

## · 临床论著 ·

# 贞芪转阴汤配合宫腔内人工授精治疗女性抗精子抗体阳性脾肾两虚型不育症的临床观察

连 方<sup>1</sup> 张 宁<sup>2</sup> 张建伟<sup>2</sup> 王玉东<sup>2</sup> 王希波<sup>2</sup>

**内容提要** 目的:比较贞芪转阴汤配合宫腔内人工授精(IUI)与单纯 IUI、单纯贞芪转阴汤治疗女性抗精子抗体 AsAb 阳性不育的疗效。方法:103 例 AsAb 阳性、中医辨证属脾肾两虚型女性不育症患者,随机分为 3 组:A 组用贞芪转阴汤配合适时 IUI 治疗(34 例);B 组用贞芪转阴汤治疗(34 例);C 组适时 IUI 治疗(35 例)。观察各组 AsAb 转阴情况、妊娠率、转阴妊娠率、中医证候疗效及 T 细胞亚群改变。结果(1)A、B、C 组 AsAb 转阴率依次分别为 76.47%(26/34 例)、82.35%(28/34 例)、8.57%(3/35 例)。(2)A 组妊娠率 41.18%(14/34 例),转阴妊娠率 50.00%(13/26 例);B 组妊娠率 20.59%(7/34 例),转阴妊娠率 21.43%(6/28 例);C 组妊娠率 11.43%(4/35 例)。A、B 组妊娠率及转阴妊娠率比较,差异均有显著性( $P<0.01$ ),A、C 组妊娠率比较差异有显著性( $P<0.01$ )。(3)A、B 组患者中医证候有效率分别为 88.23%、91.18%( $P>0.05$ )。(4)A、B 组治疗后 CD<sub>4</sub> 下降,CD<sub>8</sub> 上升,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值下降,与本组治疗前及 C 组治疗后比较差异有显著性( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。结论:对女性 AsAb 阳性所致的不育症,以补肾健脾益气为法的贞芪转阴汤配合适时 IUI 的中西医结合方法治疗,疗效优于单纯贞芪转阴汤治疗及单纯 IUI 治疗。

**关键词** 贞芪转阴汤 宫腔内人工授精 不育 女(雌)性 抗精子抗体

**Clinical Observation on Effect of Zhenqi Zhuanyin Decoction Combined with Intrauterine Insemination in Treating Spleen-Kidney Deficiency Type Patients of Sterility with Positive Anti-sperm Antibody** LIAN Fang, ZHANG Ning, ZHANG Jian-wei, et al Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Shandong TCM University, Jinan (250011)

**Objective:** To compare the effect of combined therapy of Zhenqi Zhuanyin Decoction (ZQZYD) and timely intrauterine insemination (IUI) with that of using ZQZYD and IUI separately in treating patients of sterility with positive anti-sperm antibody (AsAb). **Methods:** One hundred and three patients were randomly divided into 3 groups, 34 patients in Group A treated with combined ZQZYD and IUI, 34 in Group B treated with ZQZYD alone and 35 in Group C treated with IUI alone. The negative conversion rate of AsAb, pregnancy rate in patients, pregnancy rate in AsAb converted patients, as well as changes of TCM Syndrome and T-lymphocyte subsets were observed. **Results:** (1) The negative conversion rate of AsAb in the 3 groups was 76.47% (26/34), 82.35% (28/34) and 8.57% (3/35) respectively. (2) In Group A, the pregnancy rate was 41.18% (14/34), pregnancy rate in AsAb negative converted patients was 50.0% (13/26); in Group B, the respective criteria was 20.59% (7/34) and 21.43% (6/28) respectively; and in Group C, the pregnancy rate was 11.43% (4/35). The pregnancy rate in Group A was significantly higher than that in Group B or C ( $P<0.01$ ). (3) The effective rate on TCM Syndrome in Group A and B was 88.23% and 91.18% respectively ( $P>0.05$ ). (4) In Group A and B, CD<sub>4</sub> decreased, CD<sub>8</sub> increased and CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> ratio decreased after treatment, which were significantly different from those before treatment and in Group C after treatment ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Combined therapy of ZQZYD and IUI shows a better effect in treating infertility with positive AsAb than that by ZQZYD or IUI alone.

**Key words** Zhenqi Zhuanyin Decoction, intrauterine insemination, infertility, female, antisperm antibody

因女性体液存在抗精子抗体(AsAb)而导致不育占不育患者的 10%~30%,因此 AsAb 所致的免疫性不育在临床受到广泛关注<sup>[1,2]</sup>。辅助生育技术如人工授精等已广泛应用于临床治疗女性免疫性不育,而中药治疗免疫性不育有其独到之处。将中药与宫腔内人工授精(IUI)联合治疗不育症,国内报道较少。本研究旨在比较中药配合 IUI 与单纯中药、单纯 IUI 的疗效,探索更好、更快捷的治疗方案。

## 资料和方法

1 一般资料 选取我院 1996 年 9 月~2000 年 2 月妇科门诊符合以下条件的不育夫妇 103 对 (1)男方生殖功能正常。(2)女方取清晨空腹血,以凝集法检测 AsAb 为阳性。(3)经妇科常规检查、基础体温(BBT)测定、输卵管通畅检查、B 超监测卵泡发育及排卵情况、女性内分泌等检查均未见明显异常,或经治疗后各项指标达到正常。并排除有自身免疫性疾病。(4)中医辨证属脾肾两虚型。103 例患者采用随机数字表分为 3 组。A 组 34 例, B 组 34 例, C 组 35 例。3 组患者年龄 27~39 岁, A、B、C 组平均年龄分别为(30.10±4.23)岁、(30.27±4.45)岁、(31.03±5.77)岁;婚龄 2~13 年,平均分别为(7.07±3.71)年、(7.24±3.56)年、(6.82±4.01)年;原发性不孕者分别有 12、14、12 例,继发性不孕者分别有 22、20、23 例;不孕时间 3~13 年,平均分别为(6.73±4.22)年、(7.05±3.99)年、(6.67±4.18)年。经统计学检验,  $P>0.05$ ,提示 3 组资料具有可比性。

## 2 方法

2.1 治疗方法 A、B 组患者均于月经周期第 5 天开始口服中药贞芪转阴汤(药物组成:女贞子 15g 黄芪 15g 旱莲草 15g 党参 15g 炒白术 12g 当归 12g 白芍 12g 徐长卿 15g 等),水煎服,每日 1 剂,每月服 24 剂。A、C 组在基础体温提示下于尿促黄体生成激素(LH)阳性当日,或/和 B 超监测到卵泡发育直径 18~20mm 后 12~24h 内行 IUI,在授精的次日 B 超监测卵泡未破裂者,则重复授精 1 次;B 组患者则于排卵期进行有效同房。治疗期间平时 3 组夫妇均采用避孕套进行性生活,排卵期有效同房,共观察 3 个月经周期。观察各组治疗前后 AsAb 转阴情况、妊娠率、转阴妊娠率、中医证候变化,并随机以碱性磷酸酶标记链霉卵白素(SAP)法观察各组部分患者血 T 细胞亚群的变化。

2.2 精液处理 以离心上游法<sup>[3]</sup>收集样品中高活力精子,调节合适精子浓度为  $4 \times 10^6/\text{ml}$ 。

2.3 IUI 按文献<sup>[4]</sup>方法缓慢植入宫腔 0.9ml 精子悬液,术后患者继续臀高位仰卧 30min,无特殊不适可自行离院。

3 中医证候疗效判定及评定标准(评分法) 平时腰酸、乏力、头晕影响日常生活者,每种症状各记 3 分,不影响日常生活者各记 2 分,劳累后出现者各记 1 分,无以上症状者各记 0 分。有耳鸣、小便频数、纳差者每种症状各记 1 分,无此症状者各记 0 分。面色萎黄者记 1 分,红润者记 0 分。舌质淡暗或淡红者记 1 分,正常者记 0 分。脉沉细或沉弱者记 2 分,脉细弱者记 1 分,正常者记 0 分。

疗效指数( $n$ )=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$

临床痊愈: $n \geq 90\%$ ;显效: $90\% > n \geq 66.7\%$ ;有效: $66.7\% > n \geq 33.3\%$ ;无效: $n < 33.3\%$ 。

4 统计学处理 采用  $\chi^2$  检验,  $t$  检验与 Ridit 分析法。

## 结 果

1 各组 AsAb 转阴率比较 A 组 AsAb 转阴率为 76.47%(26/34 例), B 组为 82.35%(28/34 例), C 组为 8.57%(3/35 例)。经比较 A 组与 C 组, B 组与 C 组转阴率差异均有显著性( $\chi^2_1 = 14.0238, P < 0.01$ ;  $\chi^2_2 = 15.2969, P < 0.01$ ), A、B 组比较差异无显著性。

2 各组妊娠率及转阴妊娠率比较 A 组妊娠 14 例,妊娠率 41.18%,其中 13 例血 AsAb 转阴,转阴妊娠率达 50.00%(13/26 例)。B 组妊娠 7 例,妊娠率 20.59%,其中 6 例血 AsAb 转阴,转阴妊娠率为 21.43%(6/28 例)。C 组妊娠 4 例,妊娠率 11.43%,其中 1 例血 AsAb 转阴。A 组与 B 组妊娠率及转阴妊娠率比较,差异均有显著性( $P < 0.01$ );A 组与 C 组妊娠率比较差异有显著性( $P < 0.01$ )。A 组 1 个疗程妊娠者 0 例,2 个疗程妊娠者 6 例,3 个疗程妊娠者 8 例;B 组依次分别为 1 例、1 例及 5 例;C 组依次为 1 例、1 例及 2 例。

3 3 组治疗前后中医证候疗效及评分比较 A 组 34 例中临床痊愈 12 例(35.29%),显效 10 例(29.41%),有效 8 例(23.53%),无效 4 例(11.76%),总有效率 88.23%;B 组 34 例中临床痊愈 12 例(35.29%),显效 8 例(23.53%),有效 11 例(32.35%),无效 3 例(8.82%),总有效率 91.18%。经 Ridit 分析,两组差异无显著性。

3 组治疗前后中医症候评分比较,见表 1。A 组与 B 组治疗前后比较差异均有显著性( $P < 0.01$ ),治疗

后 A 组与 C 组、B 组与 C 组比较差异亦有显著性 ( $P < 0.01$ )。

4 各组治疗前后血清 T 细胞亚群测定结果比较见表 2。治疗后 A、B 组患者血清  $CD_3$  略有下降,但差异无显著性, $CD_4$  下降, $CD_8$  上升, $CD_4/CD_8$  下降,与治疗前比较及与 C 组治疗后比较,差异均有显著性 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表 1 3 组治疗前后中医证候评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 治疗前        | 治疗后         |
|----|----|------------|-------------|
| A  | 34 | 10.65±1.95 | 5.06±1.39*△ |
| B  | 34 | 10.74±1.88 | 5.65±1.83*△ |
| C  | 35 | 10.54±1.88 | 10.17±1.96  |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与 C 组治疗后比较,△ $P < 0.01$

表 2 3 组患者治疗前后血清 T 细胞亚群测定结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | $CD_3$ (%) | $CD_4$ (%)   | $CD_8$ (%)   | $CD_4/CD_8$ |
|---------|------------|--------------|--------------|-------------|
| A 疗前    | 56.54±6.28 | 37.29±1.94** | 17.73±2.03** | 2.12±0.29*  |
| (12) 疗后 | 54.89±7.53 | 31.63±1.83△△ | 22.75±0.97△△ | 1.39±0.09△  |
| B 疗前    | 57.20±7.33 | 36.81±2.58** | 17.69±2.10** | 2.10±0.21*  |
| (11) 疗后 | 53.93±6.79 | 31.65±1.84△△ | 22.81±0.84△△ | 1.39±0.09△  |
| C 疗前    | 56.81±6.79 | 37.86±0.95   | 17.14±1.61   | 2.23±0.24   |
| (13) 疗后 | 54.73±6.40 | 36.68±1.12   | 18.80±3.19   | 1.99±0.30   |

注:与本组治疗后比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与 C 组治疗后比较,△ $P < 0.05$ ,△△ $P < 0.01$ ( )内为例数

讨 论

1 脾肾两虚与 AsAb 阳性的关系 我们在临床中发现 AsAb 阳性的女性不育症患者多表现为如下症状:月经先期、量少,形体消瘦、腰腿酸软、头晕心悸乏力或五心烦热等,中医辨证属于脾肾两虚型,因此用滋补肾元、健脾益气之中药治疗 AsAb 阳性的女性不育症患者取得良好疗效,说明脾肾两虚与 AsAb 阳性有一定的相关性。

2 贞芪转阴汤方解及现代药理研究 全方以滋补肾元、健脾益气为治法,方中女贞子滋肾益精,又有补中之妙用,黄芪补益中土、温养脾胃,与女贞子共为君药,旱莲草辅助女贞子以滋肾益精,党参、炒白术辅助黄芪以补益中土,为臣药,当归、白芍、徐长卿等活血调冲,以防留瘀,共为佐使药。

李大金等研究提示 AsAb 阳性与机体免疫功能相对过高有关<sup>(1)</sup>。 $CD_4$  和  $CD_8$  是机体免疫功能的主要执行者, $CD_4$  细胞数明显增加和  $CD_4/CD_8$  比值增高,可导致机体细胞免疫功能过高。现代药理研究认为,女

贞子等滋补肾阴药有抗炎、抗菌及皮质激素样免疫抑制作用,且能促进淋巴细胞的转化,黄芪、党参等益气药可根据机体不同的免疫状态,对细胞免疫和体液免疫起调整作用<sup>(5)</sup>,当归、徐长卿等具有活血化瘀作用的中药能兴奋网状内皮系统释放巨噬细胞,作用于多种凝血因子,加速红细胞电泳率,改善生殖系统的循环和调节功能,对已沉积的抗原抗体复合物有促进吸收和消除作用<sup>(6)</sup>。我们临床研究显示:治疗后患者血清  $CD_4$  降低, $CD_8$  升高,从而  $CD_4/CD_8$  比值降低,推测血清 AsAb 转阴可能与该方调节机体免疫功能的作用有关,尚有待进一步观察。

3 配合 IUI 治疗的优势 目前对 AsAb 阳性的女性不育症患者西医药物治疗大多采用免疫抑制剂,但全身用药对生殖道局部 AsAb 的作用不甚明显。有人用 IUI 方法治疗取得较好疗效<sup>(7)</sup>。精液处理后进行 IUI 主要是试图避开宫颈粘液中的 AsAb,使卵子与精子尽早接触,减少 AsAb 对精子的免疫反应,从而使治疗周期缩短,但由于女性的整个生殖道均可发生免疫反应,故单纯应用 IUI 治疗免疫性不育效果仍不理想。而中药整体性的调节,可提高已被减弱的免疫稳定功能,消除有害的自身免疫反应,使女性血清、宫颈粘液中抗精子抗体的效价明显下降,乃至消失。本研究表明:贞芪转阴汤配合 IUI 治疗妊娠率较高。说明中医药与 IUI 相结合治疗免疫性不育,使整体治疗与辅助生育技术结合,有助于提高妊娠率。

参 考 文 献

1. 李大金,李超荆,朱影. 滋阴降火中药治疗免疫性不孕症. 中国中西医结合杂志 1995;15(1):3—5.
2. 罗颂平,张玉珍,梁国珍. 免疫性自然流产与免疫性不孕的临床与实验研究. 中医杂志 1997;38(6):351—354.
3. 罗建华. 不孕症实验诊断技术. 上海:上海学林出版社,1994:238—253.
4. Allen NC, Herbert CM, Maxson WS, et al. Intrauterine semination: A critical review. Fertil Steril 1985;44:569.
5. 夏桂成. 不孕不育与月经周期调理. 北京:人民卫生出版社,2000:226—227.
6. 郑虎占,董泽宏,余靖. 中药现代研究与应用. 北京:学苑出版社,1997:1828.
7. 罗建华,张令浩. 体外处理精液与宫腔内人工授精治疗免疫性不孕症. 中国优生与遗传杂志 2000;8(3):117—118.

(收稿 2001-01-09 修回 2001-09-25)