

张晓峰从交通心肾法论防治 GnRH 激动剂的不良反应

● 韩变利 张晓峰

摘 要 GnRH 激动剂在妇科内分泌疾病中应用广泛,但其存在的不良反应(如潮热、出汗、失眠等)给患者带来严重困扰。GnRH 激动剂导致的不良反应从中医辨证论治出发,张晓峰教授认为长期应用 GnRH 激动剂所表现出来的卵巢功能抑制状态与中医围绝经期中的心肾不交证密切相关。临床上通过滋水宁心,交通心肾治法的运用可减轻其不良反应的发生。

关键词 GnRH 激动剂;围绝经期;交通心肾;坎离交泰汤;不良反应

GnRH 激动剂是妇科内分泌疾病治疗的常用药物,其生物效应是天然 GnRH 的 50 ~ 100 倍,作用于人体后主要在垂体水平发挥作用,一般表现为刺激、抑制、恢复 3 个阶段。临床上常用的有亮丙瑞林、曲普瑞林、戈舍瑞林、布色瑞林等。GnRH 激动剂在体外受精 - 胚胎移植(IVF - ET)、子宫内膜异位症和子宫腺肌症、手术前子宫肌瘤、性早熟等妇科内分泌疾病中得到了广泛应用。其具有明显的治疗作用,而长期应用也显示出了明显的不良反应,最主要的表现为低雌激素症状,如潮热出汗、阴道干燥等。这些不良反应给众多使用该药的患者带来困扰,降低了其生活质量。张晓峰教授通过临床观察,认为长期应用 GnRH 激动剂所表现出来的卵巢功能抑制状态与中医围绝经期中的心肾不交证密切相关,其以交通心肾法进行辨治,在不影响其疗效的同时减轻了 Gn-

RH 激动剂的不良反应。

1 GnRH 激动剂应用后致肾阴虚证

GnRH - a 是一类人工合成的十肽物化合物,它可与体内 GnRH 竞争受体,短期表现为促 LH、FSH 的刺激效应。若继续给药则体内 GnRH 受体缺乏,抑制垂体 LH 和 FSH 的合成与释放,使卵巢合成、释放雌孕激素显著减少,血雌激素水平降到绝经期水平,造成人工绝经状态,称为“药物性卵巢切除”。GnRH 激动剂在持续应用 5 ~ 7 天后,垂体开始表现为降调节作用,血清 FSH、LH 水平降低,随后血清 E₂、P 开始下降,10 ~ 14 天后降低到基础水平以下^[1]。GnRH 激动剂应用后 12 周多出现低雌激素症状,如潮热、出汗、阴道干燥、性欲低下、失眠、易激惹等和骨质疏松表现。符合中医围绝经期综合征之肾阴虚证的诊断标准^[2]:证见烘热汗出、头晕耳

鸣、腰膝酸软或足跟痛、少寐多梦、大便干燥或皮肤瘙痒、阴部干涩、舌红少苔、脉细数。

2 交通心肾法治疗 GnRH 激动剂不良反应

中医学认为肾乃先天之本,肾藏精,主生殖。《景岳全书》曰:“命门为精血之海……为元气之根……五脏之阴气非此不能滋,五脏之阳气非此不能发。”肾阴不足,阴不维阳,虚阳上越,故烘热汗出;水亏不能上制心火,心神不宁,故失眠多梦;肾阴不足,阴虚内热,津液不足,故五心烦热,口燥咽干。《傅青主女科》云:“肾无心之火则水寒,心无肾之水则火炽。心必得肾水以滋润,肾必得心火以温暖。”若肾水不足,不能上济于心,心火独亢,热扰心神,神明不安,而出现烘热汗出,心悸失眠等症状。肾者水也,心者火也,临证当知肾传心而水不制。《校注妇人良方》云:夫肾乃阴中之阴也,主闭藏之;肝乃阴中之阳也,主疏泄者,二脏皆有相

火,其系上属于心,心火一动,则相火翕然而从之。故滋肾阴以济心火,心肾得交,则夜眠昼安。张晓峰教授提出 GnRH 激动剂长期应用后由于雌激素缺乏常伴随烘热汗出、烦躁失眠等诸多证候,此乃肾阴不足,不能上济于心,心肾不交,水火失济所致。张教授结合 30 多年的临床经验认为应用 GnRH 激动剂治疗后暂时抑制了垂体的功能与妇人绝经前后的特殊生理阶段特点颇为吻合。故其病机当以肾阴虚为本,因临床以心肾不交证型多见,故治疗应调补肾之阴阳、交通心肾为主。

3 遣方用药

张教授针对本病,多采取交通心肾、滋水宁心之法,常用自拟经验方坎离交泰汤加减进行治疗。其基本方药为:当归、炒白芍、熟地、生龙骨、生牡蛎、川黄连、肉桂。此方是由坎离丸和交泰丸两方加减化裁而来,重在滋水宁心、交通心肾。妇人以血为用,血为阴精,乃肾水所化,故以熟地黄、当归、炒白芍伍用,有四物汤之补血调血之义;肉桂、黄连二药参合重在治疗心肾不交之怔忡不寐。李时珍说:“一冷一热,一阴一阳,阴阳相济,最得制方之妙,所以有成功而无偏胜之害也。”生龙骨、生牡蛎两药相伍,互相促进,益阴潜阳,镇静安神,如张锡纯云:“人身阳之精为魂,阴之精为魄。龙骨能安魂,牡蛎能强魄。魂魄安定,精神自足,虚弱自愈。是龙骨、牡蛎,固为魂魄精神之要药也”。随症加减:若见烘热汗出明显者加浮小麦、五味子;失眠健忘加茯神、远志;口咽干燥加沙参、麦冬;腰膝酸软者加杜仲、续断。全方寒热并用,交通心

肾,滋水宁心。

4 典型病案

贾某,女,34 岁,已婚。2016 年 3 月 5 日初诊。月经量多伴经行腹痛半年,烘热出汗 1 周。半年前劳累外加与丈夫生气后出现月经量多,为既往经量 2 倍,伴经期下腹坠痛。至西医院查 B 超提示:子宫大,子宫腺肌瘤,建议手术切除子宫。因其畏惧,拒绝手术,予肌注达菲林治疗,用药 40 天后出现阵发性烘热汗出,伴夜间失眠多梦。心情烦躁,周身乏力,口干,便秘,小便黄,阴道干涩,舌质红,苔少,脉细数。月经规律,周期 28 天,末次月经 2016 年 1 月 6 日,肌注达菲林后月经未潮。孕 2 产 2,无生育要求。此心肾不交,治拟滋肾宁心。拟坎离交泰汤加减,药用:当归 10g,炒白芍 15g,熟地 15g,生龙骨 30g,生牡蛎 30g,川黄连 9g,肉桂 3g,浮小麦 30g,北沙参 15g,麦冬 12g。6 剂,每天 1 剂。

3 月 13 日二诊:烘热出汗次数减少,睡眠改善,仍便秘,小便黄,舌红,苔薄黄。以上方加生地 15g。6 剂,每天 1 剂。

4 月 20 日三诊:因工作出差未及时就诊,诉服中汤药后诸证皆减轻,停用达菲林 3 个周期后月经复潮,末次月经 2016 年 4 月 12 日,经量如常,轻微腹痛。复查 B 超,子宫及子宫腺肌瘤均较前缩小。此次就诊,要求中成药治疗。考虑病之本乃属中医“癥瘕”范畴,予桂枝茯苓丸长期服用。

按 GnRH 激动剂长期应用后与绝经期妇女所致低雌激素状态是发病的基础。由于卵巢功能受到抑制或是减退,正常的下丘脑-垂体-卵巢轴之间的平衡失

调,影响了自主神经中枢及其支配下的各脏器功能,从而出现一系列自主神经功能失调的症状,如烘热汗出、失眠烦躁、骨质疏松等^[3]。本病以肾虚为本,肾的阴阳平衡失调常影响到心、肝、脾脏。其中尤以心主神明、心主血脉的功能失常最为重要。心属火,位居于上而属阳,肾属水,位居于下而属阴。从阴阳的升降理论来说,心火必须下降于肾,肾水必须上济于心,这样心肾之间的生理功能才能协调,而称为“心肾相交”。本案以坎离交泰汤加减治之,滋水宁心、交通心肾,故而取效。且方中生龙骨、生牡蛎两药相伍,不仅益阴潜阳,镇静安神,又有软坚散结之效,减轻症状的同时也助癥瘕之原发病的治疗。

5 小结

GnRH 激动剂在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)、子宫内膜异位症等疾病中应用广泛。同时伴随的副反应也困扰着广大妇女,西医常用反向添加治疗及性激素替代与 GnRH 激动剂联合应用^[4],临床多用替勃龙来抑制其副作用。激素替代方法作用明确有效,但本身也存在诸多副作用如增加心血管疾病、乳腺癌发病率等危险性^[5]。较多研究发现结合中药不仅可以减少 GnRH 激动剂不良反应,还可以有助于原发病的治疗^[6]。张晓峰教授从事中医妇科临床多年,在妇科病的中医治疗方面积累了丰富的临床经验,他指出心居高位而属阳,肾居低位而属阴,心火下降于肾,肾水上滋于心,心肾的生理功能才能协调。正如《素问》所云:“升已

(下转第 16 页)

~15g;黄芩苦寒重浊,入肝、胆经,清热泻火,对郁热明显出现口苦者常用至 10~15g;半夏辛温干燥,归脾、胃经,一则健脾燥湿,和胃化痰止呕,调和脾胃,一则交通阴阳^[2],若治用交通阴阳,胡师认为剂量不宜过小,常需用至 30g;黄芩伍半夏,一寒一温,辛开苦降,顺阴阳之醒而调和阴阳^[3];人参、甘草味甘安中,益气健脾,以资营卫,此外人参具有安精神,定魂魄之功,若气虚不明显者以党参替用,内热重者,投以太子参清补安神;姜、枣调和表里之营卫。综观全方用药,寒热并用,攻补兼施,既疏利三焦气机,又宣通内外气血,既调畅肝胆脾胃,又调和营卫阴阳,堪称和方之祖。《伤寒论》中小柴胡汤是治疗少阳病之主方,《内经》云:“少阳为枢”,“枢”的本义为户扉之转轴,有运转、开合、出入之义,引申为事物的关键。“枢”在人体处于何位,说法不一,有云在太阳与阳明之间,亦有云在三阴与三阳之间。太阳属表,阳明属里,三阳属表,三阴属里。由此看来,枢是处于“阳”与“阴”之间的。故它可司

表里之开合,任气机之出入,主气血之升降,掌阴阳之运转。故胡师临证时治疗失眠善以调和营卫、调配阴阳为法,常用小柴胡汤为主方,若表现神情不宁、心神不安者加夜交藤 15g、灵芝 15g、茯神 15g 以宁心安神;若情绪忧虑,胁肋满闷,喜叹息,脉弦者乃肝气郁结,可合用四逆散;若胆小易惊,心烦口苦,舌苔黄腻,脉滑数乃痰热上扰,可合用温胆汤。

3 验案举隅

王某,女,46 岁,2017 年 9 月 8 日初诊。患者自述两年前患子宫肌瘤,行子宫全切术,术后常无明显诱因出现心烦易怒,夜不能寐,寐则多梦,轻时每晚睡 2~3h,甚时彻夜难眠,服安眠药则可勉强入睡 3~4h,但停药后如故。近半个月因情志不畅失眠加重,自觉发热,但测体温不高,时有口苦,纳差,稍食则脘腹胀闷不舒,大便欠畅,小便稍黄。舌边红,苔黄腻,脉弦。证属阴阳失调。治以调和阴阳。处方:柴胡 18g,黄芩 10g,党

参 10g,半夏 30g,炙甘草 10g,生姜 3 片,大枣 4 枚。7 剂水煎服,日 1 剂。2017 年 9 月 15 日二诊,服药后,心烦失眠、肤热感均明显减轻,口干口苦减,脘腹部胀闷消失,食欲增加,二便平。舌质稍红,苔薄白隐黄,脉弦。继服上方 10 剂而安,后继以上方加减调之而恢复良好。

按 患者肝胆疏泄不利,三焦气机不畅,内外上下不通,阴阳枢转失运,阳不交阴而出现不寐,肝胆气机郁滞,郁久化热化火故见心烦易怒、口苦、自觉发热、脉弦,中焦气机不通故出现脘腹胀闷不舒、纳差、大便不畅。治用疏利肝胆,畅达三焦,调和营卫,调配阴阳之小柴胡汤加减而获效。

参考文献

- [1] 游国雄. 失眠的病因及其诊断与治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23(7): 338-391.
- [2] 孙建平. 治疗失眠宜用半夏[J]. 光明中医, 2004, 19(4): 36.
- [3] 吕景山. 施今墨药对[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 61.

(收稿日期: 2017-12-28)

(本文编辑: 金冠羽)

(上接第 25 页)

而降,降者为天;降已而升,升者为地。天气下降,气流于地;地气上升,气腾于天。”临床上针对患者使用 GnRH 激动剂后的副反应通过辨证论治,应用交通心肾之法使心得肾水以滋润,肾得心火以温暖,阴阳平衡,气血调和,从而明显改善了其低雌激素引起的一系列症状。

参考文献

- [1] 于传鑫,李儒芝. 妇科内分泌疾病治疗学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2012: 131.
- [2] 邵丽黎,贾彩凤. 女病诊疗全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2281.
- [3] 肖承棕. 中医妇科临床研究[M]. 第 1 版.

北京: 人民卫生出版社, 2009. 1: 123.

- [4] 邵敬於. 雌激素的临床应用[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2003: 377.
- [5] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 364.
- [6] 李能霞,王国俊,翟建霞,等. 达菲林加曼月乐联合葛根二仙汤治疗子宫腺肌病临床研究[J]. 新中医, 2016, 48(8): 167-169.

(收稿日期: 2018-01-07)

(本文编辑: 金冠羽)