

中西医结合治疗卵巢功能低下性不孕症的临床疗效

饶艳秋¹ 王 烨^{1,2} 李 晶^{1,2} 王文君^{1,2Δ}

(¹ 复旦大学附属妇产科医院中西医结合科 上海 200011; ² 俞瑾上海市名老中医学术经验研究工作室 上海 200011)

【摘要】 目的 观察中西医结合治疗卵巢功能低下性不孕症患者的临床疗效。**方法** 收集 2016 年 2 月至 2017 年 12 月在复旦大学附属妇产科医院就诊的不孕症患者,根据纳入标准筛选出符合条件的卵巢功能低下性不孕症患者 316 例,根据治疗方法不同分为 3 组:中药治疗(TCM)组($n=115$)、西药治疗(WM)组($n=50$)和中西医结合治疗(ITCWM)组($n=151$)。3 组均连续治疗 6 个月经周期,疗程结束后观察 3 组患者治疗前后中医证候积分、基础血清卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、FSH/LH、雌二醇(estradiol, E_2)、睾酮(testosterone, T)水平的改变,并统计 3 组患者治疗后的成功妊娠率。**结果** 3 组患者治疗前年龄、中医证候积分、基础血清 FSH、LH、FSH/LH、T、 E_2 水平差异均无统计学意义。3 组患者治疗后中医证候积分、血清 FSH 水平、FSH/LH 均显著低于治疗前($P<0.05$),血清 T 水平显著高于治疗前($P<0.05$)。3 组患者治疗后组间比较,ITCWM 组中医证候治疗总有效率明显高于 TCM 组、WM 组($P<0.05$); ITCWM 组血清 FSH、FSH/LH 水平下降较 TCM 组、WM 组明显($P<0.05$);血清 T、 E_2 水平上升较 TCM 组、WM 组明显($P<0.05$);ITCWM 组成功妊娠率明显高于 TCM 组及 WM 组($P<0.05$)。**结论** 中西医结合治疗卵巢功能低下性不孕症疗效明显。血清 T 水平可以在一定程度上反映卵巢功能,可以作为评价卵巢功能的一个重要指标。

【关键词】 卵巢功能低下; 不孕症; 中西医结合; 睾酮

【中图分类号】 R711.6 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.06.005

Clinical research on the effect of integrated traditional Chinese and Western medicine in treatment of infertile patients with diminished ovarian reserve function

RAO Yan-qi¹, WANG Ye^{1,2}, LI Jing^{1,2}, WANG Wen-jun^{1,2Δ}

(¹ Department of Integrated TCM and Western Medicine, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China; ² Yu jin, Shanghai Famous Old Chinese Medicine Academic Research Experience Studio, Shanghai 200011, China)

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of integrated traditional Chinese and Western medicine in treatment of infertile patients with diminished ovarian reserve function. **Methods** Total 316 infertile patients with diminished ovarian reserve function were chosen according to the standards in the Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University from Feb. 2016 to Dec. 2017. According to the different treatment, the patients were divided into traditional Chinese medicine (TCM) group ($n=115$), Western medicine (WM) group ($n=50$), integrated traditional Chinese and Western medicine (ITCWM) group ($n=151$). After 6 months' treatment, the 3 groups of patients' TCM syndrome score,

上海市科委医学引导类科技项目(15401931800);上海市科委科研项目(18401932000)

ΔCorresponding author E-mail:13818607938@163.com

serum follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), FSH/LH, estradiol (E_2) and testosterone (T) levels before and after treatment were observed. The pregnancy rates were calculated for patients in the 3 groups. **Results** The comparison of the 3 groups in age, TCM symptom scores, serum FSH, LH, FSH/LH, T and E_2 levels was statistically indistinguishable. After treatment, TCM symptom scores, serum FSH and FSH/LH levels were obviously declined, and serum T levels were obviously increased in the 3 groups. After treatment, the total effective rate of TCM syndrome treatment in ITCWM group was significantly higher than that in TCM group and WM group. Serum FSH and FSH/LH levels in ITCWM group declined more significantly than those in TCM group and WM group ($P < 0.05$). Serum E_2 and T levels increased more significantly in ITCWM group than those in TCM group and WM group ($P < 0.05$). The pregnancy rate was higher in ITCWM group than that in TCM group and WM group ($P < 0.05$). **Conclusions** The curative effect of integrated Chinese and Western medicine therapy in the treatment of infertile patients with diminished ovarian reserve function was obvious. Testosterone level could reflect the ovarian function to some degree, which can be regarded as an important index estimating the ovarian reserve function.

【Key words】 diminished ovarian reserve; infertility; integrated traditional Chinese and Western medicine; testosterone

* This work was supported by the Medical Guidance Project of Shanghai Science and Technology Committee (15401931800) and the Scientific Research Program of Shanghai Science and Technology Committee (18401932000).

卵巢功能是指卵巢产生卵子数量和质量的能力,反映了女性的生殖能力。卵巢内剩余卵泡数量和质量下降导致性激素缺乏,出现卵巢功能低下^[1],临床表现为月经量少、稀发,甚至闭经,不孕并伴有不同程度的围绝经期症状及基础激素水平的变化。近年来卵巢功能低下已成为导致女性不孕的重要原因之一。美国辅助生殖技术协会报告中指出,在寻求辅助生殖技术帮助的不孕患者中卵巢功能低下发生率在2004至2011年从19%上升至26%^[2],严重影响了女性生殖健康。因此改善卵巢功能,提高卵巢功能低下性不孕症患者的妊娠率,已成为目前生殖健康医学领域研究的重点。

近年来复旦大学附属妇产科医院在全国名老中医俞瑾教授学术理论指导下,对卵巢功能低下性不孕症患者进行中西医结合治疗,可明显提高卵巢功能,提高受孕成功率。本研究旨在对比中药、西药以及中西医结合3种不同治疗方法对卵巢功能低下性不孕患者中医证候积分、基础激素水平包括卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、FSH/LH、睾酮(testosterone, T)、雌二醇(estradiol, E_2)以及妊娠情况的影响,从而探讨针对卵巢功能低下性不孕症患者的最优治疗方法。

资 料 和 方 法

研究对象 纳入标准:(1)年龄20~40岁;(2)于月经周期第3~5天进行激素测定,7.9 mIU/mL $< bFSH < 40$ mIU/mL 或 $FSH/LH > 2$ 且 $FSH > 7$ mIU/mL 或 $E_2 > 80$ pg/mL。排除标准:(1)合并严重的心、肝、肾、脑等器质性病变和严重躯体疾病及恶性肿瘤;(2)性激素应用禁忌证;(3)原因不明的阴道流血;(4)近3个月使用性激素药物,或参加其他临床试验。本研究经医院伦理委员会同意批准,患者均签署知情同意书(临床试验注册号:ChiCTR-INC-16007849)。收集2016年2月至2017年12月在我院就诊的不孕症患者,根据纳入标准筛选出符合卵巢功能低下的不孕症患者316例,根据患者意愿进行分组:单纯采用中药治疗为TCM组($n = 115$),单纯采用西药治疗为WM组($n = 50$),采用中西医结合治疗为ITCWM组($n = 151$)。

治疗方法 TCM组:口服补肾益气活血化浊中药复方,主要由醋龟甲、鹿角、党参、炙黄芪、皂角刺、路路通(炒)、生蒲黄、五灵脂、败酱草、蒲公英等22味中药组成。治疗过程中可根据个人证型酌情进行加减药味。所有药材均由我院统一采购,符合

国家中药质量标准,告知患者规范煎煮方式,每日早晚口服 1 次。服中药期间患者均测量基础体温,若 2 个月内无上升,均予地屈孕酮(每天 2 次,每次 10 mg,共 10 天)以保护子宫内膜,防止出现排卵障碍性异常子宫出血。WM 组:于月经来潮第 5 天起,根据 FSH 水平不同,每天服用炔雌醇 0.025~0.05 mg + 戊酸雌二醇 1~2 mg,服药 20 天,若基础体温升高则持续 3~5 天,停药炔雌醇片,用戊酸雌二醇片替代,同时为利于受孕加服达芙通(每天 2 次,每次 10 mg,共 10 天)。如基础体温未升高,连续服用炔雌醇片 + 戊酸雌二醇片 20 天,停药后待月经第 5 天继续服药。服雌激素期间若无排卵则每间隔 2 个月予早晚口服地屈孕酮 10 mg,共 10 天。ITCWM 组:采用炔雌醇片 + 戊酸雌二醇片并联合补肾益气活血化浊中药复方治疗。上述 3 组患者均连续治疗 6 个月经周期,治疗期间成功妊娠者则终止治疗。

中医证候疗效评价 按照《中药新药临床研究指导原则》采用积分的方式对卵巢功能低下患者中医症状进行计算,共 8 个相关症状:口干、心烦、大便秘结、腰酸、失眠、精神不振、神疲乏力、畏寒肢冷。每个症状按照严重程度分为轻、中、重 3 级,轻度为 1 分,中度为 2 分,重度为 3 分。疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。疗效指数 ≥ 95% 认为痊愈,70% ≤ 疗效指数 < 95% 认为显效,30% ≤ 疗效指数 < 70% 认为有效,疗效指数 < 30% 认为无效。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) 者 / 总患者 × 100%。

卵巢功能及妊娠情况评价 检测 3 组患者治疗 3 个月前后月经第 3~5 天血清激素水平,包括 FSH、LH、T、E₂,均由我院检验科采用化学发光法统一检验。停药 1 周月经未来潮或基础体温上升超过 16 天月经未来潮,检测患者尿 HCG 或血清 HCG 情况,若阳性酌情保胎治疗,于孕 7 周左右超声明确宫内孕且见胎心即为成功妊娠。记录 3 组患者治疗后成功妊娠情况及治疗时间。

统计学方法 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分数(%)表示。计量资料组内比较采用 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验进行比较。采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

3 组患者治疗前基线水平比较

前年龄、中医证候积分、FSH、LH、FSH/LH、T 及 E₂ 之间比较,差异无统计学意义(表 1)。

表 1 3 组患者治疗前基线水平比较
Tab 1 Baseline information of each group before treatment
($\bar{x} \pm s$)

Items	TCM group	WM group	ITCWM group
Case (n)	115	53	151
Age (y)	29.34 ± 5.45	29.23 ± 5.58	29.80 ± 5.07
TCM syndrome score	17.14 ± 2.02	17.66 ± 3.49	16.92 ± 2.09
FSH (mIU/mL)	13.06 ± 3.51	13.96 ± 4.02	13.15 ± 3.36
LH (mIU/mL)	6.92 ± 2.09	6.89 ± 2.12	6.68 ± 2.28
FSH/LH	1.34 ± 0.56	1.31 ± 0.45	1.29 ± 0.38
T (pg/mL)	0.35 ± 0.12	0.35 ± 0.09	0.33 ± 0.11
E ₂ (pg/mL)	41.97 ± 12.00	40.12 ± 16.09	41.64 ± 16.27

3 组患者治疗前后中医证候积分及疗效比较 3 组患者治疗后中医证候积分较治疗前明显下降,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。TCM 组由治疗前(17.14 ± 2.02)分下降至治疗后(9.88 ± 2.74)分,WM 组由治疗前(17.66 ± 3.49)分下降至治疗后(13.48 ± 3.11)分,ITCWM 组由治疗前(16.92 ± 2.09)分下降至治疗后(8.53 ± 2.24)分(图 1)。ITCWM 组治疗总有效率(86.1%)明显高于 TCM 组(59.13%)和 WM 组(32.0%),差异有统计学意义(*P* < 0.05,图 2)。

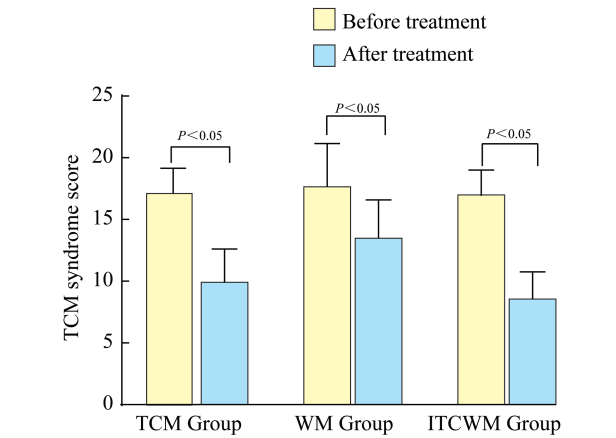


图 1 3 组患者治疗前后中医证候积分
Fig 1 TCM syndrome score before and after treatment of each group

3 组患者治疗前后组内及组间血清激素水平比较 3 组患者治疗前后对比,治疗后血清 FSH、FSH/LH 水平均较治疗前明显下降,T 水平较治疗前明显升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05,表 2)。

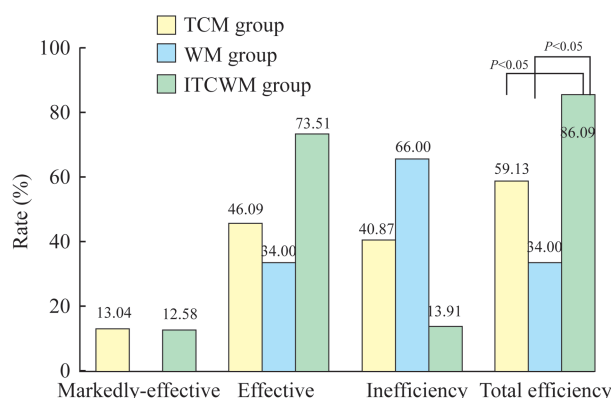


图2 3组患者中医证候疗效比较

Fig 2 Efficacy of TCM syndrome in each group

表2 3组患者治疗前后血清 FSH、FSH/LH、T、E₂ 水平比较

Tab 2 Serum FSH,FSH/LH,T,E₂ levels before and after treatment of each group

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

Group	FSH (mIU/mL)	FSH/LH	T (pg/mL)	E ₂ (pg/mL)
TCM (n = 115)				
Before treatment	13.06 ± 3.51	1.99 ± 0.58	0.35 ± 0.12	41.97 ± 12.00
After treatment	8.42 ± 1.52 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.49 ± 0.50 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.37 ± 0.10 ⁽¹⁾⁽²⁾	45.55 ± 14.73 ⁽²⁾
WM (n = 50)				
Before treatment	13.96 ± 4.02	2.13 ± 0.68	0.35 ± 0.09	40.12 ± 16.09
After treatment	8.58 ± 0.97 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.43 ± 0.53 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.39 ± 0.06 ⁽¹⁾⁽²⁾	46.78 ± 12.91 ⁽¹⁾⁽²⁾
ITCWM (n = 151)				
Before treatment	13.15 ± 3.36	2.09 ± 0.66	0.33 ± 0.11	41.64 ± 16.27
After treatment	8.02 ± 1.55 ⁽¹⁾	1.25 ± 0.42 ⁽¹⁾	0.42 ± 0.09 ⁽¹⁾	51.31 ± 13.49 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ vs. before treatment of each group, $P < 0.05$; ⁽²⁾ vs. after treatment of ITCWM group, $P < 0.05$.

讨 论

目前关于卵巢功能低下的诊断尚无统一标准,临床上常通过检测基础血清 FSH、LH、E₂ 水平作为评价卵巢功能的指标^[3]。随着卵巢能力下降,卵巢分泌的性激素水平减少,垂体分泌的 FSH 和 LH 升高,但在卵巢功能衰退初期,FSH、LH 可能尚处于正常范围,但 FSH 比 LH 升高得更早,导致 FSH/LH 比值升高,因此认为 FSH/LH 可以更早且更准确地预测卵巢功能衰退^[4]。本课题中我们选用 7.9 mIU/mL(我院检验该指标的卵泡期上限) < bFSH < 40 mIU/mL 作为卵巢功能低下患者的纳入标准。我们发现,FSH > 7.9 mIU/mL 时患者开始出现卵巢功能衰退的表现,对促排药物敏感性下降,卵泡发育成熟障碍,且我们认为早期发现卵巢功能衰退,可更早干预和改善卵巢功能,解决患者急于生育的期望。

中医理论认为卵巢功能低下病位在肾及冲任,病机为肾虚、冲任失调,或兼肝郁脾虚致气滞血瘀、

WM 组和 ITCWM 组治疗后血清 E₂ 水平较治疗前明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。ITCWM 组治疗后 FSH、FSH/LH 水平较其余两组下降明显,ITCWM 组治疗后 T、E₂ 水平较其余两组升高明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

3 组患者治疗后妊娠率及治疗时间比较

ITCWM 组治疗后成功妊娠率为 26.0%,明显高于 TCM 组(16.5%)和 WM 组(13.2%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在成功妊娠的患者中,ITCWM 组平均治疗时间为(4.36 ± 0.92)个月,短于 TCM 组[(4.55 ± 0.83)个月]和 WM 组[(5.00 ± 0.81)个月],但差异无统计学意义。

瘀浊交阻、痰瘀交阻,治疗上应以滋肾调养冲任为主,配合调理肝、脾、心等脏器的气血运化^[5]。本研究中药治疗是在全国名老中医俞瑾教授学术理论指导下制定的中药复方,该复方以左归丸合知柏地黄丸为君,滋肾填精,以补先天之本;加四君为臣,健脾益气,以促后天之本;又加皂角刺、路路通、蒲黄、五灵脂、桃仁、败酱草、蒲公英为佐疏肝通络,使肝气调达,且祛久病之瘀及清下焦湿热;另以砂仁、苏梗为使,化湿以防诸药滋腻,全方用药全面,合奏健脾补肾疏肝之功,兼活血清热之能,对卵巢功能低下性不孕症患者已取得一定疗效。

西医治疗一般是采用激素替代治疗(hormone replacement therapy,HRT),补充外源性雌激素,通过负反馈调节作用,减少循环中高浓度的 FSH,解除高促性腺激素对卵泡发育的不利影响,并诱导卵泡颗粒细胞上的自身促性腺激素受体生成,从而实现卵泡复苏^[6]。该法虽然使用方便且起效快,但停药后易复发,长期应用存在一定不良反应,增加了乳腺癌、子宫内膜增生甚至癌变等的发病风险^[7]。目前临床多采用戊酸雌二醇,其作用温和,不良反应

小,但我们在临床实践中发现戊酸雌二醇降FSH作用不强,炔雌醇中含有乙炔基,在体内不易被代谢,作用时间明显延长,对促性腺激素的抑制作用更强^[8],而单用较大剂量炔雌醇,胃肠道不良反应大,血栓形成风险增加,补佳乐、炔雌醇两者联合使用,可适当减少炔雌醇用量,并结合补肾益气活血化瘀中药,既可避免雌激素不良反应,又可提高疗效。

中西医结合治疗以补肾益气活血化瘀中药复方与西药结合,发挥其整体效应和多靶点作用。既往的研究显示^[9],补肾中药可以提高雌激素靶器官的雌激素受体表达,增强雌激素生物效应。本课题组在近期试验中还发现补肾中药可增加FSH受体蛋白表达,提高卵巢反应性,改善卵巢功能。此外中药还具有益气活血功效,可避免雌激素长期使用引起的血栓形成风险,鉴于部分不孕症患者病程已有数年,大部分患者经历了输卵管相关检查,另有部分患者经历人流术或刮宫术,术后往往继发不同程度生殖道炎症,这类患者常表现为下焦湿热,采用中药复方兼顾了清下焦湿热带下治疗,可辅助促进输卵管周围炎症的吸收,改善输卵管功能,改善盆腔血液循环变学和内环境。中西医结合治疗既改善了卵巢功能,又避免了单纯西药所带来的不良反应。

我们发现中药治疗、西药治疗和中西医结合治疗3种方法均可降低卵巢功能低下患者中医证候积分,下调FSH水平,降低FSH/LH比值,升高T水平,提示这3种方法均可改善卵巢功能低下性不孕症患者的卵巢功能。其中ITCWM组治疗总有效率(86.09%)明显高于TCM组(59.13%)和WM组(34.00%)。ITCWM组与另两组相比较,治疗后血清FSH、FSH/LH水平下降明显,ITCWM组治疗后血清T、E₂水平上升明显。在提高妊娠率方面,3组患者经过治疗后ITCWM组成功妊娠率为26.0%,明显高于TCM组(16.5%)和WM组(13.2%)。在成功妊娠的患者中,ITCWM组平均治疗时间短于另两组,但差异无统计学意义,可能与治疗周期及样本量有关。上述结果均提示中西医结合治疗在改善卵巢功能低下患者的卵巢功能和提高妊娠率方面效果均优于单纯中药治疗和单纯西药治疗。

有研究表明T在卵泡发育及卵巢功能的维持中发挥着重要的作用,作用机制可能是由于T可在芳香化酶P450作用下转化为E₂,同时T可促进窦前卵泡发育^[10]。文献报道卵巢功能低下患者补充脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone,DHEA)后可

改善卵巢功能,提高辅助生殖结局^[11]。而DHEA是雄激素的前体,从另一角度说明T对于维持卵巢功能非常重要。本研究发现卵巢功能低下患者血清T水平较低,药物治疗后血清T水平较治疗前升高,且差异有统计学意义,推测血清T可能作为反映卵巢功能的指标之一,鉴于本研究样本量有限,还需更大的样本来进一步验证。

综上所述,本研究明确了中西药结合治疗卵巢功能低下性不孕症患者的优越性,为中西医结合治疗的推广提供依据。

参 考 文 献

- [1] COHEN J, CHABBERT-BUFFET N, DARAI E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(12): 1709–1712.
- [2] DEVINE K, MUMFORD SL, WU M, et al. Diminished ovarian reserve (DOR) in the US ART population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the society for assisted reproductive technology clinic outcomes reporting system (SART CORS)[J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(3): 612–619.
- [3] MUTLU MF, ERDEM A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2012, 13(3): 196–203.
- [4] PRASAD S, GUPTA T, DIVYA A. Correlation of the day 3 FSH/LH ratio and LH concentration in predicting IVF outcome[J]. *J Reprod Infertil*, 2013, 14(1): 23–28.
- [5] 李燕,海丽亚,王向阳,等. 补肾疏肝养血法对不孕症患者卵巢储备功能和子宫内膜容受性的影响[J]. *中医药导报*, 2017, 23(6): 89–90.
- [6] SULLIVAN SD, SARREL PM, NELSON LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(7): 1588–1599.
- [7] AGARWAL S, ALZAHIRANI FA, AHMED A. Hormonereplacement therapy: Would it be possible to replicate a functional ovary? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3160–3178.
- [8] 张玲,赵凡桂,王文君,等. 卵巢储备功能低下的不孕患者中西医结合疗效探讨[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(26): 4293–4295.
- [9] 俞瑾,李超荆. 更年期综合征的临床和药理研究—对神经生殖内分泌免疫网络的调节[J]. *生殖医学杂志*, 2000, 9(5): 266–271.
- [10] GLEICHER N, WEGHOFFER A, BARAD DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(1): 116–128.
- [11] HU Q, HONG L, NIE M, et al. The effect of dehydroepiandrosterone supplementation on ovarian response is associated with androgen receptor in diminished ovarian reserve women[J]. *J Ovarian Res*, 2017, 10(1): 32–60.

(收稿日期:2019-03-17;编辑:王蔚)