

中药周期疗法治疗不孕症患者AMH变化与中医证型的相关性研究

贾科萍, 朱惠莲

义乌市妇幼保健院中医科, 浙江 义乌

收稿日期: 2023年9月14日; 录用日期: 2023年10月16日; 发布日期: 2023年10月25日

摘要

目的: 研究中药周期疗法治疗不孕症患者(已发为不孕症)及孕前检查者(尚未发病为不孕症或尚未能诊断为不孕症) AMH变化与中医证型的相关性, 为中药周期疗法治疗不孕症提供实践依据, 欲探索中药周期疗法对不同中医证型不孕症患者治疗的敏感性, 且欲用临床指标AMH论证阴阳虚实。方法: 选取124例不孕症患者及144例孕前检查者, 不孕症患者采用中药周期疗法治疗3个月, 孕前检查者未作任何处理仅观察3个月, 分析中药周期疗法治疗不孕症患者AMH变化与中医证型是否存在相关性。结果: 1) 不孕症组患者治疗后AMH较治疗前下降($P < 0.01$); 2) 不孕症组肾虚型患者治疗后AMH较治疗前下降($P < 0.01$), 不孕症组痰湿型患者治疗后AMH较治疗前下降($P < 0.05$); 3) 不孕症组间比较AMH, 与肾虚型小组治疗前比, 肝郁型、痰湿型组AMH偏高($P < 0.01$), 血瘀型组AMH亦较高($P < 0.05$), 其中痰湿型组AMH最高, 血瘀型组与之相比($P = 0.01$), 肝郁型组与之相比($P < 0.05$); 与肾虚型小组治疗后比, 痰湿型、肝郁型、血瘀型组AMH均偏高($P < 0.01$), 其中痰湿型组AMH仍是最高, 血瘀型组与之相比($P < 0.05$); 组间比较FSH/AMH, 与肾虚型小组治疗前比, 痰湿型组FSH/AMH偏低($P < 0.01$), 肝郁、血瘀型组FSH/AMH亦较低($P < 0.05$); 与肾虚型小组治疗后比, 痰湿型、肝郁型组FSH/AMH均偏低($P < 0.01$), 痰湿型最低; 4) 不孕症肾虚型患者三个肾虚小组内比较AMH, 肾阴虚型患者治疗后下降($P < 0.05$), 组间比较AMH, 与肾阳虚型小组治疗后比, 肾阴虚型AMH偏低($P < 0.05$); 组内比较FSH/AMH, 肾阴虚型治疗后上升($P < 0.05$), 组间比较FSH/AMH, 与肾阴虚型小组治疗后比, 肾阳虚、肾气虚型FSH/AMH偏低($P < 0.05$), 肾阳虚型最低; 5) 孕前检查组肾虚型患者观察后AMH较观察前下降($P < 0.05$); 6) 孕前检查组组间比较AMH, 与肾虚型小组观察前比, 肝郁型、痰湿型小组AMH偏高($P < 0.01$), 其中痰湿型组AMH最高, 血瘀、肝郁型组与之相比($P < 0.01$); 与肾虚型小组观察后比, 痰湿型小组AMH偏高($P < 0.01$); 组间比较FSH/AMH, 与肾虚型小组观察前比, 痰湿、肝郁型小组FSH/AMH偏低($P < 0.01$), 其中痰湿型组最低, 血瘀型小组FSH/AMH与之相比($P < 0.01$); 与肾虚型小组观察后比, 痰湿型小组FSH/AMH偏低($P < 0.01$); 组间比较FSH, 与肾虚型小组观察前比, 痰湿、肝郁型小组FSH偏低($P < 0.01$); 7) 孕前检查组肾虚型患者三个肾虚小组内比较FSH/AMH, 肾阴虚型小组观察后上升($P < 0.05$); 组间比较FSH/AMH, 与肾阴虚型小组观察后比, 肾气虚、肾阳虚型FSH/AMH偏低($P < 0.05$), 肾阳虚型最低。结论: 中药周期疗法对于降低痰湿型不孕症高AMH的效果较显著, 值得临床应用推广。中医证型与AMH、FSH/AMH的变化呈现一定的相关性。

关键词

中药周期疗法, 不孕症, 孕前检查, AMH, 中医证型, 相关性

Study on the Correlation between AMH Changes in Infertility Patients Treated with TCM Cycle Therapy and TCM Syndrome Pattern

Keping Jia, Huilian Zhu

TCM Department, Yiwu Maternity and Children Hospital, Yiwu Zhejiang

Received: Sep. 14th, 2023; accepted: Oct. 16th, 2023; published: Oct. 25th, 2023

Abstract

Objective: This paper aims to study the correlation between different TCM syndrome types and AMH changes of infertility (already diagnosed as infertility) patients and pre-pregnancy examiners (not yet developed infertility or not yet diagnosed as infertility), to provide practical basis for traditional Chinese medicine cycle treatment of infertility, to explore the traditional Chinese medicine cycle therapy of different TCM syndrome infertility patients treatment sensitivity, and to use AMH to argument Yin and Yang, deficient and sthenic syndrome. **Methods:** 124 infertility patients and 144 pre-pregnancy examiners were selected. The infertility patients were treated with TCM cycle therapy for 3 months, and the pre-pregnancy examiners received no treatment for 3 months, both of them were observed. **Results:** 1) AMH decreased after treatment compared with before treatment of infertility patients ($P < 0.01$); 2) AMH decreased after treatment compared with before treatment in the kidney deficiency group of infertility patients ($P < 0.01$), AMH decreased after treatment compared with before treatment in the phlegm dampness group of infertility patients ($P < 0.05$); 3) Comparison between the infertility groups of AMH, Compared with pre-treatment kidney deficiency group, Higher AMH were in liver depression and phlegm dampness groups ($P < 0.01$), AMH was also higher in the blood stasis type group ($P < 0.05$). Among them, the phlegm dampness group had the highest AMH, blood stasis group was lower than it ($P = 0.01$), liver depression group was also lower than it ($P < 0.05$); Compared with that after treatment of kidney deficiency group, AMH was higher in phlegm dampness, liver depression and blood stasis groups ($P < 0.01$), AMH was still the highest in the phlegm dampness group, the blood stasis group was lower than it ($P < 0.05$); Compared with pre-treatment kidney deficiency group, FSH/AMH was lower in phlegm dampness group ($P < 0.01$), FSH/AMH was also lower in liver depression and blood stasis group ($P < 0.05$); Compared with that after treatment of kidney deficiency group, FSH/AMH in phlegm dampness and liver depression were all lower ($P < 0.01$), and the lowest was phlegm dampness group; 4) Among the three kidney deficiency groups in infertility patients, AMH decreased after treatment compared with before treatment in the kidney Yin deficiency group ($P < 0.05$), comparison among the groups, After the treatment compared with the renal Yang deficiency group, The AMH of kidney Yin deficiency group was lower ($P < 0.05$); Within-group comparison of FSH/AMH, rising after renal Yin deficiency treatment ($P < 0.05$); Compared with the kidney Yin deficiency group after treatment, the FSH/AMH with renal Yang deficiency and renal Qi deficiency were lower ($P < 0.05$), and the lowest was kidney Yang deficiency group; 5) AMH decreased after observation than before observation ($P < 0.05$); 6) AMH between pre-pregnancy examination group, compared with the kidney deficiency group, AMH in liver depression and phlegm dampness group were higher ($P < 0.01$). Among them, the phlegm dampness group had the highest AMH, the blood stasis and liver depression group were lower than it ($P < 0.01$); Compared with the kidney deficiency group, higher AMH was in phlegm dampness group ($P < 0.01$); Comparison among the groups, compared with the kidney deficiency group, lower FSH/AMH were in phlegm dampness and liver depression groups ($P < 0.01$), The phlegm dampness

group was the lowest, the FSH/AMH of blood stasis group was higher than it ($P < 0.01$); Compared with the kidney deficiency group after observation, Lower FSH/AMH was in phlegm dampness group ($P < 0.01$); Comparison among the groups, compared with the kidney deficiency group before observation, the FSH in phlegm dampness and liver depression group were lower ($P < 0.01$); 7) FSH/AMH among three kidney deficiency group patients in pre-pregnancy examination group, the kidney Yin deficiency group increased after observation ($P < 0.05$); Comparison among the groups, compared with the kidney Yin deficiency group after observation, the FSH/AMH of kidney Yang deficiency and kidney Qi deficiency were lower ($P < 0.05$), the kidney Yang deficiency group was the lowest. Conclusion: TCM cycle treatment has a significant effect on reducing high AMH of Infertility patients in phlegm dampness group, which is worthy of clinical application and promotion. FSH/AMH shows some correlation with different TCM syndrome types.

Keywords

Traditional Chinese Medicine Cycle Therapy, Infertility, Pre-Pregnancy Examination, AMH, TCM Syndrome Types, Correlation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

世界卫生组织已将不孕症列为继心血管疾病、肿瘤之后的第三大严重影响人类身心健康及生活质量的疾病[1]。尽管不孕症并不会给患者生命安全带来威胁,但却会给夫妻关系带来不利影响,尤其是对于渴望拥有一个宝宝的家庭而言更是一种严重损伤,家庭关系不稳定进而会引起社会问题增加,所以近些年来已经引起了医学界的高度重视和关注。相比于西医治疗不孕症,中医对于不孕症随证施治,或汤剂或针刺或艾灸,莫不是少刺激,多调节。现代医学对于不孕症病因研究较透彻,但治疗方面尚存在欠缺,具有疗效欠佳、副作用大、费用高等缺点;西医认为女性生育能力与体内各类生殖激素和卵巢储备功能密切相关,通常随着年龄的增长,卵泡数量和质量会下降,但育龄期女性也可能因为卵巢储备功能差和卵泡闭锁加速导致卵巢功能早衰(POF),导致孕育能力变差,是引发女性不孕症的直接原因[2] [3] [4]。防治不孕症需更高效、准确、稳定的检测来全面评估卵巢储备功能。AMH是个可以反映卵巢高、低反应的指标,若是过高或过低,均会影响排卵进而影响生育,只有在适中的范围内才能保证良好的生育力。祖国医学对不孕的治疗多样,可辨证论治、对症治疗,而中药周期疗法是除了中医辨病与辨证结合之外,另一个有中医特色的妇科治疗方法,对应了《黄帝内经》中“因时制宜”的理论。中医治疗、西医检查若能完美结合,取长补短,即能相得益彰,更好地为病人解决烦恼,实现毓麟之目的。

2. 资料与方法

2.1. 研究资料

收集 2020 年 6 月~2022 年 12 月期间,义乌市妇幼保健院中医妇科门诊不孕症患者 124 例,其中肾阴虚者 22 例;肾气虚者 19 例;肾阳虚者 10 例;痰湿内阻 33 例;肝气郁结 27 例;瘀滞胞宫者 13 例。另收孕前检查者 144 例作为对照,其中肾阴虚者 18 例;肾气虚者 21 例;肾阳虚者 13 例;痰湿内阻者 40 例;肝气郁结 40 例;瘀滞胞宫者 12 例。不孕组年龄(30.23 ± 5.646)岁,孕前组年龄(31.15 ± 6.228)岁,

两大组组间年龄无明显统计学差异。本研究征得所有调查对象的同意, 签署知情同意书并通过本院伦理委员会审批。

2.2. 诊断标准、纳入标准及排除标准

2.2.1. 不孕症西医诊断标准

参照 1991 年中国中西医结合学会妇产科专业委员会在第三届学术会议上修订的、《妇产科学》(全国高等学校教材第 9 版)的有关内容拟定: 夫妇同居, 性生活正常, 未避孕至少 12 个月而未受孕者为不孕症。不孕症中医辨证分型参照《中医病证诊断疗效标准》、《中药新药临床研究指导原则(试行)》、《中医妇科学》(新世纪(第二版)全国高等中医药院校规划教材), 将不孕症患者粗分四大型, 细分六小型: 肾虚型(肾气虚型、肾阳虚型、肾阴虚型)、肝气郁结型、瘀滞胞宫型、痰湿内阻型。① 肾气虚型: 婚久不孕, 月经不调或停闭, 经量或多或少, 色黯; 头晕耳鸣, 腰酸膝软, 精神疲倦, 小便清长; 舌淡、苔薄, 脉沉细, 两尺脉弱。② 肾阳虚型: 婚久不孕, 月经迟发, 或月经后推, 或停闭不行, 经色淡暗, 性欲淡漠, 小腹冷, 带下量多, 清稀如水。或子宫发育不良; 头晕耳鸣, 腰酸膝软, 夜尿多; 眼眶黯, 面部黯斑, 或唇环黯; 舌质淡黯, 苔白, 脉沉细尺弱。③ 肾阴虚型: 婚久不孕, 月经常提前, 经量少或月经停闭, 经色较鲜红。或行经时间延长甚则崩中或漏下不止; 形体消瘦, 头晕耳鸣, 腰酸膝软, 五心烦热, 失眠多梦, 眼花心悸, 肌肤失润, 阴中干涩; 舌质稍红略干, 苔少, 脉细或细数。④ 肝气郁结型: 婚久不孕, 月经或先或后, 经量多少不一, 或经来腹痛; 或经前烦躁易怒, 胸胁乳房胀痛, 精神抑郁, 善太息; 舌黯红或舌边有瘀斑, 脉弦细。⑤ 瘀滞胞宫型: 婚久不孕, 月经多推后或周期正常, 经来腹痛, 甚或呈进行性加剧, 经量多少不一, 经色紫黯, 有血块, 块下痛减。有时经行不畅、淋漓难净, 或经间出血。或肛门坠胀不适, 性交痛; 舌质紫黯或舌边有瘀点, 苔薄白, 脉弦或弦细涩。⑥ 痰湿内阻型: 婚久不孕, 多自青春期始即形体肥胖, 月经常推后、稀发, 甚则停闭不行; 带下量多, 色白质黏无臭; 头晕心悸, 胸闷泛恶, 面目虚浮或皓白; 舌淡胖, 苔白腻, 脉滑。以上证型“婚久不孕”为必备, 余具备两项以上(包括两项)即可诊断。后文中肾虚包括: 肾气虚、肾阳虚、肾阴虚。

2.2.2. 孕前检查者中医证型诊断标准

经过广泛的门诊病历搜集, 临床发现来院孕前检查患者, 大多虽还未能达到不孕症标准, 但细问其月经、二便、睡眠等情况, 亦常有肾气虚、肾阳虚、肾阴虚、肝气郁结、瘀滞胞宫、痰湿内阻等中医证型, 此六型亦参考不孕症中医证型诊断标准, 除了无“婚久不孕”, 余具备两项以上即可诊断。

2.2.3. 纳入标准

① 年龄 18~45 岁; ② 根据诊断标准确诊的不孕症患者和孕前检查患者; 孕前检查患者无不孕病史, 或是尚未达到不孕症诊断标准, 年龄分布符合正态分布, 且与不孕症患者年龄无明显统计学差异。③ 研究对象必须知情同意; ④ 具备随访条件。

2.2.4. 排除标准

① 无法合作者, 如合并有神经、精神疾患, 或不愿意合作者; ② 合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病患者; ③ 精神病患者; ④ 依从性差或文盲、严重认知障碍(痴呆), 未能完整填写或配合填写调查表内相关内容者; ⑤ 先天性生殖器官发育异常、后天器质性疾病导致的不孕患者; ⑥ 男性不育导致的不孕症患者; ⑦ 排除三个月内应用激素患者。

2.3. 研究方法

本研究采用病例对照研究的方法, 根据主诉将患者分为不孕症组及单纯孕前检查组, 在首诊时均进

行中医证型评定(分为肾虚、肝气郁结、瘀滞胞宫、痰湿内阻),且检测患者血清中 AMH、FSH 浓度,对不孕症组患者采用中药周期疗法治疗三个月后复查 AMH、FSH,单纯孕前检查患者亦在三个月后复测 AMH、FSH,且均同时计算 FSH/AMH,进行两个大组组间、四个小组组内患者中医证型与 AMH、FSH、FSH/AMH 变化的相关性探索。

2.4. 观察指标

观察两大组研究者在研究期间前后(不孕症组患者治疗前后、单纯孕前检查者观察前后)的 AMH、FSH、FSH/AMH 的变化情况。

2.5. 中药周期疗法

2.5.1. 不孕症患者治疗组

马大正教授自拟中药人工周期疗法干预,即根据患者月经周期进行四期治疗:1) 卵泡期予以自拟助孕汤治疗,以温肾滋阴养血为主,以达阴中求阳。方药组成包括菟丝子 15 g,枸杞子 15 g,覆盆子 15 g,巴戟肉 6 g,鹿角片 10 g,续断 10 g,杜仲 15 g,桑葚 15 g,制首乌 10 g,山药 20 g,紫石英 30 g,当归 6 g。2) 排卵期予以自拟排卵汤治疗,以活血破血理气为主,以达促排卵。方药组成包括当归 9 g,川芎 9 g,桃仁 10 g,红花 5 g,桔梗 6 g,牛膝 20 g,丹参 15 g,泽兰 10 g,赤芍 10 g,柴胡 10 g,枳壳 10 g,路路通 15 g,三棱 10 g,莪术 10 g,甘草 5 g。3) 黄体期予以自拟固冲汤治疗,以补肾滋肾固冲为主,阳中不忘阴,以助受精卵着床。方药组成包括菟丝子 10 g,枸杞子 10 g,覆盆子 10 g,巴戟肉 6 g,鹿角片 10 g,续断 10 g,制首乌 15 g,桑葚 15 g,熟地黄 15 g,女贞子 10 g,旱莲草 10 g,山药 20 g。一旦患者体温高相维持不降,尿妊娠试验阳性时,予以停药。4) 若未妊娠,行经期予以自拟调冲汤治疗,方药组成包括菟丝子 10 g,枸杞子 10 g,覆盆子 10 g,制首乌 10 g,山药 20 g,巴戟肉 6 g,当归 6 g,续断 10 g,鸡血藤 15 g,菟蔚子 10 g,路路通 10 g,醋香附 10 g。治疗 3 个月经周期,每日 1 剂,水煎 400 mL,早晚分服。四期以此四方为主方,根据患者个体气血、阴阳辨证相结合,随证加入健脾和胃利湿药物。

2.5.2. 单纯孕前检查观察组

未予用任何药物,但嘱患者在观察期间避风寒,慎起居,畅情志,调饮食,改变不良生活习惯,避免感冒等突发性疾病。

2.6. 统计学方法

计量资料若符合正态分布,两组间比较可采用两个独立样本的 t 检验或是配对样本 t 检验,以均数 \pm 标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析;计量资料如不符合正态分布,两组间比较可采用秩和检验,以四分位数表示,多组间比较采用 kruskal-wallis H 检验。以上统计工作应用 SPSS25.0 对数据进行统计学处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

不孕症治疗组患者经过 3 个月经周期中药人工周期疗法干预后,治疗期间妊娠者 5 名,为 1 例血瘀型 1 例肾气虚型 1 例肝郁型 2 例痰湿型,单纯孕前检查观察组观察期间妊娠者 3 名,为 2 例痰湿型 1 例肝郁型,因孕期激素水平发生显著变化,故此 8 名被研究者未复查血激素值,故实际纳入数据统计研究分析者为不孕症患者 119 例,其中肾阴虚者 22 例;肾气虚者 18 例;肾阳虚者 10 例;痰湿内阻 31 例;肝气郁结 26 例;瘀滞胞宫者 12 例。孕前检查者 141 例作为对照,其中肾阴虚者 18 例;肾气虚者 21 例;

肾阳虚者 13 例; 痰湿内阻者 38 例; 肝气郁结 39 例; 瘀滞胞宫者 12 例。

3.1. 两大组激素水平比较

与本组治疗前比较, 治疗后不孕症患者 AMH 水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 余无统计学意义; 组间比较均无统计学意义。见表 1。

Table 1. Comparison of FSH, AMH and FSH/AMH levels in two groups of infertility patients and pre-pregnancy examiners ($\bar{x} \pm s$) or $\bar{M}(Q)$

表 1. 两组前后 FSH、AMH、FSH/AMH 水平比较($\bar{x} \pm s$)或 $\bar{M}(Q)$

组别	例数	时间	FSH (mIU/ml)	AMH (ng/ml)	FSH/AMH
治疗组	119	治疗前	9.52 ± 2.07	5.08 ± 1.84	1.7 (0.95, 3.64)
		治疗后	10.47 ± 2.89	3.84 ± 1.03 ¹⁾	2.26 (1.25, 8.75)
观察组	141	观察前	8.30 ± 1.31	4.57 ± 0.87	1.40 (0.88, 2.86)
		观察后	9.49 ± 2.10	4.39 ± 1.12	2.44 (0.90, 6.57)

注: 与本组治疗前比较 ¹⁾ $P < 0.01$ 。

3.2. 不孕症患者四个中医证型小组治疗前后激素水平比较

与本组治疗前比较, 治疗后肾虚型患者 AMH 水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 痰湿型患者 AMH 水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组间比较 AMH 水平, 与肾虚型小组治疗前比, 肝郁型、痰湿型小组 AMH 明显偏高, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 血瘀型小组 AMH 亦较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中痰湿型小组 AMH 最高, 血瘀型小组与之相比, 亦有统计学意义($P = 0.01$), 肝郁型小组亦有统计学意义($P < 0.05$); 组间比较 AMH 水平, 与肾虚型小组治疗后比, 痰湿型、肝郁型、血瘀型小组 AMH 均明显偏高, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 其中痰湿型小组 AMH 仍是最高, 血瘀型小组与之相比, 亦有统计学意义($P < 0.05$); 组间比较 FSH/AMH 水平, 与肾虚型小组治疗前比, 痰湿型小组 FSH/AMH 明显偏低, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 肝郁、血瘀型小组 FSH/AMH 亦较低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组间比较 FSH/AMH 水平, 与肾虚型小组治疗后比, 痰湿型、肝郁型小组 FSH/AMH 均明显偏低, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 痰湿型最低。见表 2。

Table 2. Comparison of FSH, AMH and FSH/AMH levels before and after treatment with each TCM syndrome group in the infertility treatment group ($\bar{x} \pm s$) or $\bar{M}(Q)$

表 2. 不孕症治疗组各中医证型小组治疗前后 FSH、AMH、FSH/AMH 水平比较($\bar{x} \pm s$)或 $\bar{M}(Q)$

组别	例数	时间	FSH (mIU/ml)	AMH (ng/ml)	FSH/AMH
肾虚型	50	治疗前	17.04 ± 6.08	1.79 ± 0.84	4.93 (2.48, 22.94)
		治疗后	17.19 ± 5.12	0.94 ± 0.39 ¹⁾	11.06 (4, 384.68)
肝郁型	26	治疗前	6.20 ± 1.86	4.37 ± 2.06 ^{*※}	1.27 (0.92, 2.19) [△]
		治疗后	6.84 ± 1.50	4.60 ± 1.71 [*]	1.43 (1.14, 2.45) [*]

Continued

痰湿型	31	治疗前	6.13 ± 1.47	9.11 ± 3.35*	0.83 (0.46, 1.36)*
		治疗后	5.56 ± 1.11	7.82 ± 2.89 ²⁾ *	1.02 (0.49, 1.32)*
血瘀型	12	治疗前	7.55 ± 2.93	3.93 ± 1.17 [△] ■	1.79 (1.27, 3.41) [△]
		治疗后	5.88 ± 2.07	3.58 ± 1.05 ^{*△}	2.03 (1.26, 4.97)

注: 与本组治疗前比较¹⁾P < 0.01; 与本组治疗前比较²⁾P < 0.05。与肾虚型小组治疗前比较*P < 0.01, [△]P < 0.05, 与痰湿型小组治疗前比较[■]P = 0.01, ^{*}P < 0.05; 与肾虚型小组治疗后比较^{*}P < 0.01; 与痰湿型小组治疗后比较^{*}P < 0.05。

3.3. 不孕症患者三个肾虚小组治疗前后激素水平比较

与本组治疗前比较, 治疗后肾阴虚型患者 AMH 水平降低, 差异有统计学意义(P < 0.05), 组间比较 AMH 水平, 与肾阳虚型小组治疗后比, 肾阴虚型小组 AMH 明显偏低, 差异有统计学意义(P < 0.05); 与本组治疗前比较, 治疗后肾阴虚型患者 FSH/AMH 水平升高, 差异有统计学意义(P < 0.05), 组间比较 FSH/AMH 水平, 与肾阴虚型小组治疗后比, 肾气虚、肾阳虚型小组 FSH/AMH 明显偏低, 差异有统计学意义(P < 0.05), 肾阳虚型最低。见表 3。

Table 3. Comparison of FSH, AMH and FSH/AMH levels before and after treatment with kidney deficiency group in the infertility treatment group ($\bar{x} \pm s$) or $\bar{M}(Q)$

表 3. 不孕症治疗组肾虚型小组治疗前后 FSH、AMH、FSH/AMH 水平比较($\bar{x} \pm s$)或 $\bar{M}(Q)$

组别	例数	时间	FSH (mIU/ml)	AMH (ng/ml)	FSH/AMH
肾气虚型	18	治疗前	11.52 ± 3.61	1.64 ± 0.66	4.95 (2.38, 8.87)
		治疗后	11.69 ± 3.53	1.12 ± 0.55	9.78 (3.07, 32.15) [◇]
肾阴虚型	22	治疗前	20.31 ± 5.05	1.46 ± 0.71	7.10 (3.03, 168.3)
		治疗后	23.14 ± 4.99	0.41 ± 0.20 ¹⁾ ◆	269.6 (8.01, 1269.50) ¹⁾
肾阳虚型	10	治疗前	11.68 ± 2.23	3.61 ± 1.52	2.25 (1.35, 10.81)
		治疗后	10.01 ± 1.40	2.20 ± 1.04	4.11 (1.91, 5.53) [◇]

注: 与本组治疗前比较¹⁾P < 0.05; 与肾阳虚型小组治疗后比较^{*}P < 0.05; 与肾阴虚型小组治疗后比较[◇]P < 0.05。

3.4. 孕前检查者四个中医证型小组治疗前后激素水平比较

与本组观察前比较, 观察后肾虚型患者 AMH 水平降低, 差异有统计学意义(P < 0.05)。组间比较 AMH 水平, 与肾虚型小组观察前比, 肝郁型、痰湿型小组 AMH 明显偏高, 差异有统计学意义(P < 0.01), 其中痰湿型小组 AMH 最高, 血瘀、肝郁型小组与之相比, 亦有统计学意义(P < 0.01); 与肾虚型小组观察后比, 痰湿型小组 AMH 明显偏高, 差异有统计学意义(P < 0.01)。组间比较 FSH/AMH 水平, 与肾虚型小组观察前比, 痰湿、肝郁型小组 FSH/AMH 明显偏低, 差异有统计学意义(P < 0.01), 其中痰湿型组最低, 血瘀型小组 FSH/AMH 与之相比, 差异亦有统计学意义(P < 0.01); 与肾虚型小组观察后比, 痰湿型小组 FSH/AMH 明显偏低, 差异有统计学意义(P < 0.01)。组间比较 FSH 水平, 与肾虚型小组观察前比, 痰湿、肝郁型小组 FSH 明显偏低, 差异有统计学意义(P < 0.01)。见表 4。

Table 4. Comparison of FSH、AMH and FSH/AMH levels before and after observation with each TCM syndrome group in the pre-pregnancy examiners group ($\bar{x} \pm s$) or $\bar{M}(Q)$ **表 4.** 孕前检查组各中医证型小组观察前后 FSH、AMH、FSH/AMH 水平比较($\bar{x} \pm s$)或 $\bar{M}(Q)$

组别	例数	时间	FSH (mIU/ml)	AMH (ng/ml)	FSH/AMH
肾虚型	52	观察前	12.36 ± 4.32	2.10 ± 0.90	3.60 (1.97, 11.75)
		观察后	12.07 ± 3.04	1.57 ± 0.60 ¹⁾	5.83 (2.13, 207.94)
肝郁型	39	观察前	5.93 ± 1.94*	5.06 ± 1.98* [#]	1.48 ± 0.69*
		观察后	6.54 ± 1.78	4.64 ± 1.40	2.42 ± 0.93
痰湿型	38	观察前	5.7 ± 1.66*	7.72 ± 2.87*	0.88 ± 0.36*
		观察后	4.89 ± 1.62	11.2 ± 3.63*	0.72 ± 0.29*
血瘀型	12	观察前	8.81 ± 2.97	3.07 ± 1.32 [#]	2.17 (1.35, 2.99) [#]
		观察后	12.68 ± 3.5	2.91 ± 1.14	2.83 (1.11, 145.23)

注: 与本组观察前比较¹⁾P < 0.05; 与肾虚型小组观察前比较*P < 0.01; 与痰湿型小组观察前比较[#]P < 0.01; 与肾虚型小组观察后比较*P < 0.01。

3.5. 孕前检查者三个肾虚小组观察前后激素水平比较

与本组观察前比较, 观察后肾阴虚型患者 FSH/AMH 水平升高, 差异有统计学意义(P < 0.05), 组间比较 FSH/AMH 水平, 与肾阴虚型小组观察后比, 肾气虚、肾阳虚型小组 FSH/AMH 明显偏低, 差异有统计学意义(P < 0.05), 肾阳虚型最低。见表 5。

Table 5. Comparison of FSH、AMH and FSH/AMH levels before and after observation with kidney deficiency group in the pre-pregnancy examiners group ($\bar{x} \pm s$) or $\bar{M}(Q)$ **表 5.** 孕前检查组肾虚型小组观察前后 FSH、AMH and FSH/AMH 水平比较($\bar{x} \pm s$)或 $\bar{M}(Q)$

组别	例数	时间	FSH (mIU/ml)	AMH (ng/ml)	FSH/AMH
肾气虚型	21	观察前	9.75 ± 2.77	2.42 ± 0.66	3.20 (1.75, 7.62)
		观察后	9.86 ± 3.21	1.30 ± 0.56	5.83 (2.17, 28.04) [◇]
肾阴虚型	18	观察前	14.22 ± 3.34	1.50 ± 0.57	5.00 (2.30, 80.94)
		观察后	24.07 ± 4.18	1.35 ± 0.60	265.6 (2.39, 385.95) ¹⁾
肾阳虚型	13	观察前	12.34 ± 2.98	2.34 ± 0.92	3.60 (1.48, 14.73)
		观察后	11.34 ± 1.68	2.55 ± 1.09	3.87 (1.56, 8.66) [◇]

注: 与本组观察前比较¹⁾P < 0.05; 与肾阴虚型小组观察后比较[◇]P < 0.05。

4. 讨论

中药周期疗法是以“补肾”为基础, 根据月经周期不同时期阴阳转化、消长节律和气血盈亏变化的

规律, 结合其病机特点进行分期加减用药, 以调节肾——天癸——冲任——胞宫轴功能的一种治法。一般遵循“活血化痰——滋肾养血——补肾助阳——疏肝养血”的序贯治疗原则[5]。此疗法符合女性月经生理变化特点, 在患者月经不同周期采用不同的方剂, 补泻兼施, 有所侧重, 并随症加减, 以达改善月经周期、促进排卵、改善子宫内膜容受性与黄体功能, 最终促使患者成功受孕的目的。多项研究表明此法是治疗不孕症的趋势, 亦主要是根据中医学有关“天人相应”“肾主生殖”等理论, 并综合现代医学对于卵巢周期性变化的认知所开展的一种周期性治疗方式[6] [7] [8]。

浙江省名中医马大正教授从医 50 载, 享受国务院政府特殊津贴, 长期从事妇科临床、教学和科研工作, 对妇科常见病及疑难病的治疗积累了丰富的经验。其认为, 不孕的根本病机为肾虚, 另外肝脾功能障碍与冲任不畅是不孕发生过程中的重要环节。其中肾属先天之本、元气之根, 乃是人体生长发育以及生殖的根本, 且肾精是化血之源, 乃是胞宫行径、胎孕物质的提供之所在。因此, 肾精旺盛与否, 对于天癸成熟及其功能的发挥具有直接影响, 并在月经产生过程中起着至关重要的作用, 如肾精不足, 则无法摄精成孕。陈湘宜等人[9]运用马氏自拟中药人工周期疗法进行干预治疗, 研究表明此法治疗排卵障碍性不孕患者的疗效显著, 试验组血清性激素水平较对照组明显改善, 表现在促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E2)升高, 促黄体生成素(LH)和睾酮(T)水平下降, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 有利于提高排卵率和妊娠率, 增加子宫内膜厚度, 总有效率相比对照组较高, 值得临床推广应用。因此本研究在此基础上采用马氏自拟中药人工周期疗法进行, 但陈等人并未对 AMH 进行分析, 另外本人查阅大量国内外文献[10]-[17]后推断得出 $FSH \times (1/AMH)$ (即 FSH/AMH)可以代表促进卵泡生长作用的大小, 这与国外学者 Durlinger AL 等[18]的小鼠试验得出的“ $FSH\beta/AMH$ 基因双敲小鼠比 $FSH\beta$ 基因敲除小鼠拥有更多的生长卵泡”结论亦是不谋而合的, 且本人在前期研究[19]中发现孕前组中 FSH/AMH 是肾虚型的危险因素, 且 FSH/AMH 的危险系数为 4.2, 为强正相关, 即 FSH/AMH 每升高 1 个单位, 则孕前检查者肾虚型的可能性是非肾虚型的 4.2 倍, 但在不孕组无此结论, 提示了 FSH/AMH 是孕前检查者肾虚型的特异性指标, 故本人亦将 FSH/AMH 此指标纳入分析对比研究。

有研究提示不孕组外周血 AMH 水平显著高于对照组, 认为不孕患者卵泡的生长发育和卵巢功能异常是由于患者外周血 AMH 水平高低不同所致, AMH 可能作为一个独立的影响因素来影响不孕不育的发生[20]。另北京协和医院妇产科主任医师孙爱军教授在“2015 年体外诊断新技术高峰论坛”上深入剖析了 AMH 检测在判断卵巢储备功能中的应用时表示“AMH 是目前预测卵巢反应, 评估卵巢储备功能的最理想生物标志物”。不孕是卵巢储备功能低下的最主要、影响最深远的临床症状之一。Rosen 等[21]也证明了 AMH 水平随着年龄的增长呈现明显的进行性下降, 这些数据会对考虑生育的患者及其医生有很大的价值。由此可见, AMH 是个可以反映卵巢高反应、低反应的指标, 过高或不足, 均会影响排卵进而影响生育, 其只有在适中的范围内才能保证良好的生育力。“中庸之道”为中华传统文化精华之一, 过犹不及, 不及亦不济, “适中”方为王道, “致中和”方能保人无虞, 此论当放诸四海而皆准, 中医相较于西医, 纠偏调中的优势是显而易见的。

本研究结果表明不孕症组患者治疗后 AMH 仍较前明显下降, 特别是中医证型为肾虚者, 且不论是孕前观察组或是孕前观察组, 在治疗后或观察后 AMH 均仍较前明显下降。曹莹等人[22]用左归丸、右归丸分别辨证治疗肾阴虚、肾阳虚卵巢储备功能减退患者研究发现两组患者治疗前后 AMH 差异没有统计学意义。另 FSH/AMH 是本人前期研究发现的指标, 前期研究显示 FSH/AMH 在孕前检查组内是肾虚型的强相关危险因素, 在不孕症组中无此相关性, 但本研究提示两组不论治疗前后亦或是观察前后, 肾虚型 FSH/AMH 均明显大于痰湿型 FSH/AMH , 有显著的临床意义。皆由此可窥见“肾虚难调”之论。明代张景岳《类经》中载“五脏之伤, 穷必及肾”, 清代陈修园亦在《神农本草经读》地黄条发挥曰“百病之极, 穷必及肾。及肾, 危证也。张景岳自创邪说, 以百病之生, 俱从肾治”, 清罗美在《古今名医

汇粹·虚劳门》中诠释道“真阴所居，惟肾为主，而人之生气，同天地元阳，无非自下而上。故肾水一亏，则肝失所滋而燥生，水不归源而脾痰起，心肾不交而神色败，盗伤脾气而喘嗽频，孤阳无主而虚火炽，凡劳伤等症，使非伤及根本，何以危笃至此？故凡病甚于上者，必其竭甚于下也。余故曰：虚邪之至，害必归阴，五脏之伤，穷必及肾。夫亦贵其知微而已。”诸位医家点出了肾虚乃为五脏伤之极，亦为五脏伤之机，极虚固难调之理。且清代尤怡《金匱要略心典·妇人杂病脉证并治第二十二》又言“脏阴既伤，穷必及肾也”，重点指出了“阴伤穷必及肾”，本研究显示肾阴虚型不孕症患者治疗后 AMH 较前明显下降，而肾气虚、肾阳虚不孕症患者 AMH 虽在治疗后亦较前下降，但无明显统计学意义。肾阴虚型 FSH/AMH 不论在治疗后亦或是观察后均较前明显上升，且明显大于肾阳虚型 FSH/AMH，肾气虚型 FSH/AMH 居中。皆佐证了中医补肾治疗法中存在“阴虚难调”的现象，这点与国家级名老中医孙伟正教授的观点不谋而合[23]，孙老认为阳虚生外寒，寒者热之，临床上可应用温补肾阳的药，故有“阳虚受补”之说，肾阴虚则五心烦热，阴虚生内热，若过用温燥之品，对阴血亏耗者，反有动血耗血伤阴之弊，故有“阴虚不受补”之说。

本研究还显示不孕症组与孕前检查组不论在治疗前后、观察前后，证型为肾虚者 AMH 皆最低，为痰湿者 AMH 皆最高。而中医证型为痰湿型者，不孕症治疗组在治疗后 AMH 较前明显下降，但孕前检查观察组在观察后 AMH 却较前上升，说明中药周期疗法对于降低痰湿型不孕症患者 AMH 有明确的作用，此结论与一些国内外专家发现经药物治疗后 AMH 明显下降相类似[24] [25] [26] [27]。《脉诀新编》载“大实易治，虚涩其亡”，《叶选医衡》又言“实易治，以邪浅在腑”，正所谓祛其邪即复其位。不孕症邪实有肝郁、痰湿、血瘀之分，但卵泡包括“卵泡内外膜”和“卵泡液”，治疗需“内外”同治，故从“形”上更符合痰湿为病的特点。《医学正传·疮疡》所云：“津液稠黏，为痰为饮，积久渗入脉中，血为之浊。”就脉中血液而言，血中津液停积凝聚成痰，而不能承载营气之舟，营气不行而成瘀，龙雨等[28]引邓铁涛教授认为“‘痰’为‘瘀’之先，”，且认为痰瘀交阻初期，当以治痰为主，兼以治瘀。痰邪病势较瘀血轻浅，故中药周期疗法对于降低痰湿型不孕症患者高 AMH 的效果相对于血瘀型更显著。

综上所述，可见中药周期疗法对于改善痰湿型不孕症高 AMH 的效果较显，可有效调节 AMH 表达，值得临床应用推广，另外中药调周法虽以“补肾”为基础分期调整加减用药，但本研究显示，肾虚型患者，不论患“不孕症”与否，皆不能使之避免本身已为偏低水平的 AMH 仍明显下降，特别是不孕症之肾阴虚患者 AMH 下降明显，FSH/AMH 上升明显，故临床诊疗过程当中，对于肾阴虚患者，可提前敲响警钟，患者当需更积极就医，医者在诊疗过程当中需更加仔细斟酌，但本研究中肾虚型病例数不多，FSH/AMH 是个新指标，此前未见诸刊物，故在以后的研究中当进一步扩大肾虚型不孕症患者的样本量，更深层次地验证此检验指标的适用性和敏感性，且努力探寻治疗肾虚型特别是肾阴虚型不孕症患者更高效的方法。

基金项目

浙江省金华市中医药科技计划项目(金卫[2020] 104 号 2021JZK32)。

参考文献

- [1] 蒋彦彤, 任青玲. 影响多囊卵巢综合征不孕症患者受孕结局的中医相关因素分析[J]. 中医杂志, 2018, 59(2): 116-119.
- [2] 侯振, 刘嘉茵. 女性生育力评估及其影响因素的评价[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(10): 726-729.
- [3] 崔楠, 杨文文, 王晓甜, 等. 补肾填精中药联合克罗米芬治疗肝肾阴虚型卵巢储备功能减退相关不孕的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 922-926.
- [4] 刘阿慧, 张学红. 卵巢储备功能降低女性的生育策略研究新进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(6): 10-13.
- [5] 金东梅, 李天禹. 中医药治疗多囊卵巢综合征临床研究进展[J]. 河北中医, 2020, 42(10): 1587-1590.

- [6] 张利敏. 补肾益冲丸优化方案治疗肾虚型排卵障碍性不孕的临床疗效[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(2): 65-67.
- [7] 杜鑫, 王雪, 范丰田, 等. 温肾调经助孕汤联合中药人工周期治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的临床疗效评价[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(21): 181-182.
- [8] Hassan, A., Kotb, M., Awad Allah, A., Wahba, A. and Shehata, N. (2017) Follicular Output Rate Can Predict Clinical Pregnancy in Women with Unexplained Infertility Undergoing IVF/ICSI: A Prospective Cohort Study. *Reproductive BioMedicine Online*, **34**, 598-604. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.004>
- [9] 陈湘宜, 张里援, 胡欣欣, 等. 中药人工周期疗法治疗排卵障碍性不孕疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2277-2280.
- [10] 侯蓉蓉, 李莉. 抗苗勒管激素在围绝经期妇女卵巢储备功能测定及绝经年龄预测方面的应用[J]. 中国现代医生, 2016, 54(14): 165-168.
- [11] Pellatt, L., Rice, S., Dilaver, N., et al. (2011) Anti-Mullerian Hormone Reduces Follicle Sensitivity to Follicle-Stimulating Hormone in Human Granulosa Cells. *Fertility and Sterility*, **96**, 1246-1251. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.015>
- [12] 周丽霞, 温晓薇, 匡延平. 卵泡发育不同阶段激素间相互作用的研究进展[J]. 中国现代医生, 2017, 55(3): 157-164.
- [13] Hagen, C.P., Sorensen, K., Anderson, R.A. and Juul, A. (2012) Serum Levels of Antimullerian Hormone in Early Maturing Girls before, during, and after Suppression with GnRH Agonist. *Fertility and Sterility*, **98**, 1326-1330. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.118>
- [14] Kallio, S., Puurunen, J., Ruokonen, A., et al. (2013) Antimullerian Hormone Levels Decrease in Women Using Combined Contraception Independently of Administration Route. *Fertility and Sterility*, **99**, 1305-1310. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.034>
- [15] Koninger, A., Kauth, A., Schmidt, B., et al. (2013) Anti-Mullerian-Hormone Levels during Pregnancy and Postpartum. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **11**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-60>
- [16] Chan, C. and Liu, K. (2014) Clinical Pregnancy in a Woman with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Low AMH: Utility of Ovarian Reserve Markers in IHH. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **31**, 1317-1321. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0312-2>
- [17] Estienne, A., Pierre, A., Di Clemente, N., et al. (2015) Anti-Mullerian Hormone Regulation by the Bone Morphogenetic Proteins in the Sheep Ovary: Deciphering a Direct Regulatory Pathway. *Endocrinology*, **156**, 301-313. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1551>
- [18] Durlinger, A.L., Gruijters, M.J., Kramer, P., et al. (2001) Anti-Mullerian Hormone Attenuates the Effects of FSH on Follicle Development in the Mouse Ovary. *Endocrinology*, **142**, 4891-4899. <https://doi.org/10.1210/endo.142.11.8486>
- [19] 贾科萍, 朱惠莲, 傅萍. 不孕症患者及孕前检查者中医证型与临床指标的相关性研究[J]. 中医学, 2022, 11(6): 1128-1136.
- [20] 文海燕, 姜艳艳, 缪丽琳. 不孕不育症患者外周血 EMAb、AsAb 与 AMH 的检测价值研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(17): 1909-1911.
- [21] Rosen, M.P., Johnstone, E., Mc Culloch, C.E., et al. (2012) A Characterization of the Relationship of Ovarian Reserve Markers with Age. *Fertility and Sterility*, **97**, 238-243. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.031>
- [22] 曹莹, 陈思, 陈玥, 等. 基于血清代谢组学研究左归丸与右归丸辨证治疗卵巢储备功能减退[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(13): 3664-3677. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20230226.502>
- [23] 孙凤, 蒋晓鸥. 国家名老中医孙伟正教授关于再生障碍性贫血的诊疗经验[J]. 光明中医, 2015, 30(3): 475-477.
- [24] 冉渝. AMH 在多囊卵巢综合征中的诊断和疗效评估价值探讨[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [25] Chiofalo, F., Ciuli, C., Formichi, C., et al. (2017) Bariatric Surgery Reduces Serum Anti-Mullerian Hormone Levels in Obese Women with and without Polycystic Ovarian Syndrome. *Obesity Surgery*, **27**, 1750-1754. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2528-y>
- [26] Nilsson-Condori, E., Hedenbro, J.L., Thurin-Kjellberg, A., Giwercman, A. and Friberg, B. (2018) Impact of Diet and Bariatric Surgery on Anti-Müllerian Hormone Levels. *Human Reproduction*, **33**, 690-693. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey032>
- [27] Asanidze, E., Kristesashvili, J., Pkhaladze, L. and Khomasuridze, A. (2019) The Value of Anti-Mullerian Hormone in the Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Gynecological Endocrinology*, **35**, 974-977. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1616689>
- [28] 龙雨, 邓娟娟, 罗尧岳, 等. “久病多痰”“久病多瘀”的理论实质及异同探讨[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7): 1701-1703.