

DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2022.08.08

加减开郁种玉汤联合团体心理干预对肝郁肾虚型不明原因不孕症患者子宫内膜容受性的影响^{*}

赵志梅^{1,2},晁春娥^{1,2},张静^{1,2},马赛花^{1,2}

(1.天津中医药大学第一附属医院生殖中心,天津 300381;2.国家中医针灸临床医学研究中心,天津 300381)

摘要:[目的]探讨加减开郁种玉汤及联合团体心理干预对不明原因不孕症(UI)患者子宫内膜容受性的影响。[方法]选择2018年11月—2019年11月就诊于天津中医药大学第一附属医院生殖中心符合标准的90例UI患者,随机分为中药组、对照组和联合组,每组各30例。中药组于月经周期第5天开始口服加减开郁种玉汤,每日1剂,连服14d为1个疗程,并监测排卵,指导同房,共治疗3个疗程。治疗结束后随访3个月。对照组不予任何干预,每月随访1次,观察6个月。联合组在中药组基础上予以6次团体心理干预治疗。观察各组子宫内膜容受性相关指标,包括人绒毛膜促性腺激素(HCG)日子宫内膜厚度、内膜分型、子宫内膜下血流状态及子宫动脉动力学参数,及血清血管内皮生长因子(VEGF)水平。[结果]1)子宫内膜容受性相关性指标:联合组HCG日子宫内膜厚度、A型内膜、子宫内膜下血流、中药组HCG日子宫内膜厚度较治疗前改善($P<0.05$);治疗后,联合组HCG日子宫内膜厚度、A型内膜、子宫内膜下血流、中药组HCG日子宫内膜厚度较对照组显著改善($P<0.05$)。联合组及中药组双侧子宫动脉血流灌注指数(PI)之和、血流阻力指数(RI)之和及血管收缩压与舒张压比值(S/D)较前显著降低($P<0.05$),对照组双侧PI之和、RI之和及S/D较前显著升高($P<0.05$);治疗后,联合组、中药组双侧PI之和、RI之和及S/D较对照组显著降低,且联合组双侧RI之和较中药组显著降低($P<0.05$)。2)血清VEGF:联合组、中药组VEGF水平较前显著升高($P<0.05$)。[结论]加减开郁种玉汤联合团体心理干预能够改善UI患者子宫内膜厚度、形态及子宫动脉血流灌注,进而改善子宫内膜容受性。

关键词:不明原因不孕症;加减开郁种玉汤;团体心理干预;子宫内膜容受性

中图分类号:R271.14

文献标志码:A

文章编号:1672-1519(2022)08-0987-07

不孕症中约有10%~30%^[1]经检查女方月经规律,排卵、基础内分泌水平及输卵管均未见异常,男方精液及其他生殖相关检查均正常,1年以上未孕者,称之为不明原因性不孕症(UI)。UI夫妇可能在受孕过程一个或多个环节有潜在的缺陷,UI的病因可能与以下因素相关:精子和卵子质量差,受精能力受损,不良的宫颈分泌物,子宫内膜容受性差,胚胎植入能力缺陷,轻微的激素分泌欠佳等^[2]。随着现代医学生物-心理-社会医学模式的建立,不孕症已不仅仅是生理病理产物,它是一个复杂的生理、社会

与心理等复合现象^[3]。Smeenk等^[4]研究显示不孕症患者的心理状态是独立于年龄、不孕时间等因素以外的,是影响自然妊娠率及治疗效果的重要因素。由于受中国传宗接代传统文化思想根深蒂固的影响,如未能像普通夫妇一样怀孕生子,会使不孕症夫妇的心理受到极大的打击和扭曲。研究表明,不孕症患者中66%的女性和50%的男性承受着中-重度的心理压力^[5],而UI患者的心理健康问题尤其突出^[6]。

心理应激不仅干扰卵泡正常发育、排卵,影响卵母细胞和胚胎的发育潜能,还会导致交感神经兴奋,促使儿茶酚胺类物质的大量产生,引起子宫收缩,影响子宫内膜血流,不利于胚胎着床^[7-8]。因此,心理干预是改善不孕症患者心理应激状态的重要干预方式。

本研究为验证加减开郁种玉汤及联合团体心理干预治疗UI的疗效,筛选本科肝郁肾虚型UI患者为研究对象,现将研究结果报道如下。

^{*}基金项目:天津市教委科研项目(2018KJ013)。

作者简介:赵志梅(1971-),女,博士,副主任医师,主要从事中西医结合生殖内分泌的基础及临床研究工作。

通讯作者:马赛花, E-mail: saihua1002@126.com。

引用格式:赵志梅,晁春娥,张静,等.加减开郁种玉汤联合团体心理干预对肝郁肾虚型不明原因不孕症患者子宫内膜容受性的影响[J].天津中医药,2022,39(8):987-993.

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年11月—2019年11月就诊于天津中医药大学第一附属医院生殖中心符合纳排标准的UI患者共计90例,采用随机数字表法,按1:1:1比例将患者随机分成3组,分为对照组、中药组和联合组,试验中共剔除/脱落4例,对照组3例,联合组1例,实际完成例数为86例,中药组30例,对照组27例,联合组29例。比较3组患者的年龄、不孕年限、体重指数,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究通过天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审批(批件号:TYLL2019[K]字014)。

表1 各组年龄、不孕年限、BMI比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of age, years of infertility and BMI in each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	不孕年限(年)	BMI(kg/m ²)
对照组	27	30.52±2.95	2.35±1.83	20.12±2.98
中药组	30	30.03±2.65	2.10±1.12	20.30±2.26
联合组	29	30.93±2.39	2.52±1.24	20.25±1.76

1.2 诊断标准 西医诊断标准:UI的诊断标准参考中华医学会生殖医学分会《不明原因性不孕症诊断与治疗中国专家共识》^[9]:夫妇有规律、未避孕性生活至少1年,通过不孕因素的常规评估筛查(精液分析、输卵管通畅度检查、排卵功能评估)仍未发现明显的不孕原因可诊断UI。

中医证型诊断标准:参考1997年颁布的《中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语:证候部分》^[10]、2002年颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[11]、“十三五”规划教材《中医妇科学》^[12],制定肝郁肾虚型不孕症的诊断标准如下:主症:1)婚后久不孕。2)腰骶酸痛。3)性欲减退。4)经前乳房胀痛。5)经血色暗或夹有血块。次症:1)头晕耳鸣。2)情绪抑郁或烦躁易怒。3)小腹胀痛,痛无定处。4)胁肋胀痛。

舌脉:舌黯红或舌边有瘀斑,脉弦细。

以上主症1)必备,且主症具备至少2项加次症具备至少2项,结合舌脉即可诊断肝郁肾虚型不孕症。

1.3 纳入标准 1)年龄20~38岁女性。2)符合UI的诊断标准。3)中医辨证属于肝郁肾虚型。4)性生活规律。5)自愿受试,并同意签署知情同意书的患者。

1.4 排除标准 1)近3个月内服用过类固醇激素

类药物,如避孕药、促排卵药、糖皮质激素等。2)曾接触过或正在接受心理干预。3)目前正在接受辅助生殖技术的治疗。4)合并内科、外科及严重精神类疾病。5)对研究方药中已知药物过敏者。

1.5 剔除、脱落标准 1)未按规定治疗,或资料不全,影响疗效判定者。2)治疗过程中发生意外事件而不能继续治疗者。3)不明原因自行退出而脱落者。

1.6 治疗方案 1)中药组:选用开郁种玉汤加减,处方如下:白芍30g,当归15g,香附9g,牡丹皮9g,白术15g,茯苓9g,天花粉6g,柴胡9g,郁金9g,菟丝子30g,山药20g。加减用药:①兼见口干欲饮,或潮热盗汗,舌质偏红等症为兼夹阴虚证,酌情加生地、女贞子、黄精;②兼见恶心欲呕,或形体肥胖,舌苔白腻等症为兼夹痰湿证,酌情加白芥子、法半夏;③兼见平素小腹或少腹疼痛,或肛门坠胀不适,或舌紫黯脉涩等症为兼夹血瘀证,酌情加丹参、赤芍。

服用方法:于月经周期的第5天开始服中药自煎汤剂,每日1剂,连服14d为1个疗程,并于排卵期指导同房,中药共服用3个疗程。若治疗期间获得妊娠则停止治疗。治疗结束后随访3个月。

2)对照组:不予任何干预,每月随访1次,记录妊娠情况、不良反应及合并用药。观察6个月。

3)联合组:采用团体心理干预联合开郁种玉汤治疗。中药治疗方案及服药方法同中药组。在服用中药的同时,规律接受天津中医药大学第一附属医院生殖中心由从事心理工作的国家二级心理咨询师进行的共计6次的团体心理干预,在团体环境下,由心理咨询师对成员进行情绪疏导、树立对UI的正确认知,并通过沟通、交流方式为成员相似问题进行互动、互助、内审,以缓解心理应激。主题分别为:“缘”来是你、走近你我、我是谁、我和你、我爱我的那个他、我爱我家、家的力量、生命之路、天使在哪里、欢迎光临、天使的期待、世界因我而美丽。每两周1次,每次活动由2个主题组成,时间约为4h。

每次月经周期结束后,均记录妊娠情况、不良反应及合并用药。若治疗期间获得妊娠则停止治疗。治疗结束后随访3个月。

1.7 指标监测 1)子宫内膜容受性指标:人绒毛膜促性腺激素(HCG)日子宫内膜厚度、形态、内膜下血流、子宫动脉灌注指数(PI)、血管阻力指数(RI)和收缩期峰值流速/舒张期流速(S/D)。2)血清血管

内皮生长因子(VEGF)水平。

1.8 统计学方法 统计分析采用 SPSS Statistics 25 软件进行分析。计量资料符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较采用 LSD 法,治疗前后比较采用配对 t 检验;不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 kruskal-wallis H 检验,计数资料采用频数、构成比及率表示,组间比较采用卡方检验;等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超声下子宫内膜容受性指标比较

2.1.1 HCG 日子宫内膜厚度比较 治疗前组间 HCG 日子宫内膜厚度差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。组内治疗前后相比,联合组、中药组的 HCG 日子宫内膜较前差异具有统计学意义 ($P<0.05$),均有增厚,对照组较前差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后组间比较,联合组、中药组的 HCG 日子宫内膜厚度均较对照组增厚,差异均具有统计学意义 ($P<0.05$),且联合组优于中药组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 HCG 日子宫内膜厚度比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of endometrial thickness on

HCG day ($\bar{x}\pm s$)

mm

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	27	8.27 $\pm$ 1.20	8.09 $\pm$ 1.04
中药组	30	8.52 $\pm$ 1.09	8.89 $\pm$ 1.04* [#]
联合组	29	8.60 $\pm$ 1.83	9.34 $\pm$ 1.69* [#] Δ

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,[#] $P<0.05$,与中药组相比, $\Delta P<0.05$ 。

2.1.2 HCG 日子宫内膜形态分型比较 治疗前组间子宫内形态在分布上差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。组内治疗前后的比较,联合组内膜形态向 A 型转化明显,差异且有统计学意义 ($P<0.05$),中药组、对照组的内膜形态均无显著变化 ($P>0.05$)。治疗后组间比较,联合组内膜分型分布优于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),中药组与对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$),联合组与中药组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.1.3 子宫内膜血流分级比较 治疗前组间子宫内血流分级分布差异无统计学意义 ($P>0.05$)。组内治疗前后进行比较,联合组血流分级分布较前改

表 3 各组治疗前后子宫内膜形态分型比较

Tab.3 Comparative examples of endometrial morphological types in each group before and

after treatment			例(%)		
组别	例数	时间节点	A	B	C
对照组	27	治疗前	7(25.9)	14(51.9)	6(22.2)
	27	治疗后	5(18.5)	14(51.9)	8(29.6)
中药组	30	治疗前	8(26.7)	15(50.0)	7(23.3)
	30	治疗后	10(33.3)	15(50.0)	5(16.7)
联合组	29	治疗前	4(13.8)	19(65.5)	6(20.7)
	29	治疗后	11(37.9)	15(51.7)	3(10.3)

注:采用秩和检验比较子宫内各分型例数的分布差异。

善,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),中药组、对照组血流分级分布情况较前差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后组间比较,联合组优于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),中药组优于对照组,但差异无统计学意义 ($P>0.05$),联合组优于中药组,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 各组治疗前后子宫内膜血流分级比较

Tab.4 Comparison of endometrial blood flow grading in each group before and after treatment

组别	例数	时间节点	0 级	1 级	2 级	3 级
对照组	27	治疗前	1(3.7)	14(51.9)	11(40.7)	1(3.7)
	27	治疗后	1(3.7)	16(59.3)	9(33.3)	1(3.7)
中药组	30	治疗前	0(0.0)	16(53.3)	11(36.7)	3(10.0)
	30	治疗后	0(0.0)	13(43.3)	12(40.0)	5(16.7)
联合组	29	治疗前	0(0.0)	11(37.9)	17(58.6)	1(3.4)
	29	治疗后	0(0.0)	7(24.1)	17(58.6)	5(17.2)

注:采用秩和检验比较子宫内血流各分级例数的分布差异。

2.2.4 各组治疗前后 PI 的比较 治疗前组间比较双侧 PI 的水平,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。组内比较治疗前后的差别,联合组双侧 PI 及 PI 之和较前显著降低,中药组左侧 PI 及 PI 之和较前显著降低,对照组左侧 PI 及 PI 之和较前显著升高,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后组间比较,联合组、中药组左侧 PI 水平及双侧 PI 之和较对照组显著降低,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

2.1.5 各组治疗前后 RI 的比较 治疗前组间比较双侧的 RI 水平,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。组内比较治疗前后的 RI 水平,联合组、中药组双侧 RI 及 RI 之和较前显著降低,对照组左侧 RI 较前显著升高,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后组间比较,联合组、中药组双侧 RI 水平及双侧 RI 之和较

表5 各组治疗前后子宫动脉 PI 比较($\bar{x} \pm s$)Tab.5 Comparison of PI of uterine artery before and after treatment in each group($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	右侧	左侧	双侧之和
对照组	27	治疗前	2.27±0.48	2.30±0.28	4.58±0.65
	27	治疗后	2.27±0.52	2.45±0.38*	4.72±0.61*
中药组	30	治疗前	2.25±0.48	2.53±0.58	4.78±0.84
	30	治疗后	2.08±0.43	2.28±0.49*#	4.37±0.77*#
联合组	29	治疗前	2.22±0.38	2.46±0.57	4.68±0.77
	29	治疗后	2.07±0.33*	2.00±0.38*#	4.07±0.60*#

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;治疗后组间比较,与对照组相比, $^{\#}P<0.05$ 。

对照组显著降低,联合组双侧 RI 之和较中药组显著降低差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.1.6 各组治疗前后 S/D 的比较 治疗前,组间比较双侧的 S/D 水平及双侧总和,差异均无统计学意义($P>0.05$)。组内比较治疗前后的 S/D 水平,联合组双侧 S/D 及双侧之和均较前显著降低,中药组双侧 S/D 之和较前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),对照组双侧 S/D 之和较前明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后组间比较,联合组双侧 S/D 水平及双侧 S/D 之和较对照组显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),较中药组双侧 S/D 水平降低,但差异无统计学意义($P>0.05$);中药组双侧 S/D 水平之和较对照组降低显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);中药组左侧 S/D 水平较对照组降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

2.2 各组治疗前后血清 VEGF 的比较 治疗前组间血清 VEGF 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。组内比较治疗前后的 VEGF 水平,中药组、联合组 VEGF 水平较前显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),对照组 VEGF 水平较前升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。但治疗后组间比较,3 组血清 VEGF 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 8。

3 讨论

不孕不育疾病本身及其治疗都会造成患者的情感和心理压力,从而影响不孕不育患者的生活质量^[13]。UI 患者由于难以找到明确的生理缺陷和功能损伤,更容易出现消极情绪和社交抑制等情感障碍^[14]。长期心理应激状态会严重影响女性的生育能力。美国生殖医学学会和美国生殖内分泌协会发表的一项规范指出,心理应激是性功能及生育的一大障碍^[15]。

心理应激下,机体会产生焦虑、抑郁等不良情绪。这与中医学“情志致病”理论具有共通之处。中医认为情志因素是导致多种疾病发生的重要诱因。中医理论情志活动与“肝”的疏泄功能密切相关,叶天士《临证指南医案》有云:“女子以肝为先天”,强调肝对女性的重要意义。《济阴纲目·求子门》云:“女性多气多郁,气多则为火,郁多则血滞,故经脉不行,诸病交作,生育之道遂阻矣。”肝疏泄功能正常,则气血调和,情志平和,若肝疏泄太过或不及,则气机不利,发为“怒”或“郁”。清代傅山在《傅青主女科·种子》“嫉妒不孕”篇云:“未有三部脉郁,而能生子也。若三部脉郁,肝气必因之而更郁,肝气郁则心肾之脉必致郁之极而莫解……其郁而不能成胎者,以肝木不舒……不能通任脉而达带脉……则胞胎之门必闭。”说明肝气郁结,肝郁而至脾气郁滞,进而导致冲任不能相资,终致不能摄精成孕;又肝郁克脾,脾气伤不能通任脉而达带脉,冲任失调,内膜难以得精血滋养以生长,亦不能得气之生化而运行,从而导致子宫内膜容受性下降,致胎孕不受。这与现代医学中应激导致下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴的功能紊乱具有相似之处。

大量研究证实心理应激一方面可使下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放因子(CR),激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA),而皮质醇分泌增加可

表6 各组治疗前后子宫动脉 RI 比较[$M(P_{25}, P_{75})$]Tab.6 Comparison of uterine artery RI before and after treatment in each group[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间节点	右侧	左侧	双侧之和
对照组	27	治疗前	0.83(0.77~0.87)	0.83(0.78~0.86)	1.64(1.57~1.74)
	27	治疗后	0.85(0.81~0.87)	0.86(0.81~0.91)*	1.70(1.60~1.76)
中药组	30	治疗前	0.84(0.77~0.86)	0.83(0.81~0.89)	1.67(1.58~1.72)
	30	治疗后	0.81(0.78~0.82)* [△]	0.81(0.74~0.83)* [#]	1.57(1.53~1.64)* [#]
联合组	29	治疗前	0.83(0.79~0.86)	0.83(0.80~0.87)	1.66(1.58~1.72)
	29	治疗后	0.79(0.73~0.83)* [△]	0.76(0.72~0.81)* [#]	1.54(1.47~1.60)* ^{#△}

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;治疗后组间比较,与对照组相比, $^{\#}P<0.05$,与中药组相比, $^{\Delta}P<0.05$ 。

表7 各组治疗前后子宫动脉 S/D 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.7 Comparison of S/D of uterine artery before and after treatment in each group($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	右侧	左侧	双侧之和
对照组	27	治疗前	5.81±1.63	6.22±1.83	12.04±2.63
	27	治疗后	6.20±1.64	6.45±1.48	12.66±2.37*
中药组	30	治疗前	5.84±1.43	6.15±1.63	11.99±2.52
	30	治疗后	5.58±1.40	5.86±1.60*	11.43±2.48* [#]
联合组	29	治疗前	5.82±1.43	6.20±1.39	12.03±2.32
	29	治疗后	5.06±1.30* [#]	5.23±0.93* [#]	10.29±1.90* [#]

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$;治疗后组间比较,与对照组相比,[#] $P < 0.05$ 。

表8 各组治疗前后 VEGF 比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.8 Comparison of VEGF before and after treatment in each group[$M(P_{25}, P_{75})$] ng/L

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	27	378.70(301.50~671.90)	410.10(300.90~758.30)
中药组	30	476.75(316.98~760.45)	499.85(395.16~773.23)*
联合组	29	410.40(319.85~545.75)	466.90(364.65~722.55)*

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$ 。

影响卵泡刺激素、黄体生成素和雌激素的峰值形成,影响卵母细胞正常生长发育^[16];另外,心理应激还可引起机体发生氧化应激反应,导致卵母细胞线粒体形成减少,加速卵母细胞凋亡,导致卵巢功能下降^[17];另一方面心理压力过大,交感神经过度兴奋诱发的儿茶酚胺类等水平升高^[18],引起子宫异常收缩,影响子宫内膜血供,干扰胚胎正常黏附和着床。有研究发现,在增殖晚期及排卵期 UI 女性子宫内膜及内膜下的微血管均较健康育龄妇女明显减少^[19],与内膜灌注相关的 VEGF 在子宫内膜中的表达水平也明显低于健康女性^[20],子宫内膜中 VEGF 表达水平与 UI 患者 IVF-ET 妊娠结局呈正相关^[21-22]。此外,UI 患者着床期子宫内膜中整合素($\alpha v \beta 3$)、同源框基因 10(Hox10)、基质金属蛋白酶(MMPs)等表达含量低,从而影响子宫内膜容受性^[23-24]。因此,受损的子宫内膜容受性是 UI 的主要病因之一。本研究发现联合组及中药组患者血清 VEGF 水平均较治疗前显著改善,这可能是中药联合团体心理干预改善子宫内膜容受性的作用所在,但具体机制仍需进一步研究。子宫动脉是子宫血液循环的重要组成部分,正常的子宫动脉血流灌注是胚胎着床和发育的前提,许多学者认为子宫动脉血流灌注情况可作为预测子宫内膜容受性的指标,因此子宫血流的异常可能影响子宫内膜容受性。本研究发现对照组 S/D、

PI、RI 均较治疗前有不同程度的升高。而经过中药或联合治疗后,中药组及联合组患者 S/D、PI、RI 均较治疗前下降,提示中药及联合治疗能够改善子宫动脉血流灌注,改善子宫内膜容受性。

由于没有发现明确、特定生殖缺陷或功能的损害^[25],对于 UI 的治疗尚无统一的策略,大部分是经验性治疗。中华医学会生殖医学分会《不明原因性不孕症诊断与治疗中国专家共识》提出期待治疗是对 UI 夫妇的基本建议(证据等级 GPP)^[9],因此本研究选择期待治疗为对照组治疗方案。但期待治疗的盲目性会加重患者焦虑、紧张状态。因此,临床工作中,在寻求提高医疗技术水平的同时,应重视 UI 患者的心理压力,及时予以心理干预。傅山认为肝郁所致不孕的治疗当以“解四经之郁,以开胞胎之门”为治法,方用加减开郁种玉汤,药物组成:白芍、香附、当归、白术、牡丹皮、茯苓、天花粉、菟丝子、山药。方中当归、白芍养血柔肝,以实肝体;白术、茯苓健脾培中,以旺后天生化之源,制约肝气过旺;香附疏肝解郁以遂肝用;牡丹皮凉血活血,天花粉生津清热,菟丝子、山药补肾气调冲任,以养先天,共奏疏肝平肝、益肾健脾、解郁种子之效。现代研究发现,加减开郁种玉汤可缓解 UI 患者肝郁症状,并能减轻生育压力^[26]。团体心理干预是一种简捷、经济、高效的心理干预手段,近年来应用于不孕症患者的心理治疗,且疗效肯定^[27-28]。本研究联合组在采用加减开郁种玉汤基础上,联合团体心理干预以加强身心同治之效。

综上所述,加减开郁种玉汤联合团体心理干预能够改善肝郁肾虚型 UI 患者子宫内膜厚度、形态及子宫动脉血流灌注,进而改善子宫内膜容受性,但具体机制仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] RAY A, SHAH A, GUDI A, et al. Unexplained infertility: an update and review of practice[J]. Reproductive BioMedicine Online, 2012, 24(6): 591-602.
- [2] QUAAS A, DOKRAS A. Diagnosis and treatment of unexplained infertility[J]. Reviews in Obstetrics & Gynecology, 2008, 1(2): 69-76.
- [3] GAMEIRO S, BOIVIN J, DANCET E, et al. ESHRE guideline: Routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction—a guide for fertility staff[J]. Human Reproduction, 2015, 30(11): 2476-2485.
- [4] SMEENK J M J, VERHAAK C M, EUGSTER A, et al. The effect of anxiety and depression on the outcome of in-vitro fertilization[J]. Human Reproduction, 2001, 16(7): 1420-1423.
- [5] WICHMAN C L, EHLERS S L, WICHMAN S E, et al. Comparison

- of multiple psychological distress measures between men and women preparing for in vitro fertilization[J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 95(2):717-721.
- [6] SUNITA B. 生育失败妇女的精神压力[D]. 长沙:中山大学, 2010. SUNITA B. Mental Stress of women with birth failure[D]. Changsha: Sun Yat-sen University, 2010.
- [7] 王琰, 何玉洁. 心理因素及子宫收缩对外受精-胚胎移植结局影响的研究现状[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2015, 23(6):128-130. WANG Y, HE Y J. Current research on the effects of psychological factors and uterine contraction on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2015, 23(6):128-130.
- [8] 宋佳怡, 夏天. 基于“嫉妒不孕”学说探讨心理应激对现代女性不孕症的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(8):3778-3781. SONG J Y, XIA T. Effects of psychological stress on infertility in modern women based on infertility due to jealousy theory[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2019, 34(8):3778-3781.
- [9] 杨一华, 黄国宁, 孙海翔, 等. 不明原因不孕症诊断与治疗中国专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(9):984-992. YANG Y H, HUANG G N, SUN H X, et al. CSRM consensus on diagnosis and treatment of unexplained infertility [J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2019, 28(9):984-992.
- [10] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语: 证候部分[M]. 北京: 中国标准出版社, 1997. State Bureau of Technical Supervision. National standard traditional Chinese medicine clinical diagnosis and treatment term of the People's Republic of China: syndrome part[M]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Media, 1997.
- [11] 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. ZHENG X Y. Guidelines for Clinical Research of New Chinese Medicine (trial) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002.
- [12] 谈勇. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004. TAN Y. Gynecology of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2004.
- [13] HSU P Y, LIN M W, HWANG J L, et al. The fertility quality of life (FertiQoL) questionnaire in Taiwanese infertile couples[J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, 52(2):204-209.
- [14] 刘鹤玢, 韩晗, 韩延华. D型人格与不明原因不孕症关系初探[J]. *中国生育健康杂志*, 2017, 28(5):456-457, 464. LIU H F, HAN H, HAN Y H. Study on the relationship between type D personality and unexplained infertility [J]. *Chinese Journal of Reproductive Health*, 2017, 28(5):456-457, 464.
- [15] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion[J]. *Fertility and Sterility*, 2022, 117(1):53-63.
- [16] MITCHELL J C, LI X F, BREEN L, et al. The role of the locus coeruleus in corticotropin-releasing hormone and stress-induced suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the female rat[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(1):323-331.
- [17] ZHAO X L, MA R H, ZHANG X Y, et al. Transcriptomic study of the mechanism by which the Kai Yu Zhong Yu recipe improves oocyte quality in a stressed mouse model[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 278:114298.
- [18] GAMEIRO S, BOIVIN J, DOMAR A. Optimal in vitro fertilization in 2020 should reduce treatment burden and enhance care delivery for patients and staff[J]. *Fertility and Sterility*, 2013, 100(2):302-309.
- [19] 陈敏霞, 何燕妮, 刘红梅, 等. 子宫内膜及内膜下血流灌注与不明原因不孕的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(33):5817-5819. CHEN M X, HE Y N, LIU H M, et al. Relationship between endometrial and subendometrial blood flow perfusion and unexplained infertility[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2015, 30(33):5817-5819.
- [20] 林豪. 不明原因不孕症患者子宫内膜血管内皮生长因子的表达与体内激素的相关性研究[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(10):36-38. LIN H. The correlation of vascular endothelial growth factor and hormone in patients with unexplained infertility [J]. *China Modern Medicine*, 2015, 22(10):36-38.
- [21] 梁毓, 李颖, 兰永连, 等. 血管内皮生长因子在不孕人群子宫内膜分泌物中的表达及对 IVF-ET 妊娠结局的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(7):104-105, 107. LIANG Y, LI Y, LAN Y L, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in endometrial secretions of infertile women and its effect on pregnancy outcome in IVF-ET [J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2016, 24(7):104-105, 107.
- [22] 征征, 刘艳霞, 肖慧, 等. 刘艳霞教授基于“暖则生物”理论分体型论治多囊卵巢综合征所致不孕症[J]. *天津中医药*, 2022, 39(4):478-482. ZHENG Z, LIU Y X, XIAO H, et al. Professor LIU Yanxia treats infertility caused by polycystic ovary syndrome based on the theory of “warming breed organism” according to body size [J]. *Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 39(4):478-482.
- [23] 刘卓, 宋景艳, 邱月, 等. 不明原因不孕妇女着床期子宫内膜 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、Hox10、MMPs 基因的表达[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(3):501-504. LIU Z, SONG J Y, QIU Y, et al. The gene expression of $\alpha\text{v}\beta 3$, Hox10, and MMPs in endometrium of women with unexplained infertility during implantation [J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2020, 15(3):501-504.
- [24] 赵佳宁, 白杰, 苏健. 反复 IVF-ET 失败患者子宫内膜容受性低的经验举隅[J]. *天津中医药*, 2022, 39(3):362-365. ZHAO J N, BAI J, SU J. Experience of low endometrial receptivity in patients with repeated IVF-ET failure [J]. *Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 39(3):362-365.
- [25] NANDI A, GUDI A, SHAH A, et al. An online survey of specialists' opinion on first line management options for unexplained subfertility [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2015, 18(1):48-53.
- [26] 张静, 晁春娥, 宋佳怡, 等. 加减开郁种玉汤联合团体心理干预对肝郁肾虚型不明原因不孕症患者妊娠结局及心理状态的影

- 响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 144-147.
- ZHANG J, CHAO C E, SONG J Y, et al. Effect of Jiajian Kaiyu Zhongyu Decoction combined with group psychotherapy for the pregnancy outcome and psychological status of unexplained infertility female with liver stasis and kidney deficiency[J]. Lishizhen Medicine and Material Research, 2022, 33(1): 144-147.
- [27] GORAYEB R, BORSARI A C T, ROSA-E-SILVA A C, et al. Brief cognitive behavioral intervention in groups in a Brazilian assisted reproduction program[J]. Behav Med, 2012, 38(2): 29-35.
- [28] CHAN C H Y, CHAN C L W, NG E H Y, et al. Incorporating spirituality in psychosocial group intervention for women undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized controlled study [J]. Psychol Psychother, 2012, 85(4): 356-373.

(收稿日期: 2022-02-10)

(本文编辑: 马英, 徐一兰)

Effect of Jiajian Kaiyu Zhongyu Recipe combined with group psychotherapy for the endometrial receptivity of unexplained infertility female with liver stasis and kidney deficiency syndrome

ZHAO Zhimei^{1,2}, CHAO Chun'e^{1,2}, ZHANG Jing^{1,2}, MA Saihua^{1,2}

(1. Reproductive Center, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China;

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect on endometrial receptivity in unexplained infertility (UI) patients with liver stasis and kidney deficiency syndrome when treated by Jiajian Kaiyu Zhongyu Recipe combined with group psychological intervention. [Methods] A total of 90 patients with UI who met the criterion from the Reproductive Center of the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from November 2018 to November 2019 were randomly assigned to Traditional Chinese Medicine (TCM) group, control group and the TCM combined with group psychological intervention group (combination group). The patients in TCM group received Jiajian Kaiyu Zhongyu Recipe (JJKYZY) daily from menstrual day 5 for fourteen days each course, and a total of 3 courses of treatment were taken, with follicular monitoring. The patients in the control group received expectant treatment for 6 months. The patients in the combination group were given 6 times of group psychological intervention on the basis of the TCM group. Indicators included the indicators related to endometrial receptivity (including endometrial thickness, endometrial classification, subendometrial blood flow status and dynamic parameters of uterine artery on HCG day), and the level of serum vascular endothelial growth factor (VEGF). [Results] 1) The indicators related to endometrial receptivity: the endometrial thickness, type A endometrium, blood flow under the endometrium of the combination group and the endometrial thickness of TCM group were significantly improved after treatment ($P < 0.05$), and compared with the control group, the indicators mentioned above were also significantly improved ($P < 0.05$). The sum of bilateral perfusion index (PI) and resistance index (RI), uterine artery systolic peak flow rate/end-diastolic flow rate ratio (S/D) of combination group and TCM group were significantly reduced after treatment ($P < 0.05$), while these indicators in the control group were significantly increased after treatment ($P < 0.05$). The indicators mentioned above of combination group and TCM group were also significantly decreased comparing to the control group ($P < 0.05$), and the sum of bilateral RI of the combination group was significantly decreased comparing to the TCM group ($P < 0.05$). 2) The level of serum VEGF: the level of serum VEGF in the combination group and TCM group were significantly improved after treatment ($P < 0.05$). [Conclusion] Jiajian Kaiyu Zhongyu recipe combined with group psychotherapy can improve the endometrial thickness, morphology and uterine artery blood perfusion, thereby improve endometrial receptivity.

Keywords: unexplained infertility; Jiajian Kaiyu Zhongyu Recipe; group psychotherapy; endometrial receptivity