

中西医治疗卵巢早衰的研究进展

聂霜¹, 周金宵², 谷栩萌², 丛慧芳²

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院妇科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年7月5日; 录用日期: 2023年8月2日; 发布日期: 2023年8月14日

摘要

卵巢早衰近年来发病率逐年增高,且患者年龄呈现年轻化趋势。本病发病机制复杂,目前尚无统一定论,且治疗困难,治疗效果欠佳。以“卵巢早衰”为关键词,搜索相关文献,研究本病的各个医家均有一些较好的经验,总结其相关的病因病机以及治疗以为临床科研提供新思路,新方法。

关键词

卵巢早衰, 病因病机, 治疗

Advances in the Treatment of Premature Ovarian Failure with Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

Shuang Nie¹, Jinxiao Zhou², Xumeng Gu², Huifang Cong²

¹Graduate School, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Gynaecology, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 5th, 2023; accepted: Aug. 2nd, 2023; published: Aug. 14th, 2023

Abstract

The incidence of premature ovarian failure (POF) has been increasing year by year in recent years, and the age of patients has a younger trend. The pathogenesis of this disease is complex, there is no unified conclusion, and the treatment is difficult, the therapeutic effect is not good. Taking "premature ovarian failure" as the key word, searching the relevant literature, every doctor who

studies this disease has some good experience, and sums up its relevant etiology, pathogenesis and treatment to provide new ideas and new approaches for clinical scientific research.

Keywords

Premature Ovarian Failure, Etiology and Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)指女性在 40 岁之前卵巢内卵泡耗竭或破坏导致卵巢丧失正常生理功能, 出现以闭经或伴有不同程度的围绝经期症状为主要临床表现的一种生殖内分泌紊乱性疾病, 是早发性卵巢功能不全(POI)的终末阶段, 实验室检查多以高促性腺激素及低雌激素为主[1]。目前该病的发病率 0.1%~1%, 且呈现逐年增长的趋势, 严重影响患者的生理心理健康, 是导致女性不孕的重要因素之一[2]。中医无该病名的记载, 根据其临床表现可归属于“血枯”、“闭经”、“不孕”等疾病范畴。目前对于本病的研究并无统一的定论, 个体化最优的治疗方案尚未挖掘成功。存在许多相关文献, 收集整理并总结各医家的临床经验, 总结中西医治疗本病的优秀经验, 以期为本病提供新思路。

2. 卵巢早衰的西医研究进展

2.1. 卵巢早衰的西医病因

① 染色体因素: 正常女性的染色体为 46 XX, 因此女性具有正常的生理功能必须有两条完整的 X 染色体, 研究表明染色体异常, X 染色体的缺失以及异位会造成卵巢功能的关键基因丢失或破坏, 从而导致卵巢早衰的发生[3]。② 医源性因素盆腔手术操作史以及放化疗是卵巢早衰的最常见医源性因素。化疗药物, 如环磷酰胺及其产物可以与原始卵泡 DNA 位点相结合, 抑制其合成, 导致双链断裂, 从而诱发 P 53 位点上的细胞凋亡过程, 使卵巢功能受损[4]; 盆腔操作史, 特别是腹腔镜的手术电凝, 这种热刺激对可损耗卵子的质量。③ 卵巢是机体自身免疫的靶点, 因此多种因素攻击机体自身免疫, 就会导致 POF 的发生。④ 现代研究表明环境污染因素日益加重, 严重影响患者的生殖健康, 干扰机体的生殖内分泌紊乱[5]。⑤ 感染因素: 某些病毒感染, 如腮腺炎病毒, HIV 病毒感染, 均会损害患者的生殖功能。⑥ 精神心理因素被认为是患者卵巢功能下降的主要因素, 作用与下丘脑—垂体—卵巢轴, 是机体内分泌代谢紊乱。

2.2. 卵巢早衰的西医治疗

POF 的治疗原则因以早发现, 早诊断, 尽早干预, 保存生育卵泡的生殖功能为主, 常用的方法有激素的序贯疗法, 辅助生殖技术, 促排卵治疗, 干细胞疗法, 基因治疗等[6]。

2.2.1. 雌孕激素序贯疗法

POF 患者临床多以促黄体生成素增高为主要的实验室指标, 补充雌孕激素可避免卵泡提早过度的黄素化, 诱发患者恢复自主排卵功能[7]。常用的方案为: 根据患者是否有生育要求, 在月经的第五天选择合适的雌激素(无生育要求患者可选用克龄蒙, 有生育要求选用雌激素片)口服 21 天, 后 10 天加用黄体酮

胶囊，早晚一次，定时定点，以低剂量长期维持，必要时终止用药。

2.2.2. 促排卵治疗

在激素替代治疗相应周期之后，对于有生育要求的患者，可在基础体温和 B 超下卵泡监测下选用相应的促排卵药物，目前临床导师常选用来曲唑，在月经的第 2 天开始口服，定时定点，连服 5 天。

2.2.3. 辅助生殖技术

辅助生殖技术即是通过体外受精，试管婴儿等方式帮助 POF 患者正常受孕，目前常用的生殖技术总共包括三代，根据夫妻双方的生殖情况，而选取相应的技术，虽解决患者的生育问题，但是临床会导致异位妊娠，卵巢过度刺激综合征等不良情况的发生[8]；研究表明辅助生殖技术受孕患者患异位妊娠的发生率是自然妊娠的 3 倍，风险较大，患者较难接受[9]。

2.2.4. 干细胞疗法

干细胞是兼具自我复制和多向分化潜能的细胞，多源于早期未分化的干细胞，如骨髓、脐周血等，移植后能改善卵巢内分泌水平、提高卵巢的兴奋性、延缓早衰等特点，取材方便有极高的临床应用前景[10]，相关研究证实干细胞疗法可以调节细胞的减数分裂过程，从而形成颗粒细胞，有利于卵巢细胞的再生以及受损部位的再修复[11]。

2.2.5. 基因治疗

目前本病的基因治疗还只停留在动物实验上，尚未应用于临床，将基因载体导入正常基因卵巢的靶细胞中，可恢复卵巢的一部分机能，但基因治疗现研究较少，可成为治疗 POF 的心方向[12]。

3. 卵巢早衰中医研究进展

3.1. 卵巢早衰的中医病因

虽卵巢早衰病因病机复杂，古今中医学者对其研究，认为其以肾虚为本，离不开心、肝、脾、肾多脏之间的密切协作，也可涉心累肺，其病理因素无外乎湿，火，痰，瘀，虚。

3.1.1. 肾虚为本

研究古籍发现，早在《黄帝内经》就有“早衰”相关介绍，指出：“能知‘七损八益’，则二者可调，不知用此，则早衰之节也”，此指房中养生的介绍，若不知“七损八益”的重要性，人体的机能就会提早衰老，而对于女性来说，不良的生活习惯，如房劳多产，熬夜上火等，体内营阴暗耗，就会损伤患者的阴精物质，从而导致卵巢功能下降[13]；再则来说《傅青主女科》：“五脏之衰，肾衰独早”，因此不良的生活习惯所致机体五脏功能受损，而首先影响肾脏的功能，对于卵巢早衰患者来说，也应以肾虚为本，肾虚为其发病的根源。除此之外，卵巢早衰患者多以闭经，月经量少等月经改变为主要临床症状就诊，而《素问·上古天真论》“女子七岁，肾气盛……月事以时下”，月经的产生与肾的作用密切相关，肾气的充盛是月经产生的基础，多种不利的因素共同作用导致患者肾精亏虚，或者肾气不足，久则影响患者月经以及其他机体的正常生理机能，最终导致卵巢早衰的发生[14]。

3.1.2. 多脏相互协作

卵巢早衰的病因病机并非单一的，孤立的一脏一腑损伤，其病之根本在肾，然五脏相生相克，该病的产生势必会影响它脏，尤以肝、脾，心三脏为主[15]。① 首先认为脾肾同为先后天之本，先天之精以化生精液等精微物质，后天之本以化生气血，共同作用于机体以充养天癸，为卵巢及月经的周期性变化提供物质基础，脾主运化，调节体内的水液代谢，如脾胃虚弱，水液无法正常输布，水液堆积，聚湿成痰，痰浊阻滞，气血运行不畅，久则瘀浊内生，使本病的病机更加复杂化；② 其次肝藏血，主疏泄，现

代女性工作强度高,须同时兼顾家庭与工作二者之间的关系,久而久之压力过大,情志不畅,肝郁气滞,导致生理和心理双重伤害,同时疾病本身带来的衰老,不孕相应症状又会进一步加重患者情绪不畅,肝气不畅,久则气郁化火,又会进一步损伤机体的精微物质,加重本病的病情。同时肝主藏血,肝为将军之官,肝经与冲任二脉相通,受肝脏的调度调配之功,脉道通利,冲任协肝经直达胞宫,在月经的生成排泄发挥重要的作用[16]。③ 心主藏神,主管机体的精神神志以及统帅人体意识思维活动,心理压力过大,累肝涉心,使机体气机运行不畅,机体正常运转功能便会受损;心主血,胞脉属心络胞中,心、肾与胞宫直接相连,直接调控机体的营养物质输注作用于胞宫,共同调节月经以及卵巢的周期性变化。

3.2. 卵巢早衰的中医治疗

中医根据因人施策,辨证论治治疗本病,并通过中医多种方法如中药,针灸,膏药,灌肠等结合应用,以中医整体观念为核心,多靶点作用,在治疗卵巢早衰方面具有疗效好,副作用小,复发率低的优势。

3.2.1. 中医治疗

基于本病的临床特点,尤昭玲教授[17]在治疗本病的时候,基于多年丰富的临床经验,强调以肾虚为本,滋补肾精为主,疏肝健脾,宁心调神为辅,自拟卵巢早衰方为主方进行加减治疗,同时强调治疗本病时关注月经周期中阴阳水平的变化,注重分期治疗。夏桂成教授[18]则重视心肾在本病中的重要作用,指出:“心不宁则肾不实”,治疗时强调补肾宁心为主。朱氏妇科[19]在治疗本病的时候,结合《金匱要略》妇人三篇中“因积,虚冷,结气”的病机特点,将本病分为肾虚血瘀型,肝郁气滞型和气虚血瘀型。总体来说在治疗本病上均以补肾活血为主,同时兼顾他脏。

3.2.2. 针灸治疗

针灸治疗可改善局部血供,促进卵巢恢复自主功能,同时针灸治疗还能在一定程度上改善下丘脑-垂体-卵巢性腺轴的内分泌调节功能。肖清丰[20]等临床研究补肾祛瘀针法对POF的治疗作用,选用三阴交,足三里,肝肾二俞,以及配合局部取穴子宫,关元等穴,结果发现与西医单纯应用激素治疗,针灸治疗在同样的治疗时间内可改善患者性六项指标以及临床症状。

3.2.3. 膏方疗法

膏方具有药物组成多,组方用量大、擅滋补、善治慢病的特点,而本病病机复杂,病程长,应用膏方治疗本病,一方面可改善患者难以口服中医汤剂的弊端,另一方面从价格上膏方治疗本病较其它方案来说更加便宜。张玉珍教授[21]在治疗POF时善于应用膏方,她强调在“治未病”的基础上,根据因人施策原则为患者调配不同膏方,临床治疗效果显著。

3.2.4. 灌肠治疗

灌肠方法是通过肛门直肠给药的治疗方法,根据解剖的位置特点,直肠与子宫前后相邻,通过直肠给药可避免肝脏等的首过效应,药物直达病所,直接吸收,营养子宫卵巢,改善盆腔内环境,恢复其正常生理功能。研究表明[22]通过直肠给药方法治疗POF,在症状和证候分析上比单纯应用中医口服的疗效更佳。

4. 不足及展望

对于卵巢早衰患者,临床上除以上相关病理因素以及治疗方法外,还存在许多较好的理论尚未挖掘整理完整,同时目前中西医结合治疗本病的临床疗效已经取得较好治疗效果,但因其内复杂病机目前尚未阐述清楚,以及相关临床研究目前较少,且作用的靶点较为复杂,本文尚未研究,希望下一步的研究

能更加深入挖掘中西医结合治疗本病的特点。

参考文献

- [1] 程萌, 孔伶俐, 许良智, 等. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识解读[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(10): 743-745.
- [2] 张鸿艳. 卵巢早衰的中西医治疗研究进展[J]. 中国校医, 2021, 35(6): 472-474.
- [3] Jaillard, S., Bell, K., Akloul, L., *et al.* (2020) New Insights into the Genetic Basis of Premature Ovarian Insufficiency: Novel Causative Variants and Candidate Genes Revealed by Genomic Sequencing. *Maturitas*, **141**, 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.06.004>
- [4] Komorowska, B. (2016) Autoimmune Premature Ovarian Failure. *Przegląd Menopauzalny*, **15**, 210-214. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.65666>
- [5] Anderson, R.A., McIlwain, L., Coutts, S., *et al.* (2015) Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by a Component of Cigarette Smoke Reduces Germ Cell Proliferation in the Human Fetal Ovary. *Molecular Human Reproduction*, **21**, 753. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav044>
- [6] 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.
- [7] Lin, J., Li, X.L., Song, H., *et al.* (2017) A General Description for Chinese Medicine in Treating Premature Ovarian Failure. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **23**, 91-97. <https://doi.org/10.1007/s11655-016-2642-7>
- [8] 马俊芳. 冷冻胚胎移植的临床应用效果评价[J]. 山东医药, 2017, 57(35): 102-105.
- [9] 孙丽燕, 周子钧, 刘敏茵, 等. 辅助生殖技术与异位妊娠发生风险的研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(12): 137-139.
- [10] 赵越, 阮祥燕, 王凤春, 等. 低氧预处理人脐带间充质干细胞治疗早发性卵巢功能不全小鼠的效果研究[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(4): 566-571.
- [11] 黄秋艳, 杨一华, 谭莹, 等. 卵巢早衰的细胞疗法研究进展[J]. 广西医学, 2019, 41(17): 2220-2223, 2230.
- [12] 曹蓉, 张国民, 黄晓蒂, 等. 卵巢早衰诊疗研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(18): 199-203.
- [13] 高家铭, 宿端洋, 周苗苗, 等. 《黄帝内经》中“七损八益”理论探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(11): 1757-1759.
- [14] 迪丽娜热·阿不都热西提, 刘映雪, 韩璐. 以肾论治早发性卵巢功能不全的中医研究进展[J]. 新疆中医药, 2023, 41(2): 108-112.
- [15] 李格铭, 崔晓萍, 宜莉, 等. 卵巢早衰的中医研究进展[J]. 陕西中医, 2023, 44(4): 534-537.
- [16] 王敏, 张斐, 王洋, 等. 基于“女子以肝为先天”思想浅议卵巢早衰之论治[J]. 中医药通报, 2023, 22(2): 53-55.
- [17] 李长艳, 尤昭玲. 尤昭玲教授治疗卵巢早衰经验[J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(3): 18-20.
- [18] 方晓红, 夏桂成. 清心滋肾汤辅助西药治疗卵巢早衰疗效探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 158-161.
- [19] 董亚兰, 董莉. 朱氏妇科治疗卵巢早衰验案举隅[J]. 光明中医, 2016, 31(24): 3653-3655.
- [20] 肖清丰, 付蓓, 周慧芳. 补肾祛瘀针法治疗卵巢早衰的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(1): 58-59.
- [21] 王亦姝, 史云, 廖慧慧, 等. 基于张玉珍防治卵巢早衰思想探讨膏方的运用原则[J]. 中华中医药杂志, 2022(12): 6925-6928.
- [22] 王艳萍, 齐力, 田娜娜. 中药保留灌肠治疗卵巢早衰的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2014(7): 729-731.