

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.09.025

文章编号: 1005-8982(2016)09-0114-04

麒麟丸联合人绝经期促性腺激素治疗未破裂 卵泡黄素化综合征的疗效研究

黄雪坤, 冯月枝, 黄永汉

(广东省佛山市第一人民医院 生殖中心, 广东 佛山 528000)

摘要:目的 观察麒麟丸联合人绝经期促性腺激素(HMG)治疗未破裂卵泡黄素化综合征(LUFS)的临床疗效。**方法** 将门诊 69 例未破裂卵泡黄素化综合征患者,随机分为治疗组(A组 35 例)和对照组(B组 34 例),两组用 HMG 注射治疗,A 组加以口服麒麟丸联合治疗。观察比较两组治疗后排卵率、妊娠率和不同时间血清黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E2)、孕酮(P)的差异。**结果** 两组排卵率(76.1% vs 59.8%)、妊娠率(40.0% vs 17.6%)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组卵泡成熟日血 LH 和 E2 值、排卵后 1 周血 P 值均显著高于 B 组($P < 0.05$)。**结论** 麒麟丸联合 HMG 治疗 LUFS 可明显提高排卵率和妊娠率。

关键词: 未破裂卵泡黄素化综合征;人绝经期促性腺激素;麒麟丸;不孕不育

中图分类号: R711.6

文献标识码: B

Clinical effects of Qilin pills combined with HMG on patients with luteinized unruptured follicle syndrome

Xue-kun Huang, Yue-zhi Feng, Yong-han Huang

(Reproductive Medicine Center, the First People's Hospital of Foshan,
Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To study the clinical effects of Qilin pills combined with HMG on patients with luteinized unruptured follicle syndrome (LUFS). **Methods** Sixty-nine patients with LUFS were assigned into a trial group (group A, 35 cases) and a control group (group B, 34 cases) who were treated with Qilin pills combined with HMG and HMG alone, respectively. The ovulation rate, natural pregnancy rate and the levels of serum sex hormones (LH, FSH, E2 and P) of the two groups were compared after treatment. **Results** The ovulation rates (76.1% vs 59.8%) and natural pregnancy rates (40.0% vs 17.6%) were significant different between the groups A and B after treatment ($P < 0.05$). In additional, the levels of LH and E2 on the follicle maturity day, and the level of P in one week after induced ovulation in the group A were obviously higher than those in the group B ($P < 0.05$). **Conclusions** Qilin pills combined with HMG can significantly enhance the ovulation and natural pregnancy rate in patients with LUFS.

Keywords: luteinized unruptured follicle syndrome; human menopausal gonadotropin; Qilin pill; infertility

未破裂卵泡黄素化综合征, 又称卵泡黄素化未破裂综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFS)是指正常月经周期或药物促排卵周期, 卵巢有卵泡发育或优势卵泡, 但到排卵期黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)峰后 48 h 不破裂,

卵细胞未排出而黄素化, 能分泌相应的雌、孕激素, 使效应器官出现一系列类似排卵周期的改变^[1]。LUFS 是无排卵月经的一种特殊类型, 属于卵巢性不孕。正常生育年龄妇女的发病率为 5% ~ 10%, 不育妇女中的发病率为 25% ~ 43%, 多见于不明原因不

收稿日期: 2015-10-26

孕患者^[2]。LUFS 的相关病因复杂,大致可分为中枢性内分泌紊乱、局部组织学及分泌功能紊乱、局部机械性因素和医源性因素,前两种病因在临床上最常见,迄今为止其发病机理尚不清楚^[3]。治疗 LUFS 方法众多,如药物治疗、物理治疗、手术治疗和心理治疗等。目前,西医治疗多主张在患者卵泡成熟时注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)促进排卵^[4-5]。近年研究发现,中西医结合在 LUFS 治疗方面具有较大优势^[6]。本研究中麒麟丸联合人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)对 LUFS 患者进行治疗,探讨麒麟丸联合 HMG 对 LUFS 患者促进排卵及妊娠率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月-2014 年 12 月在佛山第一人民医院生殖中心就诊的 69 例 LUFS 不孕患者。诊断标准:自月经第 8 天阴道 B 超监测卵泡生长,当卵泡直径 ≥ 18 mm 时,尿 LH 阳性或尿 LH 阴性,但肌注 HCG 后 48 h 没出现排卵征象,卵泡仍然存在但内部出现细小强回声光点或继续增大,诊断为 LUFS。B 超下 LUFS 可表现为:①发育正常的卵泡不破裂而持续性增大;②包膜逐渐增厚,界限模糊,张力降低;③囊泡内由无回声暗区逐渐变成少许细弱光点;④直到下次月经来潮后囊泡才逐渐萎缩,未见滤泡破裂排卵现象,子宫直肠陷凹无积。纳入标准:①临床上曾连续 ≥ 2 个自然周期 B 超监测提示发生 LUFS,未进行任何激素治疗;②有生育要求,月经第 2~4 天查血生殖激素水平提示卵巢储备功能良好的[卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) < 8 u/L];③输卵管至少一侧通畅,丈夫精液检查基本正常;④排除高催乳素(Prolactin, PRL)血症、促排卵药物、局部障碍(如子宫内膜异位症、盆腔炎、卵巢手术后导致卵巢表面稀疏的膜样黏连、卵巢炎造成卵巢被皮增厚)等所导致 LUFS 的患者。卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的诊断标准根据 GOLAN 等 1989 年提出的 OHSS 诊断及分度标准^[7]。

1.2 分组

按随机数字表将患者随机分成两组。A 组(麒麟丸+HMG)35 例,年龄 23~40 岁,平均 (31.1 ± 3.5) 岁;不孕年限 3~10 年,平均 (4.0 ± 2.6) 年。B 组

(HMG)34 例,年龄 24~41 岁,平均 (31.6 ± 3.4) 岁;不孕年限 2~10 年,平均 (3.9 ± 3.0) 年。两组年龄及不孕年限比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方案

于月经周期或撤退出血第 5 天开始,A 组口服麒麟丸(太安堂集团,国药准字 Z10930034)6g,3 次/d,和肌内注射 HMG(珠海丽珠集团)75 u/d;B 组肌内注射 HMG 75 u/d。两组在月经周期第 8 天起行阴道 B 超监测卵泡,根据卵泡生长调整用药剂量,至优势卵泡长至直径 ≥ 18 mm 时,肌内注射 HCG 5 000~10 000 u,继续阴道 B 超监测和指导患者围排卵期同房。如果当月未受孕,则隔 1~2 个月再进行该方案治疗,直到治疗疗程次数达到 3 次。

1.4 血激素测定

所有患者分别在月经周期的 3~5 d(days 3 to 5 of the menstrual cycle, C)、卵泡成熟日(卵泡直径 ≥ 18 mm)(day of follicle maturity, FM)、排卵后 1 周(a week after ovulation, WO)进行性激素测定,抽空腹静脉血 5ml。采用化学发光法测定血清中黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P)。所用仪器为德国罗氏 e601 全自动化学发光仪。

1.5 妊娠检验

排卵 2 周后查血 HCG >35 u/L 患者为血 HCG 阳性,判定生化妊娠。排卵 4 周后 B 超监测,宫内见胎囊及原始心管搏动者为临床妊娠。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,计数资料以率表示,用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 排卵率、妊娠率和 OHSS 发生率比较

A 组排卵率为 76.1%(70/92)、妊娠率为 40.0%(14/35),B 组排卵率为 59.8%(58/97)、妊娠率为 17.6%(6/34),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=5.734$ 和 4.186, $P=0.017$ 和 0.041),A 组排卵率、妊娠率高于 B 组。两组无 OHSS 发生。见表 1。

2.2 血 LH、FSH、E2 和 P 水平比较

A 组卵泡成熟日血 LH 为 (25.53 ± 9.05) mIU/ml,卵泡成熟日血 E2 为 (341.83 ± 112.53) pg/ml,排卵后 1 周血 P 为 (15.71 ± 3.39) ng/ml, B 组卵泡成熟日

血 LH 为 (19.73 ± 7.90) mIU/ml、卵泡成熟日血 E2 为 (289.72 ± 137.96) pg/ml、排卵后 1 周血 P 为 (11.21 ± 3.76) ng/ml, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($t=3.456$ 、 1.961 和 2.476 , $P=0.004$ 、 0.036 和 0.041), A 组卵泡成熟日血 LH 和 E2 水平、排卵后 1 周血 P 水平高于 B 组。见表 2。

表 1 两组患者的排卵率、妊娠率比较

组别	总周期数	排卵周期 例(%)	LUFS 周期 例(%)	妊娠			
				疗程 1/ 例	疗程 2/ 例	疗程 3/ 例	总疗程 /%
A 组($n=35$)	92	70(76.1)	22(23.9)	3	7	4	40.0(14/35)
B 组($n=34$)	97	58(59.8)	39(40.2)	1	3	2	17.6(6/34)
χ^2 值		5.734	5.734				4.186
<i>P</i> 值		0.017	0.017				0.041

表 2 两组患者血 LH、FSH、E2 和 P 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LH/(mIU/ml)			FSH/(mIU/ml)		
	C	FM	WO	C	FM	WO
A 组($n=35$)	3.01 ± 0.67	25.53 ± 9.05	2.43 ± 0.51	6.74 ± 2.46	12.13 ± 3.15	6.38 ± 2.06
B 组($n=34$)	3.12 ± 0.81	19.73 ± 7.90	2.36 ± 0.42	6.46 ± 2.27	11.88 ± 3.37	6.13 ± 2.12
<i>t</i> 值	0.032	3.456	1.259	1.381	1.220	0.308
<i>P</i> 值	0.975	0.004	0.223	0.183	0.238	0.762

组别	E2/(pg/ml)			P/(ng/ml)		
	C	FM	WO	C	FM	WO
A 组($n=35$)	40.18 ± 15.61	341.83 ± 112.53	160.42 ± 59.87	0.36 ± 0.21	1.21 ± 0.62	15.71 ± 3.39
B 组($n=34$)	38.74 ± 13.20	289.72 ± 137.96	149.39 ± 61.43	0.34 ± 0.16	1.18 ± 0.54	11.21 ± 3.76
<i>t</i> 值	0.577	1.961	1.452	1.485	1.599	2.476
<i>P</i> 值	0.548	0.036	0.164	0.155	0.127	0.041

3 讨论

目前 LUFS 的发病的确切机制尚不清楚, 有学者认为与 LUFS 患者下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴的功能失调, 中枢性激素分泌紊乱(如 LH 分泌不足或异常)、卵巢局部组织学及分泌功能紊乱、局部机械性因素(如子宫内膜异位症、盆腔炎症、输卵管梗阻等)、医源性因素(如用 CC、HMG 促排卵)以及精神心理因素(精神紧张、焦虑不安、反应敏感)等有关^[3]。目前, 治疗 LUFS 方法很多, 但各有优缺点。王新民^[8]对 23 例 LUFS 患者进行妇科检查机械性挤压法治疗后, 只有 11 例排卵, 妊娠 2 例, 妊娠率为 8.7%。此法相对安全, 痛苦小, 无手术操作, 不损伤卵巢组织, 易被患者接受。但是部分患者卵泡壁坚韧, 尤其肥胖者腹部脂肪偏多, 则很难挤破卵泡, 所以排卵率和妊娠率低。刘新雄^[9]比较不同治疗方案对 LUFS 不孕患者的疗效, B 超引导下经阴道卵泡穿刺术和腹腔镜手术的妊娠率分别为 35.71% 和 30.0%, 显著高于针

灸法的妊娠率(13.64%), 认为前两种方法受孕成功率高, 是治疗 LUFS 的有效方法之一。但有学者认为, 卵泡穿刺术为侵入性操作, 给患者造成痛苦, 同时可能造成创伤感染, 增加患者的治疗费用^[4]。同样有学者认为, 手术在解决盆腔粘连上往往效果不佳, 且手术又可能引起盆腔或输卵管粘连, 加重不孕, 并伴随全身麻醉和手术相关危险性, 建议对于 LUFS 的患者, 只合并子宫内膜异位症等其他不孕因素时才考虑腹腔镜治疗^[10]。目前对 LUFS 患者药物治疗主要还是以促排卵方案 CC/HCG 与 HMG/HCG 为主, 而该药物本身尚可导致 LUFS 的发生, 促排率高而妊娠率低, 容易并发 OHSS 等, 故其有效性、安全性和应用性受到限制^[11]。这可能是由于 CC 弱的抗雌激素效应使 LH 峰水平下降, 引起颗粒细胞过早黄素化, 致卵泡提前黄素化, 孕酮过早上升反馈性引起轴调节失衡而不能排卵, 或由于 LH 峰低下导致胶原酶及纤维蛋白溶酶活性降低, 使卵泡壁溶解能力下降

从而影响排卵。而 HMG 组成成分为 FSH 和 LH,大剂量使用 HMG 致使 LH 峰过早出现而导致 LUFs。王素荣等^[12]研究报道,HMG 治疗 LUFs 后的排卵率为 52.5%,妊娠率为 40.0%。而本研究的结果显示,HMG/HCG 治疗 LUFs 后的排卵率为 59.8%,妊娠率为 17.6%,与马建新等^[4]的报道(排卵率为 89.29%,妊娠率为 20.24%)相似,促排率高而妊娠率低。

中医认为,LUFs 的发生以肾虚为主证,同时与肝郁、血瘀、冲任失调密切相关。肾藏精,生殖发育,为先天之本;肝藏血,主疏泄,为女子先天。若肾气(精)亏虚,肝失疏泄,血瘀气滞,或痰湿蕴阻,冲任虚衰,则男女两精不能适时相搏,精卵消长出纳受阻^[3]。李爱萍等^[13]在西药常规治疗基础上加用补肾活血方治疗 LUFs 后,其排卵率(92.24% vs 26.76%)及妊娠率(61.67% vs 11.76%)明显高于单用西药($P < 0.05$)。朱长玲等^[14]采用程泾教授自拟的益肾活血排卵汤,同时按不同类型配合相应的 HCG 或 GnRH+HMG 或 CC 促排卵药物,结果 65 例 LUFs 致不孕患者排卵率为 80.25%,妊娠率为 55.38%。甘瑾^[15]以自拟补肾活血法加用针刺配合西药 HCG 治疗肾虚血瘀型 LUFs,促排卵疗效满意,升高妊娠率,治疗过程中未出现明显的不良反应以及相关促排卵并发症。麒麟丸采用补肾填精、温和调经、益气养血之品组方,其主要成份菟丝子、枸杞子、覆盆子等能益肾填精补髓,促进生殖系统发育;淫羊藿多糖具有类性激素调节生殖内分泌腺轴的作用,可通过提高 T 合成酶的活性,促进激素的合成;首乌、白芍、桑椹子等有补益肝肾、养血调经。全方温养先天肾气、舒肝健脾,并佐以调和血脉,使精血充足,冲任有养,胎孕有成^[16]。周立军等^[17]研究显示,麒麟丸联合使用枸橼酸氯米芬治疗排卵功能障碍不仅可增加枸橼酸氯米芬的药效,而且可抑制其不良反应,弥补其高排卵,低妊娠的不足。本研究结果显示,麒麟丸联合 HMG 治疗 LUFs 可明显升高排卵率和妊娠率,改善垂体内分泌功能调节,提高性激素水平,获得较单用 HMG 促排卵更好的效果。单纯西医或中医治疗难以取得较好疗效,运用中西医结合治疗,可使整体与

局部调节有机结合起来,标本兼治,形成中西医优势互补,防治 LUFs 的发生,提高 LUFs 不孕症患者的排卵率及临床妊娠率。

参 考 文 献:

- [1] 朱娜,谈勇.未破裂卵泡黄素化综合症的中西医研究[J].长春中医药大学学报,2015,31(1):96-99.
- [2] DAL J, VURAL B, CALISKAN E, et al. Power doppler ultrasound studies of ovarian, uterine, and endometrial blood flow in regularly menstruating women with respect to luteal phase defects[J]. Fertil Steril, 2005, 84(1): 224-227.
- [3] 王鹭霞,柯毅凤,林雅菁,等.未破裂卵泡黄素化综合症发病机理研究进展[J].光明中医,2013,28(3):643-645.
- [4] 马建新,王旭初,张平,等.电针结合尿激酶治疗未破裂卵泡黄素化综合症疗效研究[J].河北医药,2013,35(8):1191-1193.
- [5] 李婷婷,汪翔,岳超敏,等.宫腔内注射人绒毛膜促性腺激素对反复体外受精-胚胎移植失败患者的治疗作用[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(9):3862-3865.
- [6] 林丽娜,常惠,袁杰.中西医结合治疗黄素化未破裂卵泡综合症研究进展[J].实用中医药杂志,2011,27(9):640-642.
- [7] 文仲勇,黄浩,黄懿,等.腹腔镜全子宫切除两种术式的临床比较[J].中国微创外科杂志,2008,8(6):515-516.
- [8] 王新民.卵泡未破裂黄素化综合症 58 例临床治疗[J].中国生育健康杂志,2010,21(3):155-160.
- [9] 刘新雄.不同治疗方案在卵泡未破裂黄素化综合症患者中的临床观察[J].国学创新,2010,7(31):30-31.
- [10] 陈子江.多囊卵巢综合症相关病因及临床研究[J].生殖医学杂志,2007,16(4):233-234.
- [11] 王玲,刁军成,罗娟珍,等.未破裂卵泡黄素化综合症的中西医结合治疗进展[J].中国中医药咨讯,2011,3(1):27-28.
- [12] 王素荣,李辉杰.尿促性素治疗未破裂卵泡黄素化综合症 80 例疗效分析[J].现代医药卫生,2011,27(4):560.
- [13] 李爱萍,俞渊.中西医结合治疗未破裂卵泡黄素化综合症 60 例观察[J].浙江中医杂志,2006,41(9):539.
- [14] 朱长玲,程泾,程蕾.未破裂卵泡黄素化综合症致不孕中西医结合治疗临床观察[J].浙江中医学院学报,2000,24(6):23-24.
- [15] 甘瑾.中西医结合治疗未破裂卵泡黄素化综合症 40 例[J].湖北中医杂志,2011,33(12):47-48.
- [16] 周蓉.麒麟丸联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合症临床观察[J].中国临床医生杂志,2015,43(3):75-76.
- [17] 周立军,霍素芬,聂艳丽,等.麒麟丸联合枸橼酸氯米芬治疗排卵功能障碍 30 例疗效观察[J].河北中医,2012,34(8):1183-1184.

(童颖丹 编辑)