

中医药补肾促卵泡发育的研究进展

连 方¹ 王玉东² 张 宁²

补肾促卵泡发育是在中医理论“肾藏精,主生殖”和“女子血海盈亏有期”指导下,根据经后期(卵泡发育期)血海空乏,和“阴长”为主的阶段性生理特点,相应采用补肾养精的治疗原则,促使卵泡的正常发育、成熟,以治疗卵泡发育障碍引起的女性不孕症、月经不调、闭经等疾病。本文将近 10 年来补肾促卵泡发育的研究介绍如下。

1 理论和实验研究

1.1 理论基础——肾主生殖 现代医学将卵泡发育分为三个阶段,即原始卵泡、初级卵泡和次级卵泡。原始卵泡的生长是受卵巢本身控制,与卵巢中存在的原始卵泡有关;初级卵泡开始形成各种受体,并逐渐由无血管的卵巢皮质移入富含血管的卵巢髓质;至次级卵泡时,其形成和分化则依赖于黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)。同时,几种甾体激素在卵泡的发育中起局部的作用,例如协同 FSH 诱发颗粒细胞产生黄体生成素受体(LH-R)等。颜建华等^[1]认为,对于卵泡生长发育的调控,主要因素是 FSH。LH 也参与卵泡生长发育的调控,如雌激素的产生依赖 LH 与 FSH 的协同作用;排卵前卵泡的最后成熟与排卵也主要取决于 LH,但整体而言,FSH 对卵泡生长发育的调控远比 LH 重要。

中医认为,女子妊娠与月经有密切的关系,《素问·上古天真论》:“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子。”临床上,女性不孕的主症常是月经不调。清·陈修园说:“妇人无子,皆由经水不调;种子之法,即在于调经之中”。肾主蛰,封藏之本,精之处也。肾精是月经产生的原动力,故有“经水出诸肾”之说,《医学正传》中说:“月水全借肾水施化,肾水既乏,则经血日以干涸”。卵泡发育成熟及排出是月经及女性生殖内分泌的生理特点,卵泡发育需要一定的物质基础,此基础与中医学之“精”同属。若卵泡发育不良、成熟延迟、卵泡闭锁等可引起月经后期、量少、闭经及不孕等。中医补肾促卵泡发育的方法即是根据月经产生机理及“肾藏精,主生殖”等理论,结合现代医学理论,用补肾的方法,促使卵泡发育,从而达到调经种子的目的。从 60 年代创立“中药

人工周期疗法”,调经排卵,治疗月经失调及不孕症以来,就将补肾促卵泡发育成熟作为经后期(卵泡发育期)的基本治疗方法。

1.2 实验研究 李炳如^[2]从受体水平研究补肾药对生殖内分泌的调节机理,通过“促卵泡汤”中壮阳补肾中药对大鼠下丘脑—垂体—卵巢性腺轴功能影响的研究,认为补肾药是通过受体功能调节神经内分泌,增强卵巢绒毛膜促性腺激素(HCG)/LH 受体功能,提高卵巢对 LH 的反应,同时又能增强垂体对下丘脑促黄体生成素释放激素(LHRH)的反应,而不是直接刺激垂体 LH 的分泌。钟雪梅^[3]以雌性幼年大鼠为研究对象,结果表明:补肾益精、养血益气药能显著增加大鼠子宫及卵巢重量,提高血清雌激素(E₂)、孕激素(P)含量,使阴道上皮出现大量的角化细胞,增加大鼠卵巢的卵泡数、黄体数及卵泡直径;同时实验证明,补肾养血活血药促卵泡发育和排卵的功能明显优于单一的养血活血药。其作用机理可能是通过补肾调节下丘脑—垂体—卵巢轴的功能,促进卵泡发育和排卵。陆华等^[4]临床观察发现卵泡发育障碍患者存在卵巢、子宫的血供不良,服用填补肾精的养精汤后,随着卵泡的发育成熟及生殖内分泌功能的提高,卵巢的血供亦相应改善,说明卵巢的血供与卵泡发育、生殖内分泌存在相互协调和互为影响的关系。补肾益精药具有促卵泡发育成熟的作用,并能明显改善卵巢和子宫的血供。王桂敏等^[5]认为:女性生殖器官的血供与卵泡发育、生殖内分泌激素水平有密切相关性,表现在卵巢的血管生成调控卵泡的生成发育和闭锁,体内对促性腺激素的选择性摄取与优势卵泡的血液供应增加一致,在优势卵泡血管密度增加的同时,闭锁卵泡的血管密度减少,取出闭锁的卵泡进行培养时可以再生,提示体内血管密度降低可能限制了卵泡对营养物质和激素的摄取,导致卵泡闭锁。魏美娟^[6]将补肾复方水溶液提取浸膏灌服无排卵 D₈₀ 日龄雌性小鼠 2 周,结果灌服中药后卵巢间质腺增多,间质腺胞浆内脂滴减少,雌孕激素受体增加,孕激素受体增加更明显,进一步证明补肾复方水溶液对大鼠卵巢垂体的激素合成代谢有明显作用,并对卵巢的受体形成也有一定作用。沈洪沁^[7]将促孕方(菟丝子、熟地、山药、桑寄生、甘草)给小鼠灌胃后明显增加卵巢重量及卵巢指数,提示该方具有通过性腺轴促进卵泡发育成熟和健全黄体作用。

1. 山东中医药大学附属医院(济南 250011); 2. 山东中医药大学 98 级硕士研究生

2 补肾促卵泡发育的临床应用进展

2.1 按月经周期用药 金赫炎⁽⁸⁾在人工周期疗法中,于月经来潮第 5 天起服促卵泡汤(熟地、当归、何首乌、菟丝子、肉苁蓉)7 剂,据临床 384 例月经不调致不孕病例统计,有效率达 80% 以上,妊娠率达 60% 以上。李扣娣⁽⁹⁾认为经后第 1~5 天内应奠定经血为基础,自拟益肾养血汤(当归、白芍、生地、山茱萸、山药、桑椹子、川断等)。经后第 6~10 天内,在补肾阴药中加入 1~2 味助阳之品,如菟丝子、巴戟天等,可促使卵泡发育成熟,促发排卵,能收到比单纯补阴好的效果。金季玲⁽¹⁰⁾认为经后期以滋肾养血为治疗大法。肾阴虚者,滋肾养血佐以助阳;肾阳虚者,平补阴阳。滋肾养血药如当归、生地、熟地、白芍、制首乌、制黄精、枸杞子、女贞子、麦冬等;温肾助阳药如仙灵脾、鹿角霜片、紫河车、紫石英、菟丝子、巴戟天、川断、补骨脂、肉苁蓉等。用补肾调周法治疗排卵障碍不孕 82 例,治愈:基础体温呈典型双相并怀孕 48 例,总有效率 86.59%。左凤英⁽¹¹⁾认为卵泡期以滋肾阴、养精血、调冲任为主,促卵泡发育常用方剂促卵泡汤:熟地、当归、何首乌、菟丝子、肉苁蓉、女贞子、旱莲草、仙灵脾、仙茅。姚光和⁽¹²⁾在卵泡期以温肾益精养阴调血为旨,常选用熟地、当归、炒白芍、菟丝子、炒杜仲、仙茅、仙灵脾、桑寄生、黄精、淮山药。庞保珍⁽¹³⁾治疗无排卵性不孕 149 例,用补肾方(紫石英、川椒、巴戟天、枸杞子、菟丝子、川断、肉苁蓉、熟地)治疗 72 例,恢复排卵功能达 55.56%,用补肾疏肝方(上方加柴胡、香附、枳壳、夜交藤)治疗 77 例,恢复排卵功能达 72.73%。沈晓雄⁽¹⁴⁾对 61 例各类无排卵月经患者用复坤汤,药用熟地、女贞子、菟丝子、肉苁蓉、当归、川芎、丹参、制香附、枸杞子、仙灵脾。每周 5 剂,排卵率 60.7%,本方能调理月经周期的阴阳消长转化,促进卵泡发育成熟及排卵。夏桂成⁽¹⁵⁾报道用补肾调周法治疗排卵障碍,着重经后期补肾养阴,用养阴奠基汤:当归、白芍、山药、地黄、牡丹皮、茯苓、泽泻、女贞子、川断、菟丝子等。连方等⁽¹⁶⁾报道治疗黄体功能不健 60 例,经后期滋肾调气血,药用女贞子、旱莲草、当归、丹参、制香附、木香、乌药、泽泻等;治疗 6 个月,妊娠率达 56.25%。

2.2 专方研究 补经合剂⁽¹⁷⁾:覆盆子、菟丝子、枸杞子、肉苁蓉、当归、熟地、黄芪、党参等,用于治疗肾虚、血虚症的月经后期量少。临床观察 38 例,总有效率 94.73%,显效率为 71.05%,并选用当归丸对照,证明补经合剂促卵泡发育和排卵的功能明显优于单一的养血活血药。养精汤⁽¹⁸⁾:熟地、紫河车、乌贼骨、肉苁蓉等 9 味药,用于治疗卵泡发育障碍性闭经、月经稀发

不孕 26 例,其治疗周期 116 个,月经来潮周期 69 个,占 59.48%;卵泡成熟周期 37 个,占 31.9%;排卵周期 21 个,占 18.10%;卵泡发育成熟率为 84.62%。补肾调经汤⁽¹⁹⁾:仙灵脾、巴戟肉、菟丝子、女贞子、当归、川断、肉苁蓉、枸杞子,治疗无排卵性不孕症 42 例,并与克罗米芬治疗的 13 例进行比较。补肾调经汤排卵率为 66.67%,治疗月经失调的有效率为 82.14%;克罗米芬排卵有效率为 61.54%,治疗月经失调的有效率为 66.67%。

3 评估与展望 资料表明,自人工周期法创立以后,补肾促卵泡发育即作为第一期(卵泡期)的基本治疗方法。对于促卵泡发育的补肾方法,中医据女性月经周期中阴消阳长转化规律,即经后期“阴长”的生理特点,治以滋阴养血为主,在排卵前期酌加少量助阳之品,微生少火以长肾气,肾气盛,天癸至……,故能有子。药理实验证明,补肾阳药在去势小鼠身上获得雌激素样反应;壮肾阳药在兔体能使卵泡活跃,提高卵巢对 LH 的反应,这与现代医学对卵泡发育的认识,卵泡期内分泌变化是一致的,为下一步排卵作好准备。

补肾方药对下丘脑—垂体—卵巢—子宫的调节机理,正逐步通过实验研究加以阐明。近年来,关于补肾中药对卵巢血供的影响;卵巢血供与卵泡发育的关系;中药对卵泡受体生成和功能的影响等,均有较多研究。但是,卵泡的生长发育是一复杂的调控过程,既受下丘脑—垂体—卵巢轴调控,也受卵巢局部微环境特别是非固醇网络的调控,两者的作用方式尚未明了。中药促卵泡发育的机制更是亟需进一步研究,目前,补肾中药对卵细胞内细胞器的影响及卵泡免疫学方面的研究尚无报道。随着分子生物技术的引入,相信补肾中药对卵细胞内分子水平的研究将会丰富“肾主生殖”与“天癸”理论,为人类生殖医学作出贡献。

参 考 文 献

1. 颜建华,吴建华. 卵泡生长发育调控机制的研究进展. 国外医学妇产科学分册 1997;24(5):269—271.
2. 李炳如,余运初. 补肾药对下丘脑—垂体—性腺轴功能影响. 中医杂志 1984;25(7):63—64.
3. 钟雪梅,周 灵,杨家林. 补经合剂促卵泡发育和排卵的实验研究. 江苏中医 1998;19(3):45—46.
4. 陆 华,刘敏如,李春梅. 养精汤促卵泡发育的临床观察. 中国中西医结合杂志 1998;18(4):217—220.
5. 王桂敏,郑淑蓉. 女性生殖器官血管研究现状. 生殖与避孕 1996;16(1):3—6.

(下转第 317 页)

照,以超声心动图作为心功能评价。结果表明,丹参治疗后左心 EF、CO 均比治疗前明显增加,FS 较前变小,而左室舒张末期容量虽较前下降,但无统计学意义。且 ET、CO 的改善与开搏通治疗后无差异。上海中医药大学附属龙华医院采用单盲随机对照法观察心脉龙治疗慢性充血性心力衰竭的疗效,并与多巴酚丁胺和速尿作对照,结果显示心脉龙注射液治疗慢性心衰的疗效优于对照组,并能明显减慢心率和呼吸频率,对血压无明显影响,且无不良反应。

6 其他 中国中医研究院西苑医院探讨了近年来生物学理论和技术在中医药研究领域中的应用及其重要性,指出把分子生物学的新技术引入到中医药研究中,不仅为阐释中医药理论加深对疾病本质的认识,且为探讨中药的作用机制和研制新药提供了一种新的研究工具和手段。北京军区总医院内六科观察脑脉宝对鼠大脑缺血再灌注后单胺类神经递质、自由基及离子改变的影响,结果表明,脑脉宝可使再灌注后去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、SOD、GSH-Px 降低,而使 LPO、脑含水量、 Ca^{2+} 和脑指数升高,提示该药可通过抑制再灌注后自由基引起的脂质过氧化反应,提高抗氧化酶活性,改善单胺类神经递质代谢、离子紊乱及脑组织水钠代谢异常,阻止 Ca^{2+} 内流,从而提高脑

组织对缺血缺氧的耐受性,减轻脑水肿和脑缺血损害。上海第二医科大学附属新华医院观察生脉注射液对心肌肥厚大鼠肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶摄钙功能的影响。结果表明,心肌肥厚时心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶摄钙功能和水解活性下降,导致细胞内钙超负荷,损伤心肌细胞,而生脉注射液能保护肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶的功能、防止钙超负荷。

从本次大会论文及交流发言中可以看出,中西医结合防治心血管病的研究,仍在不断提高,其主要表现为:(1)继续贯彻在中医传统理论指导下,发扬和突出中医药的特点,应用现代科学方法进行研究,推陈出新,有一定特色。(2)研究方法和手段更先进,已进入细胞分子生物学、基因表达水平,细胞凋亡、血小板功能和内皮细胞功能研究等。(3)这次学会换届改选,委员年龄更年轻化,说明中西医结合研究工作后继有人。今后的工作,将以崭新的面貌迎接新世纪。(4)本次大会在会议期间,在专题论文交流的基础上,进行专题讲座,为今后中西医结合防治心血管疾病,提供了新思路和新方法,有利于今后中西医结合的临床和实验研究工作不断深入与提高。

(徐济民 戴瑞鸿 整理)

(1999-12-01)

(上接第 314 页)

6. 魏美娟,俞瑾.补肾药对雄激素致无排卵大鼠垂体及卵巢的形态学变化观察.中国中西医结合杂志 1993;13(3):164—166.
7. 沈洪沁,洪波,吴志成.中西医结合治疗黄体功能不全 60 例疗效分析.新中医 1992;24(6):37—38.
8. 金赫炎.女性不孕症的中医进展.中医杂志 1987;28(10):60—62.
9. 李扣娣.分期益肾调经治疗肾虚不孕.河南中医 1996;16(3):169.
10. 金季玲.补肾调周治疗排卵障碍 82 例.辽宁中医杂志 1996;23(11):505.
11. 左凤英,闫乐法,尹文强.中医补肾促排卵的研究进展.甘肃中医 1994;7(6):41—42.
12. 姚光和.中药人工周期法治疗无排卵型不孕症临床探讨.云南中医杂志 1990;11(1):14—16.
13. 庞保珍,赵焕云.69 例无排卵性不孕症的辨证施治.甘肃中医 1994;7(6):33—34.
14. 沈晓雄,陈丹华,盛颖,等.复坤汤治疗无排卵性月经疾患的临床观察及实验研究.中医杂志 1988;29(2):40—42.
15. 夏桂成.328 例肾虚不孕症辨证分析.中国医药学报 1989;4(5):13.
16. 连方,孙宁铨.治疗黄体功能不健 60 例.中医杂志 1989;30(6):33—35.
17. 钟雪梅,周灵,杨家林.补经合剂促卵泡发育和排卵的实验研究.江苏中医 1998;19(3):45—46.
18. 陆华,刘敏如,李春梅.养精汤促卵泡发育临床观察.中国中西医结合杂志 1998;18(4):217—220.
19. 赵瑞华,刘亚绵,杨琳,等.补肾调经汤促排卵的临床研究.中国中西医结合杂志 1996;16(5):264—266.

(收稿:1999-04-16 修回:2000-01-07)