

分类号 R271.1

学校代号 10572

UDC 610 密级 公开

学 号 20132301007



广州中医药大学

Guangzhou University of Chinese Medicine

博士学位论文

滋肾育胎丸对肾虚型 PCOS
不孕患者促排卵的干预研究

学 位 申 请 人	<u> 郑泳霞 </u>
指 导 教 师 姓 名	<u> 罗颂平 </u>
专 业 名 称	<u> 中医妇科学 </u>
申 请 学 位 类 型	<u> 科学学位 </u>
论 文 提 交 日 期	<u> 2016年4月 </u>

广州中医药大学学位论文原创性声明

本人郑重声明： 所提交的学位论文，是个人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经特别加以注明引用的内容外，本论文不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明并致谢。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名 
日期： 2016 年 5 月 18 日

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解广州中医药大学有关保留使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门机构送交论文的复印件和电子版，允许被查阅和借阅。本人授权广州中医药大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复印手段保存和汇编本学位论文。

(保密论文在解密后应遵守此规定)

论文作者签名  论文导师签名 
日期： 2016 年 5 月 18 日

摘 要

目的:

探讨多囊卵巢综合征(PCOS)排卵障碍的发病机理;分析子宫内膜厚度和形态、血清性激素水平、抗苗勒氏管激素(AMH)、子宫动脉血流指数、体重指数等因素对PCOS不孕患者妊娠结局的影响;分析AMH与血清雄激素(T)、黄体生成素(LH)的相关性;探讨滋肾育胎丸对肾虚型PCOS不孕患者促排卵的干预作用,以拓展滋肾育胎丸“肾主生殖”的临床疗效,为深入研究补肾中药治疗PCOS排卵障碍不孕患者提供临床依据和研究思路。

方法:

1. 回顾性队列研究:本研究通过南方医科大学附属何贤纪念医院信息科在门诊电子病历系统中查询2010年1月至2013年12月期间在本院中医妇科、妇科及生殖科门诊因“月经失调”、“多囊卵巢综合征”,“不孕症”就诊的电子病历。然后按照纳入标准与排除标准筛选符合PCOS排卵障碍性不孕患者,再在此基础上筛选采用枸缘酸氯米芬或枸缘酸氯米芬联合滋肾育胎丸治疗该类患者,疗程为1~6个月经周期,共收集395份病例,其中枸缘酸氯米芬组186例,枸缘酸氯米芬联合滋肾育胎丸组209例。采用回顾性队列研究方法,查阅病历,设计病例的信息采集表,并按要求填写资料;制作Excel表,进行数据录入,建立统计数据库,采用SPSS22.0统计软件进行分析。

资料收集:包括患者的年龄、月经史、生育史、不孕年限、不孕类型、人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日子宫内膜厚度、排卵期子宫内膜形态、治疗周期数、治疗周期优卵泡数、治疗周期排卵次数、未破裂卵泡黄素化综合征(LUFS)次数、卵巢过度刺激综合征(OHSS)次数及临床表现、妊娠数、双(多)胎妊娠数、流产数,以及活产数等。

2. 前瞻性研究:采用病例随机对照研究方法,将2014年6月至2015年5月在南方医科大学附属何贤纪念医院中医妇科、妇科及生殖科门诊就诊符合纳入标准的肾虚型PCOS排卵障碍性不孕患者60例,分为枸缘酸氯米芬组和枸缘酸氯米芬联合滋肾育胎丸组2组,共治疗三个月经周期。观察两组患者治疗前后体重指数(BMI)、血清性激素、AMH、中医证候评分、子宫内膜形态、子宫动脉血流的搏动指数(PI)和阻力指数(RI)变化情况;以及两组患者治疗后HCG注射日平均子宫内膜厚度、周期优卵泡数、周期排卵率、LUFS发生率、OHSS发生率、妊娠率、双(多)胎妊娠率、早期流产率的情况。

结果:

1. 回顾性研究:

1.1 HCG 注射日平均子宫内膜厚度: 治疗组(枸缘酸氯米芬联合滋肾育胎丸组)在治疗后子宫内膜厚度明显优于对照组(枸缘酸氯米芬组), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

1.2 排卵期子宫内膜形态: A 型子宫内膜, 治疗组明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B 型子宫内膜, 治疗组和对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); C 型子宫内膜, 治疗组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

1.3 诱发排卵方面: 治疗组在周期优卵泡数、排卵率、LUFs 发生率方面明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

1.4 妊娠结局方面: 治疗组的妊娠率明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组的流产率低于对照组, 活产率优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的双胞胎/多胎妊娠率比较, 治疗组低于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 前瞻性研究:

2.1 BMI 方面: 治疗组和对照组在治疗后与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组和对照组在治疗后比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 血清性激素方面: 治疗组和对照组的血清 T、LH、LH/FSH 在治疗后与治疗前比较, 均有所下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), FSH 在治疗后与治疗前比较, 均有所上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组 LH、LH/FSH 比值在治疗后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组 T、FSH 在治疗后比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

血清 AMH 方面: 治疗组和对照组在治疗后与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组 AMH 在治疗后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组和对照组在治疗前 AMH 与 T、LH 均呈较强正相关; 治疗组在治疗后 AMH 与 T 呈较弱相关, 与 LH 不相关; 对照组在治疗后 AMH 与 T、LH 仍呈较强相关。

2.3 中医证候评分方面: 治疗组在治疗后与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 对照组在治疗后与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组在治疗后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 子宫动脉血流方面: 治疗组 PI、RI 在治疗后与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 对照组在治疗后与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组在治疗后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 HCG 注射日平均子宫内膜厚度方面: 治疗组在治疗后平均子宫内膜厚度明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 子宫内膜形态方面: 两组病例在治疗前均以 B 型子宫内膜为主, 经治疗后, 治疗组以 A 型子宫内膜为主, 对照组以 C 型子宫内膜为主; 两组 A 型、C 型子宫内膜

在治疗后比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组 B 型子宫内膜在治疗后比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.7 诱导排卵方面: 治疗组在周期优卵泡数、排卵率均稍低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组 LUFs 发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.8 妊娠结局方面: 治疗组的妊娠率优于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组的流产率和双胎/多胎妊娠率均低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论:

1. 滋肾育胎丸能调节 PCOS 不孕患者紊乱的血清性激素及 AMH 水平, 有效降低血清 LH、T 和 AMH, 提高 FSH, 调节 LH/FSH 比值。AMH 还可能成为 PCOS 不孕促排卵治疗效果的预测指标之一。

2. 滋肾育胎丸能使薄型子宫内膜增厚, 增加治疗周期 A 型子宫内膜的比例, 从而改善子宫内膜形态, 增加子宫血流灌注, 提高子宫内膜容受性。

3. 滋肾育胎丸在改善 PCOS 不孕患者的中医肾虚证候及 BMI 方面具有优势。

4. 滋肾育胎丸联合枸橼酸氯米芬治疗 PCOS 不孕, 起到协同增效的作用, 改善卵子质量, 促进单一排卵, 降低 LUFs 发生率和流产率, 显著提高妊娠率和活产率, 治疗组总体疗效优于对照组。

关键词: 多囊卵巢综合征; 肾虚; 不孕症; 排卵障碍; 滋肾育胎丸

The study of Zishen Yutai pill on intervention of kidney deficiency type PCOS patients with infertility ovulation

Speciality:Gynecology of Traditional Chinese Medicine

Author:Zheng Yongxia

Tutor:Professor Luo Songping

Abstract

Objective

To discuss the pathogenesis of Polycystic ovary syndrome(PCOS) ovulation inhibition, analysis of endometrial thickness and morphology, serum sex hormone level, Anti-Mullerian hormone (AMH), uterine artery blood flow index, body mass index factors such as the influence of the pregnancy outcome in patients with PCOS infertility, as well as the correlation of AMH and serum levels of Testosterone (T), Luteinizing hormone (LH). To investigate intervention effect about ovulation induction of Zishen Yutai pill, which affected PCOS infertile patients of kidney deficiency type. Then expanded clinical efficacy about "kidney dominating reproduction" of Zishen Yutai pill. The subject provided the clinical evidence and research approach that using traditional Chinese medicine of tonifying kidney to treat PCOS infertile patients who has ovulation inhibition for further study.

Method

1. Retrospective cohort study: Reasearcher inquired the outpatient electronic medical records which were illed with "irregular menstruation", "Polycystic ovarian syndrome", "female infertility", accroding to the outpatient electronic medical record system of information section in gynecology of traditional Chinese medicine department, Western medicine gynecology department and reproductive department, from He Xian Memorial Hospital Affiliated to Southern Medical University. In strict accordance with the inclusion criteria and exclusion criteria to collect medical records which contained ill with PCOS infertile patients who has ovulation inhibition between January 2010 and December 2013. Then these patients have induced

ovulation 1~6 menstrual cycle treatment by two groups, and there are 395 cases. The patients who in first group had 186 people by oralling clomifene crtrate, the patients who in second group had 209 people by oralling clomifene crtrate combination Zishen Yutai pill. The reasearcher adapted retrospectie cohort study, designed information Excel table and filled the information as required, made Excel worksheet, data inputting and created statistical database, used statistical software SPSS22.0 for analysis.

Data collection: The content of information included age, menstrual history, reproductive history, infertility time, infertility type, endometrial thickness when Human chronic gonadotropin(HCG) was intramuscular, endometrial morphology of ovulatory time, treatment of the cycle of induced ovulation, the total number of optimal follicle in the cycle of induced ovulation, the total number of ovulation in the cycle of induced ovulation, the number of Luteinized unruptured follicle syndrome (LUFs) , the number and clinical manifestations of Ovarian hyper-stimulation syndrome (OHSS) , the number of pregnancies, the number of twins or multiple births, times of abortion, number of live birth, ect.

2. Prospective study: By adopting the method of clinical case randomized controlled study, according to the principle of simple digital random, put the PCOS infertile patients of kidney deficiency type that 60 people who accordanced with the inclusive criteria divided into two groups, that one group was clomifene crtrate, another group was clomifene crtrate combination Zishen Yutai pill, from Affilicted He Xian Memroial Hospital, Southern Medical University, between June 2014 and May 2015. Then these patients have induced ovulation 3 menstrual cycle treatment by two groups. Observed the following index changes before and after treatment of two groups of patients: body mass index(BMI), serum sex hormone level, AMH, TCM syndrome score, endometrial morphology, change about pulsatility index(PI) and Resistance index of the uterine artery blood(RI), and after treatment the following index changes: endometrial thickness when HCG was intramuscular, cycle follicle-stimulating rate, cycle ovulation rate, incidence rate of LUFs, incidence rate of OHSS, pregnancy rate, twin or multiple pregnancy rate, first trimester abortion rate.

Result

1. Retrospective study:

1.1 Average endometrial thickness when HCG was intramuscular: The endometrial thickness of treatment group (clomifene crtrate combination Zishen Yutai pill) was superior to control group (clomifene crtrate) after treatment, difference had statistical sence ($P < 0.05$).

1.2 Ovulatory period of morphology of endometrium: type A endometrium of treatment group was superior to control group, difference had statistical sence ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in treatment group and control group about type B endometrium ($P > 0.05$). type C endometrium of treatment group significantly lower than the control group, difference had statistical sence ($P < 0.05$).

1.3 Stimulate ovulation aspects: In the aspect of cycle follicle-stimulating rate, cycle ovulation rate and incidence rate of LUFs, treatment group significantly lower than the control group, difference had statistical sence ($P < 0.05$).

1.4 Pregnancy: The pregnancy rate of treatment group was superior to control group, difference had statistical sence ($P < 0.05$). The abortion rate of treatment group was lower than the control group, the live birth rate of treatment group was superior to control group, difference had statistical sence ($P < 0.05$). Twin or multiple pregnancy rate of treatment group was lower than the control group, but there was no statistically difference ($P > 0.05$).

2. Prospective study:

2.1 BMI: There has statistically significant difference in treatment group and control group in comparison before and after treatment ($P < 0.05$). The treatment group and control group in comparison after treatment, there was no statistically significant difference ($P > 0.05$).

2.2 Sex hormone: The treatment group and control group of serum T, LH, LH/FSH after treatment compared with before treatment, difference had statistical sence ($P < 0.05$). The treatment group and control group of serum FSH level increased after treatment, and there were statistically significant difference about FSH before and after treatment ($P < 0.05$). The treatment group and control group of serum LH, LH/FSH after treatment, difference had statistical sence ($P < 0.05$). And there were no statistically significant difference about T, FSH after treatment ($P > 0.05$).

The treatment group and control group of serum AMH after treatment compared with before treatment, difference had statistical sence ($P < 0.05$). The

treatment group and control group in comparison after treatment, there was statistically significant difference ($P < 0.05$). Treatment group and control group about AMH with T, LH before treatment was significant correlation. Treatment group after treatment AMH with T was weak correlation, and no correlation with LH. The control group after treatment AMH and T, LH still was significant correlation.

2.3 TCM syndrome score: The treatment group compared before and after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference about the control group compared before and after treatment ($P > 0.05$). The difference was statistically significant about the treatment group and control group after treatment ($P < 0.05$).

2.4 The uterine artery blood flow parameters: The treatment group of uterine artery PI、RI after treatment compared with before treatment, difference had statistical sense ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference before and after treatment about the control group of uterine artery PI、RI ($P > 0.05$). The difference was statistically significant after treatment about the treatment group and control group of uterine artery PI、RI ($P < 0.05$).

2.5 Endometrial thickness when HCG was intramuscular: The average endometrial thickness of treatment group was superior to control group after treatment, difference had statistical sense ($P < 0.05$).

2.6 Endometrial morphology: Two groups of cases before treatment were priority to with type B endometrium. After treatment, the treatment group with type A endometrium was priority to, the control group was priority to with C endometrium. Treatment group and control group in the treatment of type A, C endometrium compared after the treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Treatment group and control group in the treatment of type B endometrium compared after the treatment, the difference was no statistically significant ($P > 0.05$).

2.7 Stimulate ovulation aspects: In the aspect of cycle follicle-stimulating rate and cycle ovulation rate, treatment group slightly lower than the control group, but there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). In the aspect of incidence rate of LUFs, treatment group lower than the control group, difference had statistical sense ($P < 0.05$).

2.8 Pregnancy: The pregnancy rate of treatment group was superior to control group, but there was no statistical difference ($P>0.05$). The abortion rate and twin or multiple pregnancy rate of treatment group were significantly lower than the control group, but there were no statistical difference ($P>0.05$).

Conclusion

1. Zishen Yutai pill can improve PCOS infertility abnormal serum sex hormone and AMH level. Effectively reduced the serum LH, T and AMH level, and improved the FSH level, adjusted the LH/FSH ratio. AMH could also be one of the predictors about PCOS stimulate ovulation infertility treatment effect.

2. Zishen Yutai pill can make the thin endometrium thickening, and increase the proportion of the treatment cycle type A endometrial, thus improve the endometrial morphology, increase uterine blood flow perfusion, to improve the receptivity of endometrium.

3. Zishen Yutai pill in improving patients with PCOS infertility had advantages in the respect of kidney deficiency syndrome of TCM and BMI.

4. There were synergies effect that treating PCOS infertile patients by clomifene crtrate combination Zishen Yutai pill. To improve the quality of the ovum, and promote a single ovulation. The rates of LUFs and abortion were reduced. And the rates of pregnancy and live birth were increased significantly. The total effect of treatment group was better than that of control group.

Key words: Polycystic ovarian syndrome; deficiency of the kidney; infertility; ovulation inhibition; Zishen Yutai pill

目 录

广州中医药大学学位论文原创性声明.....	
摘 要.....	I
ABSTRACT.....	V
目 录.....	XI
引 言.....	1
第一章 文献研究.....	3
1 中医药对 PCOS 不孕的认识.....	3
1.1 PCOS 不孕的中医病因病机.....	3
1.2 PCOS 不孕的中医药治疗.....	7
2 西医对 PCOS 不孕的认识.....	9
2.1 PCOS 不孕的西医发病机制和相关因素.....	10
2.2 PCOS 不孕的西医治疗.....	16
3 PCOS 不孕的中西医结合治疗.....	22
3.1 促排卵西药结合中医辨证治疗.....	22
3.2 西药结合中药人工周期疗法.....	22
3.3 西药联合针灸治疗.....	23
3.4 手术联合中药治疗.....	23
3.5 现代辅助生殖技术联合中医药治疗.....	24
4 中西医治疗 PCOS 的优越性和不足之处.....	24
5 滋肾育胎丸的药理及临床研究.....	24
5.1 滋肾育胎丸的药效学研究.....	26
5.2 滋肾育胎丸的内分泌调节作用.....	26
5.3 滋肾育胎丸的安全性研究.....	27
6 立题依据.....	27
第二章 临床研究.....	29
临床研究一 回顾性队列研究.....	29

1 研究方法	29
1.1 研究对象来源	29
1.2 诊断标准	29
1.3 纳入标准	30
1.4 排除标准	30
1.5 治疗方法	32
1.6 资料的整理方法和内容	33
1.7 观察指标和方法	33
1.8 统计学方法	34
2 研究结果	35
2.1 两组病例年龄、不孕病程比较	35
2.2 两组病例不孕类型比较	35
2.3 两组病例治疗后 HCG 注射日平均子宫内膜厚度比较	36
2.4 两组病例排卵期子宫内膜形态比较	36
2.5 两组病例周期优势卵泡数比较	37
2.6 两组病例周期排卵率比较	37
2.7 两组病例 LUFs 发生率比较	38
2.8 两组病例妊娠率比较	38
2.9 两组病例流产率、双（多）胎妊娠率、活产率比较	38
2.10 两组病例 OHSS 发生率	39
3 讨论	40
3.1 肾虚是 PCOS 排卵障碍不孕的主要病机	40
3.2 补肾法促排卵的作用机理	41
3.3 研究结果分析	42
临床研究二 前瞻性研究	47
1 研究方法	47
1.1 研究对象来源	47
1.2 诊断标准	47
1.3 纳入标准	47

1.4 排除标准	48
1.5 剔除病例标准	48
1.6 终止及脱落病例标准	48
1.7 研究样本含量估算	48
1.8 随机化原则	49
1.9 治疗方法	49
1.10 观察指标和方法	50
1.11 安全性观察指标	51
1.12 统计学方法	51
2 研究结果	52
2.1 两组病例治疗前各项基线资料比较	52
2.2 两组病例治疗前后各指标比较	55
2.3 两组病例治疗后各指标比较	57
2.4 安全性分析	62
3 讨论	62
3.1 滋肾育胎丸促排卵的疗效分析	62
3.2 滋肾育胎丸对子宫动脉血流的影响	62
3.3 滋肾育胎丸对血清性激素水平的影响	64
3.4 滋肾育胎丸对血清 AMH 的影响	66
3.5 滋肾育胎丸对肾虚证候和 BMI 的影响	67
结 语	69
参 考 文 献	71
附 录	80
在校期间发表论文情况	90
致 谢	91

引 言

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是妇科内分泌领域较为常见的一种疾病, 因其涉及面较广, 至今尚未阐明其发病机制和原因, 发病因素包括下丘脑、垂体、卵巢、胰腺、肾上腺、环境因素、以及遗传因素等, 而新的观点又不断提出, 是一组发病多因性、临床表现多样性、高度异质、且较为复杂的内分泌及代谢异常所致的病理状态。目前可定义为: 一种多系统的生殖内分泌-代谢失调性疾病, 并集合多项症状和体征的疾病谱群^[1]。因此, 本病已成为妇科内分泌研究领域较为复杂的热点问题, 是青春期及育龄期女性最常见的一种内分泌紊乱性疾病, 不仅涉及女性的生殖内分泌疾病, 还对女性的糖脂代谢、心血管、皮肤、骨骼等产生重大而深远的影响。PCOS 主要表现为高雄激素血症、血清卵泡刺激素 (Follicle stimulating hormone, FSH) 减少, 而黄体生成素 (Luteinizing hormone, LH) 增多, $LH/FSH > 2 \sim 3$, 并出现高胰岛素血症、胰岛素抵抗、卵巢多囊样改变等, 从而引起卵泡发育障碍, 甚至无排卵, 导致生殖能力下降。因此, PCOS 是伴有生育问题的代谢性疾病, 并且严重影响患者的生活质量。

PCOS 病理生理机制及治疗手段的研究一直是妇科疾病领域的难点和焦点。PCOS 不孕患者卵泡发育异常及排卵障碍的病理生理机制尚不明确, 多因下丘脑-垂体-卵巢性腺轴调控的失常而引起内分泌紊乱, 严重影响女性生殖内分泌健康, 是导致育龄期女性月经紊乱、不孕的最常见原因之一, 在妇科内分泌疾病中约占 20%~60%, 闭经妇女中占 25%, 在育龄女性中发病率达 5%~10%, 不孕患者中占 30%~40%, 排卵障碍性不孕占 75%, 在辅助生育技术助孕中约占 50%^[2]。该病已成为目前无排卵型不孕症的主要原因之一, 此外该类患者异常的激素环境可能影响卵子的质量甚至胚胎的早期发育, 妊娠后也易发生流产, 因此很有必要对其进行深入研究。临床研究发现, 约 50% 的 PCOS 患者表现为原发性不孕, 约 25% 为继发性不孕。排卵障碍是导致 PCOS 不孕的最主要原因, 因此促排卵治疗成为 PCOS 不孕患者治疗的关键。近年来, 该病的发展有逐渐上升的趋势。

一直以来, 中西医学界都在坚持不懈地对 PCOS 不孕患者的治疗进行研究和探索, 并取得了一定疗效。中医学方面, 有运用中医辨证论治的方法, 如补肾健脾法、疏肝解郁法、理气化痰法、活血化瘀法等治疗; 有采用中医周期疗法, 借鉴西医下丘脑-垂体-卵巢性腺轴而提出肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴, 从而指导施治; 亦有运用中医针灸疗法或针药结合, 通过改善机体自身调节能力以促进排卵。西医则主要通过口服降雄激素类西药和改善胰岛素抵抗药物以调节内分泌及代谢紊乱, 并运用各类促排卵药物促使卵泡发育成熟并排出, 必要时也可采用辅助生殖技术以提高妊娠率。在临床上,

对于诊治由 PCOS 引起排卵障碍的不孕患者, 中医和西医都有其不同的治疗方法, 患者当然期望可以获得最佳的治疗方案。医生和患者共同追求的目标是, 能够有成熟优质的卵子排出, 成功受精, 然后植入有良好容受性的子宫内膜, 并且有高妊娠率和高活产率^[3]。

各类促排卵西药有促排卵周期短及见效快等特点。枸橼酸氯米芬 (Clomiphene citrate, CC) 为治疗 PCOS 不孕的一线用药, 排卵率虽高, 但未破裂卵泡黄素化综合征 (Luteinized unruptured follicle syndrome, LUFs) 发生率亦较高, 妊娠率却明显低于自然周期, 而且易发生 CC 抵抗, 停药后易复发。来曲唑 (Letrozole, LE) 虽可用于枸橼酸氯米芬促排卵失败的病例, 但由于其应用于促排卵的时间尚短, 对子代安全性的临床与实验室研究结果尚存在争议, 尚需要多中心、大样本的研究充分证明其可行性和安全性。中医药的干预能减轻枸橼酸氯米芬等促排卵药物所引致的各种不良反应, 既发挥促排卵西药诱导排卵的优势, 又充分利用中医药为卵泡的发育提供良好的条件, 并同步促进子宫内膜的生长, 改善生殖系统内环境, 从而提高妊娠率。

中医学认为 PCOS 主要是因肾-天癸-冲任-胞宫轴之功能失调所致, 与肾、肝、脾三脏功能失调密切相关, 而肾虚又是主要因素。在 PCOS 中医临床证候的流行病学研究方面, 梁瑞宁等^[4]通过观察 PCOS 伴胰岛素抵抗患者的临床表现, 发现肾系证最多见。古今大量文献及研究也表明, PCOS 的病因病机复杂多样, 肾虚为 PCOS 之根本, 是发病的主因^[5]。近数十年来, 随着中医药对 PCOS 诊治研究工作的逐渐深入, 中医的整体观和辨证论治理论, 以及中药的多靶点作用和多系统调理, 均使其在治疗该病发挥一定的优势, 主要表现在调整生殖功能和内分泌代谢方面, 通过宏观调节, 增加机体内源性激素的分泌, 改善症状, 调整人体内环境, 从而达到调经、促孕的目的。

滋肾育胎丸是由全国著名中医学家罗元恺教授在长期临床实践中潜心创立的, 原是为防治流产的经验方, 具有调经、助孕、安胎的作用, 被研制成中成药后广泛应用于临床。罗元恺教授认为, 胎孕的形成主要依赖先天之肾气, 而母体后天脾胃所化生的气血则能长养胎儿, 从而提出胎漏、胎动不安和滑胎的主要治则是健脾补肾, 益气养血, 这也是肾虚不孕的主要治则^[6]。该方先后天同治, 具有滋肾阴补肾阳, 佐以健脾益气养血之疗效。

根据“异病同治”“肾主生殖”的中医理论, 本课题拟对滋肾育胎丸治疗肾虚型 PCOS 不孕进行回顾性和前瞻性研究, 通过滋肾育胎丸联合枸橼酸氯米芬, 与单独运用枸橼酸氯米芬进行临床疗效比较。在临床研究中, 我们不仅关注滋肾育胎丸对患者的中医症候、体重指数 (Body mass index, BMI)、血清性激素及抗苗勒氏管激素 (Anti-Mullerian hormone, AMH) 水平的影响, 还关注其对卵泡的发育、子宫内膜容受性、排卵率、妊娠率和活产率的影响, 以期拓展滋肾育胎丸的临床疗效, 为进一步研究 PCOS 不孕患者的治疗提供临床依据和研究思路。

第一章 文献研究

1 中医药对 PCOS 不孕的认识

1.1 PCOS 不孕的中医病因病机

在我国古代文献中,并无多囊卵巢综合征这一病名,根据其临床表现属中医的“月经后期”、“月经量少”、“崩漏”、“闭经”、“不孕”、“癥瘕”等范畴^[7]。中医认为,该病主要因肝、脾、肾功能失常所致,又以肾虚为主,兼以脾虚、肝郁、血瘀、痰湿等,最终引致肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴功能的紊乱。

不孕之名首见于《周易·九五爻辞》:“妇三岁不孕。”《山海经》称为“无子”,《千金翼方》称为“断绪”,《千金要方》称之“全不产”。

1.1.1 古代医家对 PCOS、不孕病因病机的认识

1.1.1.1 肾虚

《黄帝内经·素问·上古天真论》曰:“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子。”提出了月经来潮及受孕的条件是肾气的旺盛、天癸的泌至和冲任的通盛,其中,肾起主导作用。《素问·骨空论》曰:“其女子不孕……督脉生病,……阳虚不能温煦子宫,致子宫虚冷,不能摄精成孕。”由此说明,肾阳虚可导致不孕。《景岳全书·妇人规》中提到“妇人所重在血,……真阴既病,则阴血不足者不能育胎,阳气不足者不能摄胎,凡此摄育之权,总在命门……是以调经种子之法,亦惟以填补命门,顾惜阳气为之……。”提出真阴、阳气不足致命门火虚可导致不孕。《圣济总录·妇人无子》曰:“女子无子,由于冲任不足,肾气虚弱故也。”论述肾气虚弱致冲任不足,最终导致不孕。《校注妇人良方·求嗣篇》曰:“有肾虚精弱,不能融育成胎者”。说明肾虚精弱亦可导致不孕。

PCOS 的发生主要因肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴功能失调所致,肾虚是根本原因。肾为先天之本,元气之根;肾为藏精之处,施精之所,为天癸之源。《素问·金匱真言论》曰:“精者,身之本也”。肾藏精,主生殖,因此人体生长发育和生殖本于肾。《医学正传》:“月经全借肾水施化”。月经的产生,是由天癸、脏腑、经络、气血相互协调作用于胞宫所致的生理现象。受孕是指在月经正常的前提下,男女之精适时结合而完成的。而肾气的盛衰,影响天癸的至竭,与月经和妊娠密切相关。《傅青主女科》谓:“经本于肾”、“经水出诸肾”、“经原非血,乃天一之水,出自肾中。”均指出月经的物质基础是肾阴,月经产生的先决条件是肾气旺盛。天癸源于肾,肾为冲任之根,与胞宫相系,并通过督脉与脑相通,支配女性的生理活动;因此,女子孕育的根本是肾阴阳充盛。“天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下。”说明肾气充盛,则任通冲盛,月事按期而至;相反,肾气虚衰,不能化生肾精充盛气血,致冲任不充,血脉失盈则月经失调、不孕。因此,月经和调、卵子发育成熟的前提是肾气充盛,肾

气盛则肾主生殖的功能正常。肾阴是致卵子成熟的物质基础，肾精亏虚，则卵子难以发育成熟，发生排卵功能障碍。肾阳的功能体现在于“肾者主蛰，司开合”，能推动卵子发育成熟并释放；若肾阳亏虚，致闭藏失职，当合不合，则卵泡不能发育成熟；反之，当开反不开，不能鼓动卵子释放，最终亦导致排卵功能障碍。

1.1.1.2 脾虚

《素问·至真要大论》曰：“诸湿肿满，皆属于脾。”故“脾为生痰之源”，亦有“肥人多痰”之说法。《素问·经脉别论》云：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱。”脾为后天之本，气血生化之源，主中气而统血，具有运化水谷和水湿功能。气血是化生月经的物质基础，而气血的化生主要靠脾胃运化正常，脾气健运，血循常道，血旺而经调。李东垣《兰室秘藏·妇人门·妇人月水不通》曰：“妇人脾胃久虚，或形羸气血俱衰，而致经水断绝不行；或病消胃热，……血海枯竭，病名曰血枯经绝”。提出由于脾在中脘致病，致运化失司，水液聚湿成痰，痰涎壅盛，影响冲任。《丹溪心法》曰：“若肥盛妇人，禀受甚厚，恣于酒食之人，经水不调，不能成胎，谓之躯脂满溢，闭塞子宫”。《傅青主女科·种子》曰：“妇人身体肥胖，痰涎甚多，不能受孕者，……乃脾土之内病……不知湿盛者多肥胖。……遮隔子宫，不能受精，此必然之势也。”上述引文均说明，若素体肥胖，或饮食不节，或恣食肥甘厚味，劳倦过度均可损伤脾胃，导致脾虚气弱，健运失常，运化失司，水液失于输布，停留体内，聚湿成痰，痰湿壅塞冲任、胞宫，致气血运行受阻，或脾虚血少，冲任亏虚，血海不能按期满溢，致月经过少，月经后期，甚至闭经；或脾阳不振，运化失职，湿聚成痰，冲任失司，闭塞胞宫而致不孕；痰涎壅盛、膏脂满溢，则导致形体肥胖；痰湿气血互结，则卵巢呈多囊性增大。

1.1.1.3 肝郁

清代名医叶天士提出“女子以肝为先天”。因肝藏血，主疏泄，性喜条达，恶抑郁，故能调节人体全身气机；肝体阴而用阳，具有贮藏血液和调节血流、血量的功能，妇人以血为基本，故人体的气血运行正常，冲任调和，使胞脉得养；因此，妇女的月经来潮、排卵和妊娠均与肝的疏泄功能密切相关。清代陈修园在《妇科要旨·种子篇》中云：“妇人无子，皆由经水不调，经水所以不调者，皆由内有七情之伤，外有六淫之感，或气血偏盛，阴阳相乘所致。”提出月经失调与情志相关，则与肝脏功能至为密切。肝喜条达而恶抑郁，若情志所伤影响肝经而导致肝气郁滞，则肝的疏泄功能失常，藏泻无度，可致月经量少，甚至经闭不行。《傅青主女科·种子·嫉妒不孕》云：“妇人怀抱素恶不能生子者，人以为天心厌之也，谁知是肝气郁结乎！”“其郁而不能成胎者，以肝木不舒，必下克脾土而致塞，脾土之气塞，则腰脐之气必不利，必不能通任脉而达带脉，则带脉之气亦塞矣。……治法必解四经之郁，以开胞胎之门，则几矣。方用开郁种玉汤。”以及《妇人规·子嗣》曰“情怀不畅，则冲任不充，冲任不充则胎孕不受。”均说明七情内伤，肝气郁结，亦可致不孕的机理。肝肾同处于下

焦，肝藏血，主疏泄，肾藏精，司封藏，肝肾相互协调，一藏一泻，则经血藏泻有序，行止有度，共同调节子宫的功能，形成正常的月经周期。

1.1.1.4 痰湿、瘀血

《名室秘录》曰：“痰气盛者，必肥妇也，……难以受精”。脾主运化水湿，为生痰之源，若运化失职，水湿停滞，则酿成痰饮，阻滞冲任，导致胞脉不通，经血不畅，胎孕难成。因津血同源，痰乃津液之变，瘀为血液凝滞，痰瘀互相渗透、相互转化，导致“因痰致瘀”，或“因瘀致痰”，最终形成痰瘀互结之势，导致脏腑功能失调，阻滞冲任胞宫，发为本病。《丹溪心法》有云：“自气成积，自积成痰，痰夹瘀血，遂成窠囊”。唐容川在《血证论》中也提到：“血积既久，亦能化为痰水”。均说明痰湿常与瘀血互结。

《妇人大全良方》曰：“妇人以血为基本。”女子气血周流畅达，任冲通盛，方能月经调和，顺利排卵。胞宫是奇恒之腑，“藏而不泻”，其意在于贮藏精气，而不藏瘀血浊液之恶物。若胞宫瘀阻，则不能行使其正常功能，可致月经失调、甚至不孕；若瘀血阻滞冲任，则血海不能如期满溢，引起月经后期而至；或血不得下，导致月经停闭；若瘀血内阻，血不归经而迫血妄行，可致崩漏；瘀滞冲任，胞宫和胞脉阻滞不通，则致不孕。故《针灸甲乙经·妇人杂病》曰：“女子绝子，血在内不下，关元主之。”亦说明瘀阻胞宫而致不孕。

1.1.2 现代医家对肾虚型 PCOS 不孕病因病机的认识

现代众多医家均认为肾虚是 PCOS 不孕的基本病机：若肾气虚，则影响肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴的正常功能，天癸不充，冲任虚衰，不能摄精成孕，导致不孕；若肾阳虚，致命门火衰，冲任虚寒，胞宫失于温煦，故婚久不孕；若肾阴亏虚，精血不足，天癸乏源，不能滋养冲任，则胞胎失养；在此基础上还兼有痰湿、血瘀、痰瘀互结等。

1.1.2.1 肾虚是致病之本

罗元恺^[8]认为肾-天癸-冲任-子宫轴形成了女性生殖调节轴，是妇女性周期调节的核心，彼此间相互影响。女子的月经和妊娠是由于肾气盛、天癸至、任通冲盛，并作用于子宫实现的，这与现代医学提出的下丘脑-垂体-卵巢生殖内分泌轴功能相似。肾-天癸-冲任-子宫的作用过程可对应于现代医学的下丘脑-垂体-卵巢-子宫轴的功能，彼此总的涵义相通，互相渗透但不等同。妊娠与肾气及冲任二脉关系密切，妊娠的机理主要在于肾气的盛实，使男精女血相结合。肾阳虚影响整个机体代谢机能及下丘脑-垂体-卵巢功能轴，致排卵障碍；或因肾阳不足，寒从内生，致命门火衰，子宫失于温煦，使子宫发育不良、子宫虚冷，不能摄精成孕；或因寒湿阻滞于冲任、胞宫，使气血运行不畅，也不能摄精成孕。素体阴虚或后天耗伤肾阴，致肾阴亏虚，天癸乏源，精亏血少，冲任亏虚，则卵泡发育迟缓或者无优势卵泡的形成；或阴虚生内热，热扰冲任、胞宫，亦不能摄精成孕。

1.1.2.2 肾精不足

蔡小荪^[9]认为,肾阴是卵子生成的物质基础,肾阳是卵子生成的动力,肾精充实是卵子发育成熟的前提条件。肾阴虚、肾阳虚、或肾精亏虚均可导致卵子发育不良,血行不畅,热灼阴精致血滞不行而成瘀,湿热或痰瘀互结阻滞胞络致卵子无法正常排出而致病;认为 PCOS 病因病机错综复杂,虚实夹杂,其引起排卵功能障碍的基本原因是肾精不足,导致卵子难以发育和成熟;并指出补肾填精能助卵泡生发有源,卵子排出有力,方能经调种子。

1.1.2.3 肾虚血瘀

罗颂平^[10]认为 PCOS 是本虚标实、虚实夹杂之证,主要是肾阴肾阳偏盛偏虚而失去平衡协调所致,其中肾精亏虚、肾阴不足是 PCOS 的根本原因。肾阴不足,则缺乏形成优势卵泡的物质基础;肾精不足,元阴亏虚,引起冲任气血乏源,则无以下注胞宫,导致月经后期,甚至闭经。阴损及阳致肾阳不足影响整个机体代谢能力及下丘脑-垂体-卵巢功能轴,易成排卵障碍。又因脾肾气虚,水湿停聚而为痰饮,痰浊阻络致血脉阻滞,瘀血内留,气郁化火伤阴,形成虚、痰、瘀、热的恶性循环,最终导致代谢紊乱,表现为高雄激素血症、胰岛素抵抗等内分泌紊乱和月经失调、肥胖、多毛等。治疗上要先后天同治,适当配合化痰活血行气药。

彭培初^[11]认为,PCOS 是因先天肾水亏虚,天癸不充,加上痰瘀凝聚,阻滞冲任胞宫所致。无论是肾阳虚抑或肾阴虚,都可能会发生因虚致瘀的病理改变,致使冲任气血瘀滞,影响排卵;或因肾阴虚引起癸水不足,卵子不能发育成熟,痰湿蕴结,导致卵巢呈多囊样改变而致不孕。

1.1.2.4 脾肾阳虚,痰瘀互结

侯丽辉^[12]论述 PCOS 所致排卵障碍,提出“痰壅胞宫”的病机理论。认为肾主水、若脏腑功能失调,则肾不能化气行水,反聚为湿,阻滞冲任,引起气滞血瘀,瘀阻胞脉、胞宫而发病。脾主运化水湿,若肾阳虚不能温运脾阳,脾失健运,痰湿内生,湿浊留注冲任,湿壅胞宫、胞脉发病,痰浊阻滞冲任、胞宫可致月经稀发、闭经、不孕;痰浊壅盛,膏脂充溢,则形体肥胖;痰湿气滞血瘀互结为积,故卵巢呈多囊样改变。

褚玉霞^[13]认为 PCOS 的病因病机主要是脾肾阳虚,而脾肾阳虚则是形成痰湿的重要因素,因肾阳虚衰导致脾阳不振,不能通调水道,痰湿壅阻冲任胞脉而致不孕。

1.1.2.5 肾虚肝郁,痰瘀互阻

刘新玉等^[14]认为 PCOS 患者因肾虚肝脉失养,肝气郁结,疏泄失常,痰湿、瘀血阻滞冲任、胞宫而致月经后期、闭经;胞脉胞络失养,卵泡难以增长和顺利排出,不能摄胎成孕而导致不孕。

孙忻等^[15]认为肾虚肝郁在 PCOS 的中医临床分型中占较大比例。肾主生殖,主封藏,肝藏血,主疏泄,肝肾协调,开合有度,胞宫定期藏泻,形成正常的月经周期。若肾阳虚,命门火衰,不能温煦脾土,脾气虚运化失司,水液停聚,渐生痰浊,最终

形成肾虚为本，痰湿血瘀互结为标。肝病易从阳化，肝气郁久化火，伏于冲任，胞宫血海不宁，则致月经不调，甚至不孕，治疗以补肾调肝为法。

1.2 PCOS 不孕的中医药治疗

近年来，大量的临床实践证明，中医药对 PCOS 排卵障碍性不孕的治疗具有一定的疗效，能有效改善患者的症状和体征，使卵巢功能得到改善，逐渐恢复排卵。治疗多以补肾健脾、活血祛瘀、利湿化痰为法，而补肾是重要的一步。肾主生殖，激发肾的功能可调节生殖功能，促使冲任血海蓄溢有度，经血调畅，经调则子嗣。肾的功能正常，脾运化水液功能健旺，则湿祛痰化，脏腑功能调和，可使肾-天癸-冲任-胞宫轴间的阴阳得以平衡而疾病自愈。

1.2.1 辨证论治

目前，有关 PCOS 排卵障碍所致不孕的中医辨证规范及疗效评价的研究尚处于初始阶段，但大多数文献研究则认为补肾法是促进卵泡发育和排卵行之有效的方法。

柴松岩^[16] 辨证论治 PCOS，在临证中以虚者补之、实者泻之为原则，阴虚血热者方用益阴滋肾调经汤，脾肾阳虚者方用补阳温运调经汤。胡再萍等^[17] 治疗 PCOS 以调补肾之阴阳为主，兼以化痰除湿为辅。将其在临床分为 3 个证型辨证论治：①肾阴虚型：自拟育阴汤治疗，方药组成为熟地、巴戟天、山药、菟丝子、枸杞、枣皮、牡丹皮等；②肾阳虚型：方药采用自拟暖宫汤治疗，组成为熟地、川芎、当归、白芍、党参、陈皮、白术、巴戟天、杜仲、丹参、香附、甘草；③脾肾阳虚，湿浊内阻型：以健脾温肾，化痰除湿为治疗大法，方药采用自拟健脾除湿汤治疗，组成为党参、白术、熟地、茯苓、陈皮、黄芪、薏苡仁、枸杞子、菟丝子、干姜、肉桂等。

1.2.2 专方治疗

1.2.2.1 补肾祛瘀法

朱惠云^[18] 治疗 PCOS 运用温肾活血法，非经期选用温肾调经汤：菟丝子、川断、桑寄生、淫羊藿、补骨脂、巴戟天、肉苁蓉、覆盆子、肉桂粉、当归、白芍、熟地、炙甘草，每日 1 剂；经期采用活血通经汤：桃仁、红花、当归、赤芍、白芍、熟地、泽兰、卷柏、益母草、艾叶、牡丹皮、枳壳、炙甘草，于月经来潮第 1 天开始服用，每日 1 剂，连用 7 天后停药；之后继续予温肾调经汤，连续 3 个月经周期为 1 个疗程。经治疗后，患者血清 T、LH 水平均有下降，治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

1.2.2.2 补肾化痰法

程敏^[19] 采用补肾化痰助孕方：菟丝子、淫羊藿、山茱萸、巴戟天、女贞子、墨旱莲、制天南星、白术、苍术、茯苓、当归、川芎、丹参、三棱，治疗 PCOS 不孕患者 21 例，显效 14 例，有效 6 例，无效 1 例，总有效率为 96.95%。

1.2.2.3 补肾疏肝法

谢京红等^[20] 运用中药制剂多囊饮治疗 30 例多囊卵巢综合征肾虚肝郁证患者，经

治疗 6 个月经周期后, 有效率为 86.7%, 月经改善有效率为 83.3%, 妊娠率为 62.5%, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。王海英^[21]采用疏肝种玉汤 (菟丝子、杜仲、川芎、当归、白芍、香附、茯苓、柴胡、菟蔚子等), 加减治疗 PCOS 排卵障碍性不孕患者 43 例, 总有效率 81.4%。

1.2.2.4 疏肝解郁法

朱宝申^[22]运用加味桃仁四物汤治疗肝郁气滞型 PCOS 所致不孕, 结果显示治疗后患者性激素水平、BMI 及月经异常均有明显改善, 其妊娠率达到 60%。张玉珍^[23]运用龙胆泻肝汤治疗肝经郁火型 PCOS 不孕, 治疗后患者中医症状、性激素水平、月经不调及不孕症均有改善, 取得良好疗效。

1.2.3 中药周期疗法

中药周期疗法是指在中医的辨证论治、整体观理论, 结合月经周期的阴阳消长规律基础上, 恢复肾-天癸-冲任-胞宫轴之间的平衡, 恢复正常月经, 促使卵泡发育成熟并顺利排出, 从而达到孕育的目的。治法总的原则是滋肾养血-补肾活血-调补肾阴肾阳-活血化瘀。即经后期以滋阴补肾为主, 促卵泡发育; 经间期滋肾活血促排卵; 经前期以阴中求阳, 温补肾阳为主, 促黄体功能; 行经期以行气活血, 化瘀通经为主, 因势利导。

褚玉霞^[24]运用周期疗法治疗 PCOS, 自拟二紫方合橘黄汤加减以补肾健脾, 调经助孕。行经期加用自拟潮舒煎活血化瘀、理气调经; 经后期加早莲草、女贞子、黄精滋阴养血、补肾填精以阴中求阳; 排卵期重补阴、加三棱、莪术理气通络; 经前期加巴戟天、杜仲、肉苁蓉阴阳并补、水火并调。

罗颂平^[25]运用周期治疗, 攻补兼施: 经后期治疗以滋养肾阴助卵泡发育, 方用左归丸加减; 经间期在滋养肾阴基础上, 稍佐补阳药如淫羊藿、杜仲等以“阳中求阴”, 使“阴得阳升而源泉不竭”; 经前期宜平补肾气, 使阴充阳长, 维持肾阴阳平衡的状态, 可用归肾丸或寿胎丸加减; 月经期宜理气化痰, 活血养血化瘀, 可辨证运用苍附导痰丸、逍遥散或桃红四物汤, 适当伍以丹参、鸡血藤、泽兰、牛膝等药。

1.2.4 中药序贯疗法

李丽芸^[26]分两个阶段治疗 PCOS 不孕症, 即孕前调理阶段及计划妊娠阶段。①孕前调理阶段, 按辨证可分为: 脾肾亏虚型: 治疗以健脾补肾, 养血培元为法; 痰湿内蕴型: 治疗以理气化痰、除湿通络, 兼以健脾为法, 予导痰种子方加减; 气滞血瘀型, 治疗以行气活血, 祛瘀通经为法; 脾虚型: 治疗以健脾补气为法。②计划妊娠阶段, 可根据月经周期特点在排卵前后遣方用药: 卵泡期 (月经周期第 7~14 天), 以养血活血、温肾滋阴育卵为法, 予温肾育卵汤; 黄体期 (月经周期第 16 天~月经前), 治疗以益气养血, 健脾补肾为法, 促进黄体成熟, 予补肾健脾助孕汤。

1.2.5 针灸治疗

针灸是祖国医学中的一种治疗方式, 其主要通过经络和穴位对月经的调节起效

果,因此引起越来越多现代医家的关注。有关运用针灸治疗女性月经失调、不孕症和内分泌疾病的研究越来越多,为妇科疾病的治疗提供更多有效的方法。

PCOS 女性的卵巢交感神经是非常活跃的,针灸能增加子宫动脉的血流,抑制卵巢交感神经的活动,并可调节神经递质的释放,从而增加促性腺激素释放激素(Gonadotropinreleasing hormone, GnRH)的释放,调节月经周期,促进卵泡的发育和排出。Rashidi^[27]等通过对比发现针刺治疗应用于 PCOS 患者卵泡募集的早期,可以明显提高卵泡的质量。

李晨等^[28]发现针刺中极、关元、大赫、三阴交、阴陵泉等穴,能够改善多囊卵巢综合征患者的症状及血清性激素水平。郑艳华等^[29]认为针刺能够改善 PCOS 患者卵巢和子宫的功能,并可以调节血液循环,改善子宫内膜情况,以利胚胎着床。

1.2.6 针药结合治疗

吴凯恩^[30]采用前瞻性随机对照研究方法,运用针刺疗法配合中药辨证论治法治疗 PCOS,并与单纯中药辨证论治法治疗 PCOS 对照观察,结果是采用针药结合的疗效高于单纯中药辨证治疗,更有效地帮助患者恢复双相基础体温,建立规律月经周期,降低 LH/FSH 比值,提高排卵率,并取得较高的妊娠成功率。

苏健等^[31]采用口服补肾化痰通络中药联合针刺(取穴:肾俞、关元、带脉、三阴交、子宫、血海)治疗肥胖型多囊卵巢综合征患者,经过 3 个月经周期的治疗,该组患者的月经周期恢复率、妊娠率明显优于单纯中药组,且较单纯中药组能更好地减轻体重、降低血清雄激素和空腹胰岛素。

2 西医对 PCOS 不孕的认识

多囊卵巢综合征是青春期和育龄期女性常见的一种内分泌紊乱性疾病,是以生殖功能障碍(主要表现为排卵障碍,从而导致月经失调、闭经,甚至不孕)和代谢异常并存为特征,是导致不孕症较常见的病因之一。

多囊卵巢综合征是妇科内分泌最常见的疾病,其临床主要表现为高雄激素征、月经失调、卵巢多囊样改变及不孕等,其中排卵障碍是导致 PCOS 患者不孕的主要原因;同时伴有代谢异常,如血脂异常、血糖异常、肥胖和胰岛素抵抗等;可能成为罹患心脑血管疾病、2 型糖尿病和子宫内膜癌的高危因素,对患者的生活质量影响严重。多囊卵巢综合征的临床表现多样化,并具有高度异质性^[32-36]:约 75%的 PCOS 患者的月经紊乱主要表现为月经不规则、稀发、月经量少、甚至闭经;约 50%的 PCOS 患者伴有血清黄体生成素的升高;约 60%~80%的 PCOS 患者存在游离睾酮偏高,而高雄激素的主要临床表现为肥胖、痤疮、多毛等;约 50%的患者表现为肥胖;约 60%多毛,15%~25%有痤疮;约 60%~80%PCOS 患者血循环雄激素水平升高;约有 30%~40%患者伴有糖耐量受损;而约 75%的患者则存在多囊卵巢(polycystic ovary, PCO)。

PCOS 不孕的主要症状是月经失调和排卵障碍。在月经失调中,月经稀发最为常见,其次是功能失调性子宫出血和继发性闭经,月经频发、规律的无排卵型月经、经量或多或少及原发性闭经等偶有发生。本病绝大多数为无排卵,偶有稀发排卵或/伴黄体功能不足。因 PCOS 引起的排卵障碍性不孕,约占无排卵不孕的 1/3。此外,妊娠后自然流产的风险亦增加。

PCOS 的诊断标准一直是存在争议的焦点问题。2003 年鹿特丹诊断标准^[37](以下 3 项中符合 2 项):(1)稀发排卵或无排卵;(2)高雄激素的临床表现和/或高雄激素血症;(3)卵巢多囊性改变(一侧或双侧卵巢直径为 2~9mm 的卵泡数 \geq 12 个,和/或卵巢体积 \geq 10cm³);并排除由其它病因引起高雄激素的疾病:如柯兴氏综合征、先天性肾上腺皮质增生、外源性雄激素、分泌雄激素的肿瘤等;排除其它病因引起无排卵的疾病:如甲状腺功能异常、高泌乳素血症、中枢性闭经以及卵巢早衰。

2006 年雄激素过多协会(Androgen Excess society, AES)标准^[38]认为多囊卵巢综合征主要是雄激素增多的一种疾病,且符合下列 3 条标准:雄激素增多症(临床表现或生化检查);排卵障碍(无排卵或稀发排卵及/或多囊卵巢);排除其它引起雄激素过多的相关疾病。

2011 年 7 月 1 日我国卫生部发布多囊卵巢综合征的最新诊断标准^[39],疑似 PCOS 的条件:必须的诊断条件是不规则子宫出血、月经稀发,甚至闭经,并符合以下 2 项中的 1 项①高雄激素血症或高雄激素的临床表现;②超声检查表现为 PCO(卵巢体积 \geq 10 cm³;一侧或双侧卵泡直径 2~9mm 者超过 12 个,在卵巢周围呈串珠或项链状排列。)。确诊 PCOS 的条件:具备上述疑似多囊卵巢综合征的诊断条件后,还必须逐一排除由其它引起高雄激素的疾病以及引起排卵异常的疾病才能确诊;排除疾病包括原发性卵巢功能减低、卵巢早衰、迟发型先天性肾上腺皮质增生、功能性下丘脑性闭经、柯兴氏综合征、高泌乳素血症、甲状腺功能异常、卵巢或肾上腺分泌雄激素肿瘤。多囊卵巢综合征是一种发病因素多样、临床表现多态性的内分泌综合征,其临床症候群包括内分泌代谢紊乱(如胰岛素抵抗/II 型糖尿病/高雄激素血症/心血管疾病等)、生殖障碍、以及精神症状(如抑郁/焦虑/生活质量)等,在育龄期患者最主要的问题是生殖障碍,同时与其它症候群又相互影响^[40]。排卵障碍是 PCOS 患者不孕的主要原因,多年来一直是妇科内分泌领域争论的焦点。该病的病因涉及中枢神经系统、肾上腺、下丘脑-垂体-卵巢轴(Hypothalamic-pituitary-ovary axis, H-P-O)、胰岛素、卵巢局部的调节及遗传等多方面因素。

2.1 PCOS 不孕的西医发病机制和相关因素

多囊卵巢综合征是排卵障碍性不孕的主要原因之一,排卵异常是患者生殖功能障碍的核心,其主要表现为稀发排卵或不排卵。PCOS 不孕主要是内分泌紊乱导致卵泡

发育障碍,也可能与卵子质量差、长期不排卵或子宫内膜生长发育不良而不利于受精卵着床和发育有关。

多年来国内外众多研究者对 PCOS 不孕展开了许多从基础到临床的研究,并对 PCOS 不孕的遗传特性进行了研究。专家首先认识到 PCOS 是因 H-P-O 轴的功能紊乱所致,其主要表现为血清 LH 过多、而 FSH 不足,导致颗粒细胞合成雌激素的无周期性,从而导致慢性无排卵。近年来发现该病患者存在高胰岛素血症和胰岛素抵抗,且其与 H-P-O 轴的异常有关。多囊卵巢综合征是一种复杂的异质性疾病,研究发现其发病可能是遗传因素与环境因素相互作用所致。最新的研究表明,细胞因子、神经肽以及卵巢生长因子作为自分泌和旁分泌的调节剂在多囊卵巢综合征不孕的发生和发展过程中,可能参与了卵泡膜细胞和颗粒细胞的作用,这对多囊卵巢综合征不孕病理生理的见解有了更新的认识,为病因的研究提供了依据,而 H-P-O 轴的功能状况和生殖激素则是 PCOS 病理生理的核心环节。

2.1.1 神经内分泌异常

包括促性腺激素释放激素的脉冲频率增加、血清 LH 脉动性的上升和 FSH 的相对性下降。不同于正常月经周期激素分泌波动之处在于,多囊卵巢综合征患者的促性腺激素和性激素均维持在“稳态”,且 GnRH 脉冲幅度和频率处于高水平,持续高水平的 LH、高雄激素和高雌激素所致的无排卵是相关的。外周的雄激素过多,被芳香化酶转化成过多的雄激素则持续干扰下丘脑-垂体的功能,形成高雄激素血症和持续高 LH 水平,最终导致无排卵的恶性循环;而多囊卵巢综合征患者则不会出现通常在黄体期因 GnRH 和 LH 下降的反馈性调节而导致孕激素水平的上升;而 FSH 亦并非总是处于低水平,当有新的卵泡生长则会持续刺激 FSH 分泌的增加,但多因未达到卵泡发育成熟和排卵水平而引起卵巢多囊样改变。

2.1.2 H-P-O 轴调节功能异常

多囊卵巢综合征患者因下丘脑促性腺激素释放激素脉冲分泌频率的加速,导致垂体 LH 的分泌亢进、而 FSH 的分泌相对低下。一方面因 PCOS 患者体内缺乏 FSH,容易导致小卵泡在体内的聚集;另一方面,过高的 LH 可致卵子发育障碍以及子宫内膜容受性下降,导致其妊娠率降低、流产率增高。高 LH 刺激卵巢内的泡膜细胞增生及功能亢进,泡膜细胞的细胞色素 P450c17 α 酶的活性也亢进,从而引起卵巢来源的高雄激素症及卵巢多囊样改变;而 FSH 激活卵巢颗粒细胞芳香化酶的功能发生障碍,导致优势卵泡的选择受阻,因此多囊卵巢综合征不孕患者卵泡发育受阻的主要因素是持续低下的 FSH 浓度。PCOS 不孕患者因卵泡发育不良而致无排卵或稀发排卵,子宫内膜受雌激素的刺激而呈不同程度的增生期表现,故导致月经异常(功能失调性子宫出血、月经过少、稀发月经、甚至闭经)、不孕。

2.1.3 选择性胰岛素抵抗 (Insulin resistance, RI) 和高胰岛素血症

卵巢是胰岛素 (Insulin, INS) 作用的另一重要靶器官,INS 在调节卵巢功能上

起着重要作用, PCOS 患者发生 IR 可能与卵巢细胞表面 INS 受体数目减少有关。PCOS 患者无论肥胖与否都可能有 IR, 其发生率约为 33.5%, 但肥胖会加重 IR 发病率^[41]。IR 是多囊卵巢综合征不孕的重要病理生理变化, 亦是多囊卵巢综合征不孕患者内分泌代谢紊乱的主要特征之一。胰岛素受体后信号的传导系统缺陷以及葡萄糖运载体效率的减低, 是引起胰岛素抵抗的原因之一。多囊卵巢综合征不孕患者胰岛素的促分裂作用正常, 但肌肉、脂肪和肝脏等组织内的胰岛素调节葡萄糖的效能减低, 从而导致胰岛 β 细胞的分泌亢进、以及引起代偿性高胰岛素血症^[42]。高雄激素患者常伴有高胰岛素血症, 因此在 PCOS 不孕患者当中, 高胰岛素血症是引起高雄激素血症的原因之一。体内外的研究证实: 胰岛素对雄激素水平均有直接和间接的作用, 因高水平的胰岛素与卵巢内的胰岛素样生长因子系统的协同作用, 使卵泡膜细胞和间质细胞出现过度繁殖, 引起过多雄激素的产生, 从而导致高雄激素血症; 而高雄激素血症又通过抑制肝脏的性激素结合球蛋白 (Sex-hormone binding protein, SHBG) 的合成, 致使体内的游离雄激素增加, 促进其生物学作用。雄激素在外周组织能转化为雌酮, 进一步增加垂体 LH 的分泌, 过多的胰岛素和 LH 共同刺激卵巢的卵泡膜细胞和间质细胞, 加强了促分裂作用, 致使卵泡募集增加; 而因 FSH 的相对不足, 致使卵泡发育停滞和选择障碍, 导致无排卵和多囊卵巢的形成。过量的胰岛素作用于卵巢内的相应受体, 加上局部雄激素的分泌过量, 导致卵泡虽然可以发育, 但成熟障碍, 以至无优势卵泡的形成, 发生稀发排卵, 甚至无排卵, 因此导致月经失调。

2.1.4 肾上腺内分泌功能异常

肾上腺是除了卵巢外分泌类固醇激素的重要器官, 约有 50% 的多囊卵巢综合征不孕患者出现肾上腺雄激素水平的增高, 可能与肾上腺网状带的细胞色素 P450c17 α 酶的活性亢进或对促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的过度敏感有关, 提出了“肾上腺功能初现亢进”之发病学说^[43]。PCOS 不孕患者的肾上腺功能异常的原因至今未明, 有研究显示, 卵巢与肾上腺网状带之间可通过激素交流, 相互影响对方的功能, 而卵巢高雄激素状态则可能影响着肾上腺内微环境, 改变 P450c17 α 酶的活性; 相反肾上腺雄激素过多也可影响卵巢内微环境, 致使卵巢雄激素生成过多, 卵巢被膜纤维化增厚, 抑制卵巢的发育, 最终导致卵巢多囊样改变及慢性无排卵。此外, 肾上腺内分泌功能的异常, 也影响着下丘脑-垂体-卵巢-子宫轴的运行, 引起月经紊乱。

2.1.5 肥胖、瘦素

肥胖的产生可能与雄激素过多、游离睾酮比例的增加以及雌激素的长期刺激有关。有报道提出, 不论 PCOS 患者肥胖与否, 其胰岛素的敏感性均有异常^[44]。肥胖可通过长期作用在胰岛素受体, 使得机体内的胰岛素分泌异常, 可能是参与并加重了 PCOS 病理生理的改变。陈素珠等^[45]把收治的育龄期多囊卵巢综合征患者按照患者体重指数将其分为三组, 并监测所有患者的胰岛素、血糖及血清基础性激素水平, 对各组

患者代谢和内分泌相关指标进行对比分析。结果提示不同体重的多囊卵巢综合征患者其代谢和内分泌指标存在显著差异,其中肥胖患者的内分泌紊乱症状尤为严重。

瘦素是肥胖基因编码的蛋白质,其与多囊卵巢综合征不孕之间有着密切的关系。最新的研究提出^[46],瘦素(Leptin)可能是导致肥胖型多囊卵巢综合征妇女不排卵的重要因素之一。并且研究证明,肥胖的重要特征之一是 Leptin 浓度的升高,而高瘦素则是中枢瘦素抵抗的结果。研究认为^[47],瘦素参与了 PCOS 患者高雄激素血症及不孕的发病。多项研究表明,瘦素可能影响多囊卵巢综合征的发生发展及远期并发症。瘦素的升高可以降低卵泡细胞对 FSH 的敏感性,从而导致卵泡发育成熟障碍而引起 PCOS。而多囊卵巢综合征患者的高瘦素水平则抑制颗粒细胞的芳香化酶,从而阻断雄激素转化为雌激素而引起高雄激素血症,并直接抑制颗粒细胞分泌雌二醇(Estradiol, E₂),抑制卵泡的优势化选择以及优势卵泡的发育。Leptin 可能参与机体体重的调节,与 BMI 有着密切关系;高 Leptin 水平可影响卵巢的功能,导致多囊卵巢综合征不孕患者月经紊乱;Leptin 水平与多囊卵巢综合征不孕患者的高胰岛素血症和胰岛素抵抗之间有密切的联系,而且相互影响;Leptin 及 Leptin 受体的基因突变在多囊卵巢综合征不孕的发病中起着重要的作用^[44]。Maliqueo^[48]等发现 Leptin 能刺激下丘脑释放 GnRH 和垂体释放 LH, LH 与 Leptin 的波动是同步的,提示 Leptin 可能调节 LH 峰位的分泌,一方面使颗粒细胞的分化中止、使未成熟的卵泡不能发育到排卵前阶段,引起无排卵性不孕;另一方面阻碍了 Leptin 对 LH 等促性腺激素的调节作用,引起月经紊乱。

2.1.6 高雄激素血症

丁涛^[49]等认为过多的雄激素是导致 PCOS 发生的根本原因之一。PCOS 患者体内 LH 水平较高,刺激卵泡膜细胞的雄烯二酮(Androstenedione, A₂)和睾酮(Testosterone, T)合成限速酶的活性,导致体内雄激素增多,游离睾酮(Free testosterone, FT)亦处于高水平,形成高雄激素血症。过高的雄激素水平使卵巢基质增生,并可抑制 FSH 诱导的芳香化酶活性及优势卵泡的选择,造成持续无排卵,或使卵巢内卵泡发育至一定时期就停止发育,最终导致排卵障碍、闭经、卵巢多囊样变;而过高的雄激素和 LH 使卵泡闭锁及过早黄素化,致使胚胎质量下降,并使子宫内膜过早地转化为分泌期内膜,导致不孕;或导致妊娠率、着床率降低,而流产率相对增高^[50-51]。部分 PCOS 患者无正常孕激素水平,使受精卵不能正常着床,增加了不孕的几率。在 PCOS 不孕患者中,高胰岛素血症、胰岛素抵抗、高雄激素血症起着关键作用,高雄激素血症易形成 LUFs,致使排卵困难;又因卵巢的高胰岛素血症、胰岛素抵抗及高雄激素血症,伴随着卵巢的旁分泌信号的传导改变干扰了卵泡的发育成熟,引起月经失调,卵泡闭锁,卵巢形态多囊样改变,最终导致无排卵性不孕。

2.1.7 未破裂卵泡黄素化综合征

LUFs 是指卵泡发育成熟但不破裂,卵细胞未能排出而出现原位黄素化,形成黄体

及分泌孕激素,效应器官因此发生一系列类似排卵周期的变化。排卵过程是由 LH/FSH 的峰状分泌所激发,主要是 LH 峰的作用,LUFS 时 LH 峰值偏低,LH 日峰状分泌不足,无法激发使卵泡壁被消化和破裂的生化、组织学变化,因此不足以使卵泡破裂和卵细胞释放,只能使颗粒细胞黄体化,致使其分泌孕激素形成 LUF。临床主要特征表现为月经周期长,有类似排卵的表现但持续不孕,是无排卵型月经的一种特殊类型,亦是导致不孕的重要原因之一。多囊卵巢综合征不孕患者因其卵泡期 LH 过高,可诱导未破裂卵泡黄素化综合征,影响受精、妊娠或导致早期流产;若在促排卵方案治疗中即使卵泡发育成熟,甚至用过 HCG 后仍出现 LUF,可能与精神过度紧张或卵巢皮层增厚有关。

2.1.8 高泌乳素血症

10%~35%的多囊卵巢综合征患者存在高泌乳素血症(Hyperprolactinemia,HPRL),而高泌乳素血症通常是导致育龄期妇女停经的重要原因。过高的血清泌乳素可干扰卵泡期 GnRH/LH 的脉冲释放和排卵期 LH/FSH 峰的形成,导致卵泡不能发育成熟及排卵。有研究表明^[52],血清泌乳素水平可以影响正常女性的排卵。刘萍等^[53]认为在卵泡生长阶段,排卵成功患者与排卵障碍患者的血清泌乳素水平无明显差异,说明泌乳素在一定水平才可以促进卵泡生长,但在排卵时期,能成功排卵患者的血清泌乳素水平明显低于排卵障碍患者,由此说明泌乳素虽在正常范围内,但超出相应水平可抑制卵泡排出。PCOS 患者在月经期各个阶段泌乳素水平均在正常范围,可能与某些 PCOS 患者持续内分泌紊乱,影响到下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal,H-P-A)的性反应,导致对泌乳素反应增高,通过负反馈机制引起 ACTH 的轻度降低。长期的负反馈刺激可导致受体反应迟钝,从而影响垂体对 LH 的分泌,抑制卵泡排出。韩志安等^[54]认为其导致不孕的机制可能是:高水平的 PRL 能抑制卵泡细胞对促性腺激素的敏感性,并抑制卵泡的发育和成熟,致使不能形成排卵前的 LH 高峰和雌激素高峰,从而抑制雌激素和黄体酮生成,导致排卵障碍。

2.1.9 遗传因素

研究表明,PCOS 可能有明显的家族聚集性,是以常染色体显性方式遗传,此综合征可能不是由单一的基因异常所引发,而是由多个或少数几个主要基因和环境因素相互作用所致。PCOS 易感基因的研究主要是集中在与性激素的合成和代谢,胰岛素的敏感性,促性腺激素调节以及炎症因子相关的基因^[55]。PCOS 病因学上易感基因的确诊对 PCOS 的早期诊断以及心血管疾病、糖尿病等远期危险的预防有了较大的帮助,同时为基因治疗提供了广阔的思路。但因众多基因尚处于研究阶段,仍需要大样本的研究加以证实^[56]。

2.1.10 免疫因素

有研究发现^[57],有些类型的 PCOS 与卵巢自身免疫有关,PCOS 患者的囊性卵泡内存在淋巴细胞浸润而且体内有卵巢抗体的存在。研究表明^[58],免疫反应可引起卵巢的

炎症反应，而炎症可引起细胞因子的产生，最终导致多囊卵巢的发生。

2.1.11 抗苗勒氏管激素

AMH 亦称为苗勒氏管抑制物质，是属于转化生长因子 β 超家族 140kU 的糖蛋白。其中，男性 AMH 是由睾丸的支持细胞所分泌，于青春期后期则逐渐降至最低水平，其参与了精子的生成；女性 AMH 则是由窦卵泡的颗粒细胞所分泌，在绝经期前一直维持在可检测的水平，具有调节生殖细胞的发育和分化功能。经研究发现，AMH 值可以准确地反映卵巢卵泡储备水平。其参与调控卵泡发育，主要表现在抑制始基卵泡的募集和周期募集，降低卵泡对 FSH 的敏感性，从而抑制优势卵泡的募集，表现为无排卵。

PCOS 病人有丰富的卵巢储备，血清 AMH 水平与窦卵泡数量呈正相关，其较高的 AMH 水平可能抑制优势卵泡的募集，从而导致不能正常排卵。研究发现^[59]，血清 AMH 水平不仅可以作为卵巢滤泡数目的精确标志物，而且是一种很好的诊断指标。有研究提示^[60]，PCOS 患者的颗粒细胞合成与分泌 AMH 增多，而 AMH 又可抑制卵泡的生长发育，致使 PCOS 患者的卵泡发育障碍。此外，AMH 还可以抑制外周芳香化酶活性，导致高雄激素血症；因此，高浓度的 AMH 可能是导致多囊卵巢综合征患者无排卵的主要原因，故血清 AMH 的水平可作为 PCOS 临床诊断的指标，有很高的敏感性和特异性^[61]。又因 AMH 与窦卵泡数有较好的相关性，故认为 AMH 可替代窦卵泡数检测，用于 PCOS 诊断^[62]。AMH 起旁分泌作用，并不参与下丘脑-垂体-性腺轴反馈机制，在整个月经周期保持稳定，故 AMH 水平与月经周期几乎无关。但亦有报道^[63]，AMH 水平在月经周期有显著波动，于卵泡中期达到高峰，排卵期最低，黄体晚期逐渐回升，但此波动未达到统计学差异。

2.1.12 精神因素

多囊卵巢综合征患者多因月经失调、婚久不孕，家庭、社会及自身心理的压力都很重，故常表现为对自己的病情过分忧虑担心、多疑、信心不足，急躁易怒。Coffey 等^[64]通过采用生活质量量表的调查发现，多囊卵巢综合征患者的抑郁、性心理障碍发病率均较非多囊卵巢综合征患者增多，而且多囊卵巢综合征患者易缺乏信心，生活质量亦明显下降。陈畅乾等^[65]认为，由于有提出 PCOS 不可治愈论，因此给很多育龄期 PCOS 患者带来很大压力，这种不良情绪应激常加重内分泌改变，造成恶性循环，使症状加重。

2.1.13 子宫内膜容受性 (Endometrial receptivity)

PCOS 是育龄期妇女排卵障碍性不孕的最常见原因之一，但影响妊娠的因素除了有优质的配子（精子和卵子）和胚胎的质量外，还需要子宫内膜的同步发育，即子宫内膜容受性。改善胚胎质量和子宫内膜容受性是提高 PCOS 不孕患者临床妊娠率的关键。子宫内膜容受性是指子宫内膜具备接受胚胎着床的能力，是成功妊娠的关键因素之一。有研究显示^[66]，对于有排卵的 PCOS 不孕患者，“种植窗时期”子宫内膜表现为分泌不足的改变。李予等^[67]认为 PCOS 不孕患者多为稀发排卵或无排卵，长期处于雌激

素作用下而缺乏孕激素的拮抗作用,使子宫内膜对孕激素抵抗而雌激素活性增加,导致患者子宫内膜容受性下降,而子宫内膜发生病变的风险则明显高于正常女性;此外,该类患者子宫内膜间质异常率高,而且由于雌、孕激素分泌不协调,导致白血病抑制因子受体(Leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)减少,且白血病抑制因子(Leukemia inhibitory factor, LIF)在着床期子宫内膜表达减弱和分布不均,因此该类患者的子宫内膜在种植窗时期与正常生育女性存在差异,提示子宫内膜容受性受损,可能是导致其生育力降低的发病机制之一。

目前临床上主要应用阴道彩色多普勒超声作为评价子宫内膜容受性的检测手段。有研究认为^[68],超声评价子宫内膜容受性的指标包括有子宫内膜厚度、内膜类型、子宫内膜容积、子宫动脉和子宫内膜动脉血流灌注情况,通过对子宫内膜厚度、类型及血流检查,评估子宫内膜容受性。

2.2 PCOS 不孕的西医治疗

2.2.1 一般治疗

在生活中因过于休闲而缺乏运动,伴有高脂高热量饮食,以及过激的精神因素,均可诱发“肥胖-月经紊乱-不孕”的症候群;在临床中,肥胖型 PCOS 患者所占的比例较高,有大量证据表明肥胖与无排卵关系密切^[69]。因此,控制高脂高热量饮食,适当增加体育运动,降低腰围和体重是治疗的关键。在一项早期的研究中,Clarke 等研究发现,通过控制饮食和适当的运动,13 例多囊卵巢综合征患者中有 12 例恢复排卵,有 5 例自然妊娠;补充研究发现,67 例患者中 60 例能恢复排卵,有 25%可自然妊娠。此外,有研究表明,抑郁、忧虑等不良情绪也会成为多囊卵巢综合征的发病因素,因此对患者进行心理疏导,也是治疗的手段之一。罗志娟^[70]强调心理调节和运动在本病预防中的作用,认为现代人经常熬夜,缺乏运动等,提出应该合理安排工作和休息时间,加强运动;此外,由于现代社会压力较大,大部分人长期处于紧张的精神状态,使负面情绪没有得到及时的疏解,日积月累逐渐转变为心理疾病,因此保持心情畅快,及时疏解不良情绪亦是预防 PCOS 的重要手段。

2.2.2 药物治疗

西医学对本病药物的治疗,主要是对患者进行促排卵治疗,常用促排卵药物包括:枸橼酸氯米芬、芳香化酶抑制剂(以来曲唑为主)、促卵泡刺激素、促性腺激素释放激素激动剂及生长激素等。

2.2.2.1 促排卵药物

2.2.2.1.1 枸橼酸氯米芬

枸橼酸氯米芬并不直接刺激排卵,而是通过引起一系列的激素变化而产生类似正常月经的生理变化。枸橼酸氯米芬具有雌激素的激动剂与拮抗剂双重活性(即顺式与

反式异构体), 其促排卵作用完全取决于性腺轴反馈系统功能的是否健全, 当内源性低雌激素水平时呈雌激素的激动作用, 高雌激素水平时则呈拮抗作用。枸缘酸氯米芬为首选的促排卵药物, 具有抗雌激素和弱雌激素的双重活性。枸缘酸氯米芬是从下丘脑-垂体-卵巢三个层面调节女性生殖内分泌功能: ①与下丘脑 GnRH 细胞雌激素受体 (Estrogen receptor, ER) 的结合, 使内源性雌激素对性中枢的负反馈受到抑制, 增强 GnRH 分泌。②提高垂体对 GnRH 的敏感性和反应性, 增强 E_2 的正反馈作用, 增加 FSH、LH 释放, 诱发 LH 峰, 促进卵泡排出。③增强卵泡的发育以及颗粒细胞对促性腺激素 (Gonadotropines, Gn) 的敏感性和芳香化酶的活性, 促进性激素生成与优势卵泡形成^[41]。但枸缘酸氯米芬与宫颈的 ER 结合后, 使宫颈黏液变稠, 影响了精子的穿行。枸缘酸氯米芬的适应症是体内需要有一定的雌激素水平, 而且性腺轴有一定的正反馈功能者。约 20%~25% 无排卵 PCOS 妇女对枸缘酸氯米芬无反应, 称为“枸缘酸氯米芬抵抗”。

应用枸缘酸氯米芬的优点是简单、安全、方便、有效、排卵率较高。缺点是: 使宫颈黏液减少, 影响精子穿行, 受孕率变低; 长期应用使卵泡期缩短; 多胎率与流产率较自然妊娠高, 多数为双胎; 流产率高达 20%~50%, 但畸胎率与自然妊娠接近。

枸缘酸氯米芬禁忌症: 1. 下丘脑-垂体功能低下, 基值 $E_2 < 30\text{pg/ml}$, 孕激素试验 (-) 者; 2. 卵巢病变: ①卵巢功能衰竭 (基值 $\text{FSH} \geq 40\text{mIU/ml}$, 卵巢内无卵母细胞和始基细胞) ②卵巢发育不良 ③反复卵巢囊肿形成。3. 肝功能异常。

2.2.2.1.2 芳香化酶抑制剂

近年来, 中外许多学者逐渐将来曲唑用于育龄妇女促排卵治疗。来曲唑是新一代有高度特异性的非甾体类芳香化酶抑制剂, 是人工合成的苯三唑类衍生物, 其作用机理是来曲唑通过抑制芳香化酶, 使雌激素水平下降, 从而减少雌激素对下丘脑-垂体-卵巢性腺轴的负反馈抑制作用, 促使内源性促性腺激素分泌增多, 刺激卵泡发育; 在中枢雌激素减少的同时可致血中激活素水平升高, 再通过直接刺激促性腺激素而使 FSH 的合成增多。在卵巢内部, 来曲唑在卵巢水平阻断雄激素向雌激素的转化, 导致雄激素在卵泡内积聚, 从而增强 FSH 受体的表达, 扩大 FSH 的效应, 促使卵泡发育; 来曲唑主要适用在内源性雌激素对促性腺激素的释放起到张力性负反馈作用的患者; 但下丘脑性无排卵或卵巢衰竭患者, 一般不予采用^[41]。

来曲唑主要是促进单一排卵, 而且对子宫内膜容受性的影响较小, 在用药周期子宫内膜较厚, 更有利于胚胎的着床, 因此有较高的妊娠率, 而且可使流产率降低, 从而减少了促卵泡成熟激素的使用剂量, 降低了外源性促性腺激素的影响。来曲唑不能与糖皮质激素同时使用, 雌二醇过低者亦不宜使用。来曲唑促排卵的剂量小、时间短、不良反应少、耐受性好, 有实验也显示来曲唑与克罗米芬相似, 未见严重的过度刺激综合征, 可能成为新一代促排卵药物, 是一种安全、有效的促排卵药物。而且研究发现, 来曲唑能促进枸缘酸氯米芬抵抗 PCOS 患者的卵泡发育, 并提出对于乳腺癌患者,

来曲唑也是一种安全可行的促排卵药物。但对促排卵后所生育的后代是否有远期影响，还有待于临床大样本、多中心的随机对照试验进行总结研究^[71]。

2.2.2.1.3 他莫昔芬 (Tamoxifen, TAM)

他莫昔芬的化学结构与氯米芬相似，有较强的抗雌激素作用，可直接作用于垂体与卵泡，诱发排卵，促排卵率可达 50%~80%；其对子宫内膜及宫颈黏液的影响较小，有利于精子的通行，增加受孕机会，较接近正常自然周期，适用于对枸橼酸氯米芬反应不良者。另外，其对于黄体功能不全患者可增加孕酮 (Progesterone, P) 值，月经中期 E₂ 值增加 1 倍，子宫内膜糖原成分也增加。因其连续用药 7 天后血浓度稳定在高水平，则可延迟排卵或妨碍受精卵着床，故不宜多用、久用。而且对于年龄超过 40 岁者，由于其雌激素值降低，而 TAM 具有雌激素激动剂作用，可致子宫内膜息肉增生，因此不宜长期服用，以防子宫内膜癌的发生。

2.2.2.1.4 糖皮质激素 (Glucocorticoids)

糖皮质激素由肾上腺皮质中的束状带细胞合成和分泌。因雄激素有拮抗雌激素作用，抑制排卵，增加卵泡闭锁导致黄体功能不良，而糖皮质激素有抗高雄激素、抑制肾上腺素的作用，故可用于 PCOS 引发的高雄激素血症，诱发排卵。但使用该药宜慎重，因孕期过多使用有致畸可能，而且不宜长期大量用药，停药需逐渐减量而不宜骤减。

2.2.2.1.5 促性腺激素

促性腺激素适用在对于使用促排卵药物治疗无效或者虽有卵泡发育但不能获得妊娠者。促性腺激素的促排卵方案是建立在卵泡发育阈值理论的基础上，并在 1991 年首次报道。Gn 包括有 FSH、LH 和 HCG，在临床上应用的药物种类是人绝经期促性腺激素 (Human menopausal gonadotropin, HMG) 和 FSH。Gn 能促进性激素的分泌，以及卵巢内卵泡的生长、发育、成熟、排卵。

HMG 是从妇女绝经后的尿液中提取的 Gn，是一种糖蛋白激素，1 支 HMG 含有 FSH 和 LH 各 75IU，其他的蛋白质杂质则占总重量的 95%，只能适用于深部肌肉注射，能刺激卵泡发育。其促排卵的作用主要表现在，可以募集多个窦状卵泡并促使其发育，在少量 LH 的协同作用下可产生少量雌激素，而后者则反馈作用于垂体以释放足量的 LH 诱发排卵。但因 FSH/LH 值与生理需求不一致，不能触发排卵，故 HMG 常与 HCG 序贯法以促排卵，主要适应症是原发性或继发性的低促性腺激素性闭经；或者血清促性腺激素虽正常，但已采用其他促排卵药无效者。近年来，该药在辅助生殖技术的超促排卵中应用较多，其缺点主要表现为排卵率较高但妊娠率偏低，易致卵泡早期黄素化甚至闭锁；卵泡的发育和内膜不同步，胚泡种植时和内膜种植窗不相适应，使子宫内膜容受性降低；而且用药剂量较大，易发生卵巢囊肿、甚至 OHSS 等。

近年来，纯化或高度纯化的 FSH (uFSH) 和基因重组技术制剂 (rFSH：主要是果纳芬 Gonal-F)，均只含 FSH，而不含 LH。因多囊卵巢综合征患者均有相当的 LH 水平，

因此采用纯 FSH 是有利于启动卵泡的发育, 并且可促进多个卵泡的发育, 避免因 LH 过高引起的不利影响, 适用于运用枸橼酸氯米芬治疗无效, 尤其是经 HMG 治疗后出现多卵泡发育而无主卵泡者。

2.2.2.1.6 促性腺激素释放激素

GnRH 是下丘脑分泌的多肽激素, 促进垂体的前叶分泌促性腺激素, 即 FSH 或 LH。天然的 GnRH 即促黄体激素释放激素 (Luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH), 是 10 肽; 人工制剂包括类似物 (戈那瑞林) 及拮抗剂, 其中 GnRH-a 是一类 GnRH 激动剂, 是 9 肽, 比天然的 GnRH 活性更强, 作用时间更长。GnRH-a 的活性强, 无过早 LH 高峰出现, 卵泡同步发育, 因此减少了 LUFs 的发生, 提高了排卵率, 避免子宫内膜过早的植入而有利于胚泡的着床。其不足之处在于: 该药开始应用阶段对 LH、FSH 有刺激作用, 须按脉冲式节律掌握用药与用量, 才能达到良好效果; 使用时间较长时, 增加促排卵药 Gn 的用量; 能渗入卵泡液中影响颗粒细胞功能, 体外培养的颗粒细胞对 HCG 反应下降, 从而垂体分泌 LH 减少, 导致黄体溶解, P 值下降, 月经提前来潮。

2.2.2.1.7 二甲双胍 (Metformin, MET)

在临床上, 二甲双胍是用于治疗 2 型糖尿病的药物。但随着对该药的药理和药效学的深入研究, 发现二甲双胍除了能明显改善胰岛素抵抗外, 还能降低机体的雄激素水平, 诱导排卵, 故在 PCOS 的治疗中得到广泛应用^[72]。二甲双胍用于治疗 PCOS 不孕的机理是, 能够减轻胰岛素对 LH 的刺激从而降低 LH/FSH 值, 改善紊乱的激素水平, 促进卵泡的发育成熟而排卵。临床研究显示^[73], 二甲双胍治疗 PCOS 不孕患者, 能显著增加子宫内膜厚度, 排卵期与黄体期子宫内血管的血流指数亦有改善, 从而推断该药能诱导排卵和改善子宫内膜状态。二甲双胍虽有明确的促排卵作用, 但其在促卵母细胞成熟方面的作用至今仍有争议, 故其促排卵机制仍有待进一步的研究。PCOS 患者在妊娠期服用二甲双胍可以降低妊娠糖尿病 (Gestational diabetes mellitus, GDM) 的发生率, 降低早期流产率, 而且未发现明显的致畸作用^[74]。

2.2.2.2 降低雄激素

治疗高雄激素血症的药物包括有口服避孕药 (Oral contraception, OCP)、螺内酯、GnRH、肾上腺皮质激素等。

口服避孕药可降低 PCOS 患者血清 LH 和 T 水平, 从而降低血清 T 的活性, 常用的包括达英-35、妈富隆、米非司酮等。

在临床上, 治疗 PCOS 不孕高雄激素血症的药物中, 达英-35 应为首选, 其主要作用成分为醋酸环丙孕酮, 与其它合成孕激素比较, 其具有更佳的抗雄激素活性作用, 与双氢睾酮竞争受体, 诱导肝酶清除睾酮。达英-35 能减少血浆中的 LH, 使 LH/FSH 比率下降并接近正常, 从而减少卵巢来源的雄激素; 达英-35 所含的雌激素成分可抑制 5 α -还原酶, 减少睾酮转化为双氢睾酮 (Dihydrotestosterone, DHT), 同时能增加

性激素结合蛋白、胰岛素生长因子-1 (Insulin-like growth factors, IGF-1) 结合蛋白,降低游离 T 和 IGF-1 水平,进而削弱了 IGF-1 在合成雄激素过程中的协同作用。

螺内酯 (spironolactone 安体舒通) 可抑制 5α -还原酶活性,干扰 DHT 及其受体内的相互作用,还有弱孕激素的作用,使血中 T 及 DHT 下降,对 GnRH 无抑制作用。

GnRH 主要治疗卵泡膜细胞增殖症。持续给予 GnRH 可抑制卵巢甾体激素、雄激素及多毛,减少痤疮及皮脂溢。

肾上腺糖皮质激素主要以地塞米松为代表药,用于治疗由肾上腺来源引起的高雄激素血症,但要防止垂体-肾上腺功能不足导致的类库欣综合症,儿童及青春期不宜使用。

2.2.2.3 改善胰岛素抵抗

PCOS 患者常伴有胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗是 PCOS 患者代谢紊乱的重要环节,可引起不良妊娠等严重后果,因此治疗 PCOS 的关键之一是改善胰岛素抵抗。

二甲双胍:二甲双胍是较常用的抗高血糖药物,主要用于治疗非胰岛素依赖型糖尿病,其药理作用是抑制肝糖原异生和肝葡萄糖输出,促进周围组织摄取和利用葡萄糖,抑制肠道吸收葡萄糖,并加强周围组织对胰岛素的敏感性,纠正胰岛素抵抗,从而降低血清胰岛素水平;其可增加胰岛素受体的数量而不影响其分泌,因此能降低高血糖,但不会使正常血糖下降。临床研究提出^[75],二甲双胍可明显降低患者的血清总胆固醇、甘油三酯及空腹血糖的水平,稳态模式下的胰岛素抵抗得到明显改善,并能改善体质量指数。

拜糖苹 (阿卡波糖):拜糖苹是 α 糖苷酶抑制剂,可以抑制小肠内分解多糖食物,使单糖的吸收相应缓慢,以减少饭后血糖浓度的上升,从而达到降低血清胰岛素的水平和糖化血红蛋白的效果,但不会引起低血糖。郑建准等^[76]运用拜糖苹治疗 14 例空腹血糖正常、而餐后血糖偏高,合并有耐 CC 者的 PCOS 不孕患者,于月经第 5 天开始,每天 1 次口服拜糖苹 50mg,餐中服用,2 周后剂量逐渐增加至 100mg/次,一天 3 次,以 3 个月为 1 疗程,在确定生化妊娠后立即停药;经过用药 12 周后,患者糖负荷后引起的高血糖得到有效控制,有 12 例恢复排卵,4 例妊娠,其中 2 例患者在妊娠中晚期的葡萄糖耐量试验中无出现餐后高血糖。

噻唑烷二酮类:即胰岛素增敏剂,包括罗格列酮、曲格列酮和吡格列酮。这类药物的药理作用是通过提高胰岛素的敏感性,降低血清胰岛素水平而间接降低血清总雄激素和游离雄激素水平,并直接作用于卵巢,使其恢复对促性腺激素的敏感性,改善卵泡生长的微环境,恢复卵巢排卵功能。

2.2.3 手术治疗

若对药物治疗无效的 PCOS 不孕患者可采用手术疗法,目前常用的手术方法有卵巢楔形切除术、腹腔镜下卵巢打孔术 (Laparoscopic ovarian drilling, LOD)、卵泡穿刺术、卵巢多点电凝术或激光治疗,超声引导下采用未成熟卵泡抽吸术 (Immature

follicle aspiration, IMFA) 等。

卵巢楔形切除术曾一度成为 PCOS 的主要治疗方法, 有研究显示, 在术后监测血清性激素, 发现 A₂、T、LH 出现短暂显著下降, 之后逐渐复原。E₁、E₂ 水平升高, FSH 无变化, 推测其切除部分卵巢组织, 从而减少了雄激素的生成, 促进垂体 Gn 分泌增加而引起排卵; 但由于该手术创伤较大、术后粘连率高、复发率较高, 而且有卵巢早衰的风险, 故目前已较少用。

腹腔镜下卵巢打孔术能改善 PCOS 患者紊乱的内分泌状况, 有助于自然排卵, 亦可降低 OHSS 等并发症的发生, 是一种安全有效的治疗方法, 而且术后 LH 和 T 值均有不同程度的下降; 其诱发排卵的机制是: ①卵巢因多点电凝打孔而释放出卵泡液, 且增厚的包膜被切开, 可促进排卵。②因手术破坏了部分卵巢基质, 从而使血清雄激素水平下降, 致使抑制促性腺激素的物质减少, 解除了对卵泡发育的抑制, 从而促使卵泡的发育成熟^[77]。③手术破坏了卵巢的间质, 使血循环中抑制素的水平下降, 使垂体分泌增加, 促进卵泡的生长^[78]。④血清雄激素水平的下降, 可解除对卵巢颗粒细胞的抑制作用, 从而使卵泡得以正常发育^[79]。⑤手术后可改善卵巢局部的血供, 致使性腺激素的浓度随着血运的增加而升高, 从而促进排卵^[80]。

杨硕等^[81]认为, 对于 PCOS 排卵障碍性不孕患者, 枸橼酸氯米芬是一线促排卵药物, 而对于用药后仍无排卵, 即枸橼酸氯米芬抵抗患者, 或运用枸橼酸氯米芬后虽能恢复排卵, 但仍未能妊娠者, 可采用腹腔镜下卵巢打孔手术, 优势在于其与促性激素促排卵有同样效果, 而且其治疗后多为单一排卵, 较少出现 OHSS 的风险, 多胎妊娠的发生率亦不高于一般人群; LOD 术后大约有 2/3 的患者可恢复排卵, 而在恢复排卵的患者当中, 有 50% (即所有接受手术患者的 1/3) 将在以后的数年间可持续受孕。LOD 的主要缺点是需要全身麻醉和手术操作, 并可能出现医源性粘连的形成和理论上卵巢早衰等并发症的风险。

杨勉^[82]对 PCOS 不孕患者行腹腔镜下卵巢打孔术, 术后 LH、LH/FSH 和 T 均较术前明显降低, 而 FSH 明显升高, 显著改善月经失调情况, 术后排卵率为 87.9%, 妊娠率 51.5%, 术后流产率 13%。

李荣香^[83]对 PCOS 不孕患者采用腹腔镜下电凝术治疗, 用单极电针、功率 25 瓦、电凝时间 4~6 秒, 在多囊卵巢表面打孔 4~6 个, 直径 2mm 左右, 孔深 6~8mm, 排卵率 89%, 妊娠率 58.5%, 流产率 20.8%。

毕红等^[84]在超声引导下, 采用未成熟卵泡抽吸术的方法治疗 PCOS 不孕患者, 对比观察 IMFA 治疗前后患者卵巢窦卵泡计数和内分泌功能的变化, 同时观察卵巢排卵功能的恢复情况及妊娠情况; 结果提示 46 例 PCOS 不孕患者经过 2~3 个周期的 IMFA 治疗后, 睾酮水平明显降低、黄体生成素和卵泡刺激素比值也显著降低, 与治疗前对比, 差异具有统计学意义; 术后有 37 例患者卵巢窦卵泡计数降低至 10 个以下; 术后对患者连续随访半年, 共有 22 例患者成功妊娠。

2.2.4 辅助生殖技术

PCOS 不孕患者经过运动、减肥等生活方式的调整,应用各种促排卵药物经过 6 个月以上标准促排周期有排卵而未妊娠患者,或者腹腔镜手术疗法均失败者,辅助生殖技术包括体外受精-胚胎移植术(In vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)、卵泡浆内单精子注射(Intracytoplasmic sperm injection, ICSI)等,是一种值得考虑的助孕方法。为提高助孕技术的成功率,须进行前期的治疗,以纠正 LH/FSH 的比例,降低性激素和胰岛素水平,提高 PCOS 患者募集卵泡对 Gn 的敏感性^[85]。在辅助生殖治疗中,须考虑各方面的因素,制定合适的方案,进行控制性超排卵治疗,以期获得更多更高质量的同步发育的卵子,同时避免 OHSS 及多胎妊娠的发生。徐凤琴认为^[86],对于反复多次促排卵治疗,但因卵泡发育过多而需放弃治疗周期的 PCOS 不孕患者,采用 IVF-ET 治疗是一种行之有效的助孕方法。吴成平等^[87]认为,对于 PCOS 不孕患者运用 IVF-ET 可以有效助孕,明显提高其临床妊娠率和冻融胚胎移植妊娠率。

3 PCOS 不孕的中西医结合治疗

中西医结合是治疗 PCOS 的有效手段。治疗多囊卵巢综合征所致不孕的常用西药存在副作用较多、妊娠率偏低、流产率偏高的弊端;其控制性的超促排卵,有导致卵巢过度刺激综合征发生的危险性。而中药对于人体的神经内分泌和性腺功能均进行整体的调整,在治疗过程中起到双向的调节作用,一方面能促进西药的降调作用,从而促进卵泡的发育;另一方面,又限制了西药的副作用。因此,中药联合促排卵西药,可以更好地令促排卵西药发挥募集卵子的功能,有效提高排卵率,减少 OHSS 的发生率;并可以改善子宫内膜的容受性,为胚胎的着床发育提供良好的条件,提高妊娠率,降低流产率,从而提高治疗不孕症的成功率。

3.1 促排卵西药结合中医辨证治疗

吴绪祥^[88]采用中药活血排卵汤、加味苍附导痰汤,助孕口服液和枸缘酸氯米芬治疗,对照组 30 例仅用枸缘酸氯米芬治疗。结果治疗组的月经恢复情况、血清生殖激素水平的改善及妊娠率均明显优于对照组($P<0.05$)。

刘艳巧^[89]运用调经促孕方联合来曲唑治疗 PCOS 不孕患者,结果提示中西医结合用药组的排卵率和妊娠率明显高于单用来曲唑组或单用中药组,而且明显改善患者血清性激素水平,子宫内膜三线征数量亦有增多,从而改善患者的子宫内膜容受性。

3.2 西药结合中药人工周期疗法

马红霞等^[90]应用中西医结合治疗 PCOS 不孕患者,治疗组与对照组均行达英-35

和促排卵治疗。治疗组同时采用中医辨证论治结合周期疗法,在达英治疗期间中药采用辨证论治,肝肾阴虚型用养精种玉汤,脾肾两虚型用并提汤;辨证治疗3个月经周期后采用中医周期疗法。结果:治疗组周期排卵率为93%,妊娠率为71%,流产率为10%;对照组周期排卵率52%,妊娠率48%,流产率15%,2组的排卵率、妊娠率和流产率比较,差异有统计学意义。

匡丽君等^[91]在中西医结合治疗 PCOS 不孕症的研究中,70 例患者均用达英-35 预处理治疗3月,第4月开始治疗组35例使用枸缘酸氯米芬联合促卵泡汤、促排卵汤、促黄体汤中药人工周期治疗,对照组35例仅用枸缘酸氯米芬,共治疗3月。结果提示治疗组总有效率、妊娠率显著优于对照组,睾酮值与对照组比较,差异有统计学意义。

3.3 西药联合针灸治疗

姜朵生等^[92]运用针药(针灸配合中药)加枸缘酸氯米芬治疗 PCOS 不孕患者40例,结果提示针药联合枸缘酸氯米芬能有效改善 HCG 日宫颈黏液、子宫内膜厚度、子宫内膜形态,从而提高妊娠率和降低早期流产率,其疗效明显优于单纯用枸缘酸氯米芬或针药联合者。

李荔等^[93]采用针灸联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征致不孕症临床研究中,针灸穴位选取中极、关元、子宫、三阴交、足三里、气穴、复溜等,每个月经周期第5天开始针刺治疗,到月经前第一天结束治疗,连续治疗6个月,结果:治疗后 LH、LH/FSH、T 值均较治疗前下降,排卵周期数以及排卵率、妊娠率明显高于治疗前,取得了满意的效果,证明针刺治疗 PCOS 患者有确切的疗效。

3.4 手术联合中药治疗

梁瑞宁等^[94]采用补肾活血法中药联合采用超声下卵泡抽吸术治疗难治型 PCOS 不孕患者20例,观察治疗后妊娠情况和导致 OHSS 及 LUFs 发生情况,观察组妊娠率达44.4%,并可减少排卵日 HCG 用量及降低发生 OHSS 的危险性。

曾蕾等^[95]运用中医辨证论治联合腹腔镜下冷针穿刺放液术(A组)或中医辨证论治联合腹腔镜下单极电凝打孔术(B组)治疗枸缘酸氯米芬抵抗的 PCOS 患者,结果显示两组患者术后血清 LH、T、PRL 水平均较术前下降,月经和排卵情况较术前有明显改善,术后A组有15例成功妊娠,B组有13例成功妊娠,说明两组治疗方法均可有效促进排卵,疗效相当。

3.5 现代辅助生殖技术联合中医药治疗

刘新雄等^[96]将 60 例肥胖型 PCOS 不孕症患者随机分为两组, 治疗组采用针刺加穴位埋线疗法, 共治疗 3 个月, 之后行药物促排卵联合宫腔内人工授精治疗, 治疗组治疗后 BMI 和腰臀比 (Waist hip ratio, WHR) 明显降低, 周期排卵率和临床妊娠率明显高于对照组, 而 LUF 发生率和周期取消率偏低, 两组比较差异有统计学意义。

张宁^[97]把 98 例行 IVF-ET 长方案治疗的 PCOS 不孕患者随机分成两组, 观察组采用补肾化痰中药治疗 3 个月经周期后, 再行 IVF-ET 治疗, 胚胎种植率为 29.27%, 临床妊娠率为 40.74%, 疗效明显优于对照组。

4 中西医治疗 PCOS 的优越性和不足之处

PCOS 是一种高度异质性疾病, 其病理生理复杂, 而且病因多样; 在西医药物治疗上, 应根据患者的生育要求及病情而采取不同的方案。对于有生育要求的, 则采用促排卵治疗; 而对于无生育要求的, 则采用调经或抑制治疗, 如降雄激素治疗多毛及痤疮; 降胰岛素防治糖尿病等。对于超长时间无排卵的患者, 则应当予孕酮或口服避孕药, 以达到周期性撤退出血; 并定期行 B 超检查, 了解子宫内膜厚度, 预防因子宫内膜增生而发生癌变。对于肥胖患者, 应定期检测尿糖、血糖、胰岛素等, 以预防糖尿病的发生。

促排卵药物枸橼酸氯米芬是治疗 PCOS 不孕的一线用药, 具有较高的排卵率, 但妊娠率偏低, 流产率偏高, 而且不能应用过多和过长时间, 以免产生药物抵抗; 并因长期的卵巢刺激, 有引发卵巢癌的可能性。

中医药治疗多囊卵巢综合征, 能调节整体健康, 改善 PCOS 患者内分泌水平变化, 调经以助孕, 且无明显不良反应; 但中医药治疗尚存在一些问题, 主要是用药时间长, 疗效缓慢, 导致患者依从性差, 其药理作用尚需要进一步研究。

中西医结合治疗 PCOS 不孕, 能取长补短, 发挥各自优势, 既充分发挥西药促排卵的优越性, 又能通过中药调节 PCOS 排卵障碍不孕患者的整体健康, 改善 PCOS 患者内分泌环境、提高卵泡和胚胎的质量, 改善子宫内膜的内环境和对胚胎的容受性, 提高妊娠率, 降低流产率。

5 滋肾育胎丸的药理及临床研究

滋肾育胎丸源自我国名老中医罗元恺教授的安胎名方-补肾固冲丸, 以清代名医张锡纯名方寿胎丸为基础方, 化裁而成, 其成分包括有人参、党参、砂仁、白术、菟丝子、续断、桑寄生、杜仲、巴戟天、枸杞子、鹿角霜、艾叶、何首乌、熟地黄、阿

胶（炒）共 15 味中药制成浓缩水蜜丸，具有良好的滋补肾阴肾阳、益气培元、健脾养血之功效。

方中菟丝子、人参为君药，补肾填精、大补元气。菟丝子性辛、甘、平，归肝、肾经，具有补肝肾、益精髓、安胎之功效，性柔润，平补肝肾而不燥。《本经》曰：“主续绝伤，补不足，益气力，肥健。”人参性甘、微苦、微温，归脾、肺经，具有大补元气、补脾益肺、生津止渴、安神益智之功效。《用药法象》曰：“人参甘温，能补肺中元气，肺气旺则四脏之气皆旺，精自生而形自盛。”

续断、桑寄生、杜仲、巴戟天、鹿角霜为臣药，温养补虚、补肾安胎。续断性苦、甘、辛、微温，归肝、肾经，具有补益肝肾、补而不滞、安胎止漏之功效。《本草经疏》曰：“入足厥阴少阳，为治胎产、续绝伤、补不足、疗金疮、理腰肾之要药也。”桑寄生性苦、平，归肝、肾经，具有补肝肾、养血安胎之功效。《药性论》曰：“能令胎牢固，主怀妊漏血不止。”杜仲性甘、温，归肝、肾经，具有补益肝肾、安胎之功效。《本草正》曰：“……暖子宫，安胎气。”巴戟天性辛、甘，微温，归肾经，具有补肾助阳之功效。《本草备要》曰：“补肾益精，治五劳七伤。”鹿角霜性甘、咸、温，归肝、肾经，具有益肾助阳、补而不腻、收敛止血之功效。《医学入门》曰：“治五劳七伤羸瘦，补肾益气，固精壮阳。”

党参、白术、阿胶、枸杞子、熟地黄、何首乌为佐药，补肾健脾、固气养血。党参性甘、平，归脾、肺经，具有补中益气、生津养血之功效。《本草从新》曰：“主补中益气，和脾胃，除烦渴。”白术性苦、甘、温，归脾、胃经，具有补气健脾、安胎之功效。《本经逢原》曰：“白术，制熟则有和中补气，止渴生津……安胎之效。”阿胶性甘、平，归肺、肝、肾经，具有补血止血，止血安胎之功效。《本经》曰：“……女子下血，安胎。”枸杞子性甘、平，归肝、肾、肺经，具有滋补肝肾之功效。《本草经集注》曰：“补益精气，强盛阴道。”熟地黄性甘、微温，归肝、肾经，具有养血滋阴、补精益髓、培元固本之功效。《珍珠囊》：“主补血气，滋肾水，益真阴。”何首乌性苦、甘、涩、微温，归肝、肾经，具有补益精血之功效。《本草纲目》：“此物气温味苦涩……能养血益肝，固精益肾……为滋补良药。”

艾叶、砂仁为使，止血行气安胎。艾叶性苦、辛、温，归肝、脾、肾经，具有温经止血、散寒止痛之功效。《药性论》：“止崩血，安胎，止腹痛。”砂仁性辛、温，归脾、胃经，具有行气化湿，温中安胎之功效。《药品化义》：“若呕吐恶心……以此温中调气；……以此散滞化气；……以此运行和气。”

现代药理研究发现，补肾中药具有调节内分泌的作用。菟丝子能促进下丘脑-垂体-卵巢性腺轴功能，使子宫重量增加，促使阴道上皮角化^[98]。菟丝子含有大量黄酮，有雌激素样作用^[99]。枸杞子能调节内分泌，增加卵巢和垂体的重量，具有促排卵的功能^[100]。

动物实验研究表明^[101]，菟丝子黄酮可能有促排卵的功效。菟丝子、巴戟天能明

显增加人着床期子宫内膜组织的血管内皮细胞因子及其受体数目,可能有利于生成子宫内膜,使子宫血液循环得以改善,从而提高子宫内膜容受性^[102]。人参皂甙 Rb1 和 Rg1 可使垂体前叶的促性腺激素释放增加,对雌性动物能加速其性成熟,使动情间期缩短、动情期延长,子宫和卵巢重量增加,黄体激素分泌增多^[103]。续断有类似雌、孕激素样作用,能够促进去卵巢小鼠的子宫的生长发育作用^[104]。熟地黄为“壮水之主”,滋阴佳品,通过抗氧化、上调 M 受体、钙拮抗作用及抑制 HPA 轴功能亢进等多途径、多环节、多靶点发挥作用^[105]。

补肾中药也具有调节免疫系统的作用。制何首乌、菟丝子均能促进抗体的形成和延长抗体存在时间作用^[106];阿胶、艾叶具有止血、养血作用,能缓解阴道出血症状^[107]。动物实验研究提示^[108],巴戟天醇提物有明显的活血化瘀作用,能有效降低血瘀大鼠的全血黏度。

5.1 滋肾育胎丸的药效学研究

动物实验研究表明^[109],滋肾育胎丸能使实验兔的子宫内膜出现轻度增厚,内膜腺体的数目明显增多,并大多数表现为不同程度的分泌期改变,而且随着喂药天数的递增,分泌现象有越趋明显的倾向,提示其可能有促进卵巢的孕激素和雌激素的分泌作用;与此同时,观察个别实验兔的卵巢有红体和白体的形成,这种现象提示可能是曾经出现排卵的间接反映,说明其可能有促进排卵的作用,因此揭示滋肾育胎丸对于实验兔的性腺和性器官均有增加血液供应、促进卵泡成熟和黄体发育的作用。

此外,体外实验以妊娠晚期滋养细胞为研究对象,证实滋肾育胎丸对缺氧导致的妊娠晚期滋养细胞的异常凋亡有抑制作用,推测滋肾育胎丸也可能通过调控滋养细胞凋亡发挥疗效^[110]。

5.2 滋肾育胎丸的内分泌调节作用

雷洁莹等^[111]采用观察组予补肾活血中成药(滋肾育胎丸及血府逐瘀胶囊)口服,对照组予绒毛促性腺针肌肉注射治疗多囊卵巢综合征患者促排卵中未破裂卵泡黄素化综合征,结果提示补肾活血法治疗PCOS患者促排卵中LUFs 能在卵泡成熟日形成更高的LH、FSH、E2 峰,降低卵巢RI、PI、抑制素B(INHB),调节性腺轴功能异常,改善卵巢局部血流灌注,提高患者排卵率和妊娠率。

谢洪亮等^[112]以针刺配合滋肾育胎丸治疗多囊卵巢综合征月经失调,结果提示患者临床症状普遍改善;BBT连续测定双相率有明显提高;黄体生成素、睾酮、LH/FSH 的值均有明显改变。结论:针刺配合滋肾育胎丸治疗PCOS有良好疗效,其机理可能是通过对性激素的影响而改变其排卵状况所致。

陆翠群等^[113]运用达英-35联合滋肾育胎丸治疗PCOS,发现患者的内分泌功能得到

有效改善,异常升高的促性腺激素及雄激素恢复正常,促进排卵及提高受孕率。

朱文杰等^[114]将其应用到体外受精-胚胎移植中,患者在黄体期口服滋肾育胎丸,结果发现可增加血清孕酮水平,提示其可能具有健黄体作用,改善子宫内膜的内环境,并提高胚胎种植率,说明该方具有促进卵巢功能的作用。

5.3 滋肾育胎丸的安全性研究

魏金锋等^[115]给孕鼠灌胃滋肾育胎丸,连续给药 10 次未见动物出现与给药相关的异常反应,大鼠孕期无阴道流血、无流产等异常反应。计算孕鼠体重净增长结果显示,各给药组及阳性对照组与溶剂对照组比较无明显差异。滋肾育胎丸在给药剂量分别为 2.5、5 和 10g/kg 时(对应相当于人临床拟用剂量的 10, 20, 40 倍),未见其对大鼠生殖功能有明显影响。在致畸敏感期,给予上述剂量时,未见母体毒性,亦未见胎鼠外观畸形。

方如丹^[116]运用滋肾育胎丸治疗早期先兆流产及防治滑胎,结果提示有较好的临床疗效,本研究在临床试验中均未发现明显不良反应及毒副作用,婴儿观察及随访结果表明,治疗组、对照组、开放组的婴儿出生后随访身高、体重、神经精神发育、语言思维功能发育均在正常范围内,提示本品临床使用安全可靠。

6 立题依据

多囊卵巢综合征不孕是一种临床上常见的下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱性疾病,PCOS 不孕患者的主要特征是长期无排卵或无优势卵泡生长。因此促排卵治疗成为 PCOS 不孕患者治疗的关键,亦是 PCOS 研究的热点和难点。枸橼酸氯米芬作为治疗该病临床一线促排卵药,虽然排卵率高,但妊娠率却明显低于自然周期,这与它抗雌激素作用有关,使子宫内膜变薄,不利于胚胎着床,并使卵巢颗粒细胞分泌孕酮的作用受到抑制,这直接影响了黄体中期性激素水平和子宫内膜对孕酮的反应性及子宫内膜容受性,不利于受精卵的着床和胚胎的发育^[117]。

中医的整体观和辨证论治理论,以及补肾中药的多靶点作用和多系统调理,调补肾肝脾三脏、调理气血和冲任督带,调养胞宫,从而调整紊乱的肾-天癸-冲任-胞宫轴,使肾阴阳平衡以调经促孕。因此,中医药的干预能减轻枸橼酸氯米芬等促排卵药物引起的各种不良反应,既发挥促排卵西药诱导排卵的优势,又充分利用中医药为卵泡的发育提供良好的条件,并同步促进子宫内膜的生长,改善生殖系统内环境,从而提高妊娠率。近年来,越来越多医家采用中西医结合治疗该病,取长补短,取得了较好的疗效。

滋肾育胎丸适用于防治滑胎(复发性流产)、胎漏、胎动不安(先兆流产),对男女肾虚不育、不孕以及肾亏气血虚弱、身体虚弱等均有明显疗效。有临床研究说明,滋

肾育胎丸具有补肾培元的功效，主导生殖活动，补充促排卵引起的肾精匮乏，使促性腺激素引起的非生理性内分泌环境得以调节，增厚子宫内膜，使子宫内膜容受潜能得到改善；通过补益肾精，令气血充盛，下聚冲任胞宫，胚胎得以固养，并发挥中医治疗局部作用以及兼顾整体效应，使卵子和胚胎的质量得以提高，稳定母体的内分泌平衡状态，增加子宫内膜容受性，提高临床妊娠率^[118]。根据中医“异病同治”、“肾主生殖”的理论，将滋肾育胎丸运用于肾虚型 PCOS 不孕患者的促排卵周期中，或有利于临床的治疗，是值得被研究和分析的。

第二章 临床研究

研究目的

本课题采用临床病例回顾性队列研究和前瞻性研究,分析子宫内膜厚度和形态、血清性激素水平、抗苗勒氏管激素、子宫动脉血流指数、体重指数等因素对 PCOS 不孕患者妊娠结局的影响;分析 AMH 与 T、LH 的相关性;探讨滋肾育胎丸对肾虚型 PCOS 不孕患者促排卵的干预作用,以拓展滋肾育胎丸“肾主生殖”的临床疗效,为深入研究补肾中药治疗 PCOS 排卵障碍不孕患者提供临床依据和研究思路。

临床研究一 回顾性队列研究

1 研究方法

1.1 研究对象来源

本研究通过南方医科大学附属何贤纪念医院信息科在门诊电子病历系统中查询 2010 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日期间在本院中医妇科、妇科及生殖科门诊因“月经失调”、“多囊卵巢综合征”,“不孕症”就诊的电子病历。然后按照纳入标准与排除标准筛选符合 PCOS 排卵障碍性不孕患者,再在此基础上筛选采用枸橼酸氯米芬或枸橼酸氯米芬合滋肾育胎丸治疗该类患者。疗程为 1~6 个月经周期,共收集 395 份病例,其中枸橼酸氯米芬组 186 例,枸橼酸氯米芬联合滋肾育胎丸组 209 例。

1.2 诊断标准

参照第 8 版《妇产科学》^[119]、《不孕症与辅助生殖》^[120]、《排卵障碍性不孕症诊断与治疗》^[41]、2003 年鹿特丹会议^[37]标准中关于 PCOS 不孕症诊断标准的有关内容制定。

1.2.1 PCOS 的诊断标准:

- ①稀发排卵或无排卵;
- ②高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症:临床表现为多毛、痤疮、肥胖及黑棘皮症等;血清雄激素水平通常不高于正常范围上限的 2 倍;
- ③卵巢多囊样改变:B 超检查双侧卵巢均匀性增大,包膜回声增强,一侧或双侧卵巢直径 2~9mm 的无回声区(卵泡)≥10 个,围绕卵巢边缘,呈车轮状排列,和(或)

卵巢体积 $\geq 10\text{cm}^3$;

④以上 3 项中符合其中 2 项并排除其它引起高雄激素表现的疾病:如库欣综合征、肾上腺皮质增生或肿瘤、间质卵泡膜增生、卵巢雄激素肿瘤、应用外源性雄激素、高泌乳素血症和甲状腺疾病等即可诊断。

1.2.2 排卵障碍性不孕症的诊断标准:

①夫妇同居 1 年或以上而未避孕,性生活正常,并排除子宫、输卵管等器官的器质性因素、免疫性因素或不明原因等引起的不孕,男方生殖功能正常以及精液常规检查无异常,而未受孕者;

②基础体温检查提示连续记录单向型曲线或异常双向型曲线达 3 个月经周期以上;

③阴道脱落细胞涂片检查提示无明显周期性变化;

④宫颈粘液结晶检查提示无周期性变化,无椭圆体出现,且排卵期宫颈无出现蛋清样分泌物,宫颈黏液粘稠,无典型羊齿状结晶,宫颈外口紧,并无瞳孔样开口;

⑤排卵期间系列 B 超监测提示无成熟卵泡或虽有成熟卵泡而无排卵征象者,闭经者可在任意一天行 B 超检查;

⑥于月经前 1~2 天或经期 24 小时内刮取子宫内膜病理检查提示无典型分泌期变化;

⑦黄体期血清孕酮 $P < 5\text{ng/ml}$ 。

其中①必须符合,②~⑦项中符合其中 3 项者即可诊断。

1.3 纳入标准

①符合上述诊断标准;

②年龄 20~35 岁的育龄妇女,有生育要求者;

③3 个月内无服用过包括枸缘酸氯米芬在内的促排卵药物者;

④干预措施:对于高雄激素患者于月经或撤退性出血的第 5 天口服达英-35 进行预处理,疗程为 3~6 个月经周期,使性激素水平恢复在正常范围内;对于血糖代谢异常、高胰岛素血症或胰岛素抵抗患者予口服二甲双胍 3~6 个月经周期进行干预,使血糖、胰岛素恢复至正常水平;再行药物诱导排卵治疗,即枸缘酸氯米芬联合滋肾育胎丸或单用枸缘酸氯米芬。

⑤可接受随访者。

1.4 排除标准

①不符合上述诊断标准;

②无生育要求者;

③性腺发育不全、生殖道畸形及生殖器官器质性病变（子宫肌瘤、子宫腺肌症、垂体肿瘤等）引起的月经不调；

④其他原因引起的与 PCOS 临床及内分泌征象相仿的疾病：

甲状腺功能异常：甲状腺功能亢进检查显示血浆甲状腺激素增高、SHGB 升高，总睾酮、双氢睾酮、 E_2 水平升高，检测 TSH、 FT_3 、 FT_4 可鉴别。甲状腺功能减退检查显示血浆甲状腺激素偏低、TSH 增高，SHGB 下降，外周组织中睾酮、雄烯二酮芳香化增加，雄激素与雌激素代谢紊乱引起不正常反馈，导致 PCO 和慢性无排卵，甲状腺素治疗疗效显著。

高催乳素血症（HPRL）：血清泌乳素升高，FSH、LH、雌激素水平偏低，有时可检查到垂体腺瘤。PCOS 患者约 1/3 存在高催乳素血症，应排查其它原因引起的 HPRL，如甲状腺功能减退、医源性 HPRL 等。

迟发型先天性肾上腺皮质增生：鉴别方法是血 17α 羟孕酮基础值或 ACTH 刺激后反应值增高，临床表现有月经失调、多毛、痤疮、以及不同程度的外生殖器畸形；患者血压偏高，血清雄激素、雄烯二酮增高。

皮质醇增多症（库欣综合征）：其临床症状和体征独特，出现满月脸、紫纹、乏力、高血压和精神异常；其血清皮质醇水平偏高，并无昼夜节律，通过测定上午 8~10 点、下午 16~20 时及夜间地塞米松试验进行诊断；肾上腺 B 超、颅脑 CT 或 MRI、核素肾上腺扫描等或可找出占位性病变。

间质卵泡膜增生：该病发病年龄偏大，多发生在 40 岁以上；该病血清雄激素明显高于 PCOS，雌酮水平偏高，并发子宫内膜腺癌较多；高胰岛素血症及胰岛素抵抗较重，血清 LH 水平正常或低于正常；该病卵巢内卵泡较小；氯米芬促排卵无效。

肾上腺皮质增生或肿瘤：该病血清 T 或 DHEAS 均超过正常范围上限的 2 倍。肾上腺皮质增生患者对 ACTH 兴奋试验反应亢进，行过夜地塞米松抑制试验时，其抑制率 ≤ 0.70 ；而肾上腺皮质肿瘤则对这两项试验的反应均不明显。

卵巢雄激素肿瘤：卵巢睾丸母细胞瘤、肾上腺残迹肿瘤、门细胞瘤等均可产生大量雄激素，多为单侧、实性，进行性增大明显，可通过 B 超、CT 或 MRI 协助鉴别诊断。

下丘脑性闭经等疾病：采用 GnRH 兴奋实验可鉴别，PCOS 的 LH 反应高亢。

外源性雄激素应用：服用丹那唑等雄激素类药、苯妥英钠等。

⑤合并有遗传病或心血管、肝肾、脑血管及造血系统等严重内科疾病患者和精神病患者；

⑥ 卵巢功能早衰、卵巢不敏感综合征等高促性腺激素者；

⑦ 既往有枸橼酸氯米芬抵抗患者；

⑧ 对本组药物过敏者；

⑨接触致畸量的放射线、毒物或药物并处于作用期；

⑩月经周期的第 2~4 天 B 超检查提示卵巢内有 $\geq 10\text{mm}$ 的无回声区；

⑪近 3 月内使用其他促排卵方法治疗者；

⑫不符合纳入标准，或未按规定用药，导致无法判断疗效或因资料不全等而影响疗效或安全性判断者；

⑬正在参加其他药物临床试验者。

⑭不能接受随访者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组（枸橼酸氯米芬组）

自月经周期第 5 天或孕酮撤退性出血的第 5 天开始，每天一次口服枸橼酸氯米芬片 50mg，连用 5 天。CC 初始剂量是 50mg/天；若 CC 第一个月经周期未出现优势卵泡，可在下一个月经周期的治疗中增加剂量，通常是每治疗周期增加 50mg/天，最大剂量可在下一周期递增至 150mg/天（最大剂量不超过 150mg/天，若仍不排卵，则考虑为 CC 抵抗）。有满意排卵者不必增加剂量，在下一周期中维持本周期的药物剂量。于月经第 10 天始，阴道超声监测卵泡发育，当优势卵泡直径 $\geq 18\text{mm}$ ，出现尿 LH 峰时，予肌注 HCG10000iu。

1.5.2 治疗组（枸橼酸氯米芬联合滋肾育胎丸组）

CC 诱导排卵治疗同对照组。同时口服滋肾育胎丸 5g，一日 3 次。于月经第 10 天始，阴道超声监测卵泡发育，当优势卵泡直径 $\geq 18\text{mm}$ ，出现尿 LH 峰时，予肌注 HCG10000iu（HCG 肌注日停用滋肾育胎丸），之后继续服用滋肾育胎丸，直至下次月经来潮时停药。若月经未来潮，查尿或血妊娠试验阳性，并排除异位妊娠者继续服用至孕 12 周。

两组治疗后，月经超过第 30 天仍未来潮，BBT 单相或高温相 ≤ 12 天，查尿妊娠试验阴性或血 HCG $\leq 10\text{mIU/ml}$ 者，则采用黄体酮撤退性出血，待月经来潮后则继续以上促排卵治疗。疗程为 1~6 个月经周期。

1.5.3 研究所需的药物和设备

1.5.3.1 药物

1.5.3.1.1 枸橼酸氯米芬 50mg/片，塞浦路斯高特制药有限公司生产，批准文号：《进口药品注册证》证号：H20140688；

1.5.3.1.2 滋肾育胎丸 60g/瓶，广州白云山中一药业有限公司生产，批准文号：国药准字 Z44020008；

1.5.3.1.3 注射用绒促性素（HCG）1000IU/支，丽珠集团丽珠制药厂生产，批准文号：国药准字 H44020674。

1.5.3.2 设备

1.5.3.2.1 南方医科大学附属何贤纪念医院超声科黑白 B 超：采用 Aloke SSD-100 超

声诊断仪, 5MHz 阴道探头。

1.5.3.2.2 本院检验科具备临床检测项目所需仪器设备及试剂。

1.6 资料的整理方法和内容

认真查阅所有入选患者的资料, 并按照病历记录的通讯方法, 进行电话随访; 或按照相关信息到计生部门查询, 收集预后资料。设计病例的信息采集表, 并按要求填写资料, 制作 Excel 工作表, 并进行数据录入, 建立统计数据库。

资料的内容包括患者的姓名、年龄、联系电话和地址、既往病史、月经史、生育史、不孕年限、不孕类型、HCG 注射日子宫内膜厚度、排卵期子宫内膜形态、治疗周期数、治疗周期优势卵泡数、治疗周期排卵次数、未破裂卵泡黄素化次数、卵巢过度刺激综合征次数及表现、妊娠数、双(多)胎妊娠数、流产数, 以及活产数等。

1.7 观察指标和方法

1.7.1 卵泡监测

超声检查采用 Aloke SSD-100 超声诊断仪, 5MHz 阴道探头。于月经周期第 10 天开始监测卵泡情况, 检查前嘱患者排空膀胱, 取膀胱截石位, 将探头伸入阴道检查, 监测卵巢大小及每侧卵巢内卵泡直径和数目, 并详细记录。若卵泡小于 10mm, 隔两日监测一次; 当卵泡平均直径大于或等于 10mm 时, 隔日监测一次, 若卵泡直径大于或等于 15mm, 每日监测一次, 直至排卵。若月经周期第 21 天仍无优势卵泡生长则终止该周期监测; 若已超出预计排卵日一周以及阴道 B 超监测卵泡异常增大或已明显缩小者, 亦停止监测。

超声监测见排卵征象: 卵泡消失; 或卵泡明显缩小, 形态不规则, 壁厚; 或卵泡内出现密度较高光点, 边缘不连续或呈锯齿状; 或陶氏腔积液, 则为优势卵泡排出。观察排卵情况: 以阴道 B 超观察直径 $\geq 18\text{mm}$ 的卵泡消失, 伴有子宫直肠凹陷积液定为排卵日。

未破裂卵泡黄素化: 在排卵期 LH 峰后 48h 卵泡不破裂或维持生长, 甚至维持存在数天。表现为卵泡直径为 18~20mm 但不破裂, 注射 HCG 后仍未排卵、未消失, 且日渐增大, 直径可达 30mm, 超声可见光点或呈网状内容, 直至月经期前 1~2 天突然消失, 盆腔内无液体, BBT 表现双相体温。

1.7.2 子宫内膜厚度及子宫内膜形态的测量

采用 Aloke SSD-100 超声诊断仪, 5MHz 阴道探头在监测卵泡的同期检查。(1) 子宫内膜厚度: 测量子宫矢状面上前后壁肌层与内膜交界回声间的双层子宫内膜的最大距离。(2) 子宫内膜形态: 内膜和肌层回声状态的分析。采取子宫矢状断面距底下 2cm

处测量子宫肌层和内膜交界面的距离,根据阴道超声回声强度,将子宫内膜分为 A、B、C 型。采用 CHIEN 等^[121]的分型标准: A 型子宫内膜:为典型三线型或多层子宫内膜,外层及宫腔中线强回声,三线之间有增宽的低回声或无回声,可同时监测到内膜下及内膜内血流; B 型子宫内膜:为中部孤立回声,介于 A 型和 C 型子宫内膜之间,三线增宽,可见低回声区,只能监测到内膜下的血流; C 型子宫内膜:呈均质强回声,无宫腔中线回声,内膜内和内膜下的血流均监测不到。

1.7.3 妊娠的监测

排卵后 15 天以上或基础体温高温相达 18 天或以上者,查血 β -HCG 或行尿妊娠试验,阳性为生化妊娠;排卵后 30 天或以上经超声检查,提示宫腔内见妊娠囊及原始胎心管搏动,即为临床妊娠。活产是指有存活孩子的分娩,即使分娩了 2 个或多个孩子,仍按一次分娩产次计算。

1.7.4 排卵率、LUFs 发生率、妊娠率、流产率、活产率

收集治疗周期数、优卵泡数、排卵次数、LUFs 次数、OHSS 次数、生化妊娠数、临床妊娠数、流产数和活产数。

排卵率(%)=有排卵周期数/治疗周期数 \times 100%,多卵泡发育者有 >1 个卵泡排卵时,按一次有排卵计。

LUFs 发生率(%)=LUFs 数/治疗周期数 \times 100%。

妊娠率(%)=妊娠数/总治疗人数 \times 100%。妊娠数包括生化妊娠数和临床妊娠数。

流产率(%)=流产人数/总妊娠人数 \times 100%。

活产率(%)=活产分娩数/总妊娠人数 \times 100%。单/多胎妊娠活产按 1 次计算。

1.7.5 安全性观察资料

两组用药期间有无过敏反应,有无 OHSS、有无其它不良反应。

1.8 统计学方法

本研究数据采用 SPSS22.0 统计软件包进行数据处理和分析结果,计量资料服从正态分布且方差齐性的采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不服从正态分布的计量资料采用四分位数 \pm 中位数表示,两独立样本比较采用非参数检验(Mann-Whitney 检验)。计数资料采用 χ^2 检验,计数资料计算构成比及率,有效率组间比较采用四格表 χ^2 检验。检验水平 $\alpha = 0.05$, $P > 0.05$ 表示差异无统计学意义, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 两组病例年龄、不孕病程比较

治疗组患者年龄最小 21 岁, 最大 35 岁, 平均年龄 28.00 ± 3.04 岁; 对照组患者年龄最小 20 岁, 最大 35 岁, 平均年龄 27.70 ± 2.89 岁。治疗组不孕病程最短 1 年, 最长 8 年, 平均病程 2.62 ± 1.56 年; 对照组不孕病程最短 1 年, 最长 7 年, 平均病程 2.58 ± 1.31 年。两组病例年龄、不孕病程经统计学分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1 和表 2。

表 1 两组病例年龄、不孕病程比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗组 (n=209)	对照组 (n=186)	t	P
平均年龄 (岁)	28.00 ± 3.04	27.70 ± 2.89	-0.990	0.323
不孕病程 (年)	2.62 ± 1.56	2.58 ± 1.31	-0.321	0.749

独立样本 t 检验, 两组年龄、不孕病程服从正态分布, 年龄 ($F=0.367$, $P=0.545 > 0.05$) 和不孕病程 ($F=3.117$, $P=0.078 > 0.05$) 表示方差齐性, Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

表 2 两组病例年龄分布比较 (岁)

组别	例数	20~	25~	30~
治疗组	209	21	121	67
对照组	186	22	141	50

2.2 两组病例不孕类型比较

治疗组不孕类型中原发性不孕占 131 例, 继发性不孕占 78 例; 对照组原发性不孕占 118 例, 继发性不孕占 68 例。两组病例不孕类型经 χ^2 检验, $\text{Pearson } \chi^2 = 0.024$, $P = 0.876 > 0.05$, 差异无统计学意义, 具有可比性。见表 3。

表 3 两组病例不孕类型

组别	例数	原发性不孕 (例)	继发性不孕 (例)	χ^2	P
治疗组	209	131 (62.68%)	78 (37.32%)	0.024	0.876
对照组	186	118 (63.44%)	68 (36.56%)		

两组不孕类型属计数资料, 采用 χ^2 检验。

2.3 两组病例治疗后 HCG 注射日平均子宫内膜厚度比较

在治疗周期内, 治疗组在 HCG 注射日平均子宫内膜厚度为 9.49 ± 1.57 mm, 对照组平均子宫内膜厚度为 7.86 ± 1.35 mm, 治疗组子宫内膜厚度较对照组明显增厚, 两组经 t 检验, $P=0.000 < 0.05$, 差异有统计学意义。见表 4。

表 4 HCG 注射日平均子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均子宫内膜厚度 (mm)	t	P
治疗组	209	9.49 ± 1.57	-10.983	0.000
对照组	186	7.86 ± 1.35		

独立样本 t 检验, 两组子宫内膜厚度服从正态分布, 内膜厚度 ($F=2.666, P=0.103 > 0.05$) 表示方差齐性, Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

2.4 两组病例排卵期子宫内膜形态比较

在周期治疗中, 治疗组的总治疗周期为 836 个周期, 治疗后子宫内膜形态以 A 型为主, 为 420 个周期, 占 50.24%; 对照组的总治疗周期为 765 个周期, 治疗后 A 型子宫内膜为 197 个周期, 占 25.74%; 经 χ^2 检验, $Pearson \chi^2=101.128, P=0.000 < 0.05$, 差异有统计学意义, 治疗组优于对照组。见表 5。

表 5 两组病例排卵期 A 型子宫内膜比较

子宫内膜形态	治疗组 (n=836)	对照组 (n=765)	χ^2	P
A 型	420 (50.24%)	197 (25.74%)	101.128	0.000

治疗组 B 型子宫内膜为 280 个周期, 占 33.49%; 对照组 B 型子宫内膜为 231 个周期, 占 30.20%; 经 χ^2 检验, $Pearson \chi^2=1.998, P=0.158 > 0.05$, 差异无统计学意义。见表 6。

表 6 两组病例排卵期 B 型子宫内膜比较

子宫内膜形态	治疗组 (n=836)	对照组 (n=756)	χ^2	P
B 型	280 (33.49%)	231 (30.20%)	1.998	0.158

治疗组 C 型子宫内膜为 136 个周期, 占 16.27%; 对照组 C 型子宫内膜为 337 个周期, 占 44.06%; 经 χ^2 检验, $Pearson \chi^2=148.146, P=0.000 < 0.05$, 差异有统计学意义, 对照组多于治疗组。见表 7。

表 7 两组病例排卵期 C 型子宫内膜比较

子宫内膜形态	治疗组 (n=836)	对照组 (n=756)	χ^2	P
C 型	136 (16.27%)	337 (44.06%)	148.146	0.000

两组子宫内膜形态 A、B、C 型均属计数资料，比较采用 χ^2 检验。

2.5 两组病例周期优卵泡数比较

在周期治疗中，治疗组治疗周期为 836 个周期，优卵泡数为 868 个，周期优卵泡数为 1.07 ± 0.30 个；对照组治疗周期为 765 个周期，优卵泡数为 902 个，周期优卵泡数为 1.24 ± 0.35 个。经检验， $Z=5.102$ ， $P=0.000 < 0.05$ ，差异有统计学意义，对照组的优卵泡数明显优于治疗组。见表 8。

表 8 两组病例周期优卵泡数比较

组别	治疗周期 (个)	优卵泡数 (个)	周期优卵泡数 (个)	Z	P
治疗组	836	868	1.07 ± 0.30	5.102	0.000
对照组	765	902	1.24 ± 0.35		

两独立样本检验，两组优卵泡数 ($F=5.138$ ， $P=0.024 < 0.05$)，不服从正态分布，采用非参数检验 (Mann-Whitney 检验)。

2.6 两组病例周期排卵率比较

治疗组治疗周期共为 836 个周期，排卵周期为 557 个，排卵率为 66.63%；对照组治疗周期共为 765 个周期，排卵周期为 577 个，排卵率为 75.42%。两组经 χ^2 检验， $Pearson \chi^2=14.966$ ， $P=0.000 < 0.05$ ，差异有统计学意义，对照组周期排卵率优于治疗组。见表 9。

表 9 两组病例周期排卵率比较

组别	治疗周期 (个)	排卵周期 (个)	排卵率 (%)	χ^2	P
治疗组	836	557	66.63%	14.966	0.000
对照组	765	577	75.42%		

两组属计数资料，比较采用四格表 χ^2 检验。

2.7 两组病例 LUFs 发生率比较

治疗组治疗周期为 836 个周期, LUFs 为 166 个, LUFs 发生率为 19.86%; 对照组治疗周期为 765 个周期, LUFs 为 280 个, LUFs 发生率为 36.60%。两组经 χ^2 检验, Pearson $\chi^2=55.732$, $P=0.000<0.05$, 差异有统计学意义, 对照组 LUFs 发生率明显多于治疗组。见表 10。

表 10 两组病例 LUFs 发生率比较

组别	治疗周期 (个)	LUFs (个)	LUFs 发生率 (%)	χ^2	P
治疗组	836	166	19.86%	55.732	0.000
对照组	765	280	36.60%		

两组属计数资料, 比较采用四格表 χ^2 检验。

2.8 两组病例妊娠率比较

治疗组 209 例, 妊娠人数 108 例, 妊娠率 51.67%; 对照组 186 例, 妊娠人数 68 例, 妊娠率 36.56%。两组经 χ^2 检验, Pearson $\chi^2=9.102$, $P=0.003<0.05$, 差异有统计学意义, 治疗组妊娠率明显优于对照组。见表 11。

表 11 两组病例妊娠率比较

组别	病例数 (例)	妊娠数 (例)	妊娠率 (%)	χ^2	P
治疗组	209	108	51.67%	9.102	0.003
对照组	186	68	36.56%		

采用四格表 χ^2 检验。

2.9 两组病例流产率、双(多)胎妊娠率、活产率比较

治疗组妊娠数 108 例, 流产数 18 例, 流产率 16.67%; 对照组妊娠数 68 例, 流产数 20 例, 流产率 29.41%; 两组经 χ^2 检验, Pearson $\chi^2=4.004$, $P=0.045<0.05$, 差异有统计学意义, 对照组流产率高于治疗组。见表 12。

表 12 两组病例流产率比较

组别	妊娠数 (例)	流产数 (例)	流产率 (%)	χ^2	<i>P</i>
治疗组	108	18	16.67%	4.004	0.045
对照组	68	20	29.41%		

治疗组妊娠数 108 例, 双(多)胎妊娠 5 例, 双(多)胎妊娠率 4.63%; 对照组妊娠数 68 例, 双胎妊娠 8 例, 双胎妊娠率 11.76%; 两组经 χ^2 检验, Pearson $\chi^2=3.105$, $P=0.078>0.05$, 差异无统计学意义, 但对照组双胎妊娠率高于治疗组。见表 13。

表 13 两组病例双(多)胎妊娠率比较

组别	妊娠数 (例)	双(多)胎妊娠数 (例)	双胎(多)妊娠率 (%)	χ^2	<i>P</i>
治疗组	108	5	4.63%	3.105	0.078
对照组	68	8	11.76%		

治疗组妊娠数 108 例, 活产数 90 例, 活产率 83.33%; 对照组妊娠数 68 例, 活产数 48 例, 活产率 70.59%; 两组经 χ^2 检验, Pearson $\chi^2=4.004$, $P=0.045<0.05$, 差异有统计学意义, 治疗组活产率高于对照组。见表 14。

表 14 两组病例活产率比较

组别	妊娠数 (例)	活产数 (例)	活产率 (%)	χ^2	<i>P</i>
治疗组	108	90	83.33%	4.004	0.045
对照组	68	48	70.59%		

采用四格表 χ^2 检验。

2.10 两组病例 OHSS 发生率

在促排卵周期治疗过程中, 对照组出现 2 例轻度 OHSS, 治疗组出现 1 例轻度 OHSS, 均表现为下腹稍胀痛、恶心, B 超检查提示轻度腹水, 经休息后症状缓解, 未行药物治疗。

3 讨论

3.1 肾虚是 PCOS 排卵障碍不孕的主要病机

中医学中,没有“排卵障碍”的这一病名,PCOS 不孕排卵障碍应属中医的“月经先期”、“月经后期”、“月经先后不定期”、“月经量少”、“崩漏”、“闭经”、“不孕”、“癥瘕”等范畴。

中医学认为孕育是由先天肾气充足,后天脏腑功能调和,天癸按期而至,任通冲盛,胞宫定期藏泻,月事以时下,阴阳交合,两精相搏故有子。因此,肾-天癸-冲任-胞宫轴是女性生殖调节的核心。《周易·系辞》曰:“天地氤氲,万物化醇,男女构精,万物化生”。《诸病源候论·虚劳病诸侯下》曰:“肾藏精,精者,血之所成也。”《灵枢经·经脉》曰:“人始生,先成精。”说明肾藏精,主生殖,为先天之本,天癸之源,冲任之本,是产生卵子和孕育胎儿之根本。《灵枢经·决气》曰:“两神相搏,合而成形,常先身生,是谓精。”《女科正宗·广嗣总论》曰:“男精壮女经调,有子之道也”。《素问·六节藏象论》曰:“肾者主蛰,封藏之本,精之处也”。精是构成人体的基本物质,生殖的基础。卵泡应属先天生殖之精的范畴,为精血化生的有形之物,禀受于父母,与生俱来,是构成胚胎发育的原始物质。肾精充盛是卵泡发育成熟的物质基础,亦是人类繁衍后代的物质基础。先天生殖之精与后天水谷之精均藏于肾,肾为元气之根,是元阴、元阳之宅。肾精亏虚,天癸不能如期而至,冲任不盛,血海不充,胞宫失于濡养,氤氲之气启动乏力,卵泡发育缓慢,发为此病。

肾气是由肾之精所化生,肾精充足则肾气旺盛,肾气的盛衰则直接影响天癸的至与竭。天癸源于先天,属阴精,是影响人体生长、发育和生殖的关键因素,是产生月经的原动力,故天癸的至竭是导致月经来潮、停闭和孕育的重要原因。因此,肾气的盛虚,决定着月经和孕育,显示肾在其中的关键作用。肾气充盛,才能推动生殖轴运行。肾气虚则冲任不能相资,不能摄精成孕,导致此病的发生。

《傅青主女科》曰:“经水出诸肾”,认为肾阴枯竭则天癸不充,冲任不盛,经水不行,故当从源头论治,以滋补真阴,肾阴渐复,则促进阴阳转化,经期如期而至,孕育有期。

肾阳亦称元阳、真火、真阳。肾与命门本同一气,为人体阴阳消长的枢纽,肾阳主一身之阳气,是命门之火,为人体阳气的根本,对人体脏腑组织起推动、温煦作用,与肾阴相互依存,内寓于肾,共同维持人体的生理功能和生命活动。肾阳充盛则鼓动卵子发育成熟和排出。肾阳虚衰,蒸腾气化功能失司,阳气鼓动乏力,终致卵泡无法排出而致不孕。

因此,肾为先天之本,藏先天之精,是生殖的根本,是天癸生成和成熟的基础,女性受孕需具备肾气旺盛,天癸成熟,肾精充沛,肾阳充盛,冲任二脉气血和调的条件。《医学衷中参西录》亦云:“男女生育,皆赖肾脏作强。”如肾气不足,天癸不能成熟,肾精

亏虚, 肾阳虚衰, 冲任失调, 经水不能按期而至, 则不能摄精成孕。故 PCOS 排卵障碍性不孕的发生是以肾虚为本。

为了探析 PCOS 的病因病机, 洪士翔^[122]研究自 1992-2012 年国内医学期刊有关中医或中西医结合治疗 PCOS 的 209 篇文献进行分析, 发现 67.46% 的 PCOS 的发病与肾虚有关。陈妙霞^[123]认为, 肾虚证是 PCOS 最主要的证型。

导师罗颂平教授^[124]认为 PCOS 不孕多以肾虚为本, 而肾精亏虚是 PCOS 的根本原因。临床研究亦表明^[125], 多囊卵巢综合征不孕的治疗以补肾活血为主, 兼以利湿化痰, 其中补肾是最关键的一步, 调节生殖功能需激发肾的功能, 才可促使经血调畅, 令冲任任血海蓄溢有度; 若肾的功能正常, 则水液代谢调畅, 气血和调, 致使肾-天癸-冲任-胞宫轴的阴阳恢复平衡而疾病自愈, 胎孕乃成。

3.2 补肾法促排卵的作用机理

从胎儿期至绝经期前, 卵泡的生成是一个动态而连续的过程。在青春期, 随着女性生殖轴的逐渐发育成熟, 卵巢出现了从原始卵泡到排卵前卵泡的各级卵泡。女性出生时卵泡数量约 200 万个, 青春期约 30~40 万个, 但一生中仅有 300~400 个卵泡发育成优势卵泡。从卵原细胞进行有丝分裂开始, 一直发育到窦前卵泡, 此过程属于卵泡自身内在的变化, 不受垂体促性腺激素的影响。从窦前卵泡发展到卵泡破裂排出卵子的过程则受到垂体 Gn 的调控, 窦前卵泡增大到 7~8mm 时为窦状卵泡, 窦状卵泡在 FSH 的调控下, 进行募集-筛选-优化的过程, 在黄体生成素和雌激素的协调作用下, 卵泡发育成熟, 排出卵子, 卵泡成为黄体。因此, 对应于正常月经周期的后 15 天, 垂体 Gn 是促进卵泡发育成熟直至排卵的重要因素, 而垂体 Gn 的分泌则是受到下丘脑-垂体-卵巢轴的调控。PCOS 是因 H-P-O 轴的功能紊乱所致, 引起血清 LH 过多、而 FSH 不足, 导致颗粒细胞合成雌激素的无周期性, 从而导致慢性无排卵。中医的女性生殖轴肾-天癸-冲任-胞宫轴与现代医学提出的下丘脑-垂体-卵巢生殖轴相似, 故肾-天癸-冲任-胞宫轴的作用过程可对应于现代医学的下丘脑-垂体-卵巢-子宫轴的功能。因此, 可以通过调节肾虚型 PCOS 不孕患者紊乱的肾-天癸-冲任-胞宫轴, 以达到促排卵的目的。

生殖之精源于肾, 而卵泡应属先天生殖之精。卵泡的发育成熟与肾精充盛密切相关, 肾阴是卵泡发育的物质基础, 肾阳充盛则能鼓动卵子发育成熟和排出。脾主运化, 为后天之本, 而先天之精需依赖后天水谷精微物质的充养, 脾运化的水谷精微下达于肾, 归藏于肾, 使肾精充盈, 有利于生殖, 并且脾转输之水谷精微化生为血, 使冲任血脉充足, 滋养胞宫胞络, 故脾与生殖也有着密不可分的关系^[3]。

PCOS 排卵障碍性不孕患者与肾、脾、肝三脏功能失常密切相关, 从而导致肾-天癸-冲任-胞宫轴之功能失调而致病; 其中, 肾虚是主要因素, 肾气不足, 天癸迟至,

冲任亏虚，卵泡无法生成和排出，导致不孕；肾阳不足，不能温煦脾阳，而脾阳久虚，亦损及肾阳，最终导致脾肾阳虚，引起运化失职，水湿停滞，形成痰饮而致卵巢多囊样改变，亦致不孕。

罗元恺^[6]认为，肾藏生殖之精而主生育，肾所主之物资与功能要保持一定程度的旺盛，才有正常的生殖功能；肾又为作强之官，对整体及性功能的旺盛，均具有一定的关系。肾虚包括肾阳虚、肾阴虚，但不论命门火衰抑或相火过旺，均足以影响生殖，表现为肾虚而不排卵或排卵异常，强调了肾在生殖功能中的重要地位。肾虚可表现为垂体-肾上腺皮质功能障碍，而补肾法具有滋阴壮阳的作用，温肾药或滋肾药对调节垂体-肾上腺皮质系统具有兴奋或使之免受外源性影响起到保护作用，因此，补肾法对生殖内分泌系统具有增进或保护作用。

滋肾育胎丸是补肾健脾的代表方，具有补肾填精、健脾益气培元的功效，使脾气健旺，气血充盛，肾精充足，肾气旺盛，滋肾阴补肾阳，调整平衡肾中阴阳，则先天生殖之精充盛，为卵泡发育提供良好的物质基础，并通过肾阳的温煦，鼓动卵泡成熟和排出，胎孕乃成。

3.3 研究结果分析

3.3.1 滋肾育胎丸联合枸橼酸氯米芬促排卵治疗，起到协同增效的作用

本研究结果显示，对照组的周期优卵泡数、周期排卵率均高于治疗组，LUFs 发生率、流产率亦高于治疗组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗组的妊娠率和活产率高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；对照组的双（多）胎妊娠率高于治疗组，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。考虑双（多）胎妊娠数量较少，故仍需更大的样本量才能作出比较。

枸橼酸氯米芬是治疗 PCOS 排卵障碍性不孕的一线用药，但大量临床研究表明，其却具有高排卵率，低妊娠率和高流产率的特点。原因是 CC 在血浆的半衰期较长，而且有抗雌激素作用，使宫颈黏液粘稠，导致精子不易通过；CC 对卵泡发育的负面作用主要为影响卵子质量，形成未成熟卵泡黄素化或黄素化卵泡未破裂综合征，导致排卵障碍；另外，CC 还引起黄体功能不足，影响受精卵着床，最终均导致胚胎植入率和妊娠率降低，胚胎发育不良，流产率偏高。

CC 在短期内促排卵效果较好，但在长远效应上却使患者正常的生理周期变化受到破坏；而且较易引起卵巢过度刺激和药物抵抗，停药后易复发，因此 CC 对于排卵障碍性不孕的促排卵方面有一定的成效，但该药在最终疗效上却无法彻底突破。从中医的角度上考虑，由于 CC 排卵率较高，在一定程度上损伤正气，使肾阴肾阳受到耗损，更加重肾虚的程度。补肾中药能使肾阴阳得到平衡，改善肾虚症状，纠正紊乱的肾-天癸-冲任-胞宫轴。另外，补肾中药有雌激素样作用，可提高雌激素水平，促进卵泡

发育。而雌激素通过对下丘脑-垂体-卵巢轴的负反馈调节,能保障单卵泡的选择性、优势化。故滋肾育胎丸可改善卵子质量,促进单一排卵,从而改善 CC 排卵过多的弊端,优化卵泡质量,提高妊娠率,减少双(多)胎妊娠和 OHSS 发生率。现代药理实验也表明^[126],补肾中药可以克服由 CC 所引起的血清雌激素不足的副作用,提高妊娠成功率。因此,滋肾育胎丸联合 CC 治疗 PCOS 不孕患者,能起到协同增效的作用。

郝松莉等^[127]报道,肾的阴阳平衡与血清雌激素水平有一定的关系,若肾阴虚者则血清雌激素水平偏高,若肾阳虚者则血清雌激素水平偏低,临床治疗可相应的采用滋补肾阴或温补肾阳的药物。《圣济总录》曰:“女子无子,由于冲任不足,肾气虚弱故也”。亦说明女性生殖功能和肾的功能密切相关。若肾精充足,则卵子作为生殖之精才可发育成熟而排出;而肾阳主动,卵子的发育成熟继而释放的原动力均来源于肾阳的鼓动。因此,可认为排卵障碍性不孕的根本原因是肾虚,而补肾填精则是治疗排卵障碍性不孕症的关键。

现代临床研究^[128]显示,补肾中药既可以提高机体内的血清雌激素水平,促进卵泡的发育及黄体功能的作用,还可以增强垂体和卵巢的反应性,从而改善肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴的功能,故补肾中药用于治疗卵泡发育排出障碍所致的不孕症疗效较好。药理实验证明^[129],补肾中药如菟丝子、淫羊藿、巴戟天、鹿角胶等均可促进卵泡的发育、提高血清雌激素水平。

《素问·六节脏象论》说“肾者主蛰,封藏之本,精之处也”。肾藏精,精能化气,肾气有调节机体代谢及生理功能的作用。而肾气这一功能则是通过肾阴及肾阳来实现的。肾阴通过三焦而到达全身,促进津液的分泌及血液的生成。若肾阴不足,则卵巢和子宫失于濡养,由于它的供血不足,会对排卵功能和黄体的发育存在一定的影响,这时通过补肾中药可促进卵巢血液的生成,改善血流量,从而促进排卵与黄体发育。而肾阳则可促进气的产生、运动以及气化,气的运动则能推动着血和津液的运行。若肾阳不足,则气化功能减退,使卵巢和子宫失于温煦作用,其诱发排卵和黄体发育的功能亦随之受到影响。

肾藏精,主生殖,肾气旺盛,冲任通盛,则月经如期来潮,胎孕乃成;若肾精亏虚,天癸泌至不足,冲任失养,则不能摄精成孕,进而导致子嗣艰难。PCOS 不孕患者因卵泡发育不良,排卵功能障碍,从而引起黄体功能不全。祖国医学提出“上工治未病”思想,重在预防,故主张“预培其损”,因此在调经促孕的期间,于排卵后继续予滋肾育胎丸补肾健脾,先后天同补,能促进黄体功能,改善受精卵着床的内环境,促进胚胎正常发育,从而降低流产率。

赵红艳认为^[130],月经周期的阴阳消长转化及排卵均本于肾,黄体的发育是卵泡发育的延续,卵泡发育不良容易导致黄体功能不足,补肾健脾中药能有效改善黄体功能,减少流产的发生率。现代动物实验提示^[131],补肾健脾中药可以维持妊娠大鼠持续分泌孕激素,促使子宫蜕膜孕激素受体的阳性率增加,促进黄体功能,并可降低离体子宫

的兴奋性,抑制宫缩。研究结果还提示补肾健脾中药对药物的生殖毒性有干预作用,可保护母胎,可减少流产率。

未破裂卵泡黄素化综合征是指成熟的优势卵泡在 LH 峰出现后 48h 内,不破裂排出而继续在卵巢内,与此同时 LH 刺激颗粒细胞形成黄体,分泌孕激素,产生类似排卵周期的改变,因此 BBT 亦可表现为双相体温。故在本课题中,BBT 检查仅作为排卵的辅助参考指标之一,因其在有排卵和 LUFs 均表现为双相体温,故不纳入统计指标。有研究发现^[132],CC 促排卵导致的 LUFs,与自身的雌激素水平下降有关,部分患者的雌激素水平在应用 CC 促排后迅速上升,于月经周期第 7~8 天达到高峰后逐渐下降,导致卵泡质量偏低,甚至无法正常排卵。中医学认为,LUFs 的发生是由于肾虚和气血冲任失调所致,治疗以补肾调气血为法,使肾气充盛,冲任和调,卵子得以发育成熟,并顺利排出,故补肾健脾中药滋肾育胎丸可降低 LUFs 的发生率。

综上所述,补肾中药具有类激素作用,可增强垂体的内分泌功能,并可提高血清雌激素水平,从而增加卵巢的血流量,以诱发排卵、促进卵泡发育成熟及黄体发育。由此说明,本研究采用的滋肾育胎丸,其成分是以补肾中药为主,兼以健脾中药,也可在一定程度上增强患者的垂体功能,并促进促性腺激素的合成及释放,改善卵巢的功能,优化卵泡质量,促进卵泡的发育成熟和排卵,促进单一排卵,减少 LUFs 的发生率,提高受孕率;并可健全黄体功能,降低流产率,增加活产率。

3.3.2 滋肾育胎丸可改善子宫内膜容受性

子宫内膜容受性是指子宫内膜能让胚胎粘附并完成种植过程的能力,即子宫内膜对胚胎的接受能力,与妊娠率密切相关。“种植窗”是指子宫内膜允许胚胎种植的一个关键时期,通常在正常月经周期的第 20~24 天,或 LH 峰后 7~9d。胚胎能否成功着床由胚胎质量和子宫内膜容受性决定。有学者提出^[133],PCOS 除可能影响卵泡的质量外,还会影响子宫内膜血流。由于 PCOS 患者大多数为无排卵或稀发排卵,而且其体内复杂的内分泌和代谢紊乱亦可影响子宫内膜发育,从而导致子宫内膜容受性的缺陷,而致胚胎着床障碍,妊娠率下降,早期流产率增高。

枸橼酸氯米芬为治疗 PCOS 不孕的一线药物,其排卵率较高,但对阴道上皮、宫颈及子宫内膜均具有抗雌激素作用,因此其对子宫内膜影响的机理是 CC 竞争性地结合子宫内膜细胞雌激素受体,使 E₂ 对子宫内膜失去作用,子宫内膜腺体发育不良和腺体分泌功能下降,抑制子宫内膜生长,致子宫内膜容受性下降,导致卵泡和子宫内膜不能同步发育;另外,其抗雌激素作用可减少对子宫的血液供应,从而影响子宫内膜的发育成熟,令子宫内膜的容受性受损^[134],导致子宫内膜较薄、C 型子宫内膜形态均可降低子宫内膜容受性而影响胚胎的着床。王俊杰等^[135]采用 CC 治疗 12 例 PCOS 不孕患者,发现 PCOS 不孕患者子宫内膜间质反应不良的发生率明显高于健康对照组,提示 PCOS 患者子宫内膜对性激素的反应性下降,不随激素水平的变化而发生变化,从而影响蜕膜化,影响胚胎着床;而且 PCOS 患者子宫内膜分泌反应欠佳的发生率也较

高,说明该类患者经 CC 治疗后,虽然可以排卵,但黄体功能较差,导致子宫内膜容受性缺陷。

Issacs 等^[136]认为,最适宜胚胎着床的子宫内膜厚度为 9~11mm。亦有研究认为适合着床的子宫内膜最佳范围是 $\geq 10\text{mm}$,当 $\leq 5\text{mm}$ 时几无妊娠发生,目前公认的是子宫内膜厚度至少需要达到某一最小值,即该最小值内膜厚度的范围需在 5~8mm 之间才可以保证正常的胎盘植入,因此小于该最小值,有较强的阴性预测价值。

动物实验表明^[137],补肾中药能升高无排卵大鼠的子宫内膜上皮和间质内的糖蛋白及脂类含量,从而增加内膜的营养,并提高子宫雌、孕激素受体的含量,增加卵巢及子宫血液的供应。

本研究结果显示,治疗组的 HCG 注射日平均子宫内膜厚度较对照组明显增厚,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者治疗后 A 型子宫内膜形态高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗后 C 型子宫内膜明显高于治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组和对照组的 B 型子宫内膜在治疗前后差异均无统计学意义($P > 0.05$)。说明滋肾育胎丸能改善由于枸缘酸氯米芬促排卵后导致的薄型子宫内膜,并使 A 型子宫内膜数量增加,从而提高子宫内膜容受性与卵泡发育的同步性。因补肾中药可提高机体雌激素水平,滋肾育胎丸在增厚内膜方面的作用机制方面,可能与增加雌激素受体的原因有关,从而增加子宫内膜对雌激素的敏感性,以达到增厚内膜的目的,改善内膜环境。经药理研究发现^[6],滋肾育胎丸有显著的促进卵巢黄体形成和子宫内膜分泌作用,并能改善卵巢和子宫的血供。本研究同时发现,当 HCG 注射日子宫内膜厚度 $\leq 6\text{mm}$ 时,无妊娠发生;C 型子宫内膜亦无妊娠发生。

3.3.3 小结

补肾中药具有填精养血、补肾助阳、调理气血的功效,能从根本上调节了肾虚、肾失封藏之职,使性腺轴恢复动态平衡的关系,而并不仅仅是药物的替代作用。中西医结合治疗排卵障碍性不孕的优势是,既能克服由单纯西药治疗导致各种副作用的缺陷,又可弥补单纯中药治疗出现见效慢,疗程长的不足,两者协同作用增强了促排卵的疗效。

因此,滋肾育胎丸联合 CC 治疗 PCOS 排卵障碍性不孕,起到协同增效的作用,改善由 CC 引起的副作用,优化卵泡,促进单一排卵,健全黄体功能,改善子宫内膜容受性,降低 LUFs 和流产的发生率,从而提高妊娠率和活产率。

本课题的回顾性资料主要是总结本院 2010 年 1 月至 2013 年 12 月应用枸缘酸氯米芬或枸缘酸氯米芬联合滋肾育胎丸治疗 PCOS 不孕患者的疗效比较。由于回顾性队列研究存在资料不全面的可能性或因非随机研究;另外,监测卵泡和子宫内膜情况不能保证由同一医生操作,检查结果可能存在差异;并且缺乏中医辨证,研究结果难免存在一定的偏倚。故再设计了一组临床随机对照病例进行前瞻性研究,力求减少实验结果的偏倚;并增加观察的指标,期待更深入地研究滋肾育胎丸对 PCOS 不孕患者的

作用，以拓展滋肾育胎丸的疗效。

临床研究二 前瞻性研究

1 研究方法

1.1 研究对象来源

选择 2014 年 6 月 1 日至 2015 年 5 月 31 日在南方医科大学附属何贤纪念医院中医妇科、妇科及生殖科门诊就诊,符合肾虚型 PCOS 排卵障碍性不孕纳入标准的患者 60 例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准:

同回顾性研究诊断标准。

1.2.2 中医辨证标准

参照《中药新药治疗月经不调、闭经、不孕的临床研究指导原则》(2002 版)^[138]、《中医病症诊断疗效标准》中不孕症的证候分类^[139]及卫生部“十二五”规划教材、罗颂平主编《中医妇科学》^[6]中“闭经”、“不孕”、以及“多囊卵巢综合征”的临床分型标准及 PCOS 中医证候的分布规律,把肾虚证标准内容拟定如下:

主症:①婚久不孕,月经初潮延迟,经量或多或少,经色淡或黯质稀,渐至停闭,间有崩漏不止、或经期延长;②月经周期紊乱:月经后期、月经先后不定期、甚至闭经;③腰腿酸软;④头晕耳鸣或耳聋。

次症:①面色无华;②神疲乏力;③畏寒肢冷;④小腹冷感;⑤小便清长;⑥便溏;⑦带下清稀;⑧性欲淡漠。

舌脉:舌淡苔白,脉沉细,两尺脉弱。

主证中①+②必备,主证③、④必备 1 项,次证中备 2 项或以上,加上舌脉即可诊断

1.3 纳入标准

- ①符合上述西医和中医诊断标准;
- ②年龄 20~35 岁的育龄妇女,有生育要求者;
- ③3 个月内无服用枸橼酸氯米芬等促排卵药物或性激素治疗者;
- ④自愿参加本课题试验,且签署知情同意书,可随访者。

1.4 排除标准

①不符合西医诊断标准及中医诊断标准者；

②其它同回顾性研究排除标准。

符合以上任何一条者均可排除。

1.5 剔除病例标准

①不按研究要求服用药物或不服药者；

②不能坚持治疗者；

③诊断错误或误纳入者；

④治疗期间出现枸缘酸氯米芬抵抗者；

⑤经治疗后没有回访记录者；

⑥服用研究中规定禁止服用的某种药物, 导致影响评价药物疗效者。

已被纳入研究的病例, 只要符合以上标准中的一项或几项者, 可予以剔除。

1.6 终止及脱落病例标准

①受试者因其它原因自行退出或治疗过程中病情恶化者；

②因受试者资料不全等原因导致影响疗效或安全性判断者；

③试验过程中, 违反研究方案, 未按规定用药(如依从性差), 影响研究药物有效性及安全性评价者；

④对本研究药物过敏不能耐受者或受试过程中出现严重不良事件、严重的合并病(或并发症)或特殊生理变化不宜继续接受治疗者；

⑤受试者本人及其家属要求退出课题研究。

⑥治疗过程中自然脱落、失访。

参加临床试验的研究人员要认真记录剔除、终止或脱落病例的情况和原因, 如实登记在病历资料中; 对中途因受试者要求退出临床试验的患者以及不能继续治疗, 需详细记录终止时评价的指标; 在治疗过程中出现过敏、不良反应或其它严重并发症的患者要积极采取相应的治疗措施。

1.7 研究样本含量估算

根据孙振球著的医学统计学(第三版)估算计数资料两样本率比较的样本含量, 采用双侧检验估算, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.1$, 两样本均数比较所需样本含量查阅统计表格, 得出每组需 27 例, 两组共需 54 例, 考虑到在试验过程中有可能出现部分的病例失访

或脱落，故以 20% 的脱落率计算，最少共需样本量 65 例，本研究共收集 60 例，每组 30 例。

1.8 随机化原则

采用 SPSS22.0 软件产生受试者的随机安排，即随机数码表。根据随机数码表，制成分配卡片，装在有编号的信封内。纳入病例按就诊的先后顺序，拆开编号相同的信封，按信封内卡片制定方案实施治疗。

1.9 治疗方法

1.9.1 研究所需的药物、材料和设备

1.9.1.1 药物

同回顾性研究所用药物。

1.9.1.2 材料与设备

1.9.1.2.1 南方医科大学附属何贤纪念医院基础体温表；

1.9.1.2.2 黑白 B 超：采用 Aloke SSD-100 超声诊断仪，5MHz 阴道探头；

1.9.1.2.3 彩色多普勒：美国通用 GE Voluson E6 彩色脉冲多普勒超声诊断仪，宽频、变频阴道探头（探头功率 5~7.5MHz）。

1.9.2 对照组（枸橼酸氯米芬组）

治疗药物、方法和剂量同回顾性研究的对照组。当在治疗周期中检测卵泡直径 $\geq 14\text{mm}$ ，卵泡 ≥ 3 个时，则取消 HCG 注射，定期超声检测，防止发生 OHSS。

1.9.3 治疗组（枸橼酸氯米芬联合滋肾育胎丸组）

治疗药物、方法和剂量同回顾性研究的治疗组。当在治疗周期中检测卵泡直径 $\geq 14\text{mm}$ ，卵泡 ≥ 3 个时，则取消 HCG 注射，定期超声检测，防止发生 OHSS。

2 组均于月经第 21~23 天查血清孕酮值（若 $P > 5\text{ng/ml}$ ，或 16nmol/L 为有排卵； $P < 3\text{ng/ml}$ 为无排卵^[41]），若月经周期第 21~23 天血清孕酮无升高，于第 30 天月经仍未来潮，BBT 单相或高温相 ≤ 12 天，查尿妊娠试验阴性或血 HCG $\leq 10\text{mIU/ml}$ 者，再等待一周后排除妊娠则予黄体酮撤退性出血。若月经第 21~23 天血清孕酮升高（ $P > 5\text{ng/ml}$ ），于第 30 天月经仍未来潮，则继续等待 2 周观察月经情况。若月经自然来潮者则继续以上促排卵治疗。如月经未至者，则进一步检查血 HCG 或尿妊娠试验（若结果为阳性，并排除异位妊娠者，治疗组可继续服用滋肾育胎丸至孕 12 周。若为阴性，则用黄体酮撤退性出血）。

以三个月经周期为一疗程，共治疗一个疗程。

1.9.4 收集资料内容：包括患者姓名、年龄、联系电话、月经史（初潮年龄、末次月经、月经周期、经期、经量、色、质、是否痛经等）、不孕年限、孕育史（妊娠次数、

生产方式、流产次数、流产方式等)、不孕类型、身高、体重、近 3 月用药史、既往史、家族史等。两组治疗前后基础体温、体重、血清性激素、抗苗勒氏管激素、中医证候评分、子宫内膜形态、子宫动脉血流的搏动指数 (PI) 和阻力指数 (RI) 变化情况; 以及两组治疗后 HCG 注射日子宫内膜厚度、周期优势卵泡数、周期排卵次数、OHSS 发生次数及不良反应、LUFs 发生次数、妊娠数、双 (多) 胎妊娠数、早期流产数。

1.10 观察指标和方法

1.10.1 基础体温 (BBT) 测定

体温调节中枢对孕酮极为敏感, 因排卵后卵巢黄体分泌孕酮导致体温上升约 0.5°C , 持续 14 天, 形成排卵前体温较低, 排卵后体温上升的现象, 表示有排卵, 称为 BBT 双向。若 BBT 保持平线, 称为 BBT 单相。因此, 基础体温可以间接反映妇女卵巢功能, 所谓基础体温即连续睡眠 6 小时后, 在尚未起床、进食或说话前所测定的体温。测定基础体温可以了解有无排卵及黄体功能, 并且可以估计排卵日期, 对卵巢功能失调及不育等患者的诊断治疗和疗效观察甚为重要, 是排卵检测较为简便、经济、安全的方法, 亦称静息体温。方法是每天清晨醒后, 立即将探热针放于舌下测量体温 5 分钟, 每晨固定时间 (5 时~7 时) 测体温最好, 坚持测量 3 个月经周期。测体温前勿起床、大小便、吸烟、进食、谈话等, 测量后将体温记入表内。

1.10.2 体重指数 (BMI)

$\text{BMI} = \text{体重 (公斤)} / \text{身高 (米)}^2$ 的平方即 kg/m^2 。测量身高要求患者赤足, 精确到 1cm; 体重精确到 0.1kg。

1.10.3 血清性激素测定

监测血清基础性激素 (PRL、LH、FSH、 E_2 、T)、抗苗勒氏管激素 (AMH 不受月经周期限制, 但为了减少患者抽血次数, 故可与性激素一同检查。) 必须在月经期间第 2~5 天或月经稀发、闭经者在 B 超检查未见优势卵泡时, 在上午 8~10 时空腹, 静息状态下, 抽取肘正中静脉血, 性激素采用 SIEMENS ADVIA Centaur®XP 全自动化学发光免疫分析仪测定, 使用原厂相配套试剂盒 (试剂盒批内及批间误差均符合要求); 抗苗勒氏管激素采用美国宝特公司生产的全自动酶标仪, 采用广州市康润生物科技有限公司的试剂盒 (试剂盒批内及批间误差均符合要求), 用生物素双抗体夹心酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定。以上均由南方医科大学附属何贤纪念医院检验科严格操作。于药物治疗前检查 1 次, 治疗 3 个月经周期后再复查 1 次, 若在治疗周期内已妊娠则不予复查。

附: 本院血清性激素参考值:

LH (卵泡期): $1.9 \sim 12.5 \text{ mIU/ml}$;

FSH (卵泡期): $2.5 \sim 10.2 \text{ mIU/ml}$;

T 14~76ng/dl。

AMH 0.24~11.78ng/ml。

1.10.4 卵泡监测

超声检查采用 Aloke SSD-100 超声诊断仪, 5MHz 阴道探头, 由专人操作。监测卵泡方法同回顾性研究。

1.10.5 子宫内膜厚度及子宫内膜形态的测量

为避免仪器和人为误差, 所有参与课题的患者均由同一位超声科医生采用同一台阴道超声诊断仪检测。检查方法与标准同回顾性研究中子宫内膜厚度及子宫内膜形态的测量。

1.10.6 子宫动脉血流的监测

采用彩色多普勒超声诊断仪, 经阴道超声探头频率 7.5MHz。在子宫颈水平两侧, 探头与宫颈长轴成 45° 时, 纵向扫描显示弯曲状血流束, 取相当于宫颈内口水平处最大血流频谱, 获得子宫动脉血流频谱, 记录其血流动力学的指标包括搏动指数 (pulsatility index, PI) 和阻力指数 (resistance index, RI)。于治疗前检查 1 次, 治疗第 3 个月经周期再复查 1 次, 若在治疗周期内已妊娠则不予复查。

1.10.7 妊娠的监测

同回顾性研究的妊娠监测标准。

1.10.8 排卵率、LUFs 发生率、妊娠率、流产率

记录治疗周期数、优卵泡数、排卵次数、LUFs 次数、OHSS 次数、生化妊娠数、临床妊娠数和流产数。

与回顾性研究排卵率、LUFs 发生率、妊娠率、流产率的计算方法相同。

1.10.9 中医证候评分: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[138]、《中医证候记分法》^[140]。

根据月经情况、全身症状、舌、脉设计量化评分表, 按照症状轻重或持续时间分别记 3 分、2 分、1 分, 无症状为 0 分。

1.11 安全性观察指标

1.11.1 观察两组用药期间有无过敏反应, 有无 OHSS、有无其它不良反应, 均作详细记录。

1.11.2 两组在治疗前后均需进行血常规、肝肾功能、血清凝血功能、胸腹部超声以及心电图等检查。

1.12 统计学方法

本研究数据采用 SPSS22.0 统计软件包进行数据处理和分析结果, 计量资料服从

正态分布且方差齐性的采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内自身前后比较采用配对 t 检验; 不服从正态分布的计量资料采用四分位数 \pm 中位数表示, 采用非参数检验 (Mann-Whitney 检验)。计数资料采用 χ^2 检验, 计数资料计算构成比及率, 有效率组间比较采用四格表 χ^2 检验; 若理论频数 < 1 , 或 $1 \leq T < 5$ 的格子数超过总格数的 $1/5$, 采用 Fisher 确切概率法比较分析。两变量间相关性分析采用 Pearson 相关分析。检验水平 $\alpha = 0.05$, $P > 0.05$ 表示差异无统计学意义, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 研究结果

本课题共纳入符合标准的患者 60 例, 其中治疗组 30 例, 对照组 30 例。治疗组患者在治疗期间, 其中 1 例出现枸缘酸氯米芬抵抗, 故作剔除病例处理, 有 29 例完成临床研究; 对照组有 1 例患者在治疗 2 个月经周期后计划行体外受精-胚胎移植, 1 例患者在治疗过程中家中突发事故, 主动退出治疗, 故 2 例均作脱落病例处理, 有 28 例完成临床研究。

2.1 两组病例治疗前各项基线资料比较

2.1.1 两组病例年龄、不孕病程比较

治疗组患者年龄最小 21 岁, 最大 35 岁, 平均年龄 28.03 ± 3.02 岁; 对照组患者年龄最小 22 岁, 最大 35 岁, 平均年龄 28.00 ± 3.16 岁。治疗组不孕病程最短 1 年, 最长 8 年, 平均病程 3.41 ± 1.68 年; 对照组不孕病程最短 1 年, 最长 7 年, 平均病程 3.32 ± 1.44 年。两组病例年龄、不孕病程经统计学分析, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 15。

表 15 两组病例年龄、不孕病程比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗组 (n=29)	对照组 (n=28)	t	P
年龄 (岁)	28.03 ± 3.02	28.00 ± 3.16	-0.042	0.967
不孕病程 (年)	3.41 ± 1.68	3.32 ± 1.44	-0.226	0.822

独立样本 t 检验, 年龄和不孕病程服从正态分布, 年龄 ($F=0.042$, $P=0.838 > 0.05$) 和不孕病程 ($F=0.590$, $P=0.446 > 0.05$) 表示方差齐性, Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

2.1.2 两组病例不孕类型比较

治疗组原发性不孕 17 例, 继发性不孕 12 例; 对照组原发性不孕 17 例, 继发性

不孕 11 例。两组经 χ^2 检验, Pearson $\chi^2=0.026$, $P=0.872>0.05$, 差异无统计学意义, 具有可比性。见表 16。

表 16 两组病例不孕类型比较

组别	例数	原发性不孕(例)	继发性不孕(例)	χ^2	P
治疗组	29	17(58.62%)	12(41.38%)	0.026	0.872
对照组	28	17(60.71%)	11(39.29%)		

采用 χ^2 检验。

2.1.3 两组病例治疗前体重指数比较

治疗组治疗前平均体重指数 $24.79 \pm 1.88 \text{ kg/m}^2$, 对照组治疗前平均体重指数 $24.61 \pm 1.85 \text{ kg/m}^2$ 。两组经 t 检验, $P=0.872>0.05$, 差异无统计学意义, 具有可比性。见表 17。

表 17 两组病例治疗前体重指数 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组 (n=29)	对照组 (n=28)	t	P
体重指数	24.79 ± 1.88	24.61 ± 1.85	-0.362	0.718

独立样本 t 检验, 体重指数服从正态分布, 体重指数 ($F=0.198$, $P=0.658>0.05$) 表示方差齐性, Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

2.1.4 两组病例治疗前性激素、AMH 水平比较

治疗组 29 例患者, 已妊娠 13 例; 对照组 28 例患者, 已妊娠 9 例; 因复查血清性激素是在治疗 3 个月经周期后, 而这 22 例已妊娠患者因妊娠后性激素水平发生明显改变, 故未复查血清性激素和 AMH。因此, 2 组病例的性激素和 AMH 能作出比较的只有未妊娠病例, 其中治疗组 16 例, 对照组 19 例。两组比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。见表 18。

表 18 两组病例治疗前性激素、AMH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组 (n=16)	对照组 (n=19)	t	P
T (ng/dl)	81.04 ± 14.55	79.52 ± 12.35	-0.334	0.740
LH(mIU/ml)	11.50 ± 3.76	13.73 ± 5.15	1.438	0.160
FSH(mIU/ml)	4.50 ± 1.39	5.41 ± 1.46	1.881	0.069
LH/FSH	2.71 ± 0.94	2.59 ± 0.86	-0.389	0.700
AMH(ng/ml)	14.72 ± 3.11	14.79 ± 2.51	0.070	0.944

独立样本 t 检验，血清性激素和 AMH 均服从正态分布，T (F=0.175, P=0.678>0.05), LH (F=1.127, P=0.296>0.05), FSH(F=0.123, P=0.728>0.05), LH/FSH(F=0.691, P=0.412>0.05), AMH (F=0.779, P=0.384>0.05), 均表示方差齐性, Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

治疗前治疗组 AMH 与 T 相关结果分析, 两者呈较强相关, Pearson 相关系数=0.960, P=0.000; AMH 与 LH 相关结果分析, 两者呈较强相关, Pearson 相关系数=0.772, P=0.000。

治疗前对照组 AMH 与 T 相关结果分析, 两者呈较强相关, Pearson 相关系数=0.930, P=0.000; AMH 与 LH 相关结果分析, 两者呈较强相关, Pearson 相关系数=0.842, P=0.000。

2.1.5 两组病例治疗前中医证候评分比较

两组病例治疗前中医证候评分比较, 经 t 检验, P=0.701>0.05, 差异无统计学意义, 具有可比性。见表 19。

表 19 两组病例治疗前中医证候评分 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组 (n=29)	对照组 (n=28)	Z	P
中医证候评分	15.76±4.60	15.36±3.15	-0.386	0.701

两独立样本检验, 两组中医证候评分 (F=4.380, P=0.041<0.05), 不服从正态分布, 采用非参数检验 (Mann-Whitney 检验)。

2.1.6 两组病例治疗前子宫内膜形态比较

治疗前治疗组有 29 例患者, A 型子宫内膜 9 例 (占 31.03%), B 型 12 例 (占 41.38%), C 型 8 例 (占 27.59%); 对照组有 28 例患者, A 型子宫内膜 10 例 (占 35.71%), B 型 11 例 (占 39.29%), C 型 7 例 (占 25.00%)。两组病例治疗前子宫内膜形态 A、B、C 比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 (P>0.05), 具有可比性。见表 20、21、22。

表 20 两组病例治疗前 A 型子宫内膜比较

子宫内膜形态	治疗组 (n=29)	对照组 (n=28)	χ^2	P
A 型	9 (31.03%)	10 (35.71%)	0.140	0.708

表 21 两组病例治疗前 B 型子宫内膜比较

子宫内膜形态	治疗组 (n=29)	对照组 (n=28)	χ^2	P
B 型	12 (41.38%)	11 (39.29%)	0.026	0.872

表 22 两组病例治疗前 C 型子宫内膜比较

子宫内膜形态	治疗组 (n=29)	对照组 (n=28)	χ^2	P
C 型	8 (27.59%)	7 (25.00%)	0.049	0.825

两组子宫内膜形态 A、B、C 型均属计数资料, 比较采用 χ^2 检验。

2.1.7 两组病例治疗前子宫动脉血流 PI、RI 比较

治疗组有 1 例患者在第二个促排卵周期成功妊娠, 对照组有 3 例在第二个促排卵周期成功妊娠, 考虑妊娠后子宫动脉血流 PI、RI 发生较明显的改变, 故这 4 例患者未复查子宫动脉血流 PI、RI。因此, 2 组病例的子宫动脉血流 PI、RI 能在第三个治疗周期作出比较的, 治疗组 28 例, 对照组 25 例。两组病例治疗前子宫动脉血流 PI、RI 比较, 经 t 检验, $P>0.05$, 差异均无统计学意义, 具有可比性。见表 23。

表 23 两组病例治疗前子宫动脉血流 PI、RI 比较 ($\bar{x} \pm s$) (m/s)

观察指标	治疗组 (n=28)	对照组 (n=25)	t	P
PI	2.45±0.10	2.46±0.11	0.475	0.637
RI	0.529±0.038	0.530±0.40	0.099	0.922

独立样本 t 检验, 子宫动脉血流 PI、RI 服从正态分布, PI ($F=0.687$, $P=0.411>0.05$) 和 RI ($F=0.139$, $P=0.711>0.05$) 表示方差齐性, Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

2.2 两组病例治疗前后各指标比较

2.2.1 两组病例治疗前后体重指数比较,

治疗组治疗前平均体重指数是 24.79±1.88, 治疗后是 24.76±1.84, 经 t 检验, $P=0.003<0.05$, 差异有统计学意义; 对照组治疗前平均体重指数是 24.61±1.85, 治疗后是 24.60±1.84, 经 t 检验, $P=0.013<0.05$, 差异有统计学意义。见表 24。

表 24 两组病例治疗前后体重指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	组别	n	治疗前	治疗后	t	P
体重指数	治疗组	29	24.79±1.88	24.76±1.84	3.314	0.003
	对照组	28	24.61±1.85	24.60±1.84	2.652	0.013

采用两组配对样本 t 检验。

2.2.2 两组病例治疗前后性激素、AMH 水平比较

治疗组的 T、LH、FSH、LH/FSH 比值、AMH 在治疗前后对比, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组的 T、LH、FSH、LH/FSH 比值、AMH 在治疗前后对比, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 25。

表 25 两组病例治疗前后性激素、AMH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	组别	n	治疗前	治疗后	t	P
T (ng/dl)	治疗组	16	81.04±14.55	75.95±10.90	2.908	0.011
	对照组	19	79.52±12.35	77.00±13.54	2.118	0.048
LH(mIU/ml)	治疗组	16	11.50±3.76	7.84±2.20	5.558	0.000
	对照组	19	13.73±5.15	11.71±2.84	3.325	0.004
FSH(mIU/ml)	治疗组	16	4.50±1.39	5.37±1.07	-3.359	0.004
	对照组	19	5.41±1.46	5.98±0.98	-2.390	0.028
LH/FSH	治疗组	16	2.71±0.94	1.48±0.38	5.630	0.000
	对照组	19	2.59±0.86	1.97±0.42	3.825	0.001
AMH(ng/ml)	治疗组	16	14.72±3.11	12.33±1.93	4.207	0.001
	对照组	19	14.79±2.51	14.17±2.82	2.116	0.049

采用两组配对样本 t 检验。

2.2.3 两组病例治疗前后中医证候评分比较

治疗组的中医证候评分, 在治疗前后对比, 经 t 检验, $P=0.000 < 0.05$, 差异有统计学意义; 对照组的中医证候评分在治疗前后对比, 经 t 检验, $P=0.083 > 0.05$, 差异无统计学意义。见表 26。

表 26 两组病例治疗前后中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	组别	n	治疗前	治疗后	t	P
中医证候评分	治疗组	29	15.76±4.60	5.86±2.75	22.110	0.000
	对照组	28	15.36±3.15	15.25±2.96	1.800	0.083

采用两组配对样本 t 检验。

2.2.4 两组病例治疗前后子宫内膜形态比较

治疗组 29 例, 治疗前 A 型子宫内膜占 31.03%, 治疗后占 47.67%; B 型子宫内膜

治疗前占 41.38%，治疗后占 37.21%；C 型子宫内膜治疗前占 27.59%，治疗后占 15.12%。对照组 28 例，治疗前 A 型子宫内膜占 35.71%，治疗后占 24.69%；B 型子宫内膜治疗前占 39.29%，治疗后占 32.10%；C 型子宫内膜治疗前占 25.00%，治疗后占 43.21%。由此说明，两组病例在治疗前均以 B 型子宫内膜为主，经治疗后，治疗组以 A 型子宫内膜为主，对照组以 C 型子宫内膜为主。

2.2.5 两组病例治疗前后子宫动脉血流 PI、RI 比较

治疗组子宫动脉血流 PI、RI 在治疗前后对比，经 t 检验，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；对照组子宫动脉血流 PI、RI 在治疗前后对比，经 t 检验，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) 见表 27。

表 27 两组病例治疗前后子宫动脉血流 PI、RI 比较 ($\bar{x} \pm s$) (m/s)

观察指标	组别	n	治疗前	治疗后	t	P
PI	治疗组	28	2.45 ± 0.10	2.40 ± 0.06	4.756	0.000
	对照组	25	2.46 ± 0.11	2.45 ± 0.09	1.024	0.316
RI	治疗组	28	0.53 ± 0.04	0.49 ± 0.04	10.079	0.000
	对照组	25	0.530 ± 0.04	0.527 ± 0.04	0.696	0.493

采用两组配对样本 t 检验。

2.3 两组病例治疗后各指标比较

2.3.1 两组病例治疗后体重指数比较

两组病例体重指数在治疗后比较，经 t 检验， $t = -0.337$ ， $P = 0.738 > 0.05$ ，差异无统计学意义。见表 28。

表 28 两组病例治疗后体重指数 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组 (n=29)	对照组 (n=28)	t	P
体重指数	24.76 ± 1.84	24.60 ± 1.84	-0.337	0.738

两独立样本 t 检验，体重指数服从正态分布，体重指数 ($F = 0.151$ ， $P = 0.699 > 0.05$) 表示方差齐性，Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

2.3.2 两组病例治疗后性激素、AMH 水平比较

两组 LH、LH/FSH 比值在治疗后比较，经 t 检验，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；

两组 T、FSH 在治疗后比较，治疗组的血清 T 水平下降幅度稍大，血清 FSH 上升幅度稍大，经 t 检验，差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；两组 AMH 在治疗后比较，经 t 检验，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 29。

表 29 两组病例治疗后性激素、AMH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组 (n=16)	对照组 (n=19)	t	P
T (ng/dl)	75.95±10.90	77.00±13.54	0.248	0.805
LH(mIU/ml)	7.84±2.20	11.71±2.84	4.438	0.000
FSH(mIU/ml)	5.37±1.07	5.98±0.98	1.761	0.087
LH/FSH	1.48±0.38	1.97±0.42	3.588	0.001
AMH(ng/ml)	12.33±1.93	14.17±2.82	2.203	0.035

独立样本 t 检验，T、LH、FSH、LH/FSH 及 AMH 均服从正态分布，T ($F=2.729, P=0.108>0.05$)，LH ($F=2.762, P=0.106>0.05$)，FSH ($F=0.005, P=0.943>0.05$)，LH/FSH ($F=0.042, P=0.839>0.05$)，AMH ($F=3.251, P=0.081>0.05$) 表示方差齐性，Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

治疗后治疗组 AMH 与 T 相关结果分析，两者呈较弱相关，Pearson 相关系数=0.504， $P=0.046$ ；AMH 与 LH 相关结果分析，两者不相关，Pearson 相关系数=0.398， $P=0.127$ 。

治疗后对照组 AMH 与 T 相关结果分析，两者呈较强相关，Pearson 相关系数=0.916， $P=0.000$ ；AMH 与 LH 相关结果分析，两者呈较强相关，Pearson 相关系数=0.789， $P=0.000$ 。

2.3.3 两组病例治疗后中医证候评分比较

两组病例的中医证候评分在治疗后比较，经 t 检验， $P=0.000<0.05$ ，差异均有统计学意义。见表 30。

表 30 两组病例治疗后中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组 (n=29)	对照组 (n=28)	t	P
中医证候评分	5.86±2.75	15.25±2.96	12.406	0.000

独立样本 t 检验，中医证候评分服从正态分布， $F=0.303, P=0.584>0.05$ ，表示方差齐性，Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

2.3.4 两组病例治疗后子宫内膜形态比较

在周期治疗中，治疗组的总治疗周期为 86 个周期，治疗后子宫内膜形态以 A 型为主，为 41 个周期，占 47.67%；对照组的总治疗周期为 81 个周期，治疗后 A 型子宫内膜为 20 个周期，占 24.69%；经 χ^2 检验，Pearson $\chi^2=9.503, P=0.002<0.05$ ，差

异有统计学意义，治疗组优于对照组。见表 31。

表 31 两组病例排卵期 A 型子宫内膜比较

子宫内膜形态	治疗组 (n=86)	对照组 (n=81)	χ^2	P
A 型	47.67% (41/86)	24.69% (20/81)	9.503	0.002

治疗组 B 型子宫内膜为 32 个周期，占 37.21%；对照组 B 型子宫内膜为 26 个周期，占 32.10%；经 χ^2 检验，Pearson $\chi^2=0.481$ ， $P=0.488>0.05$ ，差异无统计学意义。见表 32。

表 32 两组病例排卵期 B 型子宫内膜比较

子宫内膜形态	治疗组 (n=86)	对照组 (n=81)	χ^2	P
B 型	37.21% (32/86)	32.10% (26/81)	0.481	0.488

治疗组 C 型子宫内膜为 13 个周期，占 15.12%；对照组 C 型子宫内膜为 35 个周期，占 43.21%；经 χ^2 检验，Pearson $\chi^2=16.074$ ， $P=0.000<0.05$ ，差异有统计学意义，对照组多于治疗组。见表 33。

表 33 两组病例排卵期 C 型子宫内膜比较

子宫内膜形态	治疗组 (n=86)	对照组 (n=81)	χ^2	P
C 型	15.12% (13/86)	43.21% (35/81)	16.074	0.000

两组子宫内膜形态 A、B、C 型均属计数资料，比较采用 χ^2 检验。

2.3.5 两组病例治疗后子宫动脉血流 PI、RI 比较

两组病例子宫动脉血流 PI、RI 在治疗后比较，经 t 检验， $P<0.05$ ，差异均有统计学意义。见表 34。

表 34 两组病例治疗后子宫动脉血流 PI、RI 比较 ($\bar{x} \pm s$) (m/s)

观察指标	治疗组 (n=28)	对照组 (n=25)	t	P
PI	2.40±0.06	2.45±0.09	2.522	0.015
RI	0.49±0.04	0.53±0.04	3.526	0.001

独立样本 t 检验，PI、RI 均服从正态分布，PI ($F=3.073$ ， $P=0.086>0.05$)，RI ($F=0.655$ ， $P=0.422>0.05$) 表示方差齐性，Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

2.3.6 两组病例治疗后 HCG 注射日平均子宫内膜厚度比较

在治疗周期中, 治疗组在 HCG 注射日平均子宫内膜厚度为 $10.14 \pm 1.457\text{mm}$, 对照组在 HCG 注射日平均子宫内膜厚度为 $7.18 \pm 1.307\text{mm}$, 治疗组平均子宫内膜厚度优于对照组, 经 t 检验, $P=0.000 < 0.05$, 差异有统计学意义。见表 35。

表 35 两组病例治疗后 HCG 注射日平均子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均子宫内膜厚度 (mm)	t	P
治疗组	29	10.14 ± 1.457	-8.063	0.000
对照组	28	7.18 ± 1.307		

独立样本 t 检验, HCG 注射日平均子宫内膜厚度服从正态分布 ($F=0.057$, $P=0.812 > 0.05$) 表示方差齐性, Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

2.3.7 两组病例周期优卵泡数比较

治疗组 29 例, 治疗周期数 86 个, 优卵泡数 93 个, 周期优卵泡数为 1.086 ± 0.3581 个; 对照组 28 例, 治疗周期数 81 个, 优卵泡数 102 个, 周期优卵泡数为 1.2619 ± 0.3752 个。对照组周期优卵泡数稍多于治疗组, 经 t 检验, $P=0.076 > 0.05$, 差异无统计学意义。见表 36。

表 36 两组病例周期优卵泡数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗周期 (个)	优卵泡数 (个)	周期优卵泡数 (个)	t	P
治疗组	29	86	93	1.09 ± 0.358	1.809	0.076
对照组	28	81	102	1.26 ± 0.375		

独立样本 t 检验, 周期优卵泡数服从正态分布 ($F=0.092$, $P=0.763 > 0.05$) 表示方差齐性, Equal variances assumed 为方差齐同下的 t 检验。

2.3.8 两组病例周期排卵率比较

治疗组 29 例, 治疗周期 86 个, 有 58 个排卵周期, 排卵率为 67.44%; 对照组 28 例, 治疗周期 81 个, 有 62 个排卵周期, 排卵率为 76.54%。两组病例周期排卵率比较, 经 χ^2 检验, $\text{Pearson } \chi^2 = 1.709$, $P=0.191 > 0.05$, 差异无统计学意义, 但对照组排卵率较治疗组偏高。见表 37。

表 37 两组病例周期排卵率比较

组别	n	治疗周期 (个)	排卵周期 (个)	排卵率 (%)	χ^2	P
治疗组	29	86	58	67.44%	1.709	0.191
对照组	28	81	62	76.54%		

采用四格表 χ^2 检验。

2.3.9 两组病例 LUFs 发生率比较

治疗组 29 例，治疗周期 86 个，有 21 个 LUFs，LUFs 发生率为 24.42%；对照组 28 例，治疗周期 81 个，有 38 个 LUFs，LUFs 发生率 46.91%。两组病例 LUFs 发生率比较，经 χ^2 检验，Pearson $\chi^2=9.238$ ， $P=0.002<0.05$ ，差异有统计学意义，对照组的 LUFs 的发生率明显高于治疗组。见表 38。

表 38 两组病例 LUFs 发生率比较

组别	治疗周期 (个)	LUFs (个)	LUFs 发生率 (%)	χ^2	<i>P</i>
治疗组	86	21	24.42%	9.238	0.002
对照组	81	38	46.91%		

采用四格表 χ^2 检验。

2.3.10 两组病例妊娠率比较

治疗组有 29 例患者，其中 13 例妊娠 (占 44.83%)；对照组 28 例患者，有 9 例妊娠 (占 32.14%)。两组妊娠率经 χ^2 检验，Pearson $\chi^2=0.967$ ， $P=0.325>0.05$ ，差异无统计学意义，但治疗组的妊娠率稍高于对照组。见表 39。

表 39 两组病例妊娠率比较

组别	病例数 (例)	妊娠数 (例)	妊娠率 (%)	χ^2	<i>P</i>
治疗组	29	13	44.83%	0.967	0.325
对照组	28	9	32.14%		

采用四格表 χ^2 检验。

2.3.11 两组病例双 (多) 胎妊娠率、流产率比较

治疗组 29 例患者，有 13 例妊娠，其中双胎妊娠 1 例 (7.69%)；对照组 28 例患者，有 9 例妊娠，其中双胎妊娠 2 例 (22.22%)。因 $1 \leq T < 5$ 的格子数超过总格数的 $1/5$ ，故采用 Fisher 确切概率法比较分析， $P=0.544>0.05$ ，差异无统计学意义，但对照组双 (多) 胎妊娠率稍高于治疗组。见表 40。

表 40 两组病例双 (多) 胎妊娠率比较

组别	妊娠数 (例)	双 (多) 胎妊娠数 (例)	双胎 (多) 妊娠率 (%)	χ^2	<i>P</i>
治疗组	13	1	7.69%	0.119	0.544
对照组	9	2	22.22%		

治疗组有 2 例流产（占 15.38%），对照组有 3 例流产（占 33.33%），对照组流产率稍高于治疗组，采用 Fisher 确切概率法比较， $P=0.609>0.05$ ，差异无统计学意义。见表 41。

表 41 两组病例流产率比较

组别	妊娠数（例）	流产数（例）	流产率（%）	χ^2	P
治疗组	13	2	15.38%	0.221	0.609
对照组	9	3	33.33%		

采用四格表 χ^2 检验。

2.4 安全性分析

所有患者于疗程结束后，查血、尿、大便常规、肝肾功能、凝血功能及心电图，结果提示均无明显异常，且全部患者在服药期间未出现任何严重不良反应，均未发生 OHSS。部分患者服用滋肾育胎丸后出现口干口苦、咽痛、便秘等症状，嘱其采用淡盐水或蜂蜜水送服，上述症状能缓解。

3 讨论

3.1 滋肾育胎丸促排卵的疗效分析

本研究结果显示，对照组的周期优卵泡数、周期排卵率、双（多）胎妊娠率和早期流产率均稍高于治疗组，但差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗组的妊娠率稍高于对照组，但差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；对照组的 LUFs 发生率高于治疗组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。由此可见，本组研究结果基本与回顾性研究的结果相符。滋肾育胎丸通过调节肾-天癸-冲任-胞宫轴，促使卵泡发育和成熟，优化卵泡质量，促进单一排卵，健全黄体，降低 LUFs 和早期流产的发生率，提高妊娠率，能有效减少 CC 对卵泡发育的负面影响，以及由于卵泡发育不良而导致黄体功能不足。两药联合应用能起到协同增效的作用。但由于本研究样本数量较少，因此两组患者周期优卵泡数、周期排卵率、妊娠率、双（多）胎妊娠率及早期流产率比较，差异均无统计学意义，故本研究仍需大样本的统计，才可作出客观结论。

3.2 滋肾育胎丸对子宫动脉血流的影响

目前研究发现，影响子宫内膜容受性的因素包括胞饮突、雌孕激素及其受体、白

血病抑制因子、整合素、妊娠相关蛋白和基因等，但因其属有创伤性的检查，而且操作较复杂，在科研中较常用，但不能广泛应用于临床。在临床工作中，由于超声诊断技术的不断发展，以及其无创性、可重复性、操作简便、可连续监测等特点，越来越受到临床医生的关注；并且因其能评价子宫内膜的形态结构和评估部分功能，因此逐渐成为促排卵周期评价子宫内膜的重要手段之一。目前，评价子宫内膜容受性的超声观察指标主要包括子宫内膜厚度、形态及容积、子宫动脉及子宫内膜动脉血流参数等，需将各超声指标联合起来，才能综合客观评估子宫内膜容受性。临床上较常用和操作方便的指标则是子宫内膜厚度、子宫内膜形态和子宫动脉血流参数。

本研究结果显示，治疗组的 HCG 注射日平均子宫内膜厚度较对照组增厚，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 A 型子宫内膜形态多于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；对照组治疗后 C 型子宫内膜明显多于治疗组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后 B 型子宫内膜比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在本研究中，两组患者在治疗后的 HCG 注射日平均子宫内膜厚度及子宫内膜形态比较的结果基本与回顾性研究的结果相符，说明滋肾育胎丸能有效改善由于 CC 促排卵所致的子宫内膜容受性缺陷，从而增加妊娠率，减少流产率。

治疗组在治疗前后子宫动脉血流 PI、RI 比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；对照组在治疗前后子宫动脉血流 PI、RI 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组在治疗后子宫动脉血流 PI、RI 均低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

乐桂容等^[141]认为，生殖器官的功能状态与其血管生成和血流动力学关系密切，组织中血流灌注量、血流阻力、血液供应、血液循环状态是决定子宫内膜、卵泡生长发育的先决条件；因此，子宫或卵巢动脉血流动力学异常已受到关注，血流动力学改变可能是引起不孕症的重要原因之一。

有文献报道^[142]，排卵障碍性不孕患者卵巢和子宫的血流特性指标多表现不良，其中，卵巢等生殖器官组织的血流动力学表现，是维持女性生殖活动的动力，影响着卵泡的生长发育；而子宫动脉血流参数反映的是整个子宫的血流灌注，子宫动脉搏动指数越高则血管阻力越高，导致相应组织器官（如子宫基底动脉和螺旋动脉）的血供较差。而子宫内膜的血流灌注是预测子宫内膜容受性较有价值的指标之一，因此子宫动脉血流参数与子宫内膜的质量具有相关性，可作为评价子宫内膜的容受性的因素。常用检测指标为搏动指数 (PI) 和阻力指数 (RI)。PI 和 RI 偏低，子宫血流灌注较好。有学者发现在胚胎移植当天，子宫动脉的 PI 值在妊娠组和非妊娠组之间有显著差异，中等阻力组的着床率和妊娠率最高。

PCOS 不孕患者由于激素水平失调影响子宫动脉，使其阻力升高。本研究发现，运用 CC 促排卵治疗后，子宫动脉 PI、RI 改善不明显，部分病例在治疗后 PI、RI 甚至上升，说明由于 CC 的抗雌激素作用引起雌激素分泌不足导致子宫动脉血流灌注欠佳。张敏等^[143]认为，CC 促排卵后的子宫内膜与卵泡的发育不同步，在中医理论上则属于

“宫寒不孕”的范畴，故在促排卵治疗过程中，适当辅以补肾温阳中药能改善宫内膜容受性，提高妊娠率。滋肾育胎丸具有补肾温阳、健脾益气培元之功效，能改善由于 CC 导致的“宫寒”，有效改善子宫动脉血流灌注，增加子宫内膜容受性，有助于胚胎的着床和发育，为妊娠创造良好的条件，从而提高妊娠率。此外，因补肾中药具有雌激素样作用，故滋肾育胎丸能调节 PCOS 不孕患者紊乱的激素水平，可能改善了子宫动脉灌注，引起 PI、RI 下降。

现代研究表明^[144]，较多补肾中药均具有雌激素样作用，如紫石英、补骨脂、巴戟天、菟丝子、肉苁蓉等，可克服由 CC 引起的雌激素分泌不足而导致对子宫的血液供应减少，从而影响子宫内膜的发育成熟，令子宫内膜的容受性受损；可改善宫颈黏液的分泌，有利于精子通过；亦有提高黄体功能的作用，有利于早期妊娠，降低流产的发生率；并可促进 Gn 的合成和释放，适时调整患者的血清雌、孕激素的含量，以提高子宫内膜对受精卵的容受性。动物实验研究发现^[145]，补肾健脾中药能增强排卵后的黄体功能作用，显著提高大鼠子宫内膜组织 LIF（白血病抑制因子）的含量；提示补肾健脾中药能有效改善大鼠子宫内膜的容受功能，增加围着床期内膜蜕膜化和对胚胎的接受能力。

3.3 滋肾育胎丸对血清性激素水平的影响

妇女的正常排卵是在下丘脑-垂体-卵巢轴的相互协调下进行的，下丘脑的神经内分泌细胞分泌 GnRH，垂体在 GnRH 的刺激下释放 FSH 与 LH，两者共同调节卵巢的周期性变化。对于 PCOS 排卵障碍性不孕的患者，其不排卵原因可能是由于 H-P-O 轴中任何一环存在病理障碍所致。总的来说，大多数排卵障碍性不孕患者的垂体功能均不同程度地低于正常值，而补肾中药有类激素作用，增强垂体的内分泌功能。王慧民等^[146]认为，通过现代临床和实验研究证实补肾药对下丘脑、垂体和临床的作用有多元性。对于下丘脑的调节，可能是弱雌激素作用所致，通过竞争雌激素受体，以调节 GnRH 的分泌；对于垂体的作用，则主要是可以提高 GnRH 的反应；对卵巢的作用，可能是通过提高促性激素受体，以提高卵巢对垂体的反应性，并健全性腺轴的功能，通过促进正常的正负反馈作用，以达到健全生殖生理周期的目的。

PCOS 患者因下丘脑-垂体-卵巢轴功能异常，导致 LH 分泌亢进、而 FSH 分泌正常或相对低下，从而使 LH/FSH 比值增加。FSH 有促进卵泡的生长发育和排卵的作用；而卵泡的破裂则主要依赖 LH 的作用。其中，LH 异常升高是 PCOS 不孕患者 H-P-O 轴功能紊乱的最主要特征，同时亦是导致患者生殖功能障碍的根本原因。LH 可直接作用于卵巢内的卵泡膜细胞，并通过增加细胞内支链裂解酶 P450c17 α 的活性而使卵巢内的卵泡膜产生过多的雄激素和引起卵巢多囊样改变。在卵泡期，过高的 LH 还可诱导 LUFs 及卵母细胞过早成熟，影响正常排卵、受精、妊娠，甚至导致早期流产。持续低下的

FSH 则导致其激活卵巢颗粒细胞芳香化酶的功能下降, 卵泡发育停滞, 优势卵泡选择障碍。本研究因考虑需要观察两组药物对血清性激素的影响, 故促排卵治疗前未行降雄的预处理。经治疗, 两组治疗后较治疗前均能降低血清 LH 水平及 LH/FSH 比值, 提高血清 FSH 水平, 差异有统计学意义; 治疗后, 治疗组较对照组能明显降低血清 LH 水平及 LH/FSH 比值, 差异有统计学意义, 而血清 FSH 水平较对照组稍增高, 但差异无统计学意义, 最终促使 LH/FSH 比值趋于正常。

CC 的作用机制是在下丘脑和垂体部位与雌激素竞争受体, 解除雌激素的负反馈作用, 刺激内源性 GnRH 释放, 促进垂体分泌 FSH 与 LH; 可增加促性腺激素分泌, 促进卵巢卵泡发育和排卵。有研究认为^[147], 对于排卵障碍性不孕症的治疗, 可按照中西医结合、或周期用药, 采用调节脏腑、冲任和胞宫的阴阳动态平衡的治疗方法, 以补肾为基本, 通过调节“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴, 改善性腺的功能, 以促进下丘脑功能的恢复, 进而促进垂体正常分泌促卵泡刺激素和黄体生成素, 逐渐恢复卵巢功能, 从而通过调经、调冲任以达到治疗不孕症的目的。因此, 滋肾育胎丸联合 CC, 能更有效地降低患者血清 LH 水平及 LH/FSH 比值, 提高血清 FSH 水平, 使其趋于正常水平, 恢复正常的反馈作用, 恢复性腺的正常调节。

观察本研究资料, 治疗组高雄激素血症约占 41.38%, 对照组约占 39.29%。在 PCOS 表型方面, 稀发或无排卵+卵巢多囊样改变, 治疗组约占 58.6%, 对照组约占 60.7%; 稀发或无排卵+高雄激素血症, 治疗组约占 10.4%, 对照组约占 7.1%; 高雄激素血症+卵巢多囊样改变, 治疗组约占 17.2%, 对照组约占 17.9%; 稀发或无排卵+卵巢多囊样改变+高雄激素血症, 治疗组约占 13.8%, 对照组约占 14.4%。由此可见, 肾虚型 PCOS 的表型以稀发或无排卵+卵巢多囊样改变为主, 而高雄激素的临床表现和(或)高雄激素血症并不占主要表型。

根据本研究资料, 两组的血清雄激素水平在治疗后均有不同程度的下降, 与治疗前比较, 差异有统计学意义; 治疗组的血清雄激素水平在治疗后与对照组比较, 下降幅度虽大于对照组, 但差异则无统计学意义。至于分析雄激素下降的可能机制为 CC 使血清 LH 水平下降, 对促进卵巢合成和分泌雄激素的能力减弱, 致使雄激素的合成减少。此外, 补肾中药对多囊卵巢综合征患者的内分泌系统有整体调节作用, 改善 LH 与 FSH 的协调分泌, 间接减少雄激素的分泌, 并具有雌激素样作用, 从而使血清性激素水平发生明显变化, 故滋肾育胎丸联合 CC 的降雄效果可能更佳。但综观两组病例, 两组的令高雄激素下降的效果并不显著, 而是雄激素在正常范围内经治疗后数值波动较大, 导致整体雄激素水平下降, 故统计学分析提示有意义。究其原因, 临床上性激素检查监测的是总睾酮, 而不是具有生物活性的游离睾酮, 故以后的研究焦点应观察药物对游离睾酮的影响。但游离睾酮的直接测定受到很多限制, 对技术要求高, 费时较长及费用昂贵, 难于在临床上应用, 故临床以游离睾酮指数 (FAI) 作为判断 PCOS 高雄激素血症的敏感指标 ($FAI = [(T \times 100) / SHBG]$)。

彭璇等^[148]认为,在血液中,仅有 1%~2%的游离睾酮具有生物活性,85%的睾酮与性激素结合球蛋白结合,10%~15%与白蛋白结合,因此单纯检测总睾酮并不是判断高雄激素血症的敏感指标,也提示单纯测定血清 T 水平并不能直接反映实际高雄激素状态,因此在临床上作为判断 PCOS 高雄激素的指标,游离睾酮指数优于总睾酮,更能反映睾酮的生物学活性水平。林秀峰等^[149]也认为,诊断高雄激素血症首选的生化指标是游离睾酮指数,因为其不仅反映游离睾酮水平,还反映胰岛素抵抗水平,较单纯查总睾酮或游离睾酮优越。

金炫延等^[150]自拟补肾活血促卵方治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕 30 例,经过 3 个月经周期治疗后,治疗组能有效降低血清 LH 水平,提高 FSH 水平,以调节 LH/FSH 比值的变化,有效降低血清 T、INS 等激素水平,改善卵巢的多囊样改变,有助于卵泡的发育成熟和子宫内膜生长,提高排卵率和妊娠率。李翠萍等^[151]研究发现,补肾调周法可以降低大鼠的血清雄激素及胰岛素的水平,能整体调节 H-P-O 轴的作用,可使卵巢恢复正常的排卵功能。

3.4 滋肾育胎丸对血清 AMH 的影响

卵巢功能障碍所致的卵泡发育异常是 PCOS 的核心病理生理机制之一^[152]。近年来研究发现^[153],AMH 除了抑制苗勒氏管分化以外,还参与调节卵泡的发育。因 AMH 在 PCOS 患者中呈高表达,与卵泡的发育异常密切相关,因此可作为诊断 PCOS 卵泡发育障碍程度的特异性指标和治疗的新靶点^[154]。抗苗勒氏管激素由卵巢颗粒细胞分泌,在卵泡期阶段,在小窦卵泡中最高。研究表明^[155],高 AMH 与 PCOS 患者的排卵功能障碍和体内异常的激素水平存在相关性,表明 AMH 可能参与了 PCOS 的发病机制。过高的雄激素和 LH 可影响 PCOS 患者血清 AMH 的表达水平^[156]。肖琳等^[157]认为,AMH 与雄激素存在正相关性。PCOS 患者因过高的 LH 和 LH/FSH 比值,促进了雄激素的分泌,高雄激素进一步影响 GC 产生 AMH,导致 AMH 水平异常升高。而高水平的 AMH 抑制雄激素向雌激素转化,又能导致体内雄激素大量堆积,形成恶性循环,最终导致优势卵泡的募集受阻,令卵泡发育始终停滞在小卵泡阶段,故形成多囊卵巢综合征特征性的卵巢多囊样改变,最终引致 PCOS 患者出现排卵障碍的发生。由此说明,AMH 对 PCOS 不孕患者不排卵的发病机制起一定的作用。有研究显示^[158],PCOS 患者 AMH 明显升高,推测 AMH 可能参与了 PCOS 卵泡发育异常的发生及发展,并和性激素的合成失调有关。目前研究已明确,AMH 主要表达在次级卵泡、窦前卵泡和直径<4mm 的小窦状卵泡中,在初级卵泡中弱表达,而在始基卵泡和直径 4~8mm 的大窦状卵泡中表达逐渐消失^[159-161]。

PCOS 不孕患者促性腺激素分泌紊乱可能会导致 AMH 的异常升高。PCOS 因神经内分泌异常、H-P-O 轴调节功能异常、高胰岛素血症、肾上腺内分泌功能异常等多种因素,导致垂体 LH 的分泌亢进、而 FSH 的分泌相对低下,进而促进高雄激素血症;FSH

偏低容易导致小卵泡在体内的聚集,过高的 LH 又可致卵子发育障碍,而高雄激素又可引起不成熟的卵泡(窦前卵泡和小窦状卵泡)数日增多,因此会产生相当数量的 AMH,形成恶性循环,促进 PCOS 的发生、发展。有研究提出^[162],LH 的异常增高可能是 PCOS 引起的排卵障碍和循环 AMH 浓度增高的最重要的影响因素。研究亦显示^[163],PCOS 合并高雄激素血症妇女比 PCOS 雄激素水平正常妇女的血清 AMH 浓度更高。

观察本研究资料,两组病例治疗后较治疗前血清 AMH 均有明显下降作用,差异有统计学意义;治疗组治疗后血清 AMH 较对照组下降幅度稍大,差异亦有统计学意义。两组病例治疗后血清雄激素水平均有下降,可能减少雄激素对 GC 的影响,使 GC 产生的 AMH 减少,最终导致 AMH 的水平下降。此外,CC 能促进卵泡发育成熟,因此可能影响卵泡的募集与选择,从而使血清 AMH 水平下降。雌激素的合成是由卵巢的卵泡膜细胞与颗粒细胞在 FSH 与 LH 共同作用下完成的,而补肾中药具有类雌激素样作用,故能降低血清雄激素水平和 LH 水平,导致血清 AMH 下降。因此,CC 与滋肾育胎丸联合应用可起到协同增效的作用,故治疗组的疗效更为明显。

本研究显示,治疗前治疗组 AMH 与 T 呈较强相关,Pearson 相关系数=0.960, $P=0.000$;AMH 与 LH 亦呈较强相关,Pearson 相关系数=0.772, $P=0.000$ 。对照组 AMH 与 T 呈较强相关,Pearson 相关系数=0.930, $P=0.000$;AMH 与 LH 呈较强相关,Pearson 相关系数=0.842, $P=0.000$ 。由此提示,PCOS 不孕患者 AMH 与 T、LH 均存在较强正相关。

治疗后治疗组 AMH 与 T 的相关性减弱,Pearson 相关系数=0.504, $P=0.046$;AMH 与 LH 不相关,Pearson 相关系数=0.398, $P=0.127$ 。对照组 AMH 与 T 仍呈较强相关,Pearson 相关系数=0.916, $P=0.000$;AMH 与 LH 亦呈较强相关,Pearson 相关系数=0.789, $P=0.000$ 。有研究指出^[164],AMH 不仅能成为卵巢储备的标志物,同时还可能成为 PCOS 中改善代谢治疗或促排卵治疗效果的预测指标。由此说明,经治疗后治疗组血清性激素水平较对照组有明显改善,提示滋肾育胎丸对降低 PCOS 不孕患者血清 T、LH 和 AMH 水平有一定程度的影响。连方等^[165]运用补肾调冲方能降低血清及卵泡液中的 AMH 水平,从而提高了 PCOS 患者卵细胞质量,并改善了 IVF-ET 治疗 PCOS 的临床结局。Wang 等^[166]指出,PCOS 不孕患者 AMH 升高与该病卵泡生成障碍而导致过量的窦前和窦状卵泡聚集有关。因此,调控血清 AMH 的水平,可为 PCOS 的不孕患者促排卵治疗提供新的思路。

3.5 滋肾育胎丸对肾虚证候和 BMI 的影响

分析本研究资料,治疗组的中医证候评分,在治疗前后对比,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组的中医证候评分在治疗前后对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 CC 对 PCOS 不孕患者的肾虚证

候无明显的改善，而滋肾育胎丸因其具有温肾阳滋肾阴，健脾益气的功效，故能明显改善患者肾虚的中医证候，如腰膝酸软、神疲乏力、面色晦暗、畏寒肢冷、夜尿增多等症状。若肾气旺盛，则天癸泌至，任通冲盛，月事以时下，故有子，因此对于排卵障碍和不孕症的治疗有一定的帮助。

有研究提出，减轻体重的 5% 就可以改善月经周期紊乱、高雄激素血症的临床症状，并对不孕症的治疗结局产生有利影响；对于超重肥胖患者，减重可能对生殖以及代谢异常均有益处；对正常体重的 PCOS 患者亦能改善病情。减轻体重，对于代谢障碍具有保护和治疗作用，可以增加胰岛素的敏感性，降低血清雄激素及胰岛素的水平，改善对卵巢刺激的反应，以恢复排卵，提高妊娠率，以及减轻该类患者 2 型糖尿病和心血管疾病发生的危险性，对患者的远期健康有重要意义。

在本研究中，发现两组病例治疗后 BMI 较治疗前均有下降，治疗前后比较，差异有统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗组 BMI 在治疗后较对照组下降幅度稍大，但差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。观察分析本研究资料，发现肾虚型 PCOS 患者中肥胖所占的比例和肥胖程度均不算太高，因此 BMI 多表现为轻度偏高。至于两组患者治疗后 BMI 较治疗前均有下降，考虑可能由于治疗后血清雄激素水平有所降低，从而改善体内胰岛素的异常分泌，减轻胰岛素抵抗的程度，导致体重下降，BMI 下降；并可提高卵巢对促性腺激素的敏感性，促进排卵。中医认为“肥人多痰”，《名室秘录》曰：“痰气盛者，必肥妇也，……难以受精”。滋肾育胎丸具有补肾，健脾化痰，实脾胃，运化水湿的作用，痰湿之邪已祛除，则体重有所下降，故治疗组治疗后 BMI 的下降幅度较对照组稍大。

滋肾育胎丸在整体上调节肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴，增厚子宫内膜，改善子宫动脉血流参数，增加整个子宫的血流灌注，从而改善子宫内膜容受性；能改善枸橼酸氯米芬的副作用，降低 LUFs 发生率和流产率，提高妊娠率、活产率；可调节生殖轴，纠正紊乱的性激素水平和血清 AMH 水平；改善 PCOS 患者的肾虚症状和体重指数。此外，揭示了 PCOS 不孕患者血清 AMH 与雄激素、LH 存在较强相关性，经 CC 与滋肾育胎丸联合治疗后其相关性减弱，甚至无相关性，提示滋肾育胎丸在一定程度上改善了 PCOS 不孕患者血清性腺激素水平，促进排卵，提高妊娠率，拓展了滋肾育胎丸的使用范围，体现中医异病同治的特色。

结 语

结论:

1. 滋肾育胎丸能调节 PCOS 不孕患者紊乱的血清性激素及 AMH 水平,有效降低血清 LH、T 和 AMH,提高 FSH,调节 LH/FSH 比值。AMH 还可能成为 PCOS 不孕促排卵治疗效果的预测指标之一。

2. 滋肾育胎丸能使薄型子宫内膜增厚,增加治疗周期 A 型子宫内膜的比例,从而改善子宫内膜形态,增加子宫血流灌注,提高子宫内膜容受性。

3. 滋肾育胎丸在改善 PCOS 不孕患者的中医肾虚证候及 BMI 方面具有优势。

4. 滋肾育胎丸联合枸橼酸氯米芬治疗 PCOS 不孕,起到协同增效的作用,改善卵子质量,促进单一排卵,降低 LUFs 发生率和流产率,显著提高妊娠率和活产率,治疗组总体疗效优于对照组。

创新点:

1. 滋肾育胎丸通过调节 PCOS 不孕患者血清 AMH 水平,从而改善卵泡发育成熟的研究较少;并揭示了 PCOS 不孕患者血清 AMH 与 T、LH 存在较强相关性,经治疗后其相关性减弱,甚至无相关性,故具有一定的特色和创新性。

2. 补肾中成药滋肾育胎丸能更好地调节肾虚型 PCOS 不孕患者女性生殖性腺轴,改善子宫内膜容受性,有利于胚胎着床及降低流产率,达到调经、种子、安胎的效果。

不足之处:

1. 由于条件的限制,本研究回顾性部分,存在资料不全的可能性,并且属于非随机研究,故研究结果可能有偏倚。

2. 本研究前瞻性部分由于治疗时间较短,收集的临床病例较少,样本数量偏少,对结果的判断方面有一定的影响。

3. 本研究前瞻性部分,在促排卵方面仅从卵泡的大小及排卵率判断其疗效,未对窦卵泡的数量、卵巢体积和卵巢血流动力学等指标进行检测;在子宫内膜容受性方面应增加子宫内膜体积、子宫内膜血流参数、子宫内膜的 VEGF(血管内皮生长因子)等指标,以期能更完善治疗方案。

4. 本研究前瞻性部分的血清性激素检查中,缺乏对血清雌激素的动态监测,若增加此项检查,对补肾中药雌激素样作用的理论能提供更有力的依据。另外,该研究仅对 PCOS 患者 AMH 和 T、LH 的相关性作出讨论,应增加论证体重指数、血清 FSH 和雌激素是否与 AMH 存在相关性。

5. 本研究对 PCOS 不孕患者生殖内分泌异常的研究较多,而对代谢失调方面的探

讨则较少。

6. 本研究前瞻性部分未能采用双盲、安慰剂对照方法进行研究；课题没有设立单独中医组进行研究。

今后的研究思路：

1. 在今后的研究中采用大样本、多中心研究，并设立中药治疗组，延长观察时间，以 6 个月经周期为佳，会获得更确切的数据。

2. 设计随机、双盲对照研究方案，为滋肾育胎丸治疗 PCOS 不孕提供循证依据。

3. 增加研究滋肾育胎丸对 PCOS 不孕患者代谢障碍的干预作用，从而为滋肾育胎丸的促排卵作用提供更充分的理论基础。

4. 设计动物实验，深入研究滋肾育胎丸对肾虚型 PCOS 患者促排卵和子宫内膜容受性的作用机制。

参考文献

- [1]冯缵冲.新编不孕不育治疗学[M].上海:复旦大学出版社,2011:94.
- [2]Adam Balen,Roy Horaburg,Stephen Franks.Defining Polycystic ovary syndrome[J].BMJ.2009,2(13):338.
- [3]李婧.排卵障碍性不孕患者促排卵周期应用滋肾育胎丸联合地屈孕酮的临床研究.硕士学位论文.南京.南京中医药大学.2014.
- [4]梁瑞宁,刘娟,卢君,等.多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗中医证候研究[J].国际中医中药杂志,2007,29(5):272~276.
- [5]余玲玲,梁瑞宁,魏俊英.多囊卵巢综合征的中医证候研究[J].河南中医,2013,33(7):1171~1172.
- [6]张玉珍,刘菊芬.罗元恺教授经验方“滋肾育胎丸”临床总结[J].新中医,1983(3):11-14.
- [7]罗颂平,谈勇.中医妇科学第2版[M].北京:人民卫生出版社,2013,252~262.
- [8]罗元恺.现代著名老中医名著重刊丛书:罗元恺论医集(第七辑)[M].北京:人民卫生出版社,2012:21~43.
- [9]许华云,付金荣.蔡小荪治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床经验[J].辽宁中医杂志,2012,39(8):1466~1468.
- [10]冯婷,管雁丞,刘秀明,等.罗颂平教授治疗多囊卵巢综合征经验撷粹[J].时珍国医国药,2014,25(1):237~239.
- [11]要全保,陈敏.彭培初教授治疗多囊卵巢综合征经验[J].河北中医,2009,31(3):329.
- [12]侯丽辉,王晓冰,吴效科.从“痰壅胞宫”病机理论论多囊卵巢综合征排卵障碍[J].中国中医基础医学杂志.2008,14(10):725~726.
- [13]雷娜,余欣慧.褚玉霞治疗多囊卵巢综合征经验[J].山东中医药大学学报,2012,31(9):52~53.
- [14]刘新玉,朱淑惠,罗颂平.中医药治疗多囊卵巢综合征所致不孕的思路与方法[J].江苏中医药,2011,43(11):4~6.
- [15]孙忻,丁彩飞,展晓日,等.中药复方对非肥胖型多囊卵巢综合征患者性激素的影响[J].中华中医药学刊,2015,33(2):404~406.
- [16]华苓.柴松岩治疗多囊卵巢综合征经验.北京中医药[J],2011,30(7):494~497.
- [17]胡再萍,杨兴良,杨蔚.多囊卵巢综合征的中医治疗[J].当代医学,2012,18(20):152.
- [18]朱惠云.温肾活血法治疗多囊卵巢综合征例疗效观察[J].辽宁中医杂志,2010,37(12):2384~2385.
- [19]程敏.补肾化痰助孕方联合地屈孕酮治疗多囊卵巢综合征63例临床观察[J].中医药导报,2014,20(4):35~37.
- [20]谢京红,韩冉,张瑶.多囊饮治疗多囊卵巢综合征临床研究[J].中医学报,2013,28(10):1531~1532.
- [21]王海英.疏肝种玉汤治疗排卵障碍性不孕症43例[J].陕西中医学院学报.2010,7(33):57.

- [22]朱宝申, 李素文. 加味桃仁四物汤治疗肝郁气滞型多囊卵巢综合征 30 例[J]. 河北中医, 2009, 12(31):1791.
- [23]骆世存, 张玉珍. 加减龙胆泻肝汤治疗多囊卵巢综合征 42 例[J]. 实用中医药杂志, 2014, 2(30):114~115.
- [24]原会娟, 谢文娟. 褚玉霞教授治疗多囊卵巢综合征经验[J]. 中医学报, 2011, 26(162):1301~1302.
- [25]冯婷, 管雁丞, 刘秀明, 等. 罗颂平教授治疗多囊卵巢综合征经验撷粹[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(1):237~239.
- [26]庞秋华, 徐瑕, 朱艳平. 李丽芸教授治疗多囊卵巢综合征不孕经验介绍[J]. 新中医, 2009, 41(4):15~17.
- [27]Rashidi BH, Tehrani ES, Hamedani NA, et al. Effects of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovarian syndrome[J]. Acupuncture in Medicine. 2013, 31(2):151~156.
- [28]李晨, 张松柏. 针刺治疗多囊卵巢综合征 30 例临床观察[J]. 北京中医药, 2011, 30(2):128~130.
- [29]郑艳华, 苏念军, 丁涛等. 针刺治疗 PCOS: 当前的实验和临床报道[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(10):1436~1439.
- [30]吴凯恩. 针药结合治疗 PCOS 的前瞻性随机对照研究. 硕士论文. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [31]苏健, 李亚敏, 田李军, 等. 补肾化痰通络法加针刺治疗肥胖型多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 天津中医药, 2013, 30(5):274~276.
- [32]Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(11):4237~4245.
- [33]King J. Polycystic ovary syndrome[J]. J Midwifery Womens Health. 2006;51(6):415~422.
- [34]Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 ;60(1):1~17.
- [35]DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al Prevalence tolerance and diabetes in women with polycystic ovary of impaired glucose syndrome[J]. Diabetes Care. 1999 ;22(1):141~46.
- [36]Balen AH, Tan SL, MacDougall J, et al. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with busserelin[J]. Human Reproduction (Oxford, England) 1993, 8: 959~964.
- [37]Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril:2004;81(1):19~25.
- [38]Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report[J]. Fertil Steril, 2009, 91(2):456~488.
- [39]多囊卵巢综合征诊断中华人民共和国卫生行业标准[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(1):74~75.

- [40]Araki T, Elias R, Rosenwaks Z, et al. Achieving a successful pregnancy in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2011, 40(4):865~94.
- [41]罗世芳. 排卵障碍性不孕症诊断与治疗[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012, 10~30.
- [42]尧良清, 邝健全, 杨冬梓, 等. 多囊卵巢与神经内分泌及卵巢局部致病因素关系的研究[J]. *现代妇产科进展*. 2005, 14(3):206~209.
- [43]Yen SSC. Polycystic ovary syndrome reproductive endocrinology, 14th ed[J]. Philadelphia, WBSaunders. 1999, 436~478.
- [44]张跃辉, 侯丽辉, 吴效科. 瘦素与多囊卵巢综合征关系的研究进展[J]. *国外医学妇产科学分册*, 2005, 32(5):298~303.
- [45]陈素珠, 吴春红. 多囊卵巢综合征患者相关指标与体重的相关性分析[J]. *中国医刊*, 2015, 50(6):82~84.
- [46]杨玉玲, 侯丽辉, 吴效科. 肥胖与女性不孕症关系的研究进展[J]. *中国妇幼健康研究*, 2008, 19(1):69~71.
- [47]宋荣, 蔡霞. 肥胖与育龄期女性生殖功能研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(2):9~10.
- [48]Maliqueo M, Piwooka V, Perez Brabo F, et al. Evaluation of acute effect of GnRH administration on leptin secretion in normal and hyperandrogenic woman[J]. *Rev Med Chil*, 2000, 128(5):466~469.
- [49]丁涛, 郑艳华, 谢军, 等. 雄激素过多在多囊卵巢综合征发生发展中的作用[J]. *国际妇产科学杂志*, 2012, 39(2):119~124.
- [50]Elnashar AM. Progesterone rise on the day of HCG administration (prematuration luteinization) in IVF: an overdue update[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2010, 27(4):149~155.
- [51]Kang JL, Wang XX, Nie ML, et al. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist and an extended-interval dosing regimen in the treatment of patients with adenomyosis and endometriosis[J]. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2010, 69(2):73~77.
- [52]Karakas SE, Kim K, Duleba AJ. Determinants of impaired fasting glucose versus glucose intolerance in polycystic ovary syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4):887~893.
- [53]刘萍, 杨双琪, 刘洋. 诱发排卵障碍的 PCOS 患者血清泌乳素水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2014, 54(39):47~48.
- [54]韩志安, 丁国林. 功能性高催乳素血症性不孕[J]. *国外医学(妇产科学分册)*, 1998, 25(1):57.
- [55]Simoni M, Tempfer CB, Destenaves B, et al. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: polycystic ovary syndrome and ovarian response[J]. *Human Reproduction Update* 2008, 14(5):459~484.
- [56]林敏. 化痰活血汤治疗肥胖型多囊卵巢综合征临床疗效观察. 硕士学位论文. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [57]乐杰, 谢幸, 狄文等. 妇产科学(第七版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:315~318.
- [58]夏添, 黄可佳. 中医治疗多囊卵巢综合征的研究概况[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(4):82~84.
- [59]宁光. 多囊卵巢综合征的发生机制及诊治进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(20):1656.

- [60]PellattL, Rice S, Mason HD. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? [J]. *Reproduction*, 2010, 139:825~833.
- [61]Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary (PCOS):revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries[J].*Hum reprod*, 2011, 26:3123~3129.
- [62]Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, et al. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008,19:340~347.
- [63]刘曼琳, 杨冬梓. 抗苗勒氏激素的检测及相关影响因素[J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 8 (31) :563~565.
- [64]Coffey S, Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2003, 17(5) :379~386.
- [65]陈畅乾, 曾碧映. 多囊卵巢综合征不孕患者排卵监测的回顾性分析[J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9 (1): 55~57.
- [66]Cloke B, Christian M. The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 358(2):166~75.
- [67]李予, 苏圣梅, 杨冬梓. 多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性的特点[J]. *生殖与避孕*, 2014, 34 (7) :571~574.
- [68]张建伟, 连芳, 王希波. 生殖医学中超声对子宫内膜容受性的评估[J]. *现代妇产科进展*, 2002, 11 (4): 289.
- [69]崔琳琳, 陈子江. 多囊卵巢综合征诊断标准与诊疗指南介绍[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2011, 30 (5) :405~408.
- [70]高静, 吴剑兰. 罗志娟教授治疗多囊卵巢综合征经验浅析[J]. *北方药学*, 2013. 10 (4): 9927~9928.
- [71]朱华, 牛爱菊. 来曲唑与克罗米芬对多囊卵巢综合征患者促排卵治疗结局的前瞻性随机对照研究[J]. *现代妇产科进展*, 2012, 21 (5) :395~297.
- [72]Sabatini ME, GUO L, Lynch MP, et al. Metformin therapy in a hyperandrogenic anovulatory mutant murine model with polycystic ovarian syndrome characteristics improves oocyte maturity during superovulation[J]. *J Ovarian Res*, 2011, 4 (1): 8.
- [73]Mohsen IA, Elkattan E, Nabil H, et al. Effect of metformin treatment on endometrial vascular indices in anovulatory obese/overweight women with polycystic ovarian syndrome using three-dimensional power Doppler ultrasonography[J]. *J Clin Ultrasound*, 2013, 41(5) :275.
- [74]杨健姝, 华飞, 唐暎, 等. 二甲双胍在多囊卵巢综合征患者妊娠期的应用[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34 (3) :176~178.
- [75]Ziaee A, Oveisi S, Abedini A, et al. Effect of metformin and pioglitazone treatment on cardiovascular risk profile in polycystic ovary syndrome[J]. *Acta Med Indones*, 2012, 44 (1): 16.
- [76]郑建淮, 曹攢孙, 陈晓燕, 等. 阿卡波糖治疗多囊卵巢综合征伴餐后高血糖的疗效观察[J]. *中华妇产科杂志*, 2002; 37 (12): 747~748.
- [77]Farquhar CM. The role of ovariar surgery in polyeystic ovary syndrome[J]. *Best Pract*

Res Clin Obstet Gynecol, 2004, 18(5):789~802.

- [78]陈静,徐望明,杨箐.腹腔镜下卵巢打孔治疗多囊卵巢综合征[J].国外医学妇幼保健分册,2004,15(1):45~48.
- [79]余晓,俎德学,叶玲荣,等.腹腔镜卵巢打孔术治疗多囊卵巢综合征[J].临床医学,2007,27(10):41~42.
- [80]于淑红.腹腔镜卵巢打孔治疗难治性多囊卵巢综合征疗效评价[J].现代中西医结合杂志,2011,20(5):590~591.
- [81]杨硕,马彩虹.腹腔镜治疗多囊卵巢综合征[J].中国微创外科杂志,2010,10(3):10.
- [82]杨勉.腹腔镜治疗多囊卵巢综合征合并不孕的临床研究[J].中国医药指南,2015,13(4):124~125.
- [83]李荣香.多囊卵巢综合征不孕患者41例腹腔镜治疗分析[J].医学信息,2009,22(4):551.
- [84]毕红,温开群,王秀华,等.未成熟卵泡抽吸术对多囊卵巢综合征不孕患者卵巢窦卵泡计数及其内分泌功能的影响[J].中国妇幼保健,2013,28:5322~5324.
- [85]曹泽毅.中华妇产科学(第三版下册)[M].人民卫生出版社,2014,2:2662~2663.
- [86]徐凤琴,张云山.多囊卵巢综合征患者临床促排卵转体外受精胚胎移植分析[J].天津医药,2008,4(36):261~263.
- [87]吴成平,谷玉,李静,赵芳.体外受精胚胎移植治疗不孕分析[J].中国优生与遗传杂志,2009,17(1):91~92.
- [88]吴绪祥,梁光宇,姚玲.中药联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症临床观察[J].湖北中医学院学报,2010,12(2):15~16.
- [89]刘艳巧.刘润侠教授治疗多囊卵巢综合征不孕的学术思想和临床经验研究.博士论文.北京:中国中医科学院,2012.
- [90]马红霞,赖毛华,刘华,等.中西医结合治疗多囊卵巢综合征不孕的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2009,29(3):47~48.
- [91]匡丽君,贺冰.克罗米芬联合中药人工周期治疗多囊卵巢综合征不孕症的疗效分析[J].中医临床研究,2012,4(20):15~16.
- [92]姜朵生,张迎春,吴献群,等.针药联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征导致不孕症:随机对照研究[J].中国针灸,2015,35(2):114~118.
- [93]李荔,莫蕙,文斌,等.针灸联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的临床研究[J].中华中医药杂志,2014,29(7):2115~2119.
- [94]梁瑞宁,刘娟,卢君,等.补肾活血法联合超声下卵泡抽吸术治疗难治性多囊卵巢综合征的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2008,28(4):314~317.
- [95]曾蕾,曾诚,陶莉莉等.中医辨证论治联合不同手术方法治疗耐克罗米芬多囊卵巢综合征的比较研究[J].中国中西医结合杂志,2012,32(11):1492~1495.
- [96]刘新雄,刘艳美,李学余,等.埋线及针刺穴位联合宫腔内人工授精治疗肥胖型PCOS不孕症的研究[J].中国优生与遗传杂志,2013,21(1):97~99.
- [97]张宁.中药干预在多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植治疗中疗效评价[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(7):56~58.
- [98]黄春林,朱晓新.中药药理与临床手册[M].人民卫生出版社,2006:535,292.

- [99] 王晓敏, 王建红, 邹志坚, 等. 菟丝子黄酮对去势雌性大鼠血脂和血管雌激素受体的影响[J]. 中成药, 2008, 2 (30): 255~256.
- [100] 施仁潮. 枸杞子[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2002. 12~22.
- [101] 朱晓南, 宗利丽, 张宸铭, 等. 菟丝子及其主要成分黄酮对肾虚排卵障碍大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (8): 169~172.
- [102] 宋殿荣, 刘亚琴, 张巍. 补肾活血方中药对妊娠大鼠子宫内膜容受性的影响, 国际妇产科学杂志, 2009, 36 (2): 163.
- [103] 沈映君. 中药药理学 (M). 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 173.
- [104] 张彬, 李彩侠, 吴亚卿. 黄酮类化合物的研究进展[J]. 食品与机械, 2005, 21 (5): 70~73.
- [105] 崔瑛, 颜正华, 侯士良, 等. 论熟地黄的益智作用与研究思路[J]. 中国中药杂志, 2002, 27 (6): 404~406.
- [106] 徐杰, 周文聪, 张媛英. 何首乌活性成分-二苯乙烯苷的研究进展[J]. 泰山医学院学报, 2008, (01).
- [107] 钦明春, 王若光. 中药阿胶的开发研究进展[J]. 中医药导报, 2007, 13 (5): 102~104.
- [108] 付润芳, 冯国清, 于爽, 等. 巴戟天醇提物对血瘀大鼠血流动力学及血小板聚集的影响[J]. 郑州大学学报 (医学版) 2007, 42 (6): 1159~1161.
- [109] 邹琦, 王如萍. 滋肾育胎丸[J]. 广东药学, 2002 (12): 56.
- [110] 张嵩卉, 张兰珍, 赵赫, 等. 滋肾育胎丸对滋养细胞凋亡的影响及其作用机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23 (14): 1486~1487.
- [111] 雷洁莹, 方如丹. 补肾活血法在多囊卵巢综合征促排卵治疗中未破裂卵泡黄素化综合征的应用[J]. 广东医学, 2013, 6 (34): 1776~1778.
- [112] 谢红亮, 张娟娟, 彭小新, 等. 针药配合治疗多囊卵巢综合征月经失调 30 例疗效观察[J]. 中医药导报. 2005, 4 (4): 36~37.
- [113] 陆翠群, 邱伟群, 胡红英. 达英-35 联合滋肾育胎丸治疗多囊卵巢综合征 23 例临床观察[J]. 中国医学创新, 2011, 8 (8): 31~32.
- [114] 朱文杰, 等. 滋肾育胎丸对体外受精-胚胎移植患者胚胎种植率的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (10): 729.
- [115] 魏金锋, 王爱平, 张淑敏, 王灵芝. 大鼠灌胃滋肾育胎丸致畸敏感期毒性试验[A]; 2006 年全国药物毒理学会议论文集[C]; 2006 年.
- [116] 方如丹, 赵春玲. 滋肾育胎丸临床验证探析[J]. 辽宁中医杂志. 2008, 35 (5): 748.
- [117] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 第二版. 人民卫生出版社, 1998: 35.
- [118] 高琦, 王松峰, 田海清, 等. 不同疗程滋肾育胎丸对体外受精-胚胎移植的疗效影响[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38 (3): 320~322.
- [119] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 第 8 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 369~372.
- [120] 孙鲲鹏. 不孕症与辅助生殖[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 57~65.
- [121] CHIEN LW, AU HK, CHEN PL, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2002, 78 (2): 245~251.
- [122] 洪士翔. 多囊卵巢综合征近 20 年的中医和中西医结合文献研究. 博士论文. 广州: 广州中医药大学, 2013.

- [123]陈妙霞.多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢异常特征与中医证候的相关研究. 硕士论文. 广州. 广州中医药大学. 2008.
- [124]梁东辉, 宗利丽. 罗颂平教授治疗多囊卵巢综合征的临床经验[J]. 环球中医药, 2014, 9 (7): 719~721.
- [125]金炫延, 马堃, 单婧. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (1): 140~143.
- [126]闫乐法, 冯学升, 姜梅芳, 等. 补肾活血中药加克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症 32 例临床观察[J]. 中医杂志, 2003, 44(1): 39~41.
- [127]郝松莉, 侯丽辉. 辨证与辨病结合治疗多囊卵巢综合征[J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(11): 673~674.
- [128]侯丽辉, 马丽君, 于凤娟, 等. 性激素监测中西药治疗多囊卵巢综合征 16 例[J]. 中医药学报, 2000, 28(1): 48~49.
- [129]陈奇. 中药药理研究方法[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1993: 2.
- [130]赵红艳, 罗颂平, 曾蕾. 加味归肾丸治疗肾虚黄体功能不足 40 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32 (7): 41~42.
- [131]赵颖, 罗颂平, 郜洁等. 补肾健脾中药对溴氰菊酯染毒大鼠妊娠结局的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (7): 1080~1083.
- [132]朱娜, 谈勇. 未破裂卵泡黄素化综合征的中西医研究[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31 (1): 96~99.
- [133]SHULMAN LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives; combined estrogen and progestin contraceptives[J]. Am J Obstet Gynecol. 2011, 205(4): 9~13.
- [134]Sereepapong W, Suwajanakom S, Triranchat S, et al. Effect of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling woman[J]. J Fertil Steril, 2007, 73(2): 278~91.
- [135]王俊杰, 雷小敏, 易慕华. 12 例多囊卵巢综合征患者治疗前后子宫内膜形态改变[J]. 重庆医学, 2010, 11 (39): 2931~2933.
- [136]Isaacs JD, Wells CS, Williams DB, et al. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone[J]. Fertil Steril, 1996, 65: 262~266.
- [137]李瑞环, 王玲, 孙艳明, 等. 滋肾调冲法对诱发排卵大鼠卵巢血管内皮生长因子表达的影响[J]. 天津中医药, 2008, 25(2): 144~146.
- [138]郑筱萸. 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: 239.
- [139]中华人民共和国中医药行业标准. 中医病症诊断疗效标准[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 251~252.
- [140]国家技术监督局. 中医临床诊疗术语证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 96.
- [141]乐桂容, 王迎春, 朱桂金. 经阴道彩色多普勒对多囊卵巢综合征治疗前后子宫卵巢动脉血流动力学的研究[J]. 同济医科大学学报, 2000, 29 (6): 584~587.
- [142]陈秋梅, 张树成, 沈明秀. 调经孕育方药对排卵障碍性不孕者同步测试的卵泡和子宫内膜生长发育血流特性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10 (2): 58~61.
- [143]张敏, 齐聪, 张勤华. 温肾活血汤联合克罗米芬改善促排卵子子宫内膜容受性疗效研究[J]. 生

殖与避孕, 2010. 30 (9) : 601~604.

[144]赵丽颖, 夏天, 宋文嘉. IVF 中子宫内膜容受性的中西医治疗进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2011. 31 (11): 1581~1584.

[145]曹蕾, 罗颂平, 欧汝强. 补肾健脾中药复方对肾虚模型大鼠子宫内膜容受性的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26 (5) :1057~1061.

[146]王慧民, 胡丽莎. 针药并治未破裂卵泡黄素化综合征[J]. 实用中西医结合临床, 2009, 9 (1): 12~14.

[147]宋福旺. 中西医结合治疗不孕症[J]. 临床医学, 2009(31) :59.

[148]彭璇, 李霞, 辜敏. 多囊卵巢综合征患者血清抗苗勒氏管激素与游离睾酮指数的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30 (34) :5960~5962.

[149]林秀峰, 吴日然, 杜静, 等. 游离睾酮指数对诊断多囊卵巢综合征高雄激素血症不孕患者的价值[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2010, 31 (3): 391~396.

[150]金炫延, 马堃, 单婧. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (1) :140~143.

[151]李翠萍, 黄霞, 牛丽丽, 等. 补肾调周法对大鼠排卵障碍干预的实验研究[J]. 山西中医, 2008, 24(5):46~50.

[152]Bates GW Jr, Propst AM. Polycystic ovarian syndrome management options [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2012, 39(4):495~506.

[153]Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary potential implications for initial and cyclic follicle recruitment[J]. Mol Hum Reprod 2004, 10:77~83.

[154]杨硕, 尤昭玲, 孙晓峰, 等. 抗苗勒氏管激素与多囊卵巢综合征卵泡发育相关性的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35 (9) :65~69.

[155]江欢, 朱伟杰. 抗苗勒氏管激素在多囊卵巢综合征患者卵巢功能调节中的作用[J]. 生殖与避孕, 2011, 31 (11): 757~760.

[156]Piouka A, Farmakiotis D, Kastsikis I, et al. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity:relationship with increased luteinizing hormone levels[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 296 (2): E238~43.

[157]肖琳, 李启富, 唐良蓓. PCOS 患者血清抗苗勒管激素 (AMH) 水平与胰岛素抵抗及雄激素的关系[J]. 生殖与避孕, 2011, 31 (7): 488~490.

[158]罗晓燕, 王蕊. 抗苗勒氏管激素与多囊卵巢综合征[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2010, 29 (2) :105~109.

[159]Weenen C, Laven JS, von Bergh AR, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary:potential implications for initial and cyclic follicle recruitment[J]. Mol Hum Reprod, 2004, 10(2):77~83.

[160]Stubbs SA, Hardy K, Da silva-ButtkhsP, et al. Anti-Müllerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(10):5536~43.

[161]Pellatt L, Hanna L, BrincatM, et al. Granulosa cell production of Anti-Müllerian Hormone is increased in polycystic ovaries[J]. J Clin Endocrinol metab, 2007, 92(1):240~

5.

[162]Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, et al. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296:238~243.

[163]La Marca A, Broekmans FJ, Volpea A, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(9):2264~75.

[164]徐燕颖. 抗苗勒氏管激素在多囊卵巢综合征中的表达及相关机制研究. 博士论文. 天津: 天津医科大学, 2013.

[165]连方, 赵帅. 补肾调冲法对多囊卵巢综合征患者抗苗勒氏管激素及卵细胞质量的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(1):9~12.

[166]Wang JG, Nakhuda GS, Guarnaccia MM, et al. Müllerian inhibiting substance and disrupted folliculogenesis in polycystic ovary syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196:77. e1~5.

附 录

附 录 1: 英文缩略语

缩略语	英文全称	中文全称
PCOS	Polycystic ovary syndrome	多囊卵巢综合征
FSH	Follicle stimulating hormone	卵泡刺激素
LH	Luteinizing hormone	黄体生成素
CC	Clomiphene citrate	枸缘酸氯米芬
LUFSS	Luteinized unruptured follicle syndrome	未破裂卵泡黄素化综合征
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巢过度刺激综合征
HCG	Human chorionic gonadotropin	人绒毛膜促性腺激素
LE	Letrozole	来曲唑
BMI	Body mass index	体重指数
AMH	Anti-Mullerian hormone	抗苗勒氏管激素
GnRH	Gonadotropinreleasing hormone	促性腺激素释放激素
PCO	Polycystic ovarian	多囊卵巢
AES	Androgen Excess society	雄激素过多协会
H-P-O	Hypothalamic-pituitary-ovary	下丘脑-垂体-卵巢轴
IR	Insulin resistance	胰岛素抵抗
INS	Insulin	胰岛素
SHBG	Sex-hormone binding protein	性激素结合球蛋白
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	促肾上腺皮质激素
E ₂	Estradiol	雌二醇
A ₂	Androstenedione	雄烯二酮
T	Testosterone	睾酮
FT	Free testosterone	游离睾酮
HPRL	Hyperprolactinemia	高催乳素血症
H-P-A	Hypothalamic-pituitary-adrenal	下丘脑-垂体-肾上腺轴
LIFR	Leukemia inhibitory factor receptor	白血病抑制因子受体
LIF	Leukemia inhibitory factor	白血病抑制因子
ER	Estrogen receptor	雌激素受体
Gn	Gonadotropines	促性腺激素
TAM	Tamoxifen	他莫昔芬

P	Progesterone	孕酮
HMG	Human menopausal gonadotropin	人绝经期促性腺激素
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone	促黄体激素释放激素
MET	Metformin	二甲双胍
GDM	Gestational diabetes mellitus	妊娠糖尿病
OCP	Oral contraception	口服避孕药
DHT	Dihydrotestosterone	双氢睾酮
IGF-1	Insulin-like growth factors	胰岛素生长因子-1
LOD	Laparoscopic ovarian drilling	腹腔镜下卵巢打孔术
IMFA	Immature follicle aspiration	未成熟卵泡抽吸术
IVF-ET	In vitro fertilization-embryo transfer	体外受精-胚胎移植术
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	卵泡浆内单精子注射
WHR	Waist hip ratio	腰臀比
PRL	Prolactin	泌乳素
BBT	Basal body temperature	基础体温
PI	Pulsatility index	搏动指数
RI	Resistance index	阻力指数
PR	Progesterone receptor	孕激素受体
WHO	World health organization	世界卫生组织
IGFBP-1	Insulin-like growth factor binding protein 1	胰岛素样生长因子-1 结合蛋白
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
FAI	Free androgen index	游离睾酮指数

附录 2: 伦理审查申请表

南方医科大学附属何贤纪念医院药物临床试验伦理审查申请表

研究方案名称	滋肾育胎丸对肾虚型 PCOS 不孕患者促排卵的干预作用		
审查项目类别	<input type="checkbox"/> 药物临床试验 <input checked="" type="checkbox"/> 拟开展科研	<input type="checkbox"/> 已立项科研 <input type="checkbox"/> 其他	
研究药物	滋肾育胎丸		
审查文件	1. 伦理审查申请表; 2. 研究者手册; 3. 主要研究者履历; 4. 研究方案; 5. 知情同意书; 6. 病例报告表; 7. 临床试验批件或科研立项文件。		
申办者	郑泳霞		
临床研究单位	南方医科大学附属何贤纪念医院	专科/科室	中医妇科
项目负责人(签名)		职称	主任医师
项目联系人			
联系方式			
申请日期	年 月 日		

备注:

附录 3: 知情同意书

知情同意书

尊敬的_____患者:

您好!我们诚邀您参加“滋肾育胎丸对肾虚型 PCOS 不孕患者促排卵的干预研究”课题的临床观察,感谢您对本项目工作的支持和配合。

本项目的目的是观察滋肾育胎丸对肾虚型 PCOS 不孕患者促排卵干预的临床疗效,该研究是对符合肾虚型 PCOS 不孕患者随机分为对照组(枸橼酸氯米芬)和治疗组(枸橼酸氯米芬联合滋肾育胎丸)两组进行药物干预,疗程为三个月经周期,并进行相关指标检测,填写患者临床观察表。按照该项目的治疗方案,要求您能如实提供相关内容,填写调查资料的自评表,自测基础体温,并配合医生定期抽血检测一系列指标,超声监测卵泡、子宫内膜厚度、形态及子宫血流动力学指数等。该项目所采用的枸橼酸氯米芬为治疗该病的一线用药,安全有效。滋肾育胎丸为治疗先兆流产、复发性流产的常规用药,具有较高的安全性。根据您的病史资料和辅助检查结果,您符合我们上述研究条件。

本实验研究与常规治疗同步,不会影响您的正常治疗程序,亦不存在拿您试验之意。若您在治疗期间发生任何不适,我们会根据情况作出具体的对症处理。您无需为我们的研究项目承担任何风险,相反您将得到主管医生的密切观察。

您的参与是完全自愿的,在治疗过程中可以无理由随时退出,而且绝不会影响医务人员对您的后续治疗。您的个人资料以及治疗过程的观察记录均将得到严格保密及严格可信的处理,仅供本研究使用。治疗期间您亦可以随时向主管医生了解自己的病情和相关资料。若需采用相关数据资料进行发表论文,您的身份姓名等个人资料将不会被提到。但您的主管医生、伦理委员会和临床研究单位管理人员在需要时有查阅这些医疗记录的权利。

签署知情同意书表示您对上述情况了解并自愿参加本研究的观察和治疗。

同意声明

我已详细阅读该知情同意书,并有充足时间考虑、知情并理解上述须知,主管医生亦已经完整解答了所有研究内容及利益、风险问题,我同意参加该项研究,并愿意按照研究方案的要求配合医生完成该项课题研究。

患者签名:

或患者家属签名:

年 月 日

年 月 日

我确认已向患者详细解说了本研究的详细情况,包括所有的利益和风险。

研究者签名:

研究者联系电话:

附录 4: 回顾性研究病例资料

回顾性研究病例资料

治疗方案: 西药组/中西药组

病案号: 初诊时间:

患者姓名: 出生年月:

联系电话: 住址:

月经史: 初潮 岁 月经周期:

末次月经: 经量: 经色:

痛经: 经质:

生育史: 妊娠次数 次 生产 胎 (顺产/剖宫产)

流产次数 次 (人流术/药流术/自然流产)

不孕类型: 原发性/继发性 不孕年限:

妊娠结局: 未妊娠/已妊娠/双 (多) 胎妊娠/异位妊娠/流产/活产

超声检查

治疗周期	一周期	二周期	三周期	四周期	五周期	六周期
HCG 注射日平均 子宫内膜厚度						
HCG 注射日 子宫内膜类型						
优卵泡数 (左)						
优卵泡数 (右)						
排卵						
LUFs						
OHSS						

附录 5: 临床观察表 (前瞻性资料)

临床观察表 (前瞻性资料)

组别: 西药组/中西药组

病案号: 初诊时间:
 患者姓名: 出生年月:
 联系电话: 住址:
 月经史: 初潮 岁 月经周期:
 末次月经: 经量: 经色:
 痛经: 经质:
 生育史: 妊娠次数 次 生产 胎 (顺产/剖宫产)
 流产次数 次 (人流术/药流术/自然流产)
 不孕年限: 不孕类型: 原发性/继发性 身高 cm
 体重(治疗前) kg 体重(治疗后) kg
 BMI(治疗前) kg/m² BMI(治疗后) kg/m²

基础体温测定:

项目	治疗前	第一周期	第二周期	第三周期
单相				
双相 (典型)				
双相 (非典型)				

基础性激素测定:

时间 (日期)	T (ng/dl)	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	AMH(ng/ml)
治疗前				
治疗后				

妊娠结局: 未妊娠/已妊娠/双 (多) 胎妊娠/异位妊娠/流产

附录 6：中医症候评分表

中医症候评分表

症状	评分				治疗前评分	治疗后评分
	0 分	1 分	2 分	3 分		
月经期	25~35 天	21 天以下或 40~60 天	60~90 天	3 个月或以上, 甚至闭经		
月经量	经量中等	2/3 经量	1/2 经量	1/3 经量		
经质、色	稀稠适中, 色黯红	质浓稠, 色淡黯或紫黯	少量血块, 色淡黯或紫黯	大量血块, 色黯或紫黑		
痛经	无	轻度, 持续时间短, 能忍受	中度, 持续时间长, 能忍受	重度, 痛剧, 难以忍受		
腰膝酸软	无	偶有发生	经常发生可以忍受	腰酸如折不能忍受		
神疲乏力	无	偶有发生	经常发生	持续性发作		
头晕耳鸣或耳聋	无	偶有发生	经常发作可以忍受	持续性发作不能缓解		
性欲减退	无	性欲减低	偶有性要求	性欲淡漠		
面色晦暗	面色如常	黯淡	晦暗明显	晦暗严重		
畏寒肢冷	无	偶有发作	经常发作	持续性发作		
夜尿增多	无或 1 次	2 次	3 次	4 次或以上		
带下清稀	带下如常	偶有发生	经常发生	持续性发生, 量多, 清稀如水		
便溏	大便如常	偶有发生	经常发生	持续性发生		
舌质淡/胖	无	有				
脉沉细弱	无	有				

附录 7: 南方医科大学附属何贤纪念医院卵泡发育监测表

南方医科大学附属何贤纪念医院卵泡发育监测表

病历号

姓名: 出生年月: 末次月经: 月经周期: BMI:
 促排卵方案: 第 周期 子宫 位
 基础性激素: PRL: LH: FSH: E₂: T: AMH:

日期										
周期日										
右卵巢 (mm)										
ROF										
左卵巢 (mm)										
LOF										
内膜厚度 (mm)										
子宫内膜 形态										
检查者										
备注:										

附录 8：超声检测表（前瞻性资料）

超声检测表（前瞻性资料）

姓名：

年龄：

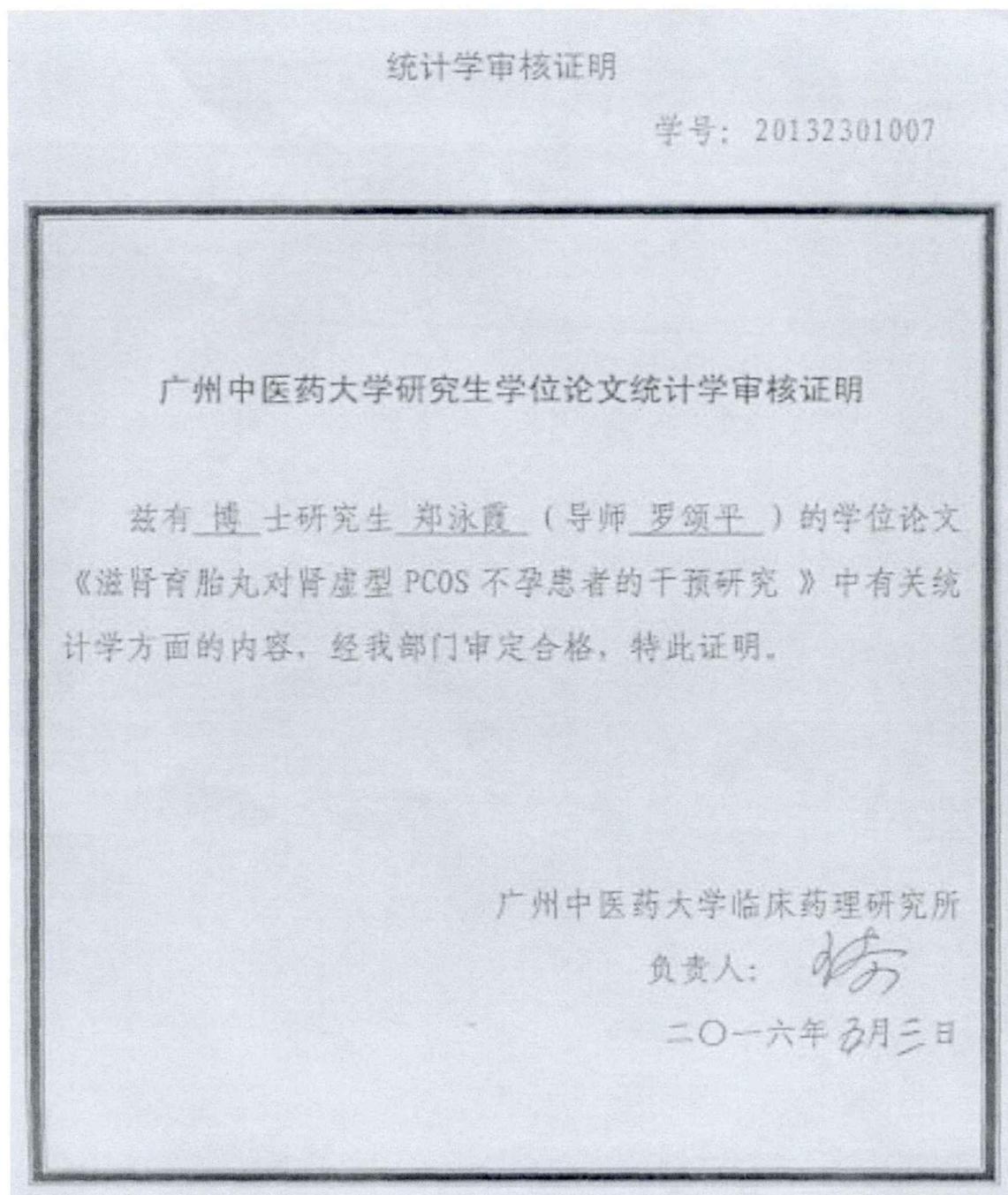
病案号：

治疗方案：西药组/中西药组

子宫 位

治疗周期		治疗前	第一疗程	第二疗程	第三疗程
末次月经					
周期日					
成熟卵泡个数 右卵泡大小 (mm)					
成熟卵泡个数 左卵泡大小 (mm)					
子宫内膜厚度 (mm) 形态					
子宫动 脉血流	搏动指数 (PI)				
	阻力指数 (RI)				
LUS 个数					
OHSS					

附录 9: 统计学证明



在校期间发表论文情况

发表论文:

- [1]郑泳霞, 赵颖, 罗颂平. 滋肾育胎丸治疗肾虚型月经过少的疗效观察[J]. 中药材, 2015, 38 (1) :203~205.
- [2]郑泳霞, 罗颂平. 罗颂平教授治疗盆腔炎性疾病后遗症经验[J]. 新中医, 2015, 47 (1): 17~18.
- [3]郑泳霞, 罗颂平. 罗颂平教授治疗复发性流产经验举隅[J]. 中医临床研究, 2015, 7 (17) :38~40.
- [4]郑泳霞, 罗颂平. 罗颂平教授治疗月经过少经验介绍[J]. 新中医, 2016, 48 (1): 165~167.
- [5]郑泳霞, 柴洪佳, 邹志洁. 产前应用柴茵合剂对母儿 ABO 血型不合干预疗效观察[J]. 新中医, 2016, 48 (3) :130~132.

主持研究课题:

- [1]广东省中医药管理局科研立项课题“柴茵合剂治疗母儿 ABO 血型不合的临床研究” (项目编号: 20131245) 2013. 10~2015. 10. 排名第一。

致 谢

我是一个很幸运的人，罗颂平教授曾是我在读本科时候中医妇科学的教学老师，当时已被恩师严谨的治学态度和渊博的学识所折服，并对中医妇科学产生浓厚的兴趣，直接影响我毕业以后选择中医妇科为终身职业。因此可以说罗教授是我在中医妇科学医学路上的启蒙老师和引路人。

2011 年底我成为第二届广州市优秀中医临床人才的培养对象，因缘巧合，非常幸运的是罗教授竟然是我的指导老师，因此我正式成为罗教授的弟子，开始 3 年的跟师生涯。在跟师学习的过程中，我认真整理跟师笔记，总结老师宝贵的临床经验，撰写跟师心得；在恩师的指导下结合临床诵读经典，书写多篇读书笔记，兢兢业业，不敢有松懈之意。并在恩师的鼓励下，我通过统考，成为恩师的博士研究生；经过恩师点拨，令我的中医悟性得到较大的提升，应用于临床亦取得可喜的疗效。

三年师承学习和工作已结束，三年紧张的博士学习亦即将结束，时间虽然短暂，然而，在此期间的收获却使我受益终生，成为我一生之中宝贵的精神财富。

在此，首先衷心感谢我的导师罗颂平教授，在我跟师学习期间，倾注了智慧和心血，毫无保留的传授了她的学术思想和宝贵的科研及临床经验，培养了我的科研思维，提高了我的专业理论和临床技能水平，让我受益匪浅。本课题从选题设计到论文定稿均是在恩师的悉心指导下得以顺利完成的，期间她提出许多精辟的见解，令我茅塞顿开，如雷贯耳。感谢恩师对我的学习、工作和生活的关心和鼓励！恩师高尚的人格魅力、严谨的治学态度、渊博的学识、丰富的临床和科研经验、高明精湛的医术、豁达恬淡的生活态度，以及与时俱进、宽厚待人、处事公正的品格都深深地影响着我。五年的跟师学习是我人生中不可多得的宝贵精神财富，导师是我一生学习的楷模！

感谢我的硕士生导师李莉教授！她是我的良师益友，感谢她一直以来对我的关怀、爱护和鼓励，在临床和科研上的循循教导。她的仁心仁术、踏实的工作作风、积极乐观的生活态度、对学生的关爱和宽容令我终生感动和难忘。我的成长和进步少不了她的默默帮助和鼓励！能得到这两位恩师的教导，是我莫大的荣幸！

感谢广州医科大学第一附属医院马红霞教授对我课题的设计和和实施提出宝贵意见，并给予无私帮助！

感谢广东省计划生育研究所欧汝强教授对我的课题以及论文提出许多很有价值的建议，并给予我许多的鼓励，使我的课题研究得以顺利完成！

感谢广州中医药大学第一附属医院的黄可儿教授、曾诚教授、宗利丽教授、赵颖教授、朱玲教授、廖慧慧教授和郜洁博士等的指导和帮忙。

感谢同门刘昱磊主任、陈启亮主任、倪张俊博士、郝晓丽博士、陈静静博士、谢津津博士、高飞霞博士、张宸铭博士、杨利林博士、李亚迪博士、李佩琼硕士、蔡逸

苗硕士等的帮助！

感谢南方医科大学附属何贤纪念医院领导对我的学习和工作给予极大的支持。感谢我们科室的全体同事为我分担了部分临床工作，并收集课题所需的病例，为我的学习和研究工作提供了宝贵的时间和无私的帮助。感谢生殖科陈碧晖主任、妇科张倩君主任、超声科梁倩虹主任以及检验科麦伟图主治医师等对本课题提供的帮助，使本研究工作得以顺利完成！

感谢吴悦博士、同学曾强博士、姚寒梅博士、师妹李雪梅硕士、郑艳华硕士、以及朱蕊硕士等对我的帮助。

感谢广州中医药大学第一临床医学院刘文红老师、黄纯美老师的帮助！

感谢我的家人，他们是我的坚强后盾，正是他们的无私奉献、关心、理解、鼓励和支持，使我得以顺利完成博士研究生课程和课题研究工作！

感谢各位在百忙之中抽出时间评阅本论文的专家教授！

感谢愿意配合我完成课题研究工作的患者，感谢你们的信任、参与和支持，使本研究工作得以顺利完成！

感谢所有关心、鼓励和帮助过我的人！