

## 麒麟丸治疗女性不孕症的临床研究进展

马瑞红<sup>1</sup>, 李萌<sup>2</sup>, 夏天<sup>1\*</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

2. 天津市河西医院, 天津 300202

**摘要:** 麒麟丸是在“肾主生殖”理论上创立的治疗不孕不育的经验方, 近年来的临床研究表明其在治疗女性不孕症方面效果突出, 可有效治疗多囊卵巢综合征、卵巢储备功能减退、薄型子宫内膜等。笔者总结梳理相关文献, 综述麒麟丸治疗女性不孕症的临床研究进展, 以期为其在女性不孕症治疗中的应用提供依据, 同时为深入研究其作用机制和临床合理用药提供参考。

**关键词:** 麒麟丸; 女性不孕症; 临床应用; 多囊卵巢综合征; 卵巢储备功能下降; 薄型子宫内膜

中图分类号: R287.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)06-1173-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.022

## Clinical research progress of Qilin Pill in treatment of female infertility

MA Ruihong<sup>1</sup>, LI Meng<sup>2</sup>, XIA Tian<sup>1</sup>

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

2. Tianjin Hexi Hospital, Tianjin 300202, China

**Abstract:** Qilin Pill is an empirical formula for the treatment of infertility created in the theory of "kidney-dominated reproduction". Clinical studies in recent years show that it has outstanding effects on the treatment of female infertility, and can effectively treat polycystic ovary syndrome, diminished ovarian reserve, thin endometrium and so on. The relevant literature were summarized and reviewed the clinical research progress of Qilin Pill in the treatment of female infertility, in order to provide the basis for its application in the treatment of female infertility, and provide reference for the in-depth study of its mechanism of action and clinical rational drug use.

**Key words:** Qilin Pill; female infertility; clinical application; polycystic ovary syndrome; diminished ovarian reserve; thin endometrium

生殖健康已经成为世界范围的医学问题。在女性生育年龄普遍推迟、社会压力增加等多种因素影响下, 不孕症呈高发趋势, 中国不孕症的发病率已经从2007年的12%上升到2020年的18%<sup>[1]</sup>。针对女性不孕症的不同病因, 现代医学多采用促排卵、补充雌孕激素、手术等多种对症治疗方法, 近年来辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)成为治疗不孕症的主要手段, 但是在中国ART的临床妊娠率一直维持在30%左右<sup>[1]</sup>, 卵巢储备功能下降、卵巢低反应、子宫内膜容受性不良等

成为制约ART成功率提高的因素<sup>[2-3]</sup>, 且ART周期长、费用高昂, 给不孕症家庭带来沉重的经济负担。

中医药治疗不孕症历史悠久, 具有价格低廉、疗效显著的特点。麒麟丸是名老中医罗振华教授基于“肾主生殖”理论并结合多年临床经验研制而成的中成药, 制作工艺已入选国家级非物质文化遗产代表性项目保护名录。麒麟丸具有扶正固本、补益气血的功效, 由制何首乌、墨旱莲、淫羊藿、菟丝子、锁阳、党参、郁金、枸杞子、覆盆子、山药、丹参、黄芪、白芍、青皮、桑葚15味中药组成。药理研究显

收稿日期: 2022-04-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81603650); 青年岐黄学者支持项目

第一作者: 马瑞红(1985—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为中医药治疗生殖内分泌疾病。E-mail: ruihong2550@126.com

\*通信作者: 夏天, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向为中医药治疗生殖内分泌疾病。E-mail: xiatian76@163.com

示麒麟丸具有植物雌激素样作用,可对性腺轴及卵巢黄体生成素受体表达起双向调节作用<sup>[4]</sup>;可对抗氧化应激反应<sup>[5]</sup>,抑制 Bax-Caspase-9 凋亡通路<sup>[6]</sup>;可调控雌性小鼠动情周期、调节卵泡发育过程,减轻细胞毒类药物(如环磷酰胺等)对卵巢功能的损害,改善性激素水平,提高抗苗勒管激素(anti-Miillerian hormone, AMH)表达水平,促进妊娠<sup>[7]</sup>,且该作用可能与麒麟丸抑制卵巢组织低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )/腺病毒E1B相互作用蛋白3(Bnip3)/自噬效应蛋白1(Beclin-1)信号通路<sup>[8]</sup>、调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B(PI3K-Akt)信号通路<sup>[9]</sup>、抑制卵巢内过度自噬微管相关蛋白1A/1B-轻链3(LC3B-II)、P62等蛋白的表达有关<sup>[10]</sup>,并可上调子宫内膜整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3、白血病抑制因子的表达水平<sup>[11]</sup>,从而发挥保护卵巢功能和提高生育能力的作用。

既往临床上多将麒麟丸应用于治疗男性少弱精子等问题导致的不育症<sup>[12-14]</sup>、性腺功能减退症<sup>[15]</sup>、早泄<sup>[16]</sup>等男性不育。近年来发现麒麟丸在治疗女性多囊卵巢综合征、卵巢储备功能下降、薄型子宫内膜等原因导致的不孕症均具有良好的疗效,但是目前尚无相关的综述发表。基于上述情况,笔者对近年来麒麟丸治疗女性不孕症的相关文献进行梳理总结,以期进一步明确麒麟丸治疗女性不孕症的临床疗效,同时为深入研究其作用机制和拓展其临床应用提供参考。

## 1 治疗多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性最常见的生殖内分泌疾病之一,PCOS不孕患者联合使用麒麟丸及促排卵药物,可有效改善性激素水平、促进排卵、提高临床妊娠率。

郑传书等<sup>[17]</sup>将142例PCOS不孕患者随机分为观察组和对照组(各71例),对照组采用来曲唑促排卵治疗(每次2.5 mg、每天1次,月经第5天开始口服,连续5 d),观察组在对照组治疗基础上加用麒麟丸(每次6 g、每天3次),两组均阴道超声监测卵泡直径 $\geq 18$  mm时,予以im人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)10 000 IU。结果发现,观察组的临床疗效总有效率、妊娠率、正常分娩率、排卵率、成熟卵泡平均直径、成熟卵泡个数均显著优于对照组( $P < 0.05$ ),血清黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮水平及卵巢体积均低于对照组( $P < 0.05$ ),子宫内膜厚度显著高于对

照组( $P < 0.05$ ),卵泡成熟时间短于对照组( $P < 0.05$ ),而两组流产率、卵巢过度刺激发生率比较,差异无统计学意义。

刘萌等<sup>[18]</sup>将76例PCOS不孕症患者随机分为对照组和治疗组(各38例),对照组患者自月经周期第5天开始口服枸橼酸氯米芬每次50 mg、每天1次,连续服用5 d;治疗组患者在对照组治疗基础上加服麒麟丸每次6 g、每天3次,两组患者均治疗3个月经周期。结果发现,两组患者治疗后LH、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平均较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),且观察组下降程度较对照组更为显著( $P < 0.05$ );观察组排卵率、妊娠率、分娩率均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),自然流产率低于对照组,但两组比较差异无统计学意义。

赵丽萍等<sup>[19]</sup>选取PCOS不孕患者100例,随机分为治疗组和对照组(各50例),对照组患者自月经周期第5天开始口服炔雌醇环丙孕酮片,每次2 mg、每天1次,治疗组在此基础上于月经第5天开始加服麒麟丸(每次6 g、每天3次),两组均治疗3个月经周期。结果发现治疗后,两组患者FSH、LH、睾酮、基质金属蛋白酶9、血管内皮细胞生长因子、肝细胞生长因子水平显著低于治疗前,且治疗组患者上述指标降低程度显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后两组患者成熟卵泡数、子宫内膜厚度显著高于治疗前,且治疗组显著优于对照组( $P < 0.05$ );治疗组患者排卵率(88% vs 40%)、妊娠率(64% vs 20%)均显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

杨盼等<sup>[20]</sup>选取460例PCOS不孕症患者,随机分为对照组和研究组(各230例),对照组患者自月经周期第5天始口服炔雌醇环丙孕酮片每次1片、每天1次,研究组则在对照组基础上加服麒麟丸,每次6 g、每天3次,两组均连续治疗3个月经周期。结果发现研究组的临床总有效率显著高于对照组;两组治疗后子宫内膜厚度增加,子宫动脉搏动指数、子宫动脉血流阻力指数降低,且研究组改善程度显著优于对照组( $P < 0.05$ ),治疗后两组患者血清雌二醇( $E_2$ )水平升高,FSH、LH水平降低,研究组效果优于对照组,两组比较差异均具有统计学意义。治疗后两组患者血清中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平降低,过氧化物歧化酶(SOD)含量升高,研究组患者血清MDA、ROS水平均低于对照组,SOD含量高于对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );随访

6个月后,研究组的妊娠率、排卵率均显著高于对照组( $P<0.05$ )。

纪艳艳等<sup>[21]</sup>选取94例PCOS患者,随机分为两组(各47例),对照组患者口服螺内酯,每次40 mg、每天2次;观察组患者在对照组治疗基础上加服麒麟丸每次6 g、每天3次,两组患者均治疗3个月后观察疗效。结果发现治疗后观察组总有效率显著高于对照组,治疗后两组孕酮、FSH水平较治疗前明显升高,LH、睾酮水平明显降低,且观察组更优于对照组,两组比较差异具有统计学意义;治疗后两组患者卵泡液的总抗氧化能力、MDA水平均降低,两组患者的血清核因子- $\kappa$ B、转化生长因子 $\beta$ 1、血管内皮生长因子水平均有明显下降,且观察组表现更显著(均 $P<0.05$ )。

## 2 治疗卵巢储备功能下降

卵巢储备功能代表女性的生殖潜能,卵巢储备功能下降(diminished ovarian reserve, DOR)意味着卵巢内卵子数量与质量均存在下降,是导致不孕、流产、非整倍体增加等的主要因素<sup>[22-23]</sup>。

廖慧妍等<sup>[24]</sup>以DOR患者为研究对象,开展了1项多中心、随机、单盲、阳性对照的临床试验,将120例DOR患者分层随机分为对照组和试验组(各60例),对照组患者服用调经促孕丸每次6 g、每天2次;试验组患者服用麒麟丸每次6 g、每天2次,两组患者均于月经周期第5天开始服药,直至下次月经来潮停止服用,共治疗3个月经周期,以 $AMH<1.4\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作为分层分析。发现治疗后试验组患者AMH水平较治疗前有显著增加,差异有统计学意义;以变化率为因变量,将年龄、基线及中心效应等作协方差分析,发现AMH变化率(95%置信区间为 $-156.72\%\sim-0.26\%$ )优于对照组,差异有统计学意义。两组间窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)、FSH、 $E_2$ 水平治疗前后及组间比较差异均无统计学意义;两组患者月经改善情况比较,治疗前后和两组间的差异无统计学意义。

何瑞玲<sup>[4]</sup>选取92例DOR不孕症患者,随机分为对照组和观察组(各46例),对照组采用雌孕激素人工周期疗法(月经第5天开始口服戊酸雌二醇片每次1 mg、每天1次,连续服用21 d,后10 d加服地屈孕酮片,每次10 mg、每天2次),观察组在对照组的基础上加用麒麟丸(每次6 g、每天3次),两组连续治疗3个月经周期。结果发现,治疗后观察组患者AFC、卵巢直径、卵巢基质血流阻力指数、血清 $E_2$ 、LH、FSH、AMH水平、治疗后1年妊娠率均显著优于

对照组,差异均有统计学意义。

## 3 治疗薄型子宫内膜不孕症

子宫内膜厚度是子宫内膜容受性的代表指标之一,薄型子宫内膜一般指内膜厚度 $<8\text{ mm}$ ,对妊娠率及活产率均有不良影响<sup>[25]</sup>。研究证实麒麟丸可增加子宫内膜厚度,改善子宫内膜血流<sup>[26]</sup>。

陈琰<sup>[27]</sup>选取薄型子宫内膜不孕症患者74例,随机分为观察组和对照组(各37例),对照组患者从月经第5天始将1片雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片纳入阴道,至排卵后14 d停药;观察组在对照组基础上加用麒麟丸口服,每次6 g、每天3次,两组均治疗3个月经周期。结果发现治疗后,观察组患者子宫内膜厚度,血清 $E_2$ 、孕酮水平,临床妊娠率均显著高于对照组( $P<0.05$ )。

王琴等<sup>[28]</sup>研究了麒麟丸对薄型子宫内膜不孕症患者的治疗效果,选取90例薄型子宫内膜不孕症患者,分为观察组45例和对照组45例。对照组采用戊酸雌二醇治疗,自月经第3天始口服,每天2 mg,持续治疗3周;观察组在对照基础上加用麒麟丸治疗,自月经干净后口服,每次6 g、每天3次,治疗3周。结果发现,观察组总有效率为95.56%,显著高于对照组的80.00%;治疗后观察组子宫内膜厚度、 $E_2$ 及孕酮水平、卵泡直径、雌激素水平、排卵率和妊娠率均显著高于对照组,差异具有统计学意义。该团队还观察到薄型子宫内膜不孕患者(肾虚血瘀型),在雌孕激素联合治疗(从月经周期第10天开始口服戊酸雌二醇、每天2 mg,持续用药至排卵后14 d,排卵后加服地屈孕酮每次10 mg、每天2次)基础上加服麒麟丸(每次6 g、每天3次),可有效改善患者排卵日子宫内膜厚度,且内膜A型率显著高于治疗前,两组比较差异均有统计学意义<sup>[29]</sup>。

王哲等<sup>[30]</sup>选取肾阳虚型薄型子宫内膜患者51例,随机分为月经第3~5天单纯接受子宫内膜微刺激患者24例(B组)和接受子宫内膜微刺激并服用麒麟丸患者27例(A组),麒麟丸口服每次6 g、每天3次,直至超声监测排卵后。结果发现治疗后A组患者子宫内膜容积 $\geq 2\text{ mL}$ 占比、内膜下III型占比均高于B组,A组流产率低于B组,且差异均具有统计学意义。

胡岳敏等<sup>[31]</sup>选取118例薄型子宫内膜不孕患者,随机分为对照组与试验组(各59例),对照组患者口服戊酸雌二醇每天2 mg,治疗10 d为1疗程;试验组在对照组用药基础上加服麒麟丸,每次6 g、每天3次,月经时停止用药。治疗后发现试验组总有

效率、妊娠率显著高于对照组,流产率低于对照组,两组比较差异均具有统计学意义;治疗后两组患者的子宫内膜厚度、E<sub>2</sub>水平均显著高于治疗前,且试验组优于对照组,差异均具有统计学意义。

许国彬等<sup>[32]</sup>选取86名薄型子宫内膜患者,分为试验组和对照组(各43例),对照组患者于月经周期第5天始每天睡前阴道纳入1 mg 芬吗通,排卵后2周停药,连续治疗3个月经周期;试验组患者在对照治疗基础上加服麒麟丸每次6 g、每天2次,治疗3个月经周期。结果发现治疗后试验组患者子宫内膜厚度较治疗前有显著增加,组间、组内比较差异均具有统计学意义,试验组患者子宫内膜血流情况、妊娠率均显著优于对照组( $P < 0.05$ )。

#### 4 治疗宫腔黏连

宫腔黏连(intrauterine adhesions, IUA)引发子宫内膜损伤及宫腔结构异常,可影响胚胎着床及着床后发育而导致不孕、流产、早产等。宫腔镜下宫腔黏连分离术(transcervical resection of adhesions, TCRA)虽能恢复宫腔大致形态,但术后妊娠率的改善并不明显。麒麟丸联合TCRA可显著改善子宫内膜厚度,缩短宫腔恢复时间,提高临床妊娠率。

刘瑾等<sup>[33]</sup>选取重度IUA行IUA分离术治疗后的患者100例,随机分为研究组和对照组(各50例),对照组患者采用雌孕激素序贯疗法,研究组患者在对照基础上,术后当日同时给予麒麟丸(每次6 g、每天3次),月经来潮停药,两组均治疗3个月经周期。结果发现,治疗后两组患者子宫内膜厚度均有显著改善,且研究组子宫内膜厚度显著优于对照组;研究组患者术后恢复至正常宫腔所需时长较对照组显著缩短,黏连复发率亦显著低于对照组;研究组术后不同时段宫腔恢复情况显著优于对照组,近半数患者可于3个月内恢复正常,自术后宫腔恢复正常后继续随访12个月,研究组辅助生殖治疗临床妊娠率显著高于对照组。

#### 5 治疗黄体功能不全

黄体功能不全(luteal phase deficiency, LPD)可导致分泌期子宫内膜发育不良,从而影响受精卵的种植和早期发育。目前,补充黄体酮是治疗黄体功能不全不孕症的主要治疗方法。

乔丽丽<sup>[34]</sup>将106例黄体功能不全不孕症患者随机分为对照组和观察组(各53例),对照组口服黄体酮胶囊每次100 mg、每日2次,服用7~14 d,观察组在对照组治疗基础上加服麒麟丸每次6 g、每天2~3次,两组均经期停服药物,共观察7个月。结果发

现治疗后两组患者子宫内膜厚度均较治疗前明显增加,E<sub>2</sub>及孕酮水平均有显著改善,且观察组患者此两项指标均优于对照组,观察组患者妊娠成功率亦高于对照组( $P < 0.05$ )。

林春丽等<sup>[35]</sup>选取80例黄体功能不全的不孕患者,随机分为观察组和对照组(各40例),对照组患者口服黄体酮胶囊每次100 mg、每天2次,持续用药10 d,治疗3个月经周期;观察组在对照组治疗基础上加服麒麟丸每次6 g、每天2次,治疗3个月经周期。结果发现,治疗后观察组妊娠率显著高于对照组,两组患者月经量增多及经期缩短积分均较治疗前降低,子宫内膜厚度及孕酮水平均升高,且观察组效果优于对照组,差异均具有统计学意义。

#### 6 治疗未破裂卵泡黄素化综合征

未破裂卵泡黄素化综合征(luteinization syndrome of unruptured follicles, LUFs)是月经周期中卵泡成熟但不破裂,形成黄素化现象,导致月经周期延长,无效排卵,是引起不孕的重要原因。麒麟丸联合人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)可有效改善LUFs患者体内性激素水平,提高排卵率及妊娠率。

连伟玲<sup>[36]</sup>将86例LUFs患者随机分为试验组和对照组(各43人),对照组患者自月经第5天开始采用sc HMG治疗(每次75 IU、每天1次),试验组患者在对照基础上加服麒麟丸(每次6 g、每天3次),阴道B超监测卵泡发育成熟时sc HCG 6 000 IU,指导同房;若未孕,继续第2个治疗周期,连续治疗3个周期。结果发现,治疗后试验组患者排卵前LH、FSH、E<sub>2</sub>、孕酮水平均高于对照组,试验组排卵率、妊娠率也高于对照组,差异均具有统计学意义。

黄雪坤等<sup>[37]</sup>选取69例LUFs患者,随机分为治疗组35例和对照组34例,对照组于月经周期或撤退出血第5天开始,每天sc HMG 75 IU,治疗组在此基础上加服麒麟丸(每次6 g、每天3次),两组患者均行阴道超声监测排卵,按卵泡生长情况调整药量,至卵泡直径 $\geq 18$  mm时,sc HCG 5 000~10 000 IU,指导同房;若患者当月未孕,则间隔1~2个月后再次进行该方案治疗,直至完成3个治疗周期。结果发现,治疗后治疗组患者排卵率、妊娠率均显著高于对照组,治疗组患者卵泡成熟日血清LH、E<sub>2</sub>水平、排卵后1周孕酮水平均明显高于对照组,两组比较差异均具有统计学意义。

#### 7 辅助调节生殖周期

辅助生殖技术的飞速发展对不孕症治疗带来

希望,但是卵巢低反应、LPD、卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)等诸多问题也是辅助生殖技术发展过程中亟待解决的关键问题,也是胚胎质量下降、妊娠率降低的重要因素。

晋梅等<sup>[38]</sup>选取114例行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)患者,随机分为研究组和对照组(各57例),两组均每天注射醋酸曲普瑞林0.1 mg,于黄体中期降调节,14 d后于月经第3~6天阴道超声监测,排卵后予果纳芬75~225 IU促排卵,根据卵泡大小调整促性腺激素用量,当卵泡成熟时sc HCG 10 000 IU,36~38 h后取卵行IVF或卵母细胞内单精子显微注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)授精,研究组于降调节时给予麒麟丸口服,每次6 g、每天2次,至胚胎移植后14 d停止。结果发现,治疗后研究组患者子宫内膜厚度、优质胚胎率、妊娠率均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。

刘红丹等<sup>[39]</sup>选取64例行IVF-ET患者,在促排卵HCG日发现有OHSS高风险因素者,随机分为对照组和治疗组(各32例)。对照组患者给予西医治疗方案(阿司匹林每次50 mg、每天1次;强的松每次5 mg、每天1次,待IVF-ET移植后给予黄体酮胶丸每次200 mg、阴道涂药、每天1次,连续用药至移植后21 d);观察组患者在此基础上加用麒麟丸(每次6 g、每天3次,自IVF-ET取卵当日开始口服,连续应用10 d)。结果发现,观察组患者OHSS发生率、新鲜周期移植取消率均低于对照组,观察组患者取卵日、胚胎移植日血浆血管内皮细胞生长因子、组织因子水平均低于对照组,血浆组织因子通路抑制剂(TFPI)水平高于对照组,观察组患者生化妊娠率低于对照组,临床妊娠率高于对照组,两组比较差异均具有统计学意义。

徐晨等<sup>[40]</sup>将120例拟行IVF或ICSI助孕的DOR患者随机分为中药组和对照组(各60例),对照组患者自月经第3天始给予常规温和刺激方案促排卵,中药组患者于进入助孕周期前口服麒麟丸(每次6 g、每天3次)2个月,进入周期后在常规温和刺激方案基础上,继续加服麒麟丸至注射HCG日,所有患者均行替代周期冻胚移植。结果发现,中药组患者基础FSH水平低于对照组,AFC高于对照组,且中药组患者平均获卵数和妊娠率均高于对照组(均 $P < 0.05$ )。

## 8 结语

女性不孕症的病因较为复杂,中医理论认为肾

藏精,主生殖,精血同源,女子以血为本、以气为用,若气血充足,则天癸有源,血海可按时满盈,经事如期,方可受孕。反之,若气虚血弱,肾精无所生,肾气无所化,则天癸无以资养,冲任不足,血海无源,致月水难生,则发不孕。麒麟丸重用菟丝子、枸杞子、覆盆子3味补肾填精,为君药;淫羊藿、锁阳温肾助阳;何首乌补肝肾益精血;桑椹、白芍、旱莲草滋补肾阴;党参、黄芪益气健脾,运化水谷精微,养后天以滋先天;山药益气养阴,补肺脾肾3脏;青皮疏肝行气,使诸药补而不滞;丹参、郁金活血化瘀行气,增添舒肝理气、养血种子之功效;全方既养先天之精,又补后天之本,佐以养血和脉,使精充血养,胞胎乃结。

近年来,很多学者为求证麒麟丸治疗女性不孕症的临床疗效开展了多方面的研究,结果发现麒麟丸可提高PCOS患者的促排卵效果,改善PCOS患者的临床妊娠率、性激素水平,提升成熟卵泡数、子宫内膜容受性等;DOR患者口服麒麟丸后,AMH水平、AFC等均有显著提升,妊娠率增加;薄型子宫内膜患者经麒麟丸治疗后,子宫内膜厚度、形态及血清 $E_2$ 、孕酮水平均有显著提升;IUA患者经麒麟丸干预后宫腔恢复情况及黏连复发率均优于单纯西医治疗者;黄体功能不全患者补充麒麟丸后子宫内膜厚度及 $E_2$ 、孕酮水平均有显著改善;LUFS患者给予麒麟丸治疗后,可有效提高排卵率、妊娠率;ART周期中应用麒麟丸可显著改善患者的获卵数、优胚率、妊娠率。

但综合分析发现,首先,上述研究中仅个别研究为大样本的随机对照临床试验,多数研究的质量等级并不高,多数研究在“随机”“盲法”等关系临床研究质量方面的描述仅一笔带过,并未进行详细描述,且部分研究所选取的对照药并非公认的阳性对照药,故不能排除研究数据存在偏倚的可能性,未来仍需要开展更多设计严谨的多中心、大样本临床试验以进一步明确麒麟丸治疗女性不孕症的临床疗效。其次,西医在治疗DOR、薄型子宫内膜所致不孕症方面效果欠佳,而中医辨证论治具有独特优势,因此,可进一步开展麒麟丸治疗DOR、薄型子宫内膜不孕症方面的基础与临床研究,进一步丰富麒麟丸治疗该类疾病的药理机制与临床证据。再次,由于麒麟丸药味较多,组分复杂,其具体有效成分、药理作用、服药后相关生理与病理改变等方面的报道较少,因此,麒麟丸疗效的物质基础与作用机制的阐述还需要进一步的基础研究进行证实。最后,

制何首乌为麒麟丸的主要成分之一,既往报道何首乌具有肝脏毒性<sup>[46]</sup>,因此何首乌及相关制剂的不良反应不容忽视,制何首乌质量控制的稳定性是保证麒麟丸药效安全的关键因素,因此需要制药企业在生产时对制何首乌的炮制方法、时间以及复方里的用量进行严格把控,才能在保证用药安全的前提下稳定发挥药品功效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Qiao J, Wang Y, Li X, et al. A Lancet Commission on 70 years of women's reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China [J]. *Lancet*, 2021, 397(10293): 2497-2536.
- [2] 张巧利, 贾婵维, 李颖, 等. 甾体激素预处理在辅助生殖技术中的应用 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(5): 427-431.  
Zhang Q L, Jia C W, Li Y, et al. Steroid hormone pretreatments in assisted reproductive technology [J]. *Chin J Reprod Contracept*, 2018, 38(5): 427-431.
- [3] 赵静, 黄国宁, 孙海翔, 等. 辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识 [J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(11): 1057-1064.  
Zhao J, Huang G N, Sun H X, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and management of abnormal endometrium in assisted reproductive technology [J]. *J Reprod Med*, 2018, 27(11): 1057-1064.
- [4] 何瑞玲. 麒麟丸联合雌孕激素人工周期疗法对卵巢储备功能减退不孕症患者卵巢功能及妊娠率的影响 [J]. *中国医药科学*, 2019, 9(24): 75-77, 138.  
He R L. Effect of Qilin Pills combined with artificial cycle therapy of estrogen and progesterone on ovarian function and pregnancy rate in patients with infertility due to hypofunction of ovarian reserve [J]. *China Med Pharm*, 2019, 9(24): 75-77, 138.
- [5] Jiao W, Sun J, Zhang X, et al. Improvement of Qilin Pills on male reproductive function in tripterygium glycoside-induced oligoasthenospermia in rats [J]. *Andrologia*, 2021, 53(4): e13923.
- [6] Zhang K, Ge Z, Fu L, et al. Qilin Pills alleviate oligoasthenospermia by inhibiting Bax-caspase-9 apoptosis pathway in the testes of model rats [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(31): 21770-21782.
- [7] 陈春林. 麒麟丸对卵巢功能减退模型小鼠的药效作用及其主要成分淫羊藿苷的作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.  
Chen C L. Study on the effect of Qilin Pill on ovarian dysfunction mice and the mechanism of its main component icariin in ovarian dysfunction [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [8] 朱芳芳, 邓高丕, 陈春林, 等. 麒麟丸对卵巢储备功能减退模型小鼠生育能力及卵巢组织HIF-1 $\alpha$ /Bnip3/Beclin1信号通路的影响 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(17): 1540-1545.  
Zhu F F, Deng G P, Chen C L, et al. Effects of Qilin Pills on Fertility and HIF-1 $\alpha$ /Bnip3/Beclin1 signaling pathway in ovarian tissues in diminished ovarian reserve model mice [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 62(17): 1540-1545.
- [9] Li D, Jia Y, Hou Y, et al. Qilin Pill exerts therapeutic effect on resection-induced premature ovarian insufficiency rats by inhibiting the MAPK and PI3K-AKT signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3331-3345.
- [10] 朱芳芳, 王焱哲, 郜洁, 等. 基于自噬研究麒麟丸对环磷酰胺诱导的卵巢储备功能减退模型小鼠卵巢储备功能的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4): 1989-1994.  
Zhu F F, Wang Y X, GAO J. Effects of Qilin Pills on ovarian reserve function in cyclophosphamide-induced decreased ovarian reserve mice model based on autophagy [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(4): 1989-1994.
- [11] 邹会莲. 宫腔粘连子宫内膜中整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3和LIF的表达及麒麟丸改善宫腔粘连子宫内膜容受性的动物研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.  
Zou H L. A study of the expression of integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3 and LIF in intrauterine adhesions and the using of Kirin Pill to improve the receptivity of endometrium in intrauterine adhesions animal experiment [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2016.
- [12] 毛加明, 姜辉, 王传航, 等. 麒麟丸治疗特发性少弱精子症的多中心随机双盲对照研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(3): 251-255.  
Mao J M, Jiang H, Wang C H, et al. Qilin Pills for idiopathic oligoasthenospermia: A multi-centered randomized double-blind controlled clinical trial [J]. *Nat J Androl*, 2017, 23(3): 251-255.
- [13] 杨杰, 商建伟, 唐文豪, 等. 麒麟丸联合维参锌胶囊治疗复发性流产史男性精子DNA损伤的临床观察 [J]. *中国性科学*, 2018, 27(2): 104-107.  
Yang J, Shang J W, Tang W H, et al. Clinical observation of Qilin Pills combined with Weishenxin capsules for the sperm DNA damage of infertile male patients with recurrent spontaneous abortion [J]. *Chin J Human Sexual*, 2018, 27(2): 104-107.

- [14] Jin X, Man C, Gong D, et al. Adjuvant treatment with Qilin Pill for men with oligoasthenospermia: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(9): 1291-1297.
- [15] 毛俊彪, 陈小刚, 桂定文, 等. 口服十一酸睾酮胶丸联合麒麟丸治疗男性迟发性性腺功能减退症的临床观察 [J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(5): 455-458.  
Mao J B, Chen X G, Gui D W, et al. Oral Testosterone Undecanoate Capsules combined with Qilin Pills for late-onset hypogonadism in males [J]. *Nat J Androl*, 2017, 23(5): 455-458.
- [16] 李建新, 陆庆革. 麒麟丸联合舍曲林治疗继发性肾气不固型早泄临床观察 [J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(5): 443-446.  
Li J X, Lu Q G. Efficacy of Qilin Pills combined with sertraline in the treatment of secondary non-consolidated kidney qi premature ejaculation [J]. *Nat J Androl*, 2015, 21(5): 443-446.
- [17] 郑传书, 林珏莹, 林少敏. 来曲唑联合麒麟丸治疗多囊卵巢综合征不孕症的效果观察 [J]. *广东医科大学学报*, 2021, 39(1): 73-76.  
Zheng C S, Lin Y Y, Lin S M. Effect of letrozole combined with Kirin Pill on infertility of polycystic ovary syndrome and its effect on sex hormone and pregnancy outcome [J]. *J Guangdong Med Univ*, 2021, 39(1): 73-76.
- [18] 刘 萌, 高庆红. 麒麟丸治疗多囊卵巢综合征不孕症疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(17): 1882-1884, 1897.  
Liu M, Gao Q H. Effect of Qilin Pill on infertility with polycystic ovary syndrome [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 28(17): 1882-1884, 1897.
- [19] 赵丽萍, 杨 敏, 张云杰. 麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕患者的疗效及安全性 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(6): 44-48.  
Zhao L P, Yang M, Zhang Y J. The efficacy and safety of Qilin Pill combined with ethinylestradiol and cycloproterone in the treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Med J*, 2020, 18(6): 44-48.
- [20] 杨 盼, 欧英霞, 夏 荣, 等. 麒麟丸联合炔雌醇环丙孕酮对多囊卵巢综合征致不孕症患者子宫内膜容受性、血清性激素和氧化应激水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(17): 3331-3335.  
Yang P, Ou Y X, Xia R, et al. Effects of Qilin Pills combined with ethinylestradiol and cyproterone on endometrial receptivity, serum sex hormones and oxidative stress levels in infertile patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Progr Mod Biomed*, 2021, 21(17): 3331-3335.
- [21] 纪艳艳, 宋 悦. 麒麟丸联合螺内酯治疗多囊卵巢综合征疗效及对患者相关因子水平影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(10): 1560-1564.  
Ji Y Y, Song Y. Effect of Qilin Pills combined with spironolactone for treating women with polycystic ovarian syndrome and its influence on their related factor level [J]. *Chin J Fam Plan*, 2020, 28(10): 1560-1564.
- [22] Bunnell S J, Honess E R, Karia A M, et al. Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(4): 818-827.
- [23] Park S U, Walsh L, Berkowitz K M. Mechanisms of ovarian aging [J]. *Reproduction*, 2021, 162(2): R19-R33.
- [24] 廖慧妍, 郜 洁, 邱 媛, 等. 麒麟丸治疗卵巢储备功能下降月经不调患者 60 例多中心单盲随机对照临床研究 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(24): 2107-2112.  
Liao H Y, Gao J, Qiu P, et al. Qilin Pills in the treatment of 60 cases of ovarian reserve decline-induced irregular menstruation: A multicenter, single-blinded, randomized-controlled clinical trial [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 60(24): 2107-2112.
- [25] Liu K E, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: A clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society [J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(1): 49-62.
- [26] 贺 玲, 黄雪坤, 冯月枝, 等. 麒麟丸联合芬吗通对薄型子宫内膜厚度、血流和妊娠率的影响 [J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(2): 95-99.  
He L, Huang X K, Feng Y Z, et al. Effects of Qilin Pills combined with femoston on the endometrial thickness, endometrial blood flow and pregnancy rate of patients with thin endometrium [J]. *Rep Contracept*, 2016, 36(2): 95-99.
- [27] 陈 琰. 麒麟丸联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装对薄型子宫内膜不孕患者血清性激素水平及妊娠率的影响 [J]. *黑龙江医药科学*, 2019, 42(1): 69-70.  
Chen Y. Effects of Qilin Pills combined with estradiol tablets/dydrogesterone tablets on serum sex hormone levels and pregnancy rate in patients with thin endometrial infertility [J]. *Heilongjiang Med Pharm*, 2019, 42(1): 69-70.
- [28] 王 琴, 刘朝霞, 赵 颖, 等. 麒麟丸联合雌激素在薄型子宫内膜不孕症患者中的应用效果观察 [J]. *基层医学论坛*, 2021, 25(25): 3670-3672.  
Wang Q, Liu Z X, Zhao Y, et al. Observation on the effect of Qilin Pills combined with estrogen in patients with thin endometrial infertility [J]. *Forum Prim Med*, 2021, 25(25): 3670-3672.

- [29] 王 琴, 刘朝霞, 赵 颖, 等. 麒麟丸在薄型子宫内膜不孕症患者内膜准备中的作用研究 [J]. 当代医学, 2021, 27(34): 30-32.  
Wang Q, Liu Z X, Zhao Y, et al. Study on the effect of Qilin Pills in the preparation of the endometrium of patients with thin endometrial infertility [J]. *Contem Med*, 2021, 27(34): 30-32.
- [30] 王 哲, 张淑珍, 刘 玲, 等. 麒麟丸联合子宫内微刺激对薄型子宫内膜治疗疗效分析 [J]. 中医性科学, 2018, 27(7): 118-121.  
Wang Z, Zhang S Z, Liu L, et al. Analysis of the efficacy of Qilin Pills combined with endometrial micro stimulation in the treatment of thin endometrium [J]. *Chin J Human Sexual*, 2018, 27(7): 118-121.
- [31] 胡岳敏, 廖 丹, 陈裕坤. 麒麟丸联合戊酸雌二醇治疗子宫内膜薄型不孕症的临床研究 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(24): 79-81.  
Hu Y M, Liao D, Chen Y K. Clinical study of Qilin Pills combined with estradiol valerate in the treatment of infertility due to thin endometrium [J]. *China Pract Med*, 2019, 14(24): 79-81.
- [32] 许国彬, 宋佳音, 刘 博. 麒麟丸联合芬吗通对薄型子宫内膜厚度、血流和妊娠率的影响 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(79): 15489.  
Xu G B, Song J Y, Liu B. Effects of Qilin Pills combined with femoston on the endometrial thickness, endometrial blood flow and pregnancy rate of patients with thin endometrium [J]. *J Clinic Med*, 2017, 4(79): 15489.
- [33] 刘 瑾, 肖西峰, 苗 叶, 等. 重度宫腔粘连术后应用麒麟丸联合人工周期治疗临床疗效观察 [J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(9): 1038-1042.  
Liu J, Xiao X F, Miao Y, et al. Clinical observation of Qilin Pills combined with hormone replacement treatment in patients with severe intrauterine adhesions [J]. *J Repro Med*, 2019, 28(9): 1038-1042.
- [34] 乔丽丽. 麒麟丸联合黄体酮治疗黄体功能不全不孕症的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(23): 82-84.  
Qiao L L. Clinical observation of Qilin Pills combined with progesterone in treatment of infertility with luteal phase deficiency [J]. *Chin Naturop*, 2020, 28(23): 82-84.
- [35] 林春丽, 罗 婷. 麒麟丸治疗黄体功能不全致不孕不育效果 [J]. 临床合理用药, 2021, 14(3): 112-113.  
Lin C L, Luo T. Effect of Qilin pill on infertility caused by luteal phase deficiency [J]. *Chin J Clinic Rat Drug Use*, 2021, 14(3): 112-113.
- [36] 连伟玲. 麒麟丸联合人绝经期促性腺激素治疗对未破裂卵泡黄素化综合征患者激素水平影响观察 [J]. 首都食品与医药, 2020(6): 67.  
Lian W L. Effect of Qilin Pill combined with gonadal hormone therapy on hormone levels in patients with unruptured follicular luteinization syndrome [J]. *Capital Food Med*, 2020(6): 67.
- [37] 黄雪坤, 冯月枝, 黄永汉. 麒麟丸联合人绝经期促性腺激素治疗未破裂卵泡黄素化综合征的疗效研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(9): 114-117.  
Huang X K, Feng Y Z, Huang Y H. Clinical effects of Qilin Pills combined with HMG on patients with luteinized unruptured follicle syndrome [J]. *China J Mod Med*, 2016, 26(9): 114-117.
- [38] 晋 梅, 高喜红. 补肾养血中药在体外受精-胚胎移植中的疗效观察 [J]. 中国中医药科技, 2014, (21): 47-48.  
Jin M, Gao X H. Observation on the curative effect of Traditional Chinese medicine for tonifying kidney and nourishing blood *in vitro* fertilization-embryo transfer [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2014, (21): 47-48.
- [39] 刘红丹, 殷一红. 麒麟丸预防体外受精胚胎移植术后所致卵巢过度刺激综合征患者的疗效及对血浆相关指标的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(02): 196-202.  
Liu H D, Yin Y H. Qilin Pills prevent ovarian hyperstimulation syndrome of patients after IVF-ET by regulating plasma-related indicators [J]. *Chin J Clin Pharmacol Therap*, 2020, 25(02): 196-202.
- [40] 徐 晨, 王 亮, 李 文, 等. 麒麟丸对卵巢储备功能减退患者体外受精-胚胎移植的影响 [J]. 发育医学电子杂志, 2016, 4(3): 158-161.  
Xu C, Wang L, Li W, et al. Effect of Qilin Pills applied to patients with diminished ovarian reserve treated by *in vitro* fertilization and embryo transfer [J]. *J Develop Med*, 2016, 4(3): 158-161.
- [41] 郭延丽, 唐 瑜, 刘 巧, 等. 何首乌及其主要成分肝毒性药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2252-2261.  
Guo Y L, Tang Y, Liu Q, et al. Research progress on hepatotoxicity and mechanism of *Radix Polygoni Multiflori* and its main components [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(10): 2252-2261.

[责任编辑 李红珠]