

滋肾育胎丸联合氯米芬治疗排卵障碍性不孕症的疗效观察

马宁, 周璟, 陈琳, 周知

海南省妇幼保健院 生殖医学中心, 海南 海口 570206

摘要: **目的** 探究滋肾育胎丸联合氯米芬治疗排卵障碍性不孕症的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 2 月—2016 年 12 月海南省妇幼保健院生殖医学中心门诊收治的 141 例排卵障碍性不孕症患者, 随机分为对照组 (70 例) 和治疗组 (71 例)。对照组患者口服枸橼酸氯米芬胶囊, 月经规律者在月经第 5 天开始服药, 闭经或月经无规律者则在黄体酮诱导撤退性出血后第 5 天开始服药, 50 mg/次, 1 次/d, 连续服用 5 d; 月经周期的第 10 天开始隔日超声监测卵泡及子宫内膜生长情况, 当优势卵泡直径 > 18 mm 时, 肌肉注射人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 10 000 U。治疗组在对照组的治療基础上口服滋肾育胎丸, 自月经周期第 5 天开始, 5 g/次, 3 次/d, 连续治疗 20 d。所有患者均连续治疗 4~6 个月经周期。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后成熟卵泡数、子宫内膜厚度、宫颈黏液评分及内分泌激素变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 81.43%、94.37%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者成熟卵泡数、宫颈黏液评分均显著升高, 治疗组子宫内膜厚度显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组成熟卵泡数、子宫内膜厚度、宫颈黏液评分显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肌肉注射 HCG 当日, 两组患者血清雌二醇 (E_2)、黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH) 水平均显著高于月经周期第 5 天时水平, 而血清睾酮 (T) 水平显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); HCG 日, 治疗组 E_2 、LH、FSH 水平高于对照组, T 水平低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组的不良反应发生率分别为 20.00%、7.04%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 滋肾育胎丸联合氯米芬治疗排卵障碍性不孕症具有较好的临床疗效, 可明显改善患者的内分泌水平, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 滋肾育胎丸; 枸橼酸氯米芬胶囊; 排卵障碍性不孕症; 成熟卵泡数; 子宫内膜厚度; 宫颈黏液评分

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)09-1700-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.023

Clinical observation of Zishen Yutai Pills combined with clomiphene in treatment of anovulatory infertility

MA Ning, ZHOU Jing, CHEN Lin, ZHOU Zhi

Department of Reproductive Medicine Center, Hainan Maternity and Child Care Hospital, Haikou 570206, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Zishen Yutai Pills combined with clomiphene in treatment of anovulatory infertility. **Methods** Patients (141 cases) with anovulatory infertility in Department of Reproductive Medicine Center outpatient service of Hainan Maternity and Child Care Hospital from February 2015 to December 2016 were randomly divided into control (70 cases) and treatment (71 cases) groups. Patients with menstrual cycles in the control group were *po* administered with Clomifene Citrate Capsules from day 5 of menstruation for 5 d, and patients with amenorrhea or irregular menstruation were *po* administered with Clomifene Citrate Capsules from day 5 after progesterone induces withdrawal hemorrhage for 5 d, 50 mg/time, once daily. On day 10 of the menstrual cycle, ultrasonic monitoring of follicular and endometrial growth was started on the next day. When the diameter of the dominant follicle was > 18 mm, patients were im administered with HCG (10 000 U). Patients in the treatment group were *po* administered with Zishen Yutai Pills on the basis of the control group from day 5 of the menstrual cycles for 20 d, 5 g/time, three times daily. All patients were continuously treated for 4—6 menstrual cycles. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the mature follicle number, endometrial thickness, cervical mucus score and endocrine hormone in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were

收稿日期: 2017-04-22

作者简介: 马宁 (1982—), 主治医师, 研究方向是不孕不育, 辅助生殖技术, 复发性流产。Tel: 18907578876 E-mail: maninggirl@163.com

81.43% and 94.37%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, mature follicle number and cervical mucus score in two groups significantly increased, and endometrial thickness in the treatment group was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, mature follicle number, endometrial thickness, and cervical mucus score in the treatment group were higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). On the muscle injection HCG day, E_2 , LH and FSH in two groups were higher than those on day 5 of menstrual cycle, but the level of T was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). On the muscle injection HCG day, E_2 , LH and FSH in the treatment group were higher than those in the control group, but the level of T was lower than that in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reaction in the control and treatment groups were 20.00% and 7.04%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zishen Yutai Pills combined with clomifene has a significant effect in treatment of anovulatory infertility, and can obviously improve the endocrine levels, and the security is higher, which has a certain clinical application value.

Key words: Zishen Yutai Pills; Clomifene Citrate Capsules; anovulatory infertility; mature follicle number; endometrial thickness; cervical mucus score

不孕症是育龄期妇女常见的妇科疾病之一,随着社会发展,生活节奏的加快以及工作压力的加大,我国育龄期妇女不孕症的发生率愈来愈高,严重影响着患者及其家属的身心健康及家庭和睦^[1]。不孕症的发病原因多样,输卵管阻塞、卵巢排卵障碍、子宫内膜异位症、免疫因素等均是不孕症发生的主要原因^[2]。氯米芬是临床妇科常用的促排卵药物之一,其促排卵的有效率高达70%~90%,但是其妊娠率较低、流产率较高,易造成高排低孕的现象^[3]。滋肾育胎丸是一种中药制剂,主要组分包括菟丝子、砂仁、熟地黄、人参、桑寄生等,具有养血安胎、补肾健体之功效,对于习惯性流产和先兆性流产具有很好的预防作用^[4]。本研究选取2015年2月—2016年12月海南省妇幼保健院生殖中心门诊收治的141例不孕症患者作为本次研究的实验对象,探究排卵障碍性不孕症患者采用滋肾育胎丸联合氯米芬进行治疗的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年2月—2016年12月海南省妇幼保健院生殖医学中心门诊收治的141例排卵障碍性不孕症患者作为本次的研究对象,年龄在22~35岁,平均年龄(28.49±4.32)岁;不孕年限2~6年,平均不孕年限(3.04±1.76)年;其中原发性不孕患者107例,继发性不孕患者34例。所有患者及其家属均签署伦理委员会的知情同意书。

纳入标准 (1)经超声检查显示卵泡发育不全或排卵障碍,并符合卵泡发育不全和(或)排卵障碍性不孕诊断标准^[5]; (2)患者年龄22~35岁,有生育要求者; (3)生殖系统无器质性病变者; (4)

双侧输卵管通畅者; (5)男方精液检查正常者; (6)患者及其家属均自愿签署知情同意书。

排除标准 (1)患有先天性性腺发育不全、生殖器官畸形或子宫性闭经等器质性病变者; (2)男方因素导致不孕者; (3)伴有先天性肾上腺皮质增生、Cushing综合征、甲状腺病变或肿瘤者; (4)男女一方患有生殖泌尿系统急性感染或性传播疾病者; (5)近3个月内有激素治疗史者; (6)以往使用氯米芬促孕无效者; (7)合并严重心脑血管、肝脏、肾脏、内分泌系统疾病及凝血功能障碍者; (8)伴有精神病者。

1.2 药物

滋肾育胎丸由广州白云山中一药业有限公司生产,规格5g/袋,产品批号131018、150712;枸橼酸氯米芬胶囊由上海衡山药业有限公司生产,规格50mg/粒,产品批号J0703、J0704。

1.3 分组和治疗方法

在随机分组的原则下所有患者分成对照组(70例)和治疗组(71例)。对照组年龄23~35岁,平均年龄(28.79±4.42)岁;不孕年限2~6年,平均不孕年限为(3.12±1.68)年;其中原发性不孕患者53例,继发性不孕患者17例。治疗组年龄22~33岁,平均年龄(28.19±4.35)岁;不孕年限2~6年,平均不孕年限(2.96±1.72)年;其中原发性不孕患者54例,继发性不孕患者17例。两组患者在年龄、不孕年限以及不孕类型等一般资料方面比较,差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服枸橼酸氯米芬胶囊,月经规律者在月经第5天开始服药,闭经或月经无规律者则在黄体酮诱导撤退性出血后第5天开始服药,50

mg/次, 1次/d, 连续服用5 d。月经周期的第10天开始隔日超声监测卵泡及子宫内膜生长情况, 当优势卵泡直径>18 mm时, 肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(HCG) 10 000 U, 以促使卵泡排出, 并嘱咐患者在注射HCG当日及隔日行性生活。若治疗过程中发现妊娠, 立即停止治疗。治疗组在对照组的治疗基础上口服滋肾育胎丸, 自月经周期第5天开始, 5 g/次, 3次/d, 使用淡盐水送服, 连续治疗20 d。所有患者均经过规律治疗4~6个月经周期后对其各项指标进行评估判定。

1.4 临床疗效判定标准

根据卫生部药政司制定的《子宫内膜异位、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准》自拟疗效标准^[6]。治愈: 治疗后超声检查有成熟卵泡生成并成功排卵, 且6个月经周期内成功妊娠; 有效: 连续2个月经周期以上基础体温出现双相, 超声检查有成熟卵泡生成并成功排卵, 但6个月经周期内未成功妊娠; 无效: 连续3个月经周期均未成功排卵, 或虽有成功排卵但未持续2个连续的月经周期。

$$\text{总有效率} = (\text{治愈} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

成熟卵泡个数、子宫内膜厚度 使用美国GE LOGIQ C9彩色多普勒超声机于月经来潮第10天开始隔日监测卵泡及子宫内膜生长情况。

宫颈粘液评分^[7] 根据宫颈黏液量、透明度、黏稠度、延展性、结晶形成及细胞数等进行评分,

总分为15分, <10分表示宫颈黏液分泌欠佳, <5分表示宫颈黏液分泌差。

内分泌激素 分别于月经来潮第5天及肌肉注射HCG当日抽取患者空腹静脉血5 mL, 3 000 r/min离心10 min, 取上清液, 测定卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)和雌二醇(E₂)水平。

1.6 两组不良反应比较

观察两组患者治疗期间的不良反应, 然后进行统计分析。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件对相关数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用t检验, 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈46例, 有效11例, 总有效率为81.43%; 治疗组治愈51例, 有效16例, 总有效率为94.37%, 两组总有效率比较差异有统计学意义(P<0.05), 见表1。

2.2 两组成熟卵泡个数、子宫内膜厚度及宫颈黏液评分比较

治疗后, 两组成熟卵泡数、宫颈黏液评分均显著升高, 治疗组子宫内膜厚度显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义(P<0.05); 治疗后, 治疗组成熟卵泡数、子宫内膜厚度、宫颈黏液评分显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义(P<0.05), 见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	70	46	11	13	81.43
治疗	71	51	16	4	94.37*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表2 两组成熟卵泡个数、子宫内膜厚度及宫颈黏液评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on mature follicles number, endometrial thickness, and cervical mucus scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	成熟卵泡数/个		子宫内膜厚度/mm		宫颈黏液评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	0.74±0.25	1.58±0.77*	7.67±1.17	7.82±0.87	5.52±0.61	7.15±0.78*
治疗	71	0.85±0.24	1.92±0.83*▲	7.75±1.14	9.83±1.24*▲	5.47±0.63	9.34±1.06*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

2.3 两组内分泌激素比较

两组患者月经第 5 天 E₂、LH、FSH、T 水平之间相比差异均无统计学意义。肌肉注射 HCG 当日, 两组患者血清 E₂、LH、FSH 水平均显著高于月经周期第 5 天时水平, 而血清 T 水平显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); HCG 日, 治疗组 E₂、LH、FSH 水平高于对照组, T 水平低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),

见表 3。

2.4 两组不良反应发生率比较

治疗过程中, 对照组发生下腹部疼痛 6 例, 视力模糊 3 例, 腹泻 3 例, 阴道不规则出血 2 例, 不良反应发生率为 20.00%; 治疗组发生下腹部疼痛 2 例, 视力模糊 1 例, 腹泻 1 例, 阴道不规则出血 1 例, 不良反应发生率为 7.04%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组内分泌激素比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on endocrine hormone between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	E ₂ (pmol·L ⁻¹)	LH(mU·mL ⁻¹)	FSH(mU·mL ⁻¹)	T(nmol·L ⁻¹)
对照	月经第 5 天	59.92±15.13	5.94±2.28	6.50±2.09	3.89±0.24
	HCG 日	1 200.45±230.68*	11.57±3.04*	8.10±2.38*	1.38±0.18*
治疗	月经第 5 天	60.88±14.34	5.87±2.23	6.42±2.07	3.91±0.27
	HCG 日	1 500.72±300.37*▲	16.49±4.31*▲	9.87±2.87*▲	0.99±0.13*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应发生比较

Table 4 Comparison on adverse events between two groups

组别	n/例	下腹部疼痛/例	视力模糊/例	腹泻/例	阴道不规则出血/例	不良反应发生率%
对照	70	6	3	3	2	20.00
治疗	71	2	1	1	1	7.04*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

随着社会的发展、工业污染的愈发严重以及生活压力的增大, 不孕症在我国育龄妇女中的发病率逐年升高, 对患者个人及社会均造成了巨大影响^[8]。目前对于不孕症的治疗主要有一般治疗(控制体重、锻炼身体、改变不良生活习惯)、药物治疗及手术治疗等方式, 但由于不孕症属于较为私密的疾病, 因此多数患者选择方便操作的药物治疗为主^[9]。氯米芬是临床妇科常用的促排卵药物之一, 排卵机制可能与其对雌激素激动、拮抗的双重作用有关。首先通过拮抗作用干扰下丘脑雌激素受体, 促使促卵泡生成激素和黄体生成激素的分泌, 促进卵泡的发育成熟, 待卵泡成熟后又促使雌激素大量释放而发挥排卵作用, 从而治疗不孕症^[10]。滋肾育胎丸是一种中药制剂, 主要组分包括菟丝子、砂仁、熟地黄、人参、桑寄生等多种名贵药材, 具有抗滋养细胞凋亡的功效, 通过上调 HOXA10 及其下游靶基因整合素 $\beta 3$ 来改善促排卵后子宫内膜的容受性及提高颗

粒细胞 DNA 损伤的修复功能来改善卵巢功能^[11]。

本次研究中, 对照组总有效率为 81.43%, 而使用滋肾育胎丸联合氯米芬治疗的治疗组患者临床总有效率高达 94.37%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 以上统计结果表明, 滋肾育胎丸可以明显提高氯米芬治疗不孕症的治疗效果, 可能与两种药物相互辅助、协同增效有关。治疗后两组患者成熟卵泡数及宫颈黏液评分均有所改善, 且滋肾育胎丸联合氯米芬治疗的治疗组患者成熟卵泡数及宫颈黏液评分改善的更为明显, 这就说明滋肾育胎丸可以辅助氯米芬改善患者的受孕环境, 为治疗不孕症提供了先决条件。另外, 治疗后对照组患者子宫内膜厚度无明显增加, 而治疗组患者子宫内膜厚度显著性增厚, 两组比较差异具有统计学意义, 这可能与氯米芬的抗雌激素作用有关, 可导致子宫内膜的发育受阻, 因此使用氯米芬单独治疗的对照组患者子宫内膜与治疗前相比无显著性变化。滋肾育胎丸能提升子宫内膜血管内皮生长因子及孕激素

受体在子宫内膜中的表达,起到修复子宫内膜的作用,因此滋肾育胎丸联合氯米芬治疗的治疗组患者子宫内膜厚度与治疗前相比显著性增厚。内分泌环境对于卵子的成熟、发育、受精及胚胎成熟等过程均具有非常重要的作用。一旦女性体内内分泌发生紊乱,受孕及胚胎发育过程均将受阻,从而导致不孕症或者先兆流产的发生^[12]。E₂、LH、FSH、T均是机体重要的内分泌激素,LH及FSH具有促进卵泡成熟及健全黄体功能的作用,当LH或FSH水平降低时可造成女性卵泡不能发育成熟的现象;T水平升高会对排卵及胚胎着床的过程造成影响,因此这些内分泌激素指标对于不孕症治疗效果也有一定的预示作用^[13]。本次研究治疗后两组患者E₂、LH、FSH、T与治疗前相比均显著改善,且治疗组患者治疗后各指标改善情况均要明显优于对照组,说明滋肾育胎丸具有稳定女性内分泌环境的作用,为患者受孕、胚胎发育提供了良好的条件。两组患者治疗期间出现了一系列的不良反应,包括下腹部疼痛、视力模糊、腹泻及阴道不规则出血,治疗组的不良反应发生率要明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明滋肾育胎丸可显著降低氯米芬治疗不孕症期间的不良反应,安全性明显高于氯米芬单独治疗。

综上所述,滋肾育胎丸联合氯米芬治疗排卵障碍性不孕症具有较好的临床疗效,可明显改善患者的内分泌水平,安全性较高,具有一定的临床推广

应用价值。

参考文献

- [1] 黄荷凤,王波,朱依敏.不孕症发生现状及趋势分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2013(9):688-690.
- [2] 黄茜,邹彦.女性不孕症病因及相关因素的研究进展[J].检验医学与临床,2011,8(3):332-334.
- [3] 曹泽毅.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:2200-2201.
- [4] 赵颖,曹蕾,罗颂平.滋肾育胎丸的临床应用与研究[J].世界中医药,2011,6(4):318-319.
- [5] 罗世芳.排卵障碍性不孕症诊断及治疗[M].北京:中国医药科技出版社,2012:77-80.
- [6] 卫生部药政司.子宫内膜异位、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准[J].中西医结合杂志,1991,11(6):376.
- [7] 曹缙孙.宫颈粘液评分在监测排卵中的价值[J].中国实用妇科与产科杂志,1995,11(5):261-263.
- [8] 张燕,杨菁,毛宗福.不孕症及其影响因素的流行病学研究概况[J].生殖与避孕,2005,25(9):570-575.
- [9] 陈瑞秀.现代不孕症的诊断治疗研究新进展[J].哈尔滨医药,2009,29(1):52-53.
- [10] 刘继萍,张玉莲.克罗米芬在妇科临床上的应用[J].安徽医学,1997,18(4):61-62.
- [11] 闫晓彤,齐聪.滋肾育胎丸临床应用及作用机制研究进展[J].上海中医药杂志,2016,50(8):98-100.
- [12] 陈子江,唐蓉.女性不孕症内分泌检测及临床意义[J].中国实用妇科与产科杂志,2002,18(7):388-390.
- [13] 梁盛,黄燕凤.性激素检验在不孕症诊断中的意义[J].实用检验医师杂志,2016,8(4):233-235.