

启宫丸在痰湿型多囊卵巢综合征患者行 IVF - ET 中的应用价值※

● 陈姗姗 张 宁[▲]

摘 要 多囊卵巢综合征患者在体外受精 - 胚胎移植周期中易出现受精率、种植率及妊娠率低的情况,其病因病机复杂,主要与胚胎质量及子宫内膜容受性相关。中医痰湿阻滞与多囊卵巢综合征患者不良妊娠结局密切相关,而启宫丸可以明显改善多囊卵巢综合征痰湿证患者的临床症状及妊娠结局。本文旨在从中医理论探讨痰湿阻滞致多囊卵巢综合征患者体外受精 - 胚胎移植不良妊娠结局的机制及启宫丸在体外受精 - 胚胎移植中的应用,并予举例分析。

关键词 多囊卵巢综合征 体外受精 - 胚胎移植 痰湿证 启宫丸

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是临床常见的内分泌及代谢紊乱性疾病,在育龄期妇女中发病率高达 10% ~ 15%^[1],易导致排卵障碍性不孕,是一个具有高度异质性、临床表现多样性的疾病。本病以持续无排卵和雄激素过多为主要特点,伴随 LH 水平升高、胰岛素抵抗等。临床表现为月经异常、不孕、多毛、肥胖等,进一步发展可出现 2 型糖尿病、高脂血症、高血压病和心血管病等代谢性疾病。中医根据其不同临床症状多归属为“月经后期”“崩漏”“癥瘕”“闭经”“不孕”等病范畴。

金元时代著名医家朱丹溪首倡痰湿能导致不孕:“若是肥盛妇人禀受甚厚,恣于酒食之人,经水不调,不能成胎,谓之脂膜漫溢,闭

塞子宫。”在 PCOS 患者中,肥胖的发生率为 40% 以上,而且常呈腹部肥胖型(腰围/臀围 > 0.85)。“肥人多痰”,故而本病患者出现肥胖的主要病理基础为痰湿内盛。痰湿阻滞胞脉,则导致月经不调或不孕,故痰湿内盛是 PCOS 的主要病机之一。痰湿之邪聚集于卵巢,影响卵巢功能,造成排卵障碍,影响整个内分泌及代谢系统而出现一系列症状,即多囊卵巢证候群。随着辅助生殖技术的迅速发展,体外受精 - 胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF - ET)技术已成为 PCOS 不孕症患者的主要治疗方式之一。然而在临床 IVF - ET 周期中痰湿型 PCOS 患者受精率、种植率及妊娠率均低于 PCOS 非痰湿证患者及卵巢功能正常者^[2]。PCOS 患者孕后自然

流产的风险增加,无论是自然妊娠还是辅助生殖技术妊娠,PCOS 患者均表现为自然流产率高于正常女性,并且复发性流产的风险也较正常女性显著增加^[3]。

1 痰湿阻滞影响 PCOS 患者 IVF - ET 妊娠结局的机制

痰湿之邪阻滞胞宫,阳气不得升发鼓舞卵子的发育,故痰阻胞宫可影响卵泡的发育及卵子质量,进而影响胚胎质量。正如《丹溪心法》所云:“自气成积,自积成痰,痰挟瘀血,遂成窠囊。”现代研究表明,肥胖 PCOS 患者体内雄激素、胰岛素水平增高会引起内分泌代谢紊乱,其可能通过影响下丘脑 - 垂体 - 卵巢(H - P - O)及生长激素 - 胰岛素样生长因子轴(GH - IGF)的调节功能,导致 LH 脉冲释放减弱,卵巢对外源 Gn 反应降低,进而可能影响卵泡发育及卵子质量^[4]。由于本病患者出现肥胖的病理基础为痰湿内盛,故痰阻胞宫

※基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81273667)

▲通讯作者 张宁,女,医学博士,副教授,硕士研究生导师。研究方向:生殖医学。
E-mail:ning_zhang1975@163.com

●作者单位 山东中医药大学(250011)

可影响 H-P-O 轴,进而影响卵泡的发育及卵子质量,影响胚胎质量。

PCOS 多由肝脾肾三脏功能失调,水液代谢失常,水湿痰浊内生,而致痰湿壅阻,脂膏夹湿阻滞冲任和胞脉,日久成积成癥,影响子宫内膜血供。《傅青主女科·种子·肥胖不受孕》云:“妇人身体肥胖,痰涎甚多,不能受孕者。”“脾不能受热,必津润于胞胎,而日积月累,则胞胎竟变为汪洋之水窟矣。”可见其病因主要是湿盛。痰湿壅盛,寒痰湿邪停于胞宫,阳气不足,不能成妊。肥人多气虚,气虚则血液运行无力;痰湿,则血液运行不畅,日久必致血瘀。明代《万氏妇人科》亦有与本病致不孕的描述:“惟彼肥硕者,膏脂充满,元室之户不开;挟痰者,痰涎壅滞,血海之波不流,故有过期而经始行,或数月经一行,及为浊,为带,为经闭,为无子之病。”这些均说明,痰湿阻滞,血行不畅,致胞宫胞膜血液供应不足,不能为胚胎着床提供良好的内膜环境。

2 启宫丸在痰湿型 PCOS 患者行 IVF-ET 中的应用

由于本病患者出现肥胖的主要病理基础为痰湿内盛,故治疗以燥湿化痰为法。《傅青主女科·种子》对“肥胖不受孕”的患者主张“必须以泄水化痰为主”。启宫丸出自《医方集解》,是燥湿化痰的经典方,具有祛痰化湿、开郁化气之功效。方中以半夏、橘红为君,半夏燥湿化痰,橘红理气化痰,取气顺痰降、气行痰化之意;因痰由湿生,气滞痰凝,故臣以茯苓、白术健脾渗湿,香附、神曲行气导滞,川芎行气活血;佐以生姜制半夏之毒;使以甘草和中益脾、调和诸药。现

代研究表明燥湿化痰中药可以通过增加子宫内膜整合素 $\alpha\beta3$ 、GLUT4,促进子宫内膜组织能量代谢,提高 PCOS 患者子宫内膜容受性^[5]。临床研究发现,启宫丸可以通过改善痰湿型 PCOS 患者胰岛素抵抗状态,提高 IVF-ET 临床结局^[6]。因此启宫丸在痰湿型 PCOS 患者行 IVF-ET 中具有很好的应用价值。

3 验案举隅

李某某,女,28岁,2015年6月因“未避孕未孕3年,月经推迟4年”就诊。患者近4年来月经45~90天一行,经量较少,色黯红,少量血块,无痛经。平素自觉困倦乏力,四肢倦怠,性欲淡漠,舌淡胖有齿痕,苔白腻,脉滑无力。经阴道B超示:不对称性多囊肿卵巢;BMI:27.34kg/m²;性激素示:FSH 6.24mIU/mL, LH 12.57mIU/mL, E2 52pg/mL, P 0.28ng/mL, T 0.76ng/mL;2015年4月于当地医院行子宫输卵管造影示:宫腔显影常大,双侧输卵管显影,盆腔弥散可。男方精液检查示大致正常。既往于外院行来曲唑促排3个周期,B超检测卵泡成熟后不排卵。遂行 IVF-ET 治疗,患者于2015年8月常规查体无异常后行黄体期长效方案下促排卵治疗,取卵16枚,受精2枚,成胚1枚,优质胚胎0枚,行全胚冷冻。2015年10月行替代周期下冻融胚胎移植术未孕。西医诊断:①原发性不孕症;②多囊卵巢综合征。中医诊断:①不孕症;②月经后期。中医辨证:痰湿阻滞证。考虑该患者为痰湿阻滞影响卵泡发育及卵子质量,故虽取卵16枚,但因卵子质量差,影响卵裂及受精,遂出现受精率低及胚胎质量差的状况。予启

宫丸加减。药用:半夏9g,白术12g,橘红12g,茯苓12g,香附12g,神曲12g,川芎12g,甘草6g,生姜3片。水煎服,日1剂,早晚分服。同时嘱患者减重,连续治疗3个月后再行取卵。2016年2月患者于经期复诊:服药后月经周期40+天一行,困倦乏力、四肢倦怠、性欲淡漠等症状较前改善。性激素示:FSH 5.64mIU/mL, LH 9.28mIU/mL, E2 48pg/mL, P 0.29ng/mL, T 0.56ng/mL; BMI:25.39kg/m²。本周仍予患者行黄体期长效方案下促排卵治疗,取卵17枚,受精10枚,成胚6枚,优质胚胎2枚,行全胚冷冻。继予启宫丸治疗2个月后,于2016年4月行替代周期下冻融胚胎移植术。14天后血检提示:E2 657pg/mL, P 32.27ng/mL, β -HCG 1227mIU/mL;21天后B超检查示:早孕双胎(符合5孕周)。后期随诊患者胎儿发育良好。

4 总结

痰湿阻滞是 PCOS 患者的主要病机之一,一方面痰阻胞宫可通过影响卵子发育及卵子质量,影响胚胎质量,进而影响妊娠结局;另一方面,痰阻胞宫,日久成积成癥,影响子宫内膜血供,使子宫内膜容受性差,也可影响妊娠结局。启宫丸通过燥湿化痰作用可以改善 PCOS 患者的临床症状,配合行气活血中药不仅可改善卵子及胚胎质量,还可改善子宫内膜容受性,在 IVF-ET 治疗中对 PCOS 痰湿证患者进行干预治疗,可以明显改善临床妊娠结局,具有良好的应用价值,但燥湿化痰中药启宫丸疗效机制、作用靶点尚不明确,其药理效应还有待进一步研究。

(下转第14页)

嘿嘿不欲饮食,烦心喜呕,或胸中烦而不呕,或渴,或腹中痛,或胁下痞硬,或心下悸、小便不利,或不渴、身有微热,或咳者,属小柴胡汤证。”更加明确地提到此“属小柴胡汤证”。所以“伤寒中风,有柴胡证”指的就是《伤寒论》第 96 条中的病证,故而“但见一证便是,不必悉具”仅仅指的是第 96 条中的病证,而不包括其他条文中提到的小柴胡汤证。

4 张仲景为何提出但见“一证”便是,不必悉具?

由上所述,张仲景“伤寒中风,有柴胡证,但见一证便是,不必悉具”中的“一证”,指的是第 96 条“伤寒中风”条文里面病证的其中“一证”,其中包括有四大主证:“往来寒热”“胸胁苦满”“嘿嘿不欲饮食”“心烦喜呕”以及七个或然证(“或胸中烦而不呕”“或渴”“或腹中痛”“或胁下痞硬”“或心下悸、小便不利”“或不渴、身有微热”“或咳”)。一共十一个病证,所谓病证繁多,张仲景怕后人对此无所适从,束缚小柴胡汤之用,故而先明言“但见一证便是,不必悉具”。

5 张仲景对于“有柴胡证,但见一证便是,不必悉具”的担忧

张仲景虽然明言“但见一证

便是,不必悉具”,但是又担心后人只知方症对应,见任一类似证即用小柴胡汤而不顾及其它。故而紧接着第 98 条谆谆告诫“得病六七日,脉迟浮弱,恶风寒,手足温,医二三下之,不能食,而胁下满痛,面目及身黄,颈项强,小便难者,与柴胡汤,后必下重。本渴饮水而呕者,柴胡不中与也,食谷者哕。”为不可用小柴胡汤的情况。此条“不能食”“胁下满痛”“小便难”“本渴”的病证与第 96 条“嘿嘿不欲饮食”“胸胁苦满”“小便不利”“渴”的病证十分相似,但细细分析,却又不相同:“不能食”是完全不能食,而“嘿嘿不欲饮食”是不想吃但其实还是可以食;“胁下满痛”是胁下不但满且痛,而“胸胁苦满”只是苦于满并未见痛;“小便难”与“小便不利”相似,但是张仲景在小便不利之或然证中明确提到“或心下悸、小便不利”,把“心下悸”和“小便不利”放在一起组成一个或然证,说明不能光看“小便不利”还需看是否有“心下悸”,只有这两者同时存在才可以“但见一证便是”而

用小柴胡汤;“本渴”是第 98 条解释柴胡为何不中而提到,说明得病六七日其本已有渴且饮水则呕,张仲景在此略写而已,所以说“与柴胡汤,后必下重。本渴饮水而呕者,柴胡不中与也”,而第 96 条中的“渴”只是口渴而已,并没有饮水则呕的情况,且条文中的“心烦喜呕”也只是“喜呕”并非“饮水则呕”。

综上所述,《伤寒论》第 101 条“伤寒中风,有柴胡证,但见一证便是,不必悉具”中的“有柴胡证”指的是第 96 条的“有小柴胡汤证”,而“但见一证便是”中的“一证”指的是第 96 条中的四大主证以及七个或然证。

参考文献

- [1]梅之凌.浅析“但见一证便是,不必悉具”[J].云南中医学院学报,2013,36(4):85-87.
- [2]王国斌.论“有柴胡证”与“但见一证便是”[J].中医药导报,2010,16(5):11-13.
- [3]李春花,罗辉,刘少琼.试论柴胡证“但见一证便是”[J].浙江中医杂志,2011,46(9):669.
- [4]王国斌.论“有柴胡证”与“但见一证便是”[J].中医药导报,2010,16(5):11-13.

(上接第 29 页)

参考文献

- [1]Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the amsterdam ES-HRE/ASRM - sponsored 3rd PCOS consensus workshop group[J]. Fertil Steril, 2012, 97(1): 28-38, e25.

- [2]张宁.痰湿型 PCOS 患者抑制素 B 水平与体外受精结局的相关性[J].福建中医药大学学报, 2011, 21(2): 4-7.
- [3]李予, 苏圣梅, 杨冬梓.多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性的特点[J].生殖与避孕, 2014, 34(7): 571-574.
- [4]任文超, 姜爱芳, 乔鹏云, 等.多囊卵巢综合征肥胖血清基础黄体生成素水平及卵子质量分析[J].实用医学杂志, 2014, 30(24):

3974-3976.

- [5]王慧颖, 林喧.加减苍附导痰汤调控痰湿阻滞型多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性的研究[J].湖南中医药大学学报, 2014, 34(6): 31-34.
- [6]陈宇, 任健, 刘家义, 等.燥湿化痰药治疗多囊卵巢综合征痰湿证的机制研究[J].山东中医杂志, 2013, 32(5): 307-308.