

傅萍毓麟方治疗肾虚型排卵障碍性不孕症临床研究

贾科萍¹, 朱惠莲¹, 傅 萍²

¹义乌市妇幼保健院中医科, 浙江 义乌

²杭州市中医院中医妇科, 浙江 杭州

收稿日期: 2025年8月25日; 录用日期: 2025年10月4日; 发布日期: 2025年10月23日

摘 要

目的: 观察傅萍毓麟三方加减治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的临床疗效。方法: 选取132例肾虚型排卵障碍性不孕症患者, 按随机数字表法分为西药治疗组39例、中药治疗组41例, 中西医结合治疗组52例此三大组。西药治疗组给予枸橼酸氯米芬片治疗, 中药治疗组依据各自中医证型给予对应的毓麟三方加减治疗, 中西医结合组给予对应的毓麟三方联合枸橼酸氯米芬片治疗, 3组均连续治疗3个月经周期。比较3组、中药及中西医结合组3肾虚小型治疗前后血清抗苗勒氏管激素(AMH)+ 性激素及排卵率, 同时比较3组治疗后的妊娠率、妊娠达3个月的活胎率, 对比3组、中药及中西医结合组3肾虚小型临床疗效。结果: 1) 中药组、中西医结合组临床总有效率高与西药组($P < 0.01$), 中药组与中西医结合组治愈率、妊娠率、治疗第3个月排卵率均高于西药组($P < 0.05$), 西药组无效率高于中药组、中西医结合组($P < 0.05$), 但这三组的妊娠达3个月的活胎率无显著差异($P > 0.05$); 2) 中药组患者治疗后血清AMH较治疗前降低, FSH水平较治疗前升高, 治疗后AMH低于中西医结合组, FSH高于中西医结合组($P < 0.05$), 西药组患者治疗后LH低于中西医结合组($P < 0.05$); 3) 中西医结合组肾阴虚型患者治疗后E2较治疗前降低($P < 0.01$), 治疗前E2高于肾气虚型, AMH低于肾气虚、肾阳虚型($P < 0.05$), 治疗后AMH低于肾气虚、肾阳虚型, T低于肾气虚型($P < 0.01$), 治疗后FSH高于肾气虚型($P < 0.05$); 肾阳虚型患者治疗后FSH较治疗前升高, E2、T较治疗前降低($P < 0.05$); 肾气虚型患者治疗后AMH低于肾阳虚型($P < 0.05$); 4) 中药组肾阴虚型患者治疗前、治疗后血清AMH水平低于肾阳虚组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论: 傅萍毓麟三方治疗肾虚型排卵障碍性不孕症, 可显著促进卵泡生长发育, 增加患者的排卵率与妊娠率, 提升临床疗效, 但对于提高妊娠达3个月的活胎率和卵巢储备功能恢复效果不明显, 特别需要注意肾阴虚型排卵障碍性不孕症患者的激素内分泌水平, 相较于肾阳虚型更易下降。

关键词

傅萍, 毓麟方, 肾虚, 排卵障碍, 不孕症, 临床研究

Clinical Research on the Treatment of Ovulatory Dysfunction Infertility Due to Kidney Deficiency with Fuping Yulin Formula

Keping Jia¹, Huilian Zhu¹, Ping Fu²

¹TCM Department, Yiwu Maternity and Children Hospital, Yiwu Zhejiang

²Department of TCM Gynaecology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou Zhejiang

Received: Aug. 25th, 2025; accepted: Oct. 4th, 2025; published: Oct. 23rd, 2025

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy of modified Fuping Yulin Formula in the treatment of ovulatory dysfunction infertility due to kidney deficiency. **Methods:** A total of 132 patients with ovulatory dysfunction infertility due to kidney deficiency were randomly divided into three groups: the Western medicine treatment group (39 cases), the traditional Chinese medicine (TCM) treatment group (41 cases), and the integrated traditional Chinese and Western medicine treatment group (52 cases). The Western medicine treatment group was treated with clomiphene citrate tablets. The TCM treatment group was treated with modified Yulin Formula based on their individual TCM syndrome types. The integrated traditional Chinese and Western medicine treatment group was treated with modified Yulin Formula combined with clomiphene citrate tablets. All groups were treated for three menstrual cycles. Compare the AMH levels, sex hormones, and ovulation rates before and after treatment across the three groups, the three subgroups of the TCM treatment group and the integrated traditional Chinese and Western medicine treatment group with kidney deficiency. Additionally, evaluate and compare the pregnancy rates and the survival rates of viable fetuses at the completion of the first trimester of pregnancy in each group, and analyze the differences in clinical efficacy among the three groups, the three subgroups of the TCM treatment group and the integrated traditional Chinese and Western medicine treatment group with kidney deficiency. **Results:** 1) The total clinical effectiveness rate of both the TCM group and the integrated traditional Chinese and Western medicine group was significantly higher than that of the Western medicine group ($P < 0.01$). Additionally, the cure rate, pregnancy rate, and ovulation rate observed in the third month of treatment were higher in both the TCM group and the integrated group compared to the Western medicine group ($P < 0.05$). Furthermore, the ineffective rate was higher in the Western medicine group than in the other two groups ($P < 0.05$). However, no statistically significant difference was observed in the survival rates of viable fetuses at the completion of the first trimester of pregnancy across the three groups ($P > 0.05$); 2) After treatment, the serum AMH level in the TCM group was significantly decreased compared to the pre-treatment level, whereas the FSH level was increased. Post-treatment AMH levels in the TCM group were also significantly lower than those in the integrated traditional Chinese and Western medicine group, and the FSH levels were significantly higher ($P < 0.05$). Additionally, the post-treatment LH level in the Western medicine group was significantly lower than that in the integrated traditional Chinese and Western medicine group ($P < 0.05$); 3) In the integrated traditional Chinese and Western medicine group, the post-treatment E2 level in patients with kidney Yin deficiency was significantly lower than the pre-treatment level ($P < 0.01$). Before treatment, the E2 level in patients with kidney Yin deficiency was higher than that in patients with kidney Qi deficiency, while the AMH level was lower than that in patients with kid-

ney Qi deficiency and kidney Yang deficiency ($P < 0.05$). After treatment, the AMH level remained lower than that in patients with kidney Qi deficiency and kidney Yang deficiency, and the T level was also lower than that in patients with kidney Qi deficiency ($P < 0.01$). Additionally, the post-treatment FSH level in patients with kidney Yin deficiency was higher than that in patients with kidney Qi deficiency ($P < 0.05$). In patients with kidney Yang deficiency, the FSH level increased after treatment, whereas the E2 and T levels decreased compared to pre-treatment values ($P < 0.05$). Finally, the post-treatment AMH level in patients with kidney Qi deficiency was lower than that in patients with kidney Yang deficiency ($P < 0.05$); 4) The serum AMH levels in patients with kidney Yin deficiency in the TCM group, both before and after treatment, were significantly lower than those in the kidney Yang deficiency group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Conclusion: Modified Fuping Yulin Formula can significantly promote the growth and development of follicles, increase the ovulation rate and pregnancy rate of patients, and improve the clinical efficacy in the treatment of ovulatory dysfunction infertility due to kidney deficiency. However, it has no obvious effect on the survival rates of viable fetuses at the completion of the first trimester of pregnancy and the recovery of ovarian reserve function. Special attention should be paid to the hormone endocrine levels of patients with ovulation disorder infertility of kidney Yin deficiency type, as they are more likely to decline compared to those of kidney Yang deficiency type.

Keywords

Fuping, Yulin Formula, Kidney Deficiency, Ovulatory Dysfunction, Infertility, Clinical Study

Copyright © 2025 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

排卵障碍性不孕症(ovulation dysfunction infertility, ODI)属于妇科临床较常见的疾病之一,据世界卫生组织统计,已婚夫妇中约 7%~15%为不育夫妇,其中由排卵障碍引起的不孕症占比约 20%~40% [1],对患者身心健康影响极大[2],它是一种涉及多种原因的疑难疾病[3],而至今为止,有关 ODI 的病因尚未彻底阐明,目前普遍认为可能与内分泌紊乱有着密切的相关性[4]。而西医学治疗排卵障碍性不孕主要寻找内分泌失调的原因加以纠正,通过积极促排卵建黄体达到助孕的目的[5],在临床常用一线促排卵药物枸橼酸氯米芬(CC)、来曲唑(LE),二线促排卵药如促性腺激素类(Gn)、人绒毛膜促性素(HCG)和促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)类药物等来促排卵治疗[6],或运用辅助生育技术(IVF-ET)。但西医助孕治疗易导致高排低孕、多胎妊娠、卵泡未破裂黄素化综合征(LUFS)、卵巢过度刺激综合征(OHSS)等问题,疗效亦不甚理想,且激素药物治疗特别是反复用药易导致患者出现恶心呕吐、发胖,甚至乳腺癌等不良反应,临床应用有一定局限性[7],而中医药治疗不孕历史悠久,具有排卵率及妊娠率高、LUFS 及 OHSS 发生率低的特点[8]。中医认为肾乃“五脏阴阳之本”,藏精,主生殖,为人体生命之本源,故又称“先天之本”。有学者提出虽然不孕的病机不是单一的,但肾的功能失调是占首位的[9],根据“肾主生殖”理论,临床上不孕、不育等病证多以补肾大法调理治疗[10]。

浙江省名中医傅萍主任中医师为第 5 批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,从事妇科临床、科研、教学近 40 年,积累了丰富的临床经验,尤其擅长不孕不育、先兆流产、复发性流产、卵巢早衰等疑难杂病的诊治[11][12],傅师认为从肾调治不孕症,亦当依气、阳、阴虚之别分而治之,特意有针对性地对性制定了毓麟三汤:益肾毓麟汤、温肾毓麟汤、养精毓麟汤[13]。笔者临床上应用傅师毓麟三方治疗

肾虚型排卵障碍性不孕症,取得较好疗效,报道如下。

2. 临床资料与方法

2.1. 临床资料

2.1.1. 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。不孕症诊断标准: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。

根据 2002 年由国家药品监督管理局发布的《中药新药临床研究指导原则(试行)》、2004 年人民卫生出版社出版的《妇产科学》及 2009 年出版的《不孕与不育》相关内容拟定。排卵障碍诊断标准:① 基础体温连续记录呈单相 3 个月以上;② 阴道脱落细胞涂片检查无明显周期性变化;③ 宫颈黏液结晶检查无椭圆体出现;④ 月经前 6 天子宫内膜检查无典型分泌期变化;⑤ B 超监测无排卵征象;⑥ LH 连续 3 个月未出现峰值;⑦ 黄体期血、尿孕酮水平低于正常值;以上 7 项具备 2 项者。

2.1.2. 辨证标准

中医辨证分型、治法、方药参照《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),将肾虚型不孕症患者分为肾气虚型、肾阳虚型、肾阴虚型。① 肾气虚型:主要证候: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:主要证候: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:主要证候: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。

2.1.3. 纳入标准

① 年龄在 20~40 岁之间有生育需求的女性;② 根据诊断标准确诊的肾虚型排卵障碍性不孕症患者;③ 研究对象必须知情同意;④ 具备随访条件;⑤ 治疗期间有正常性生活,不采取避孕措施者。

2.1.4. 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 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;④ 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;⑤ 排除三个月内应用激素患者;⑥ 子宫输卵管造影检查显示两侧输卵管均严重阻塞或积水患者。

2.1.5. 一般资料

病例来源于 2023 年 6 月~2024 年 9 月我院中医妇科门诊就诊的肾虚型排卵障碍性不孕症患者,共 132 例,按随机数字表法分为西药治疗组 39 例、中药治疗组 41 例,中西医结合治疗组 52 例此三大组。西药治疗组年龄 20~40 岁,平均 (31.06 ± 5.80) 岁,病程 1~12 年,平均 2 (1, 3)年;中药治疗组年龄 20~40 岁,平均 (30.85 ± 5.07) 岁,病程 1~10 年,平均 2 (1, 3)年;中西医结合治疗组年龄 20~40 岁,平均 (29.81 ± 4.81) 岁,病程 1~9 年,平均 1.25 (1, 2.75)年;三大组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。其中中药治疗组又分为三小组,分别是肾气虚型 15 例,肾阳虚型 12 例,肾阴虚型 14 例;中西

医结合组也分为三小组,分别是肾气虚型 25 例,肾阳虚型 17 例,肾阴虚型 10 例;西药治疗组因为治疗无差异,均用枸橼酸氯米芬,故未细分肾虚小组。

2.2. 治疗方法

2.2.1. 西药治疗组

于月经周期第 5 天口服枸橼酸氯米芬片(CC, 50 mg, 塞浦路斯生产,批号: H20140688),每次 50 mg,每日 1 次,连用 5 天。于月经周期第 10 天开始用阴道超声监测卵泡发育情况直至排卵或卵泡闭锁。

2.2.2. 中药治疗组

傅萍教授结合何氏妇科原有经验方及自身多年临床经验,创立了毓麟三方:

① 肾气虚 婚久不孕 治则:益气补肾。方药:益肾毓麟汤。菟丝子、枸杞子、覆盆子、巴戟天、黄芪、党参、川芎、当归、熟地、丹参。

② 肾阳虚 婚久不孕 治则:温肾助阳。方药:温肾毓麟汤。紫石英、菟丝子、覆盆子、淫羊藿、巴戟天、枸杞子、紫河车、党参、黄芪、当归、川芎、熟地、香附、丹参。

③ 肾阴虚 婚久不孕 治则:滋肾养精。方药:养精毓麟汤。熟地、山药、山萸肉、枸杞、肉苁蓉、紫河车、当归、白芍、玉竹、黄精。

中药治疗组及中西医结合治疗组患者若月经周期规律者于月经周期第 5 天开始服用中药,若月经周期不规律者可使用黄体酮撤退性出血后,从阴道出血第 5 天开始服用中药,在排卵前依据各自中医证型予对应的毓麟三方为主方随证加减治疗。排卵后予上方加川断、桑寄生、杜仲等。服法:每日 1 剂,水煎 400 mL,早晚饭后 1 h 口服。根据患者个体气血、阴阳辨证相结合,随证加入健脾和胃等药物。于月经周期第 10 天开始用阴道超声监测卵泡发育情况直至排卵或卵泡闭锁。

2.2.3. 中西医结合治疗组

于月经周期第 5 天,对其辨证论治,依据各自中医证型予对应的毓麟三方加减治疗的基础上,加用枸橼酸氯米芬片(其服法同西药治疗组)。于月经周期第 10 天开始用阴道超声监测卵泡发育情况直至排卵或卵泡闭锁。

三大组均治疗 3 个月经周期,且嘱其在研究周期期间忌烟酒及辛辣油腻等刺激性食物,尽量避免突发感冒等小状况的发生。

2.3. 观察指标与统计学方法

2.3.1. 观察指标

① 临床指标:临床治疗总有效率、中药组 3 肾虚小组临床有效率、中西医结合组 3 肾虚小组临床有效率、治疗第 1 个月及治疗第 3 个月的排卵率、随访 1 年之内的妊娠率、妊娠达 3 个月的活胎率。② 检验指标:每组未妊娠患者均于治疗前及治疗 3 个月经周期后于月经周期第 3~5 天空腹时检测:抗缪勒氏管激素(AMH)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)、泌乳素(PRL)。

2.3.2. 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,多组间比较采用单因素方差分析,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计量资料如不符合正态分布,两组间比较可采用秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,以四分位数 $\bar{M}(Q)$ 表示。计数资料以频数及构成比表示,采用卡方检验进行统计学处理。以上统计工作应用 SPSS25.0 统计软件进行数据统计, $P < 0.05$ 将被

认为差别有统计学意义。

3. 疗效标准与治疗结果

3.1. 疗效标准

临床治疗总有效率: (治愈例数 + 好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。疗效标准参照 1994 年国家中医药管理局编撰的《中医病证诊断疗效标准》制订。治愈: 患者月经恢复正常, B 超检查显示卵泡正常发育, 正常排卵, 治疗期间或随访 1 年内怀孕; 好转: 患者月经恢复正常, B 超检查显示卵泡正常发育, 正常排卵, 但未妊娠; 无效: 症状、体征及实验室检查均无改善或加重。

3.2. 治疗结果

3.2.1. 三大组临床疗效比较

见表 1。西药组临床疗效总有效率为 58.97%, 中药组临床疗效总有效率为 87.81%, 中西医结合组临床疗效总有效率为 88.46%, 三大组总有效率比较, 西药组有效率最低, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。采用 Bonferroni 调整法进行多组间两两比较, 发现治愈率方面, 西药组与中药组、中西医结合组, 差异有统计学意义($^aP < 0.05$); 无效率方面, 西药组与中药组、中西医结合组, 差异有统计学意义($^bP < 0.05$)。

Table 1. Comparison of clinical efficacy in the three groups (Cases (%))

表 1. 三大组临床疗效比较(例(%))

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效
西药组	39	10 (25.64)	13 (33.33)	16 (41.03)	23 (58.97)
中药组	41	22 (53.66) ^a	14 (34.15)	5 (12.20) ^b	36 (87.81)
中西医结合组	52	34 (65.38) ^a	12 (23.08)	6 (11.54) ^b	46 (88.46)
X ² 值					22.987
P 值					0.001

注: 与西药组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.05$ 。

1) 中药组 3 肾虚小组(肾气虚、肾阳虚、肾阴虚)临床疗效比较 见表 2。中药组肾气虚小组临床疗效总有效率为 93.33%, 中药组肾阳虚小组临床疗效总有效率为 83.34%, 中药组肾阴虚小组临床疗效总有效率为 85.71%, 3 肾虚小组总有效率比较, 差异无统计学意义($P = 0.75$)。

Table 2. Comparison of clinical efficacy in the three subgroups of the Traditional Chinese Medicine group with kidney deficiency (Cases (%))

表 2. 中药组 3 肾虚小组临床疗效比较(例(%))

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效
肾气虚	15	10 (66.67)	4 (26.67)	1 (6.66)	14 (93.33)
肾阳虚	12	5 (41.67)	5 (41.67)	2 (16.66)	10 (83.34)
肾阴虚	14	7 (50.00)	5 (35.71)	2 (14.29)	12 (85.71)

2) 中西医结合组 3 肾虚小组(肾气虚、肾阳虚、肾阴虚)临床疗效比较 见表 3。中西医结合组肾气虚小组临床疗效总有效率为 88%, 中西医结合组肾阳虚小组临床疗效总有效率为 88.23%, 中西医结合组肾

阴虚小组临床疗效总有效率为 90%，3 肾虚小组总有效率比较，差异无统计学意义($P = 0.43$)。

Table 3. Comparison of clinical efficacy in the three subgroups of the TCM and Western medicine combination group with kidney deficiency (Cases (%))

表 3. 中西医结合组 3 肾虚小组临床疗效比较(例(%))

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效
肾气虚	25	19 (76.00)	3 (12.00)	3 (12.00)	22 (88.00)
肾阳虚	17	10 (58.82)	5 (29.41)	2 (11.77)	15 (88.23)
肾阴虚	10	5 (50.00)	4 (40.00)	1 (10.00)	9 (90.00)

3.2.2. 三大组患者妊娠与活胎(妊娠达 3 个月)率比较

见表 4。西药组妊娠率为 25.64%，中药组妊娠率为 53.66%，中西医结合组妊娠率为 65.38%，3 大组妊娠率比较，中西医结合组及中药组妊娠率明显高于西药组，差异有统计学意义($P < 0.01$)。采用 Bonferroni 调整法进行多组间两两比较，发现妊娠率方面，西药组与中药组、中西医结合组，差异均有统计学意义($^aP < 0.05$)；西药组活胎率为 90%，中药组活胎率为 90.91%，中西医结合组活胎率为 88.24%，3 大组活胎率比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Table 4. Comparison of the pregnancy rates and the survival rates of viable fetuses at the completion of the first trimester of pregnancy in the three groups (Cases (%))

表 4. 3 大组妊娠与活胎(妊娠达 3 个月)率比较(例(%))

组别	例数	妊娠	活胎
西药组	39	10 (25.64)	9 (90)
中药组	41	22 (53.66) ^a	20 (90.91)
中西医结合组	52	34 (65.38) ^a	30 (88.24)
X ² 值		14.39	0.105
P 值		0.001	0.949

1) 中西医结合组 3 肾虚小组(肾气虚、肾阳虚、肾阴虚)妊娠率比较 见表 5。中西医结合组肾气虚小组妊娠率为 76%，中西医结合组肾阳虚小组妊娠率为 58.82%，中西医结合组肾阴虚小组妊娠率为 50%，3 肾虚小组妊娠率比较，差异无统计学意义($P = 0.27$)。

Table 5. Comparison of pregnancy rates in the three subgroups of the TCM and Western medicine combination group with kidney deficiency (Cases (%))

表 5. 中西医结合组 3 肾虚小组妊娠率比较(例(%))

组别	例数	妊娠	未妊娠
肾气虚	25	19 (76.00)	6 (24.00)
肾阳虚	17	10 (58.82)	7 (41.18)
肾阴虚	10	5 (50.00)	5 (50.00)

2) 中药组 3 肾虚小组(肾气虚、肾阳虚、肾阴虚)妊娠率比较 见表 6。中药组肾气虚小组妊娠率为 66.67%，中药组肾阳虚小组妊娠率为 41.67%，中药组肾气虚小组妊娠率为 50%，3 肾虚小组妊娠率比较，差异无统计学意义($P = 0.41$)。

Table 6. Comparison of pregnancy rates in the three subgroups of the Traditional Chinese Medicine group with kidney deficiency (Cases (%))

表 6. 中药组 3 肾虚小组妊娠率比较(例(%))

组别	例数	妊娠	未妊娠
肾气虚	15	10 (66.67)	5 (33.33)
肾阳虚	12	5 (41.67)	7 (58.33)
肾阴虚	14	7 (50.00)	7 (50.00)

3.2.3. 三大组患者治疗第 1 个月排卵率与治疗第 3 个月排卵率比较

见表 7。西药组治疗第 1 个月排卵率为 41.03%，中药组治疗第 1 个月排卵率为 29.27%，中西医结合组治疗第 1 个月排卵率为 53.85%，3 大组治疗第 1 个月排卵率比较，中西医结合组及西药组治疗第 1 个月排卵率高于中药组，但差异无统计学意义($P > 0.05$)；西药组治疗第 3 个月排卵率为 48.72%，中药组治疗第 3 个月排卵率为 70.73%，中西医结合组治疗第 3 个月排卵率为 73.08%，3 大组治疗第 3 个月排卵率比较，中西医结合组及中药组明显高于西药组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。采用 Bonferroni 调整法进行多组间两两比较，发现治疗第 3 个月排卵率方面，中西医结合组及中药组明显高于西药组，差异均有统计学意义($^aP < 0.05$)；

Table 7. Comparison of ovulation rates in the three groups of patients after 1 month and 3 months of Treatment (Cases (%))

表 7. 三大组患者治疗 1 个月排卵率与治疗 3 个月排卵率比较(例(%))

组别	例数	治疗 1 个月排卵	治疗 3 个月排卵
西药组	39	16 (41.03)	19 (48.72)
中药组	41	12 (29.27)	29 (70.73) ^a
中西医结合组	52	28 (53.85)	38 (73.08) ^a
X ² 值		5.714	6.64
P 值		0.057	0.036

3.2.4. 三大组患者治疗前后 AMH 及性激素比较

见表 8(a)、表 8(b)。中药组患者治疗后血清 AMH 水平较治疗前降低，FSH 水平较治疗前升高，差异有统计学意义($P < 0.05$)；中药组患者治疗后 AMH 低于中西医结合组，FSH 高于中西医结合组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；西药组患者治疗后 LH 低于中西医结合组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 8(a)、表 8(b)。

Table 8. Comparison of AMH and hormones of sex hormones before and after treatment in the three groups ($\bar{M}(Q)$ or $\bar{x} \pm s$)

表 8. 三大组患者治疗前后 AMH 及性激素比较($\bar{M}(Q)$ 或($\bar{x} \pm s$))

(a)					
组别	例数	时间	AMH (ng/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)
西药组	39	治疗前	5.43 $\pm$ 2.05	6.63 (5.28, 7.81)	7.57 (4.32, 11.99)
		治疗 3 个月经周期后	5.57 $\pm$ 2.24	7.11 (5.70, 7.2)	7.89 (4.2, 9.02) ^b
中药组	41	治疗前	4.59 $\pm$ 2.53	6.35 (4.92, 8.19)	7.3 (4.43, 11.27)
		治疗 3 个月经周期后	3.87 $\pm$ 1.99 ^{ab}	7.71 (6.34, 8.62) ^{ab}	8.3 (5.99, 9.25)
中西医结合组	52	治疗前	5.69 $\pm$ 2.66	6.42 (5.06, 7.57)	8.53 (5.08, 11.08)
		治疗 3 个月经周期后	5.02 $\pm$ 2.25	7.08 (6.02, 7.11)	9.45 (6.20, 9.86)

续表

(b)					
组别	例数	时间	E2 (pmol/L)	T (nmol/L)	PRL (uIU/ml)
西药组	39	治疗前	188.2 (102.23, 227.76)	0.94 (0.4, 1.73)	318.5 (206.05, 402.75)
		治疗 3 个月经周期后	153.11 (111.75, 174.35)	1.12 (0.37, 1.47)	286.4 (236.48, 348.4)
中药组	41	治疗前	167.9 (136.9, 232.13)	0.93 (0.56, 1.27)	336 (223.5, 509.5)
		治疗 3 个月经周期后	175.49 (141.8, 191.25)	0.86 (0.54, 1.01)	332.19 (246.75, 349)
中西医结合组	52	治疗前	186.9 (141.43, 236.36)	1.10 (0.73, 1.33)	320 (224.75, 469)
		治疗 3 个月经周期后	178.32 (133.03, 185.32)	1.05 (0.65, 1.1)	388.29 (231.6, 407.12)

注：与本组治疗前比较，^aP < 0.05；与中医组治疗后比较，^bP < 0.05。

3.2.5. 中西医结合组患者治疗前后 AMH 及性激素比较

Table 9. Comparison of AMH and hormones of sex hormones before and after treatment in the three subgroups of the TCM and Western medicine combination group with kidney deficiency ($\bar{M}(Q)$ or ($\bar{x} \pm s$))

表 9. 中西医结合组患者治疗前后 AMH 及性激素比较($\bar{M}(Q)$ 或($\bar{x} \pm s$))

(a)					
组别	例数	时间	AMH (ng/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)
肾气虚	25	治疗前	5.82 ± 2.40 ^c	6.41 (5.14, 7.75)	8.4 (5.36, 11.86)
		治疗 3 个月经周期后	4.79 ± 1.57 ^{d*}	6.48 (5.92, 6.90) ^c	9.80 (6.28, 12.77)
肾阳虚	17	治疗前	7.52 ± 4.69 ^c	6.17 (5.21, 6.98)	8.3 (4.95, 12.6)
		治疗 3 个月经周期后	6.76 ± 2.32 ^d	6.851 (6.29, 7.12) ^a	8.85 (5.93, 9.43)
肾阴虚	10	治疗前	2.39 ± 1.87	6.90 (4.65, 8.26)	7.46 (5.39, 9.11)
		治疗 3 个月经周期后	1.67 ± 1.00	10.89 (6.04, 11.12)	8.84 (6.25, 9.28)
(b)					
组别	例数	时间	E2 (pmol/L)	T (nmol/L)	PRL (uIU/ml)
肾气虚	25	治疗前	166.90 (110.8, 204.13) ^c	1.12 (0.88, 1.31)	308.50 (223, 445.50)
		治疗 3 个月经周期后	187.92 (135.55, 190.95)	1.19 (0.9, 1.53) ^d	343.42 (230.55, 432.45)
肾阳虚	17	治疗前	180.80 (144.85, 211.1)	1.15 (0.74, 1.59)	356 (209, 502.51)
		治疗 3 个月经周期后	152.71 (122.7, 160.06) ^a	0.9 (0.71, 1.24) ^a	421.90 (236.5, 422.95)
肾阴虚	10	治疗前	330.12 (178.75, 460.12)	0.75 (0.61, 0.90)	346.56 (253.88, 529)
		治疗 3 个月经周期后	188.94 (137.78, 194.68) ^a	0.72 (0.49, 0.98)	315.12 (232.4, 355.09)

注：与本组治疗前比较，^aP < 0.05；与肾阴虚组治疗前比较，^cP < 0.01；与肾阴虚组治疗后比较，^dP < 0.01；与肾阴虚组治疗后比较，^eP < 0.05；与肾阳虚组治疗后比较，^{*}P < 0.05。

见表 9(a)、表 9(b)。肾阳虚组患者治疗后血清 FSH 水平高于治疗前，差异有统计学意义(P < 0.05)；肾阳虚组患者治疗后血清 E2、T 水平低于治疗前，差异有统计学意义(P < 0.05)；肾阴虚组患者治疗后血清 E2 水平低于治疗前，差异有统计学意义(P < 0.01)；肾阴虚组患者治疗前血清 AMH 水平低于肾气虚、肾阳虚组，差异有统计学意义(P < 0.05)；肾阴虚组患者治疗前血清 E2 水平高于肾气虚组，差异有统计学

意义($P < 0.05$); 肾阴虚组患者治疗后血清 AMH 水平低于肾气虚、肾阳虚组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 肾气虚组患者治疗后血清 AMH 水平低于肾阳虚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肾气虚组患者治疗后血清 FSH 水平低于肾阴虚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肾气虚组患者治疗后血清 T 水平高于肾阴虚组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结果见表 9(a)、表 9(b)。

3.2.6. 中药组患者治疗前后 AMH 及性激素比较

见表 10(a)、表 10(b)。肾阴虚组患者治疗前、治疗后血清 AMH 水平低于肾阳虚组, 差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结果见表 10(a)、表 10(b)。

Table 10. Comparison of AMH and hormones of sex hormones before and after treatment in the three subgroups of the Traditional Chinese Medicine group with kidney deficiency ($\bar{M}(Q)$ or $(\bar{x} \pm s)$)

表 10. 中药组患者治疗前后 AMH 及性激素比较($\bar{M}(Q)$ 或 $(\bar{x} \pm s)$)

(a)					
组别	例数	时间	AMH (ng/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)
肾气虚	15	治疗前	4.80 ± 2.89	5.55 (4.71, 7.53)	7.1 (4.6, 10.9)
		治疗 3 个月经周期后	4.19 ± 1.60	6.48 (6.39, 7.71)	9.80 (7.63, 10.9)
肾阳虚	12	治疗前	6.50 ± 4.80	6.17 (4.6, 7.34)	9.85 (3.25, 15.8)
		治疗 3 个月经周期后	6.03 ± 4.41	6.85 (6.11, 7.35)	8.32 (4.36, 10.04)
肾阴虚	14	治疗前	2.65 ± 1.69 [#]	7.50 (6.14, 9.13)	6.36 (4.74, 11.19)
		治疗 3 个月经周期后	2.37 ± 1.99 [*]	7.41 (6.33, 11.66)	6.58 (4.97, 9.28)
(b)					
组别	例数	时间	E2 (pmol/L)	T (nmol/L)	PRL (uIU/ml)
肾气虚	15	治疗前	169.5 (131.4, 286.7)	1.25 (0.51, 1.32)	336 (221, 572.6)
		治疗 3 个月经周期后	187.92 (118.6, 189.7)	1.19 (0.85, 1.30)	343.42 (327.1, 367.2)
肾阳虚	12	治疗前	167.3 (139.23, 209.22)	1.09 (0.68, 1.30)	381.3 (241.6, 625.01)
		治疗 3 个月经周期后	156.26 (128.78, 188.55)	0.9 (0.44, 1.43)	290.8 (169.25, 421.90)
肾阴虚	14	治疗前	168.6 (135.65, 248.08)	0.75 (0.49, 1.05)	304.35 (211.23, 368.58)
		治疗 3 个月经周期后	177.22 (145.1, 194.23)	0.72 (0.38, 1.04)	323.51 (247.95, 344.23)

注：与肾阳虚组治疗前比较，[#] $P < 0.01$ ；与肾阳虚组治疗后比较，^{*} $P < 0.05$ 。

4. 讨论

中医理论认为，导致不孕的主要原因是肾虚，肾藏精，主生殖发育，肾精是人先天之本，是人体物质的基础，肾精的盛衰直接关系人的生长发育及生殖。肾精是人体生长发育和生殖功能的物质基础，影响人体各个脏腑。肾的精气盛衰，关系到人的生长发育和生殖能力，故肾气盛、肾精足则月经周期规律，卵子的生长发育正常，妊娠几率大大增加，故临床中大多十分重视运用补肾中药治疗排卵障碍性不孕患者[14]。有专家认为生殖之精是肾精的重要组成部分，从细微处讲，生殖之精是形成子代胚胎的原始物质。精子、卵细胞及受精卵都应当列入生殖之精的范围。卵子属先天生殖之精，卵泡能否发育成熟取决于卵母细胞质量之优劣和肾精是否充盛，而成熟卵子能否排出又有赖于肾气的激发和推动。肾阴的充足是卵泡发育成熟的物质奠基，而重阴必阳的顺利转化，需要肾阳的鼓动和肾阴的让位，并为排卵与妊娠奠定基础。不孕症卵泡排出障碍的关键病机是肾之阴阳消长转化异常。由于任何影响肾之阴阳转化的因素均可导致卵泡排出障碍，肾虚为卵泡排出障碍病因之本，而旁的气郁、痰湿、血瘀等病理产物壅滞致冲任失调为标[5]。

傅师认为中医学的肾-天癸-冲任-胞宫轴与西医学的下丘脑-垂体-卵巢轴有着相似的生理功能,位于此生生殖轴始端的肾,其重要性不言而喻,故在不孕症治疗过程中尤要重视补肾。依据临床的辨证分型,且遵循月经周期的阴阳消长规律,特意创制侧重于滋补肾气、滋养肾阴、培补肾阳之毓麟三方,以期阴阳平衡,胎孕易成。

本研究结果显示治疗第1个月时三大组排卵率无明显差异,但毓麟三方提高了中药组及中西医结合组患者治疗第3个月的排卵率及妊娠率,说明了中药的介入在改善生育能力方面亦需要一个厚积薄发的过程,因为生殖之精是由先天之精在后天水谷之精的资化下助生,水谷运化得宜,先天肾精得充^[15],需徐徐图之,在毓麟三方补肾调阴阳的作用下,提升了排卵障碍性不孕症患者的临床疗效,另中药组及中西医结合组三肾虚小型的临床疗效总有效率、妊娠率经统计分析虽无明显差异,但细看中西医结合组肾气虚小组妊娠率(76%)相比于肾阴虚小组妊娠率(50%)高,两者差距亦较明显,考虑与样本量较小有关,日后可增加样本量继续深入研究。且此研究虽然证实了中药可显著提高肾虚型排卵障碍性不孕症患者的妊娠率,但在改善妊娠达3个月的活胎率方面无明显效果,笔者考虑可能和样本量较少或观察仅至妊娠3个月的时限较短有关,今后可考虑加入最终活产率为主要结局指标进行对照研究。

但本研究结果显示毓麟三方对于卵巢储备功能恢复效果不明显,特别是肾阴虚型排卵障碍性不孕症患者激素内分泌功能较差,且下降更甚于肾阳虚型。此前笔者^[16]曾运用马大正教授自拟中药人工周期疗法治疗不孕症,发现治疗后或单纯观察后AMH仍较前明显下降,特别是中医证型为肾虚者,且肾阴虚型不孕症患者治疗后AMH较治疗前甚至明显下降,与现研究结果不谋而合;曹莹等人^[17]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,亦说明了肾虚型患者卵巢功能的确难以纠正。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,水不归根而脾痰起,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。”诸位医家皆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”。由以上研究及论述可窥见“肾虚尤其肾阴虚者难调”之论。本研究亦显示不论是中西医结合组还是中药组肾阴虚型患者治疗前、治疗后血清AMH水平均明显低于肾阳虚组,而现代多项研究表明AMH是卵巢低反应的重要标志^{[18]-[20]},这间接验证了全国名中医何嘉琳认为肾精不足是卵巢低反应的首要病机,治疗当以滋肾填精益阴为宗^[15]。中医基础理论本有言“阳易补而阴难复”,傅青主载“已亡之阴难以骤生,未亡之气所当急固”,门纯德老先生亦认为“阴难速长而阳益骤生”,阳为能量,通过干姜、附子等药物刺激,通常可以快速促使精转化元气,达到补阳目的;阴为物质,其产生与传送较为困难,所以补阴显效慢,且其传送环节有一环出问题即易通道受阻继而停留于某处形成湿气、痰饮、瘀血等邪气。本研究结果还显示中药组患者治疗3个月后血清AMH水平较治疗前明显降低,FSH水平较治疗前明显升高,且治疗后AMH水平明显低于中西医结合组,FSH明显高于中西医结合组,细究其原因,考虑与中药组肾阴虚患者占比(34.15%)高于中西医结合组肾阴虚占比(19.23%)有关,这亦体现了阴虚难调的临床现象。

综上,运用傅萍毓麟三方治疗肾虚型排卵障碍性不孕症,能显著促进卵泡生长发育,增加患者的排卵率与妊娠率,提升临床疗效,值得推广与应用,肾阴虚型排卵障碍性不孕症患者相较肾气虚、肾阳虚型更需注意卵巢储备功能的监测与调治。本研究中药组及中西医结合组各肾虚小型样本量较小,今后可开展更大样本量、实施盲法及延长治疗与随访时间(12个月)或进行多中心研究且以活产率为主要结局指标的RCT以更可靠地评估傅师“毓麟三方”的真实疗效与安全性,并验证傅师三个毓麟方对各肾虚小型的激素内分泌改善效果及差异。

基金项目

浙江省金华市公益性技术应用研究项目(金市科[2023]50号2023-4-261)。

参考文献

- [1] Achache, H. and Revel, A. (2006) Endometrial Receptivity Markers, the Journey to Successful Embryo Implantation. *Human Reproduction Update*, **12**, 731-746. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml004>
- [2] Ma, K., Shi, Y., He, J., Teng, X., Wang, R., Wang, G., *et al.* (2022) The Effect of Bushen Culuan Decoction on Anovulatory Infertile Women among 6 Different Diseases: A Study Protocol for a Randomized, Double-Blinded, Positively Controlled, Adaptive Multicenter Clinical Trial. *Trials*, **23**, Article No. 563. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06289-7>
- [3] 娄冬梅, 郭贺龙. 补肾活血方治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕症肾虚血瘀证患者的疗效研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(3): 561-565.
- [4] 李晓平, 汤海霞, 罗军, 等. “益肾助孕方”对肾虚型排卵障碍性不孕症患者促排卵治疗后子宫内膜容受性的影响——附 35 例临床资料[J]. 江苏中医药, 2022, 54(6): 36-39.
- [5] 谈勇, 黄紫薇. 排卵障碍性不孕症的中西医结合诊治思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(5): 521-524.
- [6] Braam, S.C., de Bruin, J.P., Buisman, E.T.I.A., Brandes, M., Nelen, W.L.D.M., Smeenk, J.M.J., *et al.* (2018) Treatment Strategies and Cumulative Live Birth Rates in WHO-II Ovulation Disorders. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **225**, 84-89. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.006>
- [7] 何家辉, 傅建苗, 陈朝阳, 等. 加减苁蓉菟丝子丸联合氯米芬治疗肾虚型排卵障碍性不孕临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(3): 189-191.
- [8] 单海萍, 许小凤. 排卵障碍性不孕中医药治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(7): 139-143.
- [9] 王东梅. 不孕从肾论治[J]. 山东中医杂志, 2005, 24(6): 327-328.
- [10] 郑霞, 陆华. 从不孕探讨“肾主生殖”理论的临床研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(12): 2676-2678.
- [11] 姜萍. 傅萍教授治疗不孕症临床思路和用药特点[C]//第十三次全国中医妇科学术大会论文集. 2013: 211-214.
- [12] 姜萍. 傅萍教授治疗多囊卵巢综合征经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2014(1): 36-39.
- [13] 姜萍, 傅萍, 陈扬波. 何氏妇科流派傅萍治疗不孕症临床经验[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(11): 2574-2576.
- [14] 车玲, 李淑萍. 补肾中药和克罗米芬治疗排卵障碍性不孕的 Meta 分析[J]. 西部中医药, 2022, 35(2): 61-66.
- [15] 陈赞, 周倩茹. 何嘉琳治疗卵巢低反应经验探析[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(3): 259-261.
- [16] 贾科萍, 朱惠莲. 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[J]. 中医学, 2023, 12(10): 3108-3118.
- [17] 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.
- [18] 吴金霞, 聂淑玲, 赵蓉, 等. 血清 INHB、AMH、FSH 及 LH 水平预测卵巢储备功能下降价值及促排卵治疗后腔内超声评估[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(4): 836-840.
- [19] 周洪梅, 董金菊, 马梦玲. AMH 联合 E2、FSH/LH 检测对不孕症患者卵巢储备功能及反应性的评估作用[J]. 中国性科学, 2020, 29(8): 71-75.
- [20] Anderson, R.A., Cameron, D., Clatot, F., Demeestere, I., Lambertini, M., Nelson, S.M., *et al.* (2022) Anti-Müllerian Hormone as a Marker of Ovarian Reserve and Premature Ovarian Insufficiency in Children and Women with Cancer: A Systematic Review. *Human Reproduction Update*, **28**, 417-434. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac004>