

运用时方辨治排卵障碍性不孕症^{*}

黄佳梅¹ 万凌屹² 丁彩飞²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中西医结合医院, 浙江 杭州 310003)

摘要:通过阐述五子衍宗丸、苍附导痰汤、毓麟珠、养精种玉汤促排卵的证治机理及现代研究, 分析其治疗排卵障碍性不孕的适应症, 探讨排卵障碍性不孕症时方促进卵泡发育的可能机制, 并有助于阐明中医药“促排卵”的科学内涵。

关键词: 排卵障碍性不孕症; 五子衍宗丸; 苍附导痰汤; 毓麟珠; 养精种玉汤

中图分类号: R271.1 文献标识码: B 文章编号: 2096-1340(2019)06-0036-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jscetcm.2019.06.009

Differentiation and Treatment of Anovulatory Infertility by Using Nonclassical Prescriptions

Huang Jiamei¹, Wan Lingyi², Ding Caifei²

(1. The Second Clinical College of Zhejiang University of Chinese Medicine, Zhejiang China, 310053;

2. Zhejiang Integrated Hospital of Chinese and Western Medicine, Zhejiang China, 310003)

Abstract: Through elaborating the mechanism and modern research of Wuzi Yanzong Pill, Cangfu Daotan Decoction, Yulin Zhu and Yangjing Zaoyu Decoction in promoting ovulation, this paper analyzed their indications for treating ovulation-disordered infertility, and discussed the possible mechanism of promoting follicular development in ovulation-disordered infertility, and helped to clarify the scientific connotation of ovulation-stimulation in traditional Chinese medicine.

Keywords: ovulation-disordered infertility; Wuzi Yanzong Pill; Cangfu Daotan Decoction; Yulin Zhu; Yangjing Zaoyu Decoction

排卵障碍性不孕症属生殖内分泌疾病, 其病因复杂, 与下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱密切相关, 包括卵泡不发育、发育不良或卵泡未破裂黄素化三种临床表现。中医药调经助孕具有独特优势, 而补肾复方可能从多靶点、多机制促进颗粒细胞的增殖分化从而促进卵泡发育^[1]。笔者临床观察发现时方在治疗排卵障碍性不孕疗效确切, 且不良反应少, 现总结如下。

1 五子衍宗丸

《素问·六节藏象论》中有“肾主蛰, 封藏之本, 精之处也”, 《景岳全书·妇人规》首先提出“经水出诸肾”, 肾精盈亏对女性生殖起着极其重要的

作用。卵泡发育处于月经周期的前半期, 是阴长阳消到重阴转阳的一个过程, 其内在的气血均在阴阳消长转化的运动中进行。若女子先天禀赋不足, 肾-天癸-冲任-胞宫失调, 天癸迟至, 冲任气血不足, 则阴精不足无以化生阳气, 在由阴转阳的氤氲之时卵泡缺乏阳气鼓动, 一则卵泡化生乏源, 二则卵泡排出乏力, 终致排卵障碍。《景岳全书·新方八阵略引》曰: “善补阴者, 必于阳中求阴, 则阴得阳升而泉源不竭。” 肾阴阳关乎机体性激素内环境的平衡, 影响女性雌激素水平的表达及卵泡的发育, 故补益肾精, 微调阴阳是治疗大法。

* 基金项目: 浙江省中管局科研基金项目(2018ZA096)

五子衍宗丸出自《摄生众妙方》子嗣门篇,其经典方证“男子不论下焦寒热,服后自能平秘”,有填精补髓,疏利肾气功效,被誉为“古今种子第一方”。方中枸杞子、菟丝子味甘、性平,补肾填精益髓,为卵泡生长提供充足的生殖之精;覆盆子味酸、性平,补肾助阳促进肾阴阳转化,为卵泡适时排出提供契机;五味子味酸、性温,滋肾补虚,亦补肺生津(金水相生)。全方性平,肾阴阳并补,共奏补肾益精,培补肾气之功,促进卵泡生长发育,故用于治疗肾精亏虚型排卵障碍性不孕。现代药理研究,五子衍宗丸中磷脂成分可增强机体非特异性免疫功能,具有耐缺氧、抗疲劳力能^[2]。研究表明,五子衍宗丸在治疗黄体功能不全、卵泡发育不全性等排卵障碍性时,能调节 HPOA 轴,促进卵泡发育,改善子宫内膜容受性,有效提高排卵率、妊娠率,降低早期流产率^[3-5]。

2 苍附导痰汤

张景岳《景岳全书·痰饮论证》中曰:“痰即人之津液…化得其正,则形体强,营卫充;化失其正,则脏腑病,津液败。”《诸病源候论·湿病诸候》云:“湿病,由脾胃虚弱,为水湿所乘。”脾胃为后天之本,脾之运化功能的正常发挥也有赖于肝气条达、肾阴阳平衡。若妇人先天禀赋不足,脾之阴阳没有肾阴肾阳的滋养补充,脾运化不足致素体痰湿壅盛,或后天肝气郁结,气机阻滞,过食肥甘后不能及时代谢排出,久则聚生痰湿,湿性重浊而积聚下焦,痰瘀互结壅塞胞宫,气血无以下注冲任,卵泡得不到充足的气血供养而发育缓慢,终致诸多不成熟的卵子积聚而出现排卵障碍,以临床常见的多囊卵巢最为典型。《广嗣纪要》云:“肥盛妇人无子,宜服苍附导痰丸。”

苍附导痰汤源于《叶士女科》,经典方证为“形肥痰盛经闭之女子无子”,主治经水逐渐减少,以致经闭,形体日渐肥胖,症见纳谷少馨,乏力倦怠,舌苔白腻,脉滑。方中陈皮、半夏燥湿化痰之基础,疏通胞络,以助胞宫摄精成孕;苍术味辛、苦,性温,归脾、胃、肝经,增强健脾燥湿之功;滑石与茯苓淡渗利湿使痰湿从小便下;制南星燥湿化痰以散结;另配神曲健脾消食而即生之痰,川芎行气活血化痰滞之痰;香附、枳壳疏肝理气,以通为用,使肝气条达,气血下注冲任胞脉,使卵泡正常发育、成熟期排出。全方消食理气药相兼,使痰湿得化,气机畅达,则气血调和,与二甲双胍作用类似,

故用于治疗痰湿肥胖体质排卵障碍性不孕伴胰岛素抵抗。研究发现,苍附导痰汤可降低痰湿型多囊卵巢综合征血清中 LH 水平,升高 FSH 水平,增强子宫内膜和卵巢中有机阴离子转运肽(oatp4a1)表达,改善机体痰湿状态,与二甲双胍联用可改善患者排卵率和受孕率^[6]。

3 毓麟珠

《圣济总录·妇人血气门》曰:“矧妇人纯阴,以血为本,以气为用,在上为乳饮,在下为月事。”《妇人良方大全·调经门》云:“大率治病,先论其所主……然妇人以血为基本,气血宜行,其神自清。”女子一生以气血为根本,气血充盈即太冲脉盛,月事以时下,卵泡以时排,氤氲之时阴阳气血俱旺,阴阳得以顺利交泰,故有子。若先天禀赋不足,后天精血又未得到及时补充,则天癸逾期不至,冲任不通,卵泡发育迟缓,不易成熟,或即使卵泡成熟,由于胞脉之门闭亦难以摄精成孕。《景岳全书·妇人规》中曰:“妇人以血为主,血旺则经调而子嗣,身体之盛衰,无不肇端于此。”

毓麟珠出自《景岳全书·新方八阵》,书中云:“妇人气血俱虚,经脉不调,不受孕者,惟毓麟珠随宜加减用之最妙。”主治月经不调,或带浊,或腹痛腰酸,或饮食不甘,瘦弱不孕。全方以八珍汤为基础大补气血,四物汤为补血调经常用方,为“妇女之圣药”,川芎中川芎嗪可促使卵泡壁上的胶原和细胞外基质降解,利于卵泡排出;人参、茯苓健脾益气以生血;菟丝子、杜仲味甘,性温,滋补肝肾,均可促进卵泡发育;鹿角霜归肝、肾经,其温肾助阳之功合菟丝子、杜仲以微调阴阳,同五子衍宗丸中覆盆子之功。全方既补先天以益肾精,又补后天以生气血,使精血充足,冲任调摄,故适用于肾虚气血不足型排卵障碍性不孕。丁禹占^[7]认为毓麟珠对引起排卵障碍的三方面即下丘脑-垂体轴功能失调,反馈机制异常及卵巢局部因素均有调节作用,可结合西药或针刺治疗某些由 HPOA 轴紊乱引起的不良排卵或无排卵者。

4 养精种玉汤

《医学正传》曰:“经水全赖肾水施化,肾水既乏,则经水日以干涸。”傅青主亦指出:“妇人有怀抱素恶,不能生子者……谁知是肝气郁结乎。”“肝气不开,则精不能泄,肾精既泄,则肝气亦不能舒”,在五行学说中,肝肾为子母之脏,精血同源而互生,为生殖之精的物质基础,肝主疏泄,肾主封

藏,其一开一合共调胞脉精血,使藏泻有序,故有子。若女子肾阴不足,则“水不涵木”致肝阴不足,肝血不足以下注冲脉,同时相火妄动更易加重伤阴,终将导致生殖之精亏损而无子,故治当“滋水涵木。”

养精种玉汤是《傅青主女科》中“身瘦不孕”主方,妇人肾精空乏,无力以济,反致相火妄动,阴虚火旺灼伤真阴而不能受孕。方中芍药味苦酸,性微寒,归肝、脾经,有敛肝阴养肝血之功;熟地、当归、萸肉温补肾精,精血同源以促进卵泡发育,其合煎液中的马钱苷、芍药苷和阿魏酸成分能增强机体免疫力^[8],全方以补肝肾,养精血为主,正如傅青主云:“夫胎之成,成于肾脏之精,而胎之养,养于五脏六腑之血。”故用于治疗肾虚肝旺型排卵障碍性不孕症。研究发现^[9]养精种玉汤可能通过促进卵巢 FSHR、IGF-1、StAR mRNA 表达以及拮抗过多雄激素的负作用,改善卵巢的功能,促进卵泡发育;同时可上调产生胰岛素抵抗卵泡 IRS-1 与 GLUT4 蛋白的表达量,改善过多的雄激素导致的卵泡胰岛素抵抗^[10]。熊桀等^[11]注重对育龄妇女常用方药的遗传安全研究,指出妇人服用养精种玉汤无细胞染色体畸变、断裂或移位等不良反应。

5 典型案例

毛某,女,25 岁,教师,2018 年 2 月因“未避孕未孕 1 年”初诊,1 年前无明显诱因出现月经失调,周期反复延后 35-45 天,经期 7-10 天,经量逐渐减少,外院诊断多囊卵巢综合征,曾间断口服达英-35 调月经。孕产史无,身高 160cm,体重 70kg,Imp6 月 8 日。多次查患者基础性激素水平 LH/FSH >3,且 T 偏高,B 超示双侧卵巢多囊样改变。因患者当时求子心切,嘱控制饮食减重,予克罗米芬联合 HMG 促排卵 2 次,均因卵泡发育不良未破裂黄素化未果。2018 年 10 月 25 日患者月经逾期未至再次就诊,体重较前略减,平素感神疲乏力,头身困重,嗜睡,胃纳一般,诉情绪波动较大,偶有乳房胀痛,舌胖大苔白腻,脉弦滑。B 超:内膜厚 0.5cm,双侧卵巢多囊样改变。结合患者病症,诊断:月经后期病、不孕症,考虑脾虚肝郁、痰湿阻滞,治以疏肝理脾、燥湿化痰,予苍附导痰汤加减,药物组成:苍术 18g,制南星 6g,法半夏 12g,茯苓 12g,陈皮 9g,川芎 12g,神曲 30g,柴胡 6g,香附 9g,枳壳 12g,甘草 3g,共 14 剂,2 剂/日。告知患者严格控制饮食继续减重,先调经后种子。11 月 8 日

复诊:体重 60kg,月经仍未行,查 B 超:内膜厚 1.1cm,左卵巢见一枚发育样卵泡:1.6 * 1.8cm,遂予原方去柴胡、制南星,加葫芦巴、巴戟天各 12g,7 剂。11 月 15 日三诊:B 超检测卵泡排出,予前方去葫芦巴、巴戟天,继续服用半月,月经仍未潮,查尿 HCG(+),提示妊娠。

按语:《傅青主女科》曰:“妇人身体肥胖,痰涎甚多不能受孕,人以为气虚之故,谁知是湿盛之故”,痰湿壅盛于胞宫脉络,冲任气血阻滞,阻碍卵泡发育及排出,现代医学也指出肥胖患者 BMI 下降可改善排卵,治疗上当重视健脾化湿、化痰散结,故以原方苍附导痰汤加减,重用苍术、神曲加强燥湿健脾之功,一诊患者久不受孕肝气郁结,故合用柴胡疏肝散;二诊因制南星味苦,性温能燥,有毒,化痰散结力强,不利于卵泡的排除及胚胎种植,故见效即收,三诊卵泡发育正常并排出,效不更法。

6 小结

不孕症病因复杂,其中排卵障碍占 27%,位居其他因素首位,而导致无排卵的原因可分为三类:下丘脑-垂体功能失调,其促性腺激素 LH/FSH 分泌比例异常;下丘脑-垂体功能低下,其血清 LH、FSH 及雌激素水平均较低;卵巢功能衰竭,其血 FSH 水平升高、雌激素水平低下。多囊卵巢综合征、黄素化未破裂综合征、黄体功能不足、甲状腺功能异常、肥胖、糖尿病、营养不良等均可影响正常排卵功能。B 超作为临床诊断排卵障碍的首选辅助检查,往往需要动态检测卵泡发育及排卵。克罗米芬是诱导排卵一线用药,广泛应用于排卵障碍性不孕促排卵治疗中,作为一种雌激素受体拮抗剂,有研究报道 60%~85% 的患者服用克罗米芬后会排卵,但只有大约一半会受孕^[12]。

中医药治疗排卵障碍性不孕方法多样,如经方时方、中药人工周期疗法、补肾活血疗法、调经种子法、补肾调周法等,可有效改善临床治疗中出现的高排低孕、卵巢低反应、卵巢过度刺激等不良反应。而时方治疗主要以气血津液、藏象、阴阳五行学说为主要内容,注重对疾病病因病机的认识^[13]。本文中五子衍宗丸适用于肾精亏虚型排卵障碍性不孕;苍附导痰汤适用于痰湿肥胖型排卵障碍性不孕伴胰岛素抵抗,笔者认为其具有二甲双胍类似作用;毓麟珠适用于肾虚气血不足型排卵障碍性不孕;养精种玉汤适用于肾虚肝旺型排

卵障碍性不孕。临床上排卵障碍性不孕症患者往往证候并不单一,需要我们抓住病机关键,结合现代医学技术与研究,合理运用时方,以发挥其最大疗效。

参考文献

[1] 马红霞,赖毛华,黄婉怡,等. 中医药促卵泡发育成熟的研究思路[J]. 湖南中医药大学学报,2009,29(4): 8-10.

[2] 李育浩,吴清和,李茹柳,等. 五子衍宗丸药理研究 I. 对生殖系统的影响[J]. 中药药理与临床,1992,(3): 4-6.

[3] 张丽梅,廖伯年,周洪贵,等. 加味五子衍宗丸治疗肾虚精亏证黄体功能不全所致的女性不孕[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017,23(13): 197-202.

[4] 石玲,张月. 枸橼酸氯米芬联合五子衍宗丸加减治疗卵泡发育不全性不孕疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2017,34(8): 727-730.

[5] 孙青凤. 五子衍宗丸加减治疗排卵障碍性不孕临床研究[J]. 吉林中医药, 2012,32(12):1243-1244.

[6] 潘爱珍,陈克芳,侯祥平,等. 苍附导痰汤对肥胖型多囊卵巢综合征模型大鼠子宫内膜及卵巢中 oalp4a1 表达与性激素水平的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(25): 3473-3476.

(上接第 28 页)可选用温经散寒类贴膏,如四生通络贴膏外贴。疼痛剧烈者可用蟾马正痛酊(主要成分为蟾酥、马钱子等)外用,于痛点或穴位涂抹并按摩,每日 2-4 次。

4.4 其他疗法

4.4.1 按摩保健,包括:按摩肩部、臂部和腿部肌肉使之放松,转动颈部、腰部、髋部及脚踝使之适应运动所要求的幅度。

4.4.2 运动疗法,可作为一种安全手段用于维持和改善骨骼结构,但是目前人们仍未找到最有效的运动方式用以有效增加骨密度或保持骨密度,以预防和治疗骨质疏松症。运动疗法应个别情况具体对待,要注意训练的强度和持续时间,尽量使身体各部位做到均衡运动。

5 结语

本次诊疗方案临床数据主要来源于陕西地区骨质疏松症患者,阐述了老年性骨质疏松症的中医、中药治疗及预防,以供中医学或中西医结合医学专业医师临床参考使用。

[7] 丁禹占. 如何运用毓麟珠治疗排卵障碍[J]. 中华中医药杂志, 2003,18(3): 171-172.

[8] 马红霞,王岩,吴慧琳,等. 正交试验优化养精种玉汤提取工艺的研究[J]. 中草药, 2010,41(11): 1800-1803.

[9] 郑艳华,丁涛,马红霞,等. 养精种玉汤对高雄激素培养的卵巢颗粒细胞 PCNA、StAR、FSHRmRNA 与蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3): 312-316.

[10] 丁涛,李晶,马红霞. 养精种玉汤对胰岛素抵抗卵泡影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2013,8(1): 66-68.

[11] 熊桀. 育龄妇女特殊生理期常用方药遗传安全性评价体系构思与实践[D]. 长沙:湖南中医药大学,2011.

[12] Neveu N, Granger L, Stmichel P, et al. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertility and Sterility. 2007, 87(1): 113-120.

[13] 刘晓丽,温兴韬,黄煌. 经方与时方思维特点的比较[J]. 中医杂志, 2012,53(12): 995-996.

(收稿日期:2019-01-29 编辑:文颖娟)

参考文献

[1] 葛继荣,郑洪新,万小明,等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1023-1028.

[2] 张雯,宇文亚,谢雁鸣. 原发性骨质疏松症中医循证临床实践指南应用释义[J]. 中华中医药杂志,2014,29(11):3479-3481.

[3] 丁超,孙强. 老年性骨质疏松症相关问题研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(3):372-375.

[4] 张智海,刘忠厚,李娜,等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014,20(9):1007-1010.

[5] 刘利民.《骨质疏松性骨折诊疗指南》《原发性骨质疏松症诊疗指南》联合解读[J]. 北京医学,2017,39(2):180-182.

[6] 中国老年学学会骨质疏松委员会中医药与骨病学科组. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识[J]. 糖尿病天地(临床),2016,10(12):559-564.

(收稿日期:2019-07-11 编辑:方亚利)