

腹针联合枸橼酸氯米芬片对排卵障碍性不孕症患者子宫内膜容受性、焦虑状态及妊娠结局的影响

王轲, 张万龙, 孙旖旎, 朱玲, 李艺

(北京市通州区妇幼保健院, 北京 101100)

【摘要】 目的 观察腹针联合枸橼酸氯米芬片对肝郁肾虚型排卵障碍性不孕症患者子宫内膜容受性、焦虑状态及妊娠结局的影响。方法 将 70 例排卵障碍性不孕症患者随机分为 A 组和 B 组, 每组 35 例。A 组采用口服枸橼酸氯米芬片治疗, B 组在 A 组的基础上采用腹针治疗。比较两组排卵率、未破裂卵泡黄素化综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFS)发生率、妊娠率及流产率, 经阴道彩色多普勒 B 超测量两组排卵期子宫内膜的厚度和子宫动脉阻力指数(resistance index, RI), 并采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评价患者的焦虑状态。结果 B 组的周期性排卵率高于 A 组, 差异无统计学意义($P>0.05$)。B 组 LUFS 的发生率低于 A 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组妊娠率高于 A 组, 流产率低于 A 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组子宫内膜厚度和 A 型子宫内膜的比例高于 A 组, 子宫动脉 RI 低于 A 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组治疗后 SAS 评分低于治疗前和 A 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 腹针联合枸橼酸氯米芬片能提高排卵障碍性不孕症患者的妊娠率, 降低流产率, 其原因主要与腹针能减少 LUFS 发生率、促进卵泡生长排出、改善枸橼酸氯米芬片对子宫内膜容受性的抑制作用及改善患者的焦虑紧张情绪有关。

【关键词】 腹针; 针药并用; 不孕症; 不育, 女性; 子宫内膜容受性; 焦虑

【中图分类号】 R246.3 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2023.11.1125

Effects of abdominal acupuncture plus Clomifene citrate tablets on endometrial receptivity, anxiety, and pregnancy outcome in patients with anovulatory infertility WANG Ke, ZHANG Wanlong, SUN Yini, ZHU Ling, LI Yi. Beijing Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital, Beijing 101100, China

[Abstract] **Objective** To observe the effects of abdominal acupuncture plus Clomifene citrate tablets on endometrial receptivity, anxiety, and pregnancy outcome in patients with anovulatory infertility of liver stagnation and kidney deficiency pattern. **Method** Seventy patients with anovulatory infertility were randomized into groups A and B, with 35 cases in each group. Group A was treated with oral administration of Clomifene citrate tablets, and group B was additionally intervened by abdominal acupuncture. The ovulation rate, incidence of luteinized unruptured follicle syndrome (LUFS), pregnancy rate, and miscarriage rate were compared; the thickness of endometrium during ovulation and uterine artery resistance index (RI) were determined by the transvaginal color Doppler ultrasound, and the self-rating anxiety scale (SAS) was used to assess the patient's anxiety level. **Result** Group B had a higher periodic ovulation rate than group A, but the difference was statistically insignificant ($P>0.05$). The incidence of LUFS was lower in group B than in group A, presenting statistical significance ($P<0.05$). Group B had a higher pregnancy rate and a lower miscarriage rate than group A, both showing statistical significance ($P<0.05$). The endometrium was

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:tzfyzy@126.com

thicker, the A-type endometrium ratio was higher, and the uterine artery RI was lower in group B than in group A; the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). The SAS score dropped in group B after the treatment and was lower than that in group A ($P < 0.05$). **Conclusion** The combining use of abdominal acupuncture and Clomifene citrate tablets can increase pregnancy rate and lower miscarriage rate in patients with anovulatory infertility; the mechanism may be related to the effects of abdominal acupuncture in lowering the incidence of LUFs, promoting follicle growth and excretion, improving the inhibition on endometrial receptivity, and reducing the patient's anxiety.

[Key words] Abdominal acupuncture; Acupuncture medication combined; Infertility; Infertility, Female; Endometrial receptivity; Anxiety

枸橼酸氯米芬片是一种常用的促排卵药物,用于临床治疗排卵功能障碍性不孕症,但其诱导排卵后妊娠率较低。这种“高排卵和低妊娠”现象与枸橼酸氯米芬片引起的子宫内膜容受性损害和未破裂卵泡黄素化综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFs)发病率增加有关^[1]。此外,不孕症患者的焦虑和紧张情绪也会影响妊娠结局,对不孕症的治疗产生不利影响^[2]。本研究在中医辨证论治的基础上,探索使用腹针联合枸橼酸氯米芬片治疗排卵性不孕症,观察其对患者子宫内膜容受性、焦虑状态及妊娠结局的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2021年5月至2022年5月在北京通州区妇幼保健院中医门诊的排卵功能障碍性不孕症患者70例,随机分为A组和B组,每组35例。将70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。根据患者进入诊所的顺序,信封上的数字应对应,信封中的随机卡片应分组进行治疗。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	不孕年限/年 ($\bar{x} \pm s$)	类型/例	
				原发	继发
A组	35	33±1	3.1±1.0	28	7
B组	35	32±1	3.2±1.1	27	8

1.2 诊断标准

排卵功能障碍性不孕症的诊断标准参考《实用妇产科学》^[3]和《妇产科学》^[4]中排卵障碍的诊断标准。中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中肝郁肾虚型的标准。不孕;经迟、量少、颜

色浅或月经稀少,甚至闭经;头晕和耳鸣;腰酸腿软;抑郁、急躁或焦虑;经前乳房疼痛;时叹气;舌淡苔白;脉细弦。不孕加上其余3项可被诊断。

1.3 纳入标准

符合无排卵性不孕症的诊断标准;最近6个月内未服用任何生殖激素药物;中医辨证为肝郁肾虚型^[5]。

1.4 排除标准

甲状腺疾病、肝肾功能障碍者;子宫和输卵管因素以及男性因素导致的不孕者;有针刺严重不良反应史(如晕针)和腹针禁忌证者;无随访条件者。

2 治疗方法

2.1 A组

月经第5天服用枸橼酸氯米芬片(Medochemie Ltd),每次50 mg,每日1次,连续服用5 d。当B超监测的优势卵泡直径达到18 mm时,采用注射用人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)(丽珠制药集团有限公司)8 000 U肌肉注射。

2.2 B组

在A组基础上采用腹针治疗。于月经第5天开始,采用引气归元法^[6](中脘、下脘、关元和气海),垂直皮肤进针1~1.5寸;同时取双侧气穴、水道、归来及右上风湿穴和右大横,垂直皮肤进针0.5~1寸。每次30 min,隔日1次,直至注射HCG。

如果在第1个疗程中没有怀孕,则继续下1个疗程,最多不超过3个疗程。停药后随访1个疗程。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 排卵及LUFs情况

从月经周期的第10天开始,通过阴道彩色超声监测排卵。当宫颈黏液出现典型的蕨状晶体或B超检查

主卵泡直径大于 15 mm 时,每隔 1 d 检查 1 次 B 超。当至少一个卵泡直径为 ≥ 18 mm,肌肉注射 HCG 8000 U,注射后 48 h,用超声波确定是否排卵,然后计算周期排卵率及 LUFs 发生情况。

3.1.2 子宫内膜厚度

经阴道彩色超声测量子宫纵切面上子宫内膜最厚位置前后基线之间的垂直距离。

3.1.3 子宫内膜类型

子宫内膜类型指子宫内膜和肌肉层相对回声状态的分类。根据 Gonen 的三分法,子宫内膜分为 A 型、B 型和 C 型^[7]。

3.1.4 子宫动脉阻力指数(resistance index, RI)

经阴道彩色超声自动执行多普勒频谱的图像分析,在宫颈内口水平和纵向扫描,显示子宫动脉,并获得血流 RI。

3.1.5 临床妊娠

HCG 检测呈阳性,两周后 B 超检查发现妊娠囊或心管搏动。

3.1.6 焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)

评估不孕症患者的情绪焦虑和紧张程度。

3.2 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料比较采用均数 \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 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 两组排卵及 LUFs 发生情况比较

B 组的周期性排卵率高于 A 组,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。B 组 LUFs 的发生率低于 A 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 两组排卵及 LUFs 发生情况比较

单位:例(%)			
组别	周期数	排卵	LUFs
A 组	95	73(76.8)	15(15.8)
B 组	86	71(82.6)	4(4.7) ¹⁾

注:与 A 组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.3.2 两组妊娠及流产情况比较

B 组妊娠率高于 A 组,流产率低于 A 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 两组妊娠及流产情况比较

单位:例(%)			
组别	例数	妊娠	流产
A 组	35	7(20.0)	2(28.6)
B 组	35	18(51.4) ¹⁾	0(0.0) ¹⁾

注:与 A 组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.3.3 两组 HCG 注射日子宫内膜厚度、A 型子宫内膜比例和子宫动脉 RI 比较

B 组子宫内膜厚度和 A 型子宫内膜的比例高于 A 组,子宫动脉 RI 低于 A 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 两组 HCG 注射日子宫内膜厚度、A 型子宫内膜和子宫动脉 RI 比较

组别	周期数	内膜厚度/mm ($\bar{x} \pm s$)	A 型内膜/例 (%)	子宫动脉 RI ($\bar{x} \pm s$)
A 组	95	7.23 \pm 2.36	34(35.8)	0.91 \pm 0.23
B 组	86	9.46 \pm 2.34 ¹⁾	49(57.0) ¹⁾	0.82 \pm 0.15 ¹⁾

注:与 A 组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.3.4 两组治疗前后 SAS 评分比较

B 组治疗后 SAS 评分低于治疗前和 A 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 5。

表 5 两组治疗前后 SAS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分			
组别	例数	治疗前	治疗后
A 组	35	46.28 \pm 5.88	44.23 \pm 6.49
B 组	35	44.38 \pm 6.56	37.67 \pm 7.59 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与 A 组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

排卵障碍性不孕症约占不孕症的 40%^[8]。据认为,心理因素的影响会导致女性生殖内分泌紊乱,从而降低排卵障碍患者的妊娠率和排卵率^[9]。国内有研究^[10]使用医院焦虑量表评估不孕症妇女的心理状态,结果显示不孕症患者焦虑状态的发生率为 32%;国外不孕症患者焦虑的发生率约为 68%^[11]。

枸橼酸氯米芬片是一种临床常用的促排卵药物,但其排卵率高(60%~90%),妊娠率低(10%~40%)。相关文献^[12]表明,枸橼酸氯米芬片导致这种“高排卵、低妊娠”现象的主要原因与子宫内膜容受性降低和 LUFs 发病率增加有关。子宫内膜的发育必须与卵泡的发育和排出同步,才能有力量接受受精卵的植入,这种能力

为子宫内膜容受性^[13]。根据 GONEN Y 等^[7]的分类标准, 子宫内膜分为 3 种类型, A、B 和 C。A 型子宫内膜最适合受精卵的植入。此外, 子宫内膜厚度与临床妊娠率密切相关^[14-15]。如果子宫内膜厚度小于 6 mm, 怀孕几乎是不可能的。枸橼酸氯米芬片的弱抗雌激素作用也会减少子宫内膜的血液供应, 导致细胞和腺体在增殖期发育不良, 影响子宫内膜发育和受精卵发育的同步, 损害子宫内膜的容受性, 影响受精卵的着床, 导致临床妊娠困难和早期流产的高发率。

研究^[16-17]表明, 针刺可以促进卵泡生长、破裂和排泄, 并改善子宫内膜容受性。针灸治疗排卵功能障碍性不孕症与其调节生殖轴和增加子宫内膜血供密切相关。此前的研究^[18-19]表明, 温肾活血法可以有效改善子宫内膜容受性, 提高妊娠率。研究^[20]表明, 针灸可以显著缓解患者的焦虑和紧张情绪, 从而在一定程度上帮助卵泡成熟和破裂, 也可以改善子宫内膜的容受性, 为受精卵的成功植入提供良好的环境。

根据中医学理论, 肾藏精, 主生殖, 这是先天的基础。中医学认为排卵障碍导致的不孕症, 多应归咎于肾虚, 《易经》有“天地氤氲, 万物化醇, 男女媾精, 万物化生”, 卵泡的生长发育取决于肾气的充盈和冲任的调和。在肾阳的温煦和肝脏的疏泄作用下, 成熟的卵泡可以破裂并排出。如果肾精不足, 卵泡无法发育和成熟, 肾阳不足, 肝失疏泄, 卵泡无法排出, 导致排卵障碍。氤氲之时, 乃卵泡排出之时, 子宫内膜容受性应该已经达到最佳状态, 这是子宫内膜接纳受精卵的最佳时间。然而, 枸橼酸氯米芬片促排卵后子宫内膜的容受性受损, 中医学认为这是由于肾虚血瘀所致胞宫失养。肝起着理气的作用, 卵子的排出也取决于肝脏, 紧张和焦虑的情绪对神经系统有长期影响。不良情绪会导致肝郁气滞, 破坏生殖内分泌平衡, 从而导致排卵障碍^[21]。

腹针疗法是以中医学理论为基础, 以神阙为中心的调节系统为核心, 通过刺激腹穴来平衡脏腑、疏通经络的针灸疗法^[6]。中医学认为, 腹部是阴阳气血交汇的地方。通过几条经络的连接, 阴中有阳, 阳中有阴。腹针具有治疗内脏疾病和慢性全身性疾病的疗效, 具有最集中、经络最多、路线最短、几乎没有疼痛的优点^[6]。引气归元法由中脘、下脘、气海、关元 4 个穴位组成。中脘、下脘穴位于任脉, 能疏通三焦, 调节气机的升降; 气海是气之海, 能增强元气。关元养肾固本。这 4 个穴位合在一起使用, 所以被称为“引气归元”。

它能加强关元调补肝肾、平衡阴阳、调和冲任的力量, 配合气穴、水道、归来, 促进卵泡成熟排卵。本研究在腹针的八廓定位中, 使用右上风湿点主肝胆, 右大横为雷, 为震, 主肝胆, 刺右大横可调肝胆, 理气疏肝, 调理情志, 帮助排卵和着床。一些研究^[22-23]表明腹针引气归元法可能通过某种机制刺激下丘脑-垂体-卵巢轴, 调节患者的内分泌水平, 从而协调垂体黄体生成激素和卵泡生成激素的分泌, 促进卵泡生长、发育和成熟, 在排卵期间诱导黄体生成激素峰值, 从而促进成熟卵泡破裂和排出, 使卵泡成熟和排出与子宫内膜生长同步, 提高子宫内膜容受性以促进受精卵的植入, 并改善排卵后的黄体功能, 体现了中医学的整体理念。腹针无明显疼痛, 临床上易于接受。

治疗后, B 组妊娠率显著高于 A 组, 流产率显著低于 A 组, 尤其是在改善子宫内膜厚度、降低子宫动脉血流阻力、降低 LUFs 发生率方面, 明显优于 A 组。中医学认为在五脏六腑中, 排卵障碍性不孕症和子宫内膜容受性损害主要与肝和肾有关; 在十四条经络中, 它主要与奇经八脉中的任脉和冲脉密切相关。《灵枢·五音无味》: “冲脉、任脉, 皆起于胞中, 上循脊里, 为经络之海, 其浮而外者, 循腹上行。” 腹针联合枸橼酸氯米芬片可以增加子宫和卵巢的血液供应, 改善盆腔的微循环, 改善子宫内膜的容受性, 通过调理脏腑、疏通冲任经络、疏通气机等方法, 缓解患者的焦虑和紧张情绪, 从而提高女性的受孕能力, 提高受孕率。

参考文献

- [1] 和平, 胡晓燕. 克罗米芬促排卵副作用的现状及其中西医结合改善前景[J]. 江西中医学院学报, 2006, 18(5): 74-75.
- [2] 谢玉莲. 不孕症中的心理社会因素及中药治疗[J]. 云南中医药杂志, 2003, 24(3): 31-32.
- [3] 徐丛剑, 华克勤. 实用妇产科学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 812.
- [4] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 369.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 364.
- [6] 薄志云. 腹针疗法[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1999: 98.
- [7] 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]. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 1990, 7(3): 146-152.
- [8] 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.
- [9] 罗丽兰. 不孕不育[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998:437.
- [10] 祁秀娟, 吕映频, 王春莲, 等. 女性不孕症患者心理健康状况及其影响因素调查[J]. 现代预防医学, 2007, 34(19): 3713-3714, 3719.
- [11] GUERRA D, LLOBERA A, VEIGA A, *et al.* Psychiatric morbidity in couples attending a fertility service[J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(6): 1733-1736.
- [12] 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.
- [13] ISAACS J D JR, WELLS C S, WILLIAMS 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.
- [14] RICHTER K S, BUGGE K R, BROMER J G, *et al.* Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos[J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(1): 53-59.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 姜朵生, 吴献群, 张迎春. 温针灸配合长膜汤对促排卵患者子宫内膜容受性的影响[J]. 中国针灸, 2014, 34(2): 130-134.
- [18] 张敏, 齐聪, 张勤华. 温肾活血汤联合克罗米芬改善促排卵子宫内膜容受性疗效研究[J]. 生殖与避孕, 2010, 30(9): 601-604, 600.
- [19] 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.
- [20] 马娟娟, 张勤华. 针刺改善肾虚肝郁型 IVF-ET 反复移植失败患者子宫内膜容受性、焦虑抑郁状态及妊娠结局的临床研究[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(5): 32-38.
- [21] 庞震苗, 张玉珍. 不孕症与肝郁关系的探讨: 附 200 例临床资料[J]. 江苏中医药, 2002, 23(11): 17-19.
- [22] 郑晨思, 潘丽萍, 罗丹, 等. 薄氏腹针联合中药周期法对排卵障碍性不孕患者生殖内分泌水平的影响[J]. 新中医, 2018, 50(9): 165-168.
- [23] 郑晨思. 薄氏腹针调节生殖内分泌治疗排卵障碍性不孕的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.

收稿日期 2023-05-18