滋阴疏肝汤治疗卵巢储备功能低下性不孕症*

肖惠冬子,卫爱武,何东杰,万彦荣,任杏杏,石少琦,景竹青

河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450001

摘要:目的:观察滋阴疏肝汤治疗卵巢储备功能低下性不孕症的临床疗效及其对患者妊娠率、性激素水平的影响。方法:将70例卵巢储备功能低下性不孕症患者按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各35例。对照组给予常规西药治疗,观察组在对照组治疗的基础上给予滋阴疏肝汤治疗。比较两组患者的临床疗效、妊娠率及治疗前后中医证候评分、血清性激素水平[雌二醇(estradiol, E_2)、FSH、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、孕酮(progesterone, P)]、卵巢功能[卵巢动脉搏动指数(pulsatility index, PI)、窦卵泡数(antral follicle count, AFC)、卵巢平均容积(average ovarian volume, OAV)、卵巢动脉阻力指数(resistance index, RI)]变化情况。结果:对照组有效率为65.71%,观察组有效率为97.14%,两组患者有效率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后经期延迟、月经量少、腰酸腿软、倦怠乏力、潮热盗汗等中医证候积分均低于本组治疗前,且治疗后观察组各项中医证候积分均低于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗后FSH、LH、P水平均低于本组治疗前, E_2 高于本组治疗前,且治疗后组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后PI、AFC、OAV水平均高于本组治疗前,RI水平均低于本组治疗前,治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组妊娠27例(77.14%),对照组妊娠19例(54.29%),观察组妊娠率高于对照组($P < 0.05$)。结论:滋阴疏肝汤治疗卵巢储备功能低下性不孕症,能够有效改善患者性激素水平和卵巢功能,提高妊娠率。

关键词:卵巢储备功能低下性不孕症;滋阴疏肝汤;戊酸雌二醇片;黄体酮胶囊;中西医结合疗法

DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2023.08.0235

中图分类号:R271.911.75 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5028(2023)08-1189-04

Study on Yin-Nourishing and Liver-Soothing Decoction for the Treatment of Infertility with Low Ovarian Reserve Function

XIAO Huidongzi, WEI Aiwu, HE Dongjie, WAN Yanrong, REN Xingxing, SHI Shaoqi, JING Zhuqing

The First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou, Henan, China, 450001

Abstract: Objective: To observe the clinical efficacy of Yin-Nourishing and Liver-Soothing Decoction in treating infertility with low ovarian reserve function and its influence on pregnancy rate and hormone levels in patients. Methods: A total of 70 patients with low ovarian reserve infertility were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 35 cases in each group. The control group was treated with conventional Western medicine, while the observation group was treated with Yin-Nourishing and Liver-Soothing Decoction on the basis of the control group. Then the clinical efficacy, the changes in pregnancy rate, TCM syndrome scores, serum levels of sex hormones [including estradiol (E_2), FSH, luteinizing hormone (LH), progesterone (P)], ovarian function, [including pulsatility index (PI), antral follicle count (AFC), average ovarian volume (OAV), and resistance index (RI) in the two groups before and after treatment were compared. Results: The effective rate of the control group was 65.71%, while that of the observation group was 97.14%, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the scores of symptoms such as delayed menstruation, low menstrual volume, weak waist and legs, fatigue and fatigue, tidal fever and night sweats in both groups were lower than those of the same group before treatment. Moreover, the scores of various symptoms in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the E_2 , FSH, LH, and P-water levels of the two groups were all lower than those of the same group before treatment, and the observation group's above indexes were lower

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81673735);河南省中医药科学研究专项课题项目(2018ZY2038)

than those of the control group after treatment ($P < 0.05$); The levels of PI, AFC, and OAV in both groups were higher than those of the same group before treatment, while the level of RI was lower than that of the same group before treatment, and all the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). There were 27 pregnancies (77.14%) in the observation group and 19 pregnancies (54.29%) in the control group. The pregnancy rate in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Yin-Nourishing and Liver-Soothing Decoction can effectively improve the levels of sexual hormones and ovarian function in patients with infertility having low ovarian reserve function, and increase the pregnancy rate.

Keywords: infertility with low ovarian reserve function; Yin-Nourishing and Liver-Soothing Decoction; Estradiol Valerate Tablets; Progesterone Capsules; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy

卵巢储备功能低下性不孕症是女性不孕症的常见类型, 主要因卵巢皮质内原始卵泡质量与数量异常下降而导致生育能力下降, 且伴发月经紊乱、尿频、尿急等临床表现, 严重影响患者的生活质量和家庭和谐^[1]。目前, 临床上对于卵巢储备功能低下性不孕症并无特效治疗药物, 主要使用雌激素类药物改善患者的卵巢功能, 提高妊娠率, 但部分患者疗效欠佳, 而且文献报道中也指出, 长时间服用此类药物不良反应较多^[2]。近年来, 越来越多的研究对中医药在不孕症治疗中的疗效进行了报道, 研究发现, 卵巢储备功能低下性不孕症与肝气郁结、肾血不足有关^[3-4]。笔者采用滋阴疏肝汤治疗卵巢储备功能低下性不孕症, 观察临床疗效及其对患者妊娠率、激素水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年1—12月河南中医药大学第一附属医院收治的70例卵巢储备功能低下性不孕症患者为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 每组各35例。观察组年龄25~39(30.42 ± 3.53)岁; 不孕症病程1~5(3.47 ± 0.95)年; 原发性不孕症20例, 继发性不孕症15例。对照组25~39(30.38 ± 3.44)岁; 不孕症病程1~5(3.45 ± 0.91)年; 原发性不孕症19例、继发性不孕症16例。两组患者一般资料比较, 差异具有统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 病例纳入标准(自拟) (1)符合《妇产科学》^[5]中卵巢储备功能低下性不孕症的西医诊断标准, 窦卵泡计数(antral follicle count, AFC) < 6个、血清卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) > 10 U · L⁻¹; (2)符合《中医妇产科学》^[6]中“不孕”“月经过少”的中医诊断标准, 主症为经期延迟、月经量少, 次症为腰酸腿软、倦怠乏力、潮热盗汗, 患者辨证分型为肝郁阴虚型, 存在口苦、咽干、两目干涩、视物模糊、头晕、耳鸣、五心烦热、盗汗、舌红脉细数等症; (3)1年内性生活正常且未采取避孕措施但未成功妊娠; (4)入选前半年内未接受过其他治疗方案; (5)签署知情同意书。

1.3 病例排除标准(自拟) 因配偶原因而导致不

孕者; 其他原因导致的不孕或生殖系统畸形者; 合并恶性肿瘤或其他严重器质性病变者; 有精神疾病者。

1.4 治疗方法 对照组给予常规西药治疗, 戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司, 批号: 国药准字J20171038), 每次1片, 每天1次, 于月经周期第5天开始口服, 连续服用21d; 黄体酮胶囊(浙江仙琚制药股份有限公司, 批号: 国药准字H20041902), 每次2粒, 每天2次, 于月经周期第16天开始口服, 连服10d。共治疗3个月经周期。

观察组在对照组治疗的基础上给予滋阴疏肝汤治疗, 药物组成: 山药30g, 女贞子15g, 乌药15g, 熟地黄15g, 墨旱莲15g, 龟板15g, 菟丝子15g, 枳壳15g, 竹叶15g, 杜仲15g, 柴胡15g, 香附10g, 当归10g, 甘草6g。每日1剂, 水煎后分早晚口服, 共治疗3个月经周期。

1.5 观察指标 比较两组患者治疗前后中医证候评分、血清性激素水平[雌二醇(estradiol, E₂)、FSH、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、孕酮(progesterone, P)]与卵巢功能[卵巢动脉搏动指数(pulsatility index, PI)、AFC、卵巢平均容积(average ovarian volume, OAV)、卵巢动脉阻力指数(resistance index, RI)]变化情况, 所有患者均获得12个月随访, 并记录妊娠率。

中医证候评分标准: 参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]对患者主症(经期延迟、月经量少)按照无(0分)、轻度(2分)、中度(4分)、重度(6分)计分, 次症(腰酸腿软、倦怠乏力、潮热盗汗)按照无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)、重度(3分)计分。

1.6 疗效判定标准 痊愈: 症状体征消失, 月经周期、性激素水平及卵巢功能恢复正常; 显效: 症状体征明显改善, 月经周期、性激素水平及卵巢功能基本接近正常; 有效: 症状体征有所改善, 月经周期、性激素水平及卵巢功能明显改善; 无效: 症状体征、月经周期、性激素水平及卵巢功能均未见明显改善。

有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / n × 100%

1.7 统计学方法 数据资料的统计和分析采用统计学软件SPSS 22.0, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采取 t 检验, 计数资料以百分率表示, 组间比较采取 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具

有统计学意义。

2 结果

2.1 两组卵巢储备功能低下性不孕症患者临床疗效比较

对照组有效率为 65.71%，观察组有效率为 97.14%，两组患者有效率比较，差异具有统计学

意义($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组卵巢储备功能低下性不孕症患者治疗前后中医证候评分比较

两组治疗后经期延迟、月经量少、腰酸腿软、倦怠乏力、潮热盗汗等证候积分均低于本组治疗前，且治疗后观察组治疗后各项证候积分均低于对照组($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组卵巢储备功能低下性不孕症患者临床疗效比较

例(%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	有效率
对照组	35	8(22.86)	8(22.86)	7(20.00)	12(34.29)	(65.71)
观察组	35	12(34.29)	18(51.43)	4(11.43)	1(2.86)	(97.14)*

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ 。

表 2 两组卵巢储备功能低下性不孕症患者治疗前后中医证候评分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	时间	经期延迟	月经量少	腰酸腿软	倦怠乏力	潮热盗汗
对照组	35	治疗前	4.76 ± 0.81	4.49 ± 0.73	2.37 ± 0.41	2.20 ± 0.33	2.05 ± 0.31
	35	治疗后	2.22 ± 0.41 [△]	2.21 ± 0.37 [△]	1.61 ± 0.28 [△]	1.53 ± 0.25 [△]	1.41 ± 0.20 [△]
观察组	35	治疗前	4.77 ± 0.85	4.52 ± 0.79	2.35 ± 0.43	2.21 ± 0.38	2.08 ± 0.35
	35	治疗后	1.61 ± 0.30 ^{△*}	1.58 ± 0.27 ^{△*}	0.81 ± 0.22 ^{△*}	0.75 ± 0.18 ^{△*}	0.70 ± 0.13 ^{△*}

注：与本组治疗前比较， $\Delta P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，* $P < 0.05$ 。

2.3 两组卵巢储备功能低下性不孕症患者治疗前后性激素水平比较

两组患者治疗后 FSH、LH、P 水平均低于本组治疗前， E_2 高于本组治疗前且治疗后组间比较，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组卵巢储备功能低下性不孕症患者治疗前后卵巢功能比较

两组患者治疗后 PI、AFC、OAV 水平均高于本组治疗前，RI 水平均低于本组治疗前，治疗后组间比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，见表 4。

表 3 两组卵巢储备功能低下性不孕症患者治疗前后性激素水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	E_2 ($\rho/\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	FSH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	LH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	P ($\text{c}/\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	35	治疗前	275.43 ± 15.49	45.38 ± 3.11	12.52 ± 2.59	7.60 ± 1.53
	35	治疗后	353.18 ± 54.97 [△]	38.85 ± 2.77 [△]	9.24 ± 2.11 [△]	5.95 ± 1.31 [△]
观察组	35	治疗前	275.95 ± 55.73	45.42 ± 3.43	12.57 ± 2.48	7.62 ± 1.48
	35	治疗后	380.25 ± 12.48 ^{△*}	27.17 ± 2.06 ^{△*}	7.11 ± 1.73 ^{△*}	3.11 ± 0.89 ^{△*}

注：与本组治疗前比较， $\Delta P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，* $P < 0.05$ 。

表 4 两组卵巢储备功能低下性不孕症患者治疗前后卵巢功能比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	PI/%	AFC/个	OAV (V/cm^3)	RI/%
对照组	35	治疗前	1.62 ± 0.45	3.51 ± 0.85	4.22 ± 0.88	0.88 ± 0.05
	35	治疗后	1.97 ± 0.51 [△]	7.85 ± 1.55 [△]	4.77 ± 1.05 [△]	0.78 ± 0.02 [△]
观察组	35	治疗前	1.61 ± 0.42	3.47 ± 0.81	4.20 ± 0.83	0.89 ± 0.06
	35	治疗后	2.23 ± 0.65 ^{△*}	6.02 ± 1.13 ^{△*}	5.65 ± 1.38 ^{△*}	0.70 ± 0.01 ^{△*}

注：与本组治疗前比较， $\Delta P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，* $P < 0.05$ 。

2.5 两组卵巢储备功能低下性不孕症患者妊娠率比较

随访 12 个月，观察组妊娠 27 例(77.14%)，对照组妊娠 19 例(54.29%)，观察组妊娠率高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

黄体酮功能，为排卵创造有利条件^[10]。本研究结果显示，对照组有效率为 65.71%，随访 12 个月妊娠率为 54.29%，观察组有效率为 97.14%，妊娠率为 77.14%，表明了戊酸雌二醇片与黄体酮胶囊组成的常规西医治疗方案对卵巢储备功能低下性不孕症有确切疗效，但妊娠率仍不高，中西医结合疗法可提高临床疗效及妊娠率。也有研究报道显示^[11]，长期服用戊酸雌二醇片与黄体酮胶囊不良反应较多，严重者甚至诱发血栓形成。

3 讨论

卵巢储备功能低下性不孕症发病机制复杂，其发病原因与环境、精神心理、遗传、生活习惯等多种因素有关，临床治疗难度较高。目前，临床尚无治疗该病的特效药物，针对患者性激素水平异常的特点主要选择戊酸雌二醇片与黄体酮胶囊进行对症治疗^[8-9]。戊酸雌二醇片为长效雌激素制剂，能够补充雌激素并促进卵泡发育；黄体酮胶囊则能够改善

卵巢储备功能低下性不孕症属中医学“不孕”“月经过少”“经水不通”等范畴，脾虚、肝郁、气血失调等均会引起肾精亏虚，肾主生殖，故而月经及生殖能力受到影响^[12]。《素问·上古天真论》曰：“七

七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”因此,临床辨治应以滋阴补肾、疏肝解郁为首要治疗原则^[13-14]。滋阴疏肝汤中山药健脾补肺、固肾益精;女贞子滋阴益寿、补益肝肾;乌药行气止痛、温肾散寒;熟地黄滋阴补血、益精填髓;墨旱莲补肾益阴;龟板滋阴补血;菟丝子补益肝肾、固精缩尿;枳壳理气宽中;竹叶清热除烦;杜仲补益肝肾、强筋壮骨;柴胡疏肝升阳;香附疏肝解郁、理气宽中;当归调经止痛、补血和血;甘草调和诸药。诸药合用,共奏疏肝解郁、滋阴补肾之功效^[15-16]。本研究中,观察组有效率高于对照组,治疗后各项中医证候评分均低于对照组,可见滋阴疏肝汤对卵巢储备功能低下性不孕症有标本兼治的临床优势,与常规西药有良好的协同效果,增效作用明显。

现代药理学研究表明,滋阴疏肝汤中多种中药成分具有影响性激素代谢、调节机体免疫系统和内分泌系统、改善卵巢功能、促进排卵等作用^[17]。许多研究报道也指出,补肾类中药对卵巢储备功能低下患者有良好的治疗效果,在改善患者雌激素水平、提升卵巢功能等方面效果明确^[18-19]。本研究中,观察组治疗后性激素水平和卵巢功能指标较本组治疗前及对照组治疗后有明显改善,也证实了滋阴疏肝汤对卵巢储备功能低下性不孕症患者性激素水平和卵巢功能有积极影响,分析原因主要与治疗患者性激素水平异常得到控制,卵巢血液供应得到改善。本研究结果显示,观察组妊娠率高于对照组,也证实了滋阴疏肝汤治疗后患者卵巢功能得到改善,有效提高了妊娠率。卵巢储备功能低下是卵巢早衰的前兆,是指卵巢储备功能发生异常的消耗,导致卵巢功能过早衰竭,患者体内E₂水平降低,而FSH、LH较高。经治疗后,E₂水平升高,FSH、LH水平均有所下降,说明中西医结合疗法可改善性激素水平,从而恢复正常排卵。

综上所述,滋阴疏肝汤治疗卵巢储备功能低下性不孕症,能够有效改善患者性激素水平和卵巢功能,提高妊娠率。

参考文献:

- [1] WEGHOFER A, KUSHNIR V A, DARMON S K, et al. Age, body weight and ovarian function affect oocyte size and morphology in non-PCOS patients undergoing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) [J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0222390.
- [2] ABRAHAMI N, IZHAKI I, YOUNIS J S. Do young women with unexplained infertility show manifestations of decreased ovarian reserve [J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(6): 1143-1152.
- [3] 栗晓静, 曲秀芬. 卵巢储备功能下降所致不孕证的中医治疗进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(5): 1017-1020.
- [4] 孙爱军, 唐旭东, 张巧利, 等. 卵巢储备功能降低不孕症中西医结合治疗的理论与临床试验研究探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 148-157.
- [5] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 159-160.
- [6] 刘敏如, 谭万信. 中医妇产科学 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 72-75.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 2012: 57.
- [8] TAL R, SEIFER D B. Ovarian reserve testing: a user's guide [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(2): 129-140.
- [9] YU C M, DAI X L, WANG Y F, et al. Progesterin-primed ovarian stimulation improves the outcomes of IVF/ICSI cycles in infertile women with diminished ovarian reserve [J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(11): 845-848.
- [10] CHOI T Y, JUN J H, LEE H W, et al. Korean medicines for poor ovarian reserve in infertility: a protocol for a multicenter observational study [J]. Medicine, 2019, 98(44): e17731.
- [11] 赵粉琴, 徐世情, 袁爱倩, 等. 补肾养血汤联合雌孕激素序贯对卵巢储备功能低下血清性激素水平变化的影响 [J]. 中医药学报, 2018, 46(4): 67-69.
- [12] 王彩红, 崔海玲, 王金旺, 等. 补肾益气法配合西药治疗不孕症临床研究 [J]. 陕西中医, 2019, 40(2): 204-207.
- [13] 马景, 张亚宁, 万怡婷, 等. 齐聪治疗卵巢储备功能低下性不孕症经验 [J]. 山东中医杂志, 2017, 36(8): 690-693.
- [14] 王如焯, 缪晨韵, 章勤. 章勤治疗再生育人群不孕症验案举隅 [J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(10): 844-847.
- [15] 刘莉莉, 任长安. 滋阴疏肝汤联合黄体酮胶囊治疗卵巢储备功能减退不孕不育48例 [J]. 环球中医药, 2018, 11(5): 775-777.
- [16] 刘文霞, 王碧君, 杜明泽, 等. 甲羟孕酮方案在高龄卵巢储备功能减退患者中的应用及效果分析 [J]. 河南大学学报(医学版), 2020, 39(1): 30-34.
- [17] JIANG D, LI L, WAN S M, et al. Acupuncture and Chinese herbal medicine effects on assisted reproductive technology: six cases and their clinical significance [J]. Med Acupunct, 2019, 31(6): 395-406.
- [18] 李晶, 王韵, 吴克瑾, 等. 补肾调肝汤结合雌激素治疗卵巢储备功能低下性不孕不育症患者临床疗效评估 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(1): 113-116.
- [19] 马新想, 崔海玲, 张富青. 滋肾育胎丸对不孕症患者卵巢储备功能及妊娠结局的影响 [J]. 陕西中医, 2019, 40(2): 198-200.

收稿日期: 2023-02-26

作者简介: 肖惠冬子(1987-), 女, 河南新郑人, 医学硕士, 主治医师。

通信作者: 卫爱武, E-mail: wdaw123@163.com

(编辑: 倪婷婷)