

补肾调周法治疗内异症术后卵巢低反应临证撷要

骆美成¹ 刘佳倩² 梁雪芳²

(1.广州中医药大学第二临床医学院,广东广州510405;2.广东省中医院,广东广州510120)

摘要 卵巢低反应以肾虚为本,血瘀为标,兼肝郁气滞、脾虚胃弱。临证治疗注重既往病史,采用中西医结合治疗。辨证治以补肾益精、活血化瘀,循卵巢周期调治,卵泡期重在补肾滋阴,黄体期注重补肾助阳,兼健脾疏肝,调和气血。灵活运用基础体温、阴超实时监测卵泡、内膜情况,及时调治,积极试孕。附验案1则以佐证。

关键词 内异症术后;卵巢低反应;补肾活血;循卵巢周期调治;病因病机;辨证施治

中图分类号 R271.917.1 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)09-0047-04

基金项目 国家自然科学基金项目(81574008);广东省中医院科研专项项目(2017[81]YN2016ML05);司徒仪广东省名老中医药专家传承工作室建设项目

卵巢低反应(Poor Ovarian Response, POR)是超排卵过程中出现的卵巢对促性腺激素(Gn)刺激反应不良的病理状态,主要表现为卵巢刺激周期发育的卵泡少、雌激素峰值低、Gn用量多、周期取消率高、获卵数少、卵母细胞质量差、可供移植胚胎数减少,极少有冷冻胚胎或无冷冻胚胎,继而导致妊娠结局不良^[1]。这是随着辅助生殖技术的发展而出现的疾病,对于辅助生殖技术助孕的女性患者而言,卵巢对Gn的反应性是影响临床妊娠率的重要环节。研究表明,年龄增长、卵巢或输卵管手术史等导致的卵巢功能减退及卵巢功能损害是POR的相关或风险因素^[2]。其中卵巢子宫内膜异位症的手术治疗是临床导致POR的常见病因。手术治疗破坏了卵巢组织,影响了卵巢血供,损害卵巢功能。诸多研究证实,因内异症而引起不孕的患者相较于其他原因引起不孕而行体外受精的患者,内异症患者的妊娠率普遍偏低^[3-4],其主要原因与内异症及手术造成的卵巢低反应相关^[5-6]。

目前有报道显示,在辅助生殖促排卵过程中,大约有9%~24%的人发生POR^[7]。虽然现代医学探索各种方法解决卵巢低反应,如增大Gn用量、改变降调方案、口服避孕药、雌激素预处理等,均无良好疗效,临床缺乏共识,转而越来越多的患者求助于中医药治疗。临床上,运用中医药治疗内异症POR具有良好疗效,可明显提高临床妊娠率。

1 病因病机

中医学尚无“卵巢低反应”病名,根据临床表现当属中医学“血枯”“闭经”“月经量少”“不孕”等范畴。中医认为,肾藏精,主生长发育与生殖,为机体阴阳之根本,调节“肾-天癸-冲任-胞宫轴”的生理功能。若肾精亏虚,冲任精血不盛,卵巢失于滋养,卵泡发育不良,则获卵数少或卵子质量欠佳。故临床医家认为,POR的主要病机应以肾虚为本。

内异症是异位的子宫内膜随卵巢激素的变化发生周期性出血,即中医所言“离经之血”。唐容川《血证论》^[8]曰:“既然是离经之血,虽清血、鲜血,亦是瘀血。”离经之血,阻滞胞宫胞脉,冲任气血不调,则致胞宫不受孕而无子。临床认为,肾虚血瘀是内异症的发病基础,肾虚为本,离经之血为标。内异症术后患者出现卵巢低反应与本身肾虚血瘀密切相关,加之手术耗损肾气,金刃直接损伤胞宫,瘀血阻于胞宫胞脉,更加剧肾虚血瘀之证。

现代中医学者也认为肾在中医生殖轴中,具有类似于西医生殖轴中下丘脑的调节功能,参与排卵及性激素分泌的调控^[9]。罗元恺^[10]曰:“天癸是男女到青春发育期所产生与生殖有关的一种物质,可能相当于垂体、卵巢、睾丸等性腺的内分泌素”。补肾活血法成为治疗卵巢低反应的根本之法。

2 临证施治

内异症所致POR的基本病机为肾虚血瘀,故中

医药治疗主要以补肾益精、活血化瘀为主,同时顺应卵巢周期调治,兼顾健脾疏肝;并运用风类特色药,顺势而为,灵活运用。治疗过程应配合IVF阶段性治疗,适当辅助现代医疗技术,监测卵泡、内膜情况,选择最佳的取卵、移植时机。

2.1 辨证论治

2.1.1 补肾益精 临床上,补肾益精常用寿胎丸为底,再结合临床辨证,灵活加减。寿胎丸出自清末民初张锡纯的《医学衷中参西录》,是以菟丝子为君药,桑寄生、川断为臣药,阿胶为佐药。菟丝子味甘性温,入肝肾经,能平补肾阴肾阳,填精益髓。桑寄生、续断能补肝肾,助菟丝子补肾益精,暖胞宫。在《日华子本草》中有对续断功效的描述:“助气,调血脉,补五劳七伤……治子宫冷”,用其为臣药。阿胶,功能滋阴补血。该方药物虽少而精,能补肾而治其根本所在。

补肾中药在现代临床和实验研究中证实在辅助生殖方面发挥了积极的作用。李丽萍等^[11]研究显示,补肾中药具有提高卵细胞质量及卵巢反应性、促排卵药物用量、改善宫内膜容受性、提高妊娠率、降低OHSS发生率等作用。张晓红等^[12]研究发现补肾中药对卵巢功能及子宫内膜具有类激素样作用,可调整下丘脑-垂体-卵巢轴功能,促进卵泡生长和排卵。

2.1.2 活血化瘀 对于内异症术后的POR,“瘀血”既是病因,又是病理产物。且不孕症迁延难愈,久病入络,导致瘀血阻滞,冲任不通,胞脉壅塞,卵巢气血失于濡养,则卵泡发育不良。临床用药时,应根据月经周期循经血变化而运用不同活血之品。

行经早期,胞宫胞脉瘀血未尽下,患者常有下腹闷痛、经血色暗、血块多、经血时下时止等瘀阻于内之症,应予活血化瘀、行气止痛之品,助经血顺下之势,缓急止痛。行经晚期,瘀血大势已去,残留瘀血阻于胞宫胞脉,经血难归,故淋漓不尽,此时经血多色淡红、质稀,小腹空痛,应用墨旱莲、海螵蛸、仙鹤草、白芍收敛止血,防气血耗散尽脱。经后期,阴血亏空,蓄养阴精,常用熟地、桑葚、白芍等养血活血,濡养亏空胞脉,助养阴血。经间期,阴精充沛,重阴转阳,活用活血通络之品,行气疏风,促肾阴转阳,引阳气鼓动以助卵排出。此时常用淫羊藿、巴戟天等温肾助阳,加入羌活、全蝎、苏木、皂角刺破血利气通络,促阳气动,精卵排。经前期因气血满盈,阴阳充盛,强劲活血之品易扰乱胞宫气血,促经血提前而下,干扰患者正常月经周期。故经期酌予木香、郁

金、枳壳等缓疏肝气之品,缓解患者经前乳胀、下腹胀闷等肝气不舒之象。现代研究中,叶青等^[13]研究证实活血化瘀药物可以改善子宫和卵巢微循环,增加血流量,提高排卵率。

2.2 循卵巢周期调治 妇女气血随月经周期变化而不断消长盈亏,是卵巢周期的临床反映,其内在反映周期性卵泡发育、排卵及黄体形成的过程,是卵巢功能的集中体现。顺应卵巢动态变化调治,结合卵子的生长发育、排出过程及内膜的生长脱落过程,顺势而为,则功效倍增。

2.2.1 卵泡期 在这一时期,卵巢内的原始卵泡在激素调控下发育成熟,内膜在雌激素作用下逐渐增殖。卵泡期机体阴血亏空,恰逢卵泡由小而大,渐至成熟以排除,子宫内膜逐渐生长,而阴精则为两者不断生发长养的物质基础。肾阴不足,则卵泡、胞膜失于滋养,临床基础体温监测可见卵泡期延长,阴超监测卵泡生长缓慢,或卵泡形态不规整,内膜菲薄。女性生殖之精主要为卵巢蓄积元精,以及脾胃运化水谷精微不断充养。因此,治疗上,应以补肾滋阴为主,佐以健脾胃益气血,故用菟丝子、何首乌、黄精、石斛、桑葚子等补肾养阴之品,促阴精生化,同时酌加山药、茯苓、白术、莲子等益气健脾,促气血精微生成以不断充养生殖之精。卵巢储备阴精充盛,且得脾胃水谷精微不断充养,则卵泡逐渐发育成熟,顺利进入排卵期。胞膜也不断长养,为胎儿孕育做准备。

2.2.2 排卵期 风药是指有“味辛性轻,辛散透达”特性,主入肺经、膀胱经和肝经的一类药物。风药具有升、散、行、窜、动等多种特性,不仅善于宣畅气机,助气行血,疏通血络,消除瘀滞^[14],且风药入膀胱经,借助风性灵动,可引动此经之阳气,进而鼓动肾中真阴真火,鼓动肾之阳气,促进排卵。月经期,经血以下为顺,适当加入风药,加强活血止痛之功,常用羌活活血止痛,荆芥活血止血。经间期重阴转阳,阴长阳动,风药升散通达、灵动不羁,在阴阳转化之际,助肾气化以转阳,枢机转,阳气动,精卵排。同时,加入风药配合补肾养血药使全方补而不滞,加入苏木、全蝎可助阳气鼓动,促进排卵。另外,不孕症患者易情郁不舒,酌情加入柴胡等风药以疏肝解郁,但宜用味少、剂量小,防止风药辛燥耗散气阴。

2.2.3 黄体期 此期因卵巢黄体产生的孕酮作用在下丘脑温度中枢,可使基础体温升高0.3~0.5℃,一直维持到下次月经来潮,称为双相体温,如未发生排卵,则基础体温不升高,称为单相体温。

中医方面,从气血理论来说,精卵排除后,阴血充盛,阴阳转化,阳气不断生长,故黄体期即“阴充阳长期”。从阴阳学说而言,上为阳,下为阴;火为阳,水为阴;阳化气,阴成形。从基础体温图像直观地看,可归纳为:卵泡期体温偏低,应属阴,属水,属形;排卵之日则是由阴转阳的交接点;而黄体期体温偏高,当属阳,属气,属火。若临床基础体温监测见排卵后体温上升不明显,或上升时间短,均为肾阳不足之象。此期治疗应以补肾助阳气、调和气血为主。临床上常以右归丸为底,但不主张治疗时一味地滋阴或单纯地壮阳,因为孤阴不生,独阳不长。补阳方内常加沙参、白芍、麦冬等一两味养阴药,调和补阳药乃温燥之品,防阳气有余而化火之弊。

肾阴充盈则化源充足,可为卵泡发育成熟提供物质基础,肾阳充沛则气化有力,为正常卵泡排出提供原始动力。如此阳化气阴成形,肾气充盛,血海满,月事调则孕育有期。

2.3 随证加减 肾为先天,脾为后天,脾肾相资,相互促进。脾化水谷而纳精微,依赖肾阳之温煦;肾藏之精化生“天癸”,依靠脾运化的水谷之精充养。卵子的发育需要精血的润养,精血源于先天之肾精,赖于后天脾胃气血的充养。《沈氏女科辑要》云“此求子全赖气血充足,虚衰即无子”。精血同源,肾中精气的气化促成血的化生,肾中精气的充盛,源于血液的滋养。脾气旺盛,化生气血充足,则濡养肾精充盛,温养卵泡的发育。先天后天相互资生,脾旺气血充盛亦可补充先天的不足,促进本来即将闭锁的小卵泡继续发育生长。

不孕症患者,病程日久,盼子心切,常致肝郁气滞。《景岳全书·妇人规·子嗣》云:“孕育由于气血,气血由于情怀,情怀不畅则冲任不充,冲任不充则胎孕不受。”肝肾同居下焦,精血互生,乙癸同源,反复超促排卵,导致精血亏虚,肝阴不足则肝失条达,郁怒内生,冲任气血失调,精卵孕育及排出障碍。故酌加疏肝理气药,如柴胡、制香附、广郁金等行气疏肝,同时给予适当的心理疏导,缓解患者焦虑情绪,则治疗效果更佳。

2.4 实时监测时机 中医药治疗卵巢低反应主要是辅助生殖技术的成功,所以治疗过程中应及时主动配合体外受精阶段性治疗,并及时调治。如监测基础体温,体温表中的低温相为卵泡生长期,高温相为黄体期,高温期上升缓慢、持续时间过短均提示黄体功能不足。从中医方面来说,运用经阴道B超监测卵泡生长发育情况,可见优势卵泡,应及时

把握取卵时间,监测到优势卵泡后,应把握时机取卵。取卵成功后,B超监测内膜情况,出现A型内膜且内膜厚度、质地适宜,则及时把握移植时机。若黄体功能不足,属肾阳不足者,加强补肾助阳,达到阴阳充盛平衡。

3 验案举隅

陈某某,女,34岁。2015年7月1日初诊。

主诉:未避孕未孕4年。现病史:2008年因双侧卵巢囊肿行双侧卵巢囊肿剔除术,术后病理:卵巢子宫内膜异位症(双侧)。2010年4月孕3+月时因卵巢囊肿破裂行右侧卵巢囊肿剔除术,术后病理:卵巢子宫内膜异位症(右侧)。2011年6月因稽留流产行清宫术。2012年10月12日患者再次因右侧卵巢囊肿急腹痛行右侧卵巢囊肿剔除术,术后病理:右卵巢子宫内膜异位症。2014年开始因不孕就诊于生殖中心,拟行人工受孕。曾3次取卵,第1次未取到卵,第2次取卵2个,未能配成胚胎。末次取卵时间为2015年5月15日,未取到卵。患者脸色黯滞,双颊瘀斑斑点,大便正常,睡眠欠佳,易醒。舌质淡暗、苔薄白,脉沉细。

月经史:2012年术后开始出现月经先后不定期,量少,最多1天用卫生巾2~3片,色暗红夹血块,经行下腹隐痛,腰酸,经前乳房胀痛,末次月经:6月27日。带下正常。其他:已婚育,G4P1(顺产)A3(稽留流产1次,自然流产2次),否认其他疾病。妇科检查:外阴、阴道正常,宫颈光滑,子宫后位,稍大,后壁可扪及结节,触痛,双侧附件区未扪及异常。辅助检查:2015年5月4日查B超示左侧卵巢21mm×12mm,内见2个窦卵泡,右侧卵巢15mm×12mm,内见2个窦卵泡,双侧卵巢储备功能下降,左侧附件小囊。2015年5月14日查LH 10.80IU/L,PRG 1.8nmol/L,E₂ 3141.03pmol/L。2015年5月16日查PRG 5.40nmol/L,E₂ 1035.61pmol/L。中医诊断:不孕症(肾虚血瘀型);西医诊断:继发性不孕,卵巢低反应,子宫内膜异位症。处方:

菟丝子20g,桑寄生15g,女贞子20g,黄精20g,山药15g,熟地20g,杜仲15g,盐山萸肉10g,枸杞子10g,白芍15g,补骨脂15g,炙甘草10g。

2015年7月16日二诊:带下夹血丝,药后大便烂,2~3次/d,腰酸痛,舌暗红、苔薄白,脉细,予上方基础上去滋腻的熟地、黄精,加淫羊藿、党参、白术、金樱子、仙鹤草、丹参,加强补肾活血、益气健脾之功。

2015年7月22日三诊:患者已无阴道出血,寐

差。大便1~2次/d,不烂,舌淡红、苔薄白,脉细予上方去收敛止血之金樱子、仙鹤草,酌加沙苑子、桑葚子补肾滋阴养血。

2015年7月29日四诊:睡眠佳,乳房稍胀,下腹隐痛,大便正常,舌淡红、苔薄白,脉细。酌加枳壳、益母草、鸡血藤、酒川牛膝行气活血。

按此法调治数月后,于2015年10月12日就诊:月经未潮,乳房胀痛明显,胃纳欠佳,舌淡红、苔薄白,脉滑细。自尿妊娠试验(+),查血HCG:117890IU/L,孕酮:47.43nmol/L。

按:首诊方中,女贞子、枸杞子、菟丝子滋补肾阴肾气,杜仲、补骨脂补肾助阳,益精养肝,共为益肾治本;熟地、白芍、山萸肉滋阴养血柔肝,肝之得养得柔有序则冲脉得理;黄精、山药补气健脾,气能生血,气充血足,气行血行。全方共奏益肾养肝、调理冲脉之功,以期肾精旺、肾气足、肝血充,太冲脉盛,故能有子。随诊根据患者症状及所处月经周期,辨证加减,证症兼治。

4 结语

结合患者3次内异症手术病史,取卵数目过少、卵泡质量差等表现,中医认为其病因主要为肾虚血瘀,治疗以补肾益精、活血化瘀为主。同时兼治肝脾,益气健脾胃,化生气血,且疏肝理气调血。整个治疗应顺应卵巢动态变化调治,卵泡期重在补肾滋阴、益气养血,以促卵泡发育成熟、胞膜长养。而黄体期重在补肾助阳、调和气血,助阳气不断生发以阴平阳秘、气血调和。治疗过程中,运用基础体温、阴超实时监测卵泡生长及排卵情况,及时调治,排卵期嘱患者尝试积极受孕,常获良效。

参考文献

- [1] 王彤,何欣,马延敏.体外受精-胚胎移植中卵巢低反应的治疗研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(6):3.
- [2] POLYZOS N P,DEVROEY P.A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: Is there any light at the end of the tunnel?[J].Fertil Steril,2011,96(5):1058.
- [3] ROSSI A C,PREFUMO F.The effects of surgery for

endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis[J].Arch Gynecol Obstet,2016,294(3):647.

- [4] HARB H M,GALLOS I D,CHU J,et al.The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: A systematic review and meta-analysis[J].BJOG,2013,120(11):1308.
- [5] 徐捷荧,罗英,曲仕浩,等.子宫内膜异位症不孕患者腹腔镜术后IVF-ET妊娠结局影响因素分析[J].生殖医学杂志,2018,27(6):540.
- [6] 黄晓花,韩毓,韦佩佳,等.不同腹腔镜剥离术式对子宫内膜异位症患者性激素、窦卵泡数及卵巢体积的影响[J].中国内镜杂志,2017,23(5):74.
- [7] CASTELO BRANCO A,ACHOUR-FRYDMAN N,KADOCH J,et al.In vitro fertilization and embryo transfer in seminatural cycles for patients with ovarian aging[J].Fertil Steril,2005,84(4):875.
- [8] 唐宗海,著.血证论[M].魏武英,李仨,整理.北京:人民卫生出版社,2005:12.
- [9] 王永炎,沈绍功.今日中医内科·上卷[M].北京:人民卫生出版社,2000:25.
- [10] 罗元恺.肾气·天癸·冲任的探讨及其与妇科的关系[J].上海中医药杂志,1983,17(1):11.
- [11] 李丽萍,孙振高.补肾中药在体外授精:胚胎移植中的应用[J].山东医药,2008,48(17):116.
- [12] 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.
- [13] 叶青,孙立兰,何双,等.活血化瘀补肾中药治疗联合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症不孕患者临床研究[J].中国性科学,2016,25(6):139.
- [14] 郭祖文,林玩福,杨学.试论风药活血[J].上海中医药杂志,2012,46(1):80.

第一作者:骆美成(1992—),女,硕士研究生,研究方向为妇科疾病的中医药治疗。

通讯作者:梁雪芳,医学硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师.liangxuefang2006@126.com

收稿日期:2018-12-13

编辑:傅如海

奋力开创新时代中医药振兴发展的新局面