

· 临床论著 ·

葛根黑苏汤改善克罗米芬促排卵后子宫内膜容受性低下的疗效观察

胡欣欣 孙 云 卢容萍 马大正

摘要 目的 探讨葛根黑苏汤改善克罗米芬促排卵后子宫内膜容受性低下的临床疗效及其可能机制。**方法** 将 90 例排卵障碍性不孕症患者,应用随机数字表法分为阴性对照组、阿司匹林治疗组(简称阿司匹林组)、联合治疗组,每组 30 例。各组均采用克罗米芬+人绒毛膜促性腺激素促排卵治疗;阿司匹林组于月经第 5 天开始加服阿司匹林肠溶片 100 mg/d;联合治疗组月经第 3 天开始加服葛根黑苏汤(药物组成:葛根、紫苏梗、菟丝子、巴戟天、当归、黑豆等),每日 1 剂,早、晚口服,月经第 5 天开始加服阿司匹林肠溶片;各组均连续用药至排卵后第 14 天。比较各组排卵日子宫内膜厚度、回声类型、子宫动脉阻力指数、宫颈黏液评分及周期排卵率、临床妊娠率。**结果** (1)联合治疗组的周期排卵率 82.54% (52/63) 和妊娠率 36.51% (23/63) 高于阴性对照组 65.67% (44/67)、20.90% (14/67) 及阿司匹林组 66.67% (48/72)、20.83% (15/72),差异均有统计学意义($P < 0.05$);(2)阿司匹林组及联合治疗组的排卵日子宫内膜厚度高于阴性对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);联合治疗组子宫内膜厚度高于阿司匹林组($P < 0.01$);(3)联合治疗组排卵日 A+B 型子宫内膜率高于阴性对照组($P < 0.05$);(4)联合治疗组的宫颈黏液评分高于阴性对照组及阿司匹林组($P < 0.05$);(5)联合治疗组、阿司匹林组的子宫动脉阻力指数低于阴性对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$);联合治疗组子宫动脉阻力低于阿司匹林组($P < 0.05$)。**结论** 以温肾暖宫、养血活血为主要功效的葛根黑苏汤能辅助改善子宫内膜厚度、类型及血流阻力,提高宫颈黏液评分,改善子宫内膜容受性,提高周期排卵率及临床妊娠率。

关键词 葛根黑苏汤;子宫内膜容受性;克罗米芬;不孕症

Clinical Efficacy of Gegen Heisu Decoction in Improving Poor Endometrial Receptivity after Ovulation Induction by Clomiphene Citrate HU Xin-xin, SUN Yun, LU Rong-ping, and MA Da-zheng
Department of TCM Gynecology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang (325000)

ABSTRACT Objective To study clinical effects and possible mechanism of Gegen Heisu Decoction (GHD) in improving poor endometrial receptivity after ovulation induction by clomiphene citrate. **Methods** Ninety infertility patients with ovulation failure were assigned to the negative control group, the aspirin treatment group, the combined treatment group according to random digit table, 30 in each group. All patients received clomiphene citrate (CC) plus human chorionic gonadotropin (HCG) for inducing ovulation. Those in the aspirin treatment group took aspirin (100 mg/d) from the 5th day of menstruation in addition. Those in the combined treatment group took GHD (consisting of *Pueraria Lobata*, *Caulis Perillae*, dodders, *Morinda Officinalis*, *Angelica sinensis*, black beans, etc.; one dose per day; once in the morning and once in the evening) from the 3rd day of menstruation in addition until the 14th day after ovulation and aspirin (100 mg/d) from the 5th day of menstruation. All medication lasted to the 14th day of menstruation. The endometrial thickness on the day of ovulation, the type of endometrial echo, resistance index of uterine artery, score of cervical mucus, the rate of ovulation cycle and the rate of clinical pregnancy were compared among the 3 groups. **Results** (1) The rate of ovulation cycle was 82.54% (52/63) and the clinical pregnancy was 36.51% (23/63) in the combined treatment group, higher than those of the negative control group

基金项目:浙江省中医药科学研究基金项目(No. 2016ZA182);浙江省温州市科技计划项目(No. Y20130194)

作者单位:浙江省温州市中医院中医妇科(浙江 325000)

通讯作者:马大正, Tel: 0577-88052700, E-mail: mdz1949@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170828.243

[65.67% (44/67) and 20.90% (14/67)] and the aspirin treatment group [66.67% (48/72) and 20.83% (15/72)] ($P < 0.05$). (2) The endometrial thickness in the aspirin treatment group and the combined treatment group were thicker, as compared with the negative control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The endometrial thickness were thicker in the combined treatment group than in the aspirin treatment group ($P < 0.01$). (3) Type A + B endometrial echo was higher in the combined treatment group than in the negative control group ($P < 0.05$). (4) The score of cervical mucus on the day of ovulation was higher in the combined treatment group than in the negative control group and the aspirin treatment group ($P < 0.05$). (5) The resistance index (RI) of uterine artery were lower in the combined treatment treatment group and the aspirin treatment group than in the negative control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The RI of uterine artery were lower in the combined treatment group than in the aspirin treatment group ($P < 0.05$). Conclusion GHD, with the action of warming Shen and uterus, nourishing blood and promoting blood circulation, could assistantly improve endometrial thickness, types of endometrium, and resistance of blood flow, elevate scores of cervical mucus, improve endometrial receptivity, elevate the rate of ovulation cycle and clinical pregnancy.

KEYWORDS Gegen Heisu Decoction; endometrial receptivity; clomiphene citrate; infertility

不孕症是世界性的医学和社会问题,约 10% 女性患有不孕症,其中排卵障碍性不孕占 40%^[1]。克罗米芬 (clomiphene citrate, CC) 促排卵率达 70% ~ 80%,妊娠率仅有 20% ~ 30% 左右^[2],“高排卵率低妊娠率”现象与子宫内膜容受性低下密切相关。马大正主任医师治疗不孕症,临证中将温肾暖宫、养血活血作为改善胞宫功能的重要方向,创制葛根黑苏汤来改善子宫内膜容受性。本课题应用葛根黑苏汤干预,观察 CC 促排卵后子宫内膜厚度、类型、子宫动脉血流阻力的变化,并结合宫颈黏液评分来探讨其改善子宫内膜容受性低下的可能机制。

资料与方法

1 诊断标准 参照《妇产科学》^[3]中关于女性不孕症的诊断标准。

2 纳入标准 (1)符合女性不孕症诊断标准:有正常性生活、未避孕 1 年未孕,同时具备以下 4 项标准中 2 项者,即可诊断为排卵障碍性不孕症。具体包括:①连续监测基础体温呈单相 3 个月以上;②宫颈黏液动态监测无典型排卵期表现,无椭圆体出现;③ B 超监测无排卵征象;④月经前 1 周血孕酮水平低于黄体期水平。(2)年龄 20 ~ 35 岁;不孕年限 1 ~ 5 年。(3)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)染色体异常或生殖系统先天发育不良或畸形;(2)输卵管异常;(3)男方因素引起的不孕症;(4)对研究药物过敏;(5)合并有心、脑血管,肝、肾和造血系统等严重原发性疾病以及精神病。

4 一般资料 90 例为 2014 年 1 月—2015 年 12 月本院妇科就诊的排卵障碍性不孕患者,均符合纳入标准,应用随机数字表法分为阴性对照组、阿司匹林

治疗组(简称阿司匹林组)、联合治疗组各 30 例。阴性对照组年龄 21 ~ 34 岁,平均(27.31 ± 2.99)岁,平均不孕年限(1.89 ± 0.99)年;阿司匹林组年龄 22 ~ 34 岁,平均(27.73 ± 2.34)岁,平均不孕年限(1.78 ± 0.77)年;联合治疗组年龄 22 ~ 35 岁,平均(27.59 ± 2.38)岁,平均不孕年限(1.68 ± 0.80)年。各组一般资料(年龄、不孕年限)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获浙江省温州市中医院伦理委员会讨论批准。

5 治疗方法 阴性对照组(CC 促排卵治疗):月经周期第 5 天开始口服 CC(50 mg/片,高特制药有限公司,生产批号:H0207,),100 mg/次,每天 1 次,共服 5 天。第 10 天常规 B 超监测,以后 B 超监测至卵泡成熟(卵泡直径 ≥ 18 ~ 20 mm),肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG, 2 000 IU/支,丽珠制药厂,生产批号:160310) 10 000 IU,常规排卵后第 2 天口服地屈孕酮片(10 mg/片,雅培制药有限公司,生产批号:350950),10 mg/次,每天 2 次。

阿司匹林组(CC 促排卵 + 阿司匹林治疗):促排卵及黄体支持治疗同阴性对照组,并在月经周期第 5 天开始口服阿司匹林肠溶片(100 mg/片,拜耳医药保健有限公司,生产批号:8J27926),100 mg,每天 1 次。

联合治疗组(CC 促排卵 + 阿司匹林 + 葛根黑苏汤治疗):促排卵及黄体支持治疗同阴性对照组,阿司匹林治疗同阿司匹林组,并于月经周期第 3 天开始口服葛根黑苏汤(由葛根 30 g 紫苏梗 20 g 菟丝子 30 g 巴戟天 12 g 当归 9 g 黑豆 60 g 组成),由本院制剂室提供,每天 1 剂,分 2 次口服。3 组均持续用药至排卵后第 14 天。若第 1 个周期治疗未妊娠者,重复上述

方案,3 个周期后未妊娠者停止促排卵治疗。

6 观察指标及方法

6.1 排卵日子宫内膜厚度、类型、子宫动脉血流 卵泡大小以最大平面纵横两条径线的平均值表示。监测卵泡、子宫内膜及子宫动脉血流由超声医师专人实施。子宫内膜厚度:超声显示子宫长轴切面,测量双层子宫内膜厚度;子宫内膜类型:内膜回声类型按 Gonen 分类法^[4]:A 型:典型三线型或多层子宫内膜,外层和中央为强回声线,外层与子宫腔中线之间为低回声区或暗区;B 型:均一的中等强度回声,子宫腔强回声,中线断续不清;C 型:均质强回声,无子宫中线回声。子宫动脉血流:启动彩色多普勒键,彩色增益 70%~75%,脉冲重复频率 10 cm/s,取样容积 1 mm³,血流方向与声束夹角 <60°,分别测量双侧子宫动脉阻力指数(resistance index,RI),每侧均测量 3 次,取平均值。

6.2 宫颈黏液 检查取排卵日宫颈黏液,按照 Insler 标准评分^[5],0~3 分为无反应,4~6 分轻微反应;7~9 分中等反应;10~12 分完全性卵巢反应。

6.3 排卵率、临床妊娠率比较 排卵后 14 天,检测尿 HCG(阳性提示妊娠)。妊娠后予以监测血 HCG 值,至停经 40~50 天予以 B 超检查提示宫内孕囊者,诊断为临床妊娠;B 超检查提示宫内未见,附件区有异常包块者,诊断为异位妊娠;B 超检查提示宫内宫外均未见,血 HCG 值下降者,诊断为生化妊娠。周期排卵率:本组患者周期排卵数/本组患者总周期数×100%;妊娠率:本组临床妊娠例数/本组患者总周期数×100%。

7 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件进行数据统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,子宫内膜厚度、类型、子宫动脉 RI、宫颈黏液评分等比较采用单因素方差分析,有统计学意义的再进行两两比较,方差齐性者用 LSD 进行组间比较,方差不齐者用 Dunnett' T3 进行统计学处理。周期排卵率、妊娠率等比较采用行×列表 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 截止最终随访日期 2015 年 12 月

表 1 各组排卵日子宫内膜厚度、类型、子宫动脉 RI 及宫颈黏液评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	排卵周期 (个)	子宫内膜 厚度(mm)	宫颈黏液 评分(分)	子宫动脉 RI	子宫内膜类型[例(%)]		
						A 型	B 型	A+B 型
阴性对照	29	44	7.11 ± 1.32	8.98 ± 1.42	0.795 ± 0.027	15(34.10)	16(36.36)	31(70.45)
阿司匹林	30	48	8.04 ± 1.17*	8.88 ± 1.44	0.783 ± 0.027*	20(41.67)	20(41.67)	40(83.33)
联合治疗	29	52	9.05 ± 1.30** $\Delta\Delta$	9.77 ± 1.20* Δ	0.774 ± 0.024** $\Delta\Delta$	25(48.08)	23(44.23)	48(92.31)*

注:与阴性对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与阿司匹林组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

31 日,脱落 2 例。阴性对照组、联合治疗组各有 1 例,因失访,故可实际评价疗效病例 88 例。

2 各组周期排卵率及妊娠率比较 阴性对照组周期排卵率为 65.67%(44/67),妊娠率为 20.90%(14/67),阿司匹林组排卵率为 66.67%(48/72),妊娠率为 20.83%(15/72),联合治疗组排卵率为 82.54%(52/63),妊娠率为 36.51%(23/63)。联合治疗组的周期排卵率和妊娠率高于阴性对照组及阿司匹林组,差异均有统计学意义(χ^2 分别为 4.783、3.887,4.408,4.082, $P < 0.05$)。

3 各组子宫内膜厚度、类型、子宫动脉 RI 及宫颈黏液评分比较(表 1) 与阴性对照组比较,阿司匹林组及联合治疗组的排卵日子宫内膜厚度增加($P < 0.05$, $P < 0.01$);联合治疗组较阿司匹林组更明显($P < 0.01$)。联合治疗组 A+B 型子宫内膜率高于阴性对照组($P < 0.05$)。联合治疗组的宫颈黏液评分较阴性对照组、阿司匹林组高($P < 0.05$)。联合治疗组、阿司匹林组的排卵日子宫动脉 RI 低于阴性对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$);联合治疗组子宫动脉 RI 低于阿司匹林组($P < 0.05$)。

讨 论

子宫内膜容受性是子宫内膜允许胚胎着床的能力,指在“着床窗”子宫内膜对胚胎呈现暂时的、特殊的生理接受状态。子宫内膜容受性低下是导致胚胎着床障碍的重要原因,是制约促排卵后妊娠率提高的瓶颈。

内膜厚度、类型、血供状态是评价子宫内膜容受性的重要指标。良好的子宫内膜容受性需要内膜与胚胎同步协调发育,“着床窗”子宫内膜血管生成、重建、舒张,由此引起血管通透性增加,这一血管成熟过程是胚胎成功种植声检查预测内膜容受性最有效的联合指标是内膜厚度、回声类型和舒张期末血流,其敏感性和特异性达到了 81%。研究表明,排卵日适于着床的子宫内膜厚度临界值为 7 mm,当子宫内膜厚度 <7 mm 时,妊娠率显著下降^[9]。随内膜厚度增加,IVF-ET 周期中种植率和临床妊娠率均显著提高^[10]。

CC 的抗雌激素效应影响了其子宫内膜容受性,可表现为宫颈黏液和内膜改变,同时也可影响子宫内膜厚度^[11]。阿司匹林通过抑制盆腔血管收缩和血小板聚集,促进子宫内膜血管生成,降低子宫动脉血流阻力,改善局部微循环,从而改善子宫内膜容受性^[12]。中医学认为肾藏精,主生殖,肾气旺盛,肾精充足,血海满盈,胞宫营养良好,脉络丰富,才能具备胚胎着床孕育的适宜环境。故临证中子宫内膜容受性低下宜从肾虚论治,现代药理研究也证实,补肾类中药具有雌激素、促性腺激素等性激素样作用,能促进子宫及内膜发育,改善子宫内膜生长发育的微环境^[13,14];在补肾的基础上适当加用活血药物可调节子宫内膜血流及增加内膜厚度以提高子宫内膜容受性^[15]。

葛根黑苏汤是马大正主任医师治疗不孕症患者子宫内膜容受性低下的经验方。他认为 CC 促排卵后的抗雌激素效应使得子宫内膜发育不良,受精卵着床缺乏肾阳温煦,胞宫阳虚精亏,故不能摄精成孕。葛根黑苏汤由葛根、黑豆、苏梗、当归、菟丝子、巴戟天等药物组成。现代药理学证明苏梗、黑豆、葛根有效成分能促进子宫内膜生长,起到促使胞宫充盈满溢的作用,改善子宫内膜生长不良^[16];菟丝子、巴戟天温肾益精血;当归养血活血调理冲任。方中温肾药与养血活血药相须为用,具有补而不滞,活血而不动血的特点,既能补虚,又能祛实开结,使血脉流畅,精血充足,冲任有养。本研究提示葛根黑苏汤联合阿司匹林可减少 CC 抗雌激素样效应对子宫内膜的不良影响,改善子宫内膜容受性,提高排卵率及妊娠率,其机制可能与增加子宫内膜厚度、提高子宫内膜 A+B 型率,改善宫颈黏液评分及子宫动脉血流阻力有关。

参 考 文 献

- [1] Kamath MS, George K. Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(1): 86.
- [2] Wallace KL, Johnson V, Sopelak V, et al. Clomiphene citrate versus letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(4): 1051-1056.
- [3] 谢幸, 苟文丽主编. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 369.
- [4] Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization (IVF)[J]. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 1990, 7(3): 146-152.
- [5] 邵敬於主编. 人类诱发排卵[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2006: 368.
- [6] Sidell N, Feng Y, Hao L, et al. Retinoic acid is a cofactor for translational regulation of vascular endothelial growth factor in human endometrial stromal cells[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(1): 148-160.
- [7] Kaczmarek MM, Blitek A, Schams D, et al. Effect of luteinizing hormone and tumor necrosis factor- α on VEGF secretion by cultured porcine endometrial stromal cells[J]. *Reprod Domest Anim*, 2010, 45(3): 481-486.
- [8] Dechaud H, Bessueille E, Bousquet PJ, et al. Optimal timing of ultrasonographic and Doppler evaluation of uterine receptivity to implantation[J]. *Reprod Biomed Online*, 2008, 16(3): 368-375.
- [9] Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(4): 530-541.
- [10] Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012, 10: 100.
- [11] 乔杰, 马彩虹, 刘嘉茵, 等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识[J]. *生殖与避孕*, 2015, 35(4): 211-223.
- [12] Senturk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008, 20(3): 221-228.
- [13] 肖承棕, 刘雁峰, 江媚. “补肾气, 通胞脉”改善子宫内膜容受性[J]. *生殖与避孕*, 2014, 34(7): 595-598.
- [14] 余小英, 马科, 胡卫华, 等. 复方玄驹胶囊联合小剂量雌激素治疗肾阳虚型薄型子宫内膜不孕症患者的临床疗效观察[J]. *生殖与避孕*, 2015, 35(9): 612-617.
- [15] 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.
- [16] 南京中医药大学编著. 中药大辞典[M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 3209, 3289, 3326.

(收稿: 2016-08-30 修回: 2017-08-08)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶