

# 滋阴补阳序贯治疗联合促排卵对 PCOS 不孕症患者子宫内膜 HOXA10 的调控

童星丽<sup>1</sup>, 谈勇<sup>2</sup>, 殷燕云<sup>1</sup>, 周阁<sup>1</sup>

(1. 江苏省中医院, 江苏南京 210000; 2. 南京中医药大学, 江苏南京 210000)

**摘要:** **目的** 研究滋阴补阳序贯治疗对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症患者的子宫内膜容受性影响的临床疗效及其对子宫内膜组织同源框基因(HOXA10)的调控。**方法** 选取前来江苏省中医院生殖医学科就诊的PCOS不孕症患者共80例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组。对照组给予克罗米芬(clomiphene, CC)+人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)+人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)治疗,治疗组给予CC+HMG+HCG+滋阴补阳序贯治疗。疗程均为3个周期,观察2组患者以下指标:测量子宫内膜增生中晚期及分泌中期子宫内膜厚度(Em);检测黄体中期子宫内膜螺旋动脉搏动指数(PI)、阻力指数(RI);检测黄体中期患者血清中雌二醇(E<sub>2</sub>)、孕酮(P)的水平;检测黄体中期2组患者子宫内膜组织中的HOXA10 mRNA表达情况;比较2组的临床妊娠率、流产率。**结果** 治疗组与对照组比较,治疗组卵泡中晚期及黄体中期Em均增加,卵泡中晚期Em 2组比较有统计学差异( $P < 0.05$ ),黄体中期Em 2组比较无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗组与对照组比较,治疗组E<sub>2</sub>及P数值均升高,有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组比较,治疗组PI和RI均降低,有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组HOXA10 mRNA表达升高,有统计学意义( $P < 0.01$ );与对照组比较,治疗组妊娠率升高,有统计学差异( $P < 0.05$ ),流产率降低,无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 滋阴补阳序贯治疗可提高PCOS患者的妊娠率,降低其流产率,其机制可能与增加PCOS患者的HOXA10 mRNA的表达,降低PCOS患者的子宫螺旋动脉PI、RI,健全黄体功能治疗有关,从而改善子宫内膜容受性,值得在临床上进一步推广运用。

**关键词:** 多囊卵巢综合征; 滋阴补阳序贯; 子宫内膜容受性; HOXA10

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)12-2491-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.12.009

## Sequential therapy combined with ovulation induction of PCOS in endometrium of infertile women

TONG Xing-li<sup>1</sup>, TAN Yong<sup>2</sup>, YIN Yan-yun<sup>1</sup>, ZHOU Ge<sup>1</sup>

(1. Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210000, China; 2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China)

**ABSTRACT: AIM** To observe the endometrium receptivity of polycystic ovary syndrome patients and research advance of expression of HOXA10 in endometrium. **METHODS** Eighty PCOS patients were divided into treatment group and control group, 40 persons in each group randomly. The control group was treated with clomiphene (CC) + human menopausal gonadotropin (HMG) + human chorionic gonadotropin (HCG), and the treatment group was treated with CC + HMG + HCG + Yin-Nourishing Yang-Supplementing. After 3 periods, take a record for below: endometrial thickness (Em) in the middle, advanced stage and mid-secretory phase of hyperplasia endometrii, the levels of spiral artery PI/RI in midluteum endometrium, the levels in serum of E<sub>2</sub> and P in midluteum endometrium, the expression of HOXA10 mRNA from both groups, clinical pregnancy rate and abortion rate for each group. **RESULTS** Compared with the control group, endometrial thickness in the treatment group was increased and there is statistical difference in the middle and late follicle phases ( $P < 0.05$ ), but there was no statistical difference in midluteum endometrium ( $P > 0.05$ ); the level of E<sub>2</sub> and P in the treatment group were raised

收稿日期: 2017-06-23

基金项目: 江苏省科技厅临床医学科技专项(SBL201320056); 江苏省中医院2014年院级课题(Y14036)

作者简介: 童星丽(1987—),女,硕士,住院医师,研究方向为生殖障碍性疾病。Tel: 18651857662, E-mail: 18651857662@163.com

( $P < 0.05$ ) with statistical significance; PI and RI were obviously contracted ( $P < 0.01$ ). Expression of *HOXA10* mRNA was increased ( $P < 0.01$ ). Compared with the control group, the treatment group had a significant difference in pregnancy rate ( $P < 0.05$ ). The abortion rate was lower, but there was no statistical significance ( $P > 0.05$ ). **CONCLUSION** Yin-Nourishing Yang-Supplementing Treatment can obtain higher pregnancy rate and lower abortion rate of PCOS patients and the mechanism might be associated with raising the expression of *HOXA10* mRNA and reducing spiral artery PI/RI, also improving the function of corpus luteum treatment, then to improve the receptivity of endometrium. Yin-Nourishing Yang-Supplementing Treatment is well worth popularizing in further clinical application.

**KEY WORDS:** polycystic ovary syndrome; sequential Yin-nourishing Yang-supplementing; endometrium receptivity; *HOXA10*

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种病因复杂、临床表现多样的综合征, 其既隶属于生殖障碍性疾病又隶属于内分泌系统疾病。患者的临床表现主要以体内分泌过多的雄激素和持续无排卵或稀发排卵为主要特征。PCOS 的病因和发病机制至今仍不十分清楚, 推测其病因与肾上腺功能初现时功能过盛、胰岛素样生长因子异常、神经内分泌功能失调及遗传因素等诸多因素有关<sup>[1]</sup>。PCOS 患者不孕的因素主要集中于排卵障碍, 即使有排卵亦会出现卵母细胞质量差, 导致临床受精率差<sup>[2]</sup>。经药物纠正不排卵因素后排卵率可达 80%, 但最终妊娠率只有 40% ~ 50%, 多为早期流产。近年研究结果提示<sup>[3]</sup>, 子宫内膜容受性差及和胚胎发育潜能差是导致 PCOS 患者出现高流产率和低活婴分娩率的两大重要因素<sup>[4]</sup>。在中医药方面谈勇教授治疗 PCOS 患者主要以滋阴补阳序贯法为治疗大法, 不是单纯一味药或一个方, 而是一个连续的序贯治疗。即在卵泡期使用滋阴方滋补肾阴促进卵泡的发育, 在经前期使用补阳方温补肾阳健全黄体。在前期的临床研究中, 主要关注于运用滋阴补阳序贯治疗 PCOS 患者可以大大改善其紊乱的内分泌功能, 提高胰岛素敏感性, 有效提高卵泡输出率。但对于滋阴补阳序贯这一治疗方法对 PCOS 患者的子宫内膜容受性方面的研究却是空白。故本研究以期能通过分子机制来探讨这一治疗方法如何有效改善 PCOS 患者子宫内膜容受性。

## 1 资料与方法

1.1 诊断标准 PCOS 的临床诊断标准如下<sup>[1]</sup>: 不排卵或者稀发排卵。查基础性激素示高雄激素血症或者具有高雄表现如多毛等临床体征。妇科超声提示双侧卵巢多囊样改变, 即双侧卵巢的窦卵泡数 (卵泡直径不超过 10 mm) 均多于 12 个。诊断需要排除其它导致高雄激素血症的因素, 一旦满足上述

3 项中的任一 2 项即可临床诊断为 PCOS。

1.2 纳入标准 符合 PCOS 的诊断标准; 年龄 25 ~ 40 岁; 夫妇 2 人平素性生活正常, 同居 1 年未避孕而未怀孕者; 行子宫输卵管造影诊断为双侧输卵管通畅; 所以入组患者均需签署临床研究知情同意书。

1.3 排除标准 前 6 个月有妊娠及哺乳、刮宫手术史; 同时患有子宫内膜异位症或子宫腺肌症; 有免疫性不孕病史。

1.4 一般资料 入组患者均为 2015 年 1 月—2016 年 1 月就诊于我院生殖医学科门诊的 PCOS 患者, 根据是否联合使用滋阴补阳序贯治疗分为对照组和治疗组。即对照组给予克罗米芬 (clomiphene, CC) + 人绝经期促性腺激素 (human menopausal gonadotropin, HMG) + 人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG), 治疗组给予 CC + HMG + HCG + 滋阴补阳序贯治疗。2 组患者的一般情况比较未见明显差异, 无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。此项研究通过江苏省中医院伦理委员会审批。

1.5 治疗方法 治疗组和对照组在进入促排卵周期 (促排卵周期 + 滋阴补阳序贯治疗) 前, 性激素水平必须在正常范围内, 具体参考范围如下: 睾酮 (testosterone, T) 0 ~ 75 ng/dL, 雌二醇 (estradiol, E<sub>2</sub>) 27 ~ 122 ng/L, 促卵泡成熟素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 3.85 ~ 8.78 mIU/mL, 促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 2.12 ~ 10.89 mIU/mL, 垂体泌乳素 (prolactin, PRL) 2.74 ~ 27.72 ng/mL。若基础性激素未达标准者, 在月经周期第 5 天开始需要口服炔雌醇环丙孕酮 (商品名为达英-35, 拜尔公司, 批号 J20100003), 每日 1 片, 连续口服 21 d。再停服达英-35, 停药撤退性出血第 2 ~ 5 天复查性激素水平, 若性激素

仍未在正常范围,再继续服用1个周期或2个周期的炔雌醇环丙孕酮,直至基础性激素水平在正常范围之内。若经过3个月经周期的炔雌醇环丙孕酮治疗后,基础性激素仍未达到参考标准,则这一患者予以剔除。若符合参考标准,则进入下一阶段的周期治疗。

治疗组和对照组患者均在月经来潮第3天开始口服克罗米芬(塞浦路斯公司,批号H20091079),剂量为每日1片,连续口服5d,在月经周期的第12天行第一次阴道超声检查。若可见1个或1个以上卵泡平均直径在10mm或10mm以上,则不需要使用HMG,继续阴道超声监测直至卵泡发育成熟;若首次阴道超声检查卵泡平均直径均小于10mm,则予以隔日肌肉注射HMG 75IU,直至卵泡发育成熟。当监测卵泡平均直径大于或等于18mm,则予以肌肉注射HCG(丽珠集团,批号H44020674)5000IU。若阴道超声监测发现平均直径大于14mm的卵泡数目大于3个,则放弃注射HCG,同时告知患者夫妻本周期需禁性生活,否则有多胎妊娠及卵巢过度刺激综合征的风险。注射HCG后24~48h,复查B超,观察排卵情况,若发生卵泡未破裂黄素化综合征,则本周期予以剔除。在阴道超声监测提示成熟卵泡排出以后,予以地屈孕酮(雅培公司),早晚各1片。疗程为3个周期。治疗组在月经干净后开始口服滋阴方直至成熟卵泡排出,后改口服补阳方。滋阴方药物组成:当归10g,干地黄15g,山茱萸12g,紫河车10g,白芍12g,菟丝子10g。补阳方药物组成:川断15g,巴戟天12g,山药10g,淫羊藿10g,补骨脂12g,均由江苏省中医院中药房提供道地药材。

### 1.6 检测指标与方法

1.6.1 阴道超声检测 主要测定以下指标:卵泡期测量子宫内膜厚度(endometrial thickness, Em);黄体中期测量子宫内膜厚度;测定子宫螺旋动脉搏动指数(pulsatility, PI)及阻力指数(resistance index, RI)。其中 $PI = [收缩期峰值血流速度(S) - 心动周期中最低血流速度(P)] / 空间最大血流速度的时间平均值(M)$ ,即 $(S-P) / M$ 。舒张期末流速与子宫动脉流速曲线上心动周期中的最低流速重合,实际上PI即是 $(S-D) / M$ 。RI即是 $[收缩期峰值血流速度 - 舒张末期血流速度(D)] / 收缩期峰值血流速度$ ,即 $RI = (S-D) / S$ 。

1.6.2 监测排卵 排卵后7d留取血标本测定患者雌二醇、孕酮。

1.6.3 2组行阴道超声监测排卵 排卵后7d留取入组患者的子宫标本。在尊敬患者,在有利、不伤害的原则下进行取材。后检测组织中HOXA10的mRNA的表达量。步骤:组织总RNA的提取;检测提取的RNA的浓度及纯度;RNA反转录;逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)。根据 $\Delta\Delta CT$ 法,计算mRNA的相对表达量。 $\Delta Ct = 目的基因mRNA的Ct值 - 看家基因mRNA的Ct值$ 。 $\Delta\Delta Ct = (待测样品目的基因平均Ct值 - 待测样品管家基因平均Ct值) - (对照样品目的基因平均Ct值 - 标准品管家基因平均Ct值)$ 。最后定量公式为 $Q = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ , Ct值为每个反应管内的荧光信号到达设定的域值时所经历的循环数。计算mRNA的相对表达量。

1.6.4 随访情况 对所有入组的患者,研究人员均进行登记,并进行后期随访工作,随访期限为治疗3个周期之后的3个月,记录并统计随访期间患者的妊娠情况。

1.7 统计学方法 采用SPSS 23.0进行统计分析,计量资料用平均值±标准差表示,2组间符合正态分布采用t检验,不符合正态分布用非参数检验,计数资料采用卡方检验。若 $P < 0.05$ 为有差异,有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组之间进行一般情况的比较,年龄、不孕年限、基础性激素均无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表1~2。

表1 2组患者一般情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of general information in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	年龄/岁	不孕年限/年	BMI
对照组	40	30.23 ± 3.53	2.45 ± 0.71	24.10 ± 0.98
治疗组	40	30.58 ± 3.82	2.65 ± 0.54	23.68 ± 1.17

表2 2组患者基础性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of the baseline sex hormone levels in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	$E_2 / (ng \cdot L^{-1})$	FSH/ $(mIU \cdot mL^{-1})$	LH/ $(mIU \cdot mL^{-1})$	T/ $(ng \cdot dL^{-1})$
对照组	40	59.35 ± 14.24	5.69 ± 0.97	6.82 ± 1.13	57.61 ± 5.98
治疗组	40	56.40 ± 13.29	6.08 ± 0.92	6.39 ± 1.05	54.90 ± 6.80

2.2 2组治疗后卵泡中晚期Em、黄体中期测量Em、子宫螺旋动脉PI和RI比较 见表3、图1,治疗组卵泡中晚期及黄体中期Em均增加,卵泡中

晚期Em比较2组有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 黄体中期Em比较2组无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。与对照组比较, PI及RI均降低 ( $P < 0.01$ ), 有统计学意义。

2.3 2组治疗后黄体中期血清中E<sub>2</sub>及P的水平比较 见表4, 治疗组E<sub>2</sub>及P分泌均增加 ( $P < 0.01$ ), 均具有统计学意义。

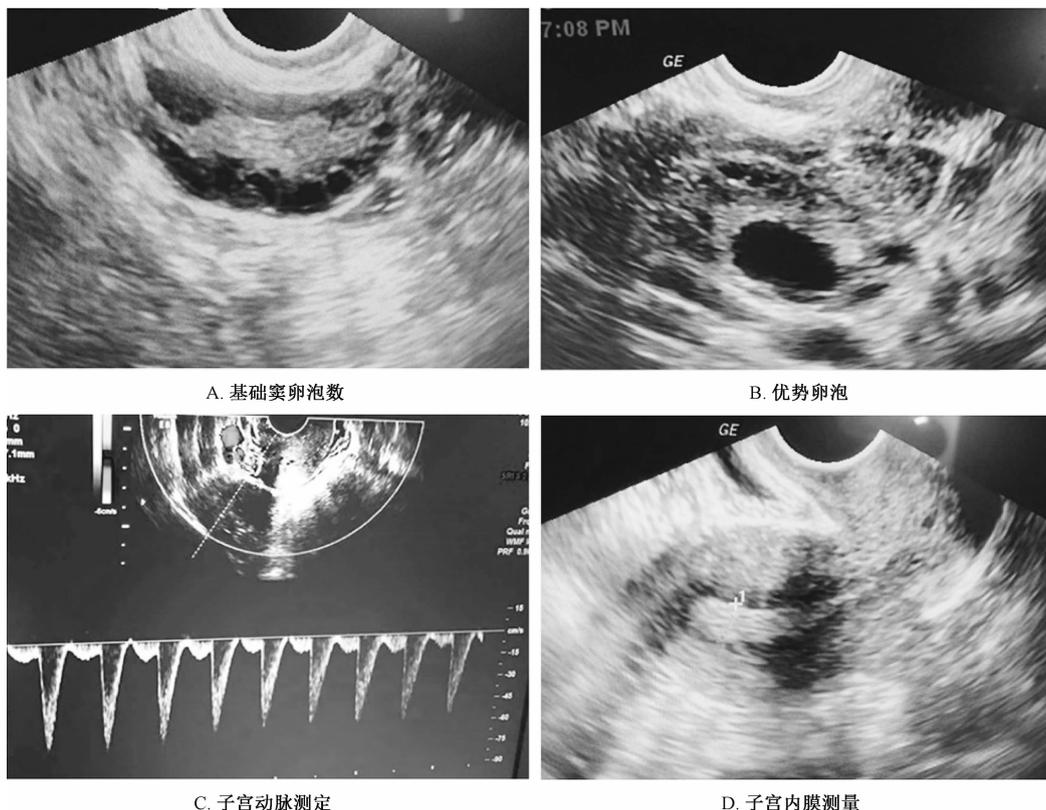


图1 阴道B超图

Fig. 1 Image of B-mode ultrasound of vagina

表4 2组患者黄体中期雌激素、孕激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of estrogen and progesterone in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	雌二醇/(ng·L <sup>-1</sup> )	孕酮/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照组	40	221.78 ± 19.63	14.09 ± 1.19
治疗组	40	235.78 ± 16.25**	15.28 ± 1.05**

注:与对照组比较, \*\* $P < 0.01$

2.4 2组治疗后黄体中期患者子宫内膜组织中的HOXA10 mRNA表达比较 见表5, 治疗组HOXA10的表达量明显增加 ( $P < 0.01$ ), 有统计学意义。

表5 2组患者HOXA10 mRNA表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 5 Comparison of HOXA10 mRNA expression in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	HOXA10 mRNA
对照组	40	0.506 ± 0.220
治疗组	40	1.00 ± 0.00**

注:与对照组比较, \*\* $P < 0.01$

表3 2组患者阴道B超指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of vaginal B hyperindices in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	卵泡期 Em/mm	黄体期 Em/mm	PI	RI
对照组	40	7.44 ± 0.20	11.65 ± 0.90	2.36 ± 0.29	0.79 ± 0.46
治疗组	40	7.33 ± 0.21*	12.00 ± 0.80	2.07 ± 0.25**	0.64 ± 0.09**

注:与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

2.5 2组随访期间妊娠率及流产率比较 2组随访一年总体妊娠率: 对照组妊娠率为42.5%, 治疗组为22.5%, 与对照组比较 (表6), 治疗组妊娠率升高 ( $P = 0.047 < 0.05$ ), 有统计学差异。流产率对照组为22.22%, 治疗组为11.76% ( $P = 0.585 > 0.05$ ), 与对照组比较, 治疗组流产率下降, 但无统计学差异。

表6 两组患者临床指标比较

Tab. 6 Comparison of clinical indicators in the two groups

组别	例数/例	临床妊娠例数/例	临床妊娠率/%	流产例数/例	流产率/%
对照组	40	9	22.5	2	22.22
治疗组	40	17	42.5*	2	11.76

注:与对照组比较, \* $P < 0.05$

### 3 讨论

导致PCOS患者临床妊娠率低、流产率高有一

个非常重要因素即子宫内膜容受性低下,经促排卵药物治疗后排卵率可大大上升,但最终PCOS患者的妊娠率及活产率却未见明显提高。多个环节都参与胚胎着床过程,至关重要的两个环节分别为植入胚胎质量、子宫内膜容受性<sup>[5]</sup>。本研究发现促排联合滋阴补阳序贯治疗可以提高PCOS患者的妊娠率,并进一步阐述其与增加子宫内膜厚度、健全黄体功能及降低PI、RI,促进子宫内膜组织HOXA10的表达等相关。本申请项目主要以谈勇教授临床运用中医药治疗PCOS患者的经验为依托,简而言之即以滋阴补阳序贯为治疗大法。

滋阴补阳序贯治疗主要根据女性生殖周期的变化而选择分阶段使用中药治疗妇科疾病的一种方法。根据女性生殖周期阴阳消长转化的特点进行分期论治,即分为行经期、经后期、经间期、经前期。临床简化为经后期及经前期。其中经后期等同于卵泡期,治法以滋阴补肾为主;经前期等同于黄体期,治法以温补肾阳为主。临床发现PCOS患者主要病理是肾阴癸水不足,卵子发育障碍,而排卵功能正常的女性在经净后阴血逐渐恢复成熟,胞宫充分发挥收藏的功能,精卵发育成熟。故临床治疗PCOS患者谈勇教授特别重视抓住经后期,在经后期“复阴”,主要是采用滋阴补肾、养血和血的方法,常选用中药中敛藏、镇降之品,同时强调血中养阴、蠲化痰湿。这一治则是在生殖节律辨证学基础上提出的,主要针对PCOS患者肾精不足、阴阳失衡、卵子生长发育缺乏物质基础,经间期无限期延后。经过经后期滋阴健脾、养阴奠基治疗后,患者阴精有了一定的基础,抓住“的候”而受孕。顺利转入经前期,此时强调“助阳”,病程日久,阴虚及阳,阳亦不足,孕子着床困难,主要采用温肾助阳之品。

滋阴方由当归、干地黄、山茱萸、紫河车、白芍、菟丝子等药物组成。本方系归芍地黄汤加减而成,乃滋阴养血之要方。PCOS患者阴精不足,卵子发育缓慢停滞,本方重在育阴、填精、养血,有效促进精卵发育。其中当归其味甘而重,其性偏温,其气轻而辛,动而主走,为血中之气药、圣药也。可滋补肝肾、养血活血,安五脏、益神志、强形体。干地黄滋补肾精、填补真阴,为益阴血之上品、补肾家之要药、补虚损之良药,补阴养血之时无枯燥拘牵之弊端。山茱萸为诸补阴之冠,大补肝肾,无阴阳之背、无寒热之偏,既可滋精固肾,又可补脾阴。紫河车为精血结孕之余液、得母之气血

而形成,是补血补阴之佳品,可益精补气、峻补营血。白芍为柔肝养血之品,其性静而守也,补血之时而重于养阴,可主女子一切病。菟丝子入肾经,其味微辛,为补益肾精、益阴固阳之佳品,养阴通络之上品,其特性为守而能走、阴中有阳、温而不燥、补而不峻,无补益药腻滞之嫌疑。众药相合,共奏滋补肾阴填精、调理冲任之效。

补阳方由川断、巴戟天、山药、淫羊藿、补骨脂等药物组成。川断味辛、苦,其性偏温,归肝肾二经,可补益肝肾、通血脉,具有补而不滞之特征。巴戟天味辛、苦,其性偏温,有温补肾阳、暖宫助孕之功效。山药性平,不仅补肾滋阴,亦能健脾补气。淫羊藿味辛、甘,性温,有专补肾阳之神效。补骨脂性偏温,平补肾阳。诸药相合,共奏温补肾阳、温煦胞宫、暖宫助孕之功效。最终达到重建月经周期、恢复排卵、促进孕子着床<sup>[6]</sup>。

本研究深入探讨了滋阴补阳序贯这一治疗方法改善PCOS患者子宫内膜容受性的分子作用机制。当前众多基础研究表明子宫内膜组织表达的HOXA10无论在细胞的增殖、分化过程中还是胚胎着床及发育中均起了举足轻重的作用。特别是在分泌中晚期的子宫内膜组织中HOXA10更是呈现高表达状态。在胚胎植入窗口期,体内由于黄体的存在,呈现高雌、高孕状态,与子宫内膜组织表面的雌孕激素受体相结合,进而激活HOXA10这一因子的快速表达,随后HOXA10积极调动子宫内膜间质细胞其他数百个基因的表达<sup>[7-9]</sup>。最终促进细胞的增殖分化,形成最佳的子宫内膜接受胚胎植入。

本研究证实HOXA10在PCOS患者的子宫内膜组织上是有表达的,同时治疗组与对照组进行比较发现,治疗组的HOXA10的表达水平是增高的,同时治疗组在黄体中期即子宫内膜分泌中晚期的时候雌孕激素的分泌也是增加的,差异均具有统计学意义。因此滋阴补阳序贯疗法联合促排卵方案改善子宫内膜容受性可能通过HOXA影响雌孕激素的分泌起作用,但具体机制仍未阐明。既往研究HOXA10的表达量下降后可引起孕激素基因沉默,同时有促发雌激素与雌激素受体的结合力下降,最近导致胚胎植入困难<sup>[10-12]</sup>。HOXA在在滋阴补阳序贯治疗联合促排卵治疗后表达增加,可能参与胚胎着床过程中的雌孕激素及相关受体的表达,使子宫内膜容受性得到改善,从而使胚胎顺利着床<sup>[13]</sup>。

本研究尚存在一些不足之处,首先由于需要在

黄体中期获取患者的子宫内膜组织,患者本身存在一定的顾虑,导致纳入对照组和治疗组临床病例数较少,无法进行大样本大数据的分析。其次未单独设置滋阴补阳序贯组与对照组进行比较,导致滋阴补阳序贯疗法对子宫内膜组织容受性的评估有一定的局限性。最后滋阴补阳序贯治疗分为卵泡期和黄体期用药,由于复方制剂成分复杂,影响HOXA10的具体效应成分仍然是盲点。以上这些问题都有待于在后期更加严谨的随机对照双盲实验中得到解决。

PCOS患者存在子宫内膜容受性差、胚胎植入障碍、黄体功能不足等病理机制,单纯的克罗米芬或联合尿促性素促排卵虽然可以增加卵泡输出率,但由于克罗米芬属于雌激素受体的拮抗剂,会降低子宫内膜组织的血流灌注,影响子宫内膜间质细胞雌激素受体与雌激素的结合,从而降低PCOS患者的临床妊娠率。滋阴补阳序贯疗法可以很好的拮抗上述两个负面作用。其中机制可能与改善子宫内膜组织血流,促进HOXA10的分泌,导致子宫内膜组织的雌孕激素受体表达增加相关,最终达到改善子宫内膜组织的容受性。值得将来在临床工作中进一步推广使用。

参考文献:

[ 1 ] Uysal S, Ozbay E P, Ekinici T, et al. Endometrial spiral artery Doppler parameters in unexplained infertility patients: is endometrial perfusion an important factor in the etiopathogenesis? [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2012, 13(3): 169-171.

[ 2 ] Macklon N S, Stouffer R L, Giudice L C, et al. The science behind 25 years of ovarian stimulation for *in vitro* fertilization [J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(2): 170-207.

[ 3 ] Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the

journey to successful embryo implantation[J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6): 731-746.

[ 4 ] 张二红, 梁晓燕, 杜 静, 等. 多囊卵巢综合征无排卵患者子宫内膜超声形态学及组织学变化[J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41(6): 380-383.

[ 5 ] Penna I A, Hongling D U, Kallen A N, et al. Endothelin type A receptor (ETA) expression is regulated by HOXA10 in human endometrial stromal cells [J]. *Reprod Sci*, 2010, 17(5): 471-476.

[ 6 ] 张晓红, 杨正望, 尤昭玲. 补肾中药对卵巢功能及子宫内膜的影响[J]. *中医药学刊*, 2005, 23(11): 2054-2055.

[ 7 ] 陈 辉, 孙曙光, 曲陆荣, 等. 不明原因不孕妇女分泌期子宫内膜 Hoxa-10 mRNA 表达意义的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2003, 32(3): 252-253.

[ 8 ] Sadeghi H, Taylor H S. HOXA10 regulates endometrial GABAA  $\{\pi\}$  receptor expression and membrane translocation [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(4): E889-E893.

[ 9 ] Zhou Y, Jorgensen E M, Gan Y, et al. Cigarette smoke increases progesterone receptor and homeobox a10 expression in human endometrium and endometrial cells; a potential role in the decreased prevalence of endometrial pathology in smokers [J]. *Biol Reprod*, 2011, 84(6): 1242-1247.

[ 10 ] Cakmak H, Taylor H S. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone -hox gene interactions[J]. *Semin Reprod Med*, 2010, 28(1): 69-74.

[ 11 ] Matsuzaki S, Darcha C, Maleysson E, et al. Impaired down regulation of E-cadherin and beta-catenin protein expression in endometrial epithelial cells in the mid-secretory endometrium of infertile patients with endometriosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(7): 3437-3445.

[ 12 ] 周惠芳, 李爱萍, 谈 勇. 补肾助孕方对大鼠胚胎着床期子宫内膜 ER、PR 及整合素  $\alpha_5$ 、 $\beta_3$  蛋白水平表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(7): 628-631.

[ 13 ] 李 蓉, 乔 杰, 武 泽. 超促排卵周期中孕酮升高对胚胎植入的影响 [J]. *生殖医学杂志*, 2013, 22(4): 230-235.