

谈勇治疗早发性卵巢功能不全不孕症经验探析

黄海霞

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 南京中医药大学谈勇教授有着丰富的中医药临床经验并善于结合现代医学,在治疗早发性卵巢功能不全(POI)不孕症方面有独特的见解。她以滋阴补阳方序贯治疗为基础,辨证论治,重视脾肾,心(脑)-肾-子宫轴,结合现代医学等综合治疗,能显著改善卵巢功能,提高POI不孕症妊娠率。附验案1则以佐证。

关键词 谈勇;早发性卵巢功能不全;不孕症;中医药疗法

中图分类号 R271.14 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)10-0017-03

基金项目 江苏省卫生计生委资助项目(YXZXB2016006)

早发性卵巢功能不全(Premature Ovarian Insufficiency, POI)是指女性在40岁之前出现卵巢功能减退,以月经异常(月经稀发、频发甚至闭经)、生育力降低甚至不孕为主要临床表现,并伴有促性腺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平升高($FSH>25\text{mIU/mL}$)、抗苗勒管激素(anti mullerian hormone, AMH)水平下降($AMH<1.1\text{ng/mL}$)、雌激素水平降低以及窦卵泡数(antral follicle count, AFC)减少($AFC<5$ 枚)^[1]。研究发现,早发性卵巢功能不全的临床自然妊娠率仅为5%~10%^[2]。现代医学主要通过激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT)^[1]、辅助生殖技术(促排卵、赠卵)等方式助孕^[3],但仍存在临床妊娠率低、费用高等不足。

《素问·阴阳应象大论》云:“年四十而阴气自半也,起居衰矣”,指出常人四十岁后肾中阴气衰半,机体功能减退。POI患者在40岁之前出现卵巢功能下降,进一步导致生殖机能衰退。中医学虽无早发性卵巢功能不全病名记载,总归于“经闭”“不孕症”“血枯”等范畴。南京中医药大学谈勇教授从事妇科临床、教学30余载,在治疗女性生殖内分泌疾病方面颇有建树,现将其治疗POI不孕症的经验介绍如下。

1 滋阴补阳,重在经后

《素问·上古天真论》云:“女子七岁,肾气盛,齿更发长……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”,强调肾在女性生殖系统占主导地位。谈教授认为POI不孕症主要病机为肾中阴阳失调,转化失利。谈教授师承国医大师夏桂成

教授,在夏老月经周期七期理论基础上,结合现代医学女性生殖内分泌特点,创造性提出滋阴补阳方序贯,以调整肾中阴阳为要点,达燮理阴阳之效。根据月经周期不同阶段肾中阴阳及气血的动态变化,将月经周期简化为经后期、经前期二期。

经后期血海空虚,冲任气血不足,阴血相对亏虚,阴长阳消,阴长为主,治以滋阴汤,滋补肾中之阴以生癸水,使阴长至重以助卵泡发育。滋阴汤由生地、山萸肉、炙龟甲、当归、白芍等组成,方中生地黄、山萸肉、炙龟甲滋补肾阴为君药,当归、白芍滋养阴血为臣药,诸药配伍共奏补肾填精、滋养阴血之功效,促进卵泡生长发育。经前期卵子排出,阳长阴消,肾中阳气相对不足,治以补阳汤,使阳长至重以健黄体,助孕卵着床。补阳汤组方为巴戟天、补骨脂、淫羊藿、续断、杜仲、党参、淮山药等,方中巴戟天、补骨脂、淫羊藿温补肾阳共为君药,杜仲、川续断补肝肾、安胎,党参补气养血为臣药,佐以山药阴中求阳,并防诸温药伤阴。诸药旨在补肾助阳,以助孕卵着床。

POI患者雌激素降低,窦卵泡明显减少,治疗重在经后期,改善卵子质量。经后初期阴长开始,雌激素水平相对较低,治以补肾养阴,故在滋阴汤基础上加入炙龟甲、紫河车、炙鳖甲等滋阴之品。经后中期阴长阳消运动开始,阴主静、阳主动,当滋阴养血佐以助阳,促进阴长阳消运动,以求阳中求阴,适当加入菟丝子、川续断,若阳虚明显可加入杜仲、巴戟天等。经后末期是向经间期过渡的时期,阴长渐至重,气血运动旺盛,呈氤氲之状,加入川芎、丹参等活血

之品以助精卵顺利排出。

此外,在滋阴补阳方序贯基础上,结合现代生殖内分泌学,予HRT治疗(如芬吗通,1粒/d,序贯治疗)。动物实验证实,滋阴补阳方序贯联合HRT,能够通过上调卵巢Smad2、Smad3 mRNA的表达,下调Smad7 mRNA的表达,进而改善卵巢功能^[4]。若HRT后卵巢功能改善不明显,排除相关肿瘤风险,予生长激素(GH),月经期根据基础性激素水平,2~3U每日皮下注射。研究发现,生长激素有助于改善卵巢功能,提高妊娠率^[5]。对于迫切想要妊娠患者,待卵巢功能改善后选择适宜的卵巢刺激方案,常用微刺激、自然周期等方案。

2 脾肾同治,先后互资

《傅青主女科》云:“经水出诸肾”,“经本于肾”。肾藏先天之精,主生殖,是生命之本原,为先天之本。天癸、精血为卵子发育的物质基础,而天癸的产生,依赖于肾精充足。癸水不充,肾之精气不能化生精血,冲脉、胞宫失于滋养,则卵子发育停滞。《妇人规·经不调》曰:“调经之要,贵在补脾胃以资血之源,养肾气以安血之室。”脾主运化水谷精微、化生气血,为后天之本,若脾胃气虚,运化失职,则气血生化不足,肾中精气匮乏,天癸衰竭,卵子发育缺乏物质基础。先天之精源于父母,依赖后天水谷精微不断充养;脾之运化依赖于肾气之气化、肾阳之温煦,先天与后天互资互用。谈教授在治疗POI时始终顾护脾胃功能,倡导以后天之气血滋养先天之精,常采用膏方治疗以培养其本。如其补肾健脾膏方在临床运用中卓有成效,可明显改善患者卵巢储备功能及内分泌激素水平,并且提高女性生殖能力^[6]。在临证时亦随证配伍,若脾气虚配伍党参、炒白术、茯苓等补益脾气之品;脾虚夹湿配伍炒薏仁、白扁豆等健脾化湿之品;脾虚夹滞酌情配伍陈皮、木香、焦六曲等健脾行气导滞之品。

3 重视心脑,节律调节

谈教授师承夏老,认为心(脑)-肾-子宫轴主导女性生殖内分泌与现代医学下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO)类似。下丘脑分泌促性腺激素释放激素(GnRH)通过调节垂体促性腺激素(Gn)的分泌调控卵巢功能;卵巢分泌的雌激素(E₂)、孕激素(P)对下丘脑、垂体又有反馈调节作用,共同维持月经正常来潮。心为君主之官,主神明,心藏神,心脑在生殖轴中作用与下丘脑、腺垂体类似。心脑为主导,通过心肾相交、水火既济,调控胞宫藏泻。病理状态下,心肾失交,心火干扰导致肾中阴阳失衡,心不静则肾不实,久而必致肾衰;肾中阴阳失衡必累及于

心,影响心功能,如此形成恶性循环,终致天癸耗竭,导致POI发生。

病情轻时,HPO轴功能尚在,雌激素水平正常或稍低于正常,Gn轻度升高,带下量少,当以滋肾为主、养阴为要,药用西洋参、麦冬、太子参、钩藤、莲子心,心肾合治,清滋同用。病情重时,HPO轴失去正常节律,雌激素水平低下,Gn异常升高,阴阳转化失常,心肾不交,甚至出现阴虚火旺等围绝经期症状,当以治心为主、清心为要,药用珍珠粉、水牛角、生地黄、龟甲、莲子心、紫贝齿等,重在清心火、养心肾之阴。诸药辅助心阴心水使心火下降,下滋肾阴,还可上升滋养心阴,心(脑)-肾-子宫轴功能逐渐恢复正常,天癸再至,阴阳正常消长转化,经水复潮。

4 辨证论治,整体治疗

中医学认为,久病、怪病多痰,久病入络。临床上部分POI多见于手术引起卵巢组织缺损或局部炎症、影响卵巢血液供应而导致,故多见血瘀、气郁、痰浊等复杂和顽固的病理演变。谈教授根据中医学整体观念,既治疗POI本病,又兼顾患者整体状态,采取多种医疗方式,全方位、多靶点治疗。

夹有血瘀者,加当归、赤芍、丹参等补血活血,改善卵巢血液循环。临床研究证实,补肾活血中药通过调节生殖激素、抑制颗粒细胞凋亡等改善卵巢功能^[7]。夹痰浊,常用茯苓、猪苓、泽泻、生薏仁等淡渗利湿之品;若兼有热证,常用车前子、猪苓、淡竹叶等清热利湿之品。见肝气郁滞之症者,根据患者不同的临床表现,酌加柴胡、郁金、绿萼梅、月季花等疏肝理气之品。

加强心理疏导,告知患者尤其是年轻患者仍有偶然自发排卵的情况,故尚有妊娠希望。指导患者形成良好的生活习惯,健康饮食、规律运动、戒烟,避免生殖毒性物质的接触。并辅以针灸疗法,以任督二脉腧穴为主穴,结合补肾、健脾、疏肝、化痰等临证配穴。实验证明,电针中髎、天枢,可改善卵巢功能^[8-9]。此外,POI除了卵泡生长发育障碍,尚存在子宫内膜容受性差,予阿司匹林口服或肝素皮下注射,降低子宫动脉阻力,改善内膜容受性及增加卵巢局部血供。

5 验案举隅

侯某,女,26岁。2016年9月30日初诊。

患者因“月经量少十余年,结婚1年余未避孕未孕”就诊。现病史:患者10年前,无明显诱因出现月经量减少,约为平素1/2量,色暗。2015年5月结婚,婚后夫妇同居,性生活正常,未避孕未孕。0-0-0-0。13岁初潮,3/22~23d,量少,色暗,时夹血块,伴腰酸,经前乳房胀痛,平素带下不显,无透明样带下。既往:体健,否

认手术史、理化毒物等接触史。末次月经：2016年9月10日，量色质同平素。妇科检查：未见明显异常。辅助检查：基础性激素，AMH0.8ng/mL、E₂ 20ng/mL、促黄体生成素（LH）21.9mIU/mL、FSH 26.5mIU/mL。B超示：内膜9.2mmA，左卵储备2枚；右卵储备2~3枚，两侧卵泡均<7mm。刻下：带下量少，舌边紫暗，苔白腻，脉细弦。中医诊断：不孕症（肾虚血瘀）、月经量少；西医诊断：原发性不孕症、早发性卵巢功能不全。按经前期论治，予补阳汤加减。处方：

续断15g，菟丝子12g，炒白芍12g，炒白术10g，杜仲12g，茯苓12g，槲寄生10g，淫羊藿10g，党参15g，生山药15g，熟地黄8g，鹿角霜15g，红花6g，巴戟天12g，补骨脂10g，炙甘草5g。嘱患者放松心情。

2016年10月9日二诊：月经周期第5天。三维卵巢储备B超：内膜3.2mm经期；双侧卵巢储备功能欠佳（双侧卵巢储备2~3枚）。经后期论治，予滋阴汤口服。处方：

白芍12g，生地黄10g，女贞子15g，菟丝子12g，山药15g，茯苓10g，墨旱莲12g，丹参10g，当归10g，炙龟甲15g，炒稻芽10g，煨木香10g，淫羊藿10g，地骨皮10g，甘草5g。每日1剂，早晚分服。生长激素（赛增）每日2U皮下注射。

2016年10月15日三诊：经周第11天，舌边紫暗、苔白，脉细弦。自然周期监测排卵，提示小卵泡排卵（卵泡直径14.5mm排出）；查性激素：E₂ 76ng/mL、LH 5.6mIU/L、FSH 6.94mIU/L。予补阳汤加减口服；赛增每日2U皮下注射。

2016年11月3日四诊：经周第3天，舌边紫暗、苔白，脉细弦。阴道B超：内膜5.3mm经期；双侧卵巢储备2~3枚，左卵巢内见卵泡：13mm×12mm、11mm×10mm。予滋阴汤加减；赛增每日3U皮下注射。

根据以上中药滋阴补阳序贯及赛增治疗，辨证加减，治疗3个月经周期后，予复查基础性激素及窦卵泡数较前改善，FSH降至15.8mIU/mL，左卵储备3~4枚；右卵储备4~5枚，遂予丽申宝诱导排卵指导同房后患者成功妊娠，继予中药保胎治疗，现已分娩1女婴。

按：患者因“不孕症、月经量少”就诊，结合患者基础性激素、AMH及AFC考虑诊断为早发性卵巢功能不全合并不孕症。患者经色暗，时夹血块，腰酸明显，舌边紫暗、苔白腻，脉细弦，辨证为肾虚血瘀，故在滋阴补阳方基础上，加入丹参、当归活血之品，并结合现代医学，予生长激素改善卵巢功能，待卵巢功能改善后，把握时机，积极助孕，予丽申宝诱导排卵，

成功妊娠且顺利分娩。

4 结语

POI患者不孕症关键在于卵泡发育与成熟障碍，此外还与子宫内膜容受性等因素密切相关。谈教授在治疗此病方面有丰富的临床与科研经验，认为POI不孕症主要病机在于肾中阴阳失调，临床上采用滋阴补阳方序贯法，经后期重在滋阴，经前期重在助阳。培补脾肾，以后天滋养先天，同时重视生殖节律，调整心（脑）-肾-子宫轴，结合现代医学，再辅以情志疏导、针刺穴位等综合治疗，有效地改善女性的卵巢功能，促进卵泡生长、发育，从而达到助孕目的。

参考文献

- [1] 陈子江,田秦杰,乔杰,等.早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2017,52(9):577.
- [2] VAN KASTEREN Y M, SCHOEMAKER J. Premature ovarian failure: A systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy[J]. Hum Reprod Update, 1999, 5(5): 483.
- [3] 张学红,王丽艳.早发性卵巢功能不全促生育治疗[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(3):258.
- [4] 孙玉英,陈淑萍,谈勇,等.滋阴补阳序贯法联合西药对DOR大鼠卵巢Smad2、Smad3、Smad7 mRNA表达的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2018,47(3):300.
- [5] 张娟娟,王超云,张志军,等.生长激素用于≥35岁卵巢储备功能减退患者的妊娠结局观察[J].中国医师杂志,2018,20(8):1170.
- [6] 李慧芳,陈文俊,谈勇.中西医结合治疗卵巢储备功能不足脾肾两虚证25例[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(7):601.
- [7] 周笑梅,陈颖昇.补肾活血中药治疗卵巢储备功能低下的机理概述[J].中国中医药科技,2014,21(3):345.
- [8] 王伟明,王扬,吴佳霓,等.电针“中髌”“天枢”改善早发性卵巢功能不全模型大鼠卵巢功能的实验研究[J].中国针灸,2018,38(5):519.
- [9] 王伟明,王扬,吴佳霓,等.电针预处理对早发性卵巢功能不全模型大鼠卵巢保护作用的实验研究[J].中国针灸,2018,38(4):405.

第一作者：黄海霞（1991—），女，硕士研究生，中医妇科学专业。

通讯作者：谈勇，医学博士，主任中医师，博士研究生导师。13951942495@163.com

修回日期：2019-04-14

编辑：傅如海