

·临床研究·

补肾调冲方与脱氢表雄酮治疗卵巢储备功能降低所致不孕症临床疗效观察*

夏天¹,赵丽颖²,王宝娟¹,付于¹,马瑞红¹

(1.天津中医药大学第一附属医院,中西医结合生殖疾病协同创新中心,天津 300193;

2.天津中医药大学,天津 300193)

摘要:[目的]观察补肾调冲方与脱氢表雄酮(DHEA)治疗卵巢储备功能降低(DOR)所致不孕症患者的临床疗效。[方法]将60例DOR所致不孕症的患者随机分为3组,即补肾调冲方组、DHEA组、安慰剂组,均治疗3个月经周期。[结果]补肾调冲方可显著改善DOR患者临床症状、血清性激素水平及血清抗苗勒氏管激素(AMH)、抑制素B(INHB)值,增加卵巢窦卵泡数(AFC),提高卵巢储备功能,其疗效优于DHEA,差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论]补肾调冲方在治疗因DOR所导致不孕症方面较DHEA疗效显著,且未发现有明显的毒副作用和不良反应,值得临床推广应用。

关键词:不孕症;卵巢储备功能降低;补肾调冲方;脱氢表雄酮

中图分类号:R711.6

文献标识码:A

文章编号:1673-9043(2014)02-0071-04

卵巢储备功能即卵巢内存留卵泡的数量和质量,可反映女性的生殖能力。卵巢产生卵子的数量及卵泡质量下降称为卵巢储备功能降低(DOR),近年来其发病率呈逐年上升的趋势,该病可导致月经紊乱、不孕等症,进一步可发展为卵巢早衰,给患者的身心健康带来极大影响。目前西医学对于DOR尚无公认有效的解决方案,脱氢表雄酮(DHEA)是目前提出的能改善卵巢储备功能的药物。

中医学并无DOR的病名,但根据DOR患者所表现的临床症状,可归属于中医学中“月经后期”、“月经过少”、“月经先后无定期”、“不孕”、“经断前后诸症”等范畴。补肾调冲方是韩冰教授根据“肾主生殖”及“冲任学说”等中医理论,结合多年临床实践创立的经验方,具有滋补肝肾、平衡阴阳、疏达肝气、调理冲任气血等功能。本研究观察补肾调冲方对DOR所致不孕患者的临床疗效,为今后的临床推广应用提供理论依据。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 目前国内尚无明确的诊断标准,参照乐杰主编人民卫生出版社2008年出版

的第7版《妇产科学》^[1]罗丽兰主编人民卫生出版社2009年出版的第2版《不孕与不育》^[2]特制定诊断标准如下。

1)不孕症:有正常性生活,未避孕1年未妊娠者,称为不孕症。未避孕而从未妊娠者,称为原发性不孕症;曾有过妊娠而后未避孕连续1年不孕者称为继发性不孕症。

2)DOR的诊断:1)基础促卵泡激素(FSH):10IU/L<FSH<40IU/L。2)基础雌二醇(E_2)>50pg/mL。3)窦卵泡数(AFC)(两侧AFC之和)≤5个。4)血清抗苗勒氏管激素(AMH)、抑制素B(INHB)水平降低。(其中满足以上任两项即可提示为DOR)

1.1.2 中医诊断标准 参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[3]以及普通高等教育“十五”国家级规划教材《中医妇科学》^[4]的有关内容制定。

临床表现:结婚1年以上,或有孕产史两年以上,夫妇同居且性生活正常,配偶生殖功能正常,未避孕而不孕者。

中医肾虚冲任失调型:

主症:1)腰膝痠软。2)月经先期或后期,量少,色淡质稀。

次症:1)潮热汗出。2)失眠多梦。3)神疲乏力;4)烦躁易怒。5)头晕耳鸣。6)心悸。

舌脉:舌质暗红或淡红,苔薄白;脉沉细或涩。

*基金项目:国家自然科学基金(81273791)。

作者简介:夏天(1976-),女,主任医师,主要从事中西医结合生殖内分泌方向的研究。

(主症具备,次症兼有1项即可)

1.2 一般资料 选取自2011年5月—2012年3月在天津中医药大学第一附属医院和天津总医院生殖中心就诊的25~40岁的因DOR导致的不孕症患者60例,分为中药组,DHEA组,安慰剂组,每组例数各20例。3组在年龄、月经情况、病史情况及中医症候病情程度方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 纳入标准 1)年龄:25~40岁女性不孕症患者。2)符合西医诊断标准。3)中医辨证属于肾虚冲任失调型不孕症患者。4)近3个月内未使用过激素类药物。5)自愿受试,并同意签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)多囊卵巢综合征、高催乳素血症、高雄激素血症患者,甲状腺功能减退等内分泌疾病经激素测定证实影响排卵者。2)排除医源性因素(如盆腔手术、放化疗、子宫动脉及栓塞等)引起的DOR。3)排除输卵管、子宫、宫颈等器质性病变引起的不孕症,排除由于男方因素引起的不孕症。4)近3个月内服用过激素类药物如避孕药、促排卵药、糖皮质激素等。5)合并内外科、精神科严重原发性疾病。6)对研究方药中已知药物过敏者。7)半乳糖血症与黏多糖疾病等酶的缺陷所致及遗传性因素所致的不孕症。8)中医辨证不属于肾虚冲任失调型。

2 治疗方法

2.1 中药组 以补肾调冲方治疗。处方:菟丝子15g,黄精15g,熟地黄15g,肉苁蓉10g,巴戟天10g,当归10g,川芎6g,紫石英15g,五味子6g等9味药,药物由天津中医药大学第一附属医院药剂科提供。水煎服,每日1剂,月经周期第5天始服至月经来潮停药,3个月经周期为1个疗程;

2.2 DHEA组 口服脱氢表雄酮,产品规格:每粒25mg;每日3次,每次1粒,3个月经周期为1个疗程。

2.3 安慰剂组 口服天然维生素E胶囊,批准文号:卫食健字(2002)第0331号,产品规格:每粒450mg,每日1次,每次1粒,3个月经周期为1个疗程。

3 观测指标与统计学方法

3.1 疗效性检查指标

3.1.1 临床表现 分别在治疗前及治疗周期结束后各检查记录1次。

3.1.2 血清学指标 月经周期第2~5天清晨空腹,抽取静脉血,监测血清FSH、 E_2 、AMH及INHB。

3.1.3 阴道超声 于治疗前后月经周期第4~5天,

在阴道超声下监测(严格消毒后)双侧卵巢AFC数。

3.2 安全性检查指标 记录治疗过程中及治疗后所出现的不良反应。

3.3 数据处理与统计方法 采用SPSS 18.0统计软件对各组数据进行统计学处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较,满足正态性方差齐性用 t 检验,不满足正态性方差齐性采用秩和检验。

4 疗效评定标准

4.1 总体疗效评定标准 按照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[9]制定。痊愈:妊娠或月经周期、经期、经量均恢复正常。显效:实验室诊断指标有1项恢复正常,其他指标得到改善,临床症状基本消失。有效:诊断指标有1项以上得到改善,临床症状减轻。无效:服药1个疗程、症状及观察指标均无改变,无恶化,未妊娠。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 中医证候疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]制定。疗效指数(N)=(疗前积分-疗后积分) $\times 100\%$ 。

痊愈:治疗后各症状消失($N\geq 95\%$)。显效:治疗后各症状明显减轻($95\%>N\geq 70\%$)。有效:治疗后各症状明显有所减轻($70\%>N\geq 30\%$)。无效:治疗后各症状明显无改善或有所加重($N<30\%$)。

4.3 单项中医症状疗效 消失:疗前患有的症状消失,积分为零。好转:疗前患有的症状减轻,积分降低,但不为零。无效:疗前患有的症状未减轻或加重,积分未降低。

5 结果

5.1 各组在治疗后综合疗效水平比较 见表1。经秩和检验,结果表明:中药组、DHEA组综合疗效较安慰剂组疗效明显,且中药组较DHEA组效果显著,差异具有统计学意义($P<0.05$)。其中,中药组有5人妊娠,DHEA组有1人妊娠。

表1 治疗后3组综合疗效比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
中药组	20	8	10	2	0	90.00
DHEA组	20	3	6	2	9	55.00
安慰剂组	20	0	1	1	18	10.00

5.2 各组在治疗前后中医临床证候比较 见表2。中药组、DHEA组在中医临床证候方面均有改善,且中药组较DHEA组疗效明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

5.3 各组在治疗前后中医临床证候评分比较 见

表3. 治疗前3组中医临床证候评分相比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。治疗后中药组、DHEA组在对中医临床证候评分方面较治疗前均有改善($P<0.05$), 且中药组效果明显优于DHEA组, 差异具有统计学意义($P<0.01$)。

表2 治疗后各组中医证候疗效比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
中药组	20	7	8	3	2	90.00
DHEA组	20	3	5	5	7	65.00
安慰剂组	20	0	0	2	18	10.00

表3 治疗前后各组中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	治疗前	治疗后
中药组	21.80±9.72	3.25±3.84* ^{△△}
DHEA组	20.55±9.75	10.40±9.53 [△]
安慰剂组	18.30±9.93	18.50±9.80

注: 与DHEA组比较, * $P<0.05$ 与安慰剂组比较, [△] $P<0.05$ ^{△△} $P<0.01$ 。

5.4 各组在治疗前后单项中医症状疗效比较 中药组、DHEA组在改善单项中医症状较安慰剂组效果明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 且中药组在改善月经情况、腰膝痠软、潮热汗出、神疲乏力及心悸方面较DHEA组疗效明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

5.5 各组治疗前后双侧卵巢AFC值的比较 治疗前3组双侧卵巢AFC值比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 组间具有可比性。治疗后, 中药组、DHEA组较治疗前均有明显增加($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 安慰剂组差异无统计学意义($P>0.05$)。组间比较, 中药组、DHEA组明显优于安慰剂组, 差异具有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 且中药组明显优于DHEA组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 三组治疗前后双侧卵巢AFC数的比较($\bar{x}\pm s$) 个

组别	治疗前	治疗后
中药组	3.85±0.94	6.04±1.15*
DHEA组	4.00±0.95	4.85±0.97 [△]
安慰剂组	4.00±0.96	4.06±1.03 ^{△△}

注: 与中药组对比, [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$; 与DHEA组对比, $P<0.05$ 。

5.6 各组在治疗前后性激素水平、血清AMH、INHB水平比较 见表5。治疗前3组基础FSH、 E_2 、AMH、INHB值相比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。治疗后中药组、DHEA组基础FSH、 E_2 、FSH/LH、AMH值水平方面较治疗前均有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 组间比较表明中药组效果明显优于DHEA

组, 差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表5 3组治疗前后血清性激素及AMH、INHB水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	E_2 (pg/mL)	FSH (IU/L)	AMH (ng/mL)	INHB (pg/mL)
中药组	治疗前	60.55±5.82	11.19±5.08	5.89±1.12	51.81±2.17
	治疗后	34.10±5.09* [△]	7.49±1.77* [△]	9.91±2.23* [△]	57.37±1.88* [△]
DHEA组	治疗前	55.65±7.26	10.47±3.00	5.89±0.98	50.72±1.14
	治疗后	50.90±7.84 [△]	9.00±1.69 [△]	7.02±1.21 [△]	55.48±1.61 [△]
安慰剂组	治疗前	57.60±4.57	10.66±3.75	5.86±1.03	51.80±2.17
	治疗后	55.65±7.26	10.73±2.52	5.87±1.22* [△]	51.83±2.41

注: 与DHEA组比较, * $P<0.05$, [△] $P<0.01$; 与安慰剂组比较, [△] $P<0.01$, ^{△△} $P<0.05$; 与中药组比较, [△] $P<0.01$ 。

6 讨论

DOR病因目前尚不完全清楚, 可能的病因有年龄因素、饮食因素、环境污染、遗传因素、免疫因素、医源性因素等。目前评价卵巢储备功能的指标较多, 主要有: 年龄、基础FSH水平、窦卵泡数、促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)刺激试验等。近年来, 尤以卵巢局部自分泌及旁分泌系统中 β -转化生长因子(TGF- β)家族的AMH、INHB等在评价卵巢储备功能方面备受关注。AMH是目前发现的唯一窦前卵泡募集抑制因子, 在卵泡募集与优势卵泡选择方面起重要作用。INHB由中小窦状卵泡分泌, 其主要生理作用是反馈性抑制垂体FSH的分泌。AMH及INHB水平的变化较FSH更早、更灵敏, 能够更好地预测卵巢储备功能状态。

关于DOR的治疗, 现代医学中主要是对症治疗, 如增加促性腺激素的剂量等, 目前研究中发现补充DHEA可以改善DOR^[6]。有研究报道其可以提高DOR患者卵泡与胚胎的数量和质量^[7-9], 降低流产率, 提高妊娠率^[10-11]。有研究推测^[11], DHEA改善DOR患者的卵巢微环境, 这可能是其发挥作用的途径。目前DHEA在国内外生殖领域已被广泛的应用, 且未发现明显的毒副作用, 但由于其会使雄激素略有升高, 故多囊卵巢综合征、有激素依赖性肿瘤及高泌乳素患者禁用。尽管目前关于服用DHEA改善卵巢储备功能的作用仍有待于大样本的前瞻性随机对照研究的证实, 但目前的结果仍为DOR患者的治疗带来了希望。

补肾调冲方是由著名中医妇科专家韩冰教授根据“肾主生殖”以及“冲任学说”等中医理论, 结合多年临床实践创立的经验方, 该方立意: 平补肾气、

滋阴扶阳、调理冲任、理气养血。既往动物实验结果表明补肾调冲方可使POF大鼠动情周期恢复正常,并能明显降低血清FSH、促黄体生成素(LH)水平,提高E₂水平,从而改善POF大鼠血清高促性素低雌激素状态;促进卵泡及黄体发育,抑制卵泡过度闭锁,恢复正常的卵巢生理结构^[12-14],升高大鼠卵巢INHB及AMH基因与蛋白表达水平^[15-16],从而调节卵巢功能,提高卵巢储备力,其机制可能是通过上调卵巢局部因子INHB及AMH的表达而实现的。

综上所述,补肾调冲方具有改善DOR患者卵巢储备功能的作用,且其疗效明显优于DHEA,未观察到有明显的毒副作用,值得进一步研究和临床应用。

参考文献:

[1] 乐杰.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2008.
[2] 罗丽兰.不孕与不育[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2009.
[3] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002.
[4] 张玉珍.中医妇科学[M].第2版.北京:中国中医药出版社,2008:324-332
[5] 孙明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[S].上海:科学技术文献出版社,2010.
[6] Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology[M]. 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008:683.
[7] Barad D, Gleicher N. Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone [J]. Fertil Steril, 2005, 84: 756.
[8] Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on

oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF [J]. Hum Reprod, 2006, 21(11):2845-2849.
[9] Wisner A, Gonen O, Ghetler Y, et al. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: A randomized prospective study[J]. Hum Reprod, 2010, 25 (10): 2496-2500.
[10] Gleicher N, Ryan E, Weghofer A, et al. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2009, 7:108.
[11] Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function [J]. Assist Reprod Genet 2007,24:629-634.
[12] 夏天,李爽,柴淑娟.补肾调冲方对半乳糖致POF大鼠始基卵泡募集因子GDF-9、AMH表达的影响[J].辽宁中医杂志,2011,38(7):1295-1299.
[13] 马灵芝,金季玲,夏天.补肾调冲方对半乳糖致卵巢早衰大鼠卵巢功能的影响[J].江苏中医药,2011, 43(6):91-92.
[14] 李爽,夏天,夏阳.补肾调冲方对半乳糖致卵巢早衰大鼠性激素水平和卵巢组织形态学的影响[J].河北中医,2012,34(1):108-110.
[15] 李爽,夏阳,夏天.补肾调冲方对半乳糖致POF大鼠始基卵泡募集及卵泡闭锁相关因子GDF-9表达的影响[J].辽宁中医杂志,2011,38(11):2267-2270.
[16] 夏天,柴淑娟,马灵芝,等.补肾调冲方对半乳糖致POF大鼠卵巢储备力及其相关因子INHB、AMH表达的影响[J].时珍国医国药,2011,22(11):2714-2716.

(收稿日期:2013-12-27)

Effect of Bushen Tiaochong recipe and dehydroepiandrosterone for infertility women with diminished ovarian reserve

XIA Tian¹, ZHAO Li-ying², WANG Bao-juan¹, FU Yu¹, MA Rui-hong¹

(1. Collaborative Innovation Center of Reproductive Disease with Combination of TCM and Western Medicine, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the effect of Bushen Tiaochong recipe(BTR) and dehydroepiandrosterone(DHEA) for infertility women with diminished ovarian reserve. **[Methods]** Sixty infertility women caused by DOR assigned into 3 groups randomized, interventions of which were BTR, DHEA, and placebo respectively. All enrolled women would be treated for 3 menstrual cycles. **[Results]** Women's clinical symptoms, serum hormone level, serum AMH and INHB concentration and AFC number were all improved in BTR and DHEA groups, but former was even better than latter. **[Conclusion]** The effect of BTR for infertility women with DOR is more remarkable than DHEA, and BTR is safer, which should be apply in clinical practice.

Key words: infertility; diminished ovarian reserve; Bushen Tiaochong recipe; dehydroepiandrosterone