

· 论著 ·

定坤丹联合促排卵治疗多囊卵巢综合征不孕患者的疗效分析*

朱桂杰*

河南省开封市妇产医院生殖医学科 (河南 开封 475000)

【摘要】 **目的** 探讨定坤丹联合促排卵治疗多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者的临床疗效。 **方法** 选择2022年1月至2022年6月在开封市妇产医院生殖医学科就诊的PCOS不孕患者67例,随机分为治疗组和对照组,治疗组37例,对照组30例。对照组采用来曲唑+尿促性素治疗,治疗组的促排卵方案同对照组,同时加用定坤丹治疗。比较两组患者的绒毛促性素(HCG)注射日雌二醇(E₂)水平、排卵日子宫内膜厚度、排卵数、促排卵天数、促性腺激素(Gn)用量、阴超检测次数、周期费用、生化妊娠率、临床妊娠率、早期流产率、异位妊娠率、多胎率、卵巢过度刺激综合征发生率及安全性评价指标。 **结果** 治疗组患者HCG注射日E₂水平[(391.01±91.61)pg/ml vs.(324.70±87.39)pg/mL, P=0.004]和排卵日子宫内膜厚度[(12.06±1.43)mm vs.(9.51±1.30), P=0.000]均高于对照组;两组患者的排卵数[(1.46±0.56)vs.(1.30±0.53), P=0.240]无差异;治疗组患者的促排卵天数[(7.19±1.20)vs.(8.20±1.24), P=0.001]、Gn用量[(391.27±92.09)U vs.(460.00±93.91)U, P=0.004]、阴超检测次数[(4.05±0.94)vs.(4.83±0.95), P=0.001]均少于对照组;治疗组患者的周期费用[(1027.64±106.20)元 vs.(702.57±81.84)元], P=0.000]高于对照组;治疗组患者的临床妊娠率(43.24%vs16.67%, P=0.033)高于对照组;生化妊娠率、早期流产率(2.70%vs3.33%, P=1.000; 6.25%vs20.00%, P=0.429)低于对照组,但差异无统计学意义;两组患者均无异位妊娠、多胎及卵巢过度刺激综合征发生。两组患者治疗前后安全性评价指标均无异常,且比较无统计学差异。 **结论** 定坤丹联合促排卵治疗是一种安全有效的治疗方法,值得临床推广应用。

【关键词】 定坤丹; 多囊卵巢综合征; 不孕; 来曲唑; 妊娠率

【中图分类号】 R271.14

【文献标识码】 A

【基金项目】 开封市科学技术局科技攻关计划项目(2203113)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.07.028

Analysis of The Efficacy of Dingkun Pills Combined with Ovulation Stimulation in The Treatment of Infertility Patients with Polycystic Ovary Syndrome*

ZHU Gui-jie*

Department of Reproductive Medicine, Kaifeng Obstetrics and Gynecology Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Dingkun Pills combined with ovulation stimulation in the treatment of infertility patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Totally 67 infertile patients with PCOS in the Department of Reproductive Medicine, Kaifeng Obstetrics and Gynecology Hospital from January 2022 to June 2022 were selected and randomly divided into treatment group (n=37) and control group (n=30). The control group were treated with letrozole and human menopausal gonadotrophins, and the treatment group were treated with the same ovulation stimulation protocol as the control group, and Dingkun Pills were used at the same time. The estradiol (E₂) level on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) injection, endometrial thickness on the day of ovulation, ovulation number, ovulation stimulation days, gonadotropin (Gn) dosage, number of transvaginal ultrasound examination, cycle cost, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, early abortion rate, ectopic pregnancy rate, multiple pregnancy rate, ovarian hyperstimulation syndrome rate and safety were compared between the two groups. **Results** In the treatment group, the E₂ level on the day of hCG injection was [(391.01±91.61) pg/ml vs. (324.70±87.39) pg/ml, P=0.004] and the endometrial thickness on the day of ovulation was [(12.06±1.43) mm vs. (9.51±1.30)], P=0.000. There was no significant difference in the number of ovulation between the two groups [(1.46±0.56) vs. (1.30±0.53), P=0.240]. In the treatment group, the ovulation induction days [(7.19±1.20) vs (8.20±1.24), P=0.001], Gn dosage [(391.27±92.09) U vs (460.00±93.91) U, P=0.004], and the number of transvaginal ultrasound examination [(4.05±0.94) vs (4.83±0.95), P=0.001] were less than those in the control group. The cycle cost of the treatment group [(1027.64±106.20) yuan] was significantly higher than that of the control group [(702.57±81.84) yuan, P=0.000]. The clinical pregnancy rate of the treatment group (43.24%) was higher than that of the control group (16.67%, P=0.033). The biochemical pregnancy rate and early abortion rate (2.70%vs3.33%, P=1.000; 6.25%vs20.00%, P=0.429) in the treatment group were lower than that in the control group, but the difference was not statistically significant. No ectopic pregnancy, multiple births and ovarian hyperstimulation syndrome occurred in the two groups. The safety evaluation indexes of the two groups were normal before and after treatment, and there was no statistically significant difference between the two groups. **Conclusion** Dingkun Pills combined with ovulation stimulation therapy is a safe and effective treatment method. It's worthy of clinical application.

Keywords: Dingkun Pills; Polycystic Ovary Syndrome; Infertility; Letrozole; Pregnancy Rate

PCOS是育龄期女性最常见的妇科内分泌代谢紊乱性疾病,在我国育龄期女性人群中患病率约为5.61%^[1],对患者的生活质量、生育能力和远期健康都造成极大的影响,生殖医生从未间断过对该病的探索和研究,以期提高患者的妊娠率、降低远期并发症。本研究回顾性分析2022年1月至2022年6月到本科就诊的PCOS患者的临床资料,旨在寻找能够进一步提高妊娠率的有效方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年1月至2022年6月在本科就诊的PCOS不孕患者67例,随机分为治疗组和对照组,治疗组37例,对照组30例。该研究经过我院生殖医学伦理委员会审查并顺利通过,且患者均签署了知情同意书。

1.1.1 PCOS的诊断标准 采用2011年我国卫生部颁布的中国《多囊卵巢综合征诊断》标准^[2]: (1)月经稀发或闭经或不规则子宫出血,是诊断的必须条件; (2)符合下列2项中的一项:高雄激素的临床表现或高雄激素血症;超声表现为PCO; (3)排除其他可能引起高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病,即可诊断为PCOS。

排除标准: 合并有其他不孕因素的患者; 3个月内接受过促排卵治疗的患者; 合并有严重的心、肝、肾等疾病的患者。

1.2 方法 两组患者给药前存在胰岛素抵抗或者2型糖尿病患者,给予盐酸二甲双胍片0.5g, 1天2次,口服,进行预处理。(1)对照组: 月经或孕激素撤退出血第5天,给予来曲唑片2.5mg, 1天1次,口服,共5d,同时给予人绝经期促性腺激素(HMG)75U, 隔日1次,肌肉注射,共3次; 月经第10天开始监测卵泡,根据卵泡

【第一作者】 朱桂杰,女,主治医师,主要研究方向:生殖内分泌。E-mail: zhuguijie110@163.com

【通讯作者】 朱桂杰

发育情况决定是否继续注射HMG。当卵泡发育至 $\geq 18\text{mm}$ 时给予注射用绒促性素(HCG)10000U,肌肉注射,指导同房,排卵后给予地屈孕酮片10mg,1天3次,共14天做黄体支持。(2)治疗组:促排卵方案及黄体支持方案同对照组,同时加用定坤丹10.8g,1天2次,直至排卵后14天停药。疗程为1个月经周期。排卵后14天检测血hCG,检测结果 $>5\text{mIU/mL}$ 为妊娠,继续行黄体支持。排卵后30天检查彩超是否为宫内妊娠。

1.3 观察指标 (1)基础 E_2 水平、HCG注射日 E_2 水平、排卵日子宫内膜厚度;(2)排卵数、促排卵天数、促性腺激素(Gn)用量、阴超检测次数、周期费用;(3)生化妊娠率、临床妊娠率、早期流产率、异位妊娠率、多胎率、卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率;(4)安全性评价指标:谷丙转氨酶(ALT)(正常参考值范围0-31U/L)、谷草转氨酶(AST)(正常参考值范围0-31U/L)、肌酐(Cre)(正常参考值范围17.7-107 $\mu\text{mol/L}$)、空腹胰岛素(INS)(正常参考值范围1.8-11.8 $\mu\text{U/mL}$)、空腹血糖(Glu)(正常参考值范围3.9-6.11mmol/L)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行单因素方差分析;计数资料以百分率表示,采用Fisher确切概率法; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄(岁)	不孕年限(年)	BMI(kg/m^2)
治疗组(n=37)	28.05 $\pm$ 3.99	2.16 $\pm$ 1.24	25.30 $\pm$ 2.33
对照组(n=30)	29.77 $\pm$ 4.91	2.03 $\pm$ 1.16	26.23 $\pm$ 2.01
F值	2.485	0.190	2.947
P值	0.120	0.664	0.091

2 结果

2.1 一般资料比较 两组患者的年龄、不孕年限、体重指数(BMI)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1),具有可比性。

2.2 E_2 水平及子宫内膜厚度比较 两组患者基础 E_2 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组患者HCG注射日 E_2 水平和排卵日子宫内膜厚度均较对照组患者增高,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 排卵数、促排卵天数、Gn用量、阴超检测次数、周期费用比较 两组患者的排卵数比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组患者的促排卵天数、Gn用量、阴超检测次数均少于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者的周期费用高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.4 妊娠结局比较 治疗组患者的临床妊娠率高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者的生化妊娠率及早期流产率均低于对照组,比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者均无异位妊娠、多胎及OHSS发生(表4)。

2.5 安全性评价指标 两组患者治疗前ALT、AST、Cre、INS、Glu比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后ALT、AST、Cre、INS、Glu比较,差异也无统计学意义($P > 0.05$)(表5)。

表2 两组患者 E_2 水平及子宫内膜厚度比较

组别	基础 E_2 (pg/mL)	HCG日 E_2 (pg/mL)	排卵日内膜厚度(mm)
治疗组(n=37)	50.40 $\pm$ 6.63	391.01 $\pm$ 91.61	12.06 $\pm$ 1.43
对照组(n=30)	51.46 $\pm$ 6.15	324.70 $\pm$ 87.39	9.51 $\pm$ 1.30
F值	0.454	9.044	56.93
P值	0.503	0.004	0.000

表3 两组患者成熟卵泡数、促排卵用药天数、Gn用量、阴超检测次数、周期费用比较

组别	排卵数	促排卵天数	Gn用量(U)	阴超检测次数	周期费用(元)
治疗组(n=37)	1.46 $\pm$ 0.56	7.19 $\pm$ 1.20	391.22 $\pm$ 92.09	4.05 $\pm$ 0.94	1027.64 $\pm$ 106.20
对照组(n=30)	1.30 $\pm$ 0.53	8.20 $\pm$ 1.24	460.00 $\pm$ 93.91	4.83 $\pm$ 0.95	702.57 $\pm$ 81.84
F值	1.405	11.405	9.081	11.264	189.577
P值	0.240	0.001	0.004	0.001	0.000

表4 两组患者妊娠结局比较[% (n)]

组别	生化妊娠率	临床妊娠率	早期流产率	异位妊娠率	多胎率	OHSS发生率
治疗组(n=37)	2.70(1/37)	43.24(16/37)	6.25(1/16)	0.00(0/16)	0.00(0/16)	0.00(0/37)
对照组(n=30)	3.33(1/30)	16.67(5/30)	20.00(1/5)	0.00(0/5)	0.00(0/5)	0.00(0/30)
P值	1.000	0.033	0.429	—	—	—

表5 两组患者治疗前后安全性评价指标

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		Cre($\mu\text{mol/L}$)		INS($\mu\text{U/mL}$)		Glu(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	37	19.07 $\pm$ 4.54	19.53 $\pm$ 4.20	20.47 $\pm$ 4.27	19.24 $\pm$ 3.34	52.20 $\pm$ 11.77	52.61 $\pm$ 11.19	10.98 $\pm$ 4.37	11.02 $\pm$ 4.47	5.60 $\pm$ 0.63	5.69 $\pm$ 0.39
对照组	30	18.27 $\pm$ 5.16	18.46 $\pm$ 4.47	19.67 $\pm$ 4.82	17.47 $\pm$ 3.46	58.54 $\pm$ 14.76	55.62 $\pm$ 13.17	11.33 $\pm$ 4.45	10.80 $\pm$ 4.49	5.56 $\pm$ 0.56	5.64 $\pm$ 0.41
F值		0.203	0.453	0.231	1.947	1.687	0.453	0.139	0.060	0.024	0.113
P值		0.656	0.506	0.634	0.174	0.205	0.506	0.712	0.809	0.877	0.739

3 讨论

排卵障碍是PCOS不孕患者最常见的不孕因素,临床中以促排卵、提高妊娠率为主要治疗手段,同时也要尽可能地降低多胎和卵巢过度刺激综合征的发生。《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》将来曲唑作为PCOS诱导排卵的一线用药,HMG作为来曲唑的配合用药^[3]。多项研究表明,来曲唑联合小剂量HMG促排卵具有更高的临床妊娠率,较低的多胎率、流产率和OHSS发生率,是较为理想安全的治疗方案^[4-8],目前临床中应用较为广泛。但生

殖医生仍不满足于此,想要追求更高的临床妊娠率,尝试将中成药作为辅助用药用于促排卵过程中,以提高妊娠率。

定坤丹为中药复方制剂,蕴含诸多名方,主要功效是以补肾阳为主,佐以滋补气血、理气活血。多位学者将定坤丹用于治疗不孕症患者,均显示有提高妊娠率的作用^[9-12]。陈兰^[13]研究表明定坤丹可以提高PCOS排卵功能障碍性不孕症患者的周期排卵率,增加排卵日子宫内膜厚度,能显著提高临床妊娠率,减少流产率,改善妊娠结局,且定坤丹具有促排卵效应,可减少Gn总用量及使用天

数,并能避免卵泡黄素化未破裂综合征及卵巢过度刺激综合征的发生,具有较高的临床安全性。本研究中治疗组患者HCG注射日E₂水平和排卵日子宫内膜厚度均较对照组患者增高(P<0.05),治疗组患者的促排卵天数、Gn用量少于对照组(P<0.05),治疗组患者的临床妊娠率高于对照组(P<0.05),而排卵数在两组间无差异(P>0.05),这与陈兰^[13]的研究结果较为一致,提示定坤丹有促排卵、提高子宫内膜厚度和容受性的作用,从而使患者的妊娠率有所提高。高丹丹^[14]研究发现,高龄低预后女性患者给予定坤丹治疗后,其卵泡液中多种代谢物发生了显著改变,推测定坤丹可能主要通过上调卵泡液中2-Hydroxybutyric acid、L-Malic acid和L-Tryptophan等代谢物发挥抗氧化作用,改善卵子质量,提高优质囊胚数,进而改善高龄低预后患者体外受精-胚胎移植技术(IVF-ET)的妊娠结局。郑娟^[15]研究发现,定坤丹能够调节植物神经和性腺轴的功能,提高E₂的水平,产生与雌激素类似的作用,从而能够增加薄型子宫内膜不孕症患者的月经量,改善肾虚型患者的中医证候症状,提高子宫内膜血流灌注,增加子宫内膜厚度、A型内膜比例和血流Ⅲ级内膜比例,提高周期排卵率,降低周期取消率,最终改善妊娠结局。动物实验发现^[15],构建肾虚薄型子宫内膜大鼠模型,给予定坤丹处理后,大鼠血清中E₂水平升高,血清骨桥蛋白(OPN)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平降低,子宫内膜组织中细胞角蛋白19(CK19)、波形蛋白及血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达水平增加,从而能够促进子宫内膜的修复与再生;且能够通过上调多重损伤性大鼠子宫内膜β-catenin mRNA、VEGF mRNA表达,下调MMP-9 mRNA的表达,从而提高子宫内膜容受性。另有动物实验发现^[13],利用脱氢表雄酮(DHEA)诱导PCOS大鼠模型,给予高、中、低剂量定坤丹干预,和模型大鼠组比较,定坤丹高、中、低剂量组大鼠的E₂、促黄体生成素(LH)及睾酮(T)水平均降低,卵泡刺激素(FSH)则升高,差异均具有统计学意义;免疫组化结果显示,卵巢组织中分布有各级卵泡,可见较多黄体,提示有排卵;转化生长因子-β1(TGF-β1)、结缔组织生长因子(CTGF)和雄激素受体(AR)mRNA及蛋白表达均下降,且差异均具有统计学意义;根据此研究结果表明,定坤丹对患有PCOS的大鼠有一定的治疗作用,其机制可能是通过调节大鼠卵巢组织中TGF-β1、CTGF和AR的表达水平。期待今后能有更多的动物实验及临床试验开展,进一步阐明定坤丹的作用机制及作用途径,为临床治疗提供可靠的依据。

本研究中虽然治疗组患者的早期流产率低于对照组,但无统计学差异(P>0.05),可能与本研究样本量少有关,有待于扩大样

本量进一步统计。本研究中虽然治疗组患者的周期费用较对照组高(P<0.05),但是Gn用量及阴超检测次数少于对照组,这减轻了患者的痛苦及来院往返次数,提高了患者的依从性及满意度,且妊娠率显著高于对照组,这可极大地降低患者的累计花费。两组患者治疗后安全性观察指标均无异常,说明定坤丹不影响肝肾功能及糖类代谢,比较安全。因此定坤丹联合促排卵治疗PCOS不孕患者是一种安全有效的治疗方法,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Li Rong, Zhang Qiu, Yang Dongzi, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. Human Reproduction, 2013, 28(9): 2562-2569.
- [2] 多囊卵巢综合征诊断——中华人民共和国卫生行业标准[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(1): 74-75.
- [3] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [4] 王魏新, 张欣, 许咏乐, 等. 不同促排卵方案对不明原因不孕患者行宫腔内人工授精结局的比较[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(12): 1187-1191.
- [5] 闫娅妮. 来曲唑联合小剂量尿促性素在不明原因不孕患者行夫精宫腔内人工授精中的临床疗效[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(2): 247-250.
- [6] 席稳燕, 张欣, 韩红芳, 等. 来曲唑或氯米芬联合人绝经期促性腺激素用于PCOS妇女促排卵疗效的比较[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(11): 890-894.
- [7] 赵越, 阮祥燕, 李扬璐, 等. 来曲唑联合高纯度尿促性素治疗克罗米芬耐药的多囊卵巢综合征不孕患者的临床研究[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(4): 431-436.
- [8] 刘娟, 宋燕. 来曲唑超长方案对多囊卵巢综合征促排卵的临床观察[J]. 罕少疾病杂志, 2011, 18(3): 21-23.
- [9] 卫小静, 魏碧荷, 柴森, 等. 来曲唑联合定坤丹对多囊卵巢综合征不孕患者促排卵治疗的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(6): 1105-1107.
- [10] 黎译励, 何芝兰, 王彩芳. 定坤丹联合GnRH-a治疗腹腔镜术后卵巢子宫内异位症囊肿不孕患者的疗效观察[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(4): 48-50.
- [11] 宋景艳, 高丹丹, 孙振高. 体外受精-胚胎移植高龄低预后患者添加定坤丹干预有效性与安全性评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(12): 1200-1204.
- [12] 徐思敏, 胡瑞学, 戴泽琦, 等. 定坤丹治疗女性不孕的疗效评价: 一项基于随机对照试验的系统综述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 239-247.
- [13] 陈兰. 定坤丹对多囊卵巢综合征排卵功能障碍性不孕症干预机制的研究[D]. 南京中医药大学, 2019.
- [14] 高丹丹. 定坤丹对高龄低预后女性IVF-ET结局的影响及卵泡液代谢组学机制研究[D]. 山东: 山东中医药大学, 2022.
- [15] 郑娟. 定坤丹对肾虚证薄型子宫内膜不孕症的临床干预及其调控Wnt/β-catenin信号通路的作用机制研究[D]. 南京中医药大学, 2020.

(收稿日期: 2023-02-07)

(校对编辑: 朱丹丹)

《罕少疾病杂志》参考文献要求及注意事项

1. 文章中凡是引用他人文章中的观点、材料、数据等均需在文末依次列出所引用的参考文献;
2. 参考文献按照GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》格式著录, 按照每条文献在文中出现的先后顺序逐条列于文末, 并在正文内引用文字的右上角用方括号标注;
3. 参考文献仅限于引用作者直接阅读过的与本研究内容紧密相关的、最主要的文献, 不可引用未阅读过的、别人文章中所列文献转抄录;
4. 参考文献要以近年(5年以内)国内外公开发表的正式刊物上刊登的相关论著为主, 综述、汇编、译文、文摘或转载一般不作为参考文献引用;
5. 参考文献的作者3位以内应全部列出, 3位以上的只写出前3位后加“等”或“et al”。英文作者姓在前, 名在后, 姓名写全拼且首字母大写, 名字缩写为首字母且大写;
6. 参考文献的英文期刊名称应缩写, 无缩写名称的可写全拼。