

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.16.027

温经汤佐治卵巢储备功能减退不孕临床观察*

向丽娟,王韞琪,李兆萍,戴小萍,周 意

(海南省中医院妇产科,海南 海口 570203)

摘要:目的 探讨温经汤联合人工周期治疗(ACT)对卵巢储备功能减退(DOR)不孕的临床疗效。方法 选取医院2018年4月至2020年4月收治的DOR不孕患者116例,采用随机数字表法分为试验组和对照组,各58例。两组患者均接受ACT,试验组患者加予温经汤煎服。两组均连续治疗3个月。结果 试验组总有效率为93.10%,显著高于对照组的84.48%($P < 0.05$)。试验组患者治疗后的卵泡刺激素、雌二醇水平及卵泡刺激素/黄体生成素均显著优于对照组;卵巢基质动脉搏动指数及阻力指数均显著低于对照组;子宫内膜血流类型为A型(内膜和内膜下可见血流信号)的比例显著高于对照组(31.03%比13.79%, $P < 0.05$)。试验组治疗后1年内的妊娠成功率为65.52%,显著高于对照组的46.55%($P < 0.05$)。结论 温经汤联合ACT治疗DOR不孕,可改善血清性激素水平,提高妊娠成功率。

关键词:温经汤;人工周期治疗;卵巢储备功能;血清性激素;妊娠结局

中图分类号:R969.4;R984

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)16-0103-04

Clinical Observation of Wenjing Decoction in the Adjuvant Treatment of Infertility Patients with Diminished Ovarian Reserve

XIANG Lijuan, WANG Yunqi, LI Zhaoping, DAI Xiaoping, ZHOU Yi

(Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan, China 570203)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Wenjing Decoction combined with artificial cycle therapy (ACT) in the treatment of infertility patients with diminished ovarian reserve (DOR). **Methods** A total of 116 infertility patients with DOR

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目[20A200314]。

第一作者:向丽娟,女,土家族,硕士研究生,主治医师,研究方向为卵巢早衰、月经不调及不孕症的诊治,(电子信箱)jiashipojiao@163.com。

- [2] KALAFATE E, GOKCE A, O'BRIEN P, et al. Efficacy of carbocytocin in the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized trials[J]. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2019, 28(3): 386-391.
- [3] 李 丽. 探讨瘢痕子宫剖宫产术中缩宫素联合卡前列素氨丁三醇治疗产后出血的效果[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(6): 969-971.
- [4] 包春燕, 卢白玉, 徐 郁, 等. 卡前列素氨丁三醇联合卡贝缩宫素对剖宫产后出血患者NO、NOS、FIB、D-二聚体及泌乳功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 37(11): 281-285.
- [5] ZHOU C, ZHANG L, BAO Y, et al. Effect of blood transfusion during cesarean section on postpartum hemorrhage in a tertiary hospital over a 4-year period[J]. Medicine, 2021, 100(3): 3885-3889.
- [6] 林叶青, 庄飞行, 崔 静, 等. 剖宫产术中体温保护对产妇产后凝血功能及产后出血的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 29(7): 1239-1241.
- [7] 赵 洁, 禹 宏, 徐毛毛, 等. 麦角新碱联合卡贝缩宫素预防剖宫产术后出血效果分析[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 35(4): 421-424.
- [8] SHAH P, AGRAWAL A, CHHETRI S, et al. Tranexamic acid in prevention of postpartum hemorrhage in elective cesarean section[J]. International Journal of Reproduction Contraception Obstetrics & Gynecology, 2019, 8(2): 177-183.
- [9] 张 婧. 剖宫产术后应用宫体注射卡前列素氨丁三醇对产后出血预防效果及凝血功能的影响[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(1): 102-105.
- [10] 高玉兰, 杨雪梅, 徐 娟, 等. 卡前列素氨丁三醇联合米索前列醇治疗藏族妇女宫缩乏力所致产后出血疗效观察[J]. 中国药业, 2019, 28(13): 64-66.
- [11] 周莉娜, 洪 莉. 卡贝缩宫素联合Bakri子宫球囊控制产后出血的效果[J]. 中国医药, 2019, 14(1): 116-120.
- [12] 刘彬彬. 卡前列素氨丁三醇联合缩宫素对剖宫产产妇产后出血的疗效及对凝血功能、氧化应激指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(7): 62-65.
- [13] STÅCKERBERG V, JOSEFSSON A, BCADH M, et al. The risk of postpartum hemorrhage when lowering the oxytocin dose in planned cesarean section, a pilot study[J]. Sexual & Reproductive Healthcare, 2021, 29: 100641.
- [14] 陈 琳, 陈鹤鸣, 杨 栋. 卡前列素氨丁三醇对剖宫产患者血浆钙、D-二聚体水平的影响及对产后出血的防治效果[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(22): 2428-2431.
- [15] 沙小龙, 王 倩. 卡前列素氨丁三醇联合改良式B-Lynch缝扎术及限制性补液疗法对剖宫产术中产后出血的综合治疗研究[J]. 河北医学, 2018, 24(9): 1482-1486.
- [16] 杨 攀, 马 兰. 马来酸麦角新碱、卡贝缩宫素和卡前列素氨丁三醇在阴道分娩中治疗宫缩乏力性产后出血的安全性和有效性[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(11): 128-130.

(收稿日期:2021-08-09;修回日期:2022-03-02)

treated in the hospital from April 2018 to April 2020 were selected and divided into the experimental group and the control group according to the random number table method, with 58 cases in each group. The patients in the two groups received ACT, on this basis, the patients in the experimental group were treated with Wenjing Decoction. Both groups were continuously treated for three months. **Results** The total effective rate in the experimental group was 93.10%, which was significantly higher than 84.48% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E_2) and follicle-stimulating hormone / luteinizing hormone (FSH / LH) in the experimental group were significantly better than those in the control group, while the pulsation index (PI) and resistance index (RI) of the ovarian stromal artery in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The proportion of endometrial blood flow type A (blood flow signals could be found in the endometrium and under the endometrium) in the experimental group was significantly higher than that in the control group (31.03% vs. 13.79%, $P < 0.05$). The success rate of pregnancy in the experimental group within one year after treatment was 65.52%, which was significantly higher than 46.55% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Wenjing Decoction combined with ACT in the treatment of DOR infertility can improve the level of serum sex hormones and improve the success rate of pregnancy.

Key words: Wenjing Decoction; artificial cycle treatment; ovarian reserve function; serum sex hormones; pregnancy outcome

卵巢储备功能减退(DOR)主要表现为卵泡数量减少和卵母细胞质量降低,是造成不孕和妊娠不良结局的重要原因^[1]。DOR病程较长,易复发,可能与遗传、精神及环境等因素有关^[2]。目前,对于有生育要求的DOR患者,多采用人工周期治疗(ACT),ACT根据月经周期变化进行干预,有助于改善下丘脑-垂体功能,促进卵泡刺激素(FSH)分泌,防止卵巢残存卵泡闭锁^[3],有利于保护卵巢储备功能。但既往研究显示,单用ACT改善妊娠结局的价值有限^[4],而中医药特色疗法应用于DOR的治疗受到临床医师的青睐。温经汤是《太平惠民和剂局方》记载的经典方,已有关于其在妇科不孕症、盆腔炎等疾病中应用的报道^[5-6]。本研究中探讨了温经汤佐治DOR不孕的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2015年美国生殖学会推荐标准^[7]并诊断为DOR,符合《中华妇产科学》推荐标准^[8]并诊断为不孕症,中医诊断符合肾虚血瘀证标准^[9];年龄18~35岁;均在我院接受ACT。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号2018-003号),患者签署知情同意书。

排除标准:严重心肺基础疾病或凝血功能障碍;对本研究拟用药物过敏或有禁忌证;生殖器官畸形或闭经;不孕由男性不育、染色体异常等其他原因引起。

脱落/剔除标准:治疗期间主动要求退出;随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院2018年4月至2020年4月收治的DOR不孕患者116例,采用随机数字表法分为试验组和对照组,各58例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均接受ACT。月经第5天开始口服戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 58$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 58$)

组别	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	病程 (年)	卵泡刺激素 (mIU/mL)	卵泡刺激素/ 黄体生成素
试验组	28.95 ± 5.07	21.16 ± 0.89	2.92 ± 0.57	15.21 ± 2.77	1.41 ± 0.53
对照组	29.21 ± 4.68	20.90 ± 1.04	3.01 ± 0.63	14.66 ± 2.49	1.39 ± 0.46
t值	0.287	1.447	0.807	1.125	0.217
P值	0.775	0.151	0.422	0.263	0.839

J20171038,规格为每片1 mg),每次1片,每日晚餐后口服,持续21 d;在月经第15天加予地屈孕酮片(Abbott Biologicals B. V. 公司,进口药品注册证号H20170221,规格为每片10 mg)口服,每日早晚各1次,每次1片,持续10 d。试验组在此基础上联用温经汤(组方为,吴茱萸、桂枝各15 g,当归、丹皮、莪术、川芎、阿胶、地黄、麦冬各10 g,白术8 g)随证加减,伴有月经量少、腰膝酸软、潮热盗汗者加熟地、丹皮、泽泻各10 g,伴乏力纳差、舌淡脉细、经期延长者加茯苓、白术各10 g,中药方剂由医院煎药房煎制,取300 mL,分2次服用,每4周入院复诊1次,调整方剂处方。两组均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血清学指标,分别于患者治疗前后采集空腹静脉血5 mL,离心,取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清FSH、黄体生成素(LH)及雌二醇(E_2)水平。2)子宫内膜容受性指标,采用超声诊断仪(探头频率5.0~10.0 MHz),测量卵巢基质动脉搏动指数(PI)和阻力指数(RI),记录子宫内膜血流类型(A型为子宫内膜和内膜下可见血流信号,B型为仅子宫内膜下可见血流信号,C型为子宫内膜及内膜下均未见明显血流信号)。随访记录患者治疗后1年内的妊娠情况及其结局。

疗效判定^[10]:根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》,将月经周期、月经量、痛经、舌象、脉象、头晕

耳鸣、腰膝酸软、潮热盗汗及手足心热证候症状作为评分项,采用Likert 5级(0~4分)评分法计分。减分率=(治疗前症状总评分-治疗后症状总评分)/治疗前症状总评分 $\times 100\%$ 。显效,减分率 $\geq 70\%$;有效,30% $\leq$ 减分率 $< 70\%$;无效,减分率 $< 30\%$ 。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;等级资料行秩和检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者均完成治疗和1年随访,无失访和脱落/剔除病例。结果见表2至表5。试验组治疗后1年内的妊娠成功率为62.52%,显著高于对照组的46.55%($P < 0.05$)。治疗后子宫内膜血流类型为A型的比例,试验组由12.07%升至31.03%,对照组由8.62%升至13.79%,试验组该型的比例显著高于对照组($P < 0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 58$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 58$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
试验组	39(67.24)	15(25.86)	4(6.90)	54(93.10)
对照组	28(48.28)	21(36.21)	9(15.52)	49(84.48)
Z 值				-2.159
P 值				0.031

表3 两组患者血清性激素水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 58$)

Tab. 3 Comparison of serum sex hormone levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 58$)						
组别	FSH(mIU/mL)		FSH/LH		E ₂ (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	21.36 $\pm$ 4.48	15.36 $\pm$ 3.93 [*]	2.67 $\pm$ 0.71	1.89 $\pm$ 0.57 [*]	42.25 $\pm$ 9.60	34.54 $\pm$ 8.78 [*]
对照组	20.83 $\pm$ 5.02	17.15 $\pm$ 3.85 [*]	2.72 $\pm$ 0.68	2.34 $\pm$ 0.62 [*]	43.09 $\pm$ 10.12	38.81 $\pm$ 9.33 [*]
t 值	0.600	2.478	0.387	4.069	0.459	2.538
P 值	0.550	0.015	0.699	<0.001	0.647	0.013

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3-4).

3 讨论

ACT是DOR不孕症的主要治疗方法。ACT可模拟月经周期特点,通过激素干预诱导“回跳性”排卵的发生^[11],这对于提高妊娠成功率具有重要意义。焦守凤等^[12]认为,ACT将性激素用于不孕症治疗,可通过垂体-卵巢轴负反馈作用,抑制FSH分泌,促进月经恢复正常,改善卵泡质量。中医无DOR病名,但有关DOR的研究较多,DOR属不孕症、月经先期或月经后期范畴,《黄

表4 两组患者子宫内膜相关指数比较($\bar{X} \pm s$, $n = 58$)

Tab. 4 Comparison of endometrial related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 58$)				
组别	PI		RI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	2.69 $\pm$ 0.81	2.21 $\pm$ 0.63 [*]	0.79 $\pm$ 0.18	0.66 $\pm$ 0.09 [*]
对照组	2.70 $\pm$ 0.74	2.53 $\pm$ 0.57	0.76 $\pm$ 0.16	0.73 $\pm$ 0.10
t 值	0.069	2.869	0.949	3.963
P 值	0.945	0.005	0.345	<0.001

表5 两组患者妊娠并发症发生情况比较[例(%), $n = 58$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of pregnancy complications between the two groups [case (%), $n = 58$]				
组别	妊娠高血压	胎膜早破	娩出低出生体重儿	早产
试验组	5(8.62)	4(6.90)	11(18.97)	7(12.07)
对照组	7(12.07)	3(5.17)	16(27.59)	10(17.24)
χ^2 值	0.372	0.176	1.207	0.620
P 值	0.542	0.675	0.272	0.431

帝内经·素问》中指出:“女子七岁,肾气盛,齿更发长,二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子,七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”这明确了肾气与月经、生殖的关系,肾脏对DOR不孕症发病具有关键作用。另外,《备急千金要方》记载:“血瘀滞,妇人经闭不行。”《医林改错》中也描述:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”这明确了肾虚与血瘀证的病理关系。不孕症多为肾气虚弱,造成血行不畅,进而导致脉络瘀阻,这进一步影响肾气化生作用,由此形成恶性循环,导致DOR不孕的发生发展。

温经汤以吴茱萸、桂枝为君药,其中吴茱萸温肾散寒,桂枝暖宫化瘀。张智华等^[13]也认为,吴茱萸、桂枝配方可松弛子宫平滑肌;川芎、当归、丹皮、莪术为臣药,养血调节,活血祛瘀,增强祛瘀功效;阿胶、白术、麦冬为佐药,滋阴养血、养血生津^[14]。此方还能加减,以达到个体化治疗的目的。肾虚血瘀证患者以温肾散寒为主,同时注重补益肾气,将活血与温阳药物配伍使用,避免活血过于攻伐,有助于促进卵泡发育,保护卵巢功能。

FSH、FSH/LH及E₂是评估卵巢储备功能的主要指标^[15]。本研究结果显示,试验组患者治疗后的FSH、FSH/LH、E₂水平均显著优于对照组,提示临床应用温经汤有助于保护卵巢储备功能,提高排卵成功率。温经汤可通过下丘脑-垂体-卵巢轴负反馈调节机制,抑制FSH及LH的分泌,进而促进抗缪勒管激素释放^[16],阻断病情进展。李丹等^[17]也认为,温经汤可能通过抑制催乳素,促进下丘脑LH分泌,加快排卵。子宫内膜容受性与妊娠成功率具有显著相关,良好的子宫内膜容受性

将为受精卵的分泌和着床创造条件^[18]。温经汤具有温经、补肾、活血功效,可发挥调畅冲任、补肾宜精作用,从而改善机体营养平衡,增加子宫内膜局部血流,促进子宫内膜发育,改善妊娠结局^[19]。本研究结果显示,试验组患者治疗后的PI和RI均显著低于对照组,证实应用温经汤有助于改善子宫内膜容受性;试验组治疗后的子宫内膜血流类型以B型为主,且A型比例也显著升高,提示温经汤有助于改善子宫内膜及内膜下血流灌注,改善卵巢储备功能,从而提高着床率,提高妊娠成功率。另外,温经汤的应用可促进子宫发育,调节性腺轴,以加快排卵,提高卵泡质量^[20]。基础研究也显示,温经汤具有扩血管、抗凝等作用^[21],这为胚胎受孕提供了良好的环境。此外,试验组多项妊娠并发症发生率低于对照组,可能与试验组具有良好的受孕环境有关,但两组间差异无统计学意义,可能与样本量较小有关。

综上所述,温经汤联合ACT治疗DOR不孕,有助于保护卵巢功能,提高妊娠成功率,这可能与改善了性激素和子宫内膜容受性有关。

参考文献

- [1] 孙爱军,唐旭东,张巧利,等. 卵巢储备功能降低不孕症中西医结合治疗的理论与临床研究探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(8):148-157.
- [2] SUSANN K, AILA T, HENRIK A, et al. Premature ovarian insufficiency and early depletion of the ovarian reserve in the monogenic Mulibrey nanism disorder[J]. Hum Reprod, 2018, 33(7):1254-1261.
- [3] HUANG C, SONG K, MA W, et al. Immunomodulatory mechanism of bushen huoxue recipe alleviates cyclophosphamide-induced diminished ovarian reserve in mouse model[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 208(17):44-56.
- [4] 叶咏菊,何富乐. 益肾调经法联合人工周期治疗卵巢功能减退临床疗效及对子宫内膜容受性的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11):2730-2733.
- [5] 茅菲. 温经汤对子宫内膜异位症患者血清前列腺素E₂、白介素17血管内皮生长因子及子宫动脉血流参数的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(21):3959-3962.
- [6] 刘淑文,张淑霞,刘玉双,等. 温经通络法治疗输卵管阻塞性不孕症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(20):2212-2215.
- [7] PENZIAS A, AZZIZ R, BENDIKSON K, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2020, 114(6):1151-1157.
- [8] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:590-594.
- [9] 中国中西医结合虚证与老年病研究专业委员会. 中国虚证辨证参考标准[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10):598-602.
- [10] 胡雅莉. 中药补肾调周法结合针刺治疗卵巢储备功能下降肾虚型临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(6):693-694.
- [11] 付蒙,吕晓杰. 地屈孕酮片联合中药人工周期治疗子宫内膜异位症致不孕疗效观察[J]. 中国药业, 2017, 26(11):44-47.
- [12] 焦守凤,刘桂娟,李娜,等. 尿促性腺激素、人绒毛膜促性腺激素结合人工周期疗法在不孕不育患者中的应用及对妊娠率影响的研究[J]. 中国性科学, 2018, 27(3):119-121.
- [13] 张智华,韩晗,吴晓丰,等. 吴茱萸常用药对及其配伍增效减毒[J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(3):51-54.
- [14] 陆星星,任豆豆,徐华洲,等. 资癸益冲方对卵巢储备功能下降模型大鼠卵巢氧化损伤的影响及其作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(7):561-568.
- [15] 李善霞,张艳红,何东云,等. 补肾养血方对肾阴虚型卵巢储备功能下降和卵巢早衰的临床作用[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(6):1246-1249.
- [16] 杨华娣,邵一峰,单双双,等. 金匱温经汤联合芬吗通治疗化疗源性卵巢早衰的临床疗效[J]. 中成药, 2019, 41(5):1197-1199.
- [17] 李丹,李娟,岳明明,等. 温经汤对月经病寒实证患者血清卵泡刺激素、促黄体生成素、雌二醇、黄体酮、睾酮的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(19):84-86.
- [18] 项云改,禹果,宋玉霞,等. 自体外周血单个核细胞对反复种植失败患者子宫内膜容受性标志分子和冻融胚胎移植妊娠结局影响研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(3):347-351.
- [19] 陈文英,王春鹏,邹晴燕,等. 温经汤灌肠联合口服戊酸雌二醇对寒凝血瘀型胚胎移植失败患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. 广西中医药, 2019, 42(6):8-11.
- [20] 刘森,许文忠. 加减温经汤对月经病寒实证患者子宫血流动力学及生殖激素的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(12):181-184.
- [21] 庄梦斐,曹阳,谢丹丹,等. 温经汤对子宫内膜异位症小鼠异位内膜生长及炎症因子水平的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(5):1040-1044.

(收稿日期:2021-08-04;修回日期:2022-03-07)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿:http://www.zhongguoyaoye023.com 或 中国药业在线投稿系统