

加味五子衍宗丸治疗肾虚精亏证黄体
功能不全所致的女性不孕

张丽梅^{*}，廖伯年，周洪贵，牛彩琴
(川北医学院附属医院，四川 南充 637000)

〔摘要〕 目的:探讨加味五子衍宗丸对黄体功能不全(LPD)所致女性不孕妊娠率的疗效及对激素水平和子宫内膜容受性的影响。方法:将 130 例患者随机按数字法分为对照组和观察组各 65 例。对照组采用地屈孕酮片,在阴道 B 超监测到排卵后当日服用,20 mg·d⁻¹,连续服用 10 d;未孕者,下个月经周期继续服用;若已怀孕,怀孕初期可以继续服用,根据孕酮水平调节用量。观察组内服加味五子衍宗丸,1 剂/d。两组受孕者均给予维生素 E 胶囊,0.1 g/次,3 次/d。两组疗程均连续观察 3 个月经周期,疗程结束后随访 3 个月经周期。记录 6 个月周期(治疗+随访)内的妊娠情况,并随访观察活胎率;测量基础体温(BBT),并进行黄体功能基础体温高温相评分(HPS);检测促卵泡刺激素(FSH),黄体生成素(LH),雌二醇(E₂)和孕酮(P)水平;采用彩色 B 超记录优势卵泡情况,并记录子宫内膜螺旋动脉搏动指数(PI)和阻力指数(RI),测量子宫内膜厚度,并进行 Salle 评分;进行肾虚精亏证评分;以上指标治疗前后各评价 1 次。结果:对照组临床疗效总有效率为 77.42%,观察组为 93.65%,观察组高于对照组($\chi^2=6.678, P<0.01$);对照组临床妊娠率为 32.26%,观察组为 52.38%,观察组临床妊娠率高于对照组($\chi^2=5.181, P<0.05$),两组活胎率比较差异无统计学意义;治疗后观察组 FSH, LH, E₂ 和 P 水平高于对照组($P<0.01$);治疗后观察组 HPS 评分高于对照组,优势卵泡直径大于对照组,肾虚精亏证评分低于对照组($P<0.01$);治疗后观察组 Salle 评分高于对照组,子宫内膜增厚于对照组,PI 和 RI 均低于对照组, A 型子宫内膜比例多于对照组($P<0.01$);两组治疗期间均无不良反应及严重不良事件的发生。结论:加味五子衍宗丸治疗 LPD 所致不孕肾虚精亏证患者,能调节 HPOA 轴,提高了黄体功能,改善激素水平,减轻肾虚精亏证评分,改善了子宫内膜容受性,从而提高妊娠率,临床疗效优于西医治疗。

〔关键词〕 黄体功能不全; 不孕; 肾虚精亏证; 五子衍宗丸; 妊娠率; 激素水平; 子宫内膜容受性

〔中图分类号〕 R287 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2017)13-0197-06

〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.2017130197

〔网络出版地址〕 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170420.0955.032.html>

〔网络出版时间〕 2017-04-20 9:55

Modified Wuzi Yanzongwan for Female Infertility Kidney Essence
Deficiency Syndrome Caused by Luteal Phase Defect

ZHANG Li-mei^{*}, LIAO Bo-nian, ZHOU Hong-gui, NIU Cai-qin
(Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College, Nanchong 637000, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To discuss the efficacy of modified Wuzi Yanzongwan for female infertility caused by luteal phase defect (LPD) and investigate its effect on hormone levels and endometrial receptivity. **Method:** One hundred and thirty patients were randomly divided into control group (65 cases) and observation group (65 cases) by random number table. Patients in control group took Dydrogesterone tablets from the day of ovulation detected by vaginal B-ultrasound, 20 mg/day for continuous 10 days. If not pregnant, Dydrogesterone tablets were taken continuously at the next menstrual cycle. If pregnant, Dydrogesterone tablets can be taken at the early pregnancy stage and their dose shall be adjusted according to progesterone levels. Patients in observation group added modified Wuzi Yanzongwan, 1 dose/day. Pregnant women in both groups took vitamin E capsules, 0.1 g/

〔收稿日期〕 20160926(132)

〔基金项目〕 南充市应用技术与开发资金项目(13A0037)

〔通讯作者〕 ^{*} 张丽梅, 硕士, 副教授, 从事中西医结合妇科的临床工作, Tel:13330778237, E-mail:zhanglimei23@163.com

time, 3 times/day. The treatment course was 3 menstrual cycles for both groups, and the follow-up period was also 3 menstrual cycles after treatment. The pregnancy was recorded for a total of 6 months (treatment and follow-up), and the live fetus rate was observed in follow-up. Basal body temperature (BBT) was detected, and the scores of high-temperature phase (HPS) of luteal basal body temperature were graded. Levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2) and progesterone were detected. Dominant follicle conditions, and endometrial thickness were recorded by colorful B-ultrasound. Endometrial spiral arteries pulsatility index (PI), resistance index (RI) and endometrial thickness were measured and recorded. Scores of Salle and kidney essence deficiency syndrome were graded. The above indexes were evaluated both before and after treatment.

Result: The total effective rate for the disease was 93.65% in observation group, higher than 77.42% in control group ($\chi^2 = 6.678, P < 0.01$). Clinical pregnancy rate was 52.38% in observation group, higher than 32.26% in control group ($\chi^2 = 5.181, P < 0.05$) after treatment, but there was no statistically significant difference in live fetus rate between two groups. After treatment, levels of FSH, LH, E_2 and P and scores of HPS and Salle were higher than those in control group ($P < 0.01$). Diameter of dominant follicle was shorter than that in control group ($P < 0.01$). And score of kidney essence deficiency syndrome was lower than that in control group ($P < 0.01$). Endometrial thickening was less than that in control group ($P < 0.01$). PI and RI were lower than those in control group ($P < 0.01$). Ratio of type A endometrium was larger than that in control group ($P < 0.01$). There were no adverse reactions and serious adverse events during treatment.

Conclusion: Modified Wuzi Yanzongwan can regulate HPOA axis, improve luteal function, ameliorate hormone and endometrial receptivity, reduce scores of kidney essence deficiency to improve pregnancy rate. Its clinical efficacy is superior to that of western medicine.

[**Key words**] luteal phase defect; infertility; kidney essence deficiency syndrome; Wuzi Yanzongwan; pregnancy rate; hormone; endometrial receptivity

黄体功能不全 (Luteal phase defect, LPD) 又称为黄体期缺陷,是指由于排卵后卵泡形成的黄体功能不全或萎缩过早,孕激素分泌不足,子宫内膜分泌反应不良,致受精卵的种植和早期发育难以维持等,这些患者常常会有月经失调、不孕、功能失调性子宫出血、先兆流产及复发流产等症状^[1]。因 LPD 导致的不孕占不孕症的 10% 左右,西医主要是采取补充孕激素、诱发排卵、刺激黄体功能等治疗措施,以纠正不适当的子宫内膜,促进黄体功能。其中又以补充孕激素最为常用,但长期应用外源性激素会引起肝功能异常、子宫内膜偏薄、多胎妊娠、恶心呕吐、停药后复发等多种副作用,对患者造成较大的心理负担。

中医将 LPD 性不孕归为“无子”、“月经不调”等病症范畴。中医认为本病以肾虚为本,肾之盛衰对女子月事与孕育均具有重要作用,肾气亏虚,不能滋养精卵;肾阴不足,冲任血海空虚,胞脉、子宫、精卵失于滋润;肾阳不足,命门火衰,胞脉、子宫失于温暖,不能摄精成孕^[2]。肾虚导致肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴机能紊乱,以致子宫发育障碍,无法受孕;阴血不足以养胎乃致胎动不安,甚至漏胎、滑胎^[3]。中医治疗不孕症措施包括中医辨证论治、中药人工

周期疗法、专方论治、针灸等,这些治疗方法往往无副作用且多能取得较好的疗效,容易为患者接受。五子衍宗丸是补肾益精的经典名方,具有补肾填精、种嗣衍宗的作用,广泛用于肾虚、阳痿、遗精早泄、不育、不孕等生殖系统疾病的治疗。药理研究显示有类似性激素和促性腺激素的效果,除具有补肾益精、促进男子生精的功效外,也具有促排卵的功效,能通过调理肾-天癸-胞宫轴,调理月经、孕育、胎产等生理功能^[4-5]。本研究观察了加味五子衍宗丸治疗 LPD 所致肾虚精亏证不孕的临床疗效;并从激素水平和子宫内膜容受性方面探讨了加味五子衍宗丸作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 10 月—2015 年 1 月在川北医学院附属医院就诊的 130 例患者作为研究对象。采用 SAS 软件按 1:1 比例生成,以纳入诊疗先后顺序,随机按数字表法分为对照组和观察组各 65 例。对照组年龄 22 ~ 39 岁,平均 (28.6 ± 4.4) 岁;不孕症病史:12 ~ 45 个月,平均 (27.5 ± 10.4) 个月;原发性不孕 39 例,继发性不孕 26 例。观察组年龄 24 ~ 38 岁,平均 (28.9 ± 5.1) 岁;不孕症病史:14 ~ 49 个月,平均 (28.6 ± 9.7) 个月;原发性不孕

41 例,继发性不孕 24 例。两组患者上述基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 LPD 诊断标准 参照《中华妇产科学:临床版》^[6]标准制定。①无器质性病变及先天性器官发育异常,或出现月经失调,不育不孕,早期流产等症状。②至少连续 3 次基础体温(basal body temperature, BBT)表现为双相,排卵后温度缓慢上升期时长≥3 d,或高温相≤11 d,或温差≤0.3℃,或高温期内体温波动>0.1℃。③黄体中期,孕酮值<10 ng·mL⁻¹。④子宫内膜刮诊病理结果显示 A-S 反应,子宫内膜剥脱不全;或内膜相推迟或提前 2 d 及以上;或子宫内膜分泌不足。在①的基础上,②③④中具有任意两条即可诊断为黄体功能不全的诊断。女性不孕是指在婚后未经避孕下进行正常性生活 1 年及以上仍未受孕者。

1.2.2 肾虚精亏证辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》结合临床制定。①主证:婚久不孕,月经周期延后,量少,色黯淡,质清稀,性欲差,腰酸膝软;②头晕耳鸣,失眠健忘,带下清稀量少,阴户干涩,夜尿多,大便稀,神疲;③舌苔、脉象症状:舌淡,苔薄白,脉细弱或沉细。主证中婚久不孕必备,再加其他 2 项主证和 2 项次证,即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合 LPD 性不孕的西医诊断标准;②符合肾虚精亏证辨证者;③20~40 岁的已婚妇女;④近 3 个月未采用过中药或激素类药物治疗者;⑤研究经本院医学伦理委员会批准,取得患者及家属同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①其他原因导致的不孕;②合并有生殖器官器质性病变或生育系统发育异常者;③男方存在生育问题者;④合并有心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病、肿瘤患者;⑤过敏体质及对本药已知成分过敏者;⑥同期采用其他中药治疗影响疗效判断者。

1.5 剔除、脱落和中止标准 剔除不符合纳排标准、未曾用药者;依从性差,患者失访作脱落处理;因发生严重不良事件或个人意愿主动退出作中止处理。

1.6 治疗方法 对照组采用地屈孕酮片(荷兰 Abbott Healthcare Products B. V., 注册证号 H20130110),在阴道 B 超监测到排卵后当日服用,20 mg·d⁻¹,连续服用 10 d;未孕,下个月经周期继续服用;若已怀孕,怀孕初期可以继续服用,根据孕酮水平调节用量。观察组采用加味五子衍宗丸治疗,药物组成:覆盆子 15 g,菟丝子 15 g,枸杞子 20 g,五

味子 5 g,车前子 15 g^(布包煎),山药 20 g,当归 15 g,紫河车 15 g^(研粉冲服),桑椹 20 g,旱莲草 20 g,黄芪 30 g,路路通 15 g,1 剂/d,饮片由川北医学院附属医院中药房统一提供,每剂药物煎煮时间为 30 min,煎煮 2 次,混合药液至 400 mL,分早晚 2 次内服。每个疗程连续服用 28 d,经期不停服。两组受孕者均给予维生素 E 软胶囊[国药控股星鲨制药(厦门)有限公司,国药准字 H35020242],0.1 g/次,3 次/d,口服。两组疗程均连续观察 3 个月经周期,疗程结束后随访 3 个月经周期。

1.7 观察指标 ①记录妊娠率为记录 6 个月周期(治疗+随访)内的妊娠情况。于排卵后 12~14 d 测血β-HCG 或尿妊娠试验,若为阳性则是生化妊娠,排卵后 4 周妇科彩超检测可见宫内妊娠囊者则为临床妊娠,对临床妊娠者进行随访,记录活胎率。②测量基础体温(BBT),并进行黄体功能基础体温监测高温相评价按((highphasescore, HPS)评分法进行,检测时段为月经来潮至下次月经来潮之间,每日清晨尚未进食饮水、起床活动时,放在舌下测量 3 min;0 分以上为正常,5 分以下提示黄体功能不全。③激素水平检测,包括促卵泡刺激素(FSH),黄体生成素(LH),雌二醇(E₂),孕酮(P),于排卵后的第 7~8 天(BBT 升高 6~8 d),空腹抽血,采用免疫化学发光检测。④卵泡情况监测,有排卵先兆时,采用彩色 B 超记录优势卵泡情况。⑤子宫内膜容受性评价指标,排卵后 7~8 d 采用彩色 B 超子宫内膜厚度,并记录子宫内膜螺旋动脉搏动指数(PI)和阻力指数(RI),测量子宫内膜厚度等指标,并根据 Salle^[7]所制定的子宫内膜容受性评分,总分为 20 分,Salley 评分<13 分,认为子宫内膜容受性不良;子宫内膜形态采取 Dickey 分型^[8]标准。⑥肾虚精亏证辨证评分参照《中药新药临床研究指导原则》,中医症状积分主证根据无、轻、中、重,分别记录 0, 2, 4, 6 分;次证记 0, 1, 2, 3 分。②~⑥指标,均于治疗前后各评价 1 次。⑦安全性评价记录两组患者治疗期间的不良事件,并与药物相关性进行分析。

1.8 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》标准,结合临床制定。基本治愈为在 6 个月经周期内妊娠。显效为未妊娠,但 BBT 改善,高温相达 12~16 d, P 正常,中医证候积分减少>70%。有效为未妊娠,但 BBT 改善,高温相达 12~16 d, P 上升,但未达到正常, 40%≤中医证候积分减少<69%;无效为未妊娠, BBT 未改善, P 变化不明显, 中医证候积分减少不到 40%。采用尼莫地平法。

计算疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%

1.9 统计学处理 数据分析采用 SPSS 20.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者完成研究状况 研究期间对照组剔除 1 例,脱落 2 例,中止 0 例,完成 62 例;观察组剔除 2 例,脱落 0 例,中止 0 例,完成 63 例。

2.2 两组患者临床疗效比较 对照组临床疗效总有效率为 77.42%,观察组为 93.65%,观察组高于对照组,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.678, P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	基本治愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	62	20	13	15	14	77.42
观察	63	33	15	11	4	93.65 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者治疗前后内分泌 FSH,LH,E₂ 和 P 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of endocrine FSH, LH, E₂ and P in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FSH/IU·L ⁻¹	LH/IU·L ⁻¹	E ₂ /pmol·L ⁻¹	P/nmol·L ⁻¹
对照	治疗前	62	10.26 ± 2.75	4.13 ± 0.92	385.52 ± 41.74	16.64 ± 3.28
	治疗后		13.15 ± 2.86 ¹⁾	5.68 ± 1.07 ¹⁾	476.94 ± 48.37 ¹⁾	42.54 ± 6.03 ¹⁾
观察	治疗前	63	9.94 ± 2.61	4.06 ± 0.85	379.63 ± 40.36	17.03 ± 2.74
	治疗后		15.72 ± 2.90 ^{1,2)}	6.45 ± 1.12 ^{1,2)}	552.76 ± 57.81 ^{1,2)}	54.19 ± 8.76 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4,5 同)。

2.5 两组患者治疗前后 HPS 评分、优势卵泡直径、肾虚精亏证评分 治疗前两组患者 HPS 评分、优势卵泡直径、肾虚精亏证评分比较,差异无统计学意义;与治疗前相比较,治疗后两组患者 HPS 评分升高,优

表 4 两组患者治疗前后 HPS 评分、优势卵泡情况、肾虚精亏证评分 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of scores of HPS, dominant follicle conditions and kidney essence deficiency symptom in groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HPS/分	优势卵泡直径/mm	肾虚精亏证/分
对照	治疗前	62	7.28 ± 2.94	15.62 ± 2.14	25.13 ± 3.64
	治疗后		9.42 ± 2.37 ¹⁾	17.05 ± 1.68 ¹⁾	11.24 ± 2.39 ¹⁾
观察	治疗前	63	7.09 ± 2.76	15.31 ± 1.95	25.26 ± 3.72
	治疗后		12.62 ± 3.15 ^{1,2)}	18.53 ± 1.74 ^{1,2)}	5.27 ± 1.12 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后子宫内膜容受性指标比较 治疗前两组患者 Salle 评分、子宫内膜厚度,PI,RI

2.3 两组患者临床妊娠率和活胎率比较 对照组临床妊娠率 32.26%,观察组临床妊娠率 52.38%,观察组临床妊娠率高于对照组,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.181, P < 0.05$),两组活胎率比较差异无统计学意义,见表 2。

表 2 两组患者妊娠率和活胎率比较

Table 2 Comparison of pregnancy rate and live fetus rate between two groups

组别	例数	临床妊娠/例	妊娠率/%	活胎/例	活胎率/%
对照	62	20	32.26	19	95.00
观察	63	33	52.38 ¹⁾	31	96.97

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后内分泌 FSH,LH,E₂ 和 P 变化情况比较 治疗前两组患者内分泌 FSH,LH,E₂ 和 P 水平比较,差异无统计学意义;与治疗前相比较,治疗后两组患者内分泌 FSH,LH,E₂ 和 P 水平均显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);治疗后观察组 FSH,LH,E₂ 和 P 水平均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 3。

势卵泡直径增大,肾虚精亏证评分下降,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),治疗后观察组 HPS 评分高于对照组,优势卵泡直径 > 对照组,肾虚精亏证评分低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 4。

和 A 型子宫内膜比例比较,差异无统计学意义;与治疗前相比较,治疗后两组患者 Salle 评分升高,子

宫内膜增厚,PI 和 RI 降低,A 型子宫内膜比例增加 ($P<0.01$);治疗后观察组 Salle 评分高于对照组, 子宫内膜比对照组增厚,PI 和 RI 均低于对照组,A 型子宫内膜比例多于对照组 ($P<0.01$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后子宫内膜容受性指标比较

Table 5 Comparison of endometrial receptivity index in two groups before and after treatment

组别	时间	例数	Salle/ $(\bar{x}\pm s)$ 分	子宫内膜厚度/ $(\bar{x}\pm s)$ mm	PI/ $(\bar{x}\pm s)$	RI/ $(\bar{x}\pm s)$	A 型子宫内膜/例(%)
对照	治疗前	62	12.86 $\pm$ 2.15	7.26 $\pm$ 1.44	2.18 $\pm$ 0.57	0.86 $\pm$ 0.07	7(11.29)
	治疗后		14.42 $\pm$ 2.36 ¹⁾	9.63 $\pm$ 1.85 ¹⁾	1.79 $\pm$ 0.31 ¹⁾	0.71 $\pm$ 0.05 ¹⁾	20(32.25) ¹⁾
观察	治疗前	63	12.92 $\pm$ 2.07	7.18 $\pm$ 1.29	2.16 $\pm$ 0.62	0.87 $\pm$ 0.09	8(12.69)
	治疗后		16.59 $\pm$ 2.61 ^{1,2)}	10.85 $\pm$ 1.77 ^{1,2)}	1.60 $\pm$ 0.22 ^{1,2)}	0.65 $\pm$ 0.04 ^{1,2)}	41(66.13) ^{1,2)}

2.7 安全性评价 两组患者治疗期间均无不良反应发生,无严重不良事件发生。

3 讨论

LPD 形成的机制复杂,如卵泡发育不良,特别是卵泡颗粒细胞膜上 LH 受体的缺陷,导致排卵后颗粒细胞黄素化不良及分泌的孕酮量不足;下丘脑-垂体、卵巢之间相互影响,共同调节着月经周期,若下丘脑-垂体-卵巢子宫轴(HPOA)失衡,黄体期激素失调,影响卵泡期的激素,导致子宫内膜基质和腺体发育不同步;若子宫内膜孕激素受体缺乏,会出现子宫内膜成熟延迟现象;卵巢和子宫动脉供血障碍,卵巢动脉血管阻力增高,血清 LH 水平无峰值,卵巢血供障碍造成不同程度的卵泡发育不全和黄体功能不全;其他还有细胞因子异常、微量元素不足、医学性因素等有关^[9]。基于 LPD 的复杂机制,其治疗目的是纠正不适当的子宫内膜,为受孕创造条件。包括采用孕酮替补治疗、诱发排卵治疗、采用 HCG 刺激黄体功能、针对黄体血供和黄体功能进行治疗及对合并疾病的治疗等^[10]。

《素问上古天真论》云:“……二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……”,天癸来源于肾气,肾气充盛,天癸才能如期而至,子宫才能定期藏泻,月经才会正常,才能有受孕的基础。《傅青主女科》有“经水出诸肾”,“经本于肾”等论断,肾藏精,肝藏血,精血互生,乙癸同源,肾虚则冲任血海亏虚不能摄精成孕^[3]。中医学认为多种因素均可能干扰了肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴的功能,导致黄体功能不全,黄体功能的发挥有赖于肾气的充盛、气血的调达、阴阳的平和。傅山认为“妇人受妊,本于肾气之旺也,肾旺是以摄精”,“胎之成,成于肾脏之精”^[11],因此在临床强调补肾助孕的重要性。

加味五子衍宗丸方中菟丝子滋补肝肾,枸杞滋肾养肝,二者为君药;覆盆子养真阴、固精关,紫河车补肾益精、益气养血,旱莲草、桑椹子滋阴补肾、养血

柔肝,当归养血活血,为臣药,五味子补肾水、益肺气,车前子清热利尿,黄芪益肺脾、补气血,山药健脾养胃、补肾涩精,路路通活络通经,全方共奏补肾填精,温肾助阳,养血活血,通络调经之功。现代药理研究显示菟丝子具有类雌激素样作用,同时也具有类雄激素样作用具有保护雄性动物的生殖器官和精子作用^[12]。覆盆子主要成分有萜类、黄酮、生物碱和酚酸类,具有类雌激素样作用,促进子宫内循环血流,增加 E₂ 含量,及抗氧化、抗衰老、抗血栓等作用^[13]。枸杞的主要成分有多糖、类胡萝卜素和多酚类等,具有免疫调节、抗氧化、抗衰老及对生殖损伤的保护作用^[14]。研究显示五子衍宗丸可上调因 GnRHa 长方案 COH 所致下降的 S100A11 基因的表达,提高子宫内膜容受性,改善小鼠妊娠率和胚胎着床率^[15];五子衍宗丸有调节下丘脑-垂体-性腺轴,保护睾丸生精功能等作用,对男性和女性生殖系统疾病具有明显的疗效^[16]。

本研究显示治疗后观察组疾病疗效总有效率 93.65%,高于对照组的 77.42%,在 6 个月经周期中妊娠率为 52.38%,也高于对照组的 32.26%,提示了加味五子衍宗丸的使用提高了 LPD 所致女性不孕患者的妊娠率,临床疗效优于西医治疗。

现代医学认为 LPD 主要是由于下 HPOA 轴功能紊乱所致,FSH 和 LH 分泌的脉冲频率改变或不足,导致卵泡期延长、卵泡发育不良,排卵后颗粒细胞黄素化不良及孕酮分泌不足形成^[2]。黄体细胞的主要功能是分泌雌孕激素在黄体期和早孕期,雌孕激素的共同作用下,使子宫内膜发生蜕膜化,刺激输卵管腺体和子宫内膜分泌营养物质,以营养合子及胚胎,并提高子宫内膜容受性,阻止 T 淋巴细胞介导的母体免疫排斥作用,通过调节一系列细胞因子的分泌而维持胚胎正常着床与妊娠^[17]。本组资料显示治疗后观察组 FSH,LH,E₂ 和 P 水平高于对照组,HPS 评分高于对照组,优势卵泡直径长于对

照组,均提示了加味五子衍宗丸能调节 HPOA 轴,提高了黄体功能,改善了激素水平,有利于优势卵泡的形成,胚胎着床与妊娠等,从而提高临床妊娠率。

子宫内膜容受性是指子宫内膜对胚胎的接受能力,子宫内膜容受性存在缺陷,则影响胚胎的成功着床,导致妊娠失败,因此子宫内膜容受性的高低是决定不孕症治疗成功率的关键^[18]。子宫内膜的厚度、类型呈现规律性改变,反映内膜的功能状态,是评价内膜容受性的简便指标,且彩色多普勒超声检查,可测量子宫内膜厚度,子宫内膜类型,子宫内膜容积及子宫动脉及内膜下血流参数,具有简便、无创、可重复性等优点,容易为患者所接受^[19]。改善子宫内膜容受性,提高临床妊娠率已经成为研究的热点。现代医学主要研究子宫动脉血流、机械损伤子宫内膜、宫腔灌注某些与子宫内膜容受性相关的细胞因子、药物抑制子宫收缩等措施,临床作用有限,仍然处于探索之中^[20]。近年来中医药改善子宫内膜容受性成为临床研究热点,以补肾治疗为主,临床证实补肾中药可调整月经周期,增强卵巢功能,改善内分泌,提高子宫内膜容受性^[18,21]。

本组资料显示治疗后观察组 Salle 评分高于对照组,子宫内膜增厚于对照组,PI 和 RI 低于对照组,A 型子宫内膜比例多于对照组,均说明了加味五子衍宗丸能调节子宫内膜血流、增加子宫内膜厚度、增加 A 型子宫内膜比例,改善了子宫内膜容受性,从而有利于患者受孕,提高临床妊娠率。

综上,加味五子衍宗丸 LPD 所到不孕肾虚精亏型患者,能调节 HPOA 轴,提高了黄体功能,改善了激素水平,减轻肾虚精亏评分,改善了子宫内膜容受性,从而提高妊娠率,临床疗效优于西医治疗。

[参考文献]

[1] Shivapathasundram G, Kwik M, Chapman M. Luteal phase defect: part of the infertility zeitgeist or relic from the past[J]. Hum Fertil, 2011, 14(1):60-63.
[2] 谢萍,高雪,余晓颖,等. 圣愈五子汤治疗肾虚型黄体功能不全不孕症 30 例[J]. 河北中医,2012,34(4):532,541.
[3] 王飞虹,谈勇. 黄体功能不全性不孕中西医治疗进展[J]. 吉林中医药,2015,35(3):319-324.
[4] 孙志伟,李玉洲,张长城,等. 五子衍宗丸药理作用及其临床研究进展[J]. 亚太传统医药,2010,6(12):

179-181.
[5] 段桦,朱春燕,袁伟畅,等. 五子衍宗丸的药理作用及临床应用进展[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(9):1814-1816.
[6] 曹泽毅. 中华妇产科学:临床版[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:445-446.
[7] 刘萍. 阿司匹林对多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2012,15(10):305-306.
[8] Dickey R P, Olar T T, Taylor S N, et al. Relationship of biochemical pregnancy to pre-ovulatory endometrial thickness and pattern in patients undergoing ovulation induction[J]. Hum Reprod,1993,8(2):327-330.
[9] 随笑琳,王景华,李微. 子宫内膜雌孕激素受体在黄体功能不足患者中的表达[J]. 天津医科大学学报,2005,11(4):577-579.
[10] 艾继辉,朱桂金. 黄体功能不全的诊断及对策[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2010,26(10):748-750.
[11] 吴英丽,施艳秋. 中医药治疗黄体功能不全性不孕研究进展[J]. 山东中医杂志,2013,32(2):139-141.
[12] 夏卉芳. 菟丝子的药理研究进展[J]. 现代医药卫生,2012,28(3):402-403.
[13] 程丹,李洁,周斌,等. 覆盆子化学成分与药理作用研究进展[J]. 中药材,2012,35(11):1873-1876.
[14] 田元春. 枸杞多糖生殖保护作用研究进展[J]. 中国新药杂志,2013,22(12):1421-1426.
[15] 陈阳,付正英,张引国,等. 五子衍宗丸对 GnRHa 控制性超促排卵小鼠着床期 S100A11 基因的调控[J]. 中医药导报,2014,20(8):14-17.
[16] 宋来新,张长城,袁丁,等. 五子衍宗丸对生殖系统影响的研究进展[J]. 中成药,2016,38(7):1579-1583.
[17] 胡天惠,辜卫红,杜敏. 安坤种子丸改善黄体功能不全性不孕症患者子宫内膜容受性临床研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(3):923-925.
[18] 熊艳敏. 子宫内膜容受性的研究新进展[J]. 医学综述,2014,20(1):7-9.
[19] 谭新沙,雷小敏. 子宫内膜容受性的研究进展及其改善措施[J]. 医学综述,2011,17(2):268-271.
[20] 李华,李蓉,王丽娜,等. 子宫内膜容受性治疗方法的新进展[J]. 生殖医学杂志,2015,24(3):240-244.
[21] 薛敏,孙大林,金保方. 中医药改善子宫内膜容受性研究进展[J]. 南京中医药大学学报,2013,29(1):97-100.

[责任编辑 何希荣]