

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2020. 06. 017

临证心得

温阳化浊法改善子宫内膜容受性体会

李兆惠, 宫政, 夏天*, 赵志梅, 张静, 王梦瑶

天津中医药大学第一附属医院, 天津市西青区李七庄昌凌路 88 号, 300193

[摘要] 子宫内膜容受性不良是导致胚胎反复种植失败的关键因素, 是现代辅助生殖技术亟待解决的瓶颈问题。立足于中医学脏腑辨证理论, 认为子宫内膜容受性不良的核心病机在于脾肾阳虚、湿浊内蕴, 故设立温阳化浊法以改善子宫内膜容受性, 创立温阳化浊方, 用于治疗脾肾阳虚、湿浊内蕴、寒湿困阻胞宫, 致胞宫失养、胞脉不畅、胎元不固的反复试管失败, 为临床应用中医药改善子宫内膜容受性提供新的治疗方法。

[关键词] 子宫内膜容受性; 不孕; 温阳化浊法; 反复种植失败

反复种植失败 (repeated implantation failure, RIF) 是指不孕症患者在接受体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 周期中, 连续移植 ≥ 2 个周期, 累积移植 ≥ 4 个优质卵裂期胚胎或 ≥ 2 个优质囊胚, 却未获临床妊娠^[1]。RIF 是目前辅助生殖领域的焦点问题, 病因主要包括胚胎因素与母体因素两方面, 其中约 2/3 是由子宫内膜容受性不良引起^[2], 因此, 提高子宫内膜容受性是提高 RIF 患者妊娠率的关键。导致子宫内膜容受性不良的常见病因包括子宫内膜炎、子宫内膜增生、子宫内膜息肉、子宫黏膜下肌瘤、宫腔粘连、子宫内膜蠕动异常等, 现代医学常对症采用抗炎、宫腔镜下去除相应病变、改善子宫内膜蠕动等策略治疗^[3]。中医药复方在改善子宫内膜容受性方面具有多靶点作用、全身整体调节的独特优势, 在西医基础上结合中医药治疗可以更好地提高疗效^[4-5]。我们在妇科临床中医诊疗和基础研究工作中, 逐步形成“温阳化浊法改善子宫内膜容受性”的认识, 为辅助生殖领域临床妊娠率的进一步提高提供了新的诊疗思路。

1 病因病机

子宫内膜容受性不良在中医妇科学中根据其症状可归属于“不孕”“胎元不固”“滑胎”等范畴。《类经·藏象类》云“女子之胞, 子宫是也。

亦以出纳精气而成胎孕者为奇”; “精满则子宫易于摄精, 血足则子宫易于容物, 皆有子之道也”。子宫为奇恒之腑, 为纳精成胎之处, 藏泻有度方可正常孕育。我们认为, 子宫内膜容受性不良的根本病机为脾肾阳虚, 湿浊瘀结是其重要的病理产物, 也是关键的致病因素。阳虚气血阴精化生不足, 精亏血虚子宫内膜生长乏源, 则胎元不固^[6]; 阳虚胞宫失于温煦, 推动温化无力, 脂膜凝而不去、壅遏胞宫形成瘀滞, 则内膜血脉欠畅达, 气血津液输布不利, 胞宫失养, 内膜容摄养胎不及; 阳虚寒湿内生, 湿性重浊下坠, 易阻气机, 损伤阳气, 易袭阴位, 下注胞宫, 导致邪阻胞络, 日久形成痰、湿、瘀等浊邪^[7], 引起胎元不固、无子或滑胎。临床见子宫内膜形态及血供不良, 子宫内膜炎、子宫内膜息肉样改变以及子宫内膜异位症^[8]等, 均影响子宫内膜摄精容物、荣养胎元的基本功能。

1.1 脾肾阳虚为根本病机

胞宫温暖、土壤肥沃是容胎受孕的基本条件, 《诸病源候论·妇人妊娠诸候上》有“若气血虚损者, 子宫为风冷所居, 则气血不足, 故不能养胎, 所以致胎数堕”的论述, 《傅青主女科》言“夫寒冰之地, 不生草木; 重阴之渊, 不长鱼龙”。阳衰常与脾肾不足有关^[9], 肾阳命火为元气之根, 肾为先天之本, 藏精气, 主人体的生长发育及生殖功能, 肾精在阳气的蒸腾下才可使胞宫摄精。脾胃为后天之本, 气血生化之源, 气机升降之枢纽, 主统血、运化水湿, 阴平阳秘, 气血调和, 则子宫内

基金项目: 国家自然科学基金 (81774351)

* 通讯作者: xiatian76@163.com (022) 27987330

膜得以生养,为氤氲之机做准备,先天与后天相互支持,相互促进以巩固胎元,遂有“种子首重调经,安胎尤重脾肾”^[10-11]之说。

1.2 湿浊瘀结为重要病理产物与关键致病因素

浊为不清之水,在人体中表现为精血津液运化失常,进而产生湿浊、痰瘀等病理产物。浊滞胞宫导致不孕早有阐述,如《女科经论》云“肥白妇人不能成胎者,……有痰饮、积血、脂膜”;《医宗金鉴·女科要旨》也有“不子之故伤冲任,不调带下经漏崩,或因积血胞寒热,痰饮脂膜病子宫”的论点。浊邪产生之内因根于脾肾阳虚^[12],命门为元气之根,五脏之阳气,非此不能发,肾阳虚命门火衰则经期阳长不足,排浊无力,脂膜痰浊凝而不去,壅遏胞宫。“无肾中之火气,则脾之气不能化”(《傅青主女科》),火不暖土,则土不能制水,轻则水谷不化精,不生血反生痰浊,痰浊久则下流胞门,壅滞血脉,致冲任胞脉不利;重则有阴无阳,宫内痰浊不化,湿浊痰瘀壅聚,占据血室,闭塞不行,积久成块,经水闭绝,终致不能摄精成孕。外因多于不洁房史、经期产后、手术创伤之时,湿邪趁虚入侵,蕴久化热,困阻胞宫。故阳虚为本,浊邪为标,邪滞胞宫,冲任胞脉不利,胞宫失养,引起胎元不固、无子或滑胎。

2 治法方药

2.1 温肾健脾、化湿蠲浊为治则

针对本病核心病机,我们以温肾健脾、化湿蠲浊为改善子宫内膜容受性的根本治疗法则。脾肾分主先后天,温肾以健脾,脾健则水谷精微受纳输布有秩,精血充盈,胞宫得以濡养,易于摄精容物;精化气则益肾有源,肾气得续,后天补养先天之天癸,天癸充盈,冲任流通,月事以时下,即促内膜规律生长与脱落,亦保胞宫孕育之根本;肾气足,元气旺盛,则生长得促,繁衍可续,生生不息。有研究显示,补肾健脾助孕治疗可以有效改善子宫内膜雌、孕激素受体的表达^[13],还能提高子宫内膜表面胞饮突的表达^[14],从而改善子宫内膜容受性。柴松岩教授提出,“阴精充裕则子宫内膜可以生长,阳气畅通则内膜血脉疏通畅达;气机调和则氤氲可萌生,血海充养则易于容物。阴平阳秘,气血调和,则子宫内膜得以生养,为媾精之种做准备”^[15]。

芳香化浊之品必兼性温,芳香以蠲浊,性温以健脾,燥土利水,水湿得运,湿浊得去,如改良沼

泽之地,万物可生,内膜荣沃,摄精容物,以利胎元;阳气者若天与日,天运当以日光明,借助芳香性温之力,以助痰瘀脂膜的溶化,水湿浊液的分化,阳气畅通则内膜血脉疏通畅达,方能达到祛瘀浊务尽的目的,以改良内膜环境,提高内膜容受性,为媾精置种做准备,进而提高胚胎移植成功率。研究发现,以益肾调冲、理气导痰、消脂通络为法可增加子宫内膜厚度、血供和氧供并改善胰岛素抵抗^[16]。

2.2 经验方药

创立温阳化浊方,药物组成:黄芪 20 g,菟丝子 30 g,鹿角霜 20 g,肉苁蓉 10 g,巴戟天 10 g,茯苓 15 g,麸炒白术 10 g,苍术 5 g,炒薏苡仁 20 g,车前子 20 g,陈皮 10 g,荷梗 10 g,藿香 10 g,黄柏 5 g。其中菟丝子、鹿角霜、肉苁蓉、巴戟天共奏温肾助阳、化气利水、补肾填精、荣养内膜之效;以黄芪、茯苓、炒白术、炒薏苡仁、车前子健脾益气化湿,气行则血行,血脉畅通,胞宫得养,以助摄纳孕胎;苍术、藿香、荷梗、陈皮芳香蠲浊,理气燥湿,以助分化痰湿脂膜之浊,改善子宫内环境;以黄柏之清热燥湿反佐,防诸药过于温燥伤阴。遵循“治水必先化气,化气必先温通”的原则,实现“凡阴阳之要,阳密乃固”的治疗目的。临床随兼证灵活加减,若兼见口干欲饮,或潮热盗汗,舌瘦偏红等阴虚证像,酌加二至丸或生地、酒黄精;兼见少腹胀痛,或情志抑郁,或烦躁易怒,或经前胸胁、乳房胀痛,善太息等肝郁证像,酌加郁金、香附、柴胡、紫苏梗;兼见形体肥胖,舌苔白腻等痰湿证像,酌加法半夏、竹茹;兼见平素小腹或少腹刺痛、舌紫暗脉涩血瘀证像,酌加失笑散或桃仁、红花、赤芍。

3 验案举隅

3.1 病案 1

患者,女,29岁,2018年7月28日初诊。主诉:未避孕未再孕2年余,IVF-ET失败3次。2013年曾早期妊娠50天行人工流产术,术后2年夫妇同居而未孕。男方精液检查正常。遂于2017年10月因不明原因不孕行方案促排卵,取卵4枚,获胚胎2枚(分别为I级和II级胚胎),分两次移植,均未孕;于2018年1月行方案促排卵,取卵6枚,获胚胎3枚,移植2枚(均为II级胚胎)未孕。患者平素月经欠规律,经期6~7天,月经周期30~40天,量少色暗,伴痛经。2018年

7 月 28 日阴道 B 超示: 子宫内膜 15 mm/A-B 级, 增厚伴回声不均匀, 2017 年 11 月 23 日子宫内膜活组织检查示: 子宫内膜不规则增生。末次月经 2018 年 7 月 1 日。刻下症见: 月经周期第 28 天, 畏寒怕冷, 腰膝酸软, 手足冰凉, 痛经, 性情焦躁, 大便一日二三行、溏薄, 舌淡胖边有齿痕、苔薄白, 右关脉沉缓无力、左关脉沉弦细。证属脾肾阳虚, 寒湿蕴于胞宫, 冲任失养。治以温阳健脾、理气化浊, 方以温阳化浊方加减: 菟丝子 30 g, 黄芪 20 g, 鹿角霜 20 g, 茯苓 15 g, 麸炒白术 10 g, 炒薏苡仁 20 g, 黄柏 5 g, 续断 10 g, 杜仲 10 g, 覆盆子 15 g, 麦冬 15 g, 五味子 6 g, 炒麦芽 15 g, 北柴胡 9 g, 炙甘草 6 g。7 剂水煎服, 每日 1 剂, 早、晚餐后半小时温服。配合 0.25 mm × 40 mm 毫针垂直进针, 采用补法针刺下脘、关元、气海、中极及双侧天枢、足三里、三阴交、太溪、子宫穴、卵巢穴以补肾健脾温督。得气为度, 每次留针 30 min, 每周 3 或 4 次; 艾灸 (神阙、气海、关元及双侧足三里), 每次 20 min, 每周 2 次, 1 个月经周期为 1 个疗程。嘱其调整生活方式, 饮食忌生冷油腻之品, 增加运动以助调整体质。

2018 年 8 月 4 日二诊: 末次月经 2018 年 7 月 31 日, 行经第 5 天, 量少色暗, 行经第 1 天痛经, 畏寒肢冷、腰膝酸软同前, 大便每日一行、成形, 舌淡胖边有齿痕、苔薄白, 脉沉濡。守方予以温阳健脾、养血填精加减: 菟丝子 30 g, 黄芪 20 g, 鹿角霜 20 g, 茯苓 15 g, 麸炒白术 10 g, 炒薏苡仁 20 g, 黄柏 5 g, 续断 10 g, 杜仲 10 g, 覆盆子 15 g, 山萸肉 30 g, 麦冬 15 g, 炒麦芽 15 g, 炙甘草 6 g。7 剂水煎服, 每日 1 剂, 早、晚餐后半小时温服。配合针灸同前。

2018 年 8 月 10 日三诊: 畏寒肢冷稍好转, 大便每日一行、成形, 舌淡红、苔薄白, 脉沉弱, 自述精神好转。效不更方, 继予上方 7 剂, 水煎服, 每日 1 剂, 早、晚餐后半小时温服。结合针灸同前。嘱其调整生活方式, 饮食忌生冷油腻之品, 增加运动以助调整体质。

依上方辨证加减用药至 2018 年 10 月 18 日 (月经期停药), 2018 年 10 月 23 日停经 33 天测血 β 人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG): 1328 mIU/ml, 孕酮 (P) 20.19 ng/ml, 于 2018 年 11 月 17 日行阴道彩超示: 宫内早孕, 可见胎心管搏动, 自然妊娠, 随访至妊娠 6 个月余, 妊娠情况正常, 胎儿发育良好。

按语: 患者初诊见月经不规律, 月经量少延期, 色黯伴痛经, 同时有畏寒肢冷、腰酸、性情急躁, 便溏等症状, 舌淡胖边有齿痕, 辨证为脾肾阳虚、寒湿内生兼有肝郁。治疗予以温肾健脾化湿, 脾气健旺, 寒湿得除, 胞脉通畅, 胞宫得以温煦濡养, 胎得其养, 胎气得固; 经前少予疏肝之品, 共筑健脾化湿之用。二诊大便成形, 效不更方, 随月经周期阴阳变化加减, 经后期予以重用益精养血之山萸肉, 与菟丝子、杜仲共奏补肾填精、助孕安胎之效。脾健则精充湿化, 胞宫得养, 天癸得续, 冲任流通, 月事以时下, 内膜规律生长与脱落, 确保胞宫容受孕育之根本, 患者自然妊娠。

3.2 病案 2

患者, 女, 34 岁, 2017 年 8 月 16 日初诊。主诉: 未避孕未孕 7 年, IVF-ET 失败 6 次。婚后夫妇同居 7 年未孕, 男方精液检查正常, 遂于 2014 年始行辅助生殖技术, 3 年内行 3 次长方案促排卵, 6 次胚胎移植 (胚胎级别: 2014 年 II 级 2 枚, 2015 年鲜胚 1 枚、II 级冻胚 1 枚、囊胚 1 枚, 2016 年鲜胚 2 枚, 囊胚 1 枚) 均未着床。2016 年 8 月 B 超示: 多发性子宫肌瘤, 子宫下段至宫颈积液; 子宫内膜厚 9 mm, B-C 型。刻下症见: 月经周期第 15 天, 手足不温, 畏寒, 时有少腹疼痛, 口干不欲饮, 性情内向不喜多言, 纳寐可, 小便调, 大便溏, 舌淡苔白、边有齿痕、多涎, 脉沉细无力。证属脾阳亏虚, 肾精不足, 水湿瘀血停滞, 困胞阻胎。治以温阳化浊, 祛瘀化痰。予温阳化浊方加减: 黄芪 30 g, 菟丝子 30 g, 鹿角霜 20 g, 肉苁蓉 10 g, 巴戟天 10 g, 茯苓 15 g, 麸炒白术 10 g, 苍术 5 g, 炒薏苡仁 20 g, 车前子 20 g, 陈皮 10 g, 泽泻 15 g, 藿香 10 g, 黄柏 5 g, 丹参 12 g, 当归 15 g。7 剂, 每日 1 剂, 水煎服, 早、晚餐后温服。

2017 年 8 月 23 日二诊: 服上方后畏寒、手足冰凉改善, 效不更方, 继予 7 剂水煎服, 每日 1 剂, 水煎服, 早、晚餐后温服。

2017 年 8 月 31 日三诊: 适逢经期第二天, 继予上方 7 剂, 煎服法同前。合用少腹逐瘀颗粒 (北京北卫药业, 每袋 1.6 g), 每次 1 袋, 每日 2 次, 以助阳化气, 除旧生新。

2017 年 9 月 7 日四诊: 自诉末次月经痛经稍减, 排经较为畅快, 经后少腹偶有隐痛, 遇冷则甚, 遂加用温阳化浊灌肠方 (黄芪 50 g, 肉苁蓉 10 g, 巴戟天 10 g, 茯苓 10 g, 麸炒白术 15 g, 苍术 6 g, 黄柏 10 g, 泽泻 10 g, 佩兰 10 g, 益母草 10 g,

女贞子 20 g, 藿香 10 g, 麸炒枳壳 10 g, 烫狗脊 10 g, 当归 20 g), 煎汤滤渣加温到 37 ~ 39℃, 100 ml/次, 肛门灌肠管给药, 保留 2 h 以上, 避开经期, 1 个月为 1 个疗程, 进一步改善盆腔环境。随访 11 个月, 患者坚持服用温阳化浊中药, 畏寒肢冷明显改善, 大便成形, 痛经减轻, 无不适。2018 年 4 月重新进周方案促排卵, 取卵 10 枚, 获胚 7 枚, 2018 年 8 月 27 日移植囊胚 1 枚, 10 天后自测尿妊娠试验阳性, β -HCG: 796 mIU/ml, 中药予以补肾健脾, 固冲安胎, 以收全功。随访患者足月顺产一健康男婴, 母子平安。

按语: 患者以“IVF-ET 失败 6 次”就诊, B 超提示多发性子宫肌瘤, 子宫下段至宫颈较多积液; 症见手足不温, 畏寒, 时有少腹疼痛, 口干不欲饮, 性情内向不喜多言, 纳寐可, 小便调, 大便溏, 舌淡、苔白水滑、边有齿痕。症状结合辅助检查辨证为典型脾肾阳虚、寒湿瘀滞的子宫内膜容受不良。予以温阳化浊方加减, 脾胃得健, 湿浊瘀滞得化。患者寒湿之象偏重, 予以苍术、车前子、泽泻加强利湿化浊, 陈皮、藿香共奏理气燥湿、芳香化浊之用, 胞宫得以清利温通, 易于着胎养胎; 丹参活血化瘀, 祛旧生新, 胞脉通利, 冲任调和, 内膜得养, 从而改善子宫内膜容受性。患者病史久, 予以标本兼治, 使后天健运, 先天得养, 天癸有源促进卵泡发育, 改善内膜营养, 提高内膜营养的能力。二诊患者阳虚症状缓解, 但考虑寒湿瘀滞为患, 病情缠绵, 继续予以温阳化浊加减治疗, 从根本上改善其阳虚寒湿瘀滞的体质状况。三诊适逢经期, 重阳转阴之际, 予以温阳化浊, 加强子宫内膜脱落, 以助推陈出新。患者坚持服药, 随诊阳虚、湿浊瘀滞诸症均改善, 后行 IVF-ET 成功, 顺产一健康男婴。

上述两病案均为 RIF 患者, 中医辨证为脾肾阳虚、湿浊内蕴。阳虚胞宫失于温煦, 寒湿重浊困阻胞宫, 瘀滞胞脉, 胞脉不畅胞宫失养, 均影响了胞宫的荣胎养胎能力, 意同于“子宫内膜容受性不良”。经温阳化浊法治疗后皆获得了成功的妊娠, 提示中医温阳化浊法确实可以增加 RIF 患者的妊娠率, 为临床改善内膜容受性提高 IVF-ET 成功率提出新思路、新方法。

参考文献

[1] POLANSKI LT, BAUMGARTEN MN, QUENBY S, et al.

What exactly do we mean by ‘recurrent implantation failure’? a systematic review and opinion [J]. Reprod Biomed Online 2014 28(4): 409-423.

[2] ACHACHE H, REVEL A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. [J]. Hum Reprod Update, 2006, 12(6): 731-46.

[3] 姚元庆, 王辉. 反复种植失败的子宫内膜因素及对策 [J]. 实用妇产科杂志 2018 34(5): 326-328.

[4] 夏宛廷, 曾倩. 子宫内膜容受性不良的中医药对策 [J]. 实用妇产科杂志 2019 35(2): 97-99.

[5] 王立婧, 谈勇. 反复种植失败的中西医结合治疗进展 [J]. 医学综述, 2019 25(5): 995-1001.

[6] 黄镇乐, 宁艳, 朱月明. 中医辨体调质改善不孕症子宫内膜容受性不良的研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1131-1133.

[7] 王晋平, 吴林, 唐农, 等. 从阴阳本体结构探讨温阳化浊法对养生及抗衰老相关疾病的现实意义 [J]. 中国中医基础医学杂志 2017 23(2): 210-212.

[8] 马堃, 陈燕霞, 李敏. 补肾活血法治疗子宫内膜异位症不孕的临床经验 [J]. 中国中药杂志 2019 44(6): 1094-1098.

[9] 朱月明, 冯筠, 宁艳. 补肾中药改善不孕症患者子宫内膜容受性的 Meta 分析 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 255-258.

[10] 张玉珍, 罗颂平. 罗元恺教授调经、助孕、安胎的思路与方法 [J]. 广州中医药大学学报 2004 21(5): 352-355.

[11] 杨永琴, 尤昭玲, 游卉. 尤昭玲辨治改善子宫内膜容受性不良经验总结 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2258-2260.

[12] 耿运玲, 吴圣贤, 马媛媛, 等. 试述寒气生浊 [J]. 中医杂志 2019 60(14): 1181-1184.

[13] 曹蕾, 罗颂平, 欧汝强. 补肾健脾中药复方对肾虚模型大鼠子宫内膜容受性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011 26(5): 1057-1061.

[14] 黄冬梅, 黄光英, 陆付耳. 补肾益气活血方中药对胚胎着床障碍小鼠子宫内膜表面胞饮突表达的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2004 39(4): 17-20, 76-77.

[15] 金哲. 柴松岩论治中医调整反复移植失败方案 [J]. 中华中医药杂志 2017 32(1): 168-170.

[16] 丁彩飞, 王晨晔, 杨欣, 等. 苍附导痰汤加减方对多囊卵巢综合征不孕症患者子宫内膜容受性的影响 [J]. 中国中西医结合杂志 2014 34(11): 1297-1301.

(收稿日期: 2019-07-07; 修回日期: 2019-12-19)

[编辑: 焦 爽]