

腹针联合西药治疗对排卵障碍性不孕症患者妊娠结局的影响

王轲, 张万龙, 李艺

(北京市通州区妇幼保健院, 北京 101101)

【摘要】 目的 观察腹针联合口服枸橼酸氯米芬和戊酸雌二醇片治疗对排卵障碍性不孕症患者妊娠结局的影响。**方法** 将 60 例排卵障碍性不孕症患者随机分为药物组和联合组, 每组 30 例。药物组采用口服枸橼酸氯米芬和戊酸雌二醇片治疗, 联合组在对照组药物治疗基础上联合腹针治疗。比较两组排卵率、未破裂卵泡黄素化综合征发生率、妊娠率和流产率。用经阴道彩色多普勒超声测量两组治疗前后的排卵期子宫内膜厚度和子宫动脉阻力指数, 观察内膜容受性。**结果** 治疗后, 药物组周期排卵率为 78.0%, 妊娠率为 20.0%, 流产率为 33.3%, 未破裂卵泡黄素化综合征发生率为 16.0%; 联合组周期排卵率达 87.8%, 妊娠率为 53.3%, 流产率为 0.0%, 未破裂卵泡黄素化综合征发生率为 4.0%; 两组排卵率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组妊娠率和流产率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。联合组人绒毛膜促性腺激素注射日子宫内膜厚度及 A 型子宫内膜比例明显高于药物组 ($P<0.05$), 子宫动脉阻力指数明显低于药物组 ($P<0.05$)。**结论** 在口服枸橼酸氯米芬和戊酸雌二醇片治疗基础上, 腹针可提高排卵障碍性不孕症患者的妊娠率, 降低流产率, 可能与其能降低未破裂卵泡黄素化综合征发生率、促进卵泡排出及改善枸橼酸氯米芬对子宫内膜容受性抑制有关。

【关键词】 针刺疗法; 腹针; 针药并用; 不育, 女性; 不孕症; 排卵障碍; 子宫内膜

【中图分类号】 R246.3 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2023.02.0165

Impact of abdominal acupuncture combined with Western medication on the pregnancy outcome in patients with anovulatory infertility WANG Ke, ZHANG Wanlong, LI Yi. Beijing Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital, Beijing 101101, China

[Abstract] Objective To observe the impact of abdominal acupuncture combined with oral administration of Clomifene citrate and Estradiol valerate tablets on the pregnancy outcome in patients with anovulatory infertility. **Method** Sixty patients with anovulatory infertility were randomly allocated to a medication group and an integrated group, with 30 cases in each group. The medication group was treated with oral Clomifene citrate and Estradiol valerate tablets, and the integrated group received additional abdominal acupuncture treatment. The two groups were compared regarding ovulation rate, the incidence of luteinized unruptured follicle syndrome, pregnancy rate, and miscarriage rate. The transvaginal color Doppler ultrasound was used to measure endometrial thickness and uterine artery resistance index and observe endometrial receptivity. **Result** After treatment, the periodic ovulation rate was 78.0%, the pregnancy rate was 20.0%, the miscarriage rate was 33.3%, and the incidence of luteinized unruptured follicle syndrome was 16.0% in the medication group; in the integrated group, the periodic ovulation rate was 87.8%, the pregnancy rate was 53.3%, the miscarriage rate was 0.0%, and the luteinized unruptured follicle syndrome incidence was 4.0%. There was no significant difference in the ovulation rate between the two groups ($P>0.05$); the between-group differences in the pregnancy rate and miscarriage rate were statistically significant ($P<0.05$). The endometrial thickness and type A endometrium ratio on the day of injecting human chorionic gonadotropin were

基金项目: 北京市中医药管理局第六批北京市级中医药专家学术经验继承工作项目

作者简介: 王轲(1985—), 女, 主治医师, Email: wk1985621@sina.com

通信作者: 张万龙(1964—), 男, 主任医师, Email: tzfyyz@126.com

notably higher in the integrated group than in the medication group ($P<0.05$), and the uterine artery resistance index was significantly smaller in the integrated group than in the medication group ($P<0.05$). **Conclusion** Based on oral administration of Clomifene citrate and Estradiol valerate tablets, abdominal acupuncture can increase pregnancy rate and lower miscarriage rate in treating anovulatory infertile patients, which may be because it can reduce the luteinized unruptured follicle syndrome incidence, encourage ovulation, and counter the inhibition of endometrial receptivity brought by Clomifene citrate.

[Key words] Acupuncture therapy; Abdominal acupuncture; Acupuncture medication combined; Infertility, Female; Infertility; Ovulation dysfunction; Endometrium

枸橼酸氯米芬(克罗米芬)为临床治疗女性无排卵性不孕首选的诱导排卵药物,但在其诱导排卵后妊娠率较低,这种“高排低孕”与其对子宫内膜容受性的抑制有关^[1]。小剂量戊酸雌二醇可改善枸橼酸氯米芬导致的子宫内膜发育不良,且枸橼酸氯米芬联合雌激素可增加子宫内膜厚度,但是否改善妊娠结局存在争议^[2]。本研究根据中医辨证论治理论采用腹针联合口服枸橼酸氯米芬和戊酸雌二醇片治疗排卵障碍性不孕症,并观察其对患者子宫内膜容受性和妊娠结局的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2020年9月至2021年9月就诊于北京市通州区妇幼保健院中医门诊并符合纳入标准的排卵障碍性不孕症患者60例。将60份样本内容输入PEMS3.1统计软件包,输出随机分布结果,准备随机卡片,放入信封,并对其进行编号。根据纳入顺序,患者获得有相应数字的信封,信封中的随机卡片对应分组结果。60例患者随机分成联合组和药物组,每组30例。两组患者年龄、不孕年限和不孕类型比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄/岁	不孕年限/年	不孕类型/例	
		($\bar{x} \pm s$)	($\bar{x} \pm s$)	原发	继发
药物组	30	33 $\pm$ 1	3.10 $\pm$ 1.00	24	6
联合组	30	33 $\pm$ 1	3.20 $\pm$ 1.10	23	7

1.2 纳入标准

①符合排卵障碍性不孕症的诊断标准^[3];②经阴道彩色多普勒超声检查显示无器质性病变;③中医辨证分型为肾虚型^[4];④年龄22~36岁;⑤基础体温为单相,未避孕未怀孕 ≥ 1 年,近6个月未接受任何生殖激

素类药物治疗。

1.3 排除标准

①有甲状腺疾病或肾上腺疾病者;②有肝、肾功能不全者;③子宫输卵管造影或腹腔镜证实输卵管阻塞者;④男方存在不育者;⑤无随访条件者。

2 治疗方法

2.1 药物组

予口服枸橼酸氯米芬和戊酸雌二醇片治疗。月经第5天开始服用枸橼酸氯米芬(克罗米芬,法地兰片剂,塞浦路斯高特制药有限公司,批准文号H20040352,规格50 mg),每次50 mg,每日1次,共服用5 d。月经第5天开始至人绒毛膜促性腺激素注射日口服戊酸雌二醇片(补佳乐,法国 Delpharm Lille S.A.S,国药准字J20171038,规格1 mg),每次2 mg,每日1次。

2.2 联合组

在药物组口服枸橼酸氯米芬和戊酸雌二醇片治疗基础上,于月经第5天开始联合腹针治疗。取腹针中“引气归元”^[5](即中脘、下脘、关元和气海穴),配穴为双侧气穴、水道和归来穴。穴位局部常规消毒后,用0.22 mm $\times$ 40 mm的针灸针垂直刺入,主穴针入人部,配穴针入地部,留针30 min。隔日针刺1次至人绒毛膜促性腺激素注射日。

若治疗1个月经周期后未妊娠,则继续进行下1个月经周期的治疗,最多治疗3个月经周期。治疗结束后随访1个月经周期。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 排卵情况

从月经第8天开始进行经阴道彩色多普勒超声监测,每日观察1次。卵泡直径 >14 mm为优势卵泡,当

至少有 1 个卵泡直径 ≥ 18 mm 时,肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(上海丽珠制药有限公司)10 000 U,注射后 48 h 再用超声判断并计算周期排卵率(以成熟卵泡消失为准)。若卵泡未排出且卵泡直径 ≥ 18 mm,但张力差,卵泡呈持续生长,持续存在数天,出现黄体光团,则为出现未破裂卵泡黄素化综合征。

3.1.2 子宫内膜厚度和子宫动脉阻力指数

采用经阴道彩色多普勒超声测量子宫纵切面内膜最厚部位前、后基底线之间的垂直距离,即为子宫内膜厚度。采用经阴道彩色多普勒超声在子宫颈内口水平(最大卵泡侧)纵向扫描,显示子宫动脉,进行多普勒频谱的图像分析,获得子宫动脉阻力指数。

3.1.3 妊娠情况

经检测血人绒毛膜促性腺激素呈阳性,2 周后超声检查发现妊娠囊或原始胎心血管搏动,即为妊娠。周期妊娠率=(妊娠患者例数 $\div$ 总月经周期数) $\times 100\%$ 。

3.2 统计学方法

所有数据采用 SPSS20.0 统计软件进行处理。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,比较采用 t 检验。计数资料比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 两组排卵情况比较

联合组周期排卵率高于药物组,但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。联合组未破裂卵泡黄素化综合征发生率低于药物组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组每个月经周期的周期排卵率均高于药物组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。联合组每个月经周期的未破裂卵泡黄素化综合征发生率均低于药物组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2 和表 3。

表 2 两组排卵情况比较

项目	药物组(30 例)	联合组(30 例)
月经周期数/个	82	74
排卵率(%)	78.0	87.8
未破裂卵泡黄素化综合征发生率(%)	16.0	4.0 ¹⁾

注:与药物组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

表 3 两组各月经周期的排卵情况比较

项目	周期	药物组(30 例)	联合组(30 例)
排卵率(%)	第 1 周期	80.0	83.3
	第 2 周期	74.0	91.6
	第 3 周期	80.0	90.0
未破裂卵泡黄素化综合征发生率(%)	第 1 周期	16.6	3.3 ¹⁾
	第 2 周期	14.8	4.1 ¹⁾
	第 3 周期	16.0	5.0 ¹⁾

注:与药物组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

3.3.2 两组妊娠情况比较

全部月经周期中,药物组中妊娠 6 例,妊娠率为 20.0%,其中流产 2 例,流产率为 33.3%;联合组中妊娠 16 例,妊娠率为 53.3%,无流产;两组妊娠率和流产率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各月经周期中,两组妊娠率和流产率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。详见表 4 和表 5。

表 4 两组妊娠情况比较

项目	药物组(30 例)	联合组(30 例)
月经周期数/个	82	74
妊娠率(%)	20.0	53.3 ¹⁾
周期妊娠率(%)	7.3	21.6 ¹⁾
流产率(%)	33.3	0.0 ¹⁾

注:与药物组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

表 5 两组各月经周期的妊娠情况比较

项目	周期	药物组(30 例)	联合组(30 例)
妊娠率(%)	第 1 周期	10.0	20.0 ¹⁾
	第 2 周期	7.4	16.6 ¹⁾
	第 3 周期	4.0	30.0 ¹⁾
流产率(%)	第 1 周期	33.3	0.0 ¹⁾
	第 2 周期	50.0	0.0 ¹⁾
	第 3 周期	0.0	0.0 ¹⁾

注:与药物组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

3.3.3 两组人绒毛膜促性腺激素注射日子宫内膜厚度、A 型子宫内膜比例和子宫动脉阻力指数比较

人绒毛膜促性腺激素注射日,药物组子宫内膜厚度和 A 型子宫内膜比例均低于联合组($P<0.05$),子宫动脉阻力指数高于联合组($P<0.05$)。详见表 6。

表6 两组人绒毛膜促性腺激素注射日子宫内膜厚度、A型子宫内膜比例和子宫动脉阻力指数比较

组别	例数	月经周期数/个	子宫内膜厚度/mm ($\bar{x} \pm s$)	A型子宫内膜比例(%)	子宫动脉阻力指数($\bar{x} \pm s$)
药物组	30	82	8.21±2.37	67.1	0.92±0.05
联合组	30	74	9.20±2.36 ¹⁾	85.1 ¹⁾	0.83±0.05 ¹⁾

注:与药物组比较 ¹⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

排卵障碍占女性不孕症的40%^[6],枸橼酸氯米芬是临床常用的促排卵药物,但枸橼酸氯米芬治疗中常出现高排卵率和低妊娠率。有关文献^[7]表明,枸橼酸氯米芬导致的“高排低孕”主要原因与子宫内膜容受性受损以及未破裂卵泡黄素化综合征高发有关。子宫内膜发育须与卵泡发育同步才能具有接受胚胎植入的能力,这种能力称为子宫内膜容受性^[8]。根据阴道超声回声强度,按照GONEN Y等^[9]的分型标准,将子宫内膜分为A、B、C型,A型子宫内膜最利于胚胎着床。在一定范围内,子宫内膜厚度与临床妊娠率呈正相关^[10-11]。临床研究^[12-15]显示枸橼酸氯米芬的抗雌激素作用影响子宫内膜的发育成熟,减少了子宫内膜增殖期的血供,造成了增殖期细胞和腺体的发育不良,降低A型子宫内膜率,降低了子宫内膜的容受性,使内膜发育不能与孕卵发育同步化,影响孕卵着床,造成了临床妊娠困难和早期流产高发的情况。临床上使用枸橼酸氯米芬联合戊酸雌二醇片,但枸橼酸氯米芬联合雌激素可增加子宫内膜厚度,但是否改善妊娠结局存在争议。

未破裂卵泡黄素化综合征是指卵巢有优势卵泡,但到排卵期LH峰后48h卵泡不破裂或维持存在数天,颗粒细胞已发生黄素化^[16]。枸橼酸氯米芬具有抗雌激素活性和弱雌激素作用,导致促性腺激素释放激素神经元对循环中的雌激素不敏感,不能形成促黄体生成素峰,加上卵泡生长后雌激素分泌增多,刺激脑中未被占据的ER,过早产生一定量的促黄体生成素,令卵泡内的颗粒细胞黄素化,孕激素过早上升,反馈性引起“轴”调节失衡,从而导致不能排卵。研究显示通过针灸^[17-19]刺激穴位的作用可更加改善卵巢动脉血流灌注,促使卵泡破裂、排出。针灸治疗排卵障碍与其对下丘脑-垂体-卵巢轴的调节密切相关,中药^[20-21]温肾活血法可以改善子宫内膜容受性,降低未破裂卵泡黄素化综合征的发生。

中医学肾主生殖理论认为,肾藏精,主生殖,为先天之本,天癸之源。国内已普遍认为无排卵导致的不孕在中医学属肾虚,与肾气-天癸-冲任-胞宫生殖轴有关,

即现代医学所说的下丘脑-垂体-卵巢轴。《周易》中记载“天地氤氲,万物化醇,男女媾精,万物化生”。氤氲之时,男女阴阳交合,肾中精气满溢,精充血旺,子宫内膜容受性达到最佳状态,此时是子宫内膜接受胚胎着床的最佳时机,这与现代医学提出的“种植窗期”有异曲同工之妙。枸橼酸氯米芬促排卵后子宫内膜容受性受损,属肾虚宫寒,寒凝血瘀以致胞宫失养。腹针疗法是以中医学理论为基础,以神阙调控系统为核心,通过刺激腹部穴位调节脏腑失衡、恢复经脉的调节作用的一种针刺疗法。引气归元^[5]由中脘、下脘、气海和关元4穴组成,均为深刺。中脘和下脘均属胃脘,两穴具有理中焦、调升降的作用;气海为气之海,关元培肾固本,肾又主先天之元气,故名“引气归元”。四穴合用乃以后天养先天,进一步培元固本补肾,配合气穴、水道、归来,加强补肾活血之力,补肾培元、调补气血、滋养胞宫之功,以调整阴阳平衡,冲任胞脉调和,使肾气-天癸-冲任-胞宫生殖轴功能协调,肾气足、任通冲盛则胎孕易成。腹针无明显疼痛,临床上较容易被接受。

在口服枸橼酸氯米芬和戊酸雌二醇片治疗基础上,腹针可提高排卵障碍性不孕症患者的妊娠率,降低流产率,可能与其能降低未破裂卵泡黄素化综合征发生率、促进卵泡排出及改善枸橼酸氯米芬对子宫内膜容受性抑制有关。

参考文献

- [1] 和平,胡晓燕.克罗米芬促排卵副作用的现状与中西医结合改善前景[J].江西中医学院学报,2006,18(5):74-75.
- [2] 韩倩,鲍美如,张永嘉,等.克罗米芬在诱导排卵中的应用进展[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(3):330-332.
- [3] 罗元凯.实用中医妇科学[M].上海:上海科学技术出版社,1996:278.
- [4] 罗丽兰.不孕与不育[M].2版.北京:人民卫生出版社,2009:437.

- [5] 薄志云. 腹针疗法[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1999:98.
- [6] KAMATH M S, GEORGE K. Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(1):86.
- [7] 王秘林, 王莉娟, 于飞. 中西医结合治疗无排卵性不孕的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2003, 24(7): 766-767.
- [8] ISSACS J D, WELLS C S, WILLIAM D B, *et al*. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone[J]. *Fertil Steril*, 1996, 65(2):262-266.
- [9] GONEN Y, CASPER R F. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF)[J]. *In Vitro Fert Embryo Transf*, 1990, 7(3):146-152.
- [10] RICHTER K S, BUGGE K R, BROMER J G, *et al*. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos[J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(1):53-59.
- [11] 黄品秀, 韦继红, 韦立红. 探讨最适合胚胎种植的子宫内膜厚度[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(3):232-236.
- [12] SEREAPONG W, SUWAJANAKOM S, TRIRATANACHAT S, *et al*. Effect of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling woman[J]. *J Fertil Steril*, 2000, 73(2):287-291.
- [13] 郭玉琪, 张展, 刘义, 等. 克罗米酚对子宫内膜发育的影响[J]. 生殖医学杂志, 2006, 15(2):129-131.
- [14] 黄荷凤. 促排卵药物对子宫内膜形态学的影响[J]. 国外医学妇产科学分册, 1999, 26(6):314-315.
- [15] WILCOX A J, BAIRD D D, WENBERG C R. Time of implantation of the conceptus and loss pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(23):1796-1799.
- [16] 蔺会兰. 未破裂卵泡黄素化综合征发病机制的研究[J]. 国外医学计划生育/生殖健康分册, 2007, 26(3):134-136.
- [17] 王利红. 针药结合治疗未破裂卵泡黄素化综合征的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(1):32-34.
- [18] 郑晨思, 罗丹, 潘丽萍, 等. 腹针联合中药周期疗法治疗肾虚排卵障碍性不孕疗效观察[J]. 中国针灸, 2019, 39(5):482-486.
- [19] 黄健玲, 刘玲, 朱秀君, 等. 薄氏腹针治疗未裂卵泡黄素化综合征的临床疗效观察[C]. 中国针灸学会年会论文集, 2011:366-371.
- [20] 张敏, 齐聪, 张勤华. 温肾活血汤联合克罗米芬改善促排卵子子宫内膜容受性疗效研究[J]. 生殖与避孕, 2010, 30(9):601-604, 600.
- [21] 王轲, 俞而慨. 中药联合西药治疗排卵障碍性不孕症及对妊娠结局的影响[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(4):328-331.

收稿日期 2022-03-25