

养血补肾中药治疗肾虚型无排卵不孕症的临床疗效及其对卵巢、子宫动脉血流动力学参数的影响

夏誉^{1△} 蔡连香¹ 张树成² 岳开琴¹
王少玲¹ 姚立芳¹ 张晓波¹

摘要 目的 观察养血补肾中药女贞孕育汤治疗肾虚型无排卵不孕症的临床治疗效果及对卵巢、子宫动脉血流动力学参数的影响。方法 68 例患者以 2:1 随机分组,中药组 45 例,服用中药女贞孕育汤,对照组 23 例,服用西药克罗米芬,观察月经改善情况,采用基础体温、宫颈粘液、阴道脱落细胞、血清内分泌激素和 B 超综合评价排卵、妊娠情况,并应用彩色多普勒超声进行子宫、卵巢血流动力学参数测定和卵泡生长、排卵、子宫内膜厚度等连续监测。结果 治疗 3 个周期后,并随访 1 年,两组促排卵率、妊娠率、流产率相近,两组均有调经作用及促进卵泡生长发育作用;中药组还有健内膜作用;在改善子宫、卵巢组织血液供应和血液循环方面,中药组明显好于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 养血补肾中药在突出促排卵作用的同时具有整体调节生殖系统功能的作用。

关键词 养血补肾;肾虚;不孕症;血流动力学

Therapeutic Effect of Chinese Herbal Medicines for Nourishing Blood and Reinforcing Shen in Treating Patients with Anovulatory Sterility of Shen-deficiency Type and Its Influence on the Hemodynamics in Ovarian and Uterine Arteries XIA Yu-wei, CAI Lian-xiang, ZHANG Shu-cheng, et al *Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)*

Objective To observe the clinical therapeutic effect of Nuzhen Yunyu Decoction (NYD, a Chinese recipe for nourishing blood and reinforcing Shen) and its influence on the hemodynamic parameters in ovarian and uterine arteries. **Methods** Sixty-eight patients were randomly divided into two groups at the ratio of 2:1, 45 in the TCM group treated with Chinese medicine and 23 in the control group treated with clomiphene citrate. Menstrual cycle were taken as the indexes for clinical observation; basal body temperature, cervical mucus, vaginal exfoliative cells, serum hormones and B ultrasonic examination were taken as the indexes for ovulation and pregnancy assessment. The hemodynamic parameters of uterus and ovary were determined by using color Doppler ultrasonography, and the growth of follicles and ovulation, thickness of uterine endometrium were also monitored continuously. **Results** Results of 3 cycles treatment and 1 year follow-up study showed that the ovulation promoting rate, pregnancy rate and abortion rate in the two groups were similar, but the treated group showed better effects than that of control group, in such aspects as regulating menstruation, promoting growth and development of follicle, strengthening endometrium, improving blood supply and circulation of uterine and ovary ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** NYD has the effects of ovulation promotion and holistic regulation of reproductive system.

Key words nourishing blood and reinforcing Shen; Shen deficiency; sterility; hemodynamics

在肾主生殖理论指导下,采用补肾为主中药治疗不孕症在临床上具有特殊优势,可取得较好的临床疗效,其中补肾生血、补肾养血、补肾活血、补肾疏肝、补肾化痰等治法对无排卵性不孕症均有一定作用。我们

根据中医“女子以血为本,血足则子宫易于容物”理论配伍组方的女贞孕育方,以补肾填精、养血活血、调经助孕为目的,在临床用于治疗肾虚型无排卵不孕症,取得较好效果,现报告如下。

临床资料

参照中医、中西医结合诊断标准^[1,2],选择符合中医辨证为肾虚型无排卵的病例为受试者,均来源本院

作者单位:1. 中国中医研究院西苑医院(北京 100091)2. 国家计划生育委员会科学技术研究所,△现在新加坡同济医院

通讯作者:蔡连香, Tel 010-62875599-6109, E-mail: kebaokang@sohu.com

门诊,并排除全身性和其他器质性疾病,根据孙瑞元教授研制的 NDST 统计软件,将中药组与对照组以 2:1 随机分组,中药组 45 例,年龄 25~40 岁,平均(29.5±3.4)岁;月经初潮 11~17 岁,平均(14.0±2.6)岁;不孕年限 2~10 年,平均(3.5±1.8)年;其中原发性不孕 20 例,继发性不孕 25 例;对照组 23 例,年龄 25~40 岁,平均(30.2±3.7)岁;月经初潮 11~16 岁,平均(13.5±2.2)岁;不孕年限 2~8 年,平均(3.6±1.5)年;其中原发性不孕 13 例,继发性不孕 10 例。中医辨证分为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚、肾虚兼血瘀 4 型,中药组分别为 11、4、11、19 例,对照组分别为 7、3、7、6 例;西医分类分为多囊卵巢、继发闭经、月经稀发、无排卵月经 4 种,中药组分别为 4、2、22、17 例,对照组分别为 2、3、12、6 例。两组资料比较,差异无显著性。具有可比性(χ^2 和 t 检验,均 $P>0.05$)。

方 法

1 治疗方法 中药组服用女贞孕育汤,由菟丝子 15g 丹参 12g 女贞子 10g 枸杞子 12g 生黄芪 10g 山萸肉 12g 鸡血藤 15g 淮山药 15g 熟地 10g 当归 10g 等 14 味中药组成,水煎服,每天 1 剂,月经周期第 5 天开始服用,根据排卵监测结果,若有排卵服药至排卵后 10 天(一般连服 20~30 天),连服 3 个周期。对照组服用克罗米芬,月经周期第 5 天服用,每天 50mg,连用 5 天,若排卵效果不佳,第 3 个周期,改为每日 100mg。

2 观察项目及检测方法

2.1 月经改善情况 包括月经周期、月经不调表现和月经性质的变化。

2.2 妊娠率和流产率分析 以服药中和随访 1 年内的妊娠状况进行分析比较。

2.3 内分泌性激素的测定 月经周期的卵泡期、排卵前期、经前期,上午 8:00~10:00 时收集受试者血清样本, -30℃ 冰箱保存,应用 ELISA 法(酶联法)统一检测内分泌黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)和孕酮(P) 6 项激素的变化。

2.4 排卵的监测 应用 5 种排卵监测方法进行比较分析,基础体温(BBT)观察:每日进行,以双相体温为有排卵;宫颈黏液(CM)检测:于月经干净后进行,每周 1~2 次,以有典型结晶后出现椭圆体为有排卵;阴道脱落细胞角化指数(CI)检查:在 CM 检查同时,刮取阴道脱落细胞,刮片以苏木素-伊红染色后镜检,以角化细胞有周期变化且排卵期可达到 50%~60%、以

后下降,细胞呈堆聚卷折为有排卵; β 水平测定:以血清 β 水平 $>9.5\text{nmol/L}$ 为有排卵; β 超监测。

2.5 卵泡和子宫内膜的连续监测 应用彩色多普勒超声波,进行卵泡生长、排卵、子宫内膜厚度的连续监测,以标准排卵表示法换算,即排卵日为 LH 0 天,排卵前 X 天为 LH-X 天,排卵后 X 天为 LH+X 天。

2.6 血流动力学测定 于月经周期第 10 天开始进行子宫、卵巢血流动力学测定,每例均在月经周期的卵泡期、排卵前期、经前期各进行 3 次,测定组织血流的收缩期最大血流流速(V_a)、舒张期最小血流流速(V_i)、时间平均最高流速(T_a)、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)等 5 项参数。将血流信号定性分为 0、1、2、3、4 级,级别越高显示血供越好。

3 统计学方法 采用 χ^2 、 t 检验、 t 检验。

结 果

1 月经改善情况

1.1 月经周期 中药组服药后平均为(34.6±11.1)天,比服药前(43.9±6.6)天缩短 9.3 天;对照组服药后平均为(38.8±9.1)天,比服药前(47.4±7.5)天缩短 8.6 天,两组服药前后比较,差异均有显著性($t_1=2.06, t_2=2.20, P<0.05$)。

1.2 月经不调表现 月经先期、后期、先后不定期和闭经者,中药组服药前占 88.9%(40/45),服药后占 20.0%(9/45);对照组服药前占 87.0%(20/23),服药后占 34.8%(8/23)。两组服药前后比较,差异均有显著性($\chi_1^2=43.05, \chi_2^2=13.14, P<0.01$)。

1.3 月经性质的变化 月经量少色淡、量少色红、量少色黯行而不畅、量少色深黯有血块、量或多或少色紫有血块等 5 种表现,中药组服药前为 91.1%(41/45),服药后为 17.8%(8/45);对照组服药前为 91.3%(21/23),服药后为 34.8%(8/23)。两组服药前后比较,差异均有显著性($\chi_1^2=48.79, \chi_2^2=15.77, P<0.01$)。

2 两组妊娠率和流产率比较

中药组 45 例患者中妊娠 25 例(原发性不孕 9 例,继发性不孕 16 例),妊娠率为 55.6%;对照组 23 例患者中妊娠 12 例(原、继发性不孕各 6 例),妊娠率为 52.2%。两组间比较,差异无显著性($\chi_1^2=0.0001, \chi_2^2=0.95, \chi_3^2=0.06$, 均 $P>0.05$)。

中药组 25 例妊娠者中 2 例流产,流产率为 8.0%;对照组 12 例妊娠者中流产 2 例,流产率为 16.7%,两组比较,差异无显著性($\chi^2=0.03, P>0.05$)。

表 1 两组各期服药前后内分泌性激素水平测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E ₂ (pmol/L)	P (nmol/L)	PRL (μIU/ml)	T (nmol/L)
中药	45	卵泡期 服药前	5.9±3.3	9.5±5.7	101.7±67.5	0.2±0.6	345.9±199.6	0.2±0.4
		服药后	6.3±3.8	12.4±5.2	139.5±123.7	0.5±1.1	348.9±120.3	0.5±0.6
	排卵前	服药前	9.8±2.2	15.1±11.2	305.2±272.5	1.2±1.8	495.6±208.1	0.3±0.5
		服药后	10.1±9.9	14.8±10.5	346.7±315.2	1.4±1.8	414.9±134.4	0.6±0.8
	经前期	服药前	3.7±2.6	6.8±7.1	247.6±149.4	4.1±1.5	471.8±150.3	0.2±0.3
		服药后	4.7±2.4	8.8±6.6	238.7±169.4	27.0±15.6**	456.8±176.9	0.3±0.4
对照	23	卵泡期 服药前	5.7±6.0	7.3±9.0	257.3±185.8	0.8±1.6	332.0±164.4	0.2±0.3
		服药后	5.3±6.0	8.2±5.3	921.8±690.3*	1.1±1.5	229.1±117.9	0.4±0.6
	排卵前	服药前	6.7±1.7	8.1±4.5	264.5±143.3	0.1±0.1	290.5±121.4	0.6±0.6
		服药后	9.6±4.8	13.5±5.1	684.3±580.4	1.5±2.1	279.3±169.5	0.6±0.4
	经前期	服药前	4.3±2.3	8.6±4.4	222.1±215.1	1.8±2.6	361.2±165.1	0.3±0.3
		服药后	4.3±3.1	7.5±7.7	228.2±227.6	72.6±26.4**	349.4±139.0	0.4±0.5

注:与本组同期服药前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

3 两组各期服药前后内分泌性激素水平测定结果比较 见表 1。6 项性激素中,两组经前期 P 服药后比服药前明显升高($t_1 = 6.56, t_2 = 5.77$, 均 $P < 0.01$) 对照组卵泡期 E₂ 服药后比服药前亦明显升高($t = 2.78, P < 0.05$),其他各期服药前后测定的各项指标比较,差异均无显著性(均 $P > 0.05$)。

4 5 种监测排卵方法同步同时测定结果比较 见表 2。中药组和对照组在服药前均显示 100% 无规律性排卵,服药后两组间各种方法的比较差异均无显著性($\chi^2 = 0.01, 0.05, 0.13, 0.93, 0.36$ 均 $P > 0.05$)。以 B 超为标准,各种评价方法的误差均在 10% 左右。

表 2 5 种监测排卵方法同步同时测定结果比较

组别	例数	排卵率(%)					
		B 超	BBT	CM	P	CI	
中药	45	服药前	0	0	0	0	0
		服药后	65.4	73.7	70.0	72.2	56.7
对照	23	服药前	0	0	0	0	0
		服药后	69.2	76.5	75.0	76.9	62.5

5 卵泡和子宫内膜生长发育情况比较 服药前和服药后 1、2、3 个周期的 LH-2 天平均卵泡大小,中药组分别为 8.5mm²(8.5mm×8.5mm)和 12.5mm²、15.7mm²、16.6mm²,在对照组分别为 9.2mm² 和 12.3mm²、14.4mm²、16.1mm²,两组服药后均比服药前显著增长($t_1 = 2.62, 3.31, 4.25, t_2 = 2.51, 2.86,$

3.38, $P < 0.05, P < 0.01$),表明中西药均具有促进卵泡生长发育的作用。子宫内膜的厚度服药后比服药前中药组显著生长($t = 3.66, 3.51, 4.62, 3.89, P < 0.01$),而对照组无明显变化($t = 0.91, 0.82, 1.60, 0.28, P > 0.05$),表明中药具有明显促进子宫内膜生长发育的作用。见表 3。

表 3 两组服药前后子宫内膜的生长发育情况比较 (mm)

组别	例数	LH-2	LH-1	LH 0	LH+1	
中药	45	服药前	6.2	7.1	7.7	8.1
		服药后	8.6*	9.3*	10.2*	10.9*
对照	23	服药前	6.3	6.9	7.8	8.3
		服药后	6.8	7.2	8.4	8.4

注:与本组服药前比较,* $P < 0.01$

6 中药组卵巢和子宫血流动力学参数差值比较 见表 4。

6.1 卵巢血流参数 Va 显示排卵侧卵泡期下降、排卵前上升,与非排卵侧排卵前下降有明显变化,表明排卵侧卵巢血流量明显增加;Vi 显示排卵侧排卵前后呈渐进性增加,表明血流量增加,血流充盈,而非排卵侧排卵前血流量减少;Ta 显示排卵侧比非排卵侧增加;RI 显示排卵侧卵泡期和排卵前服药后明显降低,表明血流阻力下降,血管扩张充盈,而非排卵侧反

表 4 治疗组 45 例患者服药前后卵巢、子宫血流参数差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

		卵巢					子宫				
		Va	Vi	Ta	RI	PI	Va	Vi	Ta	RI	PI
排卵侧	卵泡期	5±7*	-1±3	-0.5±4	13±15*	63±95*	4±15	0.2±2	-6±25	3±8	-10±13
	排卵前	-3±9	-1±4	-3±4*	11±12*	41±124	-6±23	-3±4*	-4±8	2±6	21±74
	经前期	1±12	-1±6	0.7±8	6±9*	13±36	-9±19	-1±3	-4±5*	-1±6	-10±99
非排卵侧	卵泡期	5±9	-1±2	0.4±4	19±14**	96±1*	-5±14	-0.4±1	-1±4	-1±4	1±81
	排卵前	9±14	3±1*	5±2**	-5±16	2±10	-0.3±15	-4±19	-1±6	3±9	7±67
	经前期	-3±5	-1±3	9±2**	6±14	27±64	-20±32*	-7±18	-3±6	0.3±5	7±65

注:文内数据为服药前与服药后的差值结果,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

而上升显示血流量不足,PI 分析显示排卵侧均呈渐进性降低,表明服药后血流顺畅血流量增加。血流信号分级显示服药后排卵侧在卵泡期、排卵前、经前期均增高,3 级以上分别比服药前增加 9.0%、33.3%、16.7% ;排卵侧明显好于非排卵侧。

6.2 子宫血流参数 Va 在排卵侧卵泡期降低,排卵前、经前期在双侧均增加;Vi 排卵前、经前期在双侧均增加,Ta 在排卵侧经前期明显增加,表明子宫血流灌注量增加,而 RI、PI 无变化。

讨 论

不孕症病因中,内分泌紊乱引起的不孕常表现为卵巢动脉血供障碍,临床表现为无排卵、闭经、卵泡生长缓慢呈持续增生或小卵泡黄素化^[3],而子宫动脉供血不足直接影响内膜的生长和发育,内膜薄、内膜发育与月经周期不同步、内膜生长缓慢等均直接影响着床的建立。本观察结果显示服用女贞孕育汤后子宫、卵巢的血供明显改善,血流量增加、血流灌注量增加、血流充盈、血流阻力下降血流顺畅,并表现出排卵侧卵巢好于非排卵侧的特点。生殖系统组织血液循环丰富,改善组织血液供应状态是妊娠的重要条件。

女贞孕育汤以菟丝子、丹参为君药,补肾填精,养血活血,补通结合,相得益彰,使肾精足、肾气旺、冲任通盛而无瘀滞,胞宫充盈经脉调顺而易受孕。以女贞子、枸杞子、当归、鸡血藤为臣药,达到辅助君药增强补益肝肾、添精益髓、养血活血之功效,提高机体功能,使微循环改善,血足气旺,冲任调和。方中诸味中药共奏补肾填精、养血活血、调经助孕之功能。传统中医理论中血管涵于“脉”中。“脉”是血流运行的通道,包含血

脉、经脉、脉象等多种含义^[4],说明脉的生成始于先天之本、肾中之精气,并受后天之本脾胃化生水谷精微的濡养,如肾虚、血亏、经脉充盈不良均可影响脉的生理效应。在本研究中,发现肾虚型无排卵性不孕患者子宫、卵巢组织中血供不良,血流动力学参数呈亚临床性改变,服用女贞孕育汤后均比服药前明显改善,血流供应增强。说明补肾填精、养血活血中药通过改善子宫、卵巢组织的血流动力学表现是达到助孕作用的方法之一。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部制定. 中药新药临床研究指导原则. 1993:126. Ministry of Health, P. R. China. Guideline of new traditional Chinese medicine in clinical research. 1993:126.
- 2 中华人民共和国卫生部药政司. 子宫内位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊断标准. 中国中西医结合杂志 1991 ;11(6):376. Department of Drug and Policy of Ministry of Health, P. R. China. ICWM diagnostic criteria on syndrome of endometriosis, hypertension of pregnancy and female infertility. Chin J Integr Tradit West Med 1991 ;11(6):376.
- 3 罗丽兰. 不孕与不育. 北京:人民卫生出版社,1998:247. Luo LL. Infertility and sterility. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998:247.
- 4 印会河. 中医基础理论. 上海:上海科学技术出版社,1985:63. Yin HH. Basic theory of traditional Chinese medicine. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishing House, 1985:63.

(收稿 2003-08-06 修回 2004-02-06)

全国中西医结合治疗心血管病及血瘀证高级论坛及研修班征文通知

“全国中西医结合治疗心血管病及血瘀证高级论坛及研修班”经中国中西医结合学会批准,计划 2004 年 8 月下旬在新疆乌鲁木齐市召开。届时将请我国著名的中西医结合专家陈可冀院士及戴瑞鸿、廖家桢、徐诚斌、范维琥、李清朗、杨跃进、火树华、洪秀芳、史载祥、张敏洲、廖福龙、王硕仁等教授,就下列题目作专题讲座(1)后再灌注时代心脑血管病的中西医结合治疗(2)心肌梗死的再灌注治疗(3)血管新生(4)有关心血管病血瘀证的基因组学、蛋白质组学及活血化瘀药理学研究进展(5)高血压病、高脂血症及动脉粥样硬化问题。

为配合此次研修和促进全国中西医结合治疗上述心血管病热点问题研究进展的交流,中国中西医结合学会活血化瘀证专业委员会和心血管疾病专业委员会特联合向全国征集会议论文。来稿请寄:北京市东城区南小街海运仓 5 号,北京中医药大学东直门医院王硕仁、赵明镜收,邮政编码 100700,截稿日期 2004 年 6 月 30 日。