

卵巢储备功能下降病因病机及中医药治疗研究进展

邵华

(天津市滨海新区中医医院妇科,天津 300451)

摘要:卵巢储备功能下降会造成卵母细胞数量减少、质量下降、分泌雌激素水平降低,进而导致女性生育能力下降。目前,关于卵巢储备功能下降的病因病机尚未完全明确,临床主要给予西药对症综合治疗。中医药治疗具有其独特的优势,不良反应少,给予辨证论治,可实现标本兼治的目的。本文现对卵巢储备功能下降病因病机、中医药治疗进展进行综述,以期对卵巢储备功能下降治疗提供参考。

关键词:卵巢储备功能;病因;病机;中医药治疗

中图分类号:R271.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.14.039

文章编号:1006-1959(2022)14-0150-04

Research Progress on Etiology, Pathogenesis and Traditional Chinese Medicine Treatment of Ovarian Reserve Decline

SHAO Hua

(Department of Gynecology,Tianjin Binhai New Area Hospital of TCM,Tianjin 300451,China)

Abstract:The decline of ovarian reserve function will lead to the decrease of oocyte quantity, quality and secretion of estrogen, which will lead to the decline of female fertility. At present, the etiology and pathogenesis of ovarian reserve decline have not been fully clarified, and Western medicine is mainly given symptomatic and comprehensive treatment in clinic. Traditional Chinese medicine treatment has its unique advantages, less adverse reactions, give syndrome differentiation and treatment, which can achieve the purpose of treating both symptoms and root causes. This article reviews the etiology and pathogenesis of ovarian reserve decline and the progress of traditional Chinese medicine treatment, in order to provide reference for the treatment of ovarian reserve decline.

Key words:Ovarian reserve function;Etiology;Pathogenesis;Traditional Chinese medicine treatment

卵巢储备功能下降(decline in ovarian reserve, DOR)是指卵巢皮质区卵泡生长、发育、形成可受精卵泡的能力,主要反映在卵巢内存留卵泡的数量和质量上^[1]。当卵巢储备功能下降,会导致生殖内分泌功能紊乱、生育能力下降。研究显示^[2],卵巢储备功能下降会有月经后期、经量减少等表现,随着病情的进展会发生月经频发或月经稀发、闭经,甚至会发生卵巢早衰、生育能力丧失。目前,关于卵巢储备功能下降的病因尚未完全明确,普遍认为是由于多因素共同作用所致。常规西药无特效治疗方法,主要给予激素补充、心理干预等治疗。中医学辨证施治、整体治疗,对患者缓解临床症状、改善卵巢储备功能具有显著的优势。本文现从卵巢储备功能下降病因病机入手,综述临床中医药治疗相关进展,旨在为该病的诊治提供参考。

1 病因病机

1.1 西医病因病机 现代医学认为卵巢储备功能病因复杂,与多种因素相关。当前已有研究发现卵巢储备功能下降可能与以下几种因素相关:①年龄因

素:女性随着年龄的增长,卵巢功能是一个渐进的生理过程。随着年龄上升,卵泡不断消耗,数目不断减少,卵巢功能逐渐衰退,这是卵巢储备功能自然下降的一个过程;②基因遗传学:对卵巢储备功能下降患者家谱进行调查发现,约有10%的患者有家族史。卵巢储备功能下降患者遗传学异常主要有X染色体数目异常、常染色体异常以及基因突变等^[3]。在刘莉莉等^[4]的报道中指出,必须有2条染色体结构正常才能维持卵泡的数量。该结论也进一步证实遗传因素与卵巢储备功能下降密切相关;③酶缺陷:卵巢储备功能下降的发生与卵巢DNA调聚酶活性密切相关,卵巢DNA调聚酶失去活性,可能诱发卵巢储备功能下降的发生^[5]。因为,半乳糖-1-磷酸转尿苷酰酶缺乏会引起卵原细胞数量减少,进一步会造成卵巢储备功能下降,甚至卵巢功能低下;④自身免疫因素:有研究发现^[6],35%以上的卵巢储备功能下降患者与自身免疫机制相关。但是自身免疫性卵巢储备功能的发病具体机制尚未明确;⑤盆腔破坏因素:在滕秀香^[7]的研究中,发下卵巢囊肿剔除术患者行腹腔镜下单极电凝止血,会使卵巢储备功能下降。而使用镜下缝合止血可以更好地保护其功能。分析认为可能是由于腹腔镜电凝可能会损伤卵巢血供,从而进一步诱发卵巢储备功能的下降。除过以上研究已经证实的影响因素,环境因素、化学毒物、不良

基金项目:2018年度滨海新区中医医院科技项目(编号:bhzy201813)

作者简介:邵华(1980.8-),女,黑龙江海伦人,硕士,主治医师,主要从事中医药治疗卵巢储备功能下降、多囊卵巢综合征的诊治工作

生活方式、工作压力等均可能影响卵巢储备功能。在不良的环境因素下,患者卵巢储备功能下降明显,且多为白领阶层,存在工作压力大、精神高度紧张等社会心理特征。

1.2 中医病因病机

1.2.1 肾虚 中医学认为肾藏精、主生殖,肾气充盛,天癸日趋成熟,月经来潮而可有子。如果肾气不充,房事不节,或久病大病,导致肾虚,生殖功能受损,进而会发生卵巢储备功能下降。目前,已有的研究均强调肾与月经的关系密切。不同学者在肾虚的共识基础上,又各自存在偏重^[8]。胡慧娟^[9]认为,女性以阴为用,卵之生及胎之育,阴精是重要的物质基础。在王慧源等^[10]研究显示,卵巢储备功能下降患者多以阴虚质为主,认为肾阴虚是该病的主要病机。而陈捷等^[11]认为,肾阳虚是卵巢储备功能下降的主要病机。因为肾中真阳不足,阳虚气弱,虚寒内生,会影响气化与升腾,从而导致气血、冲任、胞宫失煦,脉失流畅,影响卵泡的正常发育,进而降低卵母细胞的质量,造成卵巢储备功能下降。所以,临床治疗应以补肾填精为主,可少佐补肾助阳之品以充盛阳气。

1.2.2 脾虚 中医理论中有云:脾胃虚弱,生化之源不充,至气血亏虚、血海不盈,不能按期满溢,会导致预警量少、月经后期、闭经、不孕等。说明脾胃虚弱可致闭经、不孕,进一步影响卵巢储备功能^[12]。因此,临床治疗应以补脾养血为主。脾胃虚弱得不到有效改善会进一步发展,脾阳不振、运化失职、水湿流注下焦,渐而可致脂痰凝塞于冲任、胞宫,加重月经不调、闭经等。

1.2.3 心气不足 研究显示^[13],卵巢储备功能下降不仅与脾胃二脏关系密切,也离不开心气的作用。心主血脉,心气推动血液运行于经脉,且心气下通于肾,心神相交,血脉方可流畅,月经按时而至,从而顺利怀孕。在房繁恭等^[14]的研究以太极八卦的理论提出心-肾-子宫轴主管女性生理,认为心是脏腑经络的根本,肾是生殖之本,而子宫是女性生殖的主要脏器。心身相交既是水火阴阳的交合。因此,肾衰心气不降,血枯经闭而发为本病。

1.2.4 肝郁气滞 中医认为女子以肝为先天,肝藏血,主疏泄,可调畅全身气血。而现代生活的快节奏和生活压力,女性容易产生焦虑、抑郁等不良情绪,如果长期忧愁思虑,容易影响肝正常生理功能,即肝疏泄失常,进而致经血虚少,血流不畅,扰乱肾-天葵-冲任-胞宫生殖轴的调节功能,造成卵巢排卵功能异常^[15]。因此,肝郁气滞是卵巢储备功能下降的初始过程。

2 中医药治疗

2.1 辨证论治

2.1.1 补肾填精 肾虚是卵巢功能下降的主要病因病机之一,临床给予补肾填精治疗,符合治疗原则。现代药理研究显示,肾具有调节生殖系统功能,与性腺分泌密切相关。在陈敏等^[16]的研究中采用中医补肾法治疗 40 例卵巢功能下降伴月经过少患者,结果显示治疗总有效率为 89.12%,且可降低卵泡激素水平,由此提示补肾方治疗卵巢功能具有较良好的效果,是一种有效、可行的治疗组方。同时补肾方的应用可发挥补肾益气、养血的功效,可改善卵巢功能,预防卵巢衰竭的转变。同时在杨冬梅等^[17]的研究中,采用当归地黄饮合乌药汤加减以滋补肾气、疏肝解郁,结果显示总有效率为 91.00%,高于常规西药对照组的 83.10% ($P < 0.05$),血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$),由此表明遵循发现补肾填精、疏肝养血的原则治疗卵巢储备功能下降具有理想的效果,可提高总有效率,降低性激素水平。现代药理研究显示^[17],当归地黄饮合乌药汤可调整性激素水平,促进卵巢排卵作用,且其加减滋补肾气、疏肝养血功效更可改善卵巢组织的血供状况,从而促进卵巢衰竭的转变。因此,该方组治疗卵巢储备功能下降具有确切的疗效,值得临床加以应用。钟慧虹等^[18]应用补肾调冲方治疗卵巢储备功能下降导致不孕患者,结果显示患者中医证候评分明显低于治疗前,且低于对照组(单纯使用脱氢表雄酮患者),双侧卵巢 AFC 数高于治疗前及对照组, E_2 、FSH、孕酮水平均显著低于对照组,AMH、INHB 水平高于对照组 ($P < 0.05$),表明补肾调冲方能显著改善肾虚冲任失调型不孕症患者临床症状,提高卵巢储备功能,疗效明显优于 DHEA。张静静^[19]的研究中采用育麟方(菟丝子、仙灵脾、肉苁蓉等)加减治疗 20 例卵巢储备功能下降患者,结果显示可提高治疗疗效,改善卵巢功能,与西药对照组比较具有较强优势。育麟方中仙灵脾、菟丝子具有补肾填精、温阳益气的功效;当归、川芎具有补血调经的功效,从而诸药可促进卵巢储备功能改善,进一步实现良好的治疗效果。总之,补肾填精方治疗卵巢储备功能下降可实现良好的治疗效果,可改善患者卵巢功能,并且对月经不调、腰膝酸软诸症的疗效显著。

2.1.2 补肾健脾 补肾健脾方重护脾胃,兼顾养气血对卵巢储备功能下降具有一定的疗效。在姚巍^[20]的研究中采用补肾健脾方(白术、茯苓、山药、党参等)治疗卵巢储备功能下降患者,结果显示治疗后患者

FSH、LH水平降低, E_2 水平升高,进一步表明补肾健脾方可调节卵巢内分泌,在体内可通过增强FSH、LH对卵巢的反应性,促进卵巢颗粒细胞发育生长,从而改善患者卵巢功能。分析原因为补肾健脾方中山药、黄芪、党参等可发挥健脾益气的功效,加之辅以当归、茯苓等可实现气血双补的功效。现代药理研究显示,补肾中药对卵巢功能和子宫内膜具有类激素作用,可调节内分泌,提高卵巢组织激素水平表达,促进卵泡生长、发育、从而促进月经周期恢复、卵巢功能改善。在陈玉等^[21]的研究观察了补肾健脾疏肝法对高龄卵巢储备功能低下患者卵泡刺激素(FSH),促黄体生成素(LH),雌二醇(E_2)及抗苗勒氏管激素(AMH)水平的影响,结果显示该法能有效降低高龄卵巢储备功能下降患者的FSH、LH水平,提高 E_2 水平及延缓AMH的下降速度,在延缓AMH下降速度方面效果优于西药组,且无明显不良反应。

2.1.3 补肾宁心 刘玉兰^[22]的研究采用拟定加味益坤饮治疗证属心肾不交的卵巢储备功能下降患者,结果显示卵泡数量显著增加,治疗有效率提高。因此,采用补肾宁心治疗卵巢储备功能下降具有一定的临床疗效,可促进卵泡的发育,改善卵巢功能。加味益坤饮中生地、枸杞子、山茱萸可补肾填精;黄连、合欢皮、钩藤清心安神、交通心肾;茯苓、黄芪、白芍、郁金疏肝健脾以助心肾交通,诸药共奏可实现补肾宁心、益气的功效,进一步提升临床治疗疗效。竺卫达等^[23]对于证属心肾不交的卵巢储备功能下降的治疗酌情与甘麦大枣汤、酸枣仁汤合之,或加用夜交藤、五味子、合欢皮之类以补心安神、交通心肾,实现较好的疗效。但是已有研究多为小样本数据,缺乏大样本数据研究,具体的有效性存在一定的局限性。

2.1.4 滋肾疏肝 在王伟明等^[24]的研究中采用滋肾疏肝汤(生地、丹皮、泽泻、怀山药等)治疗卵巢储备功能下降患者,结果总有效率为89.56%,高于对照组的76.45%, E_2 水平高于对照组($P<0.05$),提示滋肾疏肝汤治疗具有良好的有效率。该结论表明辨证论治选择滋肾疏肝汤治疗卵巢储备功能可实现较理想的治疗效果。滋肾的同时疏肝,促进卵泡发育,改善 E_2 水平,进而实现调节卵巢功能的作用。周莉等^[25]的研究中采用自拟滋肾疏肝饮为基本方治疗卵巢储备功能下降患者,方组由仙茅、仙灵脾、知母、黄柏等组成,结果显示治疗总有效率为92.19%,FSH、LH显著降低。该结论也进一步证实了以上结论的有效性,但是缺乏远期的观察,具体的有效性还需要临床进一步研究证实。

2.2 中药外敷法 中药外敷法是中医药治疗的一

种有效方法,药物可通过皮肤渗透致作用,实现高水平血液浓度。在杜鑫等^[26]的研究中采用内服坤泰胶囊联合外敷活血化瘀方组治疗卵巢储备功能下降,结果显示治疗总有效率为高于对照组,且治疗后卵泡雌激素FSH、FSH水平均低于对照组($P<0.05$),表明在中药内服基础上联合外敷法治疗具有显著的效果,可显著改善卵巢功能,调节激素水平,进一步提高治疗疗效。在内服基础上增加外敷,中药可通过外敷药包作用于皮肤,并通过皮肤渗透,与口服比较可实现较高的药物浓度。同时内服坤泰胶囊具有补肝肾、益阴潜阳的功效,可促进卵巢功能恢复。加之外敷活血化瘀方,可促进血液循环,改善新陈代谢,从而提升临床治疗疗效。

2.3 温针灸疗法 倪爽等^[27]的研究中采用针刺联合口服补肾益气方治疗卵巢储备功能下降患者,结果显示治疗总有效率为90.15%。由此可见,针刺治疗卵巢储备功能下降具有良好的疗效。针刺相应辨证穴位可以改善腰经络的气血运行,达到祛瘀活血的作用。针灸联合内服重要可实现双重作用,在舒经通络,行气活血的基础上,发挥卵巢功能的作用。王带林等^[28]采用温针灸(关元、卵巢穴、三阴交)联合坤泰胶囊治疗卵巢储备功能下降患者,结果总有效率为92.22%,提示针灸联合内服中药治疗可实现更理想的治疗效果,改善患者临床症状。温针灸有效结合针灸和艾灸,在针刺的同时艾条燃烧可使热力通过针传入体内,增强通经活络的功效,可进一步改善卵巢血供。故,温针灸治疗卵巢储备功能下降同样具有良好的疗效,但是单纯应用效果有限。

2.4“治未病”思想 中医学中的“治未病”思想主要是指未病先防、既病防变、病后防复^[29]。卵巢储备功能下降发展到卵巢早衰是一个逐渐发展的病变过程。临床依据治未病思想对卵巢储备功能下降向卵巢早衰转变过程进行干预,逆转或截断该演变过程,可以更好地保护女性生殖健康^[30]。在陈玥等^[31]的研究对卵巢储备功能下降患者给予药物联合生活干预(饮食调节、精神疏导、体育锻炼),结果显示联合生活干预患者FSH下降更显著,临床症状改善更明显。同时随访1年,结果显示并发症发生显著低于对照组。因此,以治未病思想为基础,干预卵巢储备功能下降患者,可控制或预防病情的变化,并可减少并发症发生率。但是目前,关于“治未病”思想在卵巢储备功能下降患者中的研究较少,且存在较大争议,具体的有效性还需要临床进一步探究证实。

3 总结与展望

卵巢储备功能下降不及时有效治疗会进一步发

展为卵巢早衰,并引发一系列的并发症,威胁患者的生命安全。尤其是随着我国二胎政策的开放,卵巢储备功能下降不孕患者发生率不断上升。中医药治疗卵巢储备功能下降具有其独特的优势,且可实现相对较理想的近期、远期疗效。同时中医药治疗是建立在辨证论治和个性化治疗的基础上,且可有效融入“治未病”思想,整体调节,多方法联合应用具有可持续性的效果。但是目前中医药治疗卵巢储备功能下降缺乏对疗效的长期观察,并且已有研究多以个人经验为主,缺乏一致性和治疗标准。不断探索中医治疗作用机制,探索更加有效、系统的治疗方法,有助于使中医药治疗证型、治疗方法以及用药趋于标准化,为卵巢储备功能下降的治疗提供新的方向。

参考文献:

[1]肖志,夏天,赵志梅,等.从“肾主生殖”论卵巢储备功能降低所致不孕[J].天津中医药大学学报,2017,36(5):341-343.
[2]谈珍瑜,游卉,尤昭玲.定坤丹治疗卵巢储备功能下降致月经后期肾虚证的临床观察[J].中华生殖与避孕杂志,2018,38(5):406-409.
[3]王峥.早发性卵巢功能不全致病突变的筛选鉴定及染色体核型分析[D].郑州:郑州大学,2018.
[4]刘莉莉,任长安.滋阴疏肝汤联合黄体酮胶囊治疗卵巢储备功能减退不孕不育 48 例[J].环球中医药,2018,11(5):775-777.
[5]Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J].Fertil Steril, 2020,114(6):1151-1157.
[6]董晓英,柳顺玉.毓麟珠治疗脾肾阳虚型卵巢早衰的临床观察[J].中华中医药学刊,2016,34(10):2364-2366
[7]滕秀香,李培培.健脾补肾活血方治疗卵巢早衰脾肾阳虚证疗效观察[J].中国中西医结合杂志,2016,36(1):119-122.
[8]陈子江,田秦杰,乔杰,等.早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2017,52(9):577-581.
[9]胡慧娟.中医分期治疗卵巢储备功能下降的继发性闭经 30 例[J].浙江中医杂志,2016,51(3):174.
[10]王慧源,浦丹华,吴洁.早发性卵巢功能不全与 TGF- β 超家族基因突变关系探讨[J].中国计划生育学杂志,2018,26(8):104-108.
[11]陈捷,马定远,陶虹江,等.早发性卵巢功能不全罕见基因型研究(附 2 例病例报道)[J].中国优生与遗传杂志,2019,27(12):1421-1423.
[12]刘凯娅,章秋萍.中药序贯周期治疗卵巢储备下降的临床

疗效观察[J].泰山医学院学报,2018,39(7):756-759
[13]屈珮珠.益肾调冲活血法联合针刺促进卵巢功能复苏的临床疗效观察[D].南京:南京中医药大学,2018.
[14]房馨恭,陈滢如,王飞,等.预针刺干预卵巢早衰 24 例[J].中国针灸,2017,37(3):256-258.
[15]马堃,佟雅婧.从肾虚血瘀论治排卵障碍性不孕[J].中国中药杂志,2017,42(23):4451-4454.
[16]陈敏,陈利华,田小平,等.穴位埋线治疗卵巢功能早衰临床观察[J].上海针灸杂志,2017,36(6):697-701.
[17]杨冬梅,景致英,杨海侠,等.当归地黄饮合乌药汤加减对卵巢储备功能下降月经后期相关因素的影响[J].四川中医, 2014,32(3):78-79.
[18]钟慧虹,何嘉琳,马娴.补肾调冲方治疗卵巢储备功能降低致不孕疗效分析[J].北京中医药,2018,37(5):443-446.
[19]张静静.补肾活血方治疗卵巢储备功能下降的临床疗效观察[D].杭州:浙江中医药大学,2016.
[20]姚巍.中药序贯疗法治疗卵巢储备功能下降(肝郁肾虚证)的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
[21]陈玉,朱巧玲,黄彩虹.补肾健脾疏肝法治疗高龄卵巢储备功能低下临床观察[J].新中医,2017,49(3):84-86.
[22]刘玉兰.益肾化瘀方治疗卵巢储备功能降低临床研究[J].中国中医药信息杂志,2017,24(3):30-33.
[23]竺卫达,齐聪.齐聪运用补肾健脾法治疗卵巢储备功能下降经验[J].上海中医药杂志,2016,50(8):22-23.
[24]王伟明,王星博,赵杰.针灸并用在早发性卵巢功能不全防治中的价值初探[J].针灸临床杂志,2020,37(2):84-88.
[25]周莉,夏有兵,马翔,等.针灸序贯疗法对卵巢储备功能下降患者 IVF-ET 的影响[J].中国针灸,2016,36(1):25-28.
[26]杜鑫,王慧丹,韩旭,等.针灸治疗育龄期女性卵巢功能减退选穴规律及对生殖轴的影响[J].时珍国医国药,2019,30(11):2784-2786.
[27]倪爽,徐莲薇,李盛楠.李祥云以补肾活血法辨治卵巢储备功能下降不孕症经验拾萃[J].上海中医药杂志,2019,53(4):22-24.
[28]王带林,匡继林.匡继林治疗卵巢储备功能下降所致不孕经验[J].湖南中医杂志,2020,36(6):23-24.
[29]王俊壹,程海波.基于“治未病”思想探讨癌毒机理在肿瘤防治中的应用[J].中医杂志,2018,59(12):1014-1016.
[30]廖慧研,郜洁,邱媛,等.麒麟丸治疗卵巢储备功能下降月经不调患者 60 例多中心单盲随机对照临床研究[J].中医杂志, 2019,60(24):2107-2112.
[31]陈玥,张乃舒,王佩娟.“治未病”思想在卵巢储备功能减退中的应用体会[J].湖北中医药大学学报,2016,18(1):46-48.

收稿日期:2021-12-17;修回日期:2021-12-30

编辑/肖婷婷