^2 检验， $\chi^2=0.35$ ，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	n	治愈	好转	无效	治愈率(%)	总有效率(%)
治疗组	30	20	9	1	66.7 ^①	96.7
对照组	30	12	16	2	40.0	93.3

与对照组比较，① $P<0.05$

4.3 2 组治疗前后优势卵泡直径、内膜厚度比较 见表 2。治疗后 2 组优势卵泡直径、内膜厚度均较治疗前增加，差异均有统计学意义($P<0.05$)，但治疗组增加更明显，差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 2 组治疗前后优势卵泡直径、内膜厚度比较($\bar{x}\pm s$) mm

组别	n	优势卵泡直径		内膜厚度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	14.50±1.72	22.32±1.92 ^{②③}	6.03±0.66	9.83±0.84 ^{②③}
对照组	30	14.46±1.74	17.48±1.87 ^①	6.15±0.74	6.76±0.82 ^①

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

4.4 2 组排卵率、妊娠率比较 见表 3。排卵率治疗组 80.0%，对照组 53.3%，2 组排卵率比较，经 χ^2 检验， $\chi^2=4.80$ ，差异有统计学意义($P<0.05$)；妊娠率治疗组 66.7%，对照组 40.0%，经 χ^2 检验， $\chi^2=4.28$ ，2 组妊娠率比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 2 组排卵率、妊娠率比较

组别	n	排卵	妊娠
治疗组	30	24(80.0) ^①	20(66.7) ^①
对照组	30	16(53.3)	12(40.0)

与对照组比较，① $P<0.05$

4.5 2 组治疗前后 FSH、LH、E₂、PRL 水平比较 见表 4。治疗前后 2 组性激素各项指标变化情况比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)；治疗组变化更明显，2 组间比较，差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 4 2 组治疗前后 FSH、LH、E₂、PRL 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	E ₂ (ng/L)	PRL(μ g/L)
治疗组	治疗前	30	9.29±1.01	9.34±0.58	25.87±1.16	57.87±2.15
	治疗后	30	6.32±1.04	4.50±0.32	43.60±1.72	11.08±1.18
对照组	治疗前	30	9.48±1.37	9.59±1.39	26.15±1.18	58.26±1.95
	治疗后	30	7.36±1.42	6.90±1.44	32.50±1.22	16.50±1.45

4.6 不良反应 2 组治疗期间均未出现明显不良反应，检查血常规、肝、肾功能均未见异常。

5 讨论

据报道，HPRL 不孕大约占女性不孕患者的 15.2%，严重影响了女性的生殖健康。HPRL 的发病机制主要是因为 H-P-O 生殖轴功能的紊乱，使得 GnRH 合成和脉冲式分泌增

多,同时降低垂体对 GnRH 的反应性,致使 FSH、LH 分泌减少,导致卵泡发育不良,黄体功能不足或排卵障碍而致月经紊乱(月经量少、月经稀发、闭经),甚至不孕。研究表明^[7],HPRL 主要从以下两个方面来干扰性腺轴的功能:①若血 PRL 大于 30 ng/mL 时,下丘脑能削弱或者清除 LH 的脉冲式分泌,还会抑制雌激素对下丘脑的正反馈作用,阻碍了排卵前 LH 高峰的产生,最终影响排卵。②若血 PRL 大于 30 ng/mL 时,卵巢会有抑制颗粒细胞合成孕酮的作用,使孕酮合成分泌变少,最终则导致了月经紊乱(月经稀发、月经过少、闭经),性功能障碍,不孕。此外,在 HPRL 这种病理状态下,导致雌、孕激素分泌减少,无明显 LH 峰出现,使得子宫内膜缺乏典型的周期性改变,导致子宫内膜发育不良和不同步,影响胚胎着床,这是 HPRL 引起不孕症的另一个重要原因。

目前,现代医学主要采用溴隐亭治疗本病,其疗效肯定,但药物副作用大,药价昂贵、并且停药后容易复发。大约 12% 的患者因为不能耐受溴隐亭的副作用而停药,并且用溴隐亭治疗后仍有相当一部分患者不孕^[8],本研究结果提示,用溴隐亭治疗后妊娠率为 40.0%。

根据本病的临床表现,HPRL 不孕属中医学不孕症、月经后期、闭经等范畴。其发病与肝、脾、肾三脏功能失调,冲任损伤密切相关。笔者既往研究认为^[9],肾虚是本病致病的根本,肝气郁结是其发病的关键,肝、脾、肾脏腑功能失衡所导致的痰、湿、瘀、郁是其重要的病理因素,相互影响,互为因果,调补肝肾为治疗本病的基本大法。中医周期疗法及艾灸疗法是中医的特色治疗方法。其中中医周期疗法是根据月经周期中的 4 个不同阶段,理法方药随着月经周期的不同阶段随证加减^[9],通过调节肾-冲任-天癸-胞宫轴之间的平衡来改善性腺轴的功能,以纠正 HPRL 导致 H-P-O 性腺轴的紊乱而发挥调经助孕的作用。艾灸疗法能改善机体循环状态及自由基代谢、调整神经内分泌、稳定内环境及提高机体的免疫功能。

热敏灸是采用点燃的艾条悬灸热敏穴位激发透热、扩热、传热、局部不热或微热远部热、表面不热或微热深部热、非热感觉等热敏灸感和经气传导并施以个体化的饱和消敏灸量从而提高艾灸疗效的一种新型疗法。任脉主管全身的阴液,素有任主胞胎和阴脉之海之称;冲脉具有调节十二经经气的作用,有血海和十二经脉之海之称。关元、中极都是任脉之要穴,通冲脉,为足三阴、任脉之会;卵巢、子宫为调补胞宫的经外奇穴共奏温通经脉,调理冲任之功,主生殖。三阴交是足三阴经的交会穴,妇科之要穴,故有调经种子之功。

笔者以疏肝理气、健脾补肾、化痰祛瘀为法的经验方仙麦芍甘汤配合中医周期疗法及热敏灸治疗本病。方中以淫羊藿、麦芽、白芍三药为君,具有滋补肝肾、疏肝理气之功效;以黄芪、郁金、柴胡、石菖蒲、陈皮、山楂为臣;具有健脾疏肝、化痰祛瘀之功效;牛膝具有补益肝肾,活血通经,引血下行之

功效,为引经药;甘草为使药,具有调和诸药之功。白芍配伍甘草有显著降低 PRL 的作用,并已证实其能刺激垂体前叶多巴胺受体,使血中 PRL 正常化。方中重用炒麦芽,善于疏肝理气,配柴胡可大大加强了疏肝解郁之功。现代中药药理研究表明,麦芽中含有麦角类化合物,有类多巴胺抑制 PRL 分泌的作用。补肾健脾中药具有雌孕激素样作用和免疫调节作用,并能改善子宫内膜的容受性。调补肝肾的中药可以通过调节内分泌的功能,使性激素及其受体水平变为正常,在内分泌达到平衡的同时还能提高卵泡质量和受孕率,同时能改善子宫内膜的容受性,从而达到调经助孕之功效。这也正是中药的作用机理所在。

本研究结果显示,治疗后治疗组治愈率、排卵率、妊娠率均优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗前后的优势卵泡大小、内膜厚度及 FSH、LH、E₂、PRL 水平均有变化,且差异均有统计学意义($P < 0.05$),但是治疗组变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.01$)。提示治疗组的疗效优于对照组。治疗组的子宫内膜、优势卵泡、排卵、卵巢功能及 PRL 均改善更明显,妊娠率更高。因此,中医周期疗法联合热敏灸治疗肝郁肾虚痰瘀型 HPRL 性不孕内外合治,切中病机,疗效确切,副作用小,对妊娠也基本无影响,可为 HPRL 性不孕患者提供一种新方法,值得临床应用。

[参考文献]

- [1] Tscheme G. Hormonal disorders, menstrual irregularities and future fertility [J]. Gynakol Geburtshilflichend-sch, 2003, 43(3): 152-157.
- [2] 段祖珍,黎宁,周晓荣,等. 仙麦芍甘汤配合穴位敷贴治疗高泌乳素血症 30 例疗效观察[J]. 中医药导报, 2010, 16(2): 11-13.
- [3] 丰有吉,李荷莲. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 341.
- [4] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 2 版. 北京:中国中医药科技出版社, 2007: 327-330.
- [5] 戴慎. 中医病证诊疗标准与方剂选用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 447.
- [6] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社, 1994: 62.
- [7] 吴一鹤. 高泌乳素血症的生理病理[J]. 国外医学:妇产科分册, 1985, 6(5): 265.
- [8] 许丽华. 128 例高泌乳素血症的临床分析[J]. 中国医学理论与实践, 2002(12): 1699.
- [9] 段祖珍,尤昭玲. 高催乳素血症性不孕的中医药干预策略[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 441-443.

(责任编辑:刘淑婷)