

卵巢储备功能低下性不孕症临证思路举要

张越 周惠芳

(南京中医药大学, 江苏南京 210029)

摘要 从病因病机而言,卵巢储备功能低下系脾肾亏虚所致,肾虚精血乏源,脾虚化生无权,卵泡生长发育受限,导致卵巢内储备的卵泡数量减少或质量下降。故治疗上采取补肾健脾,分期调治;并注重形神俱存,身心同治;病证结合,中西合璧等法。验之临床,可大大改善卵巢储备功能,从而提高临床妊娠率、活产率。附验案1则以佐证。

关键词 卵巢储备功能低下 不孕症 补肾健脾 身心同治 脾肾亏虚

中图分类号 R271.917.5

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2018)07-0042-03

卵巢储备功能低下(Decline in ovarian reserve, DOR)是指卵巢产生成熟卵子的能力减弱,卵母细胞质量下降,导致女性性激素缺乏及生育能力下降,临床表现有月经失调、不孕等,进一步可发展为卵巢功能衰竭^[1]。本病若不及时干预,卵巢功能进一步耗竭,还可发展为卵巢早衰、不孕症等结局。卵巢储备功能低下性不孕是当今生殖医学界的一大难点,近年来发生率越来越高,文献报道约占10%^[2]。治疗上,因其病因纷繁复杂,以及卵巢功能的不可逆性,现代医学还仅停留于改善症状,并不能从真正意义上改善卵巢功能,对此中医药的疗效愈发显著,故越来越多患者选择中医药治疗。中医古籍并无卵巢储备功能低下之病名,据其临床表现,可将其归于“月经后期”“闭经”“血枯”及“不孕症”等范畴,治疗主要是从肾精亏虚着手,以滋肾填精为大法,同时根据证候的不同分别佐以活血、疏肝、健脾等治法。

从病因病机而言,肾精亏虚是导致卵巢储备功能低下的根本病机。《黄帝内经》曰:“肾者主蛰,封藏之本,精之处也。”始基卵泡在母体胚胎时期就已形成,为先天之精,发育有赖于肾精的滋养,若肾精不足,则卵泡缺乏物质基础,发育不良,甚至小卵泡排卵^[3],影响最终的妊娠结局。而DOR患者可募集的卵泡数量少,卵母细胞质量差,即表示营养卵泡发育的精微匮乏,可见在DOR的发病过程中,肾气亏虚、天癸匮乏是关键环节。而脾胃主运化,乃气血生化之源。女子以血为本,血随气行,气血与月事的产生密切相关,若脾虚则生化无权,血海空虚,则出现月经失调。故补肾同时还需重视健脾助运;此外,还需追根溯源,根据病因不同而论治;并注重形神俱

存,身心同治,最终使肾精充足,冲任赢盛,胞宫的生理功能恢复正常,从而促进受孕。

1 补肾健脾,分期论治

肾为先天之本,内寓真阴真阳,脾为后天之本,气血生化之源,化生的水谷精微经脾“灌四方”,先天之精需赖后天充养才可日渐旺盛,脾胃之气需经肾阳温煦方能升降相宜,如此先后天相互滋养,一身之精方可旺盛。故在治疗方面,当治以补肾健脾,鉴于女性月事的周期性、节律性特点,还需遵循月经周期进行分期序贯调治。对于卵巢储备功能低下的女性,特别是有生育需求者,尤其注重经后期滋补肾阴,阴精充足者,方能助卵泡发育成熟,药以滋阴和血方。方中重用生熟地、山萸肉、丹皮、鸡血藤滋阴养血,以及赤芍、丹参、党参等药理明确有雌激素样作用的药物,着重加用龟版、鳖甲、鹿角霜等血肉有情之品以大补奇经。脾乃气血生化之源,接纳水谷,运化精微以滋先天之精,从而使得闭锁的小卵泡继续发育生长^[3]。常选用茯苓、炒白术、煨木香等健脾之品,既可滋养先天,亦可防止大剂量滋腻之品碍脾之运化。如患者伴心烦易怒甚至潮热汗出等阴虚症状明显者,加用川黄柏、炙知母以滋阴清热,若患者夜寐难安者可加首乌藤、青龙齿等重镇安神之品,使心静而水自生。腹胀肠鸣,大便溏稀者去熟地,加砂仁、炮姜以温脾止泻。经间排卵期重阴必阳,血气活动,治以补肾活血,行气活血为主,促转化而排卵,方拟补肾促排汤,药用淮山药、熟地、山萸肉、桂枝、炒当归、菟丝子、鹿角片、路路通等,若平素喜焦虑多思,加上正值排卵期,其精神更加紧张之心肝郁火者,可去当归、鹿角片,加入丹参、紫石英以代之。既

往曾屡次小卵泡排卵者,多半因脾虚湿蕴,湿阻气滞,影响卵泡进一步发育排出,故治疗仍需着重健脾,药用党参、制苍白术、佩兰、茯苓等,使脾运化而化精微,湿除而血气行。经前期补肾助阳,协定补肾助阳方,药用赤白芍、生熟地、淮山药、菟丝子、仙灵脾、紫石英等,有生育需求者,可加鹿角片以温暖胞宫,疏利子宫内膜,帮助受精卵着床;胸闷乳胀者,加炒柴胡、广郁金、制香附以疏肝解郁;同时基础体温(BBT)监测者高温相缓慢上升,或上升偏低,高温相不稳定者,除上述用药,还必须注意到脾胃,当治以健脾益气,达到气中补阳。行经期经血以畅为顺,故一般不予用药,以防药物干预其自身经周节律,但对于DOR中部分经量少且已排除宫腔粘连等器质性病变患者,可治以活血祛瘀,予五味调经散加减,补肾活血,以利经血浊液顺利排出。

2 追根溯源,身心同治

现代医学认为DOR发病原因复杂,年龄、精神因素、自身免疫、盆腔环境等皆可影响卵巢储备功能。将其归纳分类,可分为功能性、器质性两大类^[4],并根据其病因的不同而分因论治。

2.1 器质性DOR不孕 对于如抗心磷脂抗体(ACA)、抗卵巢抗体(AOA)、抗核抗体(ANA)等一些卵巢自身免疫抗体阳性所致者,绝大多数与阴虚阳亢有关,又因乙癸同源,故可知肝肾阴虚,相火偏旺,是导致免疫性不孕症的根本原因。当治以滋阴降火,方用滋肾生肝饮方加减,其中生地、白芍、丹皮、淮山药、山萸肉、鳖甲等,既能滋肾调肝,又可调节免疫,抑制对抗反应,加入钩藤清肝降火,降火者,亦才能抑亢也。还有子宫内膜异位症、卵巢手术等盆腔破坏性因素所致者,辨证多为肾虚血瘀。血瘀者,死血也,瘀阻卵巢,势必影响精卵的形成与发展,故治以补肾活血为法,在经后滋阴养血方中还适当加入红花、炒当归、桂枝、川芎、三棱、莪术以活血化瘀,使瘀去而新血生,其中红花用量宜轻,以防损耗阴血。总之,针对以上器质性DOR不孕患者,审病要求必须病证结合,在辨证的同时还需借助现代医学的手段以明确病因,并针对病因施治,对症下药,方可起到事半功倍之效。

2.2 功能性DOR不孕 除上述的器质性病变者,临床上面对的更大一部分人群为功能性因素所致。当今社会竞争激烈,国家二胎政策开放,现代女性的生育年龄普遍推迟,这类患者因高龄,卵巢储备功能本已开始下降,加之外界精神压力的催化,卵巢功能进一步耗损,不但难以自然受孕^[5],而且即使促排卵也易表现为卵巢低反应^[6],进而导致高周期取消率、低

妊娠率、高流产率等不良结局^[7]。《素问·上古天真论》曾云:“女子七岁肾气盛,齿更发长……五七阳明脉衰,面始焦,发始堕……”女子“五七”肾中精气盛极而衰,并随着年龄的增长日益耗损,以至于天癸不充、冲任血虚而致卵子发育欠佳。而且,在临床中该类患者的生育要求往往较为急切,在工作及家庭的双重压力下精神高度紧张,势必导致下丘脑-垂体-卵巢生殖轴失调,累及卵巢储备功能。针对该类患者,更不能急于投药,而是要先行心理疏导,以期达到治人先治心,心静病自愈的目的。用药时,需着重治心之药。心肾同属少阴经脉,相互贯通,肾水之通调,必赖心气以泄降,二者交合则水火既济。若心肾失济而见心悸少寐、口苦咽干者,可加酸枣仁、远志、夜交藤等养心助眠^[4];若焦虑急躁,心烦易怒者,酌加青龙齿、煅龙骨、煅牡蛎等镇惊安神之品;若郁郁寡欢,猜疑多虑者,可添佐合欢皮、生山楂、佛手等疏肝解郁。

3 病证统一,中西结合

DOR发病原因复杂,高龄、遗传、自身免疫、盆腔破坏、环境污染,以及不良生活方式等均可影响卵巢的储备功能,从而产生不孕症、卵巢早衰等不良结局。对此,在治疗过程中,还需进一步完善血E₂、FSH、AMH水平的检查,B超监测卵巢基础窦卵泡计数、血流情况等,病证结合,望能更准确地评估卵巢储备功能及病变趋势,从而施以论治。对于检查结果提示血E₂、AMH水平降低,FSH水平升高者,方中可加用炙知母、黄柏二味以滋阴清热,顾护肾精,尤其FSH≥40mIU/mL,AMH≤1.1ng/mL者,结合患者症状,若伴随烘热盗汗,腰膝酸软,心烦易怒等明显围绝经期症状者,也可适当配合使用“克龄蒙”或“芬吗通”类激素药物,为患者卵巢功能的恢复进一步争取时间,以期达到尽快妊娠的目的。

现代研究表明,DOR发病机制尚不明确,故治疗方面也很局限。其中对于高龄且有生育要求者,可在调经同时,行B超下监测卵泡,待卵泡发育成熟排出之际指导同房,以提高妊娠可能。对于盆腔术后但尚保留生育能力患者,需要尤其注重保护患者的卵巢功能,用药谨慎细微,避免使用破血、动血、伤阴之品,以防过度耗损残余的卵巢储备功能,即使行促排卵治疗,亦多选用温和的刺激方案。对有长期熬夜、饮食生活不规律习惯者,要耐心劝诫,嘱其忌食辛辣、油腻刺激食物,22:30前必须入睡,晚餐后可适当运动,平素注意调整个人心态,保持心情轻松愉悦,再结合用药,可大大改善卵巢储备功能,提高临床妊娠率。

4 验案举隅

邢某,女,31岁。2017年6月22日初诊。

主诉:未避孕3年余不孕。患者2010年自然流产1次,2014年稽留流产1次,后未避孕3年余未再孕。2016年至2017年期间曾多次B超监测卵泡,左侧卵巢窦卵泡数为1~2枚,右侧卵巢窦卵泡数为2~3枚,均未见优势卵泡,偶有小卵泡排卵。2017年3月25日查输卵管造影示:双侧输卵管通畅。2017年4月19日(月经周期第4天)查血性激素示: $E_2 \leq 20\text{ng/L}$, FSH 16.34mIU/mL, LH 13.13mIU/mL, AMH 1.25ng/mL。男方精液检查未见明显异常。末次月经:2017年6月14日。刻下:月经周期9d,月经已净,带下量少,色白,无异味,腰酸偶作,无腹痛,纳食可,夜寐安,二便调,舌淡红、苔薄白,脉细弦。经后期治拟滋阴养血。处方:

生地10g,熟地10g,龟版(先下)10g,炙鳖甲(先下)10g,续断15g,淮山药10g,山萸肉10g,赤白芍(各)10g,丹皮10g,炒白术10g,党参15g,茯苓10g,菟丝子15g,黄柏10g,炙知母10g,煨木香10g。7剂。常法煎服,另开始监测卵泡发育。

2017年7月1日复诊:周期18d,带下量多,色白,无腰酸腹痛,纳寐可,二便调,舌淡红、苔薄白,脉细弦。经前期治拟助阳活血。处方如下:赤白芍(各)10g,生地10g,熟地10g,淮山药10g,丹皮10g,丹参10g,山萸肉10g,菟丝子15g,仙灵脾10g,鹿角片(先下)10g,紫石英(先下)10g,肉桂(后下)5g。12剂。常法煎服。

如此顺应月经周期调理,3个月后复查基础性激素: E_2 56ng/L, FSH 8.13mIU/mL, LH 8.06mIU/mL, AMH 4.56ng/mL, B超监测卵泡示左侧卵巢窦卵泡计数分别为5~6枚,右侧卵巢窦卵泡数为6~7枚,右侧可见优势卵泡及排卵,上法调治半年后月经逾期未至,自测尿促绒毛膜性腺激素(HCG)阳性,成功受孕。考虑患者曾有2次不良妊娠病史,即嘱入院保胎,随访至孕3个月产前检查无异常,后足月诞一健康男婴。

按:卵巢储备功能低下患者可募集的卵泡数量少,故卵泡监测未见优势卵泡,卵母细胞质量下降,故可见卵泡发育不良,小卵泡排卵,二者均导致不能成功排卵受孕。本案中患者既往还有两次不良妊娠史,平素腰酸时作,考虑肾精不足,肾气虚衰。初诊时,患者月经已净,故用经后期滋阴养血方,方中炙鳖甲、龟版胶大补奇经;生地、续断、熟地、山萸肉、山药、菟丝子滋补肝肾;赤白芍、丹皮活血化瘀;黄柏、知母滋阴清降相火;党参、茯苓、炒白术、煨木香健脾助运,先后天互资,共助精卵发育。二诊时,

患者经水将至,参考卵泡监测结果:主卵泡大小为15mm×10mm,卵泡发育欠佳,优势卵泡形态偏扁圆,发育不良,故用经前期之助阳活血方,培补肾元,维持黄体功能。如法治疗3个月后,患者血 E_2 、AMH水平升高,FSH、LH水平明显下降,双侧卵巢窦卵泡计数显著增多,半年后成功妊娠。

5 结语

卵巢储备功能低下性不孕作为生殖医学界的一大难点,一方面影响患者的妊娠结果,另一方面如不及时干预,卵巢功能进一步耗损,甚至可发展为卵巢早衰、过早绝经等不良结局。从目前现代医学角度来看,治疗手段有限,而且仅仅能达到改善症状的效果。相反,中医中药统一整体,且更强调个性化原则,身心兼顾,大大改善了患者的卵巢储备功能,从而提高临床妊娠率及活产率。

参考文献

- [1] MAHESHWARI A, FOWLER P, BHATTACHARYA S. Assessment of ovarian reserve—should we perform tests of ovarian reserve routinely[J]. Hum Reprod, 2006, 21 (11): 2729.
- [2] GLEICHER N, BARAD D H. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR) [J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2011, 9 (1): 67.
- [3] 沈明洁, 齐聪, 匡延平, 等. 补肾健脾法治疗体外受精胚胎移植中卵巢低反应临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48 (3): 57.
- [4] 马景, 张亚宁, 万怡婷, 等. 齐聪治疗卵巢储备功能低下性不孕症经验[J]. 山东中医杂志, 2017, 36 (8): 690.
- [5] BADAWEY A, WAGEAH A, EL GHARIB M, et al. Prediction and diagnosis of poor ovarian response: the dilemma[J]. J Reprod Infertil, 2011, 12 (4): 241.
- [6] BUTTS S F, RATCLIFFE S, DOKRAS A, et al. Diagnosis and treatment of diminished ovarian reserve in assisted reproductive technology cycles of women up to age 40 years: the role of insurance mandates[J]. Fertil Steril, 2013, 99 (2): 382.
- [7] BARAD D H. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR) [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9: 67.

第一作者:张越(1991—),女,硕士研究生,研究方向为不孕症的诊治。

通讯作者:周慧芳,医学博士,主任医师,博士生导师。zhouhui Fang2011301@163.com

收稿日期:2018-02-01

编辑:傅如海