

补肾活血汤联合穴位埋线疗法对卵巢储备功能下降患者子宫内膜容受性的影响

The Effect of Bushen Huoxue Tang Combined with Acupoint Catgut Embedding on Endometrial Receptivity in Patients with De-creased Ovarian Reserve Function

黄玉凤¹ 林江² 钟洁¹

(1.广西中医药大学附属瑞康医院 广西南宁 530011 2.广西中医药大学 广西南宁 530200)

基金项目:第七批全国老中医药专家学术经验继承指导项目(国中医药人教函[2022]76号);广西中医药管理局课题(项目编号:GZZC2020103)。

摘要:目的 观察补肾活血汤联合穴位埋线疗法对卵巢储备功能下降患者子宫内膜容受性的影响。方法 将我院 100 例卵巢储备功能下降患者随机分为观察组(中药补肾活血汤联合穴位埋线治疗)与对照组(戊酸雌二醇片+黄体酮胶囊治疗)各 50 例。两组连续治疗 3 个月经周期后观察患者治疗前后的血清性激素[卵泡生成激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、雌二醇(E₂)]以及抗缪勒管激素(AMH)、子宫内膜厚度、子宫内膜螺旋动脉血流指数(RI、PI)、中医症状积分指标。结果 治疗后,观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。观察组 FSH、LH、PI、RI 和中医症状评分均低于对照组, E₂、AMH 水平高于对照组,子宫内膜厚度增加大于对照组(均 $P<0.05$)。结论 补肾活血汤联合穴位埋线疗法治疗卵巢储备功能下降临床疗效良好,能有效保护卵巢储备功能,改善子宫内膜容受性。

关键词:卵巢储备功能下降;子宫内膜容受性;补肾活血汤;穴位埋线

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1000-0704(2023)11-0019-04

卵巢储备功能减退(DOR)是指由于卵母细胞数量和(或)质量下降,引起卵巢功能衰减,从而生殖能力持续下降^[1-2]。DOR在临床上又称为卵巢储备功能低下或卵巢储备功能下降,表现为月经周期紊乱、经量减少、闭经、不孕等^[3]。近年来DOR发病率逐年上升,约为10%~35%^[4],占不孕人群的10%^[5]。子宫内膜容受性是指子宫内膜容受胚胎的功能,如果内膜容受性良好,胚胎就会更容易着床,进而增加怀孕率^[6]。子宫内膜容受性降低带来的不孕及不良妊娠结局。本研究采用有补肾健脾、活血化瘀功效的补肾调经汤联合穴位埋线综合治疗卵巢储备功能下降,在改善性激素水平、临床症状和提高子宫内膜容受性等方面取得了良好的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月—2022年12月在我院妇科就诊的100例卵巢储备功能下降患者,随机分为观察组与对照组各50例。观察组平均年龄(35.80±3.37)岁,平均病程(2.18±1.28)年;对照组平均年龄(35.62±3.53)岁,平均病程(2.09±1.24)年。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准^[7-9](1)月经稀发或频发,或闭经,月经量减少,不孕等;(2)伴有不同程度的眩晕、心悸、失眠、焦虑、抑郁、潮热、乏力、性欲减退等症状;(3)实验室检查:10 IU/L<FSH<40 IU/L,或FSH/LH>2~3,AMH<1.1 ng/mL;(4)B超监测窦卵泡数量(AFC)<6个/双侧卵巢;(5)20岁 年龄 40岁。

中医诊断标准^[10-11]:主症:月经周期不规律,周期提

前或延后,甚至3~5个月1行,经量少,色淡黯或黯红,质稀薄,或逐渐闭经。次症:时有潮热出汗,心悸,失眠,头晕耳鸣,腰膝酸软,性欲下降,阴道干涩,或婚久不孕。舌脉:舌质淡黯,苔薄白,脉沉细或沉迟。主症为必备,具备上述2项及以上次症,结合舌脉象可诊断为本证。

1.3 纳入标准

(1)符合上述中西医诊断标准者;(2)3个月内未服用任何激素类药物或可能对生殖内分泌产生影响的药品者;(3)依从性好,签署知情同意者。

1.4 排除标准

(1)有精神疾病史或精神疾病家族史者;(2)生殖器官先天性解剖异常或后天器质性病变者;(3)人工卵巢去势或假绝经者;(4)合并其他导致闭经的因素者;(5)患有严重原发性疾病,如大脑疾患、心脏疾患、肾功能疾患等者。

1.5 治疗方法

观察组:采用口服补肾活血汤联合穴位埋线治疗。处方如下:菟丝子15g,熟地黄15g,女贞子15g,当归10g,牡丹皮15g,赤芍15g,川芎10g,丹参15g,续断10g,山萸肉10g,山药15g,茯苓10g。1剂/d,分早晚2次温服,经期停药。穴位埋线治疗分两组取穴:(1)天枢、关元、中极、子宫;(2)肾俞、膈俞、三阴交、血海。操作方法:常规消毒施治部位皮肤,用镊子将3~0号可吸收性外科缝线(山东博达医疗用品股份有限公司)放入内有针芯的7#埋线针(江西格兰斯医疗器械有限公司)内,用一手固定进针穴位,另一手持针刺入穴位达到所需的深度,将可吸收性外科缝线埋植深入穴位的肌层或皮下组织,外敷无菌敷料包扎12h。每周1次,每次治疗均使用单组取穴,两组交替,经期停止。连续治疗3个月经周期。

对照组:采用雌孕激素序贯疗法。从月经周期(或黄体酮撤退出血)第5天开始口服戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司,批准文号:国药准字J20171038),1mg/次,1次/d,于服药的第12天开始加服黄体酮胶囊(浙江仙据制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20041902)100mg/次,每日2次,共服药21d。停药3~7d月经来潮,于月经周期第5天继续按上述周期用药。连续治疗3个月经周期。

1.6 疗效判定标准^[12]

痊愈:月经周期、经期、经量恢复正常,中医症候积分疗效指数 $>95\%$;显效:月经周期基本正常,月经量比治

疗前增加约 $1/3\sim 1/2$, 95% >中医症候积分疗效指数 $>70\%$;有效:月经周期、经期、经量均有改善, 70% >中医症候积分疗效指数 $>50\%$;无效:月经周期、经期、经量无明显改善或加重, 50% >中医症候积分疗效指数 $>20\%$ 。

1.7 观察指标

(1)性激素水平:分别在患者治疗前后于月经第2~4天,检测FSH、 E_2 、LH水平。(2)AMH水平:AMH无检测时间限定,可与性激素指标共同检测。(3)子宫内膜厚度、子宫内膜螺旋动脉血流指数:从月经周期第10天起监测排卵,在排卵日经阴道B超测定子宫内膜厚度、子宫内膜螺旋动脉搏动指数(PI)及阻力指数(RI)。(4)中医症候评分:详细填写入选患者的中医诊断四诊情况,患者每次复诊均详细记录其症状、体征、舌象、脉象,参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]中的症状分级量化指标,采用半定量法计分,症状程度分为无、轻、中、重度,分别计0、1、2、3分,主症则相应计0、2、4、6分。

1.8 统计学方法

应用SPSS25.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,服从正态分布和方差齐性,组内采用配对样本 t 检验,组间采用独立样本 t 检验;不服从正态分布采用非参数秩和检验。计数资料以百分率表示,等级资料采用秩和检验,二分类资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较(例)

| 组别 | 例数 | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|-----|----|----|----|----|----|---------|
| 观察组 | 50 | 7 | 22 | 17 | 4 | 92.00* |
| 对照组 | 50 | 2 | 15 | 20 | 13 | 74.00 |

与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后性激素及AMH水平比较

治疗后,两组患者血清FSH、LH水平均降低, E_2 、AMH水平均升高($P<0.05$);观察组FSH、LH水平低于对照组, E_2 、AMH水平高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后子宫内膜厚度及PI、RI比较

治疗后,两组患者子宫内膜厚度均增加,PI、RI水平均下降($P<0.05$);观察组子宫内膜厚度及PI、RI水平的变化幅度更大($P<0.05$)。见表3。

表 2 两组治疗前后治疗前后性激素及 AMH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | FSH (mIU/mL) | LH (mIU/mL) | E ₂ (pg/mL) | AMH (ng/mL) |
|---------------|-----|-------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------|
| 观察组 (n=50) | 治疗前 | 14.88±5.92 | 14.02±4.19 | 34.89±1.34 | 0.68±0.23 |
| | 治疗后 | 8.93±2.16 [#] | 8.43±2.07 [#] | 51.08±17.91 [#] | 1.22±0.34 [#] |
| 对照组 (n=50) | 治疗前 | 14.70±5.30 | 12.70±4.05 | 34.40±1.41 | 0.70±0.24 |
| | 治疗后 | 10.14±2.80 [*] | 10.74±2.55 [*] | 42.69±14.87 [*] | 1.03±0.35 [*] |

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较 # $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后子宫内膜厚度及 PI、RI 比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 子宫内膜厚度 (mm) | PI | RI |
|---------------|-----|------------------------|------------------------|------------------------|
| 观察组 (n=50) | 治疗前 | 7.50±1.14 | 2.81±0.24 | 0.85±0.14 |
| | 治疗后 | 9.35±1.26 [#] | 2.27±0.27 [#] | 0.61±0.99 [#] |
| 对照组 (n=50) | 治疗前 | 7.39±1.10 | 2.78±0.26 | 0.83±0.16 |
| | 治疗后 | 8.55±1.18 [*] | 2.46±0.31 [*] | 0.72±0.15 [*] |

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较 # $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后中医症状评分比较

治疗后, 两组患者中医症状评分均低于治疗前, 且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后中医症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 |
|-----|----|------------|-------------------------|
| 观察组 | 50 | 23.96±0.77 | 10.06±0.70 [#] |
| 对照组 | 50 | 24.20±0.79 | 18.60±0.77 [*] |

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较 # $P < 0.05$ 。

3 讨论

DOR 是卵巢早衰(POF)的早期阶段, 如果不尽早干预, DOR 患者将在 1~6 年内卵巢功能衰竭, 最终发展为 POF, 完全丧失生育能力^[13]。从远期来看, 卵巢储备功能减退引起卵巢内分泌激素长期缺乏, 将导致女性神经、心脑血管、皮肤、泌尿生殖以及骨骼系统等多个系统失调, 如阿尔兹海默病、骨质疏松、反复阴道感染等患病率明显增高^[14], 严重影响女性的生殖和身心健康。为了评估内膜的容受性, 最常用的指标是子宫内膜厚度, 而子宫内膜的血流动力学指数则反映了子宫内膜血液供给的情况, 当 PI 和 RI 下降时, 内膜的血流灌注量也会增多, 从而为孕卵供给更多的滋养成分, 促进受精卵的着床和发育^[15]。所以现代医学主要从增加子宫内膜厚度和改变子宫内膜血流来提高 DOR 患者的子宫内膜容受性, 其中激素替代疗法是一种有效的方法, 但是它的安全性仍然存在争议, 可能会大大增加患妇科肿瘤的风险^[16-17]。

中医根据其病机及临床表现来看, 可归属于“经行

后期”“经水过少”“经水早断”“经闭”“不孕”等妇科病症范畴。《傅青主女科·种子》亦有云:“精满则子宫易于摄精, 血足则子宫易于容物, 皆有子之道也。”肾为先天根本, 主生殖, 女子以血为用, 肾气充盛, 则任通冲盛, 气血畅达, 月水按期来潮, 卵子方能顺利排出, 从而有子。女子随天癸的盛衰而变化, 若天癸衰竭, 冲任虚衰, 则女子未至七七出现“年未老而经水断”。肾虚会导致“肾-天癸-冲任-胞宫”轴异常, 天癸过早耗尽, 冲任气血失衡; 当肾气衰竭时, 血液运行无力, 胞脉运行不畅, 从而使瘀血阻塞胞宫, 精血互相滋生, 如果肾精不足, 则会导致血液化生匮乏, 而血虚日久必然会引发血瘀, 瘀血既是病理产物, 更是发病因素, 瘀血堵塞胞宫胞络, 新血不能形成, 进而限制卵巢的供血和卵泡的生长, 最终导致卵巢储备功能的衰退。《医宗金鉴》记载:“不子之故伤冲任……或因积血胞寒热”。妇人素性气郁, 久则气滞不行, 导致血行瘀阻, 或在经期、产后余血未净, 饮食不节或摄生不慎引起邪气侵入胞宫, 导致血瘀, 胞宫胞脉受阻, 因而无法容纳精卵, 故胎孕不受。卵巢储备功能减退患者子宫内膜容受性减低的主要病因病机为肾虚血瘀, 中医治法以补肾为本, 同时结合活血化瘀, 使瘀去血生, 气血调和, 以促进濡养卵巢, 提升女性卵巢储备能力。现代药理学实验研究发现, 熟地、菟丝子、女贞子等补肾中药具有类激素样功效, 可以调整下丘脑-垂体-卵巢生殖轴, 刺激卵泡生长发育, 恢复卵巢功能^[18-19], 因此, 补肾对于提升卵巢功能和子宫内膜容受性, 以及促成胚胎成功种植和生长发育至关重要。理气活血中药可畅通胞脉, 改善子宫内膜血流, 提高容受性^[20]。补肾活血方正是基于肾虚血瘀论治而创制的经验方。方中菟丝子、女贞子、熟地为君药。菟丝子强阴益精, 温而不燥, 为妇科补肾之良药, 《药性论》记载其“治男子女人虚冷, 添精益髓”, 有温补肾阳、振奋肾气之效, 在肾气的温煦和鼓动下, 孕卵才能在温暖的胞宫内发育。女贞子属三阴而禀五脏五行之气, 滋肾益肝, 熟地擅补五脏之真阴, 是阴中求阳之上品, 两者滋养肾气, 填精益髓, 为内膜生长发育奠定基础, 有助于卵泡发育^[21-22]。当归补血活血为养血之品, 川芎行气活血为血中理气药, 两者气血兼顾, 有补血不留瘀、活血不动血之用。牡丹皮、赤芍两药合用凉血活血化瘀, 丹参被列为女科之专药, 可破宿血, 补新血。五者皆为臣药, 共奏补血活血, 行气祛瘀之效, 使子宫内膜

气血调和。佐以山萸肉滋肾育阴,续断温补肝肾,佐助君药补益之功,平衡肾之阴阳。肾之精气依赖于后天之气的充养,山药、茯苓补肾健脾益气为佐使,以后天补先天,则脾肾健旺且充盛。

穴位埋线与针灸同根同机,是中国传统针刺疗法的延续和互补,具有疗效确切、作用持久、不良反应少等优点。现代生理学研究表明,穴位埋线疗法可以通过长效穴位刺激,兴奋下丘脑-垂体-卵巢轴的神经内分泌系统,调控性腺机能,减少垂体分泌FSH及LH,刺激卵巢释放E₂,使生殖内分泌系统恢复正常,进而改变子宫内环境,提高子宫内膜厚度,改变子宫内膜形态,通过增强子宫内膜的容受性,从而促进受精卵的发育和着床^[23-24]。穴位埋线疗法具有操作简单、损伤小、效果持久、治疗间隔时间长、副作用小等优势,在现代社会更容易被接受,依从性较好。

本研究结果显示,补肾活血汤联合穴位埋线疗法能显著降低FSH、LH水平,同时提高E₂、AMH水平,对生殖内分泌起到调控作用,进一步保护卵巢储备功能;提高子宫内膜厚度,降低RI和PI,进而提升子宫内膜血液灌注量,改善子宫内膜容受性。与戊酸雌二醇片+黄体酮相比,补肾活血汤联合穴位埋线疗法在改善中医症状方面具有显著优势,能够高效缓解临床症状,提升女性的生育潜力和生活质量。

参考文献:

- [1] Chang Y, Li J, Li X, et al. Egg quality and pregnancy outcome in young infertile women with diminished ovarian reserve[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 7279-7284.
- [2] 田秦杰,徐丛剑,黄荷凤,等.卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J].生殖医学杂志,2022,31(4):425-434.
- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J].中华妇产科杂志,2016,51(12):881-886.
- [4] Jiao Z, Bukulmez O. Potential roles of experimental reproductive technologies in infertile women with diminished ovarian reserve[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38: 2507-2517.
- [5] 张志华,陈瑞光,吴静,等.梁瑞宁治疗高龄妇女卵巢储备功能低下的经验[J].江西中医药大学学报,2019,31(2):25-26.
- [6] 宫慧君,何碧嫦,周惠芳.子宫内膜容受性治疗进展[J].辽宁中医药大学学报,2020(1):177-180.
- [7] 于传鑫,李诵弦.实用妇科内分泌学[M].上海:复旦大学出版社,2004:312-320.
- [8] 张绍芬.绝经内分泌与临床[M].北京:人民卫生出版社,2014:37-40.
- [9] Ferraretti AP, La MA, Fauser BC, et al. ESHRE Working Group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria[J]. Hum Reprod, 2011, 26(7):1616-1624.
- [10] 马宝璋,齐聪.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:66-70.
- [11] 中华人民共和国卫生部.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,2002:239-243,385-390.
- [12] 国家中医药管理局.中医病症诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:215.
- [13] 熊曼玲,欧飞微,梁迪,等.姜丽娟运用“治未病”思想防治卵巢储备功能下降[J].辽宁中医杂志,2019(4):703-705.
- [14] 周灿权,古芳.重视卵巢储备功能减退与卵巢早衰对女性健康的影响[J].中国实用妇科与产科杂志,2015(8):689-692.
- [15] 宫慧君,何碧嫦,周惠芳.子宫内膜容受性治疗进展[J].辽宁中医药大学学报,2020(1):177-180.
- [16] 阮祥燕,张凌燕,谷牧青,等.绝经激素治疗与乳腺癌风险[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(3):212-217.
- [17] 陈醒,周应芳,白文佩,等.绝经期激素替代治疗的相关肿瘤风险研究进展[J].国际妇产科学杂志,2016,43(5):489-496.
- [18] 陈思琦,李佳欣,吴鑫宇,等.熟地黄的药理学研究进展[J].化学工程师,2019(11):46-50.
- [19] 陈翠,徐传花.基于网络药理学的菟丝子-女贞子药对改善卵泡质量低下作用机制研究[J].现代中医药,2022,42(4):39-48.
- [20] 黄羚,江媚.从肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴论补肾活血法改善子宫内膜容受性低下[J].辽宁中医杂志,2021,48(10):45-48.
- [21] 阙晓慧,桂蜀华,钟清元,等.不同炮制程度地黄对小鼠卵巢的影响及其寒热药性相关成分分析[J].中成药,2021,43(11):3222-3226.
- [22] 周彤,陈峰荣,尚坤.女贞子及其炮制品对卵巢早衰大鼠卵巢功能的差异性影响[J].时珍国医国药,2022,33(9):2170-2174.
- [23] 王学梅,张赛,樊佳琪,等.穴位埋线治疗卵巢储备功能下降及卵巢早衰概述[J].河南中医,2017(11):1998-2000.
- [24] 李艳,施园,丁彩飞,等.穴位埋线对夫精人工授精妊娠率的影响[J].浙江中西医结合杂志,2016(5):464-465.

(稿件修回日期 2023-09-05)