

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.041

◇药物与临床◇

益肾种子丸联合枸橼酸氯米芬治疗脾肾两虚型不孕症的效果及对体内激素水平和子宫内膜的影响

王慧敏^a, 刘慧^b作者单位: 开封市医学科学研究所,^a 药房,^b 生殖中心, 河南 开封 475000

摘要:目的 探讨益肾种子丸联合枸橼酸氯米芬对脾肾两虚型不孕症病人体内激素及子宫内膜的影响,并评价其治疗效果。方法 收集2015年1月至2016年6月在开封市医学科学研究所收治的不孕症病人(脾肾两虚型)96例,用随机数字表法将其分为观察组与对照组,每组48例,两组均给予枸橼酸氯米芬常规治疗,观察组加用益肾种子丸口服。4周为一个疗程,治疗3个疗程后观察两组体内雌二醇(E2)、促卵泡生长激素(FSH)水平和子宫内膜厚度变化情况,并评价治疗效果。结果 两组病人在治疗前血清E2、FSH水平及子宫内膜厚度差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后血清E2水平 $[(38.19 \pm 6.51) \text{ ng/mL}]$ 明显升高,FSH水平 $[(7.27 \pm 0.88) \text{ IU/L}]$ 明显降低,与对照组治疗后 $[(33.01 \pm 5.38) \text{ ng/mL}, (7.84 \pm 1.15) \text{ IU/L}]$ 比较,差异有统计学意义($t=4.249, 2.727, P=0.000, 0.008$);观察组治疗后子宫内膜厚度 $[(0.81 \pm 0.06) \text{ mm}]$ 明显增加,与对照组 $[(0.76 \pm 0.07) \text{ mm}]$ 比较,差异有统计学意义($t=3.757, P=0.000$);对照组总有效36例(75.00%),观察组总有效45例(93.75%),两组比较,观察组总有效率较高,差异有统计学意义($\chi^2=6.400, P=0.011$);观察组共妊娠21例,妊娠率为43.75%,明显高于对照组(妊娠8例,妊娠率为16.67%),差异有统计学意义($\chi^2=4.524, P=0.033$);两组病人在治疗中均未发生严重不良反应。结论 益肾种子丸联合枸橼酸氯米芬治疗脾肾两虚型不孕症,能够改善病人激素水平和子宫内膜的厚度,增加治疗效果及妊娠率。

关键词: 益肾种子丸; 脾肾两虚型; 不孕症; 激素水平; 子宫内膜

Effect of Yishen seed pill combined with Clomiphene citrate in the treatment of infertility with spleen and kidney deficiency type and its effect on hormone levels and endometrial

WANG Huimin^a, LIU Hui^b

Author Affiliation: ^aDepartment of Drugstore, ^bReproductive Center, Medical Science Research Institute, Kaifeng, Henan 475000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Yishen seed pill combined with Clomiphene citrate on hormone and endometrial in infertility patients with spleen and kidney deficiency type, and to evaluate the therapeutic effect. **Methods** Ninety-six infertility patients with spleen and kidney deficiency type treated in Medical Science Research Institute of Kaifeng City from January 2015 to June 2016 were collected and assigned into the observation group and the control group by random number table, each of which included 48 cases. The two groups were given routine treatment with Clomiphene citrate, but the observation group was added with Yishen seed pill, four weeks was one course of treatment. After 3 courses of treatment, the levels of estradiol (E2), follicle stimulating hormone (FSH) and endometrial thickness in two groups were observed, and the therapeutic effect was evaluated. **Results** Before treatment, serum E2, FSH levels and endometrial thickness of the two groups of patients were not significantly different ($P>0.05$); after treatment, the serum E2 level $[(38.19 \pm 6.51) \text{ ng/mL}]$ of the observation group was significantly higher than that in the control group after treatment $[(33.01 \pm 5.38) \text{ ng/mL}]$, and the level of FSH $[(7.27 \pm 0.88) \text{ IU/L}]$ was significantly lower than that in the control group after treatment $[(7.84 \pm 1.15) \text{ IU/L}]$ ($t=4.249, 2.727, P=0.000, 0.008$). The endometrial thickness $[(0.81 \pm 0.06) \text{ mm}]$ of the observation group after treatment was obviously thicker than that in the control group $[(0.76 \pm 0.07) \text{ mm}]$ ($t=3.757, P=0.000$). The total effective rate in the observation group was 45 cases (93.75%), which was significantly higher than that in the control group (36 cases, 75.00%) ($\chi^2=6.400, P=0.011$). There were 21 (43.75%) cases of pregnancy in the observation group, which were significantly more than those in the control group (8 cases, 16.67%) ($\chi^2=4.524, P=0.033$). No serious adverse reactions occurred in the two groups of patients during treatment. **Conclusions** Yishen seed pill combined with Clomiphene citrate in the treatment of infertility with spleen kidney deficiency type can improve hormone levels and endometrial thickness in patients, and strengthen the effect of treatment and pregnancy rate.

Key words: Yishen seed pill; Spleen and kidney deficiency type; Infertility; Hormone level; Endometrium

不孕症是指婚后育龄期妇女或末次妊娠后,在男方性生殖功能正常、男女同居 ≥ 2 年、未避孕的情况下而不受孕的妇科疾病^[1-2]。其主要病因为内分泌失调导致的排卵障碍。主要分类为原发性不孕和继发性不孕,其发病率均较高,给家庭及社会带来沉重负担^[3]。西医多采用辅助生殖技术或促排卵药物治疗,但效果十分不满意。在祖国医学中对“不孕症”虽无明确记载,但对不孕症的症状表现描述则很多,在《周易集解》《神农本草经》及《黄帝内经》中均有提及^[4]。中医将这类病症大多归为肾虚、脾虚、肝郁等,临床治疗则大多以补肾健脾等为主。开封市医学科学研究所制剂室根据临床用药实践配制了治疗不孕症的益肾种子丸,并由笔者主持对制剂的研发和疗效评价工作,现将益肾种子丸对脾肾两虚型不孕症病人体内激素水平及子宫内膜的影响结果分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2016 年 6 月开封市医学科学研究所收治的不孕症病人(脾肾两虚型)96 例,用随机数字表法将其分为观察组与对照组,每组 48 例。观察组年龄为(26.78 ± 2.38)岁,年龄范围为 22~35 岁;病程(2.75 ± 1.38)年,病程范围为 2~7 年;原发性不孕病人 30 例,继发性不孕病人 18 例。入选标准:(1)西医根据《中华妇产科学》(曹泽毅主编),均进行超声、血清激素检测、基础体温(BBT)测定等检查确诊;中医参照《中药新药临床研究指导原则》(国家卫生部颁布)中的“肾脾两虚”型证候进行确诊,包括婚久不育、月经量及月经时间异常、乳房及腹部胀痛、腰膝酸软等表现。西医与中医标准均符合的病人则纳入研究,且病人收治时,询问前三个月的疾病史;(2)配偶的生殖功能正常。本研究经开封市医学科学研究所医学伦理委员会批准,病人或近亲属均签署知情同意书。排除标准:年龄在 20 岁以下者,患有心、肾、肝等严重功能障碍者,精神病者,恶性肿瘤者,对研究药物过敏者等。两组年龄、病程、不孕类型等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 1。

1.2 方法 对照组病人给予枸橼酸氯米芬胶囊(上海衡山药业提供,批号:20141225)口服,在月经周期第 5 天开始口服,对于闭经的病人,先给予黄体酮后出血的第 5 天开始口服,初始剂量为 50 mg/d,一个周期为 5 d,若无排卵则给予下一个周期用药,并增加剂量(在同一医生指导下),最大剂量为 150 mg/d,共治疗三个周期。观察组病人在此基础上给

表 1 两组一般资料的比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	不孕类型/例	
				原发性不孕	继发性不孕
对照组	48	27.08 ± 2.58	2.65 ± 1.44	30	18
观察组	48	26.78 ± 2.38	2.75 ± 1.38	28	20
$t(\chi^2)$ 值		0.592	0.347	(0.174)	
P 值		0.555	0.729	0.676	

予本院制剂室配制的益肾种子丸口服每次 6 g,每天 3 次,连续用药三个周期。益肾种子丸(豫药制剂,批号 20141209),主要成分:鹿茸 5 g、菟丝子 15 g、淫羊藿 9 g、何首乌 12 g、山药 12 g、白术 15 g、茯苓 15 g、桂枝 9 g、泽泻 10 g 等。

1.3 观察指标 (1)观察两组病人血清雌二醇(E2)、促卵泡生长激素(FSH)水平及子宫内膜厚度。E2、FSH 用放射免疫法测定,抽取病人月经来潮时空腹晨血进行检测。子宫内膜厚度用阴道彩色多普勒超声进行检测(在月经干净后 7 d 时检测)。(2)观察疗效。治疗后,超声检测有成熟卵泡或妊娠,临床症状及体征均显示正常,为显效;治疗后,超声检测有成熟卵泡和排卵,且 BBT 双相,临床症状及月经周期基本恢复正常,但药物停用后维持不能超过 3 个月,为有效;连续用药 3 个月后,月经量及月经周期未恢复正常,超声显示无卵泡发育,且 BBT 为单相,为无效。总有效为显效与有效之和。(3)治疗后 6 个月进行随访,观察两组妊娠情况。(4)观察安全性,检测肝肾功能,观察在治疗过程中出现的不良反应。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用成组 t 检验,前后比较用配对 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 E2、FSH 水平及子宫内膜厚度分析 两组病人在治疗前血清 E2、FSH 水平及子宫内膜厚度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后血清 E2 水平明显升高,FSH 水平明显降低,与对照组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后子宫内膜厚度明显增加,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

2.2 两组临床疗效分析 对照组总有效 36 例(75.00%),观察组总有效 45 例(93.75%),两组比较,观察组总有效率较高,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.400, P = 0.011$)。具体数据见表 3。

表2 两组血清 E2、FSH 水平及子宫内膜厚度分析/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	子宫内膜厚度/mm	E2/(ng/mL)	FSH/(IU/L)
对照组	48	治疗前	0.56 ± 0.13	27.92 ± 5.81	9.19 ± 1.33
		治疗后	0.76 ± 0.07	33.01 ± 5.38	7.84 ± 1.15
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			9.897,0.000	2.946,0.005	3.389,0.001
观察组	48	治疗前	0.57 ± 0.11	28.29 ± 6.05	9.20 ± 1.47
		治疗后	0.81 ± 0.06	38.19 ± 6.51	7.27 ± 0.88
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			8.751,0.000	4.477,0.000	9.351,0.000
组间比较,成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		治疗前	0.407,0.685	0.306,0.760	0.035,0.972
		治疗后	3.757,0.000	4.249,0.000	2.727,0.008

表3 两组临床疗效分析/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	17(35.42)	19(39.58)	12(25.00)	36(75.00)
观察组	48	28(58.33)	17(35.42)	3(6.25)	45(93.75)

2.3 两组妊娠率对比 6个月随访可知,观察组共妊娠21例,妊娠率为43.75%,明显高于对照组(妊娠8例,妊娠率为16.67%),差异有统计学意义($\chi^2=4.524, P=0.033$)。

2.4 安全性评价 两组病人在治疗中均未发生严重不良反应。

3 讨论

据流行病学显示^[5],中国不孕症发病率7%~10%,随着妇科炎症性疾病及宫腔手术的增加,不孕症病人呈上升趋势。影响不孕的因素主要有环境因素、生物学因素及社会因素等。其中以生物因素较多见,如内分泌失调、器质性病变及精神因素等^[6]。中医理论认为,不孕症主要是病人气血失和、脏腑功能失调,导致冲任病变所致^[7]。肾为先天之本,并主生殖,因此,不孕症发生的主要病机和肾虚、脾虚、血瘀等有关。《校注妇人良方》中指出,肾气全盛,经血即盈,冲任流通,则应时而下,由此提示肾在女性生理功能中的重要性^[8]。脾主统血、有供血、滤血、藏血等功能。脾虚是血虚之因。肾脾互通,肾虚则气虚血瘀。脾则有运化营养、统摄血液及输布水液之功能,脾虚则使营运失常,导致失血、出现营养障碍等。脾虚则进一步使精血乏源、肾精不足等,所以,对于脾肾两虚型不孕不育病人,应以补肾补脾、活血行气为主^[9]。

本研究中使用了本院制剂室配制的制剂“益肾种子丸”,联合枸橼酸氯米芬治疗不孕症起到良好效果。枸橼酸氯米芬属于一种促排卵药物,主要用于女性黄体功能不足、无排卵或少排卵性不孕症等的治疗。益肾种子丸由多种成分组成,里面的鹿茸为君药,补气血,壮元阳、强筋骨,益精髓;菟丝子、何首乌为臣药,入肝,入肾经,固精缩尿、滋补肝肾;淫羊藿为臣药,功效为益肾生精,调补气血,健脾渗

湿等;山药为佐药,健脾胃、益肾气,止泻痢,增强免疫功能;白术、茯苓为佐药,补气健脾、利水燥湿、健脾胃;桂枝为使药活血化瘀、泽泻泻热、渗湿、利水,泻肾火等。诸药和用,补肾生精、活血健脾效果更佳。有研究证实^[10-11],补肾健脾调肝法能明显改善小鼠血清 LH、FSH 表达,对纠正生殖内分泌紊乱、改善卵巢功能效果显著。

本研究结果显示,观察组病人给予益肾种子丸联合枸橼酸氯米芬治疗能明显降低病人血清 FSH 水平,升高 E2 水平,并增加病人子宫内膜厚度,这和张新颖等^[12]的研究一致,这说明益肾种子丸联合枸橼酸氯米芬能抑制 FSH、增强 E2 水平,同时改善子宫内膜厚度,对抑制子宫平滑肌的收缩、增强受孕率十分有利。本研究还显示,观察组治疗有效(93.75%)及妊娠率(43.75%)均明显高于对照组(分别为75.00%、16.67%),进一步证明了益肾种子丸的有效性。研究显示^[13],雌激素 E2 使 FSH 对 LH 受体诱导的作用增强,使颗粒细胞 LH 受体的数目增多,利于卵泡形成良性循环,使排卵期的优势卵泡体积明显增大,从而增强了病人妊娠率。

综上所述,本院制剂室配制的益肾种子丸治疗肾脾两虚型的不孕症病人效果显著,能改善子宫内膜的厚度,改善激素水平,促进排卵与妊娠。

参考文献

- [1] 韩延华,王明明,刘丽,等. 龙江韩氏妇科诊治不孕症的思路及学术经验[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(5):438-439.
- [2] 张丽娟. 260例女性不孕症原因分析[J]. 中国妇幼保健,2014,29(33):5461-5462.
- [3] 毛宝宏,杨丽萍. 中医治疗不孕症的研究现状[J]. 西部中医药,2014,27(3):135-137.
- [4] 郑为仁,陈怡斌,陈晓暉,等. 不孕症患者进行人工生殖疗程合并中医治疗用药分析[J]. 成都中医药大学学报,2016,39(1):72-76.
- [5] 杜鑫,张宗敏. 温肾调经助孕汤结合中药人工周期治疗肾阳虚型排卵障碍性不孕症120例患者临床分析[J]. 中国实用医药,2013,8(29):151-152.