

王若光教授对于 PCOS 不孕症的认识与优化管理

贺晓霞¹, 王若光^{2*}, 欧罗丹¹

(1 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2 湖南省第二人民医院, 湖南 长沙 410007)

[摘要] 由于多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)临床表现多样, PCOS 的诊断标准一直存在较大争议, 其诊断方面的争议影响了治疗的规范化。笔者从 PCOS 不孕症的病机核心、3 阶段-12 灰阶诊断、一元化分型、中医证候、治疗核心等方面介绍王若光教授对 PCOS 不孕症优化管理的思路与见解。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 不孕症; 优化管理; 王若光

[中图分类号] R271 **[文献标识码]** A **[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.11.014

Professor Wang Ruoguang's Cognition and Optimal Management of Subfertility in Polycystic Ovary Syndrome

HE Xiaoxia¹, WANG Ruoguang^{2*}, OU Luodan¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. The Second People's Hospital of Hunan, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] Because of the diversity of clinical manifestations of polycystic ovary syndrome (PCOS), the diagnosis of PCOS has been controversial, the diagnosis of the dispute affected the treatment standardization. This paper introduces Wang Ruoguang's thinking and understanding about the optimal management of polycystic ovary syndrome from the pathogenesis of infertility core PCOS, 3 stage-12 gray scale, centralized type, TCM syndrome and treatment of core.

[Keywords] polycystic ovary syndrome; infertility; optimal management; Wang Ruoguang

王若光, 医学博士, 生物学博士后, 湖南中医药大学教授, 博士生导师。多年来, 王教授一直从事中药成分分子药理学、蛋白质组学、分子生物学等妇产科相关领域的中药药理研究工作, 先后承担国家科技支撑计划、国家自然科学基金项目、部省重点项目, 为湖南省中西医结合妇产科学会主任委员, 世界中医药联合会中医妇科分会理事, 湖南省中医药跨世纪人才。王教授擅长不孕、月经病、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS) 等妇科内分泌疾病, 在湖南省第二人民医院成立生殖内分泌与不孕不育中心。

PCOS 是常见的内分泌及代谢紊乱性疾病, 占育龄期女性的 8%-18%^[1]。在不孕症中由于持续排卵

障碍因素导致不孕的患者约占 1/3, 其中 90% 为 PCOS 性不孕^[2]。大量临床观察表明, 在内分泌及代谢异常情况方面 PCOS 不孕症中亚洲人种与欧美人种有着明显的种族差异, 因此目前尚无 PCOS 诊断的“金标准”^[3-6], 临床迫切需要适合中国人群的 PCOS 诊断标准及合理的临床分型, 才能更有利于研究疾病的发生、发展规律并指导临床治疗。减肥、抗雄激素治疗、诱发排卵是目前治疗 PCOS 不孕的主要手段。然而仍有一部分患者治疗效果较差, 生化妊娠及自然流产率较高, 究其原因王教授认为与黄体功能障碍、子宫内膜容受性、临床大量不规范促排卵等一系列因素密切相关。王教授临床综合运用中西医理论与方法, 治疗 PCOS 不孕症获满意疗效, 现将

[收稿日期] 2015-12-21

[基金项目] 湖南中医药大学研究生科研创新计划项目(2015CX05)。

[作者简介] 贺晓霞, 女, 在读博士研究生, 主治医师, 主要从事中医妇科临床与科研。

[通讯作者] * 王若光, 男, 博士研究生导师, E-mail: 405029802@qq.com。

王教授对 PCOS 不孕症的优化管理总结如下。

1 病机核心

王教授认为 PCOS 不孕症患者较正常女性存在“高雄低雌”状态,PCOS 的治疗关键在于促进雄激素转化为雌激素的能力,从而纠正“高雄低雌”状态。正常生理状态下,人体黄体生成素(luteinizing hormone,LH)发挥促进卵巢卵泡募集、卵母细胞成熟及优势化并排卵的重要作用;在自然月经周期中,LH 刺激卵泡膜细胞合成雄激素,并协同卵泡刺激素(follicle-stimulating,FSH)刺激颗粒细胞产生芳香化酶,最后再将雄激素转化为雌激素。而 PCOS 不孕症患者 LH 发生病理性改变出现 LH 代偿性升高,导致卵巢内大量窦卵泡或小卵泡被募集,并与卵泡膜细胞上的 LH 受体结合合成过量的雄激素,使得卵泡优势化受阻无排卵,最终导致高雄低雌的病理改变。因此,王若光教授认为 PCOS 不孕症的病机核心是持续排卵障碍,表现为内分泌及代谢问题,其内分泌特征以高雄低雌多见,强调单纯以雄激素升高诊断 PCOS 可能会造成漏诊;尤其对于肥胖型 PCOS 不孕症患者来说,胰岛功能的评估及血脂检测更为重要。高雄低雌和高雄激素血症(hyperandrogenemia,HA)不仅导致 PCOS 发生多毛、痤疮、排卵障碍、月经改变等临床表现,更与 PCOS 远期糖脂代谢并发症发生的危险性高度相关,高雄低雌和 HA 的早期发现,可早期诊断 PCOS,并及时采用相应措施预防其远期并发症。

2 PCOS 不孕症“三阶段”“12 灰阶”诊断分型

王教授认为 PCOS 的诊断需经过询问病史、体格检查、实验室检查和辅助检查后才能确定,并强调规范实验室检查和辅助检查的重要性,尤其在判断影像报告结果能否用于临床诊断依据时,特别留意经阴道超声检查卵巢体积大小。目前经阴道卵巢超声是疑似 PCOS 患者的首选检查手段。初次诊疗过程中难以得到高质量的卵巢超声结果,是造成女性 PCOS 诊断分类困难的原因之一。王教授工作室的研究生贺巍巍、汤娟等在教授指导下基于 PCOS 不孕症渐进式的病理演变特征,把 PCOS 不孕症分为三个阶段^[7-8]:(1)一阶段 PCOS 不孕症前期。即发生排卵障碍、多囊样改变(polycystic ovary,PCO)及高雄低雌或单纯高雄中任意两项者。(2)二阶段 PCOS 不孕症期。即同时发生排卵障碍、PCO 及高雄低雌或单纯高雄中任意三项者。(3)三阶段超 PCOS 不孕症期。即发生排卵障碍、PCO 及高雄低雌或单纯高

雄同时出现糖尿病(diabetes mellitus,DM)和代谢综合征(metabolic syndrome,MS)者。三阶段细化为 12 灰阶,具体为(1)一阶段 PCOS 前期依据伴发肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)、高胰岛素血症(hyperinsulinism,HI)、血脂异常、甲状腺功能异常等任意项而划分为:1 灰阶不伴相关病理改变;2 灰阶伴任意一项病理改变;3 灰阶伴任意两项病理改变;4 灰阶伴任意三项病理改变;5 灰阶伴任意四项病理改变。(2)二阶段 PCOS 期同样依据伴发肥胖、IR、HI、血脂异常、甲状腺功能异常等任意项而划分为 6 灰阶不伴相关病理改变;7 灰阶伴任意一项病理改变;8 灰阶伴任意两项病理改变;9 灰阶伴任意三项病理改变;10 灰阶伴任意四项病理改变。(3)三阶段超 PCOS 期。伴发 DM、MS 任意一项为 11 灰阶;二者同时发生为 12 灰阶。

3 PCOS 不孕症的一元化分型

女子发育成熟后,月经按期来潮,就有了孕育的功能;PCOS 不孕症一元化分型,以肾为核心,肝、心、脾、肺为一体。在人体,心肺居上位以象天,脾居中位以象人,肝肾居下位以象地,心、肺、脾、肝、肾五脏相互联系,共同营造适应胚胎生长的天人相应的自然环境,从五脏一体天人相应的分型模式中体现了中医的整体性。根据一元化分型,王教授认为 PCOS 不孕症中医证候以上热下寒、水火失济、阴虚夹湿、湿热为多见。其中,上热下寒证除了有口舌生疮等阳盛于上的热证表现外,又伴有四肢冰冷等阴盛于下的寒证,舌淡胖,苔白滑,脉沉迟无力或沉细等表现;水火失济证常表现心烦失眠,口咽干燥,五心烦热,头晕耳鸣,腰膝酸软,便结尿黄,舌红少苔,少津,脉细数等症;脾系的“湿”贯穿于阴虚夹湿证中,除了肾阴虚表现外,亦可见倦怠乏力、不思饮食,舌红少苔,脉濡细或濡数等症;湿热证多表现为痤疮,毛发浓密,口苦口干,舌红苔黄腻或薄黄,脉濡数等症。

王教授认为中医药据证处方,实践证实是有效和持久的。据证处方过程,从多个方面综合权衡和判断,包括从历代医家经验及方药综合分析比较,结合现代方药药理、化学物质基础的研究进展、病理生理状态与中医证候的关联性分析等,方药既要符合于传统证候,又要符合现代病理生理研究,同时不违背相关药理学研究的进展,相互为用,最大限度融会贯通,则方药的有效机率更高,疗效也会更高。

4 治疗核心

王教授认为恢复卵巢自身的节律功能,启动自然排卵是PCOS不孕症治疗核心。在治疗PCOS不孕症中卵泡发育有序化,形成优势卵泡并成功排卵,建立稳定的卵巢周期,改善内分泌功能才是治其之本。

4.1 卵巢节律的有序化是维持周期性内分泌和排卵功能的基础

王教授认为促排卵治疗对于PCOS只是一个表面化的治疗,并未纠正卵巢自身的基础病理状态,如HI、IR、MS、高雄低雌状态未得到解决,盲目的使用促排卵方法,危害卵巢资源,进一步消耗了卵泡的储备。PCOS不孕症患者运用中药循期疗法使有的患者处于内分泌失调状态,成功受孕后卵巢获得了重要的保护,同时调节了性腺轴节律,另外,其所表现的无排卵或卵泡发育不规则,以及月经稀发、闭经等外在临床表现,以及高雄低雌内分泌特征,随着妊娠过程的改变,有的患者卵巢的节律性得到改善。

4.2 改善代谢紊乱和病理生理状态是治疗的关键

王教授认为PCOS不孕症是一个复杂性疾病,HI和IR是该病重要的病理生理基础之一,目前PCOS不孕症治疗中存在诸多不足,也有一部分妊娠的女性葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)或胰岛素释放试验(insulin release test, IRT)存在异常,甚至出现糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT),或已诊断为DM时,这些女性妊娠期及产后体质量的增加,均有可能成为DM的高危人群。因此,DM倾向及其可能性评估,是PCOS不孕症发展和预后的重要指标。近年来,补肾中药对性腺轴影响的研究取得了不少成绩,如促进卵泡破裂、颗粒细胞内分泌、孕卵着床等。PCOS不孕症患者,运用循期疗法方药促进卵巢排卵疗效得到了肯定。但由于方剂组成复杂,有效成分及药理作用均尚未明确。王教授认为,应精选有效方药,分析有效成分,或运用单体成分或复方成分进行观察,通过系统药理实验明确其作用途径,促进过多内源性雄激素转化为雌激素,此外,通过补充外源性孕激素增加雌激素生成的前体激素,而升高雌激素,或通过降低血糖浓度从而降低雄激素,达到“升雌降雄”目的。

4.3 谨慎应用激素

王教授认为运用激素时需要考虑体质量情况及性周期所处的时点,临床医生需对患者当前状态进行全面而准确的判断,包括子宫内膜厚度,卵巢体积及结构情况,尤其是目前性周期是处于卵泡期静止或延缓状态还是在黄体期或已经是经前期,兼顾乳

腺情况、肝肾功能及胆囊疾病、患者体质量及腰臀比、对月经的期待心理、阴道湿润程度、分泌物和宫颈情况、胃肠道消化功能、贫血情况、皮肤情况等,医生需要严谨的评估进而决定是否采用激素类药物。

4.4 PCOS早孕及妊娠维持

王教授认为PCOS不孕症患者在月经不调-早孕-妊娠维持-分娩一系列生理机制的调节中,仅针对高雄治疗,在临床上难以取得稳定效果,甚至出现高雄的反弹;另外PCOS的低雌效应,影响早孕、妊娠维持,妊娠失败后新周期卵泡发育的成功,造成高雄的加剧、卵巢体积的增大、妊娠成功率下降。由于卵泡期长、卵巢敏感性低、未破裂卵泡黄素化综合征(luteinized unruptured follicle syndrom, LUFs)等均与雌激素低有关,中药对卵巢功能有序调节是增加雌激素、改善卵泡敏感性的有效方法,同时提高卵泡敏感性也是改善高胰岛素血症及胰岛素抵抗的关键,并利于卵泡的优势化和规律排卵的建立,从而利于纠正高雄激素生成的基础因素,达到持久降雄目的,有利于恢复性腺轴和卵巢节律功能。

4.5 运动、饮食、生活节律与卵巢功能恢复

王教授认为PCOS不孕症患者因为缺乏运动,或不合理的节食减肥诱发的营养失衡,精神紧张等因素导致身体长期处于应激状态,而引起代谢综合征。王教授强调在运动、饮食、生活节律性方面给予正确干预,青春期或未孕的PCOS患者,可有效减轻体质量,阻止此类患者进入生育期后进展为PCOS不孕症;对生育期的PCOS患者,同时规避了PCOS不孕症和远期健康风险,增加排卵、妊娠的机率。

5 验案举隅

患者,女,30岁,身高158 cm,体质量:72.5 kg。2014年10月16日初诊,结婚3年,月经稀发3年余,未避孕2年未孕。月经14岁初潮,周期1个月,经期3~6 d,量色质可。自2011年始月经周期1~3个月,3~4 d净,量较前减少,色暗红,少许血块,偶有痛经。末次月经2014年7月23日,量少,色暗红,无血块。有糖尿病家族病史。BMI:27.84。于2013年间断服用达英-35治疗6月。初诊查女性激素六项:FSH 5.7 mlU/mL, LH 16.33 mlU/mL; E₂:67.6 pg/mL; PRL:18.56 ng/mL; P: 0.52 ng/mL; T: 84.7 ng/mL; 血HCG:0 mlU/mL; IRT-OGTT: FPG: 4.78 mmol/L, 1h-PG: 12.66 mmol/L, FINS: 97.6 uU/mL, 胰岛素升高,余(-), IR: 21.89。血脂常规:CHOL: 6.48, HDL:1.72, TG: 0.65, LDL: 2.4, C/H: 3.3; 阴道B超:EM:10.7 mm,

双侧卵巢增大,小卵泡大于 12 个。症见:月经延迟渐至闭经,婚久未孕,形体肥胖,毛发浓密,神疲肢重,腰膝酸软,头晕,畏寒,面部痤疮,舌淡苔白腻,脉沉细。中医诊断:闭经,不孕症(肾虚兼痰湿阻滞);西医诊断:多囊卵巢综合征。初诊处方给予地屈孕酮 10 mg,日 2 次,口服。月经来潮第 1 天开始服用处方一:当归 10 g,赤白芍各 20 g,川芎 10 g,桃仁 10 g,炮姜 6 g,川牛膝 10 g,益母草 15 g,郁金 10 g,制香附 10 g,蒲黄 10 g,牡丹皮 10 g,丹参 10 g,炙甘草 6 g。5 剂,日 1 剂,早晚餐后 30 min 温服。经后服用处方二 14 剂:黄芪 30 g,红参 5 g,菟丝子 10 g,枸杞子 10 g,熟地黄 20 g,白芍 20 g,炒山药 10 g,阿胶 3 g,桑葚子 15 g,茯苓 10 g,陈皮 6 g,炒白术 10 g,砂仁 3 g,盐黄柏 6 g,黄芩 10 g,炙甘草 9 g。接服处方三 14 剂(服至月经来潮即停药):黄芪 30 g,菟丝子 10 g,桑寄生 15 g,续断 10 g,阿胶 3 g,黄芩 10 g,炒白术 10 g,紫苏梗 10 g,苎麻根 15 g,白芍 10 g,陈皮 6 g,砂仁 3 g,炙甘草 6 g。2014 年 12 月 2 日月经来潮。二诊,同上给予周期调经促孕治疗。2015 年 1 月 16 日自测尿 HCG(+),阴道少许褐色分泌物,无腰酸、腹痛;1 月 17 日来门诊检查:血 HCG:678 mlU/L,P:21.89 ng/mL;E₂:343.5 pg/mL。给予处方:黄芪 30 g,菟丝子 10 g,桑寄生 15 g,续断 10 g,阿胶 3 g,黄芩 10 g,炒白术 10 g,紫苏梗 10 g,苎麻根 15 g,白芍 10 g,陈皮 6 g,砂仁 3 g,炙甘草 6 g。14 剂。2015 年 1 月 19 日褐色分泌物干净,余无不适,2015 年 1 月 24 日阴超提示:宫内孕,可见心管搏动。随访 2015 年 9 月 12 日顺产一男婴。

按语:该患者闭经、体质量增加,内分泌示:高雄激素血症,高 LH。IRT-OGTT 结果示:高胰岛素血症、胰岛素抵抗等高雄激素临床表现。BMI:27.84>25,提示超重。初诊阴道 B 超示子宫内膜 10.7 mm,表现为排卵过少或无排卵导致的月经稀发、闭经、不孕。该患者经过 2 个月中药周期调经并嘱患者控制饮食减重等治疗下,BMI 下降至 21.36,周期 35~40 d,月经周期较前改善,于第 2 个月经周期第 5 天行阴道 B 超显示子宫内膜:3.6 mm,卵巢大小形态正常,未有多囊样改变,当月嘱患者排卵期同房,成功受孕。说明中药周期调经促孕,加上减轻体质量、改善饮食结构,对建立规律月经、恢复卵巢周期排卵

疗效确切。

6 结语

PCOS 诊断标准的争议常常阻碍最佳临床管理的实施。PCOS 影响育龄期女性,在月经失调的早期筛查中 PCOS 漏诊率达 70%^[9]。杨硕等^[10]研究亦认为:目前提高 PCOS 不孕症患者的妊娠率、子宫内膜与胚胎发育同步化、预防黄体功能不全、降低早期自然流产风险等方面,是生殖医学界研究的热点和难点问题。张晓金等^[11]研究 PCOS 中医证型有 10 余种,以复合兼夹证候为主,但最基本为 5 个证候,即肾虚型、肝郁型、脾虚型、痰湿型、血瘀型,其中痰湿型与胰岛素抵抗、FINS、甘油三酯、低密度脂蛋白有明显相关性。因此,从中西医两方面采取相应的措施以提高 PCOS 诊断、治疗及为并发症的一级预防提供更多机会是优化管理的前提,从而为 PCOS 女性人群的健康安全创造更好的保障。

参考文献:

- [1] March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria[J]. Hum Reprod, 2010, 25(2):544-551.
- [2] 罗丽兰,黄荷凤,刘继红,等.不孕与不育[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2009:301.
- [3] Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group[J]. Fertil Steril, 2012, 97(1):28-38. e25.
- [4] Dunaif A, Fauser BC. Renaming PCOS—a two-state solution[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11): 4325-4328.
- [5] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2004, 81(1):19-25.
- [6] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report[J]. Fertil Steril, 2009, 91(2):456-488.
- [7] 贺巍巍.基于病理生理演变的 PCOS 临床诊断及中医证候特征探析[D].长沙:湖南中医药大学,2012.
- [8] 汤娟.多囊卵巢综合征(PCOS)的诊断及中医对其病理生理认识的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2014.
- [9] 汤姆,林森.别忽视对 PCOS 女性进行糖尿病和心脏代谢疾病筛查[J].糖尿病临床,2013,11(7):522-528.
- [10] 杨硕,尤昭玲. PCOS 性不孕卵泡发育异常的中医研究进展[J].湖南中医药大学学报,2013,33(11):108-111.
- [11] 张晓金,归绥琪,钱俏红,等.多囊卵巢综合征患者中医证型分布与糖脂代谢的相关性[J].中医杂志,2010,51(12):1117-1120.