

改良养膜方治疗肾虚血瘀型薄型子宫内膜疗效评价

李 群,王立红,赵延坤,杨晓静,安雪丽

[摘要] **目的:**探讨改良养膜方治疗肾虚血瘀型薄型子宫内膜病人的临床效果。**方法:**80 例肾虚血瘀型薄型子宫内膜病人根据治疗方法不同分为观察组($n=40$)和对照组($n=40$)。对照组给予常规西药治疗,观察组在对照组基础上给予改良养膜方治疗。判定 2 组临床疗效,超声检查子宫内膜厚度和子宫基底区动脉血流动力学变化,观察卵泡发育情况,并统计 2 组妊娠率。**结果:**观察组临床总有效率为 92.5%,明显高于对照组的 75.0% ($P<0.05$)。2 组治疗前子宫内膜厚度差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组子宫内膜厚度显著大于对照组($P<0.01$)。2 组治疗前阻力指数(RI)、搏动指数(PI)差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组 RI、PI 低于对照组($P<0.01$)。观察组治疗后首次监测卵泡数目、卵泡直径均高于对照组($P<0.05 \sim P<0.01$);观察组和对照组总卵泡数分别为 55 个和 49 个,其中相应 76.36%、57.14% 的卵泡为 ≥ 18 mm 的成熟卵泡,2 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后临床妊娠率、生化妊娠率为 47.5%、22.5%,均显著高于对照组的 25.0%、5.0% ($P<0.05$)。**结论:**改良养膜方治疗肾虚血瘀型薄型子宫内膜的临床疗效显著,对改善病人子宫内膜厚度、卵泡发育及提高妊娠率有重要作用。

[关键词] 子宫内膜;养膜方;改良;肾虚血瘀;妊娠

[中图分类号] R 711.6

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.06.029

Assessment of efficacy of modified Yangmo Decoction in the treatment of kidney deficiency and blood stasis type thin endometrium

LI Qun, WANG Li-hong, ZHAO Yan-kun, YANG Xiao-jing, AN Xue-li

(Department of Obstetrics and Gynecology, Xingtai Central Hospital, Xingtai Hebei 054000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effects of the modified Yangmo Decoction in the treatment of kidney deficiency and blood stasis type thin endometrium. **Methods:** Eighty patients with kidney deficiency and blood stasis type thin endometrium were divided into the observation group ($n=40$) and control group ($n=40$) according to the different treatment methods. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was treated with the modified Yangmo Decoction based on control group. The clinical efficacy of two groups was evaluated, and the endometrial thickness and hemodynamic changes of uterine basilar artery were examined by ultrasonography. The follicular development was observed, and the pregnancy rates of two groups were analyzed. **Results:** The total effective rate of the observation group (92.5%) was significantly higher than that of control group (75.00%) ($P<0.05$). There was no statistical significance in endometrial thickness between two groups before treatment ($P>0.05$), and the endometrial thickness in observation group was significantly thicker than that in control group after treatment ($P<0.05$). There were no statistical significances in the resistance index (RI) and pulsatility index (PI) between two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the RI and PI in observation group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). After treatment, the initial number of follicles and follicular diameter in observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The total number of follicles in observation group and control group was 55 and 49, respectively, and the 76.36% and 57.14% of follicles were mature follicles (diameter ≥ 18 mm) ($P<0.05$), and the difference of which was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the clinical pregnancy rate and biochemical pregnancy rate in observation group (47.50% and 22.50%) were significantly higher than those in control group (25.00% and 5.00%), respectively ($P<0.05$). **Conclusions:** Modified Yangmo Decoction is significantly effective in the treatment of kidney deficiency and blood stasis type thin endometrium, which plays an important role in improving the endometrial thickness, follicular development and pregnancy rate.

[Key words] endometrium; Yangmo Decoction; modified; kidney deficiency and blood stasis; pregnancy

由于薄型子宫内膜的发生受多次流产史、宫腔

感染、药物、内分泌紊乱等多种因素的影响,目前对子宫内膜生长不良所致的薄型子宫内膜的定义尚未达成共识。国外有学者^[1]将薄型子宫内膜定义为在黄体中期(排卵后 6~10 d)子宫内膜厚度 < 7 mm,且主要临床特征为个体月经周期正常,但月经

[收稿日期] 2017-03-27

[基金项目] 河北省邢台市科技计划项目(2016ZC045)

[作者单位] 河北省邢台县中心医院 妇产科,054000

[作者简介] 李 群(1973-),女,副主任医师。

量过少(<20 mL)。薄型子宫内膜可影响妊娠率,但其影响妊娠的具体机制不清,辅助生殖技术给薄型子宫内膜导致的不孕不育病人带来了希望,但仍无法解决薄型子宫内膜的问题,由于内膜问题导致的低妊娠率尤为突出^[2]。薄型子宫内膜治疗的临床报道及经验较多,包括传统的雌激素治疗、手术、机械刺激、盆底肌肉锻炼及高压氧治疗等,疗效各异^[3]。近年来有研究^[4]提出,多种中药养膜方在改善子宫内膜方面有独特的优势,本文在以往养膜方经验基础上根据病人的中医病理机制进行改进,用于治疗薄型子宫内膜取得良好的疗效,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2014年9月至2016年9月收治的肾虚血瘀型薄型子宫内膜病人80例,符合相关中医和西医诊断标准^[5-6],根据治疗方法不同分为观察组($n=40$)和对照组($n=40$)。观察组年龄(28.81 ± 2.10)岁,病程(7.55 ± 2.67)个月,不孕年限(3.51 ± 2.42)年,月经周期(28.86 ± 2.23)天;对照组年龄(27.95 ± 2.33)岁,病程(5.01 ± 3.40)个月,不孕年限(3.56 ± 1.99)年,月经周期(29.21 ± 2.40)天;2组年龄、病程、不孕年限、月经周期均具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:年龄18~41岁;行输卵管可视通液术提示病人双侧输卵管通畅,经3次以上B超检测排卵正常,指导同房受孕失败;B超检测显示基础子宫内膜 >3 mm,排卵日子宫内膜厚度 <7 mm;治疗前使用过增加月经量的相关药物;对本研究的目的和意义知情,且自愿参与,临床资料完善;本研究取得我院伦理委员批准。排除标准:属于青春期、绝经过渡期;卵巢功能减退、卵巢囊肿、高泌乳素血症等其他生殖内分泌疾病;因经期出血、早孕、子宫内膜结核、甲状腺功能亢进或减退及子宫等器质性病变所引起的月经量减少;合并肾上腺病、甲状腺病、糖尿病等其他内分泌功能异常;入选前3个月内服用激素类药物或避孕药;合并精神疾病或认知功能障碍;治疗依从性差;对相关药物过敏。

1.3 治疗方法 对照组:月经来潮或撤药性出血第3~5日服用来曲唑片(国药准字H19991001,江苏恒瑞医药股份有限公司), 2.5 mg/d,连续服用5 d;同时服用戊酸雌二醇片(国药准字H20000031,北京协和药厂) 1 mg/d,连续服用至排卵日停药;排卵后用黄体酮(国药准字H32021401,江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂)肌肉注射进行黄体支持,每

次 20 mg,每天1次。观察组:在对照基础上给予改良养膜方治疗,于月经干净开始服用改良养膜汤治疗,其处方为:覆盆子、菟丝子、川断、当归、阿胶、黄芪、鹿角霜各 15 g,寄生 24 g,赤芍、白芍、枸杞子、川芎、小茴香各 10 g,生地黄、熟地黄、香附各 9 g,女贞子 18 g,炙甘草 6 g;每日1剂煎至 200 mL,分早晚温服。

1.4 临床疗效判定 以《中药新药临床研究指导原则》中相关疗效标准⁹为主要依据。痊愈:月经量完全恢复正常,且停药后经量仍正常,临床症状彻底消失;显效:每次月经量增多三分之一或较前增加 20 mL,且停药后逐渐有所减少,临床症状基本消失;有效:经量有所增多,但停药后显著减少,临床症状有所改善;无效:经量、其他临床症状无任何改善;总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.5 观察指标 (1)分别于治疗前最近一次月经分泌晚期和疗程结束时(治疗后)选用美国ALOKA-1000型彩色多普勒超声诊断仪经阴道超声检查子宫内膜厚度,探头频率 $6 \sim 8$ MHz,子宫内膜厚 $7 \sim 14$ mm为正常, <7 mm为内膜薄。(2)于治疗前、疗程结束时(治疗后)的排卵日进行超声下观察内膜线性,前后壁基底区各选择两点测量血流,测量结果基于至少连续4个稳定的波形图,子宫基底区动脉的血流动力学值取其平均值;阻力指数(RI)=(收缩期最高血流速度-舒张期末血流速度)/收缩期最高血流速度,搏动指数(PI)=(收缩期最高血流速度-舒张期末血流速度)/平均速度^[8]。(3)2组治疗3个月后于月经来潮第 $10 \sim 12$ 日进行首次卵泡监测,根据卵泡大小及内膜情况每日或隔日进行监测,直至卵泡成熟排出,记录卵泡数目、大小等。

1.6 妊娠判定 2组治疗后3个月于排卵后第14日对月经未来潮的病人抽取外周静脉血检测 β -绒毛膜促性腺激素(β -hCG)值,血 β -hCG值 >5 IU/L时判定为妊娠;停经 $45 \sim 50$ d,经超声检查宫内见孕囊、胚芽及原始心管搏动则诊断为临床妊娠;若检测到血 β -hCG值但未见孕囊则定义为生化妊娠^[9]。

1.7 统计学方法 采用 t (或 t')检验、 χ^2 检验和秩和检验。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 观察组临床总有效率为 92.50% ,显著高于对照组的 75.00% ($P < 0.05$)(见表1)。

2.2 2组治疗前后子宫内膜厚度改善情况比较

治疗前 2 组子宫内膜厚度差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 2 组均较治疗前子宫内膜厚度显著增加 ($P < 0.01$), 且观察组子宫内膜增加厚度显著高于对照组 ($P < 0.01$) (见表 2)。

表 1 2 组临床疗效比较 [n ; 百分率 (%)]

分组	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效	u_c	P
观察组	40	11(27.50)	18(45.00)	8(20.00)	3(7.50)	37(92.50)		
对照组	40	8(20.00)	10(25.00)	12(30.00)	10(25.00)	30(75.00)	2.25	<0.05
合计	80	19(23.75)	28(35.00)	20(25.00)	13(16.25)	67(83.75)		

表 2 2 组治疗前后子宫内膜厚度改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$; mm)

分组	n	治疗前	治疗后增加幅度
观察组	40	5.28 ± 1.21	$3.40 \pm 1.41^{**}$
对照组	40	5.40 ± 1.18	$2.50 \pm 1.22^{**}$
t	—	0.45	3.05
P	—	>0.05	<0.01

组内配对 t 检验; 与治疗前比较 * $P < 0.01$

2.3 2 组治疗前后排卵日子宫内膜下血流情况比较 治疗前 2 组 RI、PI 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后观察组 RI、PI 显著低于对照组 ($P < 0.01$) (见表 3)。

表 3 2 组治疗前后排卵日子宫内膜下血流情况比较 ($\bar{x} \pm s$; mL/min)

分组	n	RI	PI
治疗前			
观察组	40	0.68 ± 0.05	1.62 ± 0.07
对照组	40	0.70 ± 0.06	1.64 ± 0.08
t	—	1.62	1.19
P	—	>0.05	>0.05
治疗后			
观察组	40	$0.61 \pm 0.03^{**}$	$1.44 \pm 0.04^{**}$
对照组	40	$0.64 \pm 0.04^{**}$	$1.51 \pm 0.03^{**}$
t	—	3.79	8.85
P	—	<0.01	<0.01

组内配对 t 检验; 与治疗前比较 * $P < 0.01$

2.4 2 组治疗后卵泡发育情况比较 观察组治疗后首次监测卵泡数目、卵泡直径均显著高于对照组 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$) (见表 4)。观察组和对照组总卵泡数分别为 55 个和 49 个, 其中相应 42、28 个卵泡为 ≥ 18 mm 的成熟卵泡, 2 组差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.35, P < 0.05$)。

2.5 2 组治疗后妊娠率比较 观察组治疗后临床妊娠率、生化妊娠率分别为 47.5%、22.5%, 分别高

于对照组的 25.0%、5.0% ($P < 0.05$) (见表 5)。

表 4 2 组治疗后首次监测卵泡发育情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	卵泡数目/个	卵泡直径/mm
观察组	40	1.40 ± 0.41	19.61 ± 1.70
对照组	40	1.14 ± 0.35	18.83 ± 1.57
t	—	3.05	2.13
P	—	<0.01	<0.05

表 5 2 组治疗后妊娠率比较 [n ; 百分率 (%)]

分组	n	临床妊娠	生化妊娠
观察组	40	19(47.5)	9(22.5)
对照组	40	10(25.0)	2(5.0)
χ^2	—	4.38	5.17
P	—	<0.05	<0.05

3 讨论

临床多选用超声测量子宫内膜厚度, 可大致反映治疗后薄型子宫内膜病人子宫内膜增生情况。研究^[10]发现, B 超下月经期子宫内膜厚度约为 1~4 mm, 增生中期约为 $>4 \sim 8$ mm, 增生晚期约为 $>8 \sim 14$ mm, 分泌期约为 7~14 mm。学者^[11]认为, 子宫内膜厚度与妊娠率密切相关, 子宫内膜过厚或过薄均影响着床。早期临床研究^[12]证实, 着床时子宫内膜厚度应达到 7~8 mm, 如果子宫内膜厚度 <6 mm, 则妊娠的可能性极低。临床体外受精-胚胎移植周期中也发现一定的子宫内膜厚度, 预示着良好的结局。还有学者^[13]认为, 基础子宫内膜 >3 mm, 且排卵日 >7 mm 的内膜妊娠率会增高。同时, 子宫肌层和子宫内膜之间有一特殊区域, 厚度不超过 1 mm, 临床上 B 超显示为低回声薄层, 这一区域血流即为内膜下血流。研究^[14]表明, 内膜下及内膜内血流与妊娠率密切相关。子宫内膜下及内膜内血流均可探测到时, 其妊娠率明显升高, 当子宫内膜内血流可探测到时, 子宫内膜厚度和形态不再重要。内膜的质量和内膜及内膜下的血流灌注、血管化程度可通过超声监测 RI、PI 及内膜下血流分型来体现, 主要在于其均可预测子宫内膜容受性, 从而影响薄型子宫内膜不孕症病人的妊娠率。

因此, 临床治疗薄型子宫内膜不孕症的主要途径集中于增加子宫内膜厚度、改善内膜血流两个方面, 并以提高妊娠率为最终目的。一方面, 增生期子宫内膜主要受雌激素影响^[15], 因此有学者^[16]在促

排卵周期中尝试应用雌激素,发现子宫内膜厚度明显增加,同时妊娠率也明显增加。但该方法仍然有争议,因应用雌激素后子宫内膜厚度并无明显改善,即部分病人子宫内膜对雌激素无反应,具体原因仍不明确。另一方面,磷酸二酯酶抑制剂可通过提高组织中环磷酸鸟苷的浓度,起到舒张组织和血管平滑肌的作用,扩张血管,增加血流。但其对薄型子宫内膜的作用效果不确定,尚处于研究阶段,目前未应用于临床。而中医依据传统辩证论治理论,制定个体化治疗原则,已经在薄型子宫内膜治疗方面显示出明显的优势。李楠等^[17]研究证实有效的中药成分有利于增加模型大鼠子宫内膜腺体数量,改善间质血管分布密度。黄爱清等^[19]研究显示滋肾活血汤治疗子宫内膜薄致月经过少肾虚血瘀证具有显著的疗效,且能增加病人子宫内膜厚度。

古代医家王清任提出“气虚血瘀”,认为“治病之要诀在于明气血,气有虚实,血有亏瘀。”“元气即虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”。中医认为,肾主生殖,系胞脉,着床成功需赖肾精的充实,精化血,精血同源,如肾精充足,冲任胞脉得濡养,血海按时满溢,月经以时下,精血满溢通畅,则会孕子。即在促排卵期,子宫内膜应顺势与优势卵泡同步生长,临床病人常表现为肾精不足,无权养胎,导致着床失败。因此,薄型子宫内膜多辩证为肾虚精亏、气滞血瘀^[19]。我院遵循补肾填精、活血温经通络的治法,在以往养膜方基础上增加覆盆子、菟丝子、鹿角霜补肾、强腰膝而益精髓,配伍川芎、当归、阿胶、赤芍、白芍以养血补血,活血化瘀;小茴香温经散寒;黄芪益气固本;香附为气病之总司,疏肝解郁;枸杞子养肝滋肾;炙甘草调和诸药;全方共奏补肾填精、理气养血、活血化瘀、温经通络之效。结果显示观察组临床总有效率为92.50%,显著高于对照组的75.00%,表明改良养膜方治疗肾虚血瘀型薄型子宫内膜的临床疗效显著。治疗后观察组子宫内膜厚度明显较对照组增加,且增加幅度显著增高。同时,观察组RI、PI明显较对照组降低。提示改良养膜方对增加子宫内膜厚度、改善病人内膜血流状态有较好的作用。观察组治疗后首次监测卵泡数目、卵泡直径均显著高于对照组,观察组直径 ≥ 18 mm的成熟卵泡数目显著高于对照组,表明改良养膜方还兼具改善病人卵泡发育的效果,从而更有利于妊娠,故观察组治疗后临床妊娠率和生化妊娠率(47.5%和22.5%)均显著高于对照组(25.0%和5.0%),表明改良养膜方对提高薄型子宫内膜病人的

妊娠率有重要作用,但其具体作用机制仍需后续大样本量补充论证。

[参 考 文 献]

- [1] RIAD ON, HAK AA. Assessment of endometrial receptivity using Doppler ultrasonography in infertile women undergoing intrauterine insemination[J]. *Uynecol Endocrinol*, 2014, 30(1): 70.
- [2] 黎雪茹, 王中海. 薄型子宫内膜的研究进展[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2015, 11(1): 109.
- [3] 宋婧, 李环, 张巍颖, 等. 低频电刺激对雌激素治疗效果欠佳薄型子宫内膜病人的临床疗效分析[J]. *新医学*, 2016, 47(9): 618.
- [4] 李群. 养膜汤对不孕症薄型子宫内膜的影响[J]. *河北中医*, 2016, 38(3): 378.
- [5] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 415.
- [6] 欧阳惠卿. 中医妇科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 224.
- [7] 郑葆萸. 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: 249.
- [8] 哈灵侠, 袁莹莹, 裴利国, 等. 粒细胞集落刺激因子宫腔灌注在改善薄型子宫内膜中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(1): 82.
- [9] WONTER E, WANG J, DAVIES MJ, et al. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(12): 3220.
- [10] 孙琴, 李鸿儒, 邵一丹, 等. 他莫昔芬用于薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植疗效观察的随机对照临床研究[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(1): 52.
- [11] SCHILD, KNOBLOCH C, DORN C, et al. Endometrial receptivity in an *in vitro* fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow[J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(2): 361.
- [12] 余小英, 马科, 胡卫华, 等. 复方玄驹胶囊联合小剂量雌激素治疗肾阳虚型薄型子宫内膜不孕症患者的临床疗效观察[J]. *生殖与避孕*, 2015, 35(9): 612.
- [13] 周茂溪, 冯雪花, 李玉, 等. 血流方对肾虚血瘀型冻融胚胎移植患者子宫内容受性影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(10): 183.
- [14] 薛惠英, 左阳花, 冯播, 等. U8仿生物电刺激治疗薄型子宫内膜不孕症的临床研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(21): 2505.
- [15] 武巧珍, 徐珺, 诸葛飞, 等. 两种雌激素对去卵巢大鼠子宫内膜的影响[J]. *安徽医药*, 2014, 18(11): 2054.
- [16] 张秦溪, 杜伯涛, 苗瑞超, 等. 经阴道补充雌激素对促排卵期薄型子宫内膜的影响[J]. *生殖与避孕*, 2014, 34(4): 287.
- [17] 李楠, 陈梅, 李翡, 等. 补肾中药复方对缺血性损伤大鼠薄型子宫内膜厚度及组织病理学的影响[J]. *陕西中医*, 2016, 37(10): 1425.
- [18] 黄爱清, 张倩, 张树怡. 滋肾活血汤治疗子宫内膜薄致月经过少肾虚血瘀证的疗效观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2014, 34(8): 44.
- [19] 江媚, 刘雁峰, 黄羚. 子宫内膜容受性低中医证型特点初探[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(11): 3836.