

本文引用: 吴泠钰, 刘平安, 刘慧萍, 尤昭玲, 王桂云, 王凯玲, 杜玉, 唐璇. 尤昭玲教授诊疗早发性卵巢功能不全患者 IVF-ET 中医辅助方案的构建与临证实践[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(8): 1523-1527.

尤昭玲教授诊疗早发性卵巢功能不全患者 IVF-ET 中医辅助方案的构建与临证实践

吴泠钰¹, 刘平安², 刘慧萍^{1*}, 尤昭玲³, 王桂云¹, 王凯玲¹, 杜玉¹, 唐璇¹

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南省卫生健康委员会, 湖南 长沙 410008;

3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

〔摘要〕早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)是指女性在 40 岁之前出现性腺功能的减退, 临床表现为继发性闭经、不孕, 常伴有夜间睡眠过程中出汗、失眠、记忆力减退等围绝经期症状。本文主要介绍尤昭玲教授对患者行中医辅助 IVF-ET 论证思路及特色治疗。尤教授认为 POI 患者不孕的主要病因为肾元亏虚、血瘀致病, 故在治疗上以固本培元、活血化瘀为主, 并根据二期序贯与三期三法, 采用尤氏“辨卵调泡八法”, 妙用花药随证加减, 同时佐以食疗巩固疗效。并附验案 1 则, 以资佐证。

〔关键词〕原发性卵巢功能不全; 尤昭玲; 体外受精; 胚胎移植术; 二期序贯; 三期三法; 辨卵调泡

〔中图分类号〕R271

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.08.025

Construction and clinical practice of IVF-ET TCM auxiliary program for diagnosing and treating patients with premature ovarian insufficiency by Professor YOU Zhaoling

WU Lingyu¹, LIU Ping'an², LIU Huiping^{1*}, YOU Zhaoling³, WANG Guiyun¹, WANG Kailing¹,
DU Yu¹, TANG Xuan¹

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Provincial Health Commission, Changsha, Hunan 410008, China; 3. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

〔Abstract〕Premature ovarian insufficiency (POI) refers to the decline of gonadal function in women before the age of 40, which is manifested clinically by secondary amenorrhea and infertility, accompanied with perimenopausal symptoms such as nocturnal sweating, insomnia, and memory loss. This paper mainly introduces Professor YOU Zhaoling's argumentation and characteristic treatment of IVF-ET assisted by TCM for patients with POI. Professor YOU believes that the main etiology of infertility in patients with POI is deficiency of kidney essence, and blood stasis, which can be mainly treated by strengthening the kidney, consolidating the basis, circulating blood, and transforming stasis. Based on sequential treatment in two phases of menstruation and three stages (downregulation stage, ovulation promotion stage, post-transplantation stage) with three corresponding methods (Chinese medicine conditioning, dietary aid, ear-points application and pressing), Professor YOU adopts her "eight methods for identifying and regulating follicles", skillfully using flower drugs with modifications made according to pattern identification,

〔收稿日期〕2024-05-08

〔基金项目〕国家级大学生创新创业计划训练项目(202110541042); 湖南省大学生创新创业计划训练项目(202110541042); 湖南省自然科学基金项目(2022JJ30035); 湖南省中医药科研计划项目重点项目(2021025); 湖南省教育厅科学研究重点项目(21A0233); 湖南省卫生健康委科研项目重点指导课题(202305017379); 湖南省卫生健康高层次人才重大科研专项项目(R2023168)。

〔通信作者〕* 刘慧萍, 女, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: 1074983953@qq.com。

combined with food therapy to consolidate the curative effects. Furthermore, a verified medical record is attached for evidence.

[**Keywords**] primary ovarian insufficiency; YOU Zhaoling; in vitro fertilization; embryo transfer; sequential treatment in two phases of menstruation; three stages with three corresponding methods; identifying and regulating follicles

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)系医学界对于卵巢早衰的病理病机进一步深入了解后,对卵巢功能衰竭临床表现的多样性、病因复杂性、呈进行性发展(包括隐匿期、生化异常期和临床异常期“三阶段”)的高度概括^[1]。POI的主要病理表现为月经异常、促性腺激素水平升高、雌激素水平波动性下降^[2]。主要临床表现包括潮热、盗汗、失眠等^[3],同时可能导致患者骨质流失、心脑血管疾病的患病风险增加^[4-5],严重影响患者的身心健康。目前,有生育需求的POI患者临床主要通过激素替代疗法促排卵助孕,若多次促排卵均失败的患者则可选择转向体外受精-胚胎移植术(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)。然而,IVF-ET存在周期长、成本偏高等缺点,且受遗传学因素、母体因素或IVF-ET方案选择的影响^[6],仍存在流产或失败的风险。

尤昭玲教授系湖南中医药大学第一附属医院中医妇科主任医师,同时是第四批全国名老中医。从医40余年,对于POI、不孕症等妇科疑难病的诊治具有丰富临床治疗经验,并提出多个创新性思想。中医药具有毒副作用小、个性化高等特点,尤教授认为可通过中医辅治,协助生殖中心排除可能导致患者行降调方案失败的潜在隐患,从而提升IVF-ET降调方案的成功率。现总结尤教授中医辅助治疗POI患者体外受精-胚胎移植的论治理念与施治策略。

1 病因病机

阅览古籍,POI与《傅青主女科》中“不孕”“血枯”等论断的临床表现相符。尤教授认为POI患者不孕的主要病机为肾元亏虚、瘀血阻滞的虚实夹杂证。一方面,若肾精亏虚,封藏失职,精气溢泄,胞宫失养;或血瘀日久阻脉,任脉闭阻,胞络失养,以致肾气-天癸-冲任-胞宫轴的功能失常,卵巢功能提前减退,以致不孕^[7]。另一方面,肾虚与血瘀可互为因果。若肾精不足,津血失源,血运不畅而渐为瘀滞;反之,久瘀易致精伤血少,从而进一步导致肾阴亏虚、肾阳不足、肾气不化。

1.1 肾元亏虚

肾为先天之本,主生殖,藏真阴而寓元阳。《素问·上古天真论篇》云:“二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”《内经》认为肾气的盛与衰直接关系到肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴的功能状态,成为主宰孕育之本^[8]。尤教授认为若女子尚未至六七便出现“天癸早枯”以及不孕的病理表现,与肾精藏精无能、肾气运化失常相关。若肾精不足、天癸失源,导致优势卵泡缺乏物质基础,患者难以受孕。研究总结,部分原发性POI患者多因先天肾精禀赋不足,精气匮乏,冲任、血海空虚;继发性POI患者多源于后天早婚多产、房事不节等原因致肾失封藏,肾精匮乏,冲任损伤,无血可下^[9]。肾的阴阳虚损或肾精的亏虚,都易造成卵泡储备不足,卵巢功能下降,从而诱发POI患者月经失调、闭经甚至不孕。

1.2 血瘀致病

《妇人大全良方》曰:“妇人以血为本。”尤教授认为女子一生之经、胎、产等特殊生理阶段均依托于阴血的正常运行。若气血充足,精血满溢,则胞宫得以濡养,女子得以正常排卵,从而保障顺利受孕与妊娠。若瘀血停于胞脉,难以摄精成孕。若瘀血日久难去,一方面瘀血阻滞气血运行,影响卵泡的发育、成熟与排卵;另一方面若阻滞胞脉,难以摄精成孕,可致不孕^[10]。此外,瘀血既为病理性产物,又是致病因素^[11]。若久瘀不去,气血运行进一步受阻,则旧血不去、新血难生。新血不生,血海匮乏,肾精化生失源,冲任胞宫失养,最终导致卵泡难以形成,渐而发为该病。因此,尤教授认为瘀血阻脉是导致本病的另一重要病机。

2 中医论治

2.1 进周前辨治,二期序贯

尤教授针对POI患者的病因病机并结合子宫内膜的消长规律,提出了二期序贯思维,并自拟助卵方与调经方以调经助孕。月经期第1~6天,尤教授

以调理冲任、清热解毒、活血化瘀、祛除顽疾为主要治疗原则,拟以调经方(金银花、雪莲花、土茯苓、土贝母等)6剂并佐以耳穴压豆。第7~16天,尤教授以养巢调泡、理膜助孕、为进周做准备为主要治疗目标,故配以自拟助卵方10剂(山药、党参、黄芪、白术、石斛、菟丝子、莲子、桑椹、黄精、玉竹、葛根、三七花、月季花、橘叶、甘草等),佐以耳穴压豆及暖巢煲2个。助卵方为尤氏经验方,方以熟地黄为君药,滋肾养阴、填精益髓;黄精、覆盆子、枸杞子、桑椹子、菟丝子为臣药,平补肾阴、清降虚火,养肝补血;巴戟天补肾阳、养精血而寓生发之机;莲子、山药以健脾益肾,充后天之精以养先天;百合花以清心宣散。诸药配伍以补肾活血、养巢调泡、理膜助孕。此外,尤教授强调临证诊疗过程中遣方用药时选法定案的同时应抑制波及,精准治疗。根据患者的伴随症状随证加减:若患者症见胸胁胀痛,心烦易怒,可加柴胡、郁金、川芎等药物以疏肝理气;若患者症见性欲减退,白带量少,加山茱萸等养肝补肾、养血填精之品;若患者存在严重的失眠,则在方中添加酸枣仁、柏子仁、远志、茯神、百合、首乌藤等养心安神之药。此外,尤教授强调应注意患者的心理健康状况,使患者身心均达到接受降调方案的最佳状态。

2.2 进周后辨治,三期三法

进周后,尤教授根据 IVF-ET 术降调方案,提出配合以三期(降调期、促排卵期、移植后期)三法(中

药调理、食疗辅助、耳贴压穴等)中医辅助治疗^[12]。治疗遵循药食互补、药贴互助、三法同施、安全有效四大原则,各时期与三法用药用量实施方法详见图1。

通过中药内服、药食同补、药针互助三法有机结合,具有安全有效、推广性强等优点,并提高女性患者的受孕率。

3 治疗特色

3.1 善用花药

尤教授认为女性如花,需精心打理,让花常开常艳^[13];花虽不如原蒂系枝蔓、根茎气味之厚,但多本性未改,药力缓薄,轻飘柔和、芬香宣散,此天地造化,为如花似花千金之体不适而备^[14],与女性如花似水的生理特点相切合。故在诊治妇科病症时,尤教授常配以花类药,如三七花、百合花、玫瑰花、木槿花等。以三七花为例,三七花性凉味甘,入肝、肾二经,具有清热生津的功效。研究表明,三七花具有清热、平肝降压、生津止渴、活血化瘀等功效,促进卵巢及子宫局部的血液循环^[15]。故尤教授在月经不调、痛经、促排卵等病症治疗中常用三七花。

3.2 药食同补

《素问·藏气法时论篇》言:“毒药攻邪,五谷为养,五果为助,五畜为益,五菜为充。气味合而服之,以补精益气。”尤教授认为女性患病多为心、肝、脾等多脏腑互相影响所致,且久病、大病易累及肾。此外,

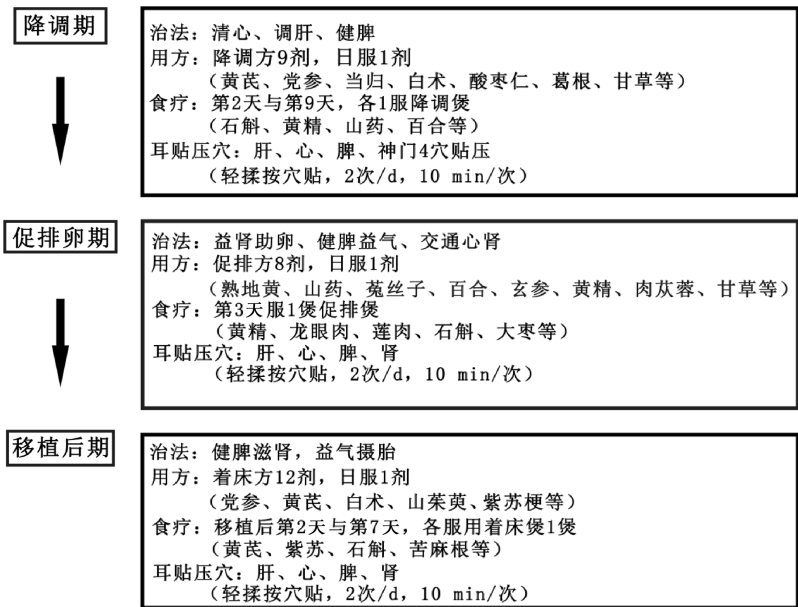


图1 尤氏三期三法

Fig.1 YOU's three stages with three corresponding methods

尤教授还提出“保得一份血,即保得一份青春”^[16]。肾为先天之本,脾为后天之本,故强调调理注重健脾补肾的同时,亦需兼顾调肝活血等。药疗不忘食疗,药补兼以食补。依据患者的不同年龄,同病异治,分时论治,自创了暖巢煲、养泡煲等“十三太煲”,其中护卵煲、养泡煲、降调煲、促排煲、着床煲等对于 POI 患者行中医辅助 IVF-ET 有较好辅助治疗作用。如养泡煲可调肝滋肾、调和阴阳、助卵长养、从而募集多个卵泡。以利于获取较多的优质卵泡。通过药食同补以暖巢养泡,确保补不过燥,疏不过涩,从而达到治疗疾病和恢复健康的目的。

3.3 审相遣药

尤教授认为针对患者 B 超检查不同状况时,遣方用药亦不相同。尤教授创新性地结合患者阴式 B 超情况运用中医药进行辨卵调泡助孕,并总结提出了尤氏辨卵调泡八法(图 2)。通过辨证施治,促进优势卵泡的生长、发育与成熟,从而取得促进排卵,提升不孕症患者行 IVF-ET 的成功率。为有生育需求的 POI 患者提供了病、症、相三者有机结合的整体诊疗新思路,极大提高女性患者妊娠的成功率。

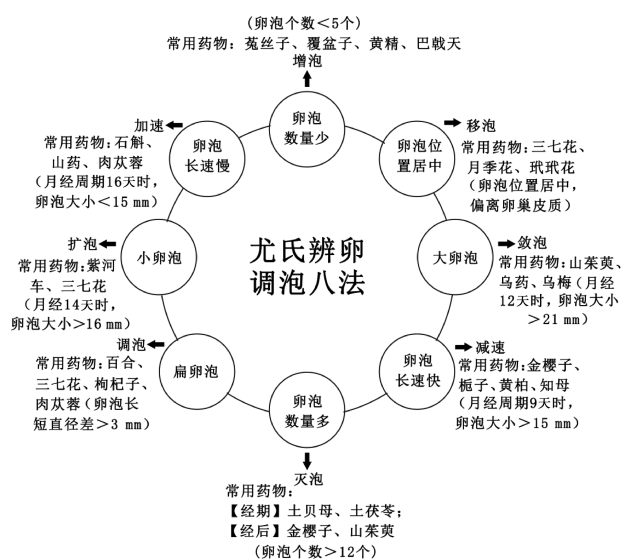


图 2 尤氏辨卵调泡八法

Fig.2 YOU's eight methods for identifying and regulating follicles

4 验案举隅

刘某,女,35岁。

初诊:2022年6月9日。不孕4年,孕2产0流2。诉2021年10月在长沙市某医院生殖中心行短方案 IVF-ET,欲本月进周,遂于尤昭玲教授门诊就诊欲

调理生育。现症见:月经周期、经期规律(3~5 d/28 d),末次月经时间2022年5月2日,经量较少,色淡红,有血块,伴腰膝酸软。白带正常,纳可,寐欠佳,二便调。辅助检查:女性激素六项检查结果为FSH 27.65 mIU/mL, LH 14.28 mIU/mL, E2 19 pg/mL, P 0.1 ng/mL, PRL 15.5 ng/mL, T 0.48 ng/mL。影像学检查:B超显示,子宫内膜厚3.5 mm,子宫前壁可见2.4 cm×2.1 cm大小低回声结节,左卵巢18 mm×15 mm,右卵巢24 mm×17 mm,盆腔内探及约12 mm×17 mm积液。西医诊断:(1)不孕症;(2)POI;(3)盆腔炎症性疾病后遗症。中医诊断:(1)不孕症(肾虚血瘀证);(2)癥瘕。治法:益气利水。治疗方案:(1)予以自拟通管汤14服:苍术10 g,蒲公英10 g,紫花地丁10 g,香附10 g,党参15 g,黄芪15 g,萆薢10 g,白芷10 g,茯苓10 g,土贝母10 g,石斛10 g,冬瓜皮12 g,玉米须10 g,大腹皮10 g,皂刺10 g,夏枯草10 g,甘草5 g。日1剂,水煎服,早晚温服。

二诊:2022年7月31日。月经量偏少。经前腰酸,嗜睡,燥热感,口干,白带可,纳可,寐欠佳,二便调。诊疗方案:予以自拟助卵方10服。紫河车3 g,白术10 g,生地黄15 g,何首乌10 g,熟地黄10 g,橘叶10 g,月季花10 g,菟丝子10 g,桑椹子10 g,覆盆子10 g,莲子20 g,莲心5 g,沙参10 g,石斛10 g,百合10 g,甘草5 g。日1剂,水煎服,早晚温服。

三诊:2022年8月16日。患者诉第2天准备进周,治疗方案:

(1)降调期:①予以降调方加减共9服,于降调期第1天开始连续服用9 d,水煎温服,日1剂,早晚温服;②降调煲2个,于降调后第2、第9天各服用1次;③取肝、心、脾、神门等穴位耳穴压贴,与降调方同步使用,2次/d,10 min/次。

(2)促排期:①予以促排方加减共8服,于注射促排针第1天后服用,日1剂,水煎服,早晚温服;②食疗:于促排针注射后第3天服用促排煲;③耳穴压贴:取内心、肾、盆腔、生殖器等穴位。

末诊:2022年12月27日。患者自述已孕,前来报喜。患者阴道少量出血,寻求保胎治疗。生殖中心予口服补佳乐4片/d及肌内注射黄体酮40 mg,每天2次。治疗方案:(1)按照生殖中心方案保胎治疗。(2)予以自拟 IVF 养胎止血方10服:山茱萸10 g,白术10 g,紫苏梗10 g,苎麻根10 g,莲子10 g,党参10 g,黄芪10 g,山药10 g,陈皮10 g,乌

梅炭 10 g, 棕榈炭 10 g, 桑寄生 10 g, 墨旱莲 10 g, 川续断 10 g, 酸枣仁 10 g, 甘草 5 g。日 1 剂, 水煎服, 早晚温服。(3) 佐以养胎煲 2 个以保胎, 并嘱患者守方持续服药至妊娠 3 个月。

按: 本案患者 IVF-ET 治疗失败的潜在隐患主要有: (1) 卵巢储备功能差; (2) 左侧输卵管积液, 伞端粘连, 影响胚胎着床。尤教授针对这两方面辨证施治: 一诊时, 针对输卵管积水问题自拟通管汤治疗以通络化瘀、清热利水。以黄芪、党参为君以益气扶正; 苍术、萆薢、冬瓜皮、茯苓、玉米须为臣药以利湿清热; 佐以土贝母、蒲公英、紫花地丁、夏枯草、皂刺清热散结; 大腹皮、香附行气。二诊时, 用助卵方改善卵巢储备功能, 患者经量减少, 出现经前腰酸, 燥热感, 口干, 故拟以助卵方基础方上加紫河车以补气补血, 加月季花以活血调经, 加首乌以补益精血, 石斛、沙参、百合以滋阴清热。三诊时, 患者进周配合生殖中心方案运用三期三法中医辅助治疗, 提升 IVF-ET 手术成功率。待助孕成功后配以养胎止血方以保胎治疗。尤教授认为肾精的滋养作用及肾阳的温煦作用是卵巢孕育卵泡的基础条件, 因此选用菟丝子、墨旱莲等平补肾阴, 与川断、桑寄生辛温助阳之药相配伍, 以阴阳双补各组药物协同配合以壮肾阳、补肾阴、益肾精, 增益卵巢功能以助卵泡成熟。另佐以降调煲、安胎煲等食疗, 药食双补以改善卵巢功能。

5 小结

随着 POI 患者生育需求的增加, 如何通过其他辅助治疗进一步提高 POI 患者 IVF-ET 手术成功率日益受到重视。尤教授在临床工作中孜孜于中医药的继承与发展, 在重视西医诊治的同时, 纳以中医药的辅助治疗, 体现了衷中参西的现代中医理念。并针对患者个体差异进行个性化治疗, 并充分利用中药、耳穴压贴、食疗、心理疏导多位一体结合治疗, 减轻了患者因不孕造成的身心痛苦, 为全方位、个性化运用中医辅治提供了新的思路。

参考文献

[1] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 早发性卵巢功能不全

中西医结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(12): 1193-1198.

[2] 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.

[3] DE VOS M, DEVROEY P, FAUSER B C J M. Primary ovarian insufficiency[J]. Lancet, 2010, 376(9744): 911-921.

[4] SHIEH A, GREENDALE G A, CAULEY J A, et al. Urinary N-telopeptide as predictor of onset of menopause-related bone loss in pre- and perimenopausal women[J]. JBMR Plus, 2019, 3(4): e10116.

[5] PARK J H, SEO E J, BAE S H. Incidence and risk factors of cardio-cerebrovascular disease in Korean menopausal women: A retrospective observational study using the Korean genome and epidemiology study data[J]. Asian Nursing Research, 2021, 15(4): 265-271.

[6] 赵姗姗, 彭珍, 涂子滢, 等. 高龄卵巢储备功能不全不孕患者使用非降调节方案行 IVF/ICSI-ET 助孕治疗的临床分析[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(3): 350-356.

[7] 韩延华, 康针珍, 耿甜甜, 等. 龙江韩氏妇科滋水涵木法治疗早发性卵巢功能不全经验[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2): 477-479.

[8] 罗颂平, 刘雁峰. 中医妇科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.

[9] 汪鸽, 韩延华. 龙江韩氏妇科论治早发性卵巢功能不全经验摘萃[J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(9): 982-985.

[10] 张韞玉, 刘慧萍, 尤昭玲, 等. 尤昭玲从虚和瘀论治卵巢早衰经验[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3440-3443.

[11] 傅金英, 王冰玉, 胡俊攀. 益气化瘀、消癥杀胚法治疗胎盘植入[J]. 中医学报, 2020, 35(2): 412-414.

[12] 张楚洁, 刘慧萍, 张韞玉, 等. 尤昭玲运用中医药辅助体外受精-胚胎移植术经验[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4442-4444.

[13] 伍琴, 张韞玉, 刘慧萍, 等. 尤昭玲教授治疗早发性卵巢功能不全经验[J]. 陕西中医, 2021, 42(7): 941-943.

[14] 王肖, 尤昭玲. 浅析尤昭玲教授妇科临证巧用三七花、人参花的经验[J]. 中医药导报, 2013(9): 16-17.

[15] 杨晓楠, 王洪达, 李威威, 等. 三七花中 1 个新的丙二酸酰化型人参皂苷[J]. 中草药, 2022, 53(19): 5945-5954.

[16] 张紫娟, 尤昭玲, 孙梦林, 等. 全国名中医尤昭玲基于“以胞宫为中心的五脏一体观”诊治绝经前后诸证[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(1): 54-59.

(本文编辑 苏维)