

尤昭玲教授补肾健脾法辅治卵巢低反应经验总结

冯桂玲 指导: 尤昭玲

(湖南中医药大学中西医结合学院 湖南 长沙 410007)

摘 要:总结了尤昭玲教授对卵巢低反应病因病机的认识——脾肾两虚。在中医辅助治疗的过程中从3个环节介入:进周前以补肾为主,辅以健脾,起到护卵养泡的作用,为进周后启动卵泡发育生长奠定良好基础;进周后,在补肾填精的同时,以健脾益气药物为主,加强脾胃运化功能以在短期内能够供应大量精微物质,为卵泡迅速发育提供有力保障。胚胎移植后及时健脾助膜长养,补肾固肾安胎,防止早早孕流产,为胚胎的着床、成活保驾护航。不同阶段采用不同的治疗思路,层层铺垫,为低反应患者的试管成功率打下良好基础。补肾健脾法贯穿于辅助治疗的始终,但不同阶段侧重不同。

关键词: 卵巢低反应; 体外受精-胚胎移植; 补肾健脾; 健脾助膜

中图分类号: R711.75

文献标识码: A

文章编号: 1673-7717(2012)11-3379-03

Experience Summary of Professor YOU Zhao-ling Treating POR with Bushen Jianpi Formula

FENG Gui-ling, advisor: YOU Zhao-ling

(Combination of Traditional Chinese and Western Medicine College, Hunan University of TCM, Changsha 410007, Hunan, China)

Abstract: This article summarized Prof. You's understanding of the etiology and pathogenesis of POR—both deficiency of spleen and kidney. There are three aspects involved in treatment of POR. Bushen Jianpi Formula is through the whole treatment, but different stages should pay attention to different therapy.

Key words: poor ovarian responders (POR); in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET); Bushen Jianpi; Jianpi Zhumo

“卵巢低反应”是随着辅助生殖技术的发展而出现的疾病,是指用适当的促排卵方法刺激卵巢,卵巢产生的卵子过少,雌激素过低而导致辅助生殖技术(ART)的结局不良^[1]。卵巢低反应者获得有效卵子数少、可移植胚胎数少或无胚胎移植、取消治疗周期率高,累计成功率更低等,导致较差的治疗结局,是辅助生殖助孕中面临的棘手问题。在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)超排卵周期中POR的发生率报道为9%~24%^[2]。虽然现代医学探索各种方法解决卵巢低反应,如口服避孕药、雌激素预处理,增大Gn用量,改变降调方案等,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调理。在接诊IVF-ET患者的过程中,导师尤昭玲教授总结摸索出一套独具特色的

诊治卵巢低反应的经验,现就导师尤昭玲教授治疗卵巢低反应的经验总结如下。

1 病因病机——脾肾两虚、冲任瘀阻

“卵巢低反应”是不孕患者在求助于辅助生殖技术的过程中,卵巢对促性腺激素的刺激反应不良,获得的有效卵子数少,可移植的胚胎数少,甚至无卵可取,无胚可移,导致试管婴儿成功率低。始基卵泡在母体胚胎时期已经形成,为先天之精。父精母卵结合方能形成胚胎,因此卵泡可谓先天之精、生殖之精。低反应患者募集到的卵泡数量少,甚至无卵可取说明肾精不足,肾气开始虚衰,因此卵巢低反应中医辨证应属肾虚。对卵巢低反应而言肾虚是绝对的。

脾为后天之本,肾为先天之本。脾之健运,化生精微,

胃炎小鼠血清炎症相关因子的影响[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(2): 72-73.

[14] 兰春慧, 张渊智, 房殿春. 幽门螺杆菌感染诱发蒙古沙鼠胃黏膜肠上皮化生和异型增生[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(11): 985-990.

[15] 郑青. 蒙古沙鼠幽门螺杆菌感染性胃炎和胃癌模型[J]. 国外医学·消化系疾病分册, 2000, 20(3): 131-134.

[16] 张淑芹, 赵林山, 郑继奎. 慢性萎缩性胃炎动物模型的复制[J]. 哈尔滨师范大学自然科学学报, 2001, 17(6): 81-83.

收稿日期: 2012-06-05

作者简介: 冯桂玲(1976-),女,河南南阳人,主治医师,2010级博士研究生,研究方向:中医药治疗女性生殖内分泌疾病。

[17] 周晓波, 顾勤, 夏卫军, 等. 降胆通瘀颗粒对大鼠实验性反流性胃炎的黏膜保护作用研究[J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23(1): 48-50.

[18] 高国林, 杨原, 杨思凤, 等. MNNG诱发大鼠胃癌与间质血管的反应[J]. 华人消化杂志, 1998, 6(2): 109-111.

[19] 王少明, 林才经, 杨春波, 等. 大鼠胃黏膜癌前病变实验动物模型的建立[J]. 药理学杂志, 2005, 23(5): 271-272, 281.

[20] 朱晓东, 林庚金, 许祖德, 等. 高盐饲料配合甲基硝基亚硝基胍诱发大鼠胃癌[J]. 上海实验动物科学, 2003, 23(2): 85-88.

[21] 李岩峰, 薛英威. 六因素复合诱导大鼠胃癌模型的建立[J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 20(6): 521-522.

[22] 徐贞刚, 李玉兰, 郑海洪, 等. 小鼠胃癌组织及淋巴管的光镜观察[J]. 解剖学研究, 2008, 30(5): 372-374.

需借助肾阳的温煦,故有“脾阳根于肾阳”之说。肾中精气亦有赖于脾运化水谷精微的培养和充养才能充盈。即先天温养后天,后天滋养先天,先后天相互资助,相互促进。

始基卵泡的进一步发育成熟,除了需要肾气的蒸腾气化启动发育,还需后天脾胃运化精微物质补充培育才能发育为窦卵泡、排卵前卵泡。而年龄是引起卵巢低反应的一个重要原因。随着年龄的增加,卵巢储备功能会逐渐下降以致竭绝,这已经是不争的事实。35岁以后卵泡的数量急剧下降,年龄 ≥ 40 岁的患者被公认为反应不良的对象。而且40岁以上卵巢低反应患者助孕成功率极低,Zhen等^[19]报道助孕成功率为2.8%^[3]。这与《内经》的生殖理论相吻合。《内经》:“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。三七肾气平均,故真牙生而长极。四七筋骨坚,发长极,身体盛壮。五七阳明脉衰,面始焦,发始堕;六七三阳脉衰于上,面皆焦,发始白。七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”五七阳明脉衰,六七三阳脉衰于上,太冲脉虽未衰少至引起不孕,但是从有子到无子是一个渐变的过程,这一由盛而衰的过程是从“五七阳明脉衰”开始,说明脾胃的运化功能在女子“五七”时已经开始衰退,在自然的月经周期中,脾胃运化的精微物质也许尚可供应1个优势卵泡发育,但在辅助生殖技术中,控制性超促排卵一次要诱导多个卵泡同时发育,后天之本输送的精微物质的能力如果不足,不能供应卵泡发育的精微物质,就会导致可取的卵泡数量少,导致卵巢低反应的发生。因此,脾胃虚弱也是低反应的另一个因素。

此外,盆腔手术,如输卵管手术、子宫手术、卵巢手术、阑尾切除手术等都不可避免的会损伤肾气、胞脉胞络,以及瘀阻冲任二脉。一方面肾气为五脏之根,五脏之本,肾气亏虚可以导致五脏皆虚;另一方面,瘀阻冲任,精微物质运送不畅,也可影响超促排卵过程中多个卵泡的同时发育,以致可获取的有效卵子数量少,导致卵巢低反应的发生。因此冲任瘀阻是低反应发生的第三个因素。

2 治疗——多环节参与、药食并用、顺应自然

2.1 进周前补肾健脾、护卵养泡 到中医门诊求治的卵巢低反应患者多经历过一次或数次IVF-ET的失败,准备调理后再次试管。这一时期患者的身心需要得到及时的休整,并使其功能有所改善,以避免再次试管时出现低反应。低反应患者本身肾气虚弱,加之(多次)超促排卵耗损肾精,使其病情加重。同时IVF-ET是一个极易感情化的历时较长、较昂贵的治疗过程,患者不仅要承受IVF-ET已经失败的巨大压力,还要担心再次试管是否成功,从而使其在临床上不仅表现为月经不调、性欲低下、健忘、注意力不集中等肾精亏虚的证候,同时也表现为食少纳呆、倦怠乏力、胸闷不舒等脾气虚弱的证候。

这一阶段的治疗重点以补肾填精为主,辅以健脾益气。导师根据多年临床经验自拟“护卵汤”,于非经期调理低反应患者。方中填补肾精以熟地、紫河车、石斛、菟丝子、桑葚子、覆盆子为主,疏肝健脾以桔叶、山药、莲肉、黄精为主。偏阴虚者,佐以滋肾阴药,如沙参、玉竹等;偏阳虚者,加温补肾阳药,常用药物有淫羊藿、巴戟天、紫石英。腹胀去滋腻之熟地,小便短赤加车前子清热利湿,大便干结加生白

术。此方补肾健脾,先后二天并重,健后天以补先天,从而使补肾填精之力事半功倍。

经期则以“调经汤”乘势利导,促使经血排出。调经方主要由柴胡、白术、当归、台乌、泽泻、桔叶、泽兰、香附、菟藟子、路路通、月季花、甘草等药组成。经期在调经的同时辅治治疗原发疾病:子宫肌瘤加山楂、鸡内金;巧克力囊肿加土鳖虫、水蛭;盆腔炎加土茯苓、土贝母、金银花、连翘。

根据卵泡的生长发育周期,低反应患者在再次进周前以3个月经周期为1个疗程,必要时重复1个疗程,促使卵巢功能得以恢复改善,为始基卵泡发育成窦前卵泡做好准备,也即为募集与促排打下良好基础。

2.2 进周后脾肾双补、助卵长养 IVF-ET的常规流程为控制性超促排卵、注射HCG、取卵、移植。其中降调与促排是IVF-ET的关键。无论哪一种促排方案,其目的都是为了在一个月经周期中能募集到多个卵泡,并使募集到的多个卵泡短时间内迅速发育成熟。在自然的月经周期中,一般只有一个优势卵泡发育成熟并排出。在卵泡募集阶段需要先天肾精充实,有卵泡可以募集。卵泡的发育,在短时间内的快速胀大,特别是排卵前卵泡的生长极为迅速,需要后天脾胃健运,能运化大量精微物质使卵泡液在短时间内增多,从而使卵泡的生长速度正常,形态饱满。此时除了填补肾精,尚需健运脾胃,助卵泡发育。如果患者脾胃功能健运则能适应于这一过程。但高龄(>35岁),阳明脾胃已开始衰退,相对于这一过程而显不足,故而此时以加大健脾药物,以后天之力助先天之精发育成长。

进周后中医辅治的目的是通过补肾益精,健脾理气,协同GnRH-a加用Gn后超促排卵效应,促进卵母细胞成熟,有利于获取较多的卵细胞用于IVF;同时减轻超促排卵时患者腹胀、恶心等不适反应。此期围绕阴长为主,兼顾护阳,从肾论治,健脾益气,滋养卵泡正常生长^[4]。导师自拟经验方“养泡汤”进行辅助调治。方中健脾益气药物为党参、黄芪、莲肉、茯苓、黄精;补肾精的药物为菟丝子、枸杞子、桑椹子、覆盆子;滋补肾阴的药物以石斛、玉竹、百合为主。善补阴者必于阳中求阴,因此方中加紫河车、巴戟天、仙灵脾等温补肾阳的药物。如此脾肾双补,补肾填精,健脾益气,后天助先天,合力共助卵泡发育长养,提高促排的成功率。

2.3 移植后健脾助膜、固肾安胎 子宫内膜具有摄胎、载胎、纳胎、养胎的功能,类似土载万物,因此胚胎的早期着床需要健运脾胃、助膜长养以摄胎、载胎、纳胎、养胎。脾旺则气血生化有源,载胎之子宫内膜方可气充血旺,利于受精卵着床与进一步的生长发育。正如清代名医傅山所言“盖脾统血,肺主气,胎非血不荫,非气不生,脾健则血旺而荫胎,肺清则气旺而生子。”气以载胎,血以养胎,气虚不摄,血虚失养,受精卵则无以立锥之地;即便幸而着床,气不能化,血不能养,则胎不能安,以致胎漏、早早孕流产甚至忽略性流产发生。此外,肾主固胎,肾气虚弱,冲任不固,不能固摄胎元,系胎养胎无力,也可致胎动不安、胎漏甚至滑胎。

体外受精胚胎植入宫腔的时间较自然受孕胚胎进入宫腔为早,内膜尚未做好容受胚胎的充分准备,摄胎、纳胎之力不足,故而移植之后急需健脾助膜长养以摄胎、纳胎。此时中医辅治主要是滋补肾精,助膜长养,最大限度的减少因抽吸卵泡,导致颗粒细胞的过多丢失,颗粒黄体细胞数减

少,对黄体生成的影响,提高孕激素、HCG水平,以加速子宫内膜生长,使之尽可能与种植胚胎发育同步,以提高胚胎种植率^[5]。临证培土健脾益气的同时要补肾固肾以安胎。导师根据IVF-ET的特点及低反应患者脾肾两虚的病理特征,拟定了以健脾补肾为治疗原则的“安胎汤”,胚胎移植之后及时安胎,防患于未然。安胎汤中以西党、黄芪健脾益气之药为君药。白术、山药、陈皮共助西党、黄芪健脾益气安胎。桑寄生、苎麻根、山茱萸共用佐助健脾之药补肾固胎。大枣甘温,入脾、胃经,补中益气,养血安神,为引经之药。诸药合用,共奏健脾助膜、固肾安胎之力。

2.4 药食并用、食助药效 药食并用也是导师治疗本病的一大特点。“药食并用”可以起到药借食力,食助药效的效果。

进周前宜食清淡之物,忌油炸、烧烤、辛辣之品。导师常用冬虫夏草、石斛、黄精、山药加调料煲鹌鹑或鸽子,每周服食1次,具有暖巢填精的功效。

进周后宜食富含维生素、蛋白质等营养的食物,慎寒凉、勿感冒。导师常用莲肉、百合、山药、大枣加调料煲虾皮粳米粥,试管促排卵日开始服用,隔日1次,连续5次,具有填精增液、润卵养泡之功效,在促排卵时能有效促进卵泡生长、发育。

移植后忌食生冷酸涩之品。导师常用具有健脾补肾,益气固胎功效的莲子、山药、黑豆、大枣煮糯米,移植后隔日1料,可连续服用至妊娠;或黄芪、石斛、苎麻根加调料炖鲤鱼,移植后第1个月1周1次;第2个月2周1次。

2.5 顺应自然 所谓“顺应自然”是指在中药辅助治疗低反应的过程中,输卵管通畅的病人可以不采取避孕措施,根据其排卵时间,指导同房,尽量让其自然怀孕;不符合自然受孕条件的病人待其卵巢功能好转后,再次进行辅助生殖。

一部分低反应的病人不存在输卵管不孕的因素。因此,在中医辅助的过程,导师根据患者的基础体温及B超监测排卵情况,一旦发现患者自然排卵,便适时指导患者同房,屡有自然受孕的奇迹发生。输卵管阻塞的病人,则在卵巢功能恢复到一定程度,如卵泡刺激素降到10U/L以下,基础体温呈双向型,B超监测窦卵泡数大于5个时,建议病人再次进周,从而提高患者辅助生殖的成功率。

3 病案举例

案1 康某,女,45岁,因双侧输卵管阻塞于2008年在中信生殖中心采取短方案治疗,取卵1枚,受精失败。2009年再次盆腔造影显示:双侧输卵管通畅,此后一直没有采取避孕措施至今未孕。患者于2011年10月16日首次到门诊就诊。平素月经后期,末次月经2011年8月26日,量少,色鲜红,经行下腹隐痛,纳食、睡眠及二便正常,舌淡蓝,苔薄白,脉细弦。测尿HCG(-),同时嘱其测量基础体温,检查内分泌6项。给予活血调经药14剂,于2011年10月31日月经来潮。2011年11月3日二诊,内分泌六项检查显示:卵泡刺激素(FSH)22.34;黄体生成激素(LH)7.69;雌二醇(E2)0.03。诊断为不孕、卵巢低反应(脾肾两虚型)。平时给予补肾健脾,护卵暖巢的护卵汤(药物组成:熟地、沙参、栀子、玉竹、菟丝子、桑椹子、覆盆子、紫石英、紫河车、桔叶、山药、百合、紫斛、莲肉、黄精、月季花、淫羊藿、精巴戟天、甘草等)12剂,并予食疗方(铁皮石斛、黄精、莲

肉、山药煲乌鸡)每周1次,于非经期服用。经期给予益气活血、清热利湿的调经方(药物组成:党参、黄芪、白术、香附、萆薢、络石藤、珍珠草、双花、连翘、猪苓、椿根皮、凤尾草、地锦草、透骨草、甘草等)。于2011年12月15日第5次就诊时,测尿HCG弱阳性。

案2 李某,女,32岁,因双侧输卵管梗阻于2011年4月在湘潭市中心医院采用改良短方案行体外受精胚胎移植术,取卵5个,受精2个,受精卵发育情况不详,移植后月经按时来潮;于2011年8月再次采取短方案行IVF-ET,取卵4个,受精1个,发育为3细胞胚胎,取消移植。患者于2011年9月1日到门诊就诊。末次月经2011年8月28日,月经量少,外阴偏干,纳眠及二便正常。舌紫兰苔薄白,脉细弦。诊断为不孕、卵巢低反应(脾肾两虚,冲任不调)。非经期给予患者助卵暖巢,活血调经中药治疗2个疗程,采用补肾健脾,护卵暖巢法,给予护卵汤加减(主要药物组成见案1);经期采用活血调冲法,采用调经汤(药物组成:柴胡、精白术、精当归、台乌、泽泻、桔叶、泽兰、栀子、百合、香附、紫斛、菟藟子、路路通、精月季花、甘草等),并辅以食疗方,每周1料。患者于2011年11月13日在湘潭市中心医院第3次采取短方案IVF-ET。超促排卵期采用IVF助卵汤(方药:党参、黄芪、山药、熟地、菟丝子、桑椹子、覆盆子、玉竹、黄精、莲肉、石斛、百合)5剂治疗。同时服用食疗方(野山参、黄精、石斛、山药炖鹌鹑)1料。移植当天开始服用IVF养胎汤(方药:党参、黄芪、黄精、山药、莲肉、白术、苎麻根、苏梗、陈皮、寄生、川断、炙甘草等)12剂。取卵6个,受精4个,1级8细胞胚胎2个,7细胞2个,移植2个8细胞胚胎,生化妊娠。

4 小 结

导师虽然认为卵巢低反应以肾虚为本,但先天温养后天,后天滋养先天,先后天相互资助,相互促进。所以补肾不忘健脾,以后天养先天,先后天相互滋养,才能有效提高女性的生殖能力。中医辅助治疗IVF-ET卵巢低反应患者,从三个环节介入,环环相扣,互为基础;每个环节皆以补肾健脾为原则,但侧重不同。进周前以补肾为主,辅以健脾,起到护卵养泡的作用,为进周后启动卵泡发育生长奠定良好基础;进周后,在补肾填精的同时,以健脾益气药物为主,加强脾胃运化功能以在短期内能够供应大量精微物质,为卵泡迅速发育提供有力保障。胚胎移植后及时健脾助膜长养,固肾安胎,防止早早孕流产,为胚胎的着床、成活、发育保驾护航。

参考文献

- [1] 中华医学会. 临床诊疗指南-辅助生殖技术与精子库分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:108.
- [2] Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute lymphocytic leukemia[J]. Stem Cells 2002 20(1):3-10.
- [3] Zhen XM, Qiao J, Li R, et al. The clinical analysis of poor ovarian response in in vitro fertilization embryo transfer among Chinese couples[J]. J Assisted Reprod Genet 2008 25(1):17.
- [4] 尤昭玲,王若光,谭珍瑜. 体外受精-胚胎移植中医辅助治疗方案的构建[J]. 湖南中医药大学学报,2009 29(5):3-5.
- [5] 林洁,谭珍瑜,熊桀,等. 尤昭玲教授对体外授精-胚胎移植中医辅助治疗的构思与实践[J]. 湖南中医药大学学报,2010 30(9):11-13.