

中西医方法结合改善多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗不孕患者子宫内膜容受性的临床疗效观察*

向 曦, 杨雅琴**, 高 静, 田 曼

(湖北省妇幼保健院 武汉 430070)

摘 要:目的 观察来曲唑及二甲双胍配合中药或针灸改善多囊卵巢综合征(PCOS)合并胰岛素抵抗(IR)不孕患者子宫内膜容受性的临床疗效。方法 将128例PCOS合并IR的不孕患者分成3组。A组38例,给与达英-35(月经第5天开始,每日1片,连服21天)及二甲双胍(每日0.85 g,1天1次,经期不停药)口服,治疗1个疗程(3个月)后,给予来曲唑(LE)促排卵治疗(月经第5天开始,每日1片,连服5天),并给予注射用绒促性腺激素(HCG)诱导排卵,拟治疗6个月。B组44例,在A组基础上给与补肾活血化瘀中药调周治疗。C组46例,在A组基础上于月经第5天开始行针灸治疗,隔2日1次。观察各组治疗前后体重、体重指数(BMI)、血清性激素[促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、LH/FSH]、胰岛素抵抗指数(HOMA-RI)、排卵率、妊娠率及HCG日子宫动脉血流参数值[搏动指数(PI)、阻力指数(RI)]。结果 ①各组体重较治疗前减轻,差异有统计学意义($P<0.05$);A组,C组BMI较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);C组患者治疗后BMI较A组下降,差异有统计学意义($P<0.05$);各组HOMA-RI值较前降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。②各组血清FSH、LH、T、LH/FSH较治疗前均有下降,差异有统计学意义($P<0.05$);C组治疗后LH值较B组和A组治疗后LH值下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。③排卵率C组高于A组,B组高于A组,结果有统计学差异($P<0.05$);妊娠率C组高于B组,B组高于A组,结果有统计学差异($P<0.05$)。④HCG日子宫动脉PI值,B组小于A组,C组小于A组,结论有统计学差异($P<0.05$);RI值C组小于A组和B组,结论有统计学差异($P<0.05$)。结论 达英-35及二甲双胍配合针灸可通过降低患者BMI、下调LH水平、改善子宫动脉RI值,起到改善子宫内膜容受性,增加临床妊娠率的作用;针灸较中药能更好提高临床妊娠率。

关键词:多囊卵巢综合征 胰岛素抵抗 补肾活血化瘀方 针灸 子宫内膜容受性

doi: 10.11842/wst.20211228012 中图分类号: R285.6 文献标识码: A

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是生殖内分泌常见疾病,以卵泡发育障碍及高雄激素血症(Hyperinsulinemia, HI)、胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)为特征^[1]。临床上主要表现为排卵障碍引起的月经异常及不孕、高雄激素血症、肥胖,并伴随

有B超提示卵巢呈多囊样改变、胰岛素抵抗、血糖血脂代谢异常等。因为生活及饮食习惯的原因,育龄期妇女PCOS的发病率明显上升,约为5%-12%^[2],并因排卵障碍导致育龄妇女受孕率降低^[3]。

针对PCOS不孕患者的治疗,临床上主要采用调

收稿日期:2021-12-28

修回日期:2022-09-12

* 湖北省自然科学基金委员会一般面上项目(2019CFB820):补肾益气和血法中药改善种植窗子宫内膜容受性的作用及其机制研究,负责人:杨雅琴。

** 通讯作者:杨雅琴,副主任医师,主要研究方向:中西医结合妇科内分泌疾病及不孕症。

整月经周期、降低雄激素和促黄体生成素及促排卵的方式进行,但仍需面对临床妊娠率低、早期流产率高的困境^[4]。目前已有研究证实,PCOS患者经促排卵治疗后,妊娠率低及流产率高的原因,与子宫内膜容受性(Endometrial receptivity, ER)的下降有关^[5]。

我们通过回顾性研究发现,中药或针灸联合二甲双胍辅助促排卵药物,在提高排卵周期率及妊娠率上有明确效果,现整理如下。

1 资料与方法

1.1 病例来源及分组

选取2018年4月–2020年7月就诊于湖北省妇幼保健院中西医结合科门诊的PCOS所致的不孕症患者128例,根据治疗方法,将患者分为西药组(A组):来曲唑+二甲双胍组38例;中药组(B组):来曲唑+二甲双胍+中药组44例;针药组(C组):来曲唑+二甲双胍+针灸组46例。各组患者年龄、病程、妊娠次数、身高比较均无统计学差异($P>0.05$),判断各分组具有可比性。见表1。

1.2 诊断标准

PCOS诊断标准:根据中华人民共和国卫生部2012年PCOS诊断标准^[6]。①稀发排卵或无排卵;②经阴道超声显示至少一侧卵巢内,直径2–9 mm的卵泡数量 ≥ 12 个;③临床或生化高雄激素血症;④以上条件符合两项即可诊断。

不孕症诊断标准:依据《妇产科学》^[7],女性有规律性生活,未避孕至少12个月,即可诊断为不孕症。

胰岛素抵抗诊断标准^[8]:本研究用稳态模型模型评估胰岛素抵抗。稳态模型评估胰岛素抵抗指数(Homeostasis Model Assessment-IR Index, HOMA-IR)=空腹血糖(mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素(mIU/L)/22.5。结果 ≥ 1.66 为胰岛素抵抗; <1.66 为非胰岛素抵抗。

中医诊断标准:参照第2版《中医妇科学》^[9],①主症:不孕、月经不规则或闭经、无排卵型异常子宫出血;②次症:形体肥胖、毛发浓密、痤疮;③舌淡胖或有齿痕、苔白腻、脉滑或沉滑。具备主证加次症中一项

或舌脉者,即可诊断。

1.3 纳入标准

①年龄20–40岁;②符合以上诊断标准;③无输卵管性不孕因素;④无男性不育因素;⑤诊疗过程知情同意,配合随访。

1.4 排除标准

①合并其他内分泌疾病,如高泌乳素血症、甲状腺功能异常、肾上腺功能异常、自身免疫性疾病等;②合并内外科其他严重疾病者;③生殖器异常、子宫性闭经的患者。

2 干预方法

2.1 A组

于月经来潮或黄体酮撤退性出血的第5天给与醋酸环丙孕酮片(达英-35,拜耳制药,国药准字:J20100003)口服,每日1片,连服21天,于撤退性出血第5天继服下1盒,连续3个月为第1疗程。第1疗程期间联合口服盐酸二甲双胍片(格华止,0.85 g/片,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字:H20023371),每日1片,1天1次。第1疗程结束后,立即进入第2疗程,即促排卵治疗:于撤退性出血第5天口服来曲唑片(瑞芙,2.5 mg/片,江苏恒瑞医药,国药准字:H19991001)每日1片,连服5天,于月经第10天开始经阴道超声监测卵泡,每2–3天1次,B超监测卵泡生长至18–22 mm时给予注射用绒促性腺激素(HCG,珠海丽珠,国药准字:H44020674)10000IU肌肉注射诱导卵泡正常排出,期间指导同房。若未孕,于下次月经第5天重复上述促排卵过程,共计划监测排卵6个月,若6个月内成功妊娠患者即记录结束治疗。

2.2 B组

在A组的基础上给予中药补肾活血化湿治疗。卵泡期:陈皮12 g,茯苓30 g,薏苡仁20 g,制香附12 g,丹参15 g,山茱萸12 g,菟丝子12 g,女贞子12 g,党参10 g,炒白术15 g,车前子10 g;排卵期:紫石英15 g,菟丝子15 g,丹参30 g,红花6 g,皂角刺12 g,路路通10 g,续断12 g,黄芪12 g,苍术10 g,茯苓15 g,薏苡仁20 g;黄体期:紫石英15 g,鹿角霜15 g,菟丝子12 g,续断12 g,杜仲12 g,炒白术15 g,茯苓30 g,薏苡仁20 g,枳壳10 g,制香附15 g,红花3 g,陈皮12 g,炒扁豆12 g。由湖北省妇幼保健院中西医结合科煎制,于

表1 各组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	年龄(岁)	病程(年)	妊娠次数(次)	身高(cm)
A组	38	29.895 $\pm$ 2.608	3.390 $\pm$ 0.910	0.711 $\pm$ 0.802	158.895 $\pm$ 3.012
B组	44	28.864 $\pm$ 1.948	3.181 $\pm$ 1.040	0.864 $\pm$ 0.979	159.750 $\pm$ 2.997
C组	46	29.913 $\pm$ 2.690	3.848 $\pm$ 1.173	0.696 $\pm$ 0.940	160.554 $\pm$ 3.545

月经或撤退性出血第5天开始,每次一袋,每袋180 mL,每日两次温服,经期停药。

2.3 C组

在A组的基础上联合电针及艾灸治疗。取穴:中极、关元、气海、天枢为主穴;双侧子宫、卵巢、丰隆、阴陵泉、三阴交为配穴。操作方法:嘱患者排空小便,平卧位,局部皮肤常规碘伏消毒,采用0.3 mm×40 mm一次性针灸针,直刺穴位约1.0–1.5 cm,以患者有酸麻重胀等得气感为度,得气后,采用电子脉冲治疗仪(上海华谊医用仪器有限公司,G6805-2),正极接双侧天枢、关元、中极,负极接双侧足三里、三阴交,选用连续波,强度以患者接受为度,留针30 min;同时艾条温和灸神阙、关元、中极、双侧子宫穴,持续艾灸30 min。于月经干净后开始治疗,隔2日1次,经期停用。

3 观察指标及检测方法

(1)比较第1疗程治疗后各组患者体重指数(Body mass index, BMI)。计算公式: BMI=体重(kg)/身高的平方(cm^2)。

(2)比较第1疗程治疗后各组患者HOMA-RI指数值。

(3)第1疗程治疗后,各组于撤退性出血第2–5天空腹采集静脉血,检测血清促卵泡生成素(Follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(Luteal production hormone, LH)、睾酮(Total testosterone, T)值,计算LH/FSH比值,比较各组治疗前后血值差异。

(4)比较各组间排卵率。各组均于第2疗程月经第10–11天起采用阴道多普勒超声(迈瑞彩超仪,DC-39)监测卵泡,当卵泡直径达18–22 mm时予以HCG,注射后48 h再次监测卵泡,以卵泡消失且查孕酮值处于黄体期范围内为标准判定有排卵。排卵率=[有排卵周期数÷观察周期数]×100%。

(5)比较各组间妊娠率:各组排卵后48 h给予地屈孕酮片(达芙通,10 mg/片,Abbott Healthcare Products B.V.,进口药品注册证号H20170221)口服,1次1片,1天2次,连服10天,排卵后第14天查血HCG,排卵后40天B超提示宫内妊娠伴有心管搏动为临床妊娠。第2疗程内成功妊娠患者计入妊娠例数。妊娠率=[临床妊娠数÷总数]×100%。

(6)比较各组间HCG日子宫动脉周围血流,包括阻力指数(Resistance index, RI)、搏动指数(Pulsatility

index, PI)。于注射HCG日当日,经阴道多普勒超声测量子宫排卵侧子宫动脉血流参数值,将妊娠当月的参数值纳入统计;若治疗6个月未孕,将最后1个月的参数值纳入统计。

4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,多组比较采用方差分析,根据正态性及方差齐性选择并比较。计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学差异。

5 结果

5.1 各组患者治疗前后体重及BMI比较

治疗前3组患者体重($F=1.062$)、BMI($F=1.121$)及HOMA-RI($F=0.891$)值无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。第一疗程治疗后,各组体重较治疗前减轻,差异有统计学意义($P<0.05$);A组,C组BMI较治疗前降低,结果有统计学意义($P<0.05$);B组BMI较治疗前略有下降,结果无统计学意义($P>0.05$);其中C组患者治疗后BMI较A组下降,结果有统计学意义($P<0.05$);各组患者HOMA-RI值较前降低,结果有统计学意义($P<0.05$)。但3组患者治疗后体重($F=1.503$)、BMI($F=0.199$)及HOMA-RI($F=1.049$)组间对比均无统计学差异($P>0.05$)。见表2。

5.2 各组患者治疗前后血清FSH、LH、T和LH/FSH值比较

治疗前3组患者FSH($F=0.751$)、LH($F=0.451$)、T($F=0.963$)和LH/FSH($F=0.108$)值比较,结果无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。第1疗程治疗后,各组血清FSH、LH、T、LH/FSH较治疗前均有下降,差异有统计学意义($P<0.05$);C组治疗后LH值较B组和A组治疗后LH值下降,差异有统计学意义($P<0.05$),但A组及B组治疗后LH值比较差异无统计学意义($P>0.05$);

表2 各组患者治疗前后体重、BMI及HOMA-RI值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	体质量(kg)	BMI	HOMA-RI
A组	38	治疗前	61.947±4.210	24.476±1.086	5.160±3.942
		治疗后	60.658±4.180*	23.984±1.092*	1.332±0.188*
B组	44	治疗前	62.250±3.445	24.364±0.879	4.573±2.830
		治疗后	60.818±3.186*	23.292±3.297	1.296±0.170*
C组	46	治疗前	63.022±3.612	24.404±0.695	4.563±3.014
		治疗后	60.044±3.662*	23.272±0.759*#	1.262±0.152*

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$;与治疗后A组相比,# $P<0.05$ 。

表3 各组患者治疗前后血清FSH、LH、T和LH/FSH值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	FSH	LH	T	LH/FSH
A组	38	治疗前	6.142±1.125	15.003±4.037	0.550±0.901	2.492±0.703
		治疗后	4.573±0.697*	4.117±0.702*	0.249±0.791*	0.905±0.142*
B组	44	治疗前	5.857±0.947	14.609±2.618	0.543±0.078	2.540±0.602
		治疗后	4.602±0.873*	4.292±0.640*	0.254±0.066*	0.967±0.255*
C组	46	治疗前	5.900±0.825	14.625±2.022	0.534±0.736	2.517±0.448
		治疗后	4.335±0.685*	3.786±0.560* [△]	0.252±0.589*	0.868±0.155*

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$;与治疗前A组相比,* $P<0.05$;与治疗前B组相比,[△] $P<0.05$ 。

表4 各组排卵率及妊娠率比较(%)

分组	例数	排卵率	妊娠率
A组	38	124/181(68.5%)	19(50.0%)
B组	44	149/171(87.1%)*	30(68.1%)*
C组	46	121/135(89.6%)*	36(78.2%)* [#]
F		6.056	13.021
P		<0.05	<0.001

注:与A组治疗比较,* $P<0.05$;与B组相比,* $P<0.05$ 。

表5 各组HCG日子宫动脉PI、RI值比较

分组	例数	PI	RI
A组	38	3.368±1.275	0.896±0.235
B组	44	2.604±1.141*	0.826±0.164
C组	46	2.431±1.159* [#]	0.793±0.133* [#]
F		29.056	7.361
P		<0.001	<0.05

注:与A组治疗比较,* $P<0.05$;与B组相比,* $P<0.05$ 。

治疗后FSH($F=1.026$)、T($F=0.402$)及LH/FSH($F=0.482$)值组间无统计学差异($P>0.05$)。见表3。

5.3 各组排卵率及妊娠率比较

第2疗程期间,治疗6个月内因妊娠而放弃的周期数:A组9个,B组21个,C组24个。3组间排卵率比较,C组高于A组,B组高于A组,结果有统计学差异($P<0.05$);B组与C组间无统计学差异($P>0.05$)。各组妊娠率比较,有统计学差异($P<0.05$),其中C组高于B组,B组高于A组。见表4。

5.4 各组HCG日子宫动脉血流参数比较

通过比较各组HCG日子宫动脉PI、RI值可知,3组PI值差异均有统计学意义,且C组小于B组,B组小于A组($P<0.05$)。C组RI值小于A组及B组($P<0.05$),但A组及B组间对比无统计学差异($P>0.05$)。见表5。

6 讨论

多囊卵巢综合征是以月经失调、肥胖、痤疮及不

孕为特征的女性生殖内分泌紊乱及代谢障碍性疾病。PCOS的发病机制尚不明确,以高雄激素血症和胰岛素抵抗为主要临床特点。

ER是指子宫内膜允许胚胎植入的最佳容受状态,彼时子宫内膜处于允许胚胎与上皮细胞结合与侵入的成熟期,受严格的时间和空间的限制^[10]。

有研究显示,雌孕激素可以在一定程度上可以改善子宫内膜容受性^[11],而雌孕激素的生理效应依赖雌激素受体和孕激素受体的介导。促排卵过程中,子宫雌激素受体表达提前下调,子宫内膜的基质细胞与腺细胞发育不同步,基质细胞提前蜕膜化,从而导致子宫内膜容受性下降^[12],因此临床上PCOS患者促排卵后易出现着床率低、流产率高的情况。

HI和IR是肥胖型PCOS的主要临床特征之一,在肥胖型PCOS患者中,HI的发病率高达75%^[13]。越来越多的研究显示,胰岛素抵抗是PCOS发病的核心机制,其对于PCOS患者生殖内分泌的影响,远超过HPO生殖轴功能紊乱所造成的影响。肥胖患者卵巢局部的胰岛素抵抗,会导致血清睾酮升高,高浓度的睾酮会导致体内产生更多的游离脂肪酸,从而刺激胰岛 β 细胞分泌更多的胰岛素,形成高胰岛素血症,并逐步发展为胰岛素抵抗,并形成恶性循环^[14]。除了卵巢,子宫内膜也是胰岛素的靶器官之一,正常的葡萄糖代谢可促进子宫内膜细胞的分化和成熟。有研究显示,PCOS患者子宫内膜上皮细胞胰岛素受体水平明显增多^[15],另有研究发现,肥胖PCOS大鼠体内载体葡萄糖转运蛋白-4(Glucose transporter factor-4, GLUT-4)表达下调,影响了子宫内膜糖代谢的水平^[16],从而影响子宫内膜腺体组织的成熟,影响子宫内膜的容受性。

血管正常生成、子宫内膜血供良好,是子宫内膜蜕膜化、提高ER、提高胚胎成功着床几率的重要前提。血管内皮细胞内的蛋白激酶Sphk1能催化激活在胚胎血管发育过程中所必须的分子标记物S1PR1,陈

美佳等^[17]的研究发现,肥胖型PCOS患者子宫内膜雌孕激素受体表达增加,影响了Sphk1的激活及其下游通路,从而影响子宫内膜血管形成及子宫内膜细胞增殖。国外研究发现,Sphk1基因敲除的小鼠子宫内膜血管生成障碍,导致其胚胎着床率下降,考虑与ER下降有关^[18]。因此可以推论,PCOS合并IR患者可能由于子宫内膜基底层血管生成及螺旋化异常,导致子宫ER下降,从而影响临床妊娠率。

目前国内临床上常用子宫内膜血流指数(Flow index, FI)、血管指数(Vascularization index, VI)、血管化血流指数(Vascularization flow index, VFI)、子宫动脉搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、子宫内动脉舒张压血流速度/收缩压血流速度(systolic/diastolic, S/D)这6种指标评估子宫内膜血流灌注^[19],其中有学者认为,PI最敏感,S/D最直观,着床窗口期,若S/D>6.5,PI>2.8,RI>0.85则提示子宫内膜血流灌注不充分,会影响胚胎的植入^[20]。因此本文观察了各组PCOS合并IR患者促排卵期间HCG日子宫动脉PI及RI值的差异,以期观察中药及针灸对子宫内膜血流灌注的影响。

PCOS属于祖国传统医学“闭经”、“崩漏”、“不孕”等范畴。PCOS合并IR所致不孕症的主要中医病机是痰湿雍滞胞宫,气血运行不畅,胞宫冲任失养从而无法种子受孕。国内已有多个报道证明,补肾活血化痰法能够促进子宫内膜血管生成,改善子宫内膜形态,从而改善子宫内膜容受性^[16,21-22]。顺应月经周期阴阳消长变化的中药调周法是本科室治疗PCOS患者的特色疗法之一,卵泡期补肾养血、健脾化痰以养卵泡;排卵期行气活血、化痰通络以促排卵;黄体期补肾温阳、运脾暖宫以助着床,从而达到纠正生殖内分泌紊乱、调整月经周期及助孕养胎的作用。《景岳全书·妇人规》说:“女子以血为主,血旺则经调而子嗣”,治疗上宜“补脾胃以资血之源,养肾气以安血之事”,故卵泡期党参、白术、菟丝子、女贞子、山茱萸等药滋养阴血,形成重阴之势;排卵期以丹参、红花、皂角刺、路路通促进重阴转阳,完成排卵,并少佐紫石英、菟丝子等温阳暖宫之品,促进阴阳顺利转换的同时改善种植窗子宫内膜的容受性;黄体期应阳气鼓动以利万物生发,故以紫石英、鹿角霜、续断、杜仲等品温补脾肾、调理冲任,使阴阳调和,为受精卵种植提供充分的条件。多个中医古籍也记载了痰湿肥胖引起不孕的理念,故

调周疗法全程配伍茯苓、陈皮薏苡仁、车前子、苍术、扁豆等健脾化湿利水之品,香附、枳壳等行气散郁之物,以防气血裹挟痰湿雍滞胞宫。

对于不能耐受长期服用中药的患者,亦可采用针刺艾灸的方式,刺激以神阙穴为中心,由足阳明胃经的天枢、任脉的关元、中极和经外奇穴子宫等组成的一组腧穴,起到通调水道、调理冲任、理气化痰助孕的作用。微电流刺激主穴中极、关元可补肾养精、调理胞宫;子宫穴助孕养胎;配伍丰隆、阴陵泉利水化湿,健脾化痰;三阴交补益肝脾肾三脏精血,交通肝脾肾三经。配合艾条温和灸,远近交替配穴,共奏补肾健脾,化痰通络,暖宫助孕之效。

本回顾性研究发现,在相同的调理生殖激素的方案下,相对于中药,辅助针灸治疗更有助于降低患者BMI指数($P<0.05$),虽然在HOMA-RI指数上,各组间比较无统计学差异,但BMI下降,在一定程度上也能起到改善胰岛素和糖脂代谢的作用,推测可能与针刺艾灸腹部穴位,有助于腹部脂肪代谢有关。

增高的胰岛素能促进垂体释放LH,从而导致卵泡局部雄激素浓度过高,容易导致卵泡闭锁,形成排卵障碍^[23]。本观察发现相对于中药,针灸更能有效下调血清LH水平($P<0.05$),在相同的促排卵方案下,能让排卵的过程更顺利,此可能为C组妊娠率高于B组及A组的原因之一。

本观察还发现,HCG日子宫动脉PI值B组与C组均低于A组($P<0.05$),B组和C组间无统计学差异($P>0.05$);RI值C组低于B组及A组。说明针灸与中药均能改善子宫内膜血流灌注,从而提高子宫内膜容受性,而针灸在改善改善血流灌注上的作用较之中药更明显,此可能为在相当的排卵率下,C组妊娠率高于B组的原因之一。

因此,我们得出结论,中药调周疗法及电针、艾灸等中医适宜技术手段,在改善子宫内膜容受性上有明显优势,电针及艾灸相对于中药,更能改善PCOS合并IR患者的子宫内膜容受性,提高排卵率及着床率,临床可广泛推广。

但本文仅限于临床观察,缺乏随机分组观察数据,观察指标受患者依从性影响较大。下一步,可考虑进一步开展随机对照研究,为中药或针灸的临床作用提供更高的临床证据。

参考文献

- Wang Y Y, Zeng Z Y, Zhao S H, *et al.* Humanin alleviates insulin resistance in polycystic ovary syndrome: A human and rat model-based study. *Endocrinology*, 2021, 162(8):bqab056.
- Pirotta S, Joham A J, Moran L J, *et al.* Implementation of evidence-based PCOS lifestyle management guidelines: Perceived barriers and facilitators by consumers using the Theoretical Domains Framework and COM-B Model. *Patient Educ Couns*, 2021, 104(8):2080-2088.
- 乔杰, 李蓉, 李莉, 等. 多囊卵巢综合征流行病学研究. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(11):849-852.
- Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update*, 2001, 7(6):522-525.
- 罗佩, 侯丽莹, 邓丽玲, 等. 补肾化痰方对多囊卵巢模型大鼠子宫内膜胞饮突及 ER、PR 蛋白表达的影响. 中医学报, 2019, 34(2):328-332.
- 夏雅仙. 多囊卵巢综合征(PCOS)诊断—中华人民共和国卫生行业标准. 2012 浙江省计划生育与生殖医学学术年会论文集. 宁波, 2012:130-137.
- 谢幸, 苟文丽. 妇产科学. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:369-370.
- 林秋平, 许金榜, 杨娟, 等. 观察针灸结合疗法对痰湿型多囊卵巢综合征患者的临床疗效及血清网膜素-1 的影响. 时珍国医国药, 2019, 30(6):1417-1419.
- 张玉珍. 中医妇科学. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007:330-333.
- 唐诗, 游卉, 邢艺璇, 等. 尤昭玲临证子宫内膜容受性评估体系的构建探讨. 中华中医药杂志, 2021, 36(11):6471-6473.
- 高星. 补肾法、疏肝法改善子宫内膜容受性的作用及其与 Sphk1/S1P 通路的关系. 石家庄: 河北医科大学博士学位论文, 2015.
- Danastas K, Whittington C M, Dowland S N, *et al.* Ovarian hyperstimulation reduces vascular endothelial growth factor-a during uterine receptivity. *Reprod Sci*, 2019, 26(2):259-268.
- 曹云霞, 唐静文. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗和高胰岛素血症的诊治. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(11):864-866.
- Nathan N, Sullivan S D. The utility of metformin therapy in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Curr Pharm Biotechnol*, 2014, 15(1):70-83.
- 徐晓娟, 黄映红, 姚莉娟, 等. 来曲唑和脱氢表雄酮建立肾虚痰湿特征信息肥胖 PCOS 大鼠动物模型的对比研究. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(5):511-514.
- 邓蒂斯. 补肾化痰法经 APN/AMPK 信号通路治疗肥胖 PCOS 的机制研究. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2018.
- 陈美佳, 徐晓娟, 黄映红, 等. 补肾化痰法经 Sphk1 通路调控肥胖 PCOS 雌鼠子宫内膜容受性的研究. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(10):1488-1492.
- Maceyka M, Harikumar K B, Milstien S, *et al.* Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(1):50-60.
- 胡涛, 朱爱红, 余晶晶, 等. 联合多项超声指标在 IVF-ET 中评估子宫内膜容受性. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(12):1825-1828.
- 徐元元. 经阴道超声对 IVF-ET 子宫内膜容受性的评估进展. 南通大学学报(医学版), 2017, 37(6):551-553.
- 谭湘萍, 潘智超, 麦泳仪, 等. 补肾中药改善 IVF-ET 周期卵巢储备功能和子宫内膜容受性的 Meta 分析. 中国现代应用药学, 2015, 32(3):347-355.
- 何莲, 杜澍金, 曹璨, 等. 补肾法通过抑制内质网应激提高子宫内膜容受性研究. 河北中医学报, 2021, 36(1):1-4.
- 程兰兰, 冯宗刚, 万利静, 等. 体重指数对多囊卵巢综合征患者 IVF/ICSI-ET 助孕结局的影响. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(4):425-428.

Clinical Observation on Improving Endometrial Receptivity of Polycystic Ovary Syndrome Patients with Insulin Resistance Infertility by Combination of Traditional Chinese and Western Medicine

Xiang Xi, Yang Yaqin, Gao Jing, Tian Man

(Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan 430070, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of letrozole and metformin combined with traditional Chinese medicine or acupuncture in improving endometrial receptivity in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and insulin resistance (IR). Methods 128 infertility patients with PCOS combined with IR were divided into 3 groups. 38 cases of group A, were given Diane-35 and metformin orally. After one course of treatment (3 months), they were given letrozole (LE) to induce ovulation for 6 months. Forty-four patients in group B were treated with traditional

Chinese medicine for tonifying kidney and and Invigorate the circulation of phlegm, on the basis of group A. Forty-six patients in group C received acupuncture treatment on the 5th day of menstruation, and once every 2 days. Observed between groups before and after treatment of body weight, body mass index (BMI), sex hormone [follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone (T), LH/FSH], insulin resistance index (HOMA-RI), the ovulation rate, pregnancy rate and uterine artery blood flow parameter value [pulsation index (PI), resistance index (RI)].

Results ① Compared with before treatment, Body weight was decreased in each group; BMI of group A and group C was decreased. After treatment, BMI in group C was decreased than that in group A; HOMA-RI value in each group was lower than before, all the differences were statistically significant ($P<0.05$). ② Compared with before treatment, FSH, LH, T and LH/FSH were decreased in all groups, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, The LH value of group C was lower than that of group B and group A, there is a statistically significant between the deference ($P<0.05$). ③ The ovulation rate of group C was higher than that of group A, and that of group B was higher than that of group A, with statistical difference ($P<0.05$). The pregnancy rate Of group C was higher than group B, and the data in group B was higher than that in group A, with statistical difference ($P<0.05$). ④ The PI value of uterine artery on HCG day was lower in group B than in group A, and lower in group C than in group A, with statistical difference ($P<0.05$). RI value of group C was lower than that of group A and B, and the conclusion was statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion Diane and metformin combined with acupuncture can improve endometrial receptivity and increase clinical pregnancy rate by reducing BMI, lowering LH level, and improving uterine artery RI value. Acupuncture and moxibustion can improve clinical pregnancy rate better than traditional Chinese medicine.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Insulin resistance, Chinsese herbal formula for tonifying kidney and Invigorate the circulation of phlegm, Acupuncture, Endometrial receptivity

(责任编辑: 刘玥辰)