

· 临床研究 ·

二至天癸颗粒对黄体功能不健性不孕症患者
子宫内膜容受性的影响连 方¹ 贺瑞燕² 李婷婷²

(1. 山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心, 济南市文化西路 42号, 250011;

2. 山东中医药大学第一临床学院研究生)

摘 要 目的 探讨二至天癸颗粒对黄体功能不健所致不孕症患者的治疗作用及机理。方法 将 60例黄体功能不健性不孕症患者随机分为二至天癸颗粒组(试验组) 30例和六味地黄颗粒组(对照组) 30例, 观察两组治疗后中医证候改善情况, 黄体中期血清雌二醇(E_2)、孕酮(P)水平, 黄体中期子宫内膜白血病抑制因子(LIF)表达, 以及两组患者的妊娠率。结果 治疗后试验组患者中医证候改善程度优于对照组($P < 0.05$)。试验组黄体中期血清P水平及子宫内膜LIF表达量均明显高于对照组($P < 0.05$); 两组血清 E_2 虽较治疗前有所降低, 但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。试验组妊娠率亦高于对照组($P < 0.05$)。结论 二至天癸颗粒治疗黄体功能不健性不孕症可能与其提高子宫内膜LIF的表达从而影响子宫内膜容受性有关。

关键词 二至天癸颗粒; 黄体功能不健; 子宫内膜容受性; 白血病抑制因子; 不孕症

Effect of Erzhi Tianguai Granule on Endometrial Receptivity of Infertility Induced by Luteal Phase DeficiencyLIANG Fang¹, HE Ruiyan², LI Tingting²

(1. Attached Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011; 2. The First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To study the effect and mechanism of Erzhi Tianguai Granule (Granule for promoting the uterine functions) on infertility induced by luteal phase deficiency. **Methods** Sixty infertility patients owing to luteal phase deficiency were randomized into the tested group (treated with Erzhi Tianguai Granule) and the control group (treated with Liuw ei Dihuang Granule), 30 in each. The improvement of TCM symptoms, the serum levels of estradiol (E_2) and progesterone (P), the expression of leukemia inhibiting factor (LIF) of luteal metaphase before and after treatment, and the pregnancy rate were observed. **Results** After treatment, the tested group was significantly better than the control group in improving the TCM symptoms ($P < 0.05$); the serum level of progesterone and LIF expression in the tested group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the serum level of E_2 in both groups was lower than that before treatment, but without significant difference ($P > 0.05$); the pregnancy rate in the tested group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The mechanism of Erzhi Tianguai Granule treating infertility caused by luteal phase deficiency might be related to its function in increasing the LIF expression to improve the endometrial receptivity.

Key Words Erzhi Tianguai Granule (Granule for promoting the uterine functions); Luteal phase deficiency; Endometrial receptivity; Leukaemia inhibitory factor (LIF); Infertility

黄体功能不健(luteal phase defect, LPD)是指排卵后卵泡形成的黄体功能不良或过早退化使孕酮分泌不足或子宫内膜对孕酮反应性降低而引起的分泌期子宫内膜发育迟缓或停滞,或基质和腺体发育不同步,不利于受精卵种植和早期发育而引起的不孕、流产及月经失调等现象^[1],该症在生育期妇女中的自然发生率为 5%,不孕症中为 3.5%~10%^[2]。本研究观察二至天癸颗粒之补肾益天癸法在改善黄体功能不健性不孕患者

者子宫内膜容受性方面的作用,并对黄体期子宫内膜白血病抑制因子(LIF)表达的影响进行观察。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准

所有病例均符合西医不孕症诊断标准^[3]及黄体功能不健诊断标准^[4],不孕症肾虚证型辨证参考新世纪全国高等中医药院校规划教材《中医妇科学》^[5],年龄 25~40岁,男方精液常规均正常。

1.2 排除标准

近 3个月内应用激素类药物者;合并有心血管、肝、肾、严重原发性疾病者;合并有神经、精神疾患或

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30672706)

通讯作者: 连方, f_lian@163.com, (0531) 82611558

不愿合作者;过敏体质者。

1.3 一般资料

60例研究对象为 2006年 3月~ 2007年 12月山东中医药大学中西医结合生殖与遗传中心门诊患者,按随机数字表法分为两组,二至天癸颗粒组(试验组) 30例,平均年龄(29.43±3.28)岁;不孕时间平均(3.30±1.44)年;其中原发性不孕 14例,继发性不孕 16例。六味地黄颗粒组(对照组) 30例,平均年龄(28.93±2.64)岁;不孕时间平均(3.87±1.41)年;其中原发性不孕 13例,继发性不孕 17例。两组患者年龄、不孕时间比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

于月经周期第 3天始试验组予二至天癸颗粒(组成:女贞子 15g,墨旱莲 15g,枸杞子 15g,菟丝子 15g,当归 12g,白芍 12g等,由山东中医药大学附属医院制剂室提供,院内批号:01FZ032-03),每天 2次,每次 6g,温开水送服,连服 21天;对照组予六味地黄颗粒(江阴天江药业有限公司生产,批号:0301067),每天 2次,每次 6g,温开水送服,连服 21天。两组均监测基础体温(BBT)、内分泌水平,排卵期 B超监测卵泡发育。经患者知情同意,当月工具避孕,于黄体中期试验组与对照组分别取子宫内膜对 LIF表达进行检测。于下次月经周期第 3天开始两组患者均采用自然周期,试验组服二至天癸颗粒,对照组服六味地黄颗粒,服法均同上,卵泡直径达 1.8cm时,测尿促黄体激素(LH)指导同房。两组均连服 21天为 1个疗程,共治疗 3个疗程(妊娠者停药)。

2.2 观察指标及方法

分别于治疗前后根据《中药新药临床研究指导原则》^[6]计算两组患者中医证候积分,以观察中医肾虚症状改善程度;于 1个疗程后黄体中期以 Wallace公司生产的型号为 REFEND026取内膜管吸取内膜组织少许,装入 Eppendorf管投入液氮罐冻存,待标本收集齐后采用免疫组织化学法测定 LIF的表达,并根据半定量分析积分法^[7]计算 LIF的表达积分;分别于治疗前与 1个疗程后黄体中期抽取两组患者肘静脉血 3ml,分离出血清用免疫化学发光分析法测定血清雌二醇(E₂)、孕酮(P)水平;全部疗程结束后观察两组患者的妊娠率。

2.3 统计学方法

应用 SPSS11.5软件包进行统计处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采

用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后肾虚证候积分变化比较

试验组 30例,治疗前为(19.07±1.31)分,治疗后为(26.68±31.62)分,差值为(10.17±1.34)分;对照组 30例,治疗前为(19.27±1.36)分,治疗后为(26.61±31.22)分,差值为(8.87±1.45)分,两组患者肾虚证候积分差值比较差异有统计学意义($P<0.05$),试验组肾虚症状改善程度明显优于对照组。

3.2 两组患者治疗前、治疗 1 个疗程后黄体中期血清 E₂ P水平变化比较

表 1 示,两组患者治疗后血清 E₂ 水平组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),与本组治疗前比较均升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后血清 P 比较试验组高于对照组($P<0.05$),两组治疗后血清 P 均较治疗前升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 两组患者治疗后黄体中期血清 E₂ P水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	E ₂ (pg/ml)	P (ng/ml)
试验组	治疗前	30	80.75±21.83	6.54±1.98
	治疗后	30	83.68±24.51	12.52±3.98 ^{*△}
对照组	治疗前	30	84.27±18.46	7.13±2.51
	治疗后	30	86.87±21.54	9.82±3.72 [‡]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,* * $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

3.3 两组患者 1 个疗程后黄体中期子宫内膜 LIF蛋白表达比较

试验组与对照组 1个疗程后黄体中期子宫内膜 LIF蛋白表达的半定量分析积分分别为(1.50±0.51)分、(1.17±0.59)分,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.4 两组患者治疗 后妊娠率比较

试验组 30例,治疗后妊娠 12例,妊娠率为 40%;对照组 30例,治疗后妊娠 5例,妊娠率为 16.67%,两组妊娠率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

4 讨论

黄体功能不健的中医学病因病机主要有肾虚(肾阴虚、肾阳虚、肾气虚)、血虚、气血俱虚、脾虚、肝郁等,其中尤以肾虚最为重要。肾为先天之本,藏精、主生殖、系胞胎,肾中精气的盛衰,决定着天癸的至与竭,从而主持月经的行与止。肾气不足则冲任不固,不能摄精成孕而致不孕;肾阳虚弱,命门火衰,胞宫失于温煦;肾阴不足,则冲任亏虚,胞脉失养皆可导致不孕。经后期阴精亏虚、肾气不足,可致阴转阳化迟缓,转阳不及,以致阳长不足,不能到达黄体期高水平的重阳,导致黄体不

健。西医学认为,本病的病因可能与下列因素有关,如滤泡期卵泡刺激素分泌不足,黄体生成素分泌的脉冲频率改变,优势卵泡的颗粒细胞分泌的抑制素不足,血清泌乳素过高或过低,人工流产放环后,运用促排卵药、子宫内膜异位症等均可引起本症^[8]。

目前本病的中医药治疗主要有辨证分型论治,基本方加减、中药周期疗法等,多采用补肾为主、理肝补脾、调补气血为辅的治疗原则。西医治疗主要有促进卵泡发育和黄体功能刺激疗法及黄体功能替代疗法。本研究从子宫内膜容受性的角度出发,探讨补肾中药对本病的治疗作用。LIF在黄体期子宫内膜高表达,参与胚胎着床,是子宫内膜容受性的标志物之一。有研究^[9]证实,黄体功能不健患者子宫内膜LIF表达降低,而补肾中药能使实验动物子宫增重,子宫内膜增厚明显,腺体增多,分泌现象有趋于明显的倾向,能够促进子宫内膜胰岛素样生长因子II(IGF-II)基因的表达^[10]。此外,补肾中药还能促进子宫内膜表面胞饮突的表达,使子宫内膜微环境得到改善,可以提高子宫内膜容受性^[11]。还可促进卵细胞发育,提高卵细胞质量,具有促卵泡成熟的作用,并且能够增强下丘脑-垂体-卵巢轴的功能,改善生殖内分泌激素环境^[12]。

二至天葵颗粒具有滋肾养肝、调适阴阳之功,从卵泡期服药可以起到滋补肝肾之阴,以助精血化生,使血海渐充,阴阳转化,阳得以旺,体现了补肾阴者阴中求阳,并通过调整已紊乱的肾-天葵-冲任-子宫轴的功能,达到调经种子的目的。本研究发现,二至天葵颗粒可提高黄体功能不健患者黄体中期血清P水平及子宫内膜LIF表达,从而提高子宫内膜容受性。说明二至天葵颗粒可发挥整体调节之优势,并可调节潜在的自稳调节系统。子宫内膜容受性受自分泌、旁分泌及多种细胞因子的综合调节^[13],本方对其干预的机制,尚需

(上接第 982页)

牡丹皮 15g,当归 10g,栀子 15g,竹叶 15g,蒲黄 15g,白茅根 25g,茜草 25g,侧柏叶 25g,地榆 25g,生甘草 15g水煎服,每日 1剂,分 2次服,三七粉,每次 5g冲服,每日服 2次。服药 2周后,四诊:患者排尿通畅,尿色偶有淡红,舌苔由黄燥转为薄黄。效不更方,原方再服 2周。五诊:尿频、尿急、尿痛症状消失,尿色淡黄,尿常规:无异常。患者觉腰膝酸软,手足心热,乏力易汗,食欲欠佳,舌质红,少苔,脉细数。此时患者已进入缓解期,肝肾阴虚是为主证。治宜滋补肝肾为主,清热通淋为辅。方用知柏地黄汤合小蓟饮子加减,处方:知母 10g,黄柏 10g,山茱萸 15g,山药 20g,茯苓 20g,泽泻 15g,牡丹

皮 10g,小蓟 25g,白茅根 25g,生地黄 20g,砂仁 10g,麦冬 20g。水煎服,每日 1剂,分 2次服。服药 2周后,六

诊:血淋诸症均已消失,唯觉乏力多汗,五心烦热,夜寐

欠佳,偶有下肢水肿。此为久病致气阴两虚。治宜养阴

益气,清心安神。方用清心莲子饮合知柏地黄汤加减,

处方:石莲子 15g,黄芩 10g,麦冬 25g,地骨皮 15g,西

洋参 15g,白茅根 20g,知母 10g,黄柏 5g,山茱萸 15g,

山药 25g,生地黄 15g,砂仁 10g,黄芪 20g,甘草 15g。此

方连服 4周后,诸症消失。经各种相关检查,均无异常

所见。随访至 2009年 6月无复发。

(收稿日期: 2009- 06- 04)

[编辑: 洪涛]

参考文献

[1] 徐皎莹,何贵翔. 黄体功能不全的中医药治疗研究进展 [J]. 吉林中医药, 2008, 28(1): 75-77.
[2] 袁耀萼,盛丹箐. 妇产科学新理论与新技术 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2000: 172.
[3] 卞有吉. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 358-365.
[4] 葛秦生. 实用女性生殖内分泌学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 287-288.
[5] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 323-324.
[6] 郑筱萸主编. 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: 386-388.
[7] Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, et al. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis [J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 176(2): 360-368.
[8] 张晓金,归绥琪. 黄体功能不健的调控机理 [J]. 国外医学妇幼保健分册, 2003, 14(5): 289-291.
[9] 张炜,周剑萍,孙翠翔. 不孕症患者子宫内膜白血病抑制因子 mRNA表达的研究 [J]. 上海医学, 2002, 25(8): 468-471.
[10] 秦洁,徐向荣,周馥贞,等. 补肾平肝疗法对黄体中期子宫内膜胰岛素样生长因子 II 表达的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2003, 10(6): 264.
[11] 黄冬梅,黄光英,陆付耳. 补肾益气活血方中药对胚胎着床障碍小鼠子宫内膜表面胞饮突表达的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(4): 230-233.
[12] 陆华,刘敏如,李春梅. 养精汤促卵泡发育的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(4): 217.
[13] 莫玉俏,李柳铭. 子宫内膜容受性相关影响因素的研究进展 [J]. 医学综述, 2008, 14(20): 3052-3055.

(收稿日期: 2009- 03- 26;修回日期: 2009- 06- 29)

[编辑: 崔京艳]