

克罗米芬联合调经固冲汤治疗多囊卵巢综合征不孕临床研究

潘娜

郑州市妇幼保健院, 河南 郑州 450002

【摘要】目的: 探析克罗米芬与调经固冲汤联合治疗多囊卵巢综合征(PCOS)所致不孕对患者卵巢储备功能、卵巢动脉血流动力学和妊娠结局的影响。**方法:** 将PCOS致不孕者78例,经数字标注行完全随机化分为2组各39例,观察组采取克罗米芬与调经固冲汤联合治疗,对照组仅给予克罗米芬单药干预。检测2组治疗前后睾酮(T)、雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、抗缪勒管激素(AMH)、子宫内膜厚度、卵巢体积等指标,评价卵巢储备功能变化,比较卵巢动脉血流动力学参数,记录治疗半年排卵与妊娠情况。**结果:** 2组治疗前后E₂无明显变化,差异无统计学意义(P>0.05)。2组治疗后LH、FSH、T、AMH、卵巢体积及子宫内膜厚度均改善(P<0.05)。治疗后,观察组LH、FSH、T、AMH、卵巢体积及子宫内膜厚度与对照组比较,差异有统计学意义(P<0.05)。观察组治疗后卵巢血流阻力指数(RI)低于对照组,动脉收缩期最大血流速度(PSV)高于对照组(P<0.05);2组治疗前后搏动指数(PI)比较,差异无统计学意义(P>0.05)。观察组排卵率、妊娠率高于对照组(P<0.05)。早期流产率、用药不良反应率低于对照组(P<0.05)。**结论:** 克罗米芬与调经固冲汤联合治疗PCOS不孕可有效弥补单一用药的不足,改善调节卵巢储备功能及卵巢动脉血流动力学,提高排卵率、妊娠率。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 克罗米芬; 调经固冲汤; 卵巢储备功能; 卵巢动脉血流动力学

【中图分类号】 R711.75; R711.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2019) 01-0135-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.01.035

Clinical Study on Clomiphene Combined with Tiaojing Guchong Tang for Infertility Induced by Polycystic Ovary Syndrome and Its Effect on Pregnancy Outcome

PAN Na

Abstract: Objective: To investigate the effect of clomiphene combined with Tiaojing Guchong tang on the ovarian reserve function, ovarian arterial hemodynamics and pregnancy outcome in treating patients with infertility induced by polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods:** Randomized 78 cases of patients with PCOS-induced infertility completely into 2 groups by means of marking number, 39 cases in each group. The observation group was treated with clomiphene and Tiaojing Guchong tang, while the control group was given the intervention of clomiphene alone. Detected indexes including testosterone(T), estradiol (E₂), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), anti-müllerian hormone (AMH), endometrial thickness and ovarian volume in the two groups before and after treatment. Evaluated the changes of ovarian reserve function, compared the ovarian arterial hemodynamics parameters, and recorded the ovulation and pregnancy treated for half a year. **Results:** There was no obvious change being found in E₂ of the two groups before and after treatment, and the difference was not significant(P > 0.05). LH, FSH, T, AMH, ovarian volume and endometrial thickness in the two groups were all improved after treatment(P < 0.05). After treatment, there was significant difference being found in the comparison of LH, FSH, T, AMH, ovarian volume and endometrial thickness between the observation group and the control group(P < 0.05). The ovarian blood flow resistance index(RI) in the observation group was lower than that in the control group after treatment, and the peak systolic velocity(PSV) was higher than that in the control group(P < 0.05). There was no significant difference being found in the comparison of pulsatility index(PI) between the two groups before and after treatment(P > 0.05). The ovulation rate and pregnancy rate in the observation group were higher than those in the control group(P < 0.05). The rates of early abortion and adverse drug reactions in the observation group were lower than those in the control group(P < 0.05). **Conclusion:** The application of clomiphene combined with Tiaojing Guchong tang in treating PCOS-induced infertility can

【收稿日期】 2018-06-19

【作者简介】 潘娜 (1977-), 女, 主管中药师, 研究方向: 中医中药。

effectively compensate for the deficiency of single drug, improve the regulation of ovarian reserve function and ovarian arterial hemodynamics, and promote the ovulation rate and pregnancy rate.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Clomiphene; Tiaojing Guchong tang; Ovarian reserve function; Ovarian arterial hemodynamics

多囊卵巢综合征(PCOS)病因机制证实属内分泌紊乱引发稀发性排卵或持续性无排卵,造成糖代谢异常,引起高雄激素,导致不孕、闭经^[1]。据研究,PCOS患者中>80%伴有不孕症,其关键因素在于PCOS引起生殖相关激素紊乱,排卵障碍所致^[2]。克罗米芬属临床较常用促排卵药物,能够改善PCOS不孕者内分泌功能,纠正排卵障碍现象^[3],促进PCOS患者排卵。但部分病案实例分析,克罗米芬长期使用虽能够提升PCOS患者排卵率,但亦可造成子宫内膜发育受限,抑制宫颈黏液分泌,导致实际用药后低妊娠率^[4]。现代中医学论证,PCOS不孕主因肾气受损、肾精血虚,引脏腑失畅导致;主张活血化瘀、调经补肾为治疗关键^[5]。当前对PCOS研究多针对中西医药治疗PCOS不孕者妊娠方面,却鲜有报道对PCOS不孕者卵巢储备功能、卵巢动脉血流动力学等相关内容的深入分析。笔者采取前瞻性对照实验模式,探析克罗米芬联合调经固冲汤用药对PCOS不孕患者卵巢储备功能、卵巢动脉血流动力学和妊娠结局的影响,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取本院2014年9月—2017年6月收治的PCOS致不孕者78例,符合《妇产科学》^[6]制定PCOS诊断标准;按照《中医妇科学》^[7]中医辨证分型标准,均属肾虚痰瘀型,年龄23~39岁,平均(29.84±4.09)岁;体质指数(BMI)19.36~25.59,平均21.66±2.91;不孕病程1~7年,平均(2.66±0.97)年;无排卵者69例,高雄激素血症11例。经数字标注行完全随机化分为2组各39例,观察组年龄(29.73±4.12)岁,BMI 21.51±2.81,不孕病程(2.69±0.93)年,无排卵35例,高雄激素血症6例。对照组年龄(29.92±3.99)岁,BMI 21.51±2.85,不孕病程(2.71±0.91)年,无排卵34例,高雄激素血症5例。2组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准 ①符合西医及中医PCOS不孕诊断标准;②输卵管造影(HSG)双侧输卵管通畅;③6个月内未服用内分泌激素、促排卵药物;④配偶精液正

常;⑤无宫腔病变;⑥知情同意。

1.3 排除标准 ①宫腔病变;②恶性肿瘤者;③生殖器官畸形;④免疫性不孕不育者;⑤卵巢早衰;⑥精神障碍者;⑦其他内分泌病症(糖尿病、库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生、高催乳素血症等);⑧遗传因素不孕。

2 治疗方法

PCOS不孕者确诊后,即予2月盐酸二甲双胍片(格华止,中美上海施贵宝制药,国药准字H20023370)预处理,每次0.5g,每天3次,调节患者高雄激素状态,减少胰岛素抵抗,纠正月经紊乱。

2.1 对照组 月经第5天口服克罗米芬(枸橼酸氯米芬胶囊,上海衡山药业,国药准字H31021107),每次50mg,每天1次。3个月经周期为1疗程,持续用药2疗程。

2.2 观察组 在对照组基础上联合调经固冲汤治疗,处方:巴戟天、胆南星、半夏、枳实、昆布、泽泻各9g,山茱萸、益智仁、菟丝子、陈皮、茯苓各12g,山药、续断各15g,熟地黄18g;每天1剂,文火慢煎,早晚分服。3个月经周期为1疗程,持续用药2疗程。

持续监测PCOS不孕者卵泡发育状态,当卵泡 ≥ 18 mm,可采取 1×10^4 U绒促性素注射,48h内规律性生活2次,若妊娠则停药。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①卵巢储备功能:治疗前月经3~5天及用药2疗程后月经3~5天同时段(晨间8~9点),静脉血样(空腹),免疫化学发光法检测睾酮(T)、雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、抗缪勒管激素(AMH);超声检测子宫内膜厚度、卵巢体积。②卵巢动脉血流动力学:于治疗前、治疗2疗程后月经期第13天,超声检测卵巢血流阻力指数(RI)、动脉收缩期最大血流速度(PSV)、搏动指数(PI)。③妊娠结局:持续观察半年,记录排卵与妊娠情况,血、尿人绒毛膜促性腺激素(hCG)试验呈阳性;B超检测见孕囊、胎心搏动,即为妊娠;若<12孕周胚胎停

育、妊娠丢失则为早期流产。

3.2 统计学方法 数据使用 SPSS19.0 统计软件分析, 计数资料行 χ^2 检验, 计量资料行 t 检验。

4 治疗结果

4.1 2组卵巢储备功能变化比较 见表1。2组治疗前后 E_2 无明显变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后 LH、FSH、T、AMH、卵巢体积及子宫内膜厚度均改善($P < 0.05$)。治疗后, 观察组 LH、FSH、T、AMH、卵巢体积及子宫内膜厚度与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组卵巢储备功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=39)		对照组(n=39)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
E_2 (pmol/L)	147.39±30.24	145.68±29.86	147.02±29.85	146.36±29.93
LH(mIU/mL)	13.92±2.07	6.94±1.72 ^{①②}	13.85±2.01	9.14±1.88 ^①
FSH(mIU/mL)	6.48±1.03	4.93±0.86 ^{①②}	6.51±1.06	5.61±0.92 ^①
T(nmol/L)	2.74±0.34	1.51±0.18 ^{①②}	2.72±0.35	1.89±0.22 ^①
AMH(ng/dL)	14.83±1.09	6.89±0.76 ^{①②}	14.02±1.15	9.34±1.08 ^①
子宫内膜厚度(mm)	7.52±1.05	8.94±1.14 ^{①②}	7.56±1.05	7.96±1.09 ^①
卵巢体积(cm ³)	11.25±2.85	7.12±1.08 ^{①②}	11.09±2.91	9.14±1.53 ^①

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

4.2 2组卵巢动脉血流动力学指标比较 见表2。观察组治疗后 RI 低于对照组, PSV 高于对照组($P < 0.05$); 2组治疗前后 PI 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 2组卵巢动脉血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RI		PSV(cm/s)		PI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	0.75±0.14	0.51±0.08 ^①	13.54±4.15	30.71±4.55 ^①	0.97±0.11	1.02±0.09
对照组	39	0.74±0.16	0.62±0.12 ^①	13.97±4.22	23.06±4.17 ^①	0.96±0.12	0.98±0.11
t 值		0.2937	4.7631	0.4537	7.7407	0.3836	1.7576
P 值		0.7698	0.0000	0.6513	0.0000	0.7023	0.0828

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$

4.3 2组妊娠结局及用药安全比较 见表3。观察组排卵率、妊娠率高于对照组($P < 0.05$)。早期流产率、用药不良反应率低于对照组($P < 0.05$)。

5 讨论

当前 PCOS 不孕病理机制尚未明晰, 但研究指出, PCOS 主要受下丘脑-垂体功能紊乱, 造成性激素 FSH、LH 紊乱, 联级引发月经异常、排卵障碍致

表3 2组妊娠结局及用药安全比较

组别	n	妊娠结局			不良反应		
		排卵	妊娠	早期流产	恶心	腹泻	瘙痒
观察组	39	35(89.74)	21(53.85)	0	1(2.56)	0	1(2.56)
对照组	39	30(76.92)	9(23.08)	2(5.13)	3(7.69)	3(7.69)	3(7.69)
χ^2 值		4.0237	20.0003	24.9972		13.2971	
P 值		0.0448	0.0000	0.0000		0.0002	

不孕; 且性激素紊乱可造成 PCOS 患者高雄激素血症, 引发卵巢囊性病变, 弱化卵巢储备功能^[8-9]。姜艳萍等^[10]研究, PCOS 不孕者排卵功能异常, 可导致卵泡发育受限、受精功能弱化, 且该症状亦为 PCOS 不孕治疗的主要因素。研究证实, 治疗 PCOS 不孕的关键即通过微刺激促排卵, 调节卵巢储备功能^[11]。克罗米芬属 PCOS 促排卵一线用药, 可与下丘脑垂体雌激素受体(ER)做竞争性结合, 阻碍 ER 负反馈效应^[12], 形成类雌激素效果, 且促进血液内 FSH、LH 水平, 进而短期内刺激卵泡生长发育。朱琴等^[13]药理学研究, 克罗米芬能够产生选择性促 FSH 生成, 限制垂体影响促性腺素释放激素(Gn-RH), 侧面促进卵泡生长。若 PCOS 不孕者体内缺乏雌激素, 克罗米芬亦可形成弱雌激素样效应, 直接刺激卵巢, 提升 FSH 与颗粒黄体细胞 LH 受体的合成, 促卵泡成熟, 提高排卵率与妊娠率。但研究发现, 克罗米芬受局部抗雌激素效应的影响, PCOS 持续用药可造成子宫内膜雌激素受体遭受占位影响, 影响子宫内膜发育, 导致子宫内膜壁厚度不足、薄弱, 抑制宫颈黏液分泌^[14]。

中医学依据 PCOS 不孕者病症表现将其归纳为不孕、崩漏、癥瘕范畴。古籍记载“经水出诸肾”, 其肾为藏精之处, 亦属痰湿之源。中医病理认为 PCOS 因肾阴虚, 致天癸亏损, 阴损及阳虚, 致痰湿壅阻至冲任失资, 调节失约, 导致不孕。如《圣济总录·妇人无子》云: “所以无子者, 冲任不足, 肾气虚寒故也。” 中医药学认为, PCOS 不孕治疗关键为补肾气、化痰、固冲、调经。本研究基于《金匱要略》所记载“肾气丸”之方与《济生方》所著“导痰汤”合方随症加减所得, 调经固冲汤方中所用山茱萸、熟地黄、山药有补血、调经、益肾之效, 泽泻、茯苓有祛痰利水之功, 巴戟天、续断、菟丝子有调冲、温阳、补肾之效, 半夏、昆布、胆南星有化痰、清气、软坚之效, 枳实、陈皮可运化痰湿、行滞理气; 诸药共奏消痰祛湿、补肾益气、蒸化水湿、调和冲任、通畅气血

之功。本研究亦证实,采取克罗米芬与调经固冲汤联合治疗的PCOS不孕者LH、FSH、T等性激素及AMH卵巢储备功能指标改善效果均优于克罗米芬单药者。联合用药机制在于克罗米芬与中医方剂调经固冲汤合用可形成多系统调节效应,达到整体干预目的,且调经固冲汤为非激素,但亦可选择性调节FSH,提升卵巢内性激素受体水平,调和脏腑,维持阴平阳秘的状态,促进排卵。

有研究指出,卵巢血供同样影响性激素、卵泡发育。刘梅梅等^[15]研究,PCOS患者卵巢血流动力学异常可引起卵巢组织内动脉痉挛,造成卵巢内分泌异常,且血供异常可阻碍卵巢生长发育。调经固冲汤有活血化瘀之效,改善卵巢组织局部血供循环,调节卵巢酶系统及子宫血液循环,改善排卵环境。研究结果亦证实,克罗米芬与调经固冲汤联合治疗的PCOS不孕者RI、PSV等卵巢动脉血流动力学参数均得以改善,降低卵巢血流阻力,促进卵泡发育。据调查,克罗米芬促排卵效果良好,但妊娠率却相对较低^[16]。赵越等^[17]发现克罗米芬药理学机制明确,该药持续使用可引起子宫内膜发育受限,最终导致受精卵着床困难,降低PCOS不孕者妊娠率。本研究结果提示调经固冲汤可调节内分泌功能,提升子宫雌激素受体亲和力,增强子宫内膜容受性,提升受精卵着床率。结果亦证实克罗米芬合用调经固冲汤治疗PCOS不孕可提高排卵率、妊娠率,且合适的子宫内膜厚度为孕囊的发育提供了优质环境,降低早期流产风险。

综上所述,克罗米芬联合调经固冲汤治疗PCOS不孕可有效弥补单一用药的不足,且基于中医药性调节卵巢储备功能,改善卵巢动脉血流动力学,提高排卵率、妊娠率。

[参考文献]

- [1] 李扬璐,阮祥燕, Alfred, 等. 多囊卵巢综合征对妊娠结局的影响研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(4): 449-453.
- [2] Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance [J]. Human Reproduction Update, 2016, 22(6): 687.
- [3] 赵菁,肖霞. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征临床疗效效果观察[J]. 山东医药, 2016, 56(46): 86-88.
- [4] 陆月红,夏舟岚,陈惠娟,等. 多囊卵巢综合征患者克罗米芬抵抗的临床特征[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(5): 725-727.
- [5] 伍立群,李波. 补肾化瘀方联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合症的疗效观察[J]. 中医药信息, 2017, 34(2): 96-99.
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 31-35.
- [7] 张建伟. 中医妇科学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 27-29.
- [8] Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome[J]. Fertility & Sterility, 2016, 106(1): 6-15.
- [9] Adam H Balen. Polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. Annales d'Endocrinologie, 2017, 19(2): 119-129.
- [10] 姜艳萍,张印星,殷旭光. 不同促排方案对PCOS不孕患者治疗效果的比较[J]. 西南国防医药, 2016, 26(12): 1457-1459.
- [11] Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction.[J]. Gynecological Endocrinology, 2016, 23(12): 700-703.
- [12] Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies[J]. Human Reproduction, 2016, 31(11): 2619-2631.
- [13] 朱琴,王梅,陈珊珊. 雌激素联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征效果研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(10): 31-33.
- [14] 孙培培,王桂花,高丹. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征并不孕症的临床疗效及其对患者内分泌的影响[J]. 安徽医药, 2018, 22(3): 518-522.
- [15] 刘梅梅,丁慧,尹晓静,等. 多囊卵巢综合征患者血清血管内皮生长因子、内皮抑素水平及对卵巢间质血流的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(4): 448-453.
- [16] 温云花,陈燕娥,葛菲,等. 克罗米芬联合地塞米松治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 山东医药, 2017, 57(20): 55-57.
- [17] 赵越,阮祥燕,李扬璐,等. 来曲唑联合高纯度尿促性素治疗克罗米芬耐药的多囊卵巢综合征不孕患者的临床研究[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(4): 431-436.

(责任编辑:吴凌,李海霞)