

· 专题笔谈 ·

排卵障碍性不孕症的中西医结合诊治思考

谈 勇¹ 黄紫薇²

排卵障碍性不孕症(ovulatory disorder infertility, ODI)是涉及多种原因的疑难病症。据 WHO 统计,不育夫妇占已婚夫妇的 7%~15%,其中排卵障碍是引发不孕症的重要原因之一,占 20%~40%^[1]。随着现代辅助生育医疗的发展,虽然能很好地解决这一类病症,但由于促排卵所带来的风险和危害,临床上亟待解决的问题也有很多,现就中西医结合诊治 ODI 思考分述如下。

1 中西医学对 ODI 的认识 排卵在中医学谓之“氤氲”、“的候”、“真机”;对于其功能活动常常归在月经的周期节律变化之中,周而复始,循环无端。一旦这种平衡失序,就会出现月经节律紊乱,导致“月经不调”、“闭经”、“不孕症”。笔者认为,月经呈现周期性变化是受到心(脑)—肾—子宫为核心的生殖轴调节的,类同于西医学的下丘脑—垂体—卵巢子宫轴(HPOA)。卵子被视为生殖之精,从成熟到排卵是肾精在心(脑)调控下的一系列阴阳消长变化的过程,与太极阴阳圆运动生物钟节律有关,促性腺激素释放激素(GnRH)—促性腺激素(FSH、LH)—雌孕激素(E₂、P)等参与的卵子发育过程。肾藏精,主生殖,生殖之精是肾精的重要组成部分,是形成子代胚胎的原始物质。精子、卵细胞及受精卵都应当列入生殖之精的范围。卵子属先天生殖之精,卵泡能否发育成熟取决于卵母细胞质量之优劣和肾精是否充盛,而成熟卵子能否排出又有赖于肾气的激发和推动。肾阴的充足是卵泡发育成熟的物质奠基,而重阴必阳的顺利转化,需要肾阳的鼓动和肾阴的让位,并为排卵与妊娠奠定基础。不孕症卵泡排出障碍的关键病机是肾之阴阳消长转化异常。由于任何影响肾之阴阳转化的因素均可导致卵泡排出障碍,肾虚为卵泡排出障碍病因之本,而气郁、痰湿、血瘀致冲任失调为标。

根据 WHO 对无排卵疾病的分为 3 型。I 型为下丘脑垂体功能减退:低促性腺激素性腺功能减退。

如下丘脑性闭经,Kallman 综合征、单纯性促性腺激素合成缺陷。II 型为下丘脑垂体功能失调:促性腺激素和雌激素生成间功能失调引起无排卵。如多囊卵巢综合征(PCOS)、卵泡膜细胞增殖症等。III 型为卵巢性功能衰竭:高促性腺激素性腺功能减退,卵巢对促性腺激素无反应。如卵巢早衰(POF),性腺发育不全类。其中约 97% 的排卵障碍患者为第 II 型。其病理原因包括:遗传因素;卵巢局部病变[特纳综合征、单纯性腺发育不全、子宫内膜异位症(EMS)、PCOS、未破裂卵泡黄素化综合征(LUFS)等];下丘脑—垂体病变(垂体肿瘤、希恩综合征、颅咽管瘤、脑外伤等);内分泌疾病(高泌乳素血症、甲状腺或肾上腺功能紊乱以及胰岛素抵抗等);免疫因素^[2,3];机械或医源性因素(手术、非甾体抗炎药物)^[4];精神心理的应激刺激对中枢及内分泌的影响等^[5],其主要表现为卵泡发育障碍和卵泡成熟后不破裂。

常规治疗 ODI 的促排卵方案如若运用不当,容易导致卵巢过度刺激综合征(OHSS)、LUFS、子宫内膜容受性不良、多胎妊娠等不良反应,严重影响生殖健康。中医药治疗不孕症早有记载,治疗手段较多,具有“调”和“治”的特点,经长期医疗实践也形成促排卵体系^[6],为了改善临床疗效,减少并发症的发生,提高临床妊娠率和抱婴率,笔者认为中西医结合更为妥当。

2 中西医结合对排卵障碍性不孕症的机制研究

排卵障碍是生殖内分泌失调所致的常见临床现象,生理上,排卵是一个由多因子参与的急性自控性炎症反应,是卵泡壁结缔组织基质在黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)协同多种蛋白酶及细胞因子[胶原酶、基质金属蛋白酶(MMP)、环氧化酶及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、前列腺素(PG)、甾体激素等]参与的蜕化和重塑过程^[7]。月经中期 LH 峰值不足或缺乏 LH 峰,可影响卵巢内环磷酸腺苷的增加,使孕酮分泌减少,局部纤维蛋白溶酶原激活剂活性降低,降低纤维蛋白的溶解和卵泡壁自身的消化作用^[8],使卵泡排出受阻。当未破裂的卵泡黄素化后,由于缺乏胶原血管化的小梁而产生较少的孕酮,影响子宫内膜容受。同时,孕激素受体介导的血小板反应蛋白解整合素金属肽酶-1(ADAMTS-1)、解整合素样金属蛋白酶-8(AD-

作者单位:1. 南京中医药大学附属医院生殖医学科(南京 210029); 2. 南京中医药大学第一临床医学院(南京 210023)

通讯作者:谈 勇, Tel: 13951942495; E-mail: xijun1025@163.com

AM-8)、内皮素-2 (ET-2)、乏氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 等下游靶基因来诱导卵泡壁破裂受阻^[8], 进而影响受孕。低促性腺激素性腺功能减退 (HH) 是一种以性腺功能障碍和血液中促性腺激素水平低为特征的疾病。有报道称, 在促性腺激素释放激素受体 (GnRHR) 基因的功能突变的动物体内, GnRHR 信号通路减少^[9], LH 受体不足或表达异常^[10] 和环磷酸腺苷 (cAMP) 水平低^[11], 使卵泡对 LH 的刺激不敏感, 致使卵泡生长缓慢且对 LH 反应能力下降, 导致 LUFS, 而外源性 LH 并不能降低其发生率。PCOS 易感基因相关蛋白 (YAP-1) 在卵巢颗粒细胞 (GCs) 中是卵巢 GCs 增殖所必需的, 急性高雄激素血症可通过激活 YAP-1, 阻断 LH 通过细胞外调节激酶 1/2 (ERK 1/2) 级联的调节, 从而导致排卵减少^[6]。一项前瞻性研究首次发现了青少年特发性关节炎 (JIA) 的女性患者有高频率的 LUFS, 但卵巢储备功能不受到影响^[2], 推测 LUFS 与 JIA 产生的免疫环境改变有关。也有报道称使用非甾体抗炎药物会卵巢局部缺血而引发卵巢周围慢性炎症, 并延长卵泡期, 抑制 PG 合成, PG 受体信号途径受阻导致溶酶体不能释放, 基底膜无法降解, 从而抑制卵泡排出。同时, 严重自身免疫性疾病的可以通过输卵管壶腹部的组织病理学改变影响卵母细胞的成熟过程, 与女性排卵障碍型不孕相关^[3]。糖尿病患者体内的高血糖水平, 异常的胰岛素浓度和瘦素浓度能够阻碍下丘脑和垂体对卵巢的调控或直接作用于卵巢影响卵泡的正常发育和卵母细胞的成熟导致排卵障碍, 损伤卵巢的正常功能进而影响妊娠和内分泌稳态^[12]。

随着现代辅助生殖技术的发展与应用, 中医学对“肾主生殖”的理论研究深入到了分子水平, 为“肾主生殖”内涵的不断拓展提供了科学依据。周伯如等^[13] 通过观察补肾助孕方对大鼠垂体促性腺激素及 GnRH 受体信号系统的影响, 证实补肾助孕方能够通过调节垂体 GnRH 受体信号转导系统调节垂体促性腺激素的分泌水平, 证明该方具有调节生殖轴整体功能的作用, 也阐释了中医心 (脑) — 肾 — 子宫轴理论与下丘脑 — 垂体 — 卵巢轴在内容上的一致性。白俊等^[14] 认为补肾中药可通过促进卵泡发育, 调节颗粒细胞自噬功能, 抑制颗粒细胞凋亡, 减少卵泡闭锁, 改善卵巢功能, 进而改善各种临床症状。有研究表明, 补肾中药能够从基因、分子生物学、蛋白质等多个层次影响卵细胞质量^[15, 16]。

3 中西医结合治疗排卵障碍性不孕症临床研究的启迪

西医学治疗排卵障碍性不孕主要寻找内分泌失调的原因加以纠正, 通过积极促排卵建黄体达到助孕的目的。中医学历来以“调经种子”的观点, 调整月经周期, 改善阴阳平衡, 达到妊娠, 两者目标是一致的。具体实施过程中医首先对排卵障碍性不孕症患者辨别其属于肾虚、肝郁、脾虚、痰湿、瘀血、湿热、气血虚弱等因素的证候, 辨证与辨病结合, 辨证论治, 遣方用药, 调整周期节律, 选择适当时机促排助孕。近年来, 针刺治疗不孕症疗效肯定, 基于病机, 辨证选穴, 治疗以补益肝肾、宁心安神、健脾和胃、调畅气血、调理冲任为主, 以恢复排卵功能^[17]。

西医在临床常用一线促排卵药物枸橼酸氯米芬 (CC)、来曲唑 (LE), 二线促排卵药如促性腺激素类 (Gn)、人绒毛膜促性素 (hCG) 和促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 类药物等来促排卵治疗^[18], 或接受辅助生育技术 (IVF-ET), 在促排药物大量应用后, PCOS 的患者由于窦卵泡较多容易出现 OHSS、LUFS、子宫内膜容受不良等情况, 影响最终受孕。

3.1 中药联合西药的治疗

有研究收集了 237 例 PCOS 患者, 根据中医临床辨证特点及性激素水平、糖代谢特点进行分析, 其中肾阴虚型 46 例 (19.41%), 肾阳虚型 61 例 (25.74%), 肝郁型 48 例 (20.25%), 痰湿型 46 例 (19.41%), 血瘀型 36 例 (15.19%), 共 5 型^[19], 说明 PCOS 证型分布上存在一定的规律, 且不同证型与性激素水平、糖代谢特点存在一定的联系。

多项随机对照试验报道, 补肾活血法联合枸橼酸氯米芬治疗 PCOS 及排卵障碍性不孕症的临床疗效显著, 其机制可能与调节升高纤溶酶原激活物 (t-PA)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-I), 降低纤溶酶原激活抑制因子 (PAI-I), 进而改善盆腔微循环, 缓解血瘀状态有关, 从而改善卵巢功能及增强卵巢对促排卵药物的敏感性, 促进卵泡生长发育及排除, 并降低 LUFS 发生率及改善 CC 对子宫内膜容受性的抑制作用^[20, 21]。

滕秀香采用益肾疏肝汤联合人工周期疗法治疗卵巢早衰肾虚肝郁证临床疗效, 通过观察治疗前后中医证候积分改变、血清 FSH、E₂ 水平改变及安全性指标, 证实了益肾疏肝汤联合人工周期疗法治疗卵巢早衰肾虚肝郁证疗效确切^[22]。实验研究证实, POF 小鼠卵巢超微结构紊乱, 颗粒卵泡细胞凋亡明显, 补肾中药及雌激素添加的联合运用可以明显改善免疫性卵巢早衰小鼠卵巢的超微结构^[23], 补肾活血中药可上调免疫性卵巢早衰小鼠颗粒细胞磷脂酰肌醇激酶 3 (PI3)、丝

氨酸/苏氨酸激酶(Akt)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的蛋白表达,进而改善卵巢功能^[24]。

3.2 中药序贯联合西药的治疗

中药调周序贯疗法是将月经周期分为行经期、经后期、经间期、经前期四期,并遵循各期不同的生理特点分期用药的治法^[25]。行经期(月经期)胞宫泻而不藏;经后期(卵泡期)经水既行,胞宫空虚,为阴长阳消,治以养血调经,肝肾同治;经间期(排卵期)阴长至重,阳气内动,治以温阳行气,活血促排;经前期(黄体期)阳长阴消,治以温补脾肾。

一些学者报道采用中医序贯调周疗法联合克罗米芬治疗排卵障碍性不孕症的临床疗效,通过分析两组的排卵率、妊娠率、流产率及治疗总有效率,HCG 子宫内膜厚度、类型,LUFS,CC 反应不良及 OHSS 发生率并结合其不良反应发生率对其安全性作系统的评价^[26],证实了中西医结合可以提高治疗排卵障碍性不孕症的排卵率、改善子宫内膜容受性,妊娠率及治疗总有效率,并减少 LUFS,CC 不良反应的发生率,是一种安全可靠的治疗方法,值得临床上推广应用。

3.3 中医联合辅助生育 IVF-ET 技术

3.3.1 辅助生育 IVF-ET 技术实施前应用中

中医药在辅助生殖技术中的运用,首先体现在因时制宜,周期论治。以补肾调周为主,结合行气活血,平衡阴阳,调整月经周期的节律,在 IVF-ET 前期根据女性周期各个阶段的特点加以应用。卵泡期益肾养阴,以增长雌激素为主,促进卵泡发育,用药如当归、白芍、山药、生地黄、紫河车等;排卵期活血通络,促进排卵,用药如赤芍、丹参、红花、泽兰等;黄体期温补肾阳,促进孕激素分泌,增强黄体功能,用药如巴戟天、淫羊藿、杜仲、续断、桑寄生等;月经期促使经血排出,促使卵巢功能得以改善和恢复,为始基卵泡发育成窦前卵泡做好准备,也为募集与促排卵打下良好基础,用药如川芎、香附、丹参、当归、益母草、红花等。如果有病理因素结合以调治之,利用中药和针灸有效地调治内分泌状态。

3.3.2 辅助生育 IVF-ET 周期中配合应用中

辅助生殖技术在我国经过 30 余年的历程,已经赶上了世界的步伐,临床大数据的积累充分彰显了中国 ART 的特色。在 IVF 长方案的降调节环节大量外源性 Gn 的使用,使得肾中癸水大量消耗,容易引起肾虚,肾之阴阳失衡,身体容易出现气血虚弱、瘀血痰湿等病理状态,治疗时多以补肾为法,对兼证治以活血、化痰、疏肝理气、健脾利水等,及时纠正周期中容易出现的各种病理症状,解除患者的紧张焦虑情绪。

临床研究亦证实,运用滋阴补阳中药序贯进行预先调治或中药配合 COS 方案,可明显减少 Gn 用量,提高卵巢反应性,增加获卵数,改善卵子质量,提高妊娠率,减少 OHSS 发生率和多胎发生^[27,28]。

3.3.3 针灸在辅助生殖 IVF-ET 周期中的配合作用

根据“虚则补之,满则泻之,宛陈则除之”原则,以补肾疏肝活血、调理冲任为治疗大法,取穴天枢、关元、中极、子宫、三阴。现代医学研究发现,针刺在妇科上的应用可辅助治疗不孕症^[29]。针刺可有效调节下丘脑—垂体—卵巢轴,进而影响各种激素的分泌,影响女性生殖器官的功能。可采用序贯针灸治疗,即行经期取穴十七椎、命门;经后期取穴三阴交、太溪、肾俞、膈俞;排卵期取穴气海、关元、子宫、足三里、复溜;经前期取穴气海、关元、阳陵泉、太冲。根据月经周期各阶段的特点,分别采用补泻手法。多数学者采用针药中西医结合或针灸联合西药的方法治疗排卵障碍性不孕,结论提示针刺联合中西医促排卵治疗明显优于单纯用克罗米芬及针药联合者,其可能通过促进性激素的释放,增厚子宫内膜,改善子宫血液循环及容受性,减少克罗米芬抗雌激素样作用,并改善卵泡质量及有效排卵,从而提高受孕率。同时,针刺治疗或针刺联合二甲双胍治疗胖型 PCOS 患者可更好的改善其 BMI,纠正高雄激素血症、胰岛素抵抗等内分泌紊乱状态,可作为配合现代辅助生殖技术的一种安全有效手段^[30,31]。

4 结语

排卵障碍是临床上导致不孕症的主要原因之一,西医认为主要是下丘脑—垂体—卵巢轴功能失调所致。常用促排卵药物如 CC、LE、Gn、GnRH 激动剂和 GnRH 拮抗剂等虽然在解决了排卵问题上突出优势,但易出现“高排低孕”的现象。中医药治疗有较强而持久的整体调节作用,调整月经周期,不同时期加减用药,对生殖内环境的调理具有良好的调治作用,中西医结合能够互补短长,彰显中国医疗的优势。因此采用中西医结合治疗排卵障碍型不孕症可发挥整体调节优势,改善卵子质量及提高子宫内膜容受性、降低 GnRH 用量,规避促排卵药物大量应用带来的不良影响。但目前临床观察指标和评价标准尚未建立,需要开展循证医学、网络药理学、真实世界研究等科学研究方法,深入地研究,明确中西药物结合的切入点,制定合理的方案,开拓不孕症治疗的有效实用的新方法。

参 考 文 献

[1] Achache H, Revel A. Endometrial receptivity

- markers, the journey to successful embryo implantation [J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6): 731-746.
- [2] Tomioka RB, Ferreira GRV, Aikawa NE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug induces luteinized unruptured follicle syndrome in young female juvenile idiopathic arthritis patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(10): 2869-2873.
- [3] Hosotani M, Ichii O, Nakamura T, et al. Autoimmune abnormality affects ovulation and oocyte-pick-up in MRL/MpJ-Faslpr/lpr mice [J]. *Lupus*, 2017, 27(1): 82-94.
- [4] Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? [J]. *Drug Saf*, 2002, 25(8): 545-551.
- [5] Ji SY, Liu XM, Li BT, et al. The polycystic ovary syndrome-associated gene *Yap1* is regulated by gonadotropins and sex steroid hormones in hyperandrogenism-induced oligo-ovulation in mouse [J]. *Mol Hum Reprod*, 2017, 23(10): 698-707.
- [6] 金哲, 贡欣. 从排卵障碍性不孕症探讨中医药促排卵的理论及应用 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10): 3524-3527.
- [7] Bashir ST, Gastal MO, Tazawa SP, et al. The mare as a model for luteinized unruptured follicle syndrome: intrafollicular endocrine milieu [J]. *Reproduction*, 2016, 151(3): 271-283.
- [8] 宋翠森, 段彦苍, 刘亚华, 等. 孕激素受体调控排卵过程中卵泡破裂的机制 [J]. *生理科学进展*, 2018, 49(2): 115-119.
- [9] Stewart MD, Deng JM, Stewart CA, et al. Mice harboring *Gnrhr E90K*, a mutation that causes protein misfolding and hypogonadotropic hypogonadism in humans, exhibit testis size reduction and ovulation failure [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(11): 1847-1856.
- [10] Monget P, Bondy C. Importance of the IGF system in early folliculogenesis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2000, 163(1-2): 89-93.
- [11] Rodriguez KF, Couse JF, Jayes FL, et al. Insufficient luteinizing hormone-induced intracellular signaling disrupts ovulation in preovulatory follicles lacking estrogen receptor- β [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(6): 2826-2834.
- [12] 包日强, 王静, 张春平. 糖尿病对卵巢卵泡发育的影响 [J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(11): 923-930.
- [13] 周伯如, 周惠芳, 刘贝, 等. 补肾助孕方对 LPD 模型大鼠垂体 GnRH 受体信号转导系统的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(6): 554-559.
- [14] 白俊, 吴克明, 郜然然. 基于“肾主生殖”探赜细胞自噬机制与卵泡发育的微观联系 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(5): 921-925.
- [15] 黄金珠, 周昕, 黄昕, 等. 通脉大生片对肾虚排卵障碍型不孕大鼠卵巢 TGF- β 1 及 Smad7 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(3): 833-836.
- [16] 宋帮丽, 傅春华, 赵毅, 等. 通脉大生片对肾虚排卵障碍不孕大鼠子宫组织形态学的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(11): 2584-2587.
- [17] 黄凯裕, 梁爽, 于美玲, 等. 试述针灸介入排卵障碍性不孕症治疗的可行性 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(7): 870-874.
- [18] Braam SC, de Bruin JP, Buisman ETIA, et al. Treatment strategies and cumulative live birth rates in WHO-II ovulation disorders [J]. *Eur J Obstetr Gynecol Reproduct Biol*, 2018, 225(6): 84-89.
- [19] 唐培培, 谈勇. 多囊卵巢综合征中医证型分布规律及性激素水平、糖代谢特点 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(7): 801-805.
- [20] 胡欣欣, 孙云, 卢容萍, 等. 葛根黑苏汤改善克罗米芬促排卵后子宫内膜容受性低下的疗效观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(12): 1431-1434.
- [21] 张晓金, 归绥琪, 黄书慧, 等. 从“痰瘀”论治多囊卵巢综合征不孕临床研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(2): 415-419.
- [22] 滕秀香, 李培培, 姚海洋, 等. “益肾疏肝汤”联合人工周期疗法治疗卵巢早衰肾虚肝郁证的临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(1): 93-96.
- [23] 朱玲, 罗颂平, 许丽绵. 左归丸对免疫性卵巢早衰小鼠卵巢超微结构的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(1): 42-44.
- [24] 胡立娟, 刘慧萍, 曾柳庭, 等. 补肾活血方对免疫性卵巢早衰小鼠 PI3、Akt、Bcl2 蛋白的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(9): 2282-2284.
- [25] 徐波, 殷燕云, 谈勇. 国医大师夏桂成调周法治疗排卵障碍性不孕症经验摘要 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 2983-2985.
- [26] 耿红玲, 许丽绵. 中医周期疗法在 PCOS 不孕症患者促排卵周期中的疗效观察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(10): 178-181.
- [27] 张岩, 谈勇. 滋阴补阳中药序贯法联合 rFSH 低剂量递增方案治疗 CC 抵抗的临床观察 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(34): 6099-6103.
- [28] 左文婷, 谈勇, 殷燕云. 中西医结合治疗 26 例中重度卵巢过度刺激综合症的疗效观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(12): 1508-1510.
- [29] 李蓉, 孙伟, 林戈, 等. 电针/经皮穴位电刺激技术在生殖医学中的应用专家共识 [J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(7): 527-535.
- [30] 孔彦芳. 中西医结合治疗排卵功能障碍性不孕症的临床观察 [J]. *中医药导报*, 2015, 21(14): 78-80.
- [31] 李荔, 莫蕙, 文斌, 等. 针灸联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的临床研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(7): 2115-2119.

(收稿: 2018-10-05 在线: 2019-01-24)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶