

中医药在多囊卵巢综合征不孕症促排卵治疗中的优势

王洪振 刘颖华 侯丽辉

摘要 多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS), 是一种生殖功能障碍与糖代谢异常并存的内分泌紊乱综合征。促排卵已代替手术治疗成为首选方案, 但单纯西药促排卵存在着卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率高, 妊娠率低, 多胎妊娠风险增加, 远期疗效不显著的情况。中医药在治疗 PCOS 不孕症时, 根据中医理论辨证论治, 临床使用中可以显著提高患者妊娠率, 降低西药促排卵 OHSS 发生率, 有效改善 PCOS 不孕症女性血清激素水平, 本文对中医对 PCOS 的认识及中医药在 PCOS 促排卵中的积极作用加以归纳总结。

关键词 多囊卵巢综合征 不孕症 促排卵 妊娠率 中医药

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.003

多囊卵巢综合征是以持续无排卵、高雄激素血症、胰岛素抵抗为重要特征, 具有高度异质性的内分泌紊乱综合征^[1,2]。PCOS 不孕症患者已占因排卵障碍性不孕症的 50% ~ 70%^[3]。中医暂无此病名, 根据其临床症状可归属于月经后期、闭经、崩漏、不孕症、癥瘕等范畴。对于无生育要求者, 治疗时以调整月经周期为主; 有生育要求者, 治疗时则以促排卵、调节代谢以提高妊娠率与活产率为主。各大中医研究者对于 PCOS 及 PCOS 不孕症都有自己的理论见解和独到的治疗方法。

一、中医对多囊临床综合征的病因病机的认识

为了探析 PCOS 的病因病机, 洪士翔^[4]对 1992 ~ 2012 年间国内学术期刊中关于中医及中西医结合治疗 PCOS 的 209 篇文献进行研究, 发现其中 67.46% 认为 PCOS 的发病与肾虚关系密切, 62.20% 认为其发病与痰有关, 36.84% 认为与血瘀有关, 18.66% 认为与肝脏有关, 10.53% 认为与脾肾两虚有关, 5.26% 认为单独是因脾脏所致。陈妙霞^[5]认为, 肾虚证是 PCOS 最主要的证型, 肝经湿热证是 PCOS 主要证型, 其次为痰湿证, 气滞血瘀证所占比例较小。通过分析 PCOS 的发病特点, 张凤婵等^[6]认为该病主要病机为肝失疏泄、肝郁化火, 并据此以疏肝清热泻火为主要治疗方法, 付诸临床, 效果较好。此外, 卢晔等^[7]选

取跟随王采文老师学习期间的 31 例 PCOS 病例, 根据她们的临床表现及结合中医古文经典总结出 PCOS 的根本病机为肾虚致痰阻, 治以补肾化痰, 总有效率达到了 100%。柳艾霞等^[8]认为, PCOS 的病机为痰瘀互结为标, 脾肾亏虚为本。治疗时强调在重视月经周期性的基础上健脾化痰、补肾化痰。

综上所述, 祖国医学根据整体观念、辨证论治的思想, 因时、因人、因地制宜, 根据 PCOS 患者的不同征象, 或从肾而论, 或从肝论, 或从脾论, 或从痰、瘀而论, 都有自己的理论依据与切入点, 均非常合理。纵观各地医家对当地区 PCOS 收集到的病例分析而看, 其症候上国内各地区差异较大, 这是否与当地居民的基因遗传、生活压力、饮食起居、生活习惯等有关还有待于今后的研究证实。

二、中医药在 PCOS 不孕症促排卵治疗上较西医存在的优势

现代医学治疗 PCOS 不孕症的患者, 首选方法为促排卵, 耐药者行卵巢楔形切除术、腹腔镜下卵巢打孔术, 虽然可以提高排卵率, 但均具有妊娠率低, 活产率低, 安全性差的特点, 且远期观察来看益处甚微, 反而在卵巢功能、盆腔环境等发面有许多值得临床医生担忧之处^[9~11]。最近几年, 很多临床研究都显示出中医药可以显著提高 PCOS 不孕症的排卵率、妊娠率, 降低 OHSS 发生率。

1. 中医药治疗与西药治疗对比: 研究显示, 中医药有助于提高 PCOS 不孕症的排卵率、妊娠率, 降低 OHSS 发生率。金炫廷^[12]根据补肾活血, 调经促卵的治疗方法, 制定补肾活血促卵方, 对 60 例肾虚血瘀型 PCOS 不孕症患者分组对比发现, 虽然阳性药物组

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项基金资助项目(JDZX2012039); 国家中医药中医药行业科研专项基金资助项目(201207001)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科

通讯作者: 侯丽辉, 电子邮箱: houlhui2007@sina.com

(CC 组)的排卵率高于中药组,但妊娠率显著低于补肾活血促卵方。至于对治疗前后血清性激素水平、子宫内膜厚度的比较,补肾活血促卵方组亦显示出明显优势。从这个临床观察可以看出,补肾活血促卵方可以调节 PCOS 患者体质,减少双侧卵巢小卵泡数目,改善体内激素水平趋于恢复正常状态,使患者自然受孕,所以补肾活血促卵方组妊娠率明显高于 CC 组。在实验方面的研究为中药汤剂对 PCOS 卵巢局部治疗作用的提供了更客观的依据,佟庆等^[13]发现,予以补肾健脾,养血通利灌胃组的小鼠体重、血清性激素水平、囊性窦卵泡、颗粒细胞层数、黄体组织均与 CC 组达到同一水平甚至有超越的趋势,证实中药汤剂对 PCOS 的治疗作用。同时,牛煜等^[14]对比补肾活血中药与人绒毛膜促性腺激素的月经中期促排卵作用,结果显示二者妊娠率、排卵率无明显差异,但是前者 OHSS 发生率明显低于后者,说明补肾活血中药可以代替 HCG 促排卵,并降低 OHSS 的发生。PCOS 妇女的卵巢交感神经是极度活跃的,针刺增加子宫动脉的血流,抑制卵巢交感神经的活动,促进卵泡发育与排卵,并且针灸可以调节神经递质的释放,增加 GnRH 的释放,影响月经周期与排卵。Rashidi 等^[15]通过对比发现在卵泡募集的早期应用针刺治疗可以明显提高卵泡质量。

2. 中西医结合治疗与西药治疗对比:张玲^[16]的研究表明中药养泡汤联合来曲唑能明显提高单用来曲唑的排卵率和妊娠率,并同时改善了血清性激素的水平。刘艳巧^[17]亦发现调经促孕方配合来曲唑组的排卵率、妊娠率明显高于单用中药或单用来曲唑,且血清性激素水平也有明显改善,三线征样子宫内膜数量增多,增加受精卵着床的概率。中药周期疗法在 PCOS 促排卵中占有明显优势。孙永忠^[18]发现中药周期疗法能提高克罗米芬治疗 PCOS 患者的排卵率,促进卵泡的发育,从而提高妊娠率。以上临床研究均说明,中药西药联用在 PCOS 促排卵中效果突出,彼此弥补缺陷与不足,值得推广应用。另外,黎小斌等^[19]发现在腹腔镜下双侧卵巢多点电凝术后予以补肾化痰中药口服,不仅可以提高排卵率妊娠率,而且远期观察卵巢的排卵功能更稳定。

从现有治疗结果中可以看出,中医在治疗本病中尤其是在提高妊娠率方面,作用很明确。中医药可以发挥与西药相近的促进卵泡成熟并排卵的功效,同时中医药可以达到甚至超越多种西药协同使用甚至手术才能达到的治疗效果,包括改善血清性激素水平,

增加子宫内膜血运,提高患者生活质量,远期效果较好^[12-19]。自然中医疗法的妊娠率要高于西药甚至手术,值得临床推广应用。

三、展 望

在临床中针对 PCOS 不孕症治疗上,中医疗法显示出明显的优势,应充分应用中西医结合的方法治疗本病。Franks 等^[20]认为当胎儿期处于母体高雄激素状态时,导致胎儿产生许多 PCOS 的特征性表现,包括 LH 分泌异常、胰岛素抵抗产生,致 H-P-O 轴过早的异常表现。这个学说在恒源猴和羊的身上也已经得到证实,即胎儿期处于母体过量的雄激素中,青春期后大部分会发病为 PCOS。王芳等^[21]的动物实验也表明孕期母体高雄环境不利于胎儿的生长、发育,甚至对胎儿有致死作用,引发流产,观察组仔鼠出生后体重、OGTT 值均高于对照组,子代具有 PCOS 特征。其中孕期全程注射硫酸脱氢表雄酮组全部流产。故若未降低血清雄激素而直接促排卵治疗,若患者怀孕,不仅流产率增高,而且很可能致使胎儿在宫内处于一种高雄激素的状态,在青春期后患 PCOS 的概率增加,应倡导此类患者促排助孕前降低血清雄激素水平。

参考文献

- 1 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 996
- 2 刘艺, 张建伟. PCOS 不孕的中西医结合治疗现状[J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(6): 97-100
- 3 土增荣, 王丽媛, 田秀珠, 等. 补中益气汤联合二甲双胍治疗耐氯米芬多囊卵巢综合征[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(9): 815-816
- 4 洪士翔. 多囊卵巢综合征近 20 年的中医和中西医结合文献研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013
- 5 陈妙霞. 多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢异常特征与中医证候的相关研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008
- 6 张凤婵, 薛耀. 中医药治疗多囊卵巢综合征方法初探[J]. 新中医, 1991, 1: 7
- 7 卢晔, 王采文. 化痰通经方治疗多囊卵巢综合征 31 例[J]. 天津中医药, 2007, 24(1): 43
- 8 柳艾霞, 刘瑞芬. 刘瑞芬教授治疗多囊卵巢综合征临证经验[J]. 深圳中西医结合杂志, 2011, 21(2): 113-114
- 9 张二红, 梁晓燕. 多囊卵巢综合征促排卵方案的现状[J]. 实用妇产科杂志, 2005, 21(8): 470-472
- 10 赵晓蕾, 王新. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征致不孕症的临床观察[J]. 长治医学院学报, 2010, 24(2): 136-138
- 11 张四友, 郑敏. 腹腔镜治疗多囊卵巢综合征不孕症疗效分析[J]. 中国内镜杂志, 2001, 7(4): 57
- 12 金炫廷. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013
- 13 佟庆, 金哲, 刘欣. 补肾健脾, 养血通利中药对多囊卵巢综合征

- 大鼠颗粒细胞自噬影响的实验研究[J]. 北京中医药, 2011, 30(3): 235-238
- 14 牛煜, 林颖珣. 补肾活血中药替代促排卵药 HCG 预防 OHSS 的临床观察[J]. 中医临床研究, 2013, 5(16): 29-30
- 15 Rashidi BH, Tehrani ES, Hamedani NA, *et al.* Effects of acupuncture on the outcome of in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Acupuncture in Medicine*, 2013, 31(2): 151-156
- 16 张玲. 养泡汤联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征(脾肾两虚证)的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013
- 17 刘艳巧. 刘润侠教授治疗多囊卵巢综合征不孕的学术思想和临床经验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2012
- 18 孙永忠. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征不孕症临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(3): 344-345
- 19 黎小斌, 李丽芸. 腹腔镜手术辅以补肾化痰中药治疗多囊卵巢综合征[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(2): 75-76
- 20 Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors[J]. *International Journal of Andrology*, 2006, 29(1): 278-285
- 21 王芳, 杨文静, 李英勇. 孕期高雄激素环境对 SD 大鼠仔代体重及 OGTT 的影响[J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(11): 813-815
- (收稿日期: 2014-08-28)
- (修回日期: 2014-10-16)

卵巢 microRNAs 研究进展和应用前景

祝雨田 张副兴 丁彩飞

摘要 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类真核生物内源性小分子单链 RNA, 长约 21~25 个核苷酸的非编码 RNA, 通过结合到 mRNA 的 3' 非编码区 (3' UTR), 降解 mRNA 或者抑制其翻译过程, 从而抑制转录后基因表达。研究发现 miRNA 在卵巢的生长发育、内分泌、肿瘤形成等过程中起到了重要作用, miRNA 对于阐明卵巢疾病机制也起到了重要作用。本文对卵巢相关 miRNA 研究中的进展及应用前景做如下报道。

关键词 卵巢 microRNA

中图分类号 R711

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.004

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类真核生物内源性小分子单链 RNA, 是长约 21~25 个核苷酸的非编码 RNA, 通过结合到 mRNA 的 3' 非编码区 (3' UTR) 降解 mRNA 或者抑制其翻译过程, 从而抑制转录后的基因表达。20 余年前, Ambro 和 Ruvkun 实验室发现了该类内源性小分子单链 RNA, 从此开启了对 miRNA 的深入研究, 并逐渐转向临床应用, 因此具有广泛的应用前景^[1]。众多研究表明, miRNA 在生殖系统中的各个器官有丰富的表达, 其在卵巢的生长、发育、内分泌、肿瘤生成等各方面均起到了极其重要的作用。

一、miRNA 与卵巢的分化、生长发育、闭锁等过程紧密联系

miRNA 与卵巢腺体的分化密切相关。Real 等^[2]

筛选出了卵巢发育相关潜在靶基因 miR-124, 通过敲除或过表达原始性腺细胞中 miR-124, 发现 miR-124 可抑制卵巢细胞 SOX9 的转录和翻译, 首次证明了 miRNA 与调节性腺发育控制基因和性别发育相关。在两性分化过程中, 分化性别不同, miRNA 的表达水平不同, Bannister 等^[3]发现鸡胚性腺分化向雄性分化时, miR-202 表达上调, 可作为睾丸分化的特征性 miRNA。通过调节雌激素水平引起雄性性腺雌性化逆转, 可使 miR-202 的表达下调, 同样雌性性腺在应用芳香化酶抑制剂抑制雌激素合成后, miR-202 的表达增加, 进一步研究发现 miR-202 表达下调与睾丸相关基因 DMRT1 和 SOX9 表达下调相关, miR-202 表达下调与卵巢相关基因 FOXL2 和芳香化酶 CYP19A1 上调相关。

研究表明 miRNA 在卵泡形成过程中起重要作用。Zhang 等^[4]研究了 miR-143 在鼠始基卵泡形成过程中起到的重要作用, 从性交后 15.5 天到产后 4 天, RT-PCR 显示在始基卵泡形成过程中 miR-143 表达增加, 原位杂交技术显示 miR-143 定位于前颗粒细胞, miR-143 通过抑制细胞增生和下调细胞周

基金项目: 浙江省省级公益性技术应用研究计划项目 (2012C33103)

作者单位: 310000 杭州, 浙江中医药大学第三临床医学院 (祝雨田); 浙江中医药大学第二临床医学院 (张副兴); 浙江省中西医结合医院生殖医学科 (丁彩飞)

通讯作者: 丁彩飞, 电子信箱: dingcaifei@163.com