

引用:钟函芝,何碧松,李茂雅,魏绍斌. 魏绍斌治疗早发性卵巢功能不全经验[J]. 湖南中医杂志,2022,38(12):52-55.

魏绍斌治疗早发性卵巢功能不全经验

钟函芝,何碧松,李茂雅,魏绍斌

(成都中医药大学附属医院,四川 成都,610075)

[摘要] 介绍魏绍斌教授治疗早发性卵巢功能不全的临床经验。魏教授认为早发性卵巢功能不全与肝脾肾不足密切相关,尤以肾虚为本,治疗上以补肾填精为基本治则,佐以疏肝行气活血、健脾益气生血之品,多以经验方参芪归肾丸为基础方分期论治。经后期注重补肾填精,排卵期予疏肝行气、活血通络之品促进卵泡发育及排出,经前期注重补肾健脾,孕后则补肾安胎,配合食疗、耳穴压豆等中医特色疗法,同时注意心理疏导,通过多途径综合治疗控制疾病进一步发展,达到调经助孕、改善临床症状之目的,临床疗效颇佳。

[关键词] 早发性卵巢功能不全;中医综合治疗;参芪归肾丸;名医经验;魏绍斌

[中图分类号] R271.917.5 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.12.014

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是指女性在 40 岁之前出现的卵巢功能减退性疾病,临床上患者出现停经或月经稀发 ≥ 4 个月,并连续 2 次间隔 4 周以上促卵泡生成素(FSH) > 25 U/L 即可诊断为 POI^[1]。近年来,POI 的发病率逐步上升且呈低龄化趋势,40 岁前发病率约为 1%^[2],严重影响育龄期女性生殖健康。POI 的主要发病与医源性因素、免疫因素和遗传因素等相关^[3]。激素替代疗法是西医治疗 POI 的主要方式,其虽可缓解低雌激素症状、改善卵巢功能、促进部分卵泡发育,但长期使用激素制剂又有增加患乳腺癌、血栓栓塞性疾病、妇科恶性肿瘤等风险^[4]。中医药可以通过调节性激素水平、抑制细胞凋亡、改善免疫功能等方面促进卵泡发育,提高卵巢生殖功能,从而达到改善临床症状、调经助孕的目的^[5-6]。

魏绍斌教授为四川省名中医,全国第六批老中医药专家学术经验继承工作指导老师,长期致力于中医药防治妇科疾病的临床研究和学术探索,传承研习经典,博采众家之长,临床针对卵巢功能减退类疾病的治疗积累了丰富的临床经验,并形成了系统的治疗方案,临床治疗本病疗效满意,现将其经验介绍如下。

1 融会贯通,整合病机

中医学中虽无与 POI 相对应的病名,但根据临床症状,可将其归属于“月经先期”“月经后期”“月经过少”“不孕”“经水早断”等范畴。其病因多归于先天肾气不足、房劳多产、情志内伤等导致脏腑功能失调。针对本病的特征,魏教授认为肝脾肾三脏不足是主要病机,尤其强调肾的主导作用,提出以补肾填精为基本治则,同时兼顾肝脾,三脏同治。

1.1 肾虚为本,补肾填精 中医学认为 POI 的发生与肾虚密切相关^[7]。经后期,血海亏虚,需要依赖阴精化生,肾中阴精充足,则阴长精足,卵子逐渐发育。若肾精亏虚,天癸乏源,则导致卵子发育欠佳。排卵前,阳气渐长,阴阳氤氲之时,阳气内动,此时促进重阴转阳,可使卵子成熟而顺利排出。若肾阳不足,加之经后期阴精未充,经间期阴阳转化乏力,卵子排出动力不足,则可致排卵障碍。经前期,阳气逐渐增长,达到重阳状态,此时阴精与阳气皆充盛,子宫胞脉气血满盈,已为孕育做好准备,肾阳不足可使子宫内膜分泌转化失常,从而影响受精卵着床发育,导致不孕。肾虚衰,阴精不足,天癸不充,冲任不盛,经水生化乏源,逐渐出现“血枯”“经水早断”等 POI 的临床表现。因此,魏教授认

基金项目: 中华中医药学会团体标准立项项目(20211220-BZ-CACM)

第一作者: 钟函芝,女,研究方向:中医药防治妇科炎症、痛症类疾病

通信作者: 魏绍斌,女,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治妇科炎症、痛症类疾病, E-mail:wsb2012_gcp@163.com

为,肾虚是本病的核心病机,应以补肾填精为基本治法。

1.2 肝肾同治,母子相生 《石室秘录》载:“肾水干枯,肾不能生肝木矣……至于肝为木脏,木生于水,其源从癸。”肝肾同源,母子相生,肾水充足方可涵养肝木,且肝、肾同居下焦,精血互化,二者关系密不可分。《济阴济阳纲目》载:“主闭藏者,肾也。司疏泻者,肝也。”卵子的按时排出是肝气疏泄和肾气封藏功能相互协调的表现。肾气不足,封藏失司,加之肝失疏泄,导致卵泡发育和排出障碍。魏教授认为,现代女性社会及家庭压力逐渐增大,在本病的发展过程中往往掺杂肝郁的病机。大约60%卵巢早衰患者的发病与情志因素有关^[8]。情志不畅,肝郁日久化火,煎熬阴液,耗伤气血,血海空虚,不能化精滋肾,冲任胞宫失濡,无血可下;气机升降失调,经水不能按时满溢,渐成本病。

1.3 脾肾互生,先后相滋 《兰室秘藏·妇人门》载:“妇人脾胃久虚,或形羸气血俱衰,而致经水断绝不行。”肾精亏虚发为本病,而肾主先天,脾司后天,先天温养后天,后天补养先天,二者相互滋生、相互促进,故补肾时应兼顾调补脾胃。且本病病程较长,临床需长期服药,治疗时应注重固护脾胃之气。

2 传承经典,自拟新方

2.1 参芪归肾丸 魏教授结合本病发生的核心病机,认为治疗应以补肾疏肝健脾为主。归肾丸出自《景岳全书》,由熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、当归、枸杞子、菟丝子、杜仲8味药组成,具有补阴益阳、养血填精之功效。魏教授结合多年临床经验,在归肾丸的基础上形成了经验方参芪归肾丸。药物组成:熟地黄、山药、山茱萸、大菟丝子、盐覆盆子、枸杞子、肉苁蓉、党参、生黄芪、葛根、当归、酒川芎、制香附、巴戟天等。方中熟地黄益精填髓、滋补阴血,入肝、肾二经,《本草正》言其能补五脏之真阴。山药健脾固肾益精,山茱萸补益肝肾涩精,三药配伍补足少阴、太阴、厥阴三经;“菟丝子,补肾养肝,温脾助胃之药也”,可益肝肾,填精血,旺脾气。覆盆子、枸杞子入肝肾二经,滋养真阴,填补精血。以上诸药取“肝脾肾同治”之力。党参、黄芪重于健脾益气,葛根鼓舞胃气,升阳生津,达“先后相滋”之功。然阴阳互根,可相互转化,“善补阴者,必于阳中求

阴,则阴得阳升而泉源不竭”,故方中佐肉苁蓉、巴戟天温补肾阳、填益精血,当归活血补血,再加香附、川芎疏肝行气活血,既可防熟地黄、山茱萸、覆盆子等滋阴养血之品过于滋腻,又可配合补肾药达到促卵泡发育和排卵的作用。本方以补肾益精药物为主,滋养先天肾水以生精,配以健脾益气之品,培补后天脾胃以生血,佐以疏肝活血之药,选药精良,动静结合,达到肝脾肾同治之功。

2.2 临证应用 针对POI基本病机,魏教授运用经验方加减治疗POI,多年临证经验证明该方在改善患者卵巢功能、临床症状及促进生育方面疗效确切,且以此经验方加减开展了多项临床研究,疗效显著。本研究团队运用经验方加减治疗卵巢早衰患者26例(自身前后对照试验),结果显示经验方加减可改善患者临床症状,改善卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)等激素水平^[9];研究团队在2013年运用经验方加减治疗卵巢功能减退类疾病患者115例,结果显示总有效率为89.66%,且患者月经情况、潮热汗出、腰膝酸软、头晕耳鸣等证候积分均有所改善,血清E₂均有所提高,FSH水平有所降低,治疗前后比较,差异均有统计学意义^[10]。魏教授将此经验方研发形成院内制剂“滋肾安坤颗粒”,并通过建立免疫性POI小鼠模型,运用滋肾安坤颗粒对免疫性POI模型小鼠进行干预,实验结果发现滋肾安坤颗粒可有效缩短免疫性POI模型小鼠动情周期,改善卵巢组织形态学,降低血清FSH水平、升高E₂、血清抗苗勒管激素(AMH)水平,减轻POI模型小鼠卵巢组织炎性病理改变,其机制可能是通过升高免疫性卵巢功能减退模型小鼠血清转化生长因子-β水平,降低卵巢组织中RORγt mRNA表达水平,升高Foxp3 mRNA表达水平,降低卵泡组织中凋亡同胱氨酸蛋白-3表达的作用,以纠正模型小鼠Th17/Treg细胞免疫失衡状态,减少卵泡细胞凋亡,从而达到治疗POI的作用^[11]。

3 内外同调,综合治疗

3.1 食疗 魏教授“寓医于食”,既将药物配以乌鸡、排骨等炖汤,予食物赋以药用,又使人体补以“血肉有情”之品^[12]。血肉有情之品,可培体内之精血。且食疗简便易行,患者易于接受。经后期予太子参、山药、莲子、石斛、制黄精、粉葛滋补脾胃之

阴以促卵泡发育。经前期予太子参、枸杞子、山药、黄芪、石斛补肾健脾以滋气血生化,达到调理月经或助孕安胎之效。

3.2 耳穴压豆 经后期可配合耳穴压豆促卵泡发育,穴选:卵巢、肝、脾、肾、内分泌、脑垂体;促排卵可选:卵巢、子宫、内分泌、肝、肾、脾;若患者出现潮热汗出等情况,穴位可选:内分泌、卵巢、子宫、肝、脾;月经过少可选:内生殖器、内分泌、肾、神门、皮质下、性感;月经后期可选:内分泌、内外生殖器、盆腔、肾、脾。

3.3 穴位贴敷 对于本病患者,魏教授善用穴位贴敷(菟丝子、续断、桑寄生、党参、白术等)联合治疗。经后期一般选取双侧肾俞、双侧三阴交、关元、中极等穴。贴敷肾俞补肾固精、蓄养冲任;三阴交为足三阴经交汇之穴,可调畅气血。关元为肝脾肾三阴经与任脉之会,贴敷可补肾益精,调理三阴;中极是任脉与足三阴经的交会穴。诸穴配伍补肾填精,调气理血,长养卵泡,达肝脾肾同治之效。经前期一般选取双侧肾俞、双侧足三里、中脘、关元等穴。贴敷双侧足三里、中脘能扶正培元,补脏腑之虚损,调节脾胃功能。诸穴配伍合奏补肾健脾、温养冲任、调经助孕之功。

4 中西融合,必要时联合体外受精(IVF)

POI患者大部分有强烈的生育要求,魏教授认为若患者年龄>35岁伴随着输卵管性病变,可直接建议患者行IVF,同时在各阶段配合中药治疗,可改善患者卵子数量及质量,提高患者妊娠率,减少IVF过程中不良反应的发生。同时应根据IVF各个阶段进行分期辅助治疗,如进周前改善卵巢储备功能;降调期治疗导致不孕的基础疾病,改善低雌激素症状;促排卵期提高卵泡数量及质量;移植后改善子宫内膜容受性,促进胚胎着床。在各期亦同时配合耳穴、食疗、穴位贴敷,或者中药直肠导入等中医特色疗法,多途径综合治疗,提高IVF妊娠率。

5 典型病案

吴某,女,33岁,2018年12月19日初诊。主诉:月经周期延后1年,现停经2个月。患者近1年来出现月经周期延后,最长达2个月。半个月前因月经后期于外院就诊,查生殖激素示:FSH 31.29 mIU/ml, LH 10.8 mIU/ml, E_2 174 pg/ml,孕酮(P) < 0.05 ng/ml,血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG) < 0.2 mIU/ml,外院处以激素序贯治疗,患者拒绝,遂

至我院门诊就诊。末次月经:2018年10月2日,3 d干净,量少,色红,无血块,腰酸,无腹痛。平素白带正常。孕3流2产1。患者未避孕,有生育要求。现症见:停经,精神可,情绪急躁易怒,口干欲饮,无口苦,偶有潮热汗出,性欲淡漠,纳眠可,二便调。舌淡红、苔薄白,脉弦细。无特殊既往史。辅助检查:2018年12月19日甲状腺功能未见异常。阴道彩超:子宫大小4.4 cm×3.9 cm×3.5 cm,内膜厚0.3 cm(单层),右卵巢2.3 cm×1.7 cm×1.3 cm,左卵巢2.4 cm×1.7 cm×1.4 cm,双侧卵巢探及最大卵泡0.9 cm×0.7 cm。西医诊断:POI? 中医诊断:月经后期,肾虚肝郁血滞证。治法:补肾疏肝、益气活血。1) 中药治疗。予以参芪归肾丸加减治疗。熟地黄15 g,山药15 g,山茱萸15 g,当归15 g,枸杞子15 g,盐杜仲15 g,大菟丝子15 g,党参20 g,生黄芪15 g,制香附15 g,粉葛20 g,鸡血藤15 g,肉苁蓉15 g,覆盆子20 g,淫羊藿15 g。8剂,3 d服2剂,水煎,150 ml/次,3次/d;紫河车粉3 g,合药冲服,2次/d。2) 食疗方治疗。处方:党参15 g,生黄芪15 g,当归10 g,川芎10 g,枸杞子10 g。黄豆适量,猪排骨100~150 g,生姜少量。4剂,炖汤,2 d服1剂。3) 耳穴压豆。取穴:卵巢、肝、脾、肾、内分泌、脑垂体,治疗1次。4) 穴位贴敷治疗。取穴:双肾俞、双三阴交、关元、中极,治疗1次。2019年2月4日二诊:末次月经2018年12月30日,量少,色鲜红,无块,小腹隐痛,腰酸,无乳胀。现症见:情绪可,腰酸痛,小便调,大便黏腻,纳眠可,舌淡红、苔薄白,脉细。查生殖激素:FSH 28.43 mIU/ml, LH 14.68 mIU/ml, E_2 77 pg/ml, P 13.2 ng/ml, β -hCG < 0.2 mIU/ml。予以寿胎四君子汤加减治疗。处方:菟丝子15 g,党参15 g,炒白术15 g,陈皮10 g,覆盆子15 g,山药15 g,枸杞子15 g,生黄芪20 g,巴戟天15 g,粉葛15 g,山茱萸15 g,续断15 g。8剂,3 d服2剂,煎服法同前;紫河车粉3 g,合药冲服,1 d 2次;食疗方继服4剂,炖服方法同前。耳穴压豆、穴位贴敷治疗同前。5月25日三诊:末次月经5月10~16日,量少,色红,无血块,无腹痛。现症见:情绪可,精神可,潮热盗汗较前改善,纳眠可,小便调,大便不成形,1次/d,舌淡红、苔薄黄,脉弦滑。辅助检查:彩超示子宫前后径3.5 cm,内膜厚0.25 cm(单层),右附件探及1.8 cm×2.1 cm卵泡,予寿胎四君子汤加减调经助孕,配合紫河车粉冲服。食

疗、耳穴压豆、穴位贴敷方法同前。另外指导患者同房备孕,排卵期隔日同房1次。7月2日四诊:末次月经5月10~16日。现症见:停经53d,自测尿hCG阳性,情绪可,精神差,神疲乏力,恶心干呕,无腹痛,无阴道出血,纳少,二便调,舌暗红、苔薄白,脉细滑。生殖激素: E_2 962.6 pg/ml, P 26.82 ng/ml, β -hCG 90630 mIU/ml。腹部彩超提示宫内妊娠。二诊方易党参、生黄芪为太子参、炙黄芪,加炒稻芽15 g、苏梗10 g。共8剂,3 d服2剂,3次/d。继续服紫河车粉,加用黄体酮软胶囊口服治疗,0.1 g/次,2次/d。随访2个月,患者精神情绪可,饮食正常,无明显恶心干呕等不适,产科专科检查基本正常,于2020年3月诞下一女。

按语:本案患者月经周期延后1年,停经前月经量减少。肾气的盛衰主宰着天癸的“至”与“竭”、冲任的“盛”与“通”、月经的“行”与“止”。本案患者因房劳多产、手术金刃之伤等损伤肾气,耗伤肾精,且病程较长,精血乏源,故出现月经后期、月经量少,而肾精不足,阴阳失调,可见潮热盗汗、性欲淡漠、肝气不舒、血滞不行等症,故情绪急躁易怒。结合患者舌淡红、苔薄白,脉弦细,辨证为肾虚肝郁血滞之证,方用参芪归肾丸加减以补肾填精、疏肝活血;紫河车粉为血肉有情之品,能大补精血,益髓充督^[13];结合食疗补肾健脾、固护胃气。二诊患者生殖激素提示已排卵,处于经前期,故用寿胎四君子汤加减脾肾双补,去阿胶之滋腻碍胃,易覆盆子、山茱萸补肾填精,巴戟天温肾助阳,去茯苓之淡渗利下,加黄芪、葛根、山药健脾益气,佐陈皮行气,全方先后天同补,经前期助阳气健运,达调经助孕之目的。三诊时患者月经已应期而至,处于排卵前期,B超检测见优势卵泡,故予以寿胎四君子汤加减补肾健脾,调经助孕,选用耳穴压豆促卵泡排出、食疗方及穴位贴敷补肾健脾助孕,结合彩超监测排卵,指导同房。四诊患者已受孕,治疗以补肾健脾安胎,仍以寿胎四君子汤加减,易党参为太子参气阴双补,黄芪炙用补气健脾,加稻芽、苏梗以健胃和中,终使患者成功产子。

6 小 结

魏教授对POI倡导早发现、早预防、早治疗,恢复卵巢功能、防止疾病进一步发展为卵巢早衰是治疗本病的关键。POI的发病原因较为复杂,西医激素替代疗法并不能恢复卵巢功能。中医治疗本病

的优势在于调整下丘脑-垂体-卵巢生殖轴功能,调节性激素水平,恢复卵巢功能,改善患者临床症状,提高排卵率和妊娠率,避免激素治疗产生的不良反应,提高患者生活质量。魏教授传承经典,并结合多年丰富的临床经验,总结出参芪归肾丸一方,用药以补肾疏肝健脾为主,注重调经助孕,在经后期、排卵期、经前期治法各有不同,经后期注重补肾填精,排卵期予其疏肝行气、活血通络,促进卵泡发育及排出,经前期则注重补肾健脾,孕后则补肾安胎,结合患者具体情况,灵活选药,标本兼治,并配合食疗方、耳穴压豆、穴位贴敷等中医特色治疗,同时注意心理疏导,从多途径、多角度综合治疗,形成对本病的系统诊治方案,疗效确切,为临床治疗POI提供了新思路。

参考文献

- [1] 陈凡,林寒梅,岳冰清,等. 中医药治疗亚临床期早发性卵巢功能不全研究进展[J]. 湖南中医杂志,2021,37(2):175-176.
- [2] DAVIES M, CARTWRIGHT B, ZILLIKENS C, et al. ESHRE guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31(5): 926-937.
- [3] LAVEN JS. Primary ovarian insufficiency[J]. Semin Reprod Med, 2016, 34(4): 230-234.
- [4] 曹金翔,吴洁. 早发性卵巢功能不全激素补充治疗利弊评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 227-230.
- [5] 王文静,刘金星. 补肾养精颗粒调节早发性卵巢功能不全模型大鼠卵泡颗粒细胞凋亡机制研究[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(1): 87-91.
- [6] 曹怀宁. 二至地黄汤对卵巢早衰患者激素水平及抗卵巢抗体影响的临床研究[J]. 新中医, 2009, 41(9): 53-54.
- [7] 黄书慧,张晓金. 中西药联合治疗原发性卵巢功能不全的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1707-1711.
- [8] 滕秀香,姚海洋,刘丹,等. 柴嵩岩辨证治疗早发性卵巢功能不全经验[J]. 北京中医药, 2018, 37(4): 292-294.
- [9] 韩利. 归肾丸加减治疗卵巢早衰(肾虚精亏证)的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2014.
- [10] 袁文娇. 归肾丸加减“异病同治”治疗卵巢功能减退类疾病(肾虚精亏型)的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [11] 彭桃. 滋肾安坤颗粒对早发性卵巢功能不全小鼠疗效及机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2021.
- [12] 朱元洁,樊巧玲. 浅析血肉有情之品的配伍应用[J]. 中医药导报, 2009, 15(9): 63, 71.
- [13] 张莉莉,韦宇,于同月,等. 鹿胎膏、阿胶、紫河车补精益髓经验——全小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(11): 1408-1410.

(收稿日期:2022-04-12)