

论 著

DOI: 10.19538/j.fk.2018040123

定坤丹联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴不孕疗效观察

卫爱武¹, 肖惠冬子¹, 宋艳丽²

摘要:目的 探讨定坤丹联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴不孕的临床疗效。方法 选择2015年12月至2016年8月河南中医药大学第一附属医院生殖医学科因排卵障碍致不孕的多囊卵巢综合征(PCOS)患者100例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组各50例。治疗组采用氯米芬联合定坤丹治疗,以氯米芬治疗做对照。比较治疗后两组患者[月经第10天、人绒毛膜促性腺激素(hCG)日]的雌二醇(E₂)水平与子宫内膜厚度、hCG日成熟卵泡数、排卵率、生化妊娠率、临床妊娠率。结果 治疗后,治疗组月经第10天、hCG日E₂水平[(607.92±11.75)pmol/L vs.(461.02±10.19)pmol/L, P=0.039; (1097.78±12.33)pmol/L vs.(899.10±12.80)pmol/L, P=0.000]与子宫内膜厚度[(6.10±0.84)mm vs.(5.28±0.83)mm, P=0.000; (9.28±0.73)mm vs.(5.74±0.72)mm, P=0.000]均大于对照组;两组双卵泡率、多卵泡率(36.0% vs.38.0%; 4.0% vs. 2.0%),差异均无统计学意义,治疗组单卵泡率、成熟卵泡率及排卵率均较对照组更高(58.0% vs. 38.0%, P=0.045; 98.0% vs. 78.0%, P=0.002; 91.5% vs. 73.7%, P=0.028);治疗组生化妊娠率、临床妊娠率均优于对照组(8.0% vs. 24.0%, P=0.029; 42.0% vs. 18.0%, P=0.009)。结论 定坤丹联合氯米芬能明显改善多囊卵巢综合征伴不孕患者的临床疗效。

关键词: 多囊卵巢综合征; 不孕; 定坤丹; 氯米芬

中图分类号: R321-33 **文献标志码:** A

Clinical efficacy observation of Dingkun Pills combined with clomiphene in the treatment of polycystic ovary syndrome with infertility. WEI Ai-wu^{*}, XIAOHUI Dong-zi^{*}, SONG Yan-li. ^{*}Department of Reproductive Medicine, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: XIAO HUI Dong-zi, E-mail: 137936297@qq.com

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Dingkun Pills combined with clomiphene in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) with infertility. **Methods** Totally 100 cases of PCOS patients with infertility due to ovulation disorder, who were treated in the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine from December, 2015 to August, 2016, were randomly divided into treatment group and control group, with 50 cases in each group. The treatment group was treated with Dingkun Pills and clomiphene, while the control group was treated with clomiphene alone. The E₂ level and the endometrial thickness both on the 10th day of the menstrual circle and on the day of hCG implementation, the mature follicle count on the day of hCG usage, the ovulation rate, the biochemical pregnancy rate as well as the clinical pregnancy rate of both groups were examined and compared. **Results** After treatment, the E₂ level [(607.92±11.75)pmol/L vs. (461.02±10.19)pmol/L, P=0.039; (1097.78±12.33)pmol/L vs. (899.10±12.80)pmol/L, P=0.000] and the endometrial thickness [(6.10±0.84)mm vs. (5.28±0.83)mm, P=0.000; (9.28±0.73)mm vs. (5.74±0.72)mm, P=0.000] both on the 10th day of the menstrual circle and on the day of HCG implementation in the treatment group were significantly higher than those in the control group, respectively (P<0.05). There was no statistically significant difference in double follicle rate or multiple follicle rate between the two groups (36.0% vs. 38.0%; 4.0% vs. 2.0%). The single follicle rate, mature follicle rate and ovulation rate of the treatment group were higher than those of the control group (58.0% vs. 38.0%, P=0.045; 98.0% vs. 78.0%, P=0.002; 91.5% vs. 73.7%, P=0.028). The biochemical pregnancy rate and the clinical pregnancy rate of the treatment group were better than those of the control group (8.0% vs. 24.0%, P=0.029; 42.0% vs. 18.0%, P=0.009). **Conclusion** Dingkun Pills combined with clomiphene can significantly improve the clinical efficacy in patients with polycystic ovary syndrome with infertility.

作者单位: 1.河南中医药大学第一附属医院生殖医学科, 河南郑州450000; 2.河南省中医院生殖医学科, 河南郑州450002
通讯作者: 肖惠冬子, 电子信箱: 137936297@qq.com

significantly improve the clinical efficacy in patients with polycystic ovary syndrome with infertility.

Keywords: polycystic ovary syndrome; infertility; Dingkundan Pills; clomiphene

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种生殖功能障碍与代谢异常并存的内分泌紊乱综合征,育龄妇女发病率5%~10%^[1],因排卵障碍所致不孕占无排卵性不孕的50%~70%^[2]。氯米芬(CC)为诱导排卵的首选药物,但因其外周抗雌激素作用导致排卵率虽高而临床妊娠率较低。定坤丹具有补肾健脾、益气养血、舒郁调经等功效^[3]。现代研究显示,补肾、健脾、疏肝、养血等中药具有促进卵泡发育及类雌激素效应^[4-5]。笔者采用定坤丹联合氯米芬治疗PCOS排卵障碍致不孕症患者,取得了确切疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2015年12月至2016年8月就诊于河南中医药大学第一附属医院生殖医学科因排卵障碍不孕的PCOS患者100例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组各50例。

1.2 诊断标准

1.2.1 PCOS诊断标准 参照《妇产科学》^[6]:采用2003年鹿特丹专家会议推荐标准:(1)稀发排卵或无排卵。(2)高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症。(3)卵巢多囊改变:超声提示一侧或双侧卵巢直径2~9 mm的卵泡 ≥ 12 个,和(或)卵巢体积 ≥ 10 mL。(4)3项中符合2项并排除其他高雄激素病因,如先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤等。

1.2.2 不孕症诊断标准 凡婚后未避孕,有正常性生活,夫妇同居1年而未受孕者,称为不孕症^[6]。

1.2.3 中医辨证分型标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[7]与《中医妇科学》^[8]月经后期及不孕病中脾肾两虚兼肝郁证有关内容制定。主证:(1)婚久不孕。(2)月经后期或停闭,伴腰膝酸软、倦怠无力或小便清长、大便溏。次证:(1)月经量少。(2)经行乳房胀痛。(3)烦躁易怒。(4)胸胁胀满。舌脉:舌暗红,苔白,脉沉弦。具备主证,同时有次证2项或以上,并结合舌脉,即可诊断。

1.3 纳入标准 (1)符合上述诊断标准。(2)符合上述脾肾两虚兼肝郁证。

1.4 排除标准 (1)引起不孕症的其他因素。(2)高催乳素血症、甲状腺及肾上腺等其他内分泌疾病。(3)治疗前3个月内接受过促排卵治疗者。(4)合并有心、肝、肾等严重疾病、精神病患者等。

1.5 给药方法 两组患者在促排卵前均予基础治

疗:体重指数(BMI) ≥ 25 伴有胰岛素抵抗者,口服二甲双胍肠溶片(250 mg/片),1次1片,1日3次,经期不停药;高雄激素血症者,口服达英35,常规剂量21 d;均于1个周期后月经第2天复查1次,直至该两项指标均正常。

对照组于月经(或激素撤退出血)第5天起口服氯米芬片(高特制药有限公司,50 mg/片),1次1片,1日1次,共5 d。

治疗组在对照组的基础上加服定坤丹(山西广誉远国药有限公司,国药准字:Z14020656,7 g/瓶),每次7 g,1日2次,至卵泡成熟(卵泡直径 ≥ 18 mm)。

服药期间两组均超声监测至卵泡成熟后,予人绒毛膜促性腺激素(hCG)1万单位诱发排卵,指导患者同房。疗程为1个月经周期。为避免多胎妊娠及卵巢过度刺激综合征(OHSS)的发生,16 mm及以上的卵泡 ≥ 3 个者,则取消hCG扳机,停止试孕。

1.6 观察指标 (1)激素水平:于月经第2天、第10天、hCG日早晨空腹抽血,采用免疫化学发光法检测雌二醇(E₂)。(2)卵泡及内膜:于月经第9天起隔日监测卵泡与排卵情况等,并重点监测第4天、第10天、hCG日子宫内膜厚度。采用ACUSON Antares超声检查仪经阴道检查。(3)妊娠判定:排卵后14 d测血 β -hCG ≥ 10 U/L,排卵后14~35 d复查血 β -hCG呈下降趋势,排卵后28 d超声检查宫内未见孕囊,附件区未见异常回声为生化妊娠^[9];排卵后28 d复查超声宫内可见妊娠囊为临床妊娠^[10]。

1.7 安全性观察指标 (1)血、尿、粪常规。(2)肝、肾功能、心电图。(3)随时记录不良反应。

1.8 统计学方法 采用SPSS 22.0软件统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差、分类变量资料采用频率进行统计描述。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组年龄、不孕时间、BMI比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组E₂比较 月经第2天,两组E₂比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后月经第10天、hCG日E₂比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗组雌激素水平升高优于对照组。见表2。

2.3 两组子宫内膜厚度比较 月经第4天两组子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组月经第10天、hCG日子宫内膜厚度比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗组子宫内膜厚度优于对照组。见表3。

表1 两组一般资料比较

组别	年龄(岁)	不孕时间(年)	BMI
治疗组 (n=50)	22~38 (29.33±0.96)	2~11 (3.51±1.39)	25~32 (27.78±1.84)
对照组 (n=50)	23~37 (28.22±0.76)	2~10 (3.52±1.17)	25~31 (27.70±1.70)

表2 两组 E₂ 比较 (pmol/L)

组别	月经第2天	月经第10天	hCG日
治疗组(n=50)	127.50±4.74	607.92±11.75	1097.78±12.33
对照组(n=50)	127.72±4.69	461.02±10.19	899.10±12.80
t值	0.234	66.765	79.038
P值	0.960	0.039	0.000

表3 两组子宫内膜厚度比较 (mm)

组别	月经第4天	月经第10天	hCG日
治疗组(n=50)	5.04±0.70	6.10±0.84	9.28±0.73
对照组(n=50)	5.06±0.68	5.28±0.83	5.74±0.72
t值	0.145	-4.901	-24.369
P值	0.885	0.000	0.000

2.4 两组治疗后卵泡发育比较 两组双卵泡与多卵泡率比较,差异虽无统计学意义($P > 0.05$),但治疗组较对照组单卵泡与成熟卵泡发育率升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组治疗后卵泡发育情况[例(%)]

组别	无成熟 卵泡率	单卵泡率	双卵泡率	多卵泡率	成熟 卵泡率
治疗组 (n=50)	1(2.0)	29(58.0)	18(36.0)	2(4.0)	49(98.0)
对照组 (n=50)	11(22.0)	19(38.0)	19(38.0)	1(2.0)	39(78.0)
χ ² 值	9.470	4.006	0.043	0.344	9.470
P值	0.002	0.045	0.836	0.558	0.002

2.5 两组治疗后排卵情况比较 治疗组无成熟卵泡者1例,1个成熟卵泡者20例,2个成熟卵泡者27例,多个成熟卵泡者2例。对照组无成熟卵泡者

11例,1个成熟卵泡者26例,2个成熟卵泡者12例,多个成熟卵泡者1例。两组均剔除无成熟卵泡及多个成熟卵泡者,治疗组实际参与统计47例,对照组则为38例。

两组排卵率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组优于对照组,且卵泡黄素化率低于对照组。见表5。

表5 两组治疗后排卵情况比较

组别	成熟卵泡 (人次)	排卵 (人次)	排卵率 [% (n/N)]	卵泡黄素化率 [% (n/N)]
治疗组 (n=50)	47	43	91.5 (43/47)	8.5 (4/47)
对照组 (n=50)	38	28	73.7 (28/38)	26.3 (10/38)
χ ² 值			4.842	4.842
P值			0.028	0.028

2.6 两组治疗后生化妊娠率及临床妊娠率比较

两组治疗后生化妊娠率及临床妊娠率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗组临床妊娠率优于对照组,生化妊娠率低于对照组。见表6。

表6 两组治疗后生化妊娠率及临床妊娠率比较 [例(%)]

组别	生化妊娠率	临床妊娠率
治疗组(n=50)	4(8.0)	21(42.0)
对照组(n=50)	12(24.0)	9(18.0)
χ ² 值	4.762	6.857
P值	0.029	0.009

2.7 两组患者不良反应比较 治疗期间两组患者均未见心、肝、肾等功能异常及其他明显不良反应。

3 讨论

3.1 PCOS伴不孕的促排卵治疗现状 PCOS是排卵障碍性不孕的常见原因。临床以诱导排卵,促进受孕,减少卵巢过度刺激综合征及多胎妊娠为治疗原则。目前,临床上多用CC做为促排卵的一线药物。有文献报道,使用CC促排卵过程中排卵率可达80%,但妊娠率仅20%~30%,究其原因在于CC的抗雌激素作用,使宫颈黏液稠厚不利于精子穿行,并影响子宫内膜发育,不利于受精卵着床^[11]。也有部分患者需增加CC用量或加用促卵泡刺激素,易出现多卵泡发育或卵泡发育不良,导

致卵巢过度刺激综合征、多胎妊娠或妊娠失败、胚胎发育不良。

3.2 PCOS伴不孕的中医病因病理机制及定坤丹作用机制分析 PCOS因排卵障碍而不孕的主要中医病因多涉及脾肾肝与气血,病理机制多为脾肾两虚,血虚肝郁,正如《济阴纲目》所论:“盖人之所禀,阳常有余,阴常不足;气常有余,血常不足,在妇人癸水易亏而难盈,以致不育……”肾为生殖之本,有赖后天脾之滋养。脾不运化,血生乏源,且肾精失之补给,致使卵泡与子宫内膜无精血滋养,出现卵泡反应不良与子宫内膜发育不良;阴虚及阳,脾肾阳虚,无力鼓动卵泡生长,加之肝郁而气血运行受阻,瘀滞冲任则排卵受阻,精卵不能相搏成孕,如《家传女科经验摘奇·求子》所论:“治妇人以经信为主……先查其心性,心性和平,故易治也;若性拗戾,为难治也,务要调其心气”,故在补肾健脾、益气养血基础上,需舒郁调经。定坤丹为中药复方制剂,寓四物汤、四君子汤与柴胡疏肝散之意,健脾益气、养血疏肝,加以温补肾阳之鹿茸、鹿角霜、干姜、肉桂,行气活血之红花、三七、鸡血藤、五灵脂,全方共奏补肾健脾、益气养血、舒郁调经之功效,正好迎合了PCOS因排卵障碍而不孕的主要中医证候,即脾肾两虚,血虚肝郁证。故本研究将CC与定坤丹联合用于PCOS的促排卵治疗并取得较好疗效。

3.3 两组临床疗效比较 本研究结果显示,CC联合定坤丹治疗后,月经第10天、hCG日E₂水平与子宫内膜厚度均较单纯CC明显增加($P < 0.05$),可见定坤丹对CC的抗雌激素现象具有一定的改善作用;双卵泡与多卵泡率与单纯CC比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但单卵泡率、成熟卵泡率及排卵率均优于单纯CC,且成熟卵泡黄素化率则较单纯CC降低($P < 0.05$),提示定坤丹协同CC可以增加卵泡的反应性,改善卵泡质量,提高其成熟率及排出率,降低成熟卵泡黄素化率,且无增加多卵泡

发育的风险;生化妊娠率与临床妊娠率也均优于单纯CC($P < 0.05$),提示定坤丹协同CC在增加成熟卵泡排出率与子宫内膜厚度的同时,可能也改善了子宫内膜的容受性。也有研究认为定坤丹通过使基质细胞血管内皮细胞生长因子受体2(VEGF-R2)的表达广泛上调,促进内膜的发育^[12],至于改善子宫内膜的容受性这一机制,有待进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] 张婧,李洁明,邓庆珊,等.多囊卵巢综合征代谢特征分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(5):446-449.
- [2] 张春梅,赵越,乔杰,等.多囊卵巢综合征合并代谢综合征临床特点及治疗进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(9):915-918.
- [3] 刘丹卓,赵新广,尤昭玲.定坤丹组方研究及临床应用现状分析[J].世界中医药,2014,9(8):1108-1110.
- [4] 常惠,匡洪影,丛晶,等.补肾化痰复方颗粒对孕期高雄激素血症大鼠雌性子代生殖内分泌的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(12):2872-2875.
- [5] 闫乐法,冯学升,姜梅芳.补肾活血中药加氯米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症32例临床观察[J].中医杂志,2003,44(1):39-41.
- [6] 沈铿,马丁.妇产科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2015:247.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国中医药出版社,2002:239-387.
- [8] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:77-332.
- [9] 张京顺,陈慧玲,明昊,等.排卵后14dβ-hCG对早期妊娠结局的预测价值[J].中国妇幼保健,2017,32(1):106-109.
- [10] 乔文娟.达英-35配合氯米芬及补佳乐治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效观察[D].大连:大连医科大学,2014:8.
- [11] 金炫廷,马堃,单婧.补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J].中国中药杂志,2014,39(1):140-143.
- [12] 郁琳,石燕,庄梦斐.定坤丹治疗子宫内膜异位症的药理作用与机制[J].生殖与避孕,2016,36(12):963-970.

(2017-10-10收稿 2017-12-19修回)