

无排卵性不孕症肝阴虚证特征初探

曾晓聆¹ 王兴娟^{1,2} 靳 岭¹ 于明君²

摘要 **目的** 探讨无排卵性不孕症肝阴虚证证型规律,并分析肝阴虚证与部分性激素、代谢指标之间的关系,为本病的临床治疗提供依据。**方法** 103 例均为无排卵性不孕症患者,其中肝阴虚证组 48 例、非肝阴虚证组 55 例;同时选取健康育龄期经产妇 20 名为对照组。测量体重指数(BMI)、腰臀比(WHR);检测血清黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雄激素(T)、泌乳素(PRL)、雌二醇(E₂)、性激素结合球蛋白(SHBG)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、瘦素(Leptin),比较各项指标的组间差异。**结果** 肝阴虚证组及非肝阴虚证组 BMI、FINS、HOMA-IRI、Leptin、TC、TG、LDL-C、T、PRL、LH 水平均显著高于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$),SHBG 水平显著低于对照组($P < 0.01$)。肝阴虚证组除了 PRL 高于非肝阴虚证组($P < 0.01$),其余 2 组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 无排卵性不孕症以肝阴虚为突出表现,部分激素失调和机体代谢紊乱可能是无排卵性不孕症的共同病理因素,而肝阴虚证以 PRL 升高为主。

关键词 无排卵性不孕症;肝阴虚证;性激素;糖脂代谢

Features of Anovulatory Infertility Patients of Gan-yin Deficiency Syndrome: a Primary Exploration

ZENG Xiao-ling¹, WANG Xing-juan^{1,2}, JIN Ling¹, and YU Ming-jun² 1 Department of Integrative Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai (200040), China; 2 Department of Integrative Medicine, East Museum of Shanghai Taikuntang, Shanghai (200032), China

ABSTRACT **Objective** To explore the laws of anovulatory infertility patients of Gan-yin deficiency syndrome (GYDS), and to analyze the correlation between GYDS and partial sex hormones and metabolic parameters. **Methods** Recruited were 103 anovulatory infertility patients, including 48 of GYDS and 55 of non-GYDS. At the same time, 20 healthy pluripara at the child-bearing period were recruited as the control group. The body mass index (BMI) and waist to hip ratio (WHR) were measured. Serum levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T), prolactin (PRL), estradiol (E₂), sex hormone binding globulin (SHBG), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), and leptin were detected. The inter-group difference of the above indices was compared between the two groups. **Results** Levels of BMI, FINS, HOMA-IRI, leptin, TC, TG, LDL-C, T, PRL, and LH were higher in the GYDS group and the non-GYDS group than in the control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$), while SHBG was lower in the GYDS group and the non-GYDS group than in the control group ($P < 0.01$). Only the PRL level was higher in the GYDS group than in the non-GYDS group ($P < 0.01$). **Conclusions** Gan-yin deficiency is a predominant manifestation in anovulatory infertility patients. Partial disorder of some sex hormones and metabolic derangement might be common pathological factors for anovulatory infertility, while increased PRL levels was dominant in GYDS.

KEYWORDS anovulatory infertility; Gan-yin deficiency syndrome; sex hormone; glycolipid metabolism

无排卵是常见的内分泌失调性疾病,在不孕症中发病率达 25% ~ 30%^[1]。中医辨证论治是无排卵性

不孕症患者体质及排卵功能改善的重要治疗方法之一。本研究通过病证结合,探讨无排卵性不孕症的肝阴虚证型与内分泌代谢指标之间的关系,现报告如下。

作者单位:1. 复旦大学附属华山医院中西医结合科(上海 200040);

2. 上海坤泰堂东馆中西医结合门诊部(上海 200032)

通讯作者:王兴娟, Tel: 021-52888225, E-mail: snakewang2203

@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.08.0936

资料与方法

1 诊断标准 参照《妇产科学》^[2]拟定。即婚后同居,有正常性生活,男方生殖功能正常,未避孕

至少 1 年未孕者定为不孕症。同时符合《中药新药临床研究指导原则》^[3]中无排卵的诊断标准。即:(1)基础体温连续 3 个月以上测量为单相;(2)系列 B 超监测无排卵征象;(3)血清睾酮(T)、泌乳素(PRL)升高;或血清孕酮(P)低于黄体期水平。以上标准至少具备 2 项可诊断为无排卵。

2 肝阴虚证诊断标准 参照《中医妇科学》^[4]、《中药新药临床研究指导原则》^[3]拟定。主证:胸胁胀满(胸部及两肋部)、抑郁或烦躁易怒;次证:喜叹息、目干涩、肢体麻木或拘急疼痛、咽喉梗塞感。由经过统一培训的课题组医师进行问卷记录,具有 2 项主证或 1 项主证加 2 项次证者,并结合舌脉即可诊断^[2,4]。

3 纳入标准 (1)符合不孕症诊断;(2)符合无排卵西医诊断标准;(3)符合中医辨证诊断;(4)年龄 20~40 岁的女性;(5)获得患者知情同意;(6)曾接受过治疗者需经 3 个月洗脱期,方能列入观察对象。

4 排除标准 经盆腔 B 超、宫腔镜检查或输卵管碘油造影等证实有性腺及性器官的占位性病变、先天畸形或输卵管阻塞;甲状腺、肾上腺皮质功能异常;经染色体核型检查异常;合并有心血管、肝、肾、造血系统等原发性疾病;精神病患者。

5 一般资料 103 例均为 2009 年 9 月—2011 年 9 月就诊于复旦大学附属华山医院中西医结合妇科门诊的无排卵性不孕症患者。按中医辨证分为肝阴虚证组(48 例)、非肝阴虚证组(55 例)。其中肝阴虚证组平均年龄(29.62±3.16)岁,平均病程(2.20±1.55)年;非肝阴虚证组平均年龄为(28.87±3.07)岁,平均病程(2.35±1.79)年。同时选取 20 名健康育龄期已产妇为对照组,平均年龄为(31.00±2.91)岁。

6 观察项目及检测方法

6.1 一般测量 测量身高、体重、腰围、臀围,计算体重指数(BMI)=体重/身高²,腰臀比(WHR)=腰围/臀围。初诊时由课题组医师问卷记录。

6.2 内分泌代谢指标 月经第 3~5 天内,闭经者基础体温持续低相,B 超示无优势卵泡的情况下,于上午 7:30~8:00 内空腹采集肘静脉血检测血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、孕酮(P)、雌二醇(E₂)、雄激素(T)、泌乳素(PRL)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、瘦素(Leptin)。其中 FSH、LH、E₂、T、PRL 试剂盒由罗氏公司提供,采用化学发光法测定;FBG、FINS、TG、TC 试剂盒由上海景源公司提供,采

用酶法测定;HDL 试剂盒由日本积水公司提供,采用酶法测定;LDL 试剂盒由日本积水公司提供,采用清除法测定;Leptin 试剂盒由德国 DRG 公司提供,采用酶法测定;SHBG 试剂盒由德国 DSL 公司提供,采用酶法测定。胰岛素抵抗采用 HOMA 稳态评估法(HOMA-IRI=FBG×FINS/22.5)。

7 统计学方法 采用 SPSS 16 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验或 χ^2 检验,多组间比较采用单因素方差分析(方差不齐时采用非参数符号秩和检验)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 有/无肝阴虚证无排卵性不孕症患者中医症状分布情况(表 1) 肝阴虚证患者抑郁烦躁、胸胁胀满等症状出现频率明显高于非肝阴虚证患者(*P*<0.01);非肝阴虚证患者健忘、睡时流涎、食后腹胀、易腹泻等症状出现频率明显高于非肝阴虚证患者(*P*<0.01,*P*<0.05)。

表 1 有/无肝阴虚证无排卵性不孕症患者中医症状分布情况 [例(%)]

症状	肝阴虚证(48 例)	非肝阴虚证(55 例)
抑郁烦躁	40(83.3)**	15(27.3)
胸胁胀满	32(66.7)**	22(40.0)
腰膝酸软	24(50.0)	29(52.7)
喜叹息	27(56.3)	25(45.5)
健忘	18(37.5)*	33(60.0)
咽部梗塞感	24(50.0)	23(41.8)
目干	24(50.0)	21(38.2)
睡时流涎	14(29.2)**	30(54.5)
食后腹胀	14(29.2)*	28(50.9)
易腹泻	13(27.1)*	26(47.2)
神疲懒言	15(31.3)	24(43.6)
头晕耳鸣	19(39.6)	19(34.5)
体倦乏力	15(31.3)	22(40.0)
肠鸣矢气	18(37.5)	18(32.7)
动则气促	16(33.3)	18(32.7)
肢体麻木拘急	19(39.6)	14(25.5)
潮热盗汗	11(22.9)	14(25.5)
发槁齿摇	9(18.8)	14(25.5)
夜尿频多	6(12.5)	9(16.4)
食少纳呆	3(6.3)	6(10.9)

注:与非肝阴虚证组比较,**P*<0.05,***P*<0.01

2 3 组 BMI 及 WHR 比较(表 2) 肝阴虚证组及非肝阴虚证组 BMI 明显高于对照组(*P*<0.01,*P*<0.05);WHR 在非肝阴虚证组有增高趋势,但差异无统计学意义(*P*>0.05);肝阴虚证组及非肝阴虚证组比较,差异亦无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 3 组 BMI 及 WHR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI	WHR
肝阴虚证	48	23.05 ± 4.88 *	0.81 ± 0.06
非肝阴虚证	54	23.38 ± 4.38 **	0.83 ± 0.07
对照	20	21.07 ± 1.58	0.81 ± 0.04

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 3 组糖代谢指标测定结果比较(表 3) 肝阴虚证组及非肝阴虚证组 FBG、FINS、HOMA-IRI 水平均较对照组增高($P < 0.05$, $P < 0.01$),但 FBG 差异无统计学意义($P > 0.05$)。肝阴虚证组及非肝阴虚证组间比较,各指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 3 组糖代谢指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	HOMA-IRI
肝阴虚证	48	5.81 ± 0.58	10.39 ± 7.99 *	2.44 ± 2.02 *
非肝阴虚证	55	5.01 ± 0.50	12.65 ± 7.98 **	2.89 ± 2.04 **
对照	20	4.94 ± 0.23	7.37 ± 2.80	1.63 ± 0.65

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 3 组脂代谢指标测定结果比较(表 4) 肝阴虚证组及非肝阴虚证组 Leptin、TC、TG、LDL-C 水平均明显高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),而 HDL-C 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);肝阴虚证组及非肝阴虚证组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 3 组性激素及 SHBG 测定结果比较(表 5) 肝阴虚证组及非肝阴虚证组 T、PRL、LH 均显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),SHBG 显著低于对照组($P < 0.01$)。与非肝阴虚证组比较,肝阴虚证组 PRL 显著高于非肝阴虚证组($P < 0.01$);其余各指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

中医学认为,主闭藏者肾也,主疏泄者肝也。肝以藏血,主疏泄见长。除了协调气血运行、促进消化、调

节精神情志的功能外,对于女性尤为重要是其调理冲任二脉。

足厥阴肝经沿阴器,抵小腹,胞宫,位于小腹;冲任督脉皆起于胞中,带脉下系胞宫,故肝通过四脉与胞宫密切联系,参与生殖内分泌的调节。冲为血海,冲脉与肝经相络,肝血之余纳入冲脉,冲脉旺盛,血海按时满溢,月经能如期来潮;任主胞胎,任脉与肝经并行联络,脉气互相影响,任脉为阴脉之海,总司人体精血、精液,为妇女妊养之本。冲、任二脉功能发挥,主要依赖肝脏的调节,同时肝的疏泄与肾的封藏相互协调作用,构成有规律的月经周期,怀孕生子^[4]。

肝脏喜条达恶抑郁,女子易受情绪波动干预,久则暗耗精血,肝精受损,使肝阴虚则气不达,导致肝失疏泄或肝血不藏,影响肝-冲任督-胞宫网络系统功能的正常发挥,产生月经功能紊乱,甚至闭经、不孕等症状,伴见抑郁烦躁,胸胁胀满、喜叹息、目干、肢体麻木拘急等肝阴虚证候。

本课题研究的 103 例无排卵性不孕症患者中,肝阴虚证 48 例(46.60%),非肝阴虚证 55 例(53.40%),提示因肝阴虚所致的无排卵性不孕症患者中占有一定的比重。从其常见证候分布状态来看,肝阴虚证不孕患者临床主要表现为情绪抑郁或烦躁易怒、胸胁胀满、腰膝酸软、喜叹息、健忘、咽部梗塞感、目干等。显示肝血不足、肝气不达在无排卵性不孕患者中广泛存在。

近年来有关从肝论治无排卵不孕症也有报道,黄兆政运用疏肝养血法治疗无排卵性不孕症 68 例患者,结果 1.5 年内妊娠率为 36.8%,排卵率高达 63.2%^[5],认为肝体失养会影响卵巢的排卵功能。

正常的排卵有赖于完整的下丘脑-垂体-卵巢轴的调节功能,并受精神因素及其他内分泌腺功能活动的影响。上述任何环节失调,均可导致排卵障碍。笔者研究观察到肝阴虚证组及非肝阴虚证组 T、PRL、LH

表 4 3 组脂代谢指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Leptin (ng/mL)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
肝阴虚证	48	13.82 ± 11.34 **	4.67 ± 0.79 *	1.23 ± 0.71 *	2.65 ± 0.60 **	1.46 ± 0.31
非肝阴虚证	55	14.04 ± 11.85 **	4.72 ± 0.91 **	1.45 ± 0.80 *	2.70 ± 0.89 **	1.42 ± 0.38
对照	20	5.58 ± 3.04	4.12 ± 0.67	0.91 ± 0.34	2.21 ± 0.46	1.44 ± 0.32

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 5 3 组性激素及 SHBG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T (nmol/L)	PRL (ng/mL)	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	E ₂ (pmol/L)	SHBG (nmol/L)
肝阴虚证	48	1.65 ± 0.67 **	24.89 ± 13.01 **	10.09 ± 6.92 **	6.60 ± 1.79	209.16 ± 140.78	88.12 ± 62.67 **
非肝阴虚证	55	1.87 ± 0.86 **	16.17 ± 7.22 **△	9.96 ± 6.33 *	8.39 ± 1.90	210.93 ± 179.58	103.01 ± 76.69 **
对照	20	0.77 ± 0.36	11.55 ± 4.74	5.30 ± 1.96	6.86 ± 1.37	177.03 ± 83.85	195.68 ± 38.77

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与肝阴虚证组比较, △ $P < 0.01$

等激素水平均明显高于对照组,而肝阴虚证组与非肝阴虚证组间上述指标未见明显差异,证实了性腺轴异常对排卵功能的影响。

研究还发现,肝阴虚证组及非肝阴虚证组的 BMI、Leptin、TC、TG、LDL-C、FINS、HOMA-IRI 水平均明显高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),SHBG 显著低于对照组($P < 0.01$),而肝阴虚证组与非肝阴虚证组间上述指标未见明显差异。提示机体代谢异常可能对无排卵性不孕症产生影响。近年来不少研究证实,FINS、Leptin、SHBG 等参与女性生殖内分泌的调节,机体能量代谢紊乱直接或间接地干预生殖内分泌功能正常发挥。有报道高胰岛素血症多囊卵巢综合征(PCOS)患者受孕率明显降低^[6]。二甲双胍与克罗米芬联合应用能明显提高排卵率和受孕率^[7]。有学者发现肥胖不孕患者普遍存在着胰岛素抵抗、瘦素抵抗以及 SHBG 水平降低的现象,认为这些病理因素共同作用,影响女性排卵功能,导致不孕^[8]。本研究也证实了机体代谢紊乱与无排卵性不孕症的内在联系。

既往有研究发现不孕症患者黄体期肝郁分级与 PRL 异常程度呈正相关^[9]。本课题也观察到,在无排卵性不孕症的主要病理因素中,PRL 异常肝阴虚证组与非肝阴虚证组的组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。提示肝阴虚证无排卵性不孕症患者与 PRL 升高有内在关系,这可能与肝的疏泄与藏血功能失常有关。有研究证实,当人类精神紧张时,机体发生应激反应,肾上腺素与去甲肾上腺素释放增加,儿茶酚胺的浓度增加,下丘脑和垂体合成的内啡肽增加,PRL 的释放也增加,所有这些激素的变化都影响月经周期的调节,抑制促性腺激素释放激素的反应,干扰卵巢甾体激素的合成,其结果导致排卵障碍而造成不孕^[10]。

总之,无排卵性不孕患者以肝阴虚证为突出表现,

在治疗过程中对于肝的调养不可忽略。部分性激素与糖脂代谢异常可能是无排卵性不孕症的共同病理因素,而肝阴虚证患者以 PRL 升高为主。

参 考 文 献

- [1] 罗丽兰.不孕与不育[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2009:259.
- [2] 乐杰.妇产科学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2007:381-383.
- [3] 中华人民共和国卫生部制定.中药新药临床研究指导原则[S].北京:人民卫生出版社,1993:176-241,276-278.
- [4] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:17,324-331.
- [5] 黄兆政.疏肝养血法治疗无排卵性不孕68例[J].河南中医杂志,2003,19(3):43-44.
- [6] Cano F, Garcia-Velasco JA, Millet A, et al. Oocyte quality in polycystic ovaries revisited: identification of a particular subgroup of women[J]. J Assist Reprod Genet, 1997, 14(5):254-261.
- [7] Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone[J]. Fertil Steril, 2001, 75(2):310-315.
- [8] Zain MM, Norman RJ. Impact of obesity on female fertility and fertility treatment[J]. Women Health, 2008, 4(2):183-194.
- [9] 林雪娟,李灿东,高碧珍,等.不孕症肝郁病理与性腺轴功能变化的相关性研究[J].辽宁中医杂志,2005,19(3):874-876.
- [10] 李美芝主编.妇科内分泌学[M].北京:人民军医出版社,2001:281-282.

(收稿:2013-03-03 修回:2013-11-28)