

朱氏调经促孕方治疗排卵障碍性不孕症 肾虚证的临床评价

林 益^{1,2} 董 莉¹

摘要 目的 通过观察朱氏调经促孕方加减干预肾虚型排卵障碍性不孕症的临床疗效,探讨其可能促排卵的分子生物学机制。**方法** 将 80 例患者采用区组随机化方法分为治疗组(40 例)和对照组(40 例),月经周期规律患者于周期第 5 天开始用药,若月经周期不规律者可使用黄体酮撤退性出血后,从阴道出血第 5 天开始用药。治疗组给予朱氏调经促孕方,每日 1 剂,对照组给予枸橼酸氯米芬片(clomifene citrate, CC)50 mg/d 口服进行治疗,3 个月经周期为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。观察临床疗效(妊娠率、流产率)、监测排卵(成熟卵泡、黄素化卵泡、排卵前卵泡最大直径及排卵日子宫内膜厚度)及治疗前后中医肾虚证候、月经症状积分;治疗前及治疗 1 个疗程后采用化学发光免疫分析法测定卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂),采用双抗体夹心酶联免疫吸附技术(sandwich ELISA)同批进行检测激活素 A(activin A, ACTA)、抑制素 B(inhibin B, INHB)、卵泡抑素(follistatin, FS)。**结果** 与对照组比较,治疗组妊娠率明显升高,流产率明显降低,治疗组周期成熟卵泡排卵率与黄素化卵泡率降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后中医肾虚证候积分降低,排卵前卵泡最大直径增加,未妊娠患者月经症状积分明显降低,同时治疗组排卵日子宫内膜厚度较治疗前增加而对照组减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组比较,治疗组治疗后中医肾虚证候积分降低,排卵前卵泡最大直径降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组中医肾虚证候积分及排卵日子宫内膜厚度差值增多,排卵前卵泡最大直径差值减少,差异亦有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗 1 个疗程后,与治疗前比较,治疗组 E₂、ACTA 水平增加($P < 0.01$), INHB 及 FS 水平降低($P < 0.05$),对照组 FSH 及 ACTA 水平升高,FS 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与对照组比较,治疗组治疗 1 个疗程后 E₂、ACTA 水平增加, INHB 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 朱氏调经促孕方能够改善排卵障碍性不孕症患者中医证候、调控卵泡发育、提高妊娠率,其作用可能与调节患者性激素及卵巢局部因子 INHB、ACTA、FS 的表达有关。

关键词 排卵障碍性不孕;朱氏调经促孕方;肾虚证

Treatment of Anovulatory Infertility with Shen Deficiency Syndrome by ZHU's Tiaojing Cuyun Recipe: a Clinical Evaluation LIN Yi^{1,2} and DONG Li¹ 1 Department of Gynecology, Yueyang Hospital of Traditional and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200437); 2 Department of Gynecology, Zhoushan Hospital, Zhejiang (316021)

ABSTRACT Objective To explore the molecular biological mechanism of ZHU's Tiaojing Cuyun Recipe (TCR) for treating anovulatory infertility patients with Shen deficiency syndrome (SDS) by observing its clinical efficacy. **Methods** Using randomized blocking methods, 80 patients were assigned to the treatment group (40 cases) and the control group (40 cases). Patients with regular menstrual cycle started medication from the 5th day of menstruation. Those with irregular menstrual cycle first took progesterone till withdrawal bleeding, and then started medication from the 5th day of vaginal bleeding. Patients in the treatment group took ZHU's TCR, one dose per day, while those in the control group took Clomifene Citrate

基金项目:上海市中医药事业发展三年行动计划项目(海派中医流派传承研究基地)(No. AYSNXD-CC-HPGC-JD-008);上海市高级中西医结合人才培养项目(No. ZYSNXD012-RC-ZXY011);上海市科委科研计划项目(No. 12401903303);上海市科委自然科学基金资助项目(No. 12ZR1432700);上海市科委课题(No. 074119624);国家中医药管理局朱氏妇科传承工作室项目(No. 2011)

作者单位:1.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中医妇科(上海 200437); 2.浙江省舟山医院妇科(浙江 316021)

通讯作者:董 莉, Tel: 021-65161782, E-mail: ydongli@163.com。

DOI: 10.7661/CJIM.2015.10.1181

(CC), 50 mg per day. Three menstrual cycles consisted of one therapeutic course, a total of 2 courses. Clinical efficacy such as pregnancy rates and abortion rates were observed. Ovulation indices (the maximal diameter of mature follicles, luteinized follicles, ovulatory follicles, and the endometrial thickness on the ovulation day), SDS, and integrals of menstrual symptoms were monitored before and after treatment. Serum levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol (E_2) were determined using chemiluminescent immunoassay before treatment and after on therapeutic course. Serum levels of activin A (ACTA), inhibin B (INHB), and follistatin (FS) were detected using double antibody sandwich ELISA. Results Compared with the control group, the pregnancy rate was obviously elevated and the abortion rate was obviously lowered in the treatment group ($P < 0.05$). Ovulation rates of mature follicles and luteinizing follicles decreased more in the treatment group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, integrals for SDS were lower, the maximal diameter of pre-ovulatory follicles was increased, and integrals for menstrual symptoms in non-pregnant patients of the two groups were obviously lowered. Meanwhile, the endometrial thickness on the ovulation day was increased in the treatment group after treatment, but reduced in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the control group, integrals for SDS were decreased, and the maximal diameter of pre-ovulatory follicles was lowered in the treatment group after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Integrals for SDS and the difference in the endometrial thickness on the ovulation day were increased, but the difference in the maximal diameter of pre-ovulatory follicles were reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In the treatment group serum levels of E_2 and ACTA increased more after one therapeutic course than before treatment ($P < 0.01$), but serum levels of INHB and FS decreased more after one therapeutic course than before treatment ($P < 0.05$). In the control group serum levels of FSH and ACTA increased more, and the serum level of FS decreased more after one therapeutic course than before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the control group, serum levels of FSH and ACTA increased more, and serum levels of INHB decreased more in the treatment group after one therapeutic course than before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusions ZHU's TCR could improve SDS of anovulatory infertility patients, regulate the follicular development, and elevate the pregnancy rate. Its actions might be associated with regulating their sex hormones, expressions of ovary local factors such as INHB, ACTA, and FS.

KEYWORDS anovulatory infertility; ZHU's Tiaoqing Cuyun Recipe; Shen deficiency syndrome

不孕症 (infertility) 是指生育年龄的妇女, 配偶生殖功能正常, 婚后有正常性生活一年以上, 未避孕而未怀孕者^[1]。目前, 全世界不孕人数约 8 亿人, 患病率一般在 5% ~ 15%^[2,3]。不孕症的病因十分复杂, 其中因排卵障碍引起的不孕症约占女性不孕症中的 25% ~ 30%。现代医学认为卵泡的发育及排出是由下丘脑—垂体—卵巢轴调控, 通过增加外源性激素或促性腺素的方式, 可以直接诱导排卵, 帮助妊娠。但长期临床用药后发现通过人为干预内分泌水平, 也导致了患者自身性腺激素分泌功能的抑制甚至退化, 出现卵巢过度刺激、多胎妊娠、高排卵低妊娠率等一系列并发症^[4]。中医学从整体观念的理论出发, 认为排卵障碍与肾虚密切相关。朱氏调经促孕方是由全国名老中医朱南孙教授多年总结的经验方, 具有平补肝肾、益气促排的功效。前期临床观察发现本方能有效促进卵泡发育, 改善子宫内膜容受性及黄体功能, 提高临床妊娠率^[5]。本研究旨在通过观察朱氏调经促孕方治疗排卵障碍性不孕的临

床疗效, 探讨其治疗不孕症可能的作用机制。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照中国中西医结合学会妇产科专业委员会第三届学术会议修订的《女性不孕症的中西医结合诊疗标准》^[6] 中无排卵的标准诊断。中医诊断标准: 肾虚证的辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[7] 及《中医证候辨治规范》^[8] 中月经失调、肾气虚证、肾精不足证、肾阴虚证、肾阳虚证制定, 具体为主症: (1) 婚久不孕; (2) 月经紊乱 (月经提早或推迟、经量过多或过少、闭经、崩漏)。次症: (1) 腰膝酸软; (2) 眩晕耳鸣; (3) 五心烦热; (4) 咽干口渴; (5) 畏寒肢冷; (6) 性欲冷淡; (7) 发槁齿枯; (8) 带下量少; (9) 神疲乏力; (10) 大便稀溏。舌脉: (1) 舌淡苔白, 脉沉细弱; (2) 舌红苔少, 脉细数。主症必备, 次症中具备 2 项或 2 项以上, 参照舌脉中的 1 项即可诊断为肾虚证。

2 纳入标准 (1) 年龄 20 ~ 40 岁已婚女性。

(2)符合诊断标准,且属于 WHO II 型排卵障碍者^[9]。
(3)治疗期间有正常性生活,不采取避孕措施者。(4)表示理解并自愿接受本研究的药物治疗者,签署知情同意书。

3 排除标准 (1)经检查合并有免疫性因素、输卵管性因素、盆腔肿瘤、子宫肌瘤因素导致的不孕症患者;(2)合并除生殖系统外其他系统的严重原发性疾病或精神病患者;(3)3 个月内用过激素等相关或拮抗作用药物者;(4)正在参与其他临床试验的患者;(5)对试验药物过敏者。

4 一般资料 80 例病例均为 2012 年 6 月—2013 年 8 月期间上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院妇科门诊患者,用统计学软件 SAS 9.0 产生种子数,采用区组随机化方法进行分组,先规定区组大小为 4,共 20 个区组,将受试者以 1:1 的比例随机分为治疗组和对照组。具体操作时将随机数字装入不透明信封,按患者进入临床研究的先后顺序对应信封上的顺序号进行选择入组分为治疗组和对照组,每组 40 例。治疗组年龄 24~39 岁,平均(31.08±3.23)岁;不孕 1~3 年者 25 例,4~6 年者 11 例,超过 7 年者 4 例。对照组年龄 25~39 岁,平均(31.21±3.29)岁;不孕 1~3 年者 28 例,4~6 年者 8 例,超过 7 年者 4 例。两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 治疗方法 每组月经周期第 10 天开始用阴道超声监测卵泡发育情况直至排卵或卵泡闭锁。治疗组月经周期规律者于周期第 5 天开始服用中药,若月经周期不规律者可使用黄体酮撤退性出血后,从阴道出血第 5 天开始服用中药,在排卵前予朱氏调经促孕方(组成:党参 20 g 丹参 20 g 当归 20 g 黄芪 20 g 熟地 15 g 仙灵脾 15 g 巴戟天 15 g 菟丝子 12 g 覆盆子 12 g 石楠叶 12 g 石菖蒲 9 g 蛇床子 12 g 川芎 9 g),排卵后予上方减去石楠叶、石菖蒲、蛇床子、川芎,加川断、桑寄生。服法:每日 1 剂,水煎,早晚饭后 1 h 口服,以 3 个月经周期为 1 个疗程,服用 2 个疗程。对照组口服枸橼酸氯米芬片(clomifene citrate, CC, 50 mg, 塞浦路斯生产,批号:H20091079),每次 50 mg,每日 1 次,连用 5 天。于月经周期第 10 天开始用阴道超声监测卵泡发育情况直至排卵或卵泡闭锁。以 3 个月经周期为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。

6 观察指标及方法

6.1 妊娠率、流产率检测 记录两组患者治疗 1、2 个疗程后妊娠及早期流产例数,计算妊娠率以及早期流产在妊娠患者中所占比例(简称流产率),比较两组妊娠率及流产率。

6.2 基础体温(basal body temperature, BBT)复常率及排卵情况检测 两组患者治疗后 BBT 由单相体温或不典型单相体温转变为双相体温者为 BBT 复常者。比较两组 BBT 复常率。BBT 测量方法:嘱患者每日睡至自然醒后,立即取出体温表测量口腔温度,每日测定时间基本固定。用长宽比为 1:1 大小的方格纸记录,保留小数点后一位。同时,记录两组患者各月经周期排卵情况,结合 B 超监测、排卵试纸监测排卵的结果,直至出现以下情况:(1)成熟卵泡排卵:成熟卵泡消失或缩小,卵泡壁部分或全部塌陷,卵泡无回声区消失,直肠子宫陷凹出现液性暗区,尿黄体生成素(luteinizing hormone, LH)试纸出现阳性;(2)卵泡未破裂黄素化:于尿 LH 出现阳性 48 h 后未出现排卵征象即可诊断。LH 试纸检测方法:根据患者实际情况,结合 B 超监测排卵的结果,于卵泡最大直径发育至 ≥ 15 mm 时开始每天连续监测,嘱患者每天上午收集晨尿进行测试,测试方法按照产品说明书进行,直到超声下见到优势卵泡消失或闭锁,BBT 上升。

6.3 中医肾虚证候积分及阴道超声监测 根据中医肾虚证候评分表^[7]内容,记录患者治疗前后肾虚证候积分。两组均于正常月经周期或撤药性出血后的第 10 天开始监测卵泡发育情况及子宫内膜厚度。卵泡直径 < 10 mm 则 3 天监测 1 次,卵泡直径为 10~15 mm, 2 天监测 1 次;卵泡直径 > 15 mm, 每日监测 1 次,直至出现成熟卵泡消失、缩小、直肠子宫陷凹见少量积液。比较两组治疗前后中医肾虚证候积分、排卵期卵泡最大直径、排卵日子宫内膜厚度及各项差值。

6.4 两组未妊娠患者月经症状评分检测 根据月经症状评分表^[8]内容,记录两组未妊娠患者治疗前后月经评分情况。

6.5 血清内分泌指标检测 每组未妊娠患者均于治疗前及治疗 1 个疗程后月经周期第 3~5 天 10:00AM 前空腹抽取肘静脉血 3 mL, 3 500 r/min 离心 5 min,取上层血清,采用化学发光免疫分析法测定卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、LH、雌二醇(estradiol, E_2)。将剩余血清样本置于 -20 °C 冰箱内,待所有样本收集完成后采用双抗体夹心酶联免疫吸附技术(sandwich ELISA)同批进行检测激活素 A(activin A, ACTA)、抑制素 B(inhibin B, INHB)、卵泡抑素(follistatin, FS)。ACTA、INHB、FS 检测试剂盒均购自于武汉基因美生物科技有限公司。

7 统计学方法 所有数据采用 SPSS 15.0 软件完成统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若符合正态分布,则用两样本均数进行 t 检验,若不符合,则采

用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料选用检验,若四格表理论频数 <5 ,用四格表资料的 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组妊娠率、流产率比较(表 1) 与对照组比较,治疗组妊娠率明显升高,流产率明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组妊娠率、流产率比较

组别	例数	第 1 疗程妊娠(例)	第 2 疗程妊娠(例)	总妊娠 [例(%)]	流产 [例(%)]
治疗	40	12	9	21(52.5)*	1(4.80)*
对照	40	8	4	12(30.00)	4(33.30)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2 两组 BBT 复常及排卵情况结果比较(表 2) 治疗组与对照组 BBT 复常率分别为 65.0%(26/40) 及 55.0%(22/40),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组周期成熟卵泡排卵率及黄素化卵泡率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间排卵试纸阳性率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组促排卵疗效比较

组别	例数	周期数(个)	成熟卵泡 [个(%)]	黄素化卵泡 [个(%)]	尿 LH 试纸阳性 [个(%)]
治疗	40	72	41(56.9)*	3(4.17)*	52(72.2)
对照	40	80	58(72.5)	12(15.0)	58(72.5)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 两组中医肾虚证候积分、排卵前卵泡最大直径及排卵日子宫内膜厚度比较(表 3) 与本组治疗前比较,两组治疗后中医肾虚证候积分降低,排卵前卵泡最大直径增加($P < 0.01$),同时治疗组排卵日子宫内膜厚度较治疗前增加而对照组减少,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗组治疗后中医肾虚证候积分降低,排卵前卵泡最大直径降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与对照组比较,中医肾虚证候积分及排卵日子宫内膜厚度差值增多,排卵前卵泡最大直径差值减少,差异亦有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 3 两组中医肾虚证候积分、排卵前卵泡最大直径及排卵日子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	中医肾虚证候(分)	排卵前卵泡最大直径(mm)	排卵日子宫内膜厚度(mm)
治疗 (40例)	治疗前	15.80 ± 5.71	13.15 ± 3.66	6.85 ± 2.14
	治疗后	7.55 ± 4.96** $\Delta\Delta$	18.90 ± 3.61** Δ	8.96 ± 1.95*
	差值	-8.25 ± 5.30 $\Delta\Delta$	5.75 ± 3.38 Δ	2.13 ± 2.02 $\Delta\Delta$
对照 (40例)	治疗前	15.98 ± 6.15	13.50 ± 4.10	7.73 ± 2.28
	治疗后	12.48 ± 6.06**	20.08 ± 4.59**	7.15 ± 2.20*
	差值	-3.50 ± 2.80	7.58 ± 3.34	-0.58 ± 1.72

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

4 两组未妊娠患者月经症状积分比较(表 4) 与治疗前比较,两组未妊娠患者月经症状积分明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)

表 4 两组未妊娠患者月经症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照	19	6.37 ± 2.00	3.16 ± 2.22*
治疗	28	6.21 ± 3.26	2.86 ± 1.90*

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$

5 两组 FSH、LH、 E_2 、ACTA、INHB 及 FS 水平比较(表 5) 治疗 1 个疗程后,与治疗前比较,治疗组 E_2 、ACTA 水平增加($P < 0.01$),INHB 及 FS 水平降低($P < 0.05$);对照组 FSH 及 ACTA 水平升高,FS 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组比较,治疗组治疗 1 个疗程后 E_2 、ACTA 水平增加,INHB 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

讨 论

朱氏调经促孕方为全国名老中医朱南孙教授治疗不孕症经验方,有补肾活血、调养冲任、益气促排之效。全方以党参、黄芪、当归、丹参为君补气养血、活血调经。熟地、巴戟天、仙灵脾、菟丝子、覆盆子为臣药平补肝肾,填精生髓。石楠叶、石菖蒲、蛇床子为佐药能温肾阳、壮性欲、促排卵。川芎为使,活血行气。本研究结果可见治疗组妊娠率高于对照组而早期流产率低于对照组且经治疗后患者腰酸膝软,眩晕耳鸣、性欲冷淡等肾虚症状得到改善。月经的量、色、质各方面均较前好转,说明朱氏调经促孕方加减能促进排卵、帮助受孕,

表 5 两组 FSH、LH、 E_2 、ACTA、INHB 及 FS 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FSH(mIU/mL)	LH(mIU/mL)	E_2 (pg/mL)	ACTA(ng/L)	INHB(ng/L)	FS(ng/L)
治疗	治疗前	40	7.68 ± 2.00	4.53(3.42)	46.00 ± 19.28	8.04 ± 1.45	65.55 ± 11.20	149.56 ± 38.48
	治疗 1 个疗程	28	8.11 ± 1.22	5.50 ± 2.09	54.69 ± 16.08** $\Delta\Delta$	9.77 ± 1.21** Δ	57.72 ± 11.42* Δ	127.74 ± 33.20*
对照	治疗前	40	7.53 ± 1.81	4.90(2.56)	45.19 ± 19.00	7.81 ± 1.58	62.92 ± 11.85	148.13 ± 32.99
	治疗 1 个疗程	32	8.40 ± 2.10**	5.79 ± 2.66	41.28 ± 13.66	8.98 ± 1.61**	65.80 ± 14.75	129.57 ± 35.15*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

同时改善月经情况及肾虚症候。经 BBT、阴道超声及尿 LH 监测排卵发现,治疗组能明显改善患者 BBT 情况,阴道超声监测排卵情况更加直观的证实朱氏调经促孕方能促进卵泡生长发育及成熟后顺利的排出,尿 LH 阳性率的增加说明排卵前 LH 峰值的形成逐渐恢复正常水平。这些都是排卵的必要条件。通过以上结果可以推测朱氏调经促孕方通过能够促进卵泡发育成熟并及时排出。同时,笔者也发现治疗组周期排卵率虽低于对照组但卵泡黄素化率也相对较低,说明该方能有效纠正卵泡发育至一定程度闭锁或成熟卵泡不破裂的现象,提高优质卵子从卵巢排出的机率。

卵泡发育、闭锁的调节是一个复杂的过程,其中内分泌因素(促性腺激素)和卵巢内调节因子(性激素、卵巢局部因子)在控制卵母细胞的命运中有着举足轻重的作用^[10]。FSH 由垂体细胞分泌,能刺激一批窦状卵泡发育,诱导颗粒细胞的芳香化酶的活性,促进颗粒细胞的分裂增殖^[11]。E₂ 主要来源于卵泡内膜细胞和卵泡颗粒细胞,它不仅能支持子宫内膜生长,还能帮助进行优势卵泡的选择^[12]。ACTA、INHB 及 FS 作为卵巢局部因子都属于转化生长因子 β 家族成员^[13]。INHB 在垂体水平反馈性抑制 FSH 的合成^[14]。激活素可由颗粒细胞合成分泌,同时又可来源于非性腺组织:肝、肾、脑、骨等^[15],主要通过自/旁分泌作用直接刺激下丘脑和垂体前叶分别释放泌促性腺激素释放激素及促性腺激素,从而使 FSH 水平增高,促进卵泡发育^[16]。FS 由颗粒细胞和垂体前叶细胞分泌合成。FS 的合成由 INH、ACT 调控,通过与 ACTA 发生不可逆的结合,影响 ACTA 的活性,对 FSH 产生抑制作用^[17]。经测量血清内分泌指标结果可见朱氏调经促孕方可升高血清 ACTA 水平,降低 INHB 水平,促进 FSH 的合成分泌,从而诱导卵泡发育。另一方面,治疗组患者血清 E₂ 水平升高及排卵期子宫内膜厚度的增加,提示朱氏调经促孕方能增加雌激素合成,维持子宫内膜正常生长,并作用于优势卵泡的选择,减少卵泡黄素化发生,从而提高妊娠率、降低早期流产率。CC 虽能通过减弱雌激素对 FSH 的负反馈抑制作用,短期内促进垂体对 FSH 的释放,但其同时拮抗血清雌激素,使循环中 E₂ 水平降低,影响子宫内膜的发育,导致排卵后子宫内膜容受性变差,黄体功能不足,使胚胎着床率低^[18]。所以导致对照组妊娠率低于治疗组,且流产率高于治疗组。

参 考 文 献

[1] 中华医学会. 临床诊疗指南-妇产科分册[M]. 北京:人

民卫生出版社, 2007:127.

- [2] 曹泽毅主编. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:590.
- [3] 张燕. 不孕症及其影响因素的流行病学研究概况[J]. 生殖与避孕, 2005, 25(9): 571-573.
- [4] Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate [J]. Fertil Steril, 2011, 75(2): 305-309.
- [5] 张静,郭慧宁,张蔚苓,等. 朱南孙促卵助孕汤治疗卵巢功能障碍性不孕症经验[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(4): 639-641.
- [6] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会第三届学术会议. 女性不孕症的中西医结合诊疗标准[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(6): 376-378.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 383-390.
- [8] 冷方南主编. 中医证候辨治规范[M]. 北京:人民卫生出版社, 1989: 82-90.
- [9] WHO. Obesity and overweight[M]. Geneva: World Health Organization, 2006: Fact sheet No. 311.
- [10] 卢锦,朱艳. 卵泡发育及其调节因素的研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(4): 508-509.
- [11] 葛秦生主编. 临床生殖内分泌学:女性与男性[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2001: 194.
- [12] 苏宁,张清学. 卵泡体外培养的研究进展[J]. 国外医学(计划生育\生殖健康分册), 2006, 25(1): 24-27.
- [13] de Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL, et al. Inhibins, activins and follistatin in reproduction [J]. Hum Reprod Update, 2012, 8(6): 529-541.
- [14] Sehested A, Juul AA, Andersson AM, et al. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(4): 1634-1640.
- [15] Welt C, Sidis Y, Keutmann H, et al. Activins, inhibins, and follistatins: from endocrinology to signaling: a paradigm for the new millennium[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2002, 227(9): 724-752.
- [16] Gregory SJ, Kaiser UB. Regulation of gonadotropins by inhibin and activin [J]. Semin Reprod Med, 2004, 227(9): 253-267.
- [17] Nakamura T, Takio K, Eto Y, et al. Activin-binding protein from rat ovary is follistatin [J]. Science, 1990, 247(4944): 836-838.
- [18] Badawy A, Shokeir T, Allam AF, et al. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009, 88(2): 187-191.

(收稿:2014-09-11 修回:2015-07-28)