

# 温阳化瘀颗粒治疗不孕症患者临床疗效观察研究

## Clinical effects on treating infertile patients with Wenyang Huayu granule

徐艳 王磊 马兆文

(山东省枣庄市妇幼保健院, 山东 枣庄, 277100)

中图分类号: R271.14 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2011) 22-0064-03

**【摘要】** 目的: 观察温阳化瘀颗粒对不孕症患者临床疗效。方法: 将来我院就诊的不孕症患者 200 例, 随机分为研究组和对照组 (各 100 例), 研究组给予自拟中药制剂温阳化瘀颗粒口服, 对照组给予西药戊酸雌二醇口服, 结果: 治疗前两组子宫内膜厚度, 子宫内膜类型没有显著性差异; 治疗后研究组子宫黏膜下血流阻力指数 (RI) 和搏动指数 (PI) 分别是  $0.48 \pm 0.17$ 、 $0.87 \pm 0.23$ , 对照组子宫黏膜下血流阻力指数 (RI) 和搏动指数 (PI) 分别是  $0.63 \pm 0.15$ 、 $1.13 \pm 0.33$ , 研究组 RI 和 PI 明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 研究组 HCG 优势卵泡发育数目和临床妊娠率分别是  $3.91 \pm 2.55$ 、20%; 对照组为  $2.73 \pm 2.47$  和 6%。研究组 HCG 优势卵泡发育数目和临床妊娠率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 温阳化瘀颗粒能促进子宫内膜生长, 改善子宫内膜容受性, 有助于胚胎着床, 提高妊娠率。

**【关键词】** 不育; 优势卵泡; 妊娠率

**【Abstract】** Objective: To observe the effects of Wenyanghuayu granule on endometrial receptivity of infertile patients. Methods 200 infertile patients in our unit were randomly divided into two groups. Study group including 100 patients were given oral Wenyanghuayu granule, and control group including 100 patients were given oral medicine estradiol valerate. Results: There were no difference in endometrial thickness and endometrial type between two groups. Vascular RI (resistance index) were  $0.48 \pm 0.17$  and  $0.63 \pm 0.15$ , pulsatility index were  $0.87 \pm 0.23$  and  $1.13 \pm 0.33$  in study group and control group. Compared with control group, RI and PI of study group were significantly lower ( $P < 0.05$ ). The number of dominant follicles and pregnancy rates in study group were  $3.91 \pm 2.55$  and 20%, that in control groups were  $2.73 \pm 2.47$  and 3%. The number of dominant follicles and pregnancy rates in study groups were significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). Conclusion: Wenyanghuayu granule can promote endometrial growth and improve endometrial receptivity, which was beneficial for embryo implantation and increasing of pregnancy rate.

**【Keywords】** Infertile; Dominant follicles; Pregnancy rate

不孕不育症是影响育龄夫妇双方身心健康的世界性问题, 在我国约有 10%~15% 的育龄夫妇存在着生殖障碍, 并有逐渐增加的趋势。国内外研究显示, 不孕症的发生与子宫内膜容受性损害有关, 而子宫对胚胎的接受性即子宫内膜容受性下降又是导致着床失败的重要因素之一。随着对着床机制研究的不断深入, 中医中药治疗女性不孕症具有良好的临床疗效及其明显优势, 为改善子宫内膜容受性的治疗开辟了一条新途径, 对不孕症的治疗和提高辅助生育技术的成功率都十分重要。但是临床应用的中药多是汤药, 还没有公认的中成药, 本课题将传统的中药汤剂经现代制药技术加工提取制成颗粒制剂, 以利于患者携带和服用, 避免中药汤剂的口感不适给患者带来的服药困难和对消化道的不良刺激, 促进了药物的充分吸收, 提高了中药的利用率和临床治疗效果, 初步观察有较好的疗效, 临床证明无毒副作用, 现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

病例选择 2009 年 1 月~2010 年 10 月就诊于枣庄市妇幼保健院的 300 例不孕症患者, 随机分为研究组和对照组。研究组 200 例, 年龄 23~44 岁, 平均  $(31.4 \pm 6.7)$  岁, 不育时间 2~9 年, 平均  $(4.5 \pm 1.8)$  年; 对照组 100 例, 年龄 25~46 岁,

平均  $(32.8 \pm 5.6)$  岁, 不育时间 2~8 年, 平均  $(4.6 \pm 1.9)$  年。两组患者年龄、不育时间, 不孕类型比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

#### 1.2 诊断标准

##### 1.2.1 纳入标准<sup>[2]</sup>

夫妇婚后同居 1 年以上, 有正常性生活, 未行避孕, 而其妻未孕者, 诊断为不育。经系统检查证实丈夫精液质量正常; 月经周期正常, 输卵管造影提示双侧输卵管通畅、子宫形态正常, 促排卵治疗和 (B 超) 排卵监测, 证实有排卵发生, 排卵日子宫内膜厚度  $< 8\text{mm}$ , 指导同房两个周期仍未受孕的不明原因的不孕妇女。

中医证候诊断标准参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》<sup>[3]</sup>。符合肾阳虚证、血瘀证的不孕症患者。

##### 1.2.2 排除标准

先天性疾病引起的不育; 外伤及遗传性疾病家族史; 配偶有不孕疾患; 抗精子抗体阳性; 合并心血管、肝、肾和造血系统严重原发性疾病, 精神病; 过敏体质或对本药过敏。

#### 1.3 治疗方法

研究组给以温阳化瘀颗粒 (阿胶, 紫石英、仙灵脾、太子参、紫河车、桂枝、高良姜、蝉蜕、月季花、牛膝、寄生、莲子等) 月经周期第 5d 开始口服, 每次一包, 每日两次; 对照

组月经第 5d 起每天口服戊酸雌二醇 (PGV, 广州先灵药业有限公司产品) 2mg; 每月连用 20 天, 3 个月为一疗程, 连续治疗 2 个疗程。两组患者均于月经 11d 开始, 阴道超声检测卵泡发育及内膜厚度、类型, 当卵泡直径达 18mm 时, 肌注 HCG5000-10000U, 指导患者适时同房。

#### 1.4 观察指标

##### 1.4.1 B 超监测

采用 PHILIPS HDI 5000 So-noCT 彩色多普勒超声诊断仪, 型号: VIVID7, 阴道探头频率 7.5MHz, 用阴道探头, 从月经第 10d 开始监测排卵, 卵泡直径 <15mm 时隔日 B 超检查, 卵泡直径 ≥15mm 时每日 B 超检查, 当至少一个优势卵泡 ≥18~20mm 时测定 ≥15mm 的卵泡个数、内膜厚度、内膜类型; 子宫黏膜下血流参数阻力指数 (RI)、搏动指数 (PI)。内膜厚度测定: 沿中间矢状面显示子宫剖面, 测量垂直于中线反射波的子宫前后肌层与内膜交界面的最大距离 (此内膜厚度实际为两层内膜厚度) 子宫内膜厚度及类型子宫内膜类型按 Gonon 和 Capen 阴道超声检查子宫内膜形态学分类法分类。A 型: 典型三线垫或多层子宫内膜, 外层和中央为强回声, 外层和子宫腔线之间为低回声或暗区; B 型: 均一的中等强回声, 子宫腔强回声, 中线断续不清; C 型: 均质强回声, 无子宫中线回声。超声检查由有经验的医师专人进行。

##### 1.4.2 妊娠情况

包括生化妊娠和临床妊娠。排卵后 14d 晨尿 HCG 定性测定阳性者为生化妊娠。安胎治疗至孕 7~8 周, B 超检查见胎心搏动确定为临床妊娠。

##### 1.5 统计学处理

计量资料结果以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 各组间计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 采用 SPSS12.0 统计软件分析处理数据。统计结果, 当  $P < 0.05$  时, 表示具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后子宫内膜厚度变化, 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后子宫内膜厚度变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

|                |     | 子宫内膜厚度<br>(mm) | 子宫内膜类型[n (%)] |          |
|----------------|-----|----------------|---------------|----------|
|                |     |                | A 型           | B+C 型    |
| 对照组<br>(n=100) | 治疗前 | 6.82±0.53      | 11 (11%)      | 89 (89%) |
|                | 治疗后 | 9.12±1.54      | 68 (68%)      | 32 (32%) |
| 研究组<br>(n=100) | 治疗前 | 6.79±0.51      | 9 (9%)        | 91 (91%) |
|                | 治疗后 | 9.37±1.62**    | 76 (76%)      | 24 (24%) |

注: 与对照组比较: \*表示  $P < 0.05$ , 治疗前后比较: \*\*表示  $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组 HCG 日子宫黏膜下血流 PI、RI 比较, 见表 2。

表 2 两组 HCG 日子宫黏膜下血流 PI、RI 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 血管类型  | 血管参数 | 研究组 (n=100) | 对照组 (n=100) |
|-------|------|-------------|-------------|
| 黏膜下血流 | RI   | 0.48±0.17*  | 0.63±0.15   |
|       | PI   | 0.87±0.23*  | 1.13±0.33   |

注: 与对照组比较: \*表示  $P < 0.05$ 。

### 2.2 卵泡发育及妊娠率情况: 见表 3。

表 3 卵泡发育及妊娠率情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

|            | 研究组 (n=100) | 对照组 (n=100) |
|------------|-------------|-------------|
| 优势卵泡数目 (个) | 3.91±2.55*  | 2.73±2.47   |
| 生化妊娠率 (%)  | 23 (23%)*   | 6 (6%)      |
| 临床妊娠率 (%)  | 20 (20%)*   | 3 (3%)      |

注: 与对照组比较: \*表示  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

受精卵能在母体子宫内着床、分化, 最终发育成一个成熟的胎儿, 其着床过程对成功妊娠具有最大的影响作用。妊娠成功除了受胚胎质量因素影响外, 子宫内膜对胚胎的可接受状态也至关重要, 人的子宫内膜只在特定时期一容受期才允许胚胎植入, 其容受性受多种因素调节。胚胎着床是处于活化状态的胚胎泡与处于接受态的子宫相互作用, 胚胎滋养层与子宫内膜建立紧密联系的过程。着床窗口的出现和消失依赖于子宫内膜中一套特定基因时空特异性表达, 使胚泡和内膜间建立分子对话。在胚胎着床过程中, 子宫内膜一些细胞表面结构也随着着床的进行发生变化, 并与许多因子有一定相关性。子宫内膜容受性 (endometrial receptivity) 是指着床窗期子宫内膜受激素、细胞因子、黏附分子及糖蛋白等多种因素调节, 发生一系列变化, 达到具有容受胚胎着床的能力。是子宫内膜接受胚胎着床的一种综合状态, 包括子宫内膜厚度、腔上皮、腺上皮及间质的发育状态及子宫内膜的血供状态。多项研究均证实不孕症患者的子宫内膜容受性较差, 影响妊娠成功率。故此, 临床迫切需要找到在辅助生殖中改善子宫内膜生长的药物和使用方法。母体子宫内膜对胚胎的接受能力—子宫内膜胚胎容受性, 与着床过程密切相关, 不合适的内膜容受性承担 60% 的胚胎种植失败的因素, 提高子宫内膜容受性将有助于胚胎着床, 从而提高婴儿的妊娠率。

中医学认为, 女性生殖系统的调节以肾气—天癸—冲任—胞宫的平衡协调关系为前提, 肾气盛, 天癸至, 冲任通盛, 则月经如期, 孕育正常。《素问·上古天真论》曰: “女子七岁, 肾气盛, 齿更生长, 二七天癸至, 任脉通, 太冲脉盛, 月事以时下, 故有子”。肾藏精, 《素问·六节藏象论》曰: “肾者主蛰, 封藏之本, 精之处也”, 《诸病源候论·虚劳病诸候下》亦称: “肾藏精, 精者, 血之所成也”, 就女子而言肾所藏之精, 包括其本身生殖之精, 《灵枢·经脉篇》云: “人始生, 先成精”, “两神相搏, 合而成形, 常先身生, 是谓精” (《灵枢·决气篇》), 提示生命由男女媾精而成。有研究显示<sup>[4]</sup>, 补肾温阳, 健脾活血中药能明显改善胚泡着床障碍大鼠子宫内膜表面胞饮突的发育, 并显著提高子宫内膜整合素 B mRNA 的表达, 有助于子宫内膜容受性的建立, 从而最终提高胚泡的着床率。笔者在长期的临床观察中, 认为不孕症的主要病机为肾精亏虚, 阳虚血瘀为主, 结合祖国医学理论对不孕症患者的病因病机进行研究, 在此基础上制定治则和制法, 并参考多年的临床经验, 拟定了温阳化痰颗粒, 本方以阿胶, 紫石英, 仙灵脾补肾填精, 温肾助阳为君药, 其中阿胶<sup>[5]</sup>《神农本草经》记载阿胶可治疗丈夫小腹腹痛, 虚劳瘦, 阴气不足, 脚酸不能久立, 养肝气。《名

医别录》谓其能坚筋骨，益气止痢，疗吐血，血淋尿血，肠风下痢，女人血痛血枯，经水不调，无子，崩中带下，胎前产后诸疾。

阿胶的主要成分是由赖氨酸、甘氨酸、精氨酸等 18 种氨基酸(包括 8 种人体必需氨基酸)组成的小分子量的胶原蛋白及水解而成的肽、肽等，并且含有铁、锌、钙、锶等二十多种有益于人体的微量元素。中医理论认为，阿胶性平、味甘，具有补血、滋阴、润燥、止血等功效。对年老体弱、贫血、血虚等一切出血症均有较好的补益作用。常服此药可增强机体抗病能力。阿胶的“聚负离子基”结构学说认为：阿胶所含多样成分均可形成聚负离子基结构。即含有较多的负电荷，这种结构的大分子物质无需进入细胞内部而仅通过细胞外间质的代谢即可调节细胞功能，改善细胞微环境，参与生理与病理过程。用含有阿胶的经方温经汤治疗不孕症已取得显著效果，并在动物实验证实温经汤作用于下丘脑使促黄体生成激素释放激素(LHRH)活性增强，令卵泡刺激素(FSH)和黄体生成激素(LH)升高，血催乳素(PRL)浓度下降，增加排卵前期血雌二醇(E2)值，促进卵泡发育，且没有观察到卵巢过激的表现。近期资料显示通过口服阿胶，子宫内膜厚度显著增加 88%患者 子宫内膜厚度达 9 mm 或以上。服药后阴道超声检查 C 型子宫内膜明显增加。成熟卵泡数和排卵数都明显增加，没有造成排卵延迟。生化妊娠率和临床妊娠率均明显提高。结果提示：阿胶可促进子宫内膜生长，改善子宫内膜容受性，从而提高临床妊娠率。紫石英甘，温。入心、肝二经主要功能为益血暖宫：肾主生殖，先天肾气不充，阳虚不能温煦子宫，子宫虚冷，以致不能摄精成孕，或精血不足，冲任脉虚，胞脉失养，不能成孕。多见婚久不孕。月经后期，量少色淡，或月经稀少，闭经。面色晦黯，腰酸腿软。性欲淡漠，小便清长，

舌淡苔白，脉沉细，本品味甘补益。性温可散寒，故可选用紫石英温肾益血暖宫。《本草纲目》：“心主血，肝藏血，其性暖而补，故心神不安，肝血不足及女子虚寒不孕者宜之。”紫河车甘、咸，温。归肺、肝、肾经，本品补肾阳，益精血，可用于肾阳不足，精血衰少诸证人胎盘中含有的激素有：促性腺激素 A 和 B，催乳素，促甲状腺激素，催产素样物质，多种甾体激素等。药理作用：胎盘含绒毛膜促性腺激素，有促进乳腺和女性生殖器官发育的功能，尚含多种酶系统，参与甾体激素如雌激素及黄体酮的代谢，能调节异常的月经周期，提高子宫内膜的容受性。桂枝、高良姜、温经散寒通阳共为臣药；寄生补益肝肾，肾虚必血瘀，佐以月季花、牛膝等补肾活血，稍佐蝉蜕、莲子、太子参、等清心安神益气，提高疗效。全方共奏补肾填精，暖肾温脾，养血活血之功。诸药合用对患者子宫内膜容受性有显著的改善，从而提高临床妊娠成功率。本研究表明，中药温阳化瘀颗粒可通过增加子宫内膜的厚度，改善内膜血流，调整黄体期的内分泌功能而提高妊娠率，其安全性高，值得进一步深入研究其作用机理和临床推广使用。

参考文献：

[1]江鱼.面向 21 世纪男子生育障碍的治疗[J].中国男科学杂志,1999,13(2):67  
[2]乐杰.妇产科学[M].人民卫生出版社,2004,1:381-384  
[3]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:人民医药科技出版社,2002,2:253-258  
[4]宋殿荣,刘亚琴,张崑等补肾活血方中药对妊娠大鼠子宫内膜容受性的影响[J].国际妇产科学杂志,2009,36(2):161-163,166  
[5]朱虹.几种药物对子宫内膜容受性影响的研究[J].国际妇产科学杂志,2009,10(36):360-363

编号：EA-11090942（修回：2011-11-25）

（上接 63 页）

3 讨论

残胃炎的病机①中虚邪伐：古代中医对胃有“横屈受水谷”、“水谷之海”的描述，这一特点利于充分的磨谷腐熟<sup>[3]</sup>。残胃炎患者胃的大部已经切除，剩余部位形态明显改变，能够收纳和腐熟饮食水谷的功能必然会相应的减弱。食物停留时间过短也会导致食物不能充分腐熟。因而精微化生不足，气虚血少。加之患者大多数久病且患有胃癌、顽固性消化性溃疡或者合并上消化道出血，术中失血损伤气血。故本病的基本病机是中虚气血不足、内伤外感诸邪。②胆汁逆胃：胆汁系“肝之余气泄于胆，聚而成精”，借肝的疏泄功能帮助脾胃化物，同时再借助胃气使之下泄。手术切除胃大部后导致肝失疏泄，胃失和降，胆汁上逆<sup>[4]</sup>。③瘀滞湿食：残胃炎胃腔变小，患者气血不足，蠕动发生乏力，导致水谷腐熟不及，胃中气滞；饮食粗糙干硬和嗜食辛辣会导致胃络损伤；血溢胃络之外；食滞湿阻，形成痰液，从而影响了气化功能，使得腹中血瘀气滞。

甘草泻心汤是《伤寒论》上的古方，组方精妙，具有辛开苦降，平调寒热，消痞开结的功效，可补虚消“痞”，是治疗

胃虚痞结的良方。方中重点加量使用炙甘草，以其较强的补中和胃作用调节脾胃虚弱、气机阻滞、升降失调的患者，从而达到治疗胃脘痛、噎气、干呕、心烦不安、纳谷不化，下利等症。本组实验中，实验组患者经过甘草泻心汤治疗后疗效显著，其有效率 91.67%明显高于对照组 76.09%，差异具有统计学意义 (P<0.01)。

综上所述，甘草泻心汤对于治疗术后残胃炎疗效明确，值得临床上使用。

参考文献：

[1]董淑平.中药治疗残胃炎的临床观察[J].内蒙古中医药,1998,1(5):8  
[2]文红梅.甘草泻心汤治疗慢性胃炎 42 例[J].湖南中医药导报,2001,02(11):66  
[3]刘子祥.甘草泻心汤加减治疗慢性胃炎 60 例[J].新中医,2000,08(26):41  
[4]施中华.四逆散加味治疗残胃炎 35 例[J].浙江中医杂志,1997,10(3):439

编号：ER-11101416（修回：2011-11-25）