

补肾培元毓麟汤治疗子宫内膜损伤继发不孕症患者 48 例临床观察

李洁^{*}, 戴煜婷, 蔡诗莹, 倪坤彦

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 200032)

摘要 目的 观察自拟补肾培元毓麟汤治疗子宫内膜损伤继发性不孕症患者的临床疗效。方法 将 97 例子宫内膜损伤的继发性不孕症患者按其自身意愿分为中药组 51 例和对照组 46 例, 中药组于月经第 5 天开始给予自拟补肾培元毓麟汤, 经期停药; 对照组于月经第 5 天开始口服戊酸雌二醇片, 排卵后加服地屈孕酮片, 两组均治疗 6 个月经周期。治疗后分别比较两组患者的 6 个月内妊娠率和妊娠者 20 周时的通过率及妊娠结局, 对于未妊娠患者比较其子宫内膜厚度、月经量的改变及临床总有效率。结果 中药组患者 6 个月内妊娠率为 54.17%, 明显高于对照组的 30.77%, 且保胎至孕 20 周通过率为 92.31% 明显高于对照组的 58.33% ($P < 0.05$)。两组患者治疗后均较治疗前的月经量增多、子宫内膜增厚, 且中药组月经量改善程度优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。中药组的总有效率为 93.75%, 优于对照组的 74.31% ($P < 0.05$)。结论 补肾培元毓麟汤对于提高子宫内膜损伤的继发性不孕症患者的妊娠率有较好的疗效, 并且可改善此类患者的月经量及子宫内膜厚度。

关键词 继发性不孕症; 子宫内膜损伤; 补肾活血; 益气生肌; 妊娠率

宫腔手术可损伤子宫内膜基底层, 导致上皮、间质细胞再生障碍, 新生血管形成不良, 内膜修复不全^[1], 造成子宫内膜容受性不良, 影响受精卵在子宫内膜的种植, 引起复发性流产、不孕等疾病的发生。子宫内膜损伤性不孕症患者可主要表现为月经量少甚至闭经, 因其月经量过少又使患者不能受孕或受精卵因子宫内膜病变而不能着床及正常生长发育, 从而进一步导致不孕症的发生^[2]。现代医学对于其治疗除了常见的补充雌激素以外还有应用粒细胞集落刺激因子治疗薄型子宫内膜^[3]及骨髓干细胞宫腔注射等^[4], 但尚处于研究阶段, 未广泛应用。中医药在治疗月经病及不孕症方面有丰富的经验, 课题组结合手术后子宫内膜损伤患者肾虚血瘀、气血亏虚的临床特征辨病论治, 自拟补肾培元毓麟汤, 取其补肾活血、益气生肌之效, 并采用非随机同期对照研究以观察其临床疗效, 现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 不孕症诊断 参照第 7 版《妇产科学》^[5]: 育龄夫妇有正常性生活, 男方生殖功能正常, 未避孕 1 年未受孕, 或曾有过妊娠而后未避孕连续 1 年未孕。

1.1.2 子宫内膜损伤诊断 1) 2 年内有宫腔手术操作史; 2) 术后出现月经量少^[6-7]: 连续 3 个月或以上月经量少, 或经期缩短至不足 2 天; 3) 子宫内膜过薄^[8]: 排卵后 6~10 天, B 超提示子宫内膜厚度 ≤ 7 mm。

1.2 纳入标准

1) 符合上述子宫内膜损伤和不孕症诊断; 2) 20~40 岁育龄期且有生育要求的妇女; 3) 月经周期规则, 有排卵; 4) 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 因内分泌失调导致的月经量少; 2) 输卵管因素导致的不孕; 3) 经碘油造影或宫腔镜检查已确诊宫颈或宫腔粘连者。

1.4 脱落标准

1) 试验过程中应本人或配偶要求退出者; 2)

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研项目 (201440028)

* 通讯作者: dlijj@163.com

试验过程中失访者; 3) 试验过程中出现严重不良反应或出现严重的合并疾病者。

1.5 剔除标准

1) 违反研究方案, 纳入后未曾用药或治疗过程中擅自服用其他治疗该病药物者; 2) 连续服药 4 个月经周期后, 月经量无变化或增加小于 10% 者, 行宫腔镜检查, 确认存在宫腔粘连者。

1.6 一般资料

采用非随机同期对照研究, 共收集 2015 年 1 月至 2016 年 5 月上海中医药大学附属龙华医院门诊就诊的宫腔手术操作后子宫内膜损伤的患者 97 例。按患者自身意愿分为对照组及中药组。中药组 51 例, 年龄 26 ~ 39 岁, 平均年龄 (32.92 ± 4.07) 岁, 病程 12 ~ 38 个月, 平均病程 (18.80 ± 6.84) 个月; 月经量 12.55 ~ 19.94 ml, 子宫内膜厚度 4.0 ~ 6.8 mm。对照组 46 例, 年龄 27 ~ 38 岁, 平均年龄 (31.49 ± 3.51) 岁, 病程 12 ~ 36 个月, 平均病程 (19.04 ± 7.30) 个月; 月经量 13.36 ~ 19.93 ml, 子宫内膜厚度 3.7 ~ 6.8 mm。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

中药组: 给予自拟补肾培元毓麟汤。主要药物组成为: 黄芪 30 g, 熟地黄 15 g, 当归 12 g, 白芍 12 g, 川芎 6 g, 茯苓 15 g, 白术 12 g, 陈皮 12 g, 枸杞子 15 g, 淫羊藿 15 g。月经第 5 天开始服药, 每日 1 剂, 经期停药。用龙华医院药剂科代煎机器煎煮两次, 共计 600 ml, 真空包装分装 2 袋, 早晚饭后半小时服用。

对照组: 采用雌孕激素联合序贯治疗, 口服戊酸雌二醇片 (拜耳医药保健有限公司广州分公司, 331A), 每次 1 mg, 每日 2 次, 月经第 5 天开始服用; 排卵后加服地屈孕酮片 (Abbott Biologicals B. V., 353286), 每次 10 mg, 每日 2 次, 服用 10 天。

两组患者均治疗 6 个月。在治疗过程中不避孕, 接受指导受孕。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 妊娠率及 20 周通过率 观察两组患者 6 个月内妊娠率。治疗中若妊娠则提前结束试验, 随访至 20 周, 20 周后电话随访妊娠结局。由于时间限制, 在本文数据统计之前有部分患者无法随访至分娩, 故暂以 20 周 B 超示胎儿存活视为显效, 若 20 周以内流产视为无效。

2.2.2 足月分娩情况 在本文修改期间, 最后 1

例入组并妊娠的患者于 2017 年 4 月 28 日足月分娩, 胎儿存活。由于例数较少不再进行统计分析, 仅将结果进行描述性说明。

2.2.3 月经量 以卫生棉的浸润面积/防漏圈作为估计月经量多少标准^[8], 由患者将每次月经期所使用的卫生棉拍照记录, 有研究人员收集记录并根据卫生棉的片数和每片浸润的面积计算 6 个月月经总量。

2.2.4 子宫内膜厚度 以 B 超于排卵后 5 ~ 7 天测量两组患者治疗前后子宫内膜厚度。

2.2.5 安全性指标 治疗前、治疗第 3 个月及治疗结束各进行一次安全性指标检查, 检查项目为: 血常规、门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、肌酐。对于治疗过程中妊娠患者, 则在发现妊娠时检查一次肝肾功能。如出现化验结果高于正常值上限的 1.5 倍则停药观察, 退出试验。

2.3 疗效判定标准

显效: 妊娠并保胎成功至 20 周且月经量增加 > 50%; 有效: 30% ≤ 月经量较前增多 ≤ 50%; 无效: 月经量增加 < 30% 或月经量更少或自然流产。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计分析软件。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 数据服从正态分布、方差齐性时, 采用 t 检验; 方差不齐, 对资料进行变换或采用非参数统计方法。对于四格表资料, 采用卡方检验。重复测量资料若满足球形对称假设, 则采用方差分析, 若不满足球形检验则使用校正法检验。所有统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

中药组共入组 51 例, 其中 2 例因治疗 4 个月经周期后月经量增加量 < 10% 且行宫腔镜检查证实存在宫腔粘连, 剔除试验, 1 例因服药量少于 80% 剔除, 共 48 例完成试验。

对照组共入组 46 例, 其中 1 例因行宫腔镜检查证实存在宫腔粘连退出试验, 4 例由于疗效不佳, 主动要求退出试验, 2 例失访, 共 39 例完成试验。

3.1 两组患者妊娠率及 20 周通过率比较

经过 6 个月经周期后, 中药组妊娠 26 例, 妊娠率 54.17%, 对照组妊娠 12 例, 妊娠率 30.77%, 两组妊娠率比较中药组高于对照组 ($\chi^2 = 4.788$, $P = 0.029$)。

保胎至 20 周, 中药组妊娠 26 例中自然流产 2

例, 对照组妊娠 12 例中自然流产 7 例。中药组保胎至 20 周通过率 92.31%, 对照组 20 周通过率 58.33%, 中药组高于对照组 ($\chi^2 = 6.449$, $P = 0.022$)。

3.2 两组患者足月分娩情况

在试验过程最后 1 例妊娠患者已足月分娩, 随访妊娠结局。中药组 1 例因前置胎盘于 32 周剖宫产, 胎儿存活; 1 例 34 周早产, 胎儿存活。对照组 1 例 24 周胎膜早破, 晚期流产。余均足月活产。

3.3 两组患者治疗前后月经量比较

表 1 示, 经过 6 个月经周期的治疗后仍未妊娠的患者, 比较其月经量的变化情况。采用重复测量方差分析, 经球检验满足球形对称 ($P = 0.88$), 进而分析时间与组间具有交互作用 ($F = 15.752$, $P < 0.001$), 说明随着治疗时间的变化, 疗效差异有统计学意义; 组间比较中药组优于对照组, 组间疗效差异有统计学意义 ($F = 3849.567$, $P < 0.001$)。在具体的时间点上, 治疗 2 个月经周期和治疗 6 个月经周期时, 两组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。而在治疗 2 个月经周期时, 对照组月经量多于中药组, 在治疗 6 个月经周期时结果则相反, 可以看出对照组增加月经量的短期疗效优于中药组, 但在远期疗效上中药组疗效优于对照组。

3.4 两组患者治疗前后子宫内膜厚度比较

表 2 示, 两组治疗前后子宫内膜厚度组内比较差异具有统计学意义 ($P < 0.001$); 治疗后两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.5 两组患者总有效率比较

表 3 示, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($Z = 2.67$, $P = 0.008$)。

3.6 安全性

完成试验患者未出现严重肝肾损伤, 中药组和对照组分别有 4 例和 5 例出现尿白细胞或红细胞轻微异常, 考虑可能为样本污染, 继续治疗, 两日后复查均正常。

4 讨论

月经量减少和子宫内膜变薄是内膜损伤后的常见临床表现。子宫内膜生长环境适宜与否是胚胎着

表 2 两组子宫内膜损伤继发性不孕症患者治疗前后未妊娠者子宫内膜厚度比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
中药组	22	5.97 $\pm$ 0.69	7.84 $\pm$ 0.72*
对照组	27	6.16 $\pm$ 0.59	7.59 $\pm$ 0.67*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.001$

表 3 两组子宫内膜损伤继发性不孕症患者总有效率比较 [例数 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
中药组	48	39 (81.25)	6 (12.5)	3 (6.25)	45 (93.75)
对照组	39	22 (56.41)	7 (17.9)	10 (25.69)	29 (74.31)

床成败的关键^[1]。适宜的子宫内膜厚度是子宫内膜容受性的重要评价指标之一, 子宫内膜损伤可导致胚胎种植率明显降低^[10-11]。在胚胎种植和生长过程中, 血管的发生是一个关键的步骤。子宫内膜损伤者, 血管生成受损, 其内膜血供较差, 内膜容受性下降, 早期绒毛形成不良^[12]。受精后, 胎盘绒毛的血管形成及其血管网络的构建是胎儿与母体进行物质交换的保证^[13-14]。因此, 当子宫内膜损伤时, 胎盘血管网络构建不良, 使胎儿与母体物质交换不充分, 导致胚胎发育不良, 从而发生流产。雌激素促进子宫内膜的生长, 有助于子宫内膜创面的修复。

本研究对照组采取的雌孕激素序贯治疗, 是目前研究中多采用的治疗方案。但对于雌激素的使用剂量尚未得到统一意见。有动物实验表明, 高雌激素环境可加速子宫内膜纤维化过程, 生理剂量的雌激素更有利于子宫内膜损伤后的修复^[15]。再者, 对于雌激素改善月经量和子宫内膜厚度的治疗效果虽然总体较为满意, 但对于其提高妊娠率和活产率的研究结果差异较大^[16]。

课题组在前期对于自拟补肾培元毓麟汤治疗子宫内膜损伤性月经量少的研究中发现, 其不但对于患者月经量的增加有较好的疗效, 同时对于有生育要求的患者能够提高其妊娠率, 降低其自然流产

表 1 两组子宫内膜损伤继发性不孕症患者治疗 6 个月经周期后未妊娠者月经量比较 (例, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 个月经周期	治疗 4 个月经周期	治疗 6 个月经周期
中药组	22	17.09 $\pm$ 1.82	21.83 $\pm$ 3.47	25.58 $\pm$ 3.98	30.33 $\pm$ 3.22
对照组	27	17.94 $\pm$ 1.35	24.87 $\pm$ 4.14	26.25 $\pm$ 3.39	26.75 $\pm$ 3.25
<i>F</i>		3.279	5.970	0.177	11.292
<i>P</i>		0.077	0.019	0.676	0.002

率^[7]。故而此次试验入组的患者均为子宫内膜损伤合并继发性不孕,以观察其对于继发性不孕合并子宫内膜损伤患者妊娠率和自然流产率的疗效。本研究结果显示,中药组在妊娠率和 20 周通过率方面均高于采用雌孕激素序贯治疗的对照组。说明用自拟补肾培元毓麟汤治疗合并子宫内膜损伤的继发性不孕时,不但能够促进子宫内膜损伤的修复,改善子宫内膜容受性,还可能提高妊娠率。同时补肾活血中药在治疗不孕症和复发性流产中也具有多系统、多环节、多靶点、整体调控的特点,所以不仅能够提高妊娠率,对于其妊娠结局亦会产生有利影响。

本次临床研究采取的是辨病论治,由于子宫内膜的损伤往往与宫腔手术操作有关,病因较为明确。张淑敏等^[8]认为,人工流产导致的闭经系金刃所伤,属不内外因范畴,金刃伤及胞宫及胞脉,使胞宫受损,瘀血阻滞,故出现月经量少。宫腔手术会不可避免地损伤胞宫、胞脉,肾主生殖,与胞宫相系从而损伤肾气,耗伤肾精。当其操作不当损伤子宫内膜基层,属有形之血骤伤,气血亏虚及瘀血凝滞,气血亏虚、冲任受损,瘀血停滞胞宫,致新血不生,故而我们认为,肾虚血瘀、气血亏虚是子宫内膜损伤的继发性不孕症患者共有的证型。在运用补肾活血的基础上加用益气生肌药物,以促进子宫内膜损伤的修复,改善子宫内膜容受性,提高妊娠率及活产率,疗效较为显著。

在 6 个月经周期的治疗结束后,对于愿意继续进行治疗的患者进行随访,我们发现中药组的半数妊娠时间为 5 个月,而对照组为 8 个月,由于对照组患者要求退出试验转为中药治疗人数较多,故未进行统计。在下一步的研究中希望可以与西医医院合作,进行真实世界研究,延长临床研究观察时间。对于不同治疗方法的疗效进行多维度的分析。如治疗至妊娠所需时间,总治疗费用等。同时我们也发现,部分成功妊娠患者在妊娠中晚期出现前置胎盘、早产等情况,由于样本量较小,无法进行相关性分析,希望能够增加样本量及观察时间,获得更多有价值的临床资料。

参考文献

- [1] YU D, WONG YM, CHEONG Y, et al. Asherman syndrome one century later [J]. Fertil Steril, 2008, 89(4): 759-779.
- [2] DEANS R, ABBOTT J. Review of intrauterine adhesions [J]. Minim Invasive Gynecol, 2010, 17(5): 555-569.
- [3] GLEICHER N, KIM A, MIEHAELI T, et al. A pilot co-

hort study of granulocyte colony stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies [J]. Hum Reprod, 2013, 28(1): 172-177.

- [4] IKOMA T, KYO S, MAIDA Y, et al. Bone marrow-derived cells from male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients [J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 201(6): 608.
- [5] 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 54.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239-243.
- [7] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 16.
- [8] ARTHUR C. FLEISCHER. 妇产科超声诊断学 [M]. 房世保, 刘吉华, 王志斌, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 57.
- [9] NOYES N, HAMPTON BS, BERKELEY A, et al. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis [J]. Fertil Steril, 2001, 76(1): 92-97.
- [10] BASIR GS, O WS, SO WW, et al. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002, 19(5): 484-489.
- [11] 罗江霞, 覃爱平, 张海英, 等. 子宫内膜厚度与容受性的研究 [J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(8): 608-610.
- [12] KAUFMANN P, MAYHEW TM, CHARNOCK-JONES DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy [J]. Placenta, 2004, 25(2-3): 114-126.
- [13] WILTING J, BREND-SABERI B, KUAZ H, et al. Development of the embryonic vascular system [J]. Cell Mol Biol Res, 1995, 41(4): 219-32.
- [14] 林金芳, 冯缙冲, 丁爱华, 等. 实用妇科内镜学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2001: 389-394.
- [15] 关硕, 徐祥波, 贺斌, 等. 雌激素对小鼠子宫内膜崩解后修复的影响 [J]. 生殖医学杂志, 2012, 21(5): 454-458.
- [16] 史红珍, 林琳, 孙立娟, 等. 不同雌激素对薄型子宫内膜患者子宫内膜容受性的影响 [J]. 山西医药杂志, 2015, 44(9): 1050-1052.
- [17] 李洁, 高静, 陈应超, 等. 养血活血、益气生肌中药治疗流产后月经量少的疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 886-887.
- [18] 张淑敏, 宋恩芬. 中医药疗法治疗人流术后闭经 36 例 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(6): 65-66.

Clinical Observation on *Bushen Peiyuan Yulin Decoction* (补肾培元毓麟汤) in Treating 48 Patients with Secondary Infertility Due to Endometrial Injury

LI Ji, DAI Yuting, CAI Shiyang, NI Kunyan

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 200032)

ABSTRACT Objective To observe the clinical curative effect of self-made *Bushen Peiyuan Yulin Decoction* (补肾培元毓麟汤) in treating secondary infertility due to endometrial injury. **Methods** Divided 97 patients with secondary infertility due to endometrial injury into Chinese medicine group (51 cases) and control group (46 cases) according to patients' will. The Chinese medicine group was given self-made *Bushen Peiyuan Yulin Decoction* from the fifth day after menstruation, with drug withdrawn during menstruation; the control group took Estradiol Valerate Tablets orally from the fifth day after menstruation, and took Dydrogesterone Tablets in addition after ovulating. Both groups were treated for 6 menstrual cycles. After treatment, the researchers compared the pregnancy rates within 6 months and the 20th week pregnancy rate between the two groups. In the non-pregnancies, the researchers compared the endometrial thickness, the change of menstrual blood volume and the total clinical effective rate. **Results** The pregnancy rate in the Chinese medicine group within 6 months was 54.17%, significantly higher than 30.77% in the control group. And the pass rate of preventing miscarriages to 20 weeks was 92.31%, significantly higher than 58.33% in the control group ($P < 0.05$). Menstrual blood volume increased and the endometrium thickened in the two groups after treatment than those before treatment, and the difference was statistically significant. The menstrual blood volume improvement degree in the Chinese medicine group was superior to that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The total effective rate of the Chinese medicine group was 93.75%, better than 74.31% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Bushen Peiyuan Yulin Decoction* has good effect on improving pregnancy rate of patients with secondary infertility due to endometrial damage, and could improve the menstrual blood volume and endometrial thickness of those patients.

Keywords secondary infertility; endometrium injury; nourishing kidney and activating blood; benefiting Qi for promoting granulation; pregnancy rate

(收稿日期: 2017-04-07; 修回日期: 2017-08-29)

编辑: 柴倩云

(上接第 2003 页)

胡晶, 詹思延. 中国临床实践指南制定的现状与建议 [J].

中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(3): 217-218.

张晓林, 彭希琚. 让预防利益冲突成为保障学术诚信的重要措施 [J]. 现代图书情报技术, 2015(12): 1-2.

韦当, 王聪尧, 肖晓娟, 等. 指南研究与评价 (AGREE II) 工

具实例解读 [J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(4): 316-319.

陈耀龙, 陈昱, 叶志康, 等. 中国万古霉素治疗药物监测指南的制定 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(2): 236-239.

Conflict of Interest and Statement in the Process of Making Chinese Medicine Clinical Practice Guidelines

LIU Huan, XIE Yanming, WANG Yongyan

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700)

ABSTRACT Conflict of interest is a range of personal, professional, or economic factors which may influence the objectivity and fairness of guidelines making experts' decision, real or potential. Conflict of interest may influence the fairness and objectivity of the suggestions of guidelines recommendations, which could be coped through avoidance, disclosure, review and ethical training. The authors introduce the management and statement of conflict of interest in the process of making Chinese medicine clinical practice guidelines, as well as explain the specific aspects of conflict of interest statement.

Keywords clinical practice guideline; conflict of interest; evidence-based medicine; Chinese clinical medicine

(收稿日期: 2017-04-27; 修回日期: 2017-07-19)

编辑: 柴倩云