

益肾化瘀促孕汤治疗多囊卵巢综合征性不孕临床研究

谢敏霞^{1,2}, 崔冬雯³, 郑争争², 罗芳萍³, 孙玉香³

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510120

2. 梅州市梅县区中医医院, 广东 梅州 514700

3. 广东医科大学附属第二医院中医科, 广东 湛江 524000

[摘要] 目的: 观察益肾化瘀促孕汤治疗多囊卵巢综合征(PCOS)性不孕的临床疗效。方法: 选取132例PCOS性不孕患者, 按随机数字表法分为对照组和观察组各66例。对照组给予西医常规治疗, 观察组在对照组基础上联合益肾化瘀促孕汤治疗, 均治疗3个月经周期。统计2组治疗后的排卵率及妊娠率, 比较2组治疗前后炎症因子、性激素水平及子宫内膜容受性。结果: 观察组排卵率为94.94%, 高于对照组74.24% ($P<0.05$); 观察组妊娠率为84.85%, 高于对照组66.67% ($P<0.05$)。治疗后, 2组血清转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平较治疗前降低, 性激素结合球蛋白 (SHBG) 水平较治疗前升高 ($P<0.05$); 且观察组血清TGF- $\beta 1$ 、IL-6水平低于对照组, SHBG水平高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2组血清雌二醇 (E_2)、促黄体生成素 (LH)、LH/卵泡刺激素 (FSH) 较治疗前降低 ($P<0.05$); 且观察组血清 E_2 、LH、LH/FSH低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2组子宫内膜螺旋动脉血流阻力较治疗前降低, 排卵日子宫内膜厚度较治疗前升高 ($P<0.05$); 且观察组子宫内膜螺旋动脉血流阻力低于对照组, 排卵日子宫内膜厚度高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2组A型内膜比例较治疗前升高 ($P<0.05$), 且观察组A型内膜比例高于对照组 ($P<0.05$)。结论: 益肾化瘀促孕汤治疗PCOS性不孕可减轻炎症反应, 调节性激素, 预防纤维化, 改善子宫内膜容受性, 提高临床疗效。

[关键词] 多囊卵巢综合征性不孕; 益肾化瘀促孕汤; 肾虚血瘀证; 转化生长因子- $\beta 1$; 性激素; 子宫内膜容受性

[中图分类号] R711.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 09-0125-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.09.025

Clinical Study on Yishen Huayu Cuyun Decoction for Infertility Caused by Polycystic Ovary Syndrome

XIE Minxia^{1,2}, CUI Dongwen³, ZHENG Zhengzheng², LUO Fangping³, SUN Yuxiang³

1. The Second Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510120, China;

2. Meizhou District Meixian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meizhou Guangdong 514700, China; 3. Department of

Chinese Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Yishen Huayu Cuyun Decoction for infertility caused by polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** A total of 132 cases of patients with infertility caused by PCOS were selected and divided into the control group and the observation group according to random number table method, with 66 cases in each group. The control group was treated with routine treatment of western medicine, and the observation group was additionally given Yishen Huayu Cuyun

[收稿日期] 2023-08-09

[修回日期] 2024-01-17

[基金项目] 湛江市科技计划项目 (2020B01431)

[作者简介] 谢敏霞 (1991-), 女, 主治医师, E-mail: xieminxiang@163.com。

[通信作者] 孙玉香 (1977-), 女, 副主任医师, E-mail: meizhou176@163.com。

Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 3 menstrual cycles. The ovulation rate and pregnancy rates after treatment were counted in two groups. The levels of inflammatory factors, sex hormones, and endometrial receptivity were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** The ovulation rate was 94.94% in the observation group, higher than that of 74.24% in the control group ($P < 0.05$); the pregnancy rate was 84.85% in the observation group, higher than that of 66.67% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) and interleukin-6 (IL-6) in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the levels of sex hormone binding globulin (SHBG) were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the levels of TGF- $\beta 1$ and IL-6 in serum in the observation group were lower than those in the control group, and SHBG level in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum estradiol (E_2), luteinizing hormone (LH), and LH/follicle stimulating hormone (FSH) in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the levels of E_2 , LH and LH/FSH in serum in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the resistance to blood flow in endometrial spiral artery in the two groups was decreased when compared with that before treatment, and the thickness of endometrium on ovulation day was increased ($P < 0.05$); the resistance to blood flow in endometrial spiral artery in the observation group was lower than that in the control group, and the thickness of endometrium on ovulation day in the observation group was larger than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the proportion of type A endometrium in the two groups was increased when compared with that before treatment ($P < 0.05$); the proportion in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yishen Huayu Cuyun Decoction for infertility caused by PCOS can relieve inflammatory responses, regulate sex hormones, prevent fibrosis, improve endometrial receptivity, and enhance clinical effects.

Keywords: Infertility caused by polycystic ovary syndrome; Yishen Huayu Cuyun Decoction; Kidney deficiency and blood stasis syndrome; Transforming growth factor- $\beta 1$; Sex hormones; Endometrial receptivity

多囊卵巢综合征(PCOS)影响育龄期女性生殖和内分泌功能,表现为多毛、痤疮、月经稀少甚至闭经,影响女性及其子代的身体健康^[1]。PCOS易引发排卵障碍性不孕症,研究表明25%~30%的不孕症患者病因为排卵障碍^[2]。本病病机复杂,目前认为与肾上腺内分泌功能异常、下丘脑-垂体-卵巢轴异常相关^[3]。近年来,慢性低度炎症反应与PCOS的关系已得到证实,表现为白细胞介素-6(IL-6)等促炎因子水平升高^[4]。PCOS属于中医学闭经、不孕症等范畴,其关键病机为肾虚,肾虚则元气不足,临床证型以肾虚血瘀证多见^[5-6]。益肾化瘀促孕汤是梅州市梅县区中医医院治疗肾虚血瘀型PCOS的经验方,本

研究观察该方治疗PCOS的临床疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[7]制定PCOS诊断标准。满足以下3项中的2项即可确诊:①无排卵或稀发排卵;②存在多毛、痤疮、皮肤粗糙等高雄激素血症表现;③彩超见卵巢体积大于10 mL,且卵泡(直径2~9 mm)数量不小于12个。不孕症:患者与配偶同居2年以上,在未采取避孕措施的前提下未受孕。

1.2 辨证标准 辨证为肾虚血瘀证^[8]。主症:月经量偏少,甚至停闭经,经色偏黑伴血块;次症:行经前期少腹疼痛,腰膝酸软,血块排出后可缓解,性

欲冷淡,淡紫舌,有瘀斑,苔厚腻,脉细涩。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准;所有患者均为住院治疗;年龄18~65岁;签署受试知情同意书,已知晓研究风险;4周内未接受其他研究。

1.4 排除标准 合并子宫恶性肿瘤、子宫肌瘤者;对本研究涉及的药物过敏者;肝功能异常者;既往因PCOS已行手术治疗者;伴有精神症状不能配合治疗者。

1.5 一般资料 选取2019年6月—2022年4月梅州市梅县区中医医院收治的PCOS性不孕患者132例,按随机数字表法分为对照组和观察组各66例。对照组年龄25~43岁,平均(34.19±4.74)岁;体质量49~84 kg,平均(58.14±5.07)kg;病程1~7年,平均(2.94±0.84)年;平均体质量指数24.37±1.84。观察组年龄24~42岁,平均(34.69±4.93)岁;体质量50~86 kg,平均(57.52±5.28)kg;平均体质量指数24.62±1.69。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过梅州市梅县区中医医院医学伦理委员会审核。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予西医常规治疗。克罗米芬(塞浦路斯高特制药有限公司,国药准字H31021107,批号20190302、20211105)50 mg,从撤退性出血或月经第2~5天时开始服用,连用5 d,每天1次,必要时遵医嘱用100 mg。应用彩超监测卵泡发育情况,使用促性腺激素(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H10940274)促排卵,最大卵泡直径18 mm时肌注5 000 U促排卵。

2.2 观察组 在对照组基础上给予益肾化瘀促孕汤治疗。处方:熟地黄、淫羊藿、巴戟天、女贞子、桑寄生、丹参、菟丝子、鸡血藤各15 g,川芎10 g,炙甘草6 g。中药饮由梅州市梅县区中医医院中药房煎制,每天1剂,12周为1个疗程,治疗1个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①妊娠率、排卵率。由医院B超室检测完成,均由同一名工作10年以上超声科医师完成检查,采用迈瑞DC-7T多普勒仪检测,监测卵泡形成情况。妊娠:血液中人绒毛膜促性腺激素(HCG)阳性,数值明显升高,并且B超可见宫腔内胚芽、孕囊或胎心。②炎症指标。治疗前后采集空腹静脉血5 mL,离心分离血清,采用酶联免疫吸附法检测转化

生长因子- β 1(TGF- β 1)、白细胞介素-6(IL-6)、性激素结合球蛋白(SHBG)水平,试剂盒购自上海研卉公司,批号20190201、20190404、20190603。③性激素指标。治疗前后留取空腹静脉血液标本5 mL,采用全自动生化分析仪(南京颐兰贝生物科技有限责任公司,型号AS-800)检测血清雌二醇(E_2)、促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平,并计算LH/FSH。④子宫内膜容受性。治疗前后采用彩超测定子宫内膜螺旋动脉血流阻力、子宫内膜A型比例、排卵日子宫内膜厚度。

3.2 统计学方法 采用SPSS26.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组排卵率、妊娠率比较 见表1。观察组排卵率为94.94%,高于对照组74.24%($P<0.05$);观察组妊娠率为84.85%,高于对照组66.67%($P<0.05$)。

表1 2组排卵率、妊娠率比较 例(%)			
组别	例数	排卵	妊娠
对照组	66	49(74.24)	44(66.67)
观察组	66	62(94.94) ^①	56(84.85) ^①

注:①与对照组比较, $P<0.05$

4.2 2组治疗前后血清TGF- β 1、IL-6、SHBG水平比较 见表2。治疗前,2组血清TGF- β 1、IL-6、SHBG水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组血清TGF- β 1、IL-6水平较治疗前降低,SHBG水平较治疗前升高($P<0.05$);且观察组血清TGF- β 1、IL-6水平低于对照组,SHBG水平高于对照组($P<0.05$)。

4.3 2组治疗前后性激素比较 见表3。治疗前,2组血清 E_2 、LH、LH/FSH比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组血清 E_2 、LH、LH/FSH较治疗前降低($P<0.05$);且观察组血清 E_2 、LH、LH/FSH低于对照组($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后子宫内膜容受性比较 见表4。治疗前,2组子宫内膜容受性比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组子宫内膜螺旋动脉血流阻力较治疗前降低,排卵日子宫内膜厚度较治疗前升高($P<0.05$);且观察组子宫内膜螺旋动脉血流阻

力低于对照组，排卵日子宫内膜厚度高于对照组高($P<0.05$)，且观察组A型内膜比例高于对照组($P<0.05$)。治疗后，2组A型内膜比例较治疗前升高($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后血清TGF-β1、IL-6、SHBG水平比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	例数	TGF-β1(ng/L)		IL-6(pg/mL)		SHBG(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	66	601.95±89.38	527.81±76.24 ^①	91.81±10.65	72.15±8.95 ^①	32.76±5.97	41.64±6.16 ^①
观察组	66	603.18±90.41	394.69±91.18 ^{①②}	92.37±10.27	53.62±11.51 ^{①②}	33.36±5.69	50.08±5.87 ^{①②}

注：①与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P<0.05$

表3 2组治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	例数	E ₂ (pg/mL)		LH(IU/L)		LH/FSH	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	66	114.62±16.81	93.13±11.67 ^①	6.15±0.97	4.87±0.71 ^①	2.45±0.43	1.59±0.33 ^①
观察组	66	115.18±16.64	74.75±8.14 ^{①②}	6.81±0.89	2.76±0.57 ^{①②}	2.51±0.47	1.24±0.27 ^{①②}

注：①与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P<0.05$

表4 2组治疗前后子宫内膜容受性比较							
组别	例数	子宫内螺旋动脉血流阻力指数($\bar{x}\pm s$)		排卵日子宫内膜厚度($\bar{x}\pm s$,mm)		A型内膜[例(%)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	66	0.94±0.14	0.81±0.11 ^①	6.81±1.35	7.62±1.49 ^①	5(7.58)	31(46.97) ^①
观察组	66	0.97±0.16	0.70±0.10 ^{①②}	6.95±1.21	8.29±1.37 ^{①②}	6(9.09)	43(65.15) ^{①②}

注：①与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P<0.05$

5 讨论

不孕症发生与工作压力增加、现代社会生活节奏加快和生育观念转变因素相关。PCOS性排卵障碍是引起不孕症的主要病因，现代医学主要通过药物诱发排卵，但易导致妊娠晚期流产率增加、早产率增加、卵巢过度刺激综合征和妊娠合并症增加等，在临床使用上存在限制，联合中医药治疗有助于提高疗效^[9]。

PCOS性不孕属于中医学闭经、不孕症等范畴，病位在子宫，肾虚是发病的基础，肾虚则冲任失调，胞胎失养而发病。《丹溪心法》曰：“肥盛妇人……，闭塞子宫。”肾-天癸-冲任-胞宫轴功能正常是维持子宫正常受孕的基础，肾主藏精，主生殖，为先天之本。卵子是生殖之精，肾虚日久则先天之精合成不足、元气不盛，血行瘀滞，导致卵子排出障碍，因此肾虚血瘀是本病的常见证型。益肾化瘀促孕汤中熟地黄补益肝肾、固精缩尿，促进元气修复，为君药。淫羊藿温肾助阳、益精血，与巴戟天合用则温补肾阳之力增；菟丝子明目、温肾助阳，并且有固精缩尿功效，加强全方温肾之力；女贞子滋补肝

肾，与淫羊藿等温肾阳药合用则阴阳同调，且阳气化生不绝，合为臣药。桑寄生补益肝肾、祛风湿；鸡血藤补血通络，标本兼顾，既可化瘀以治标，又可养血以扶正；丹参、川芎气血同调，前者为各类瘀血治疗的要药，且性偏寒，可避免瘀血化热，辅用川芎辛香温润，化瘀止痛；合为佐药。炙甘草为使药。全方共奏益肾养精、化瘀助孕功效。研究表明，丹参中的丹参酮、川芎中的川芎嗪可改善微循环，抗炎性损伤^[10]；熟地黄可提高免疫力，具有抗应激作用，且可平衡下丘脑-垂体-卵巢轴功能^[11]。

研究发现PCOS患者存在纤维化，而此是促进病情进展的重要机制，TGF-β1是一种可经多途径加速细胞外基质(ECM)成分合成的多效应物质，是纤维化形成的启动因子^[12]。卵巢纤维化机制复杂，TGF-β1对于EMC代谢有双重作用，可抑制基质金属蛋白酶(MMPs)功能活化，增加蛋白酶抑制剂分泌，TGF-β1在肿瘤、硬皮病、系统性硬化症、肾炎等多种慢性疾病中呈现不同程度的高表达，是纤维化研究的重要方向^[13]。有研究发现PCOS致排卵障碍性不孕症患者血液中TGF-β1明显升高，因此对于PCOS

性排卵障碍患者而言调控TGF- β 1表达具有重要意义^[14]。Th1/Th2失衡在PCOS患者炎症反应中起着重要作用,导致Th1/Th2偏向Th1,IL-6是由Th1细胞分泌生成的高稳定性炎症反应启动因子,对于炎症反应评估有较高的敏感性^[15]。IL-6可刺激肥大细胞脱颗粒,促使中性粒细胞转移向炎症部位,活化巨噬细胞,从而使炎症反应加重。研究表明,IL-6可作用于内皮细胞、上皮细胞,并且可经STAT-3途径激活NF- κ B,参与免疫应答,PCOS患者血液中IL-6呈现高表达,随着病情好转后其数值可降低至正常水平^[16]。本研究结果显示,治疗后观察组血清TGF- β 1、IL-6水平低于对照组($P < 0.05$)。提示联用益肾化瘀促孕汤可降低机体炎症反应,提高妊娠率。

妊娠率不仅与机体炎症情况有关,还与性激素水平密切相关。且性激素失调伴随PCOS疾病全程,雄激素水平升高,LH升高后可促使卵泡膜细胞增生,刺激卵巢产生过量的雄激素,影响卵泡发育,从而引发不孕。有研究发现PCOS排卵障碍性不孕患者性激素失调,FSH水平低于健康人群,LH则升高,随着病情好转后LH可逐渐降低^[17]。SHBG可结合大部分睾酮,使得游离睾酮发挥作用,矫正SHBG有助于调控性激素水平^[18]。本研究结果显示,治疗后观察组血清SHBG高于对照组,血清E₂、LH、LH/FSH水低于对照组($P < 0.05$)。提示联用益肾化瘀促孕汤可调控性激素水平,利于妊娠。有学者指出,子宫内膜容受性降低也与PCOS致排卵障碍性不孕关系密切,子宫内膜容受性决定着床成功与否,而内膜厚度、类型可反应子宫内膜的容受性,A型内膜患者妊娠成功率高于B/C型,子宫内膜 ≥ 9 mm时受孕率明显高于7 mm的患者^[19]。本研究结果显示,治疗后观察组子宫内膜螺旋动脉血流阻力小于对照组,子宫内膜A型比例、排卵日子宫内膜厚度高于对照组($P < 0.05$),说明益肾化瘀促孕汤可以改善子宫内膜容受性。

综上所述,益肾化瘀促孕汤可减轻炎症反应,调节性激素水平,预防纤维化,改善子宫内膜容受性,提高排卵率和妊娠率。

【参考文献】

- [1] 陈宜宏, 姑丽尼格尔·吾买尔, 季微, 等. 多囊卵巢综合征免疫学研究进展[J]. 新疆医学, 2023, 53(9): 1122-1127.
- [2] 蒋君, 王德婧. 细胞外囊泡和非编码RNA对卵泡发育调控的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2023, 45(5): 821-826.
- [3] 杨娟, 刘英, 黄健, 等. 针药人工周期疗法对痰湿型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗患者临床疗效及部分作用机制观察[J]. 中国针灸, 2017, 37(11): 1163-1168.
- [4] 王佳宁, 王昕, 陈旭. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗中西医研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 8(9): 1-10.
- [5] 张骞文, 杜晴, 王月, 等. 桂枝茯苓丸治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 10(9): 1-12.
- [6] 王媛, 王谦, 刘召侠, 等. 补肾养宫汤、针灸联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征肾虚血瘀证的临床效果[J]. 中国社区医师, 2023, 39(28): 56-58.
- [7] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [8] 王宇, 刘学奎, 谢梁震, 等. 多囊卵巢综合征不同中医证型不孕症患者基线特征分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4318-4324.
- [9] 何顺利, 曾薇薇, 陆齐天, 等. 基于“经水出诸肾”论治多囊卵巢综合征不孕症[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(S1): 113-117.
- [10] 张健真, 吴焕林, 刘佳, 等. 基于络病理论从芳香通络疗法论治冠状动脉微循环障碍[J]. 世界中医药, 2023, 18(8): 1206-1209.
- [11] 申铁英. 小剂量米非司酮联合补肾固冲汤治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床效果[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4): 538-540.
- [12] 李想, 李嘉. 坤宝丸对大鼠实验性卵巢早衰模型的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(9): 1949-1954.
- [13] 梁甜, 周晓玲, 周琳. 基于NLRP3炎症小体介导的中药抗纤维化药理机制近五年研究进展[J]. 环球中医药, 2023, 16(11): 2391-2400.
- [14] 柴海兰, 陈守龙, 高仁美, 等. 归肾丸为主治疗PCOS致排卵障碍性不孕症及对血清TGF- β 1、CTGF水平的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(8): 1065-1067.
- [15] 孙子懿, 雷梦云, 刘聪, 等. 多囊卵巢综合征与单核细胞及炎症细胞因子的关系[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(12): 1128-1132.
- [16] 葛畅, 高玥, 陈娇, 等. 慢性炎症与多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(8): 1270-1274.
- [17] 余玲玲, 郭乐, 尚姝. 益精养肾孕子方联合艾灸对多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕患者性激素水平及卵巢血流动力学的影响[J]. 湖北中医杂志, 2020, 42(9): 13-15.
- [18] 陈宏梅, 陈圆圆, 文壹, 等. 游离睾酮指数联合血清GnSAF、SHBG对多囊卵巢综合征不孕患者IVF-ET治疗妊娠结局的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(10): 1983-1987.
- [19] 张苗, 汪彩英, 李霞, 等. 子宫内膜分型与厚度对不孕患者促排卵治疗后妊娠率的影响[J]. 中国性科学, 2016, 25(3): 118-120.

(责任编辑: 郑锋玲)