

引用:屈小会,何伟,马萌,等.杨鉴冰教授治疗早发性卵巢功能不全经验探析[J].现代中医药,2024,44(3):38-42.

杨鉴冰教授治疗早发性卵巢功能 不全经验探析^{*}

屈小会^{1**} 何伟² 马萌¹ 全腊娟¹ 张虹² 汤萌² 张兰^{3***}

(1. 陕西中医药大学第二附属医院,陕西 咸阳 712000;2. 陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;
3. 陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000)

摘要:国家级名中医杨鉴冰教授,从《傅青主女科》“经本于肾”“经水出诸肾”的理论出发,结合临床经验,认为肾精亏虚是早发性卵巢功能不全的基本病机,肾阴阳失调是其病机特点,治疗重在补充肾精、调整阴阳,用药注重阴阳平衡,自拟补肾毓宫汤加减治疗,同时中西医结合,配合心理疏导,改善临床症状,延缓疾病进展,促进卵巢功能的恢复。

关键词:早发性卵巢功能不全;补肾毓宫汤;名老中医经验;杨鉴冰

中图分类号:R271.1 **文献标识码:**A

文章编号:1672-0571(2024)03-0038-05

DOI:10.13424/j.cnki.mtem.2024.03.007

早发性卵巢功能不全(Premature ovarian insufficiency, POI)是指女性在40岁之前出现的卵巢功能提前减退,导致促卵泡刺激素水平升高($FSH > 25 \text{ IU/L}$),雌激素水平呈波动性下降,临床表现为月经异常(量少、稀发甚至闭经),伴有其他的围绝经期综合征症状,患者生殖能力下降。其发病率1%~5%^[1]。POI是临床疑难病症,病情进展隐蔽且迅速。目前西医治疗主要以激素替代疗法为主以维持月经来潮,但长期使用雌孕激素的安全性以及并发症仍在探讨之中^[2-3]。中医药治疗POI很有优势,方法多样,疗效肯定,备受关注^[4]。国家级名中医杨鉴冰教授从事中医妇科临床与教学30余年,擅长治疗妇科内分泌、不孕不育等疾病,对POI的治疗有独特见解。笔者有幸师从杨教授,现将其治疗POI的临床经验结合案例介绍如下。

1 肾精亏虚是POI发生的根本原因

早发性卵巢功能不全,中医可归为“月经过少”“闭经”“经水早断”“不孕症”等范畴,《素问·

腹中论》记载了“四乌贼骨-芦茹丸”用于治疗妇女血枯经闭^[5]。《傅青主女科》有“经本于肾而其流五脏六腑之”“经水出诸肾,而肝为肾之子”的记载。中医学认为,肾藏精,主生殖,为先天之本。杨鉴冰教授指出,肾在“肾-天癸-冲任-胞宫”的生殖轴中起主导地位^[6],肾气旺盛,肾中真阴一天癸由微少而逐渐化生、充实,即卵巢功能充盛,卵泡的生长发育需要肾精的滋养,卵泡的排出需要肾阳作为动力促排,冲任二脉有所养,才可以是胞宫发挥正常的经、孕、产、育的功能。

杨鉴冰教授指出,胞宫的生理功能主要是“经、孕、产、育”,具有“藏”与“泻”得宜的特征。藏者,有生新之意,与五脏功能相似,可以受补,故非经期及孕期以藏为主;泻者,有泻下、排泄之意,与六腑作用相似,故经期及产褥期以泻为主。藏泻得宜,则月信有时,孕育功能正常。若子宫“藏”“泻”功能失常,则月经失其常度,甚至“年未老”而出现月经紊乱量少闭经,致生殖功能受损的现象。

* 基金项目:咸阳市科技局项目(2021ZDYF-SF-0041);2022年杨鉴冰全国名老中医药专家传承工作室建设项目[国中医药人教函(2022)75号]

** 作者简介:屈小会,硕士研究生导师,主任医师。研究方向:中西医结合治疗生殖内分泌疾病的基础与临床研究。
E-mail:1121833978@qq.com

*** 通讯作者:张兰,副主任医师。E-mail:candi506@126.com

杨鑒冰教授^[7-9]强调,月经的产生与肾精充盛与否密切相关。肾精不足,天癸难充,冲任血虚,胞宫失于濡养,从而出现月经稀发甚至闭经等一系列卵巢功能早发不全的症状;若肾中阳气不足,则不能温化肾精以生天癸,导致了冲任虚损,胞宫的经孕产育功能受到影响。肾精亏虚,肾阳不足,最终损伤了肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴的功能,出现了卵巢功能受损的症状,导致了卵巢功能不全的发生。故杨教授认为,肾精亏虚是早发性卵巢功能不全的基本病机,肾阴阳失调是其病机特点,治疗重在补充肾精,调整阴阳。

同时,杨鑒冰教授认为女性先天体质因素对早发性卵巢功能不全疾病的发生有很大的影响。若女性先天禀赋充沛,肾中真阴真阳充盛,天癸按期密至,则胞宫功能发挥正常。若先天禀赋不足,加之早婚多产,房事不节,以致损伤肾气,人流清宫等金创器械损伤胞宫、冲任二脉,真阴受损,肾精亏虚,天癸的化生充实受到了影响,胞宫的生理功能发生了变化,导致早发性卵巢功能不全的症状出现。首要的表现就是月经的稀少及闭经,继而出现了烘热、烦躁、失眠健忘、耳鸣心悸等围绝经期症状。

2 自拟补肾毓宫汤加减治疗 POI

杨鑒冰教授^[10-11]根据多年的临床经验,认为肾精亏虚是POI最基本的证型,结合月经周期中胞宫气血阴阳的变化规律、子宫泻藏规律和内膜的消长变化的特点,治疗重在补肾益精以育宫,以促进天癸的产生及补充,并在月经来潮中发挥连续不断的作用,自拟补肾毓宫汤为主方治疗POI。基本方组成:熟地10~15 g,山萸肉15~20 g,枸杞子10~12 g,紫河车10~15 g,山药10~20 g,紫石英10~15 g,菟丝子10~20 g,杜仲10~15 g,茯苓10~15 g,鸡血藤20~30 g,焦山楂10~15 g,炙甘草6 g。此方具有滋补肾精充养胞宫的功效,使肾精得补,天癸充分,胞宫得养,藏泻有度,使肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴功能健全,促进卵巢功能恢复,月经按期来潮,受孕产子,临床疗效明显。

月经期胞宫血海由满而溢,特点是泻而不藏,“气行则血行”“血得温则行”,故在月经期给予活血化瘀之品,杨鑒冰教授^[12]常加用党参、黄芪、当

归、赤芍、丹参、乌药、小茴香、益母草、桃仁等补气活血药促进经血的排泄;经后期血海空虚,宜补宜藏,结合患者体质特征,适当加用生地、黄精、石斛、旱莲草、女贞子等补益肾精和补血生血药物;经间期是重阴转阳、阴盛阳动之际,胞宫气血渐盛,肾精充沛,阳气萌动,加用皂角刺、急性子、冰球子、路路通、香附等补肾药促使卵子排出;经前期胞宫气血旺盛,肾阴肾阳充沛,加仙茅、仙灵脾、鹿角霜、巴戟天等药温阳促黄体。同时根据患者的情绪情况,加用柴胡、白芍等疏肝解郁药物;并在补肾的同时注意顾护脾胃,可加用助脾胃运化的枳壳、焦三仙、木香等药。杨鑒冰教授在中药治疗的基础上经常配合人工周期序贯治疗此病,如果闭经患者经B超检查子宫内膜>0.8 cm,在中医辨证用药的基础上给予口服黄体酮胶囊100 mg·d⁻¹促使月经来潮,2次/d,连服5 d,一般停药3~7 d后月经来潮。于月经来潮第5 d,口服倍美力(结合性雌激素)0.625 mg,每天1次,连服22 d,最后5 d加服安宫黄体酮片10 mg,1次·d⁻¹。

3 医案举例

3.1 病例1(肾精亏虚,冲任血虚) 张某,女,24岁,未婚,以“月经稀发3年,停经5月余”于2021年11月9日就诊。患者14岁月经初潮,经行伴小腹部疼痛,痛剧伴恶心呕吐出冷汗,影响学习,高中尤甚。3年前曾住新装修房子后,月经逐渐稀发,2~3个月一潮,需服黄体酮治疗。末次月经2021年5月25日,经量少,色暗红,用卫生巾3片,2 d干净。至今停闭5个月未潮。前来诊治。平时食纳尚可,偏瘦,带下量少,夜休差,大小便调。妇查发现阴毛稀少,阴道分泌物少,子宫略小。腹部B超示:子宫前位,大小约(38+25) mm×31 mm×26 mm,实质回声均匀,内膜厚4 mm,右卵巢17 mm×14 mm,左卵巢20 mm×15 mm,提示:子宫附件未见明显异常。性激素示:促卵泡生成素(FSH)26.6 mIU·mL⁻¹,促黄体生成素(LH)15.3 mIU·mL⁻¹,垂体泌乳素(PRL)151.8 ng·mL⁻¹,雌二醇(E2)8.1 pg·mL⁻¹,孕酮(P)0.617 ng·mL⁻¹,睾酮(T)0.22 ng·dL⁻¹,促甲状腺激素(FSH)4.43 mIU·mL⁻¹。体检:身高160 cm,体重55 kg,乳房发育可,乳头偏小。舌暗红,苔薄白,脉沉细无力。诊断:闭经

(早发性卵巢功能不全)。辨证:肾精亏虚,冲任血虚。嘱监测基础口温(BBT),中药予以补肾毓宫汤加减:熟地15 g,山萸肉15 g,枸杞子10 g,杜仲12 g,紫河车10 g,紫石英12 g,山药15 g,茯苓12 g,当归10 g,白术15 g,菟丝子20 g,鸡血藤30 g,焦山楂15 g,炙甘草6 g。14剂,日1剂,水煎400 mL分早晚服,同时服用西药开始第1个人工周期治疗。

二诊(2021年11月23日):月经暂未潮,白带已有,乳房稍胀,食纳夜休可,大小便调。测BBT 36.1 ℃~36.4 ℃之间,舌暗尖红、苔薄,脉沉细无力。继以上方加皂角刺10 g,丹皮10 g,桃仁12 g,以促阴转阳,活血调经,14剂。

三诊(2021年12月14日):于12月10日月经已经来潮,量多、色红,5 d干净。现食纳夜休及二便调,舌暗红苔薄,脉沉细。测BBT仍单相,继续补肾育宫汤14剂水煎口服,开始第2个人工周期。

连续治疗4个周期后测BBT周期第15 d出现高相,在36.6 ℃~36.7 ℃之间维持10 d,复查B超示:子宫前位,大小约(40+26) mm×40 mm×35 mm,实质回声均匀,内膜厚10.6 mm,右卵巢20 mm×19 mm,无卵泡;左卵巢22 mm×18 mm,有卵泡约18 mm×20 mm。性激素示:FSH 8.8 mIU·mL⁻¹, LH 5.3 mIU·mL⁻¹, PRL 98.26 ng·mL⁻¹, E2:587.6 pg·mL⁻¹, P 10.12 ng·mL⁻¹, T 1.2 ng·dL⁻¹。停药后月经可自然来潮,阴毛增加,随访半年未见复发。

按语:本例患者年过“三七”,本属肾气旺盛、生育能力强健之时,却出现月经稀发量少,甚至闭经,且女性特征发育欠佳。患者先天禀赋不足,肾气不足,肾精匮乏,冲任血虚,经期胞宫失于濡养,“不荣则痛”,发为痛经,贪凉喜冷则痛剧。加之外界环境甲醛气体的影响,生活作息失宜,致使肾气越发亏损,致月经量少稀发,最终闭经。故以补肾填精、温经养血为主,运用调周法中西医结合治疗,临床收效明显。

补肾毓宫汤方中,熟地黄为君药,味甘性温,归肝肾二经,善于补肾益髓,为滋阴之要药,且与菟丝子、紫河车、紫石英等温肾助阳药相配,阳得阴助而生化无穷,阴得阳升而泉源不竭。经现代

药理研究证实,熟地黄可有效促进机体抗氧化,延缓细胞衰老以及加速增殖血红细胞和血红蛋白,可有效恢复机体的造血功能^[13-15]。亦有研究表明,熟地黄具有促使幼鼠子宫增重和促MCF-7细胞增殖的植物雌激素样作用^[16]。山萸肉味酸微涩,性微温,归肝肾经,具有补益肝肾,收涩固脱之效。张锡纯在《医学衷中参西录》中认为,山萸肉“既能敛汗,又善补肝”,具有“得木气最浓,收涩之中兼具条畅之性”的特性,治疗肝虚肝郁效果极佳^[17-18]。现代药理研究表明,山萸肉具有抗氧化、抗肿瘤、神经系统保护等药理作用^[19]。枸杞子味甘、性平,有补肾、滋肾之功。紫河车为血肉有情之品,大补气血,补肾益精,兼有补阳作用。菟丝子补肝肾、益精血,补阳益阴,以生经血之源。经研究菟丝子可延缓衰老,提高机体免疫功能^[20-21]。杜仲性温味甘,归肝肾经,与山药共同温肾助阳,《本草经集注》中言其“补中,益精气,坚筋骨,强志”。据研究杜仲乙醇提取物氯仿萃取部分和正丁醇萃取部分具有较好的植物雌激素活性^[22]。紫石英专主女子风寒在子宫,温运营血,通奇脉,祛风寒,且紫石英配紫河车,温肾助阳,补精益髓,养血活血。山药性平味甘,归脾肺肾三经,有益气养阴、补益脾胃、补肾固精的功效,与茯苓、焦山楂同用健脾补中助消化,使补而不滞。《本草新编》言:“山药,治诸虚百损,益气力,开心窍,止泻生精。”现代药理研究发现,山药中化学成分有多糖、山药素类化合物、氨基酸、脂肪酸、微量元素等,具有降血糖、降血脂、抗氧化、抗肿瘤、调节脾胃、调节免疫功能等作用^[23-24]。鸡血藤活血通经,使经血顺畅,与甘草共为使药。研究显示,鸡血藤尚有改善贫血、促进造血活血补血的功效^[25-26]。全方合用具有补肾气、滋肾精、温肾阳、益化源、促血运,调理月经之功效,使机体肾气旺盛,精血充足,冲任相资,血海满盈,溢于胞宫,如时常量而下。治疗时再根据月经周期子宫的藏泻规律,采用分期调周法加减,同时中西医结合,从而达到收效迅速,阴平阳秘,阴阳调和,促使卵巢功能的恢复。

3.2 病例2(肾虚肝郁,冲任不调) 刘某,女,33岁,已婚,以“月经稀发2年,停经4月余”于2021年4月13日就诊。患者曾剖宫产1次孩子6岁,

2019年行无痛人流1次,此后月经量渐少,色黑红,用卫生巾2片,不足2天干净,经期延长约35~55d—行。于4个月前因家事不和情绪不畅出现月经停闭,曾口服黄体酮及中药无效。现月经停闭4月余未潮,前来诊治。平时食纳尚可,偏瘦,带下量少,夜休差,大小便调。妇科检查发现阴毛稀少,阴道分泌物少,宫颈潮红,子宫较小,活动欠佳,左侧附件增厚,压痛(+)。盆腔B超示:子宫前位,大小约(40+22)mm×34mm×29mm,体积小,实质回声均匀,内膜厚3.8mm,右卵巢15mm×11mm,左卵巢18mm×14mm,提示:子宫内膜薄。性激素示:促卵泡生成素(FSH)28.6 mIU·mL⁻¹,促黄体生成素(LH)18.4 mIU·mL⁻¹,垂体泌乳素(PRL)234.5 ng·mL⁻¹,雌二醇(E2)91.24 pg·mL⁻¹,孕酮(P)0.5 ng·mL⁻¹,睾酮(T)1.1 ng·dL⁻¹。促甲状腺激素(TSH)1.82 mIU·L⁻¹。体查:身高162cm,体重48kg,颜面部褐斑重。末次月经2020年12月4日来潮后未服药,加之年底事多繁忙,月经不潮已经4月余。舌质暗苔黄,脉细弦。诊断:闭经(早发性卵巢功能不全)、附件炎。辨证:肾虚肝郁,冲任不调。嘱测BBT,中药予以补肾毓宫汤加减:熟地15g,山萸肉15g,枸杞子10g,杜仲12g,紫河车10g,紫石英12g,山药15g,茯苓12g,当归10g,白术15g,菟丝子15g,鸡血藤20g,焦山楂15g,白芍15g,炙草6g。14剂,水煎400mL分早晚服,同时服用西药,进行第1个人工周期治疗。

二诊(2021年4月27日):服药后白带已有,月经暂未潮,乳房稍胀,食纳夜休可,二便调。BBT在36.0℃~36.2℃之间,舌边尖暗苔黄腻,脉细数。继以上方加皂角刺10g、冰球子10g,促阴转阳,14剂。

三诊(2021年5月11日):3天前因饮食不慎上吐下泻,停中药3天,月经仍未潮,现饮食恢复,夜休可,二便调,舌边暗苔黄腻,脉细略数。复查B超示:子宫前位,大小约(48+26)mm×42mm×39mm,实质回声均匀,内膜厚8.5mm,右卵巢15mm×17mm,左卵巢23mm×19mm。继以补肾育宫汤去杜仲、熟地,加丹皮10g,益母草15g活血药物,7剂。

四诊(2021年5月20日):于5月15月经来

潮,色暗红,量较少,3d干净。经来头痛症状消失,饮食正常,睡眠略差,二便调,舌边暗苔薄黄,脉细。继续补肾育宫汤14剂,水煎口服。开始第2个人工周期。

连续治疗4个周期后,测BBT于周期第15d出现高相,在36.7℃~36.8℃之间维持8d,复查B超示:子宫前位,大小约(48+26)mm×46mm×44mm,实质回声均匀,内膜厚11.8mm,右卵巢21mm×15mm,无卵泡;左卵巢21mm×22mm,有卵泡约16mm×17mm。性激素示:FSH 12.7 mIU·mL⁻¹, LH 6.8 mIU·mL⁻¹, PRL 104.13 ng·mL⁻¹, E2: 689.0 pg·mL⁻¹, P 12.42 ng·mL⁻¹, T 1.31 ng·dL⁻¹。停药后月经可自然来潮,面部褐斑减轻,乳房明显丰满,阴毛增加。随访3月告知已经妊娠。

按语:《景岳全书·妇人规》言:“凡欲念不遂,沉思积郁,心脾气结,致伤冲任之源,而肾气日消,轻则或早或迟,重则渐成枯闭。”患者已婚女性,和家人生气,情绪不畅,肝脾之气郁结,加之有宫腔手术操作史,剖宫产1次,无痛人流1次,金创器械操作均可直接损伤胞络,二者相互作用,终使“肾-天癸-冲任-胞宫”轴失调,冲任、胞宫失于精血滋养且瘀血内阻,新血不生,经脉不畅,冲任阻滞,发为月经过少甚至闭经。临床根据舌脉辨证为肾虚肝郁致冲任不调,给予补肾疏肝,调理冲任之法,在补肾毓宫汤基础上加药物当归、白术、白芍等调理肝气,使肾精得补,肝气得疏,冲任调和,气血充盈,经潮促卵受孕。对于已婚女性,相对来说,其病因比较复杂,诊治时要善于探究其背后的原因,不但要给予药物治疗当下之症,还要善于从思想深处开导劝解,指点症结所在,并予以指导调养之法,方可以收效迅速,病症消除。肝之郁气消解,两性相悦,促使卵巢功能恢复,阴阳调和,排卵受精,孕育产子。

4 结语

杨教授自拟补肾毓宫汤,根据月经周期分化进行对期调理,首先利用性激素人工周期起效快速的特点,从心理上给患者以安慰;同时注重探究疾病背后的原因,给予心理疏导;重点以中药治本,以滋补肾精、调理冲任为法则,结合胞宫的藏泻有度原理,采用填补肾精之药为主方,根据月经

周期灵活加减滋补肾阴、补肾促排卵、温肾促黄体、活血化瘀调经等药,使卵巢功能逐渐恢复。临床表明此方治疗早发性卵巢功能不全的疗效较好,可促使卵巢功能恢复,改善相关症状,调节患者的性激素水平,具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].第9版.北京:中国 人民卫生出版社,2018:357.
- [2] 杨越红,林建,易笑望.连续2—4年激素治疗卵巢早衰 的疗效性和安全性观察[J].中国医师杂志,2005,7(7):997-998.
- [3] 徐呈超,李虎,房繄恭,等.调经促孕针法对早发性卵巢 功能不全患者负性情绪的影响[J].中国针灸,2021,41(3):279.
- [4] 苏玲玲,邱峰.中西医治疗早发性卵巢功能不全研究进 展[J].光明中医,2020,35(23):3830.
- [5] 马保璋.中医妇科学(第九版)[M].北京:中国中医药 出版社,2014:29.
- [6] 薛清清.补肾助巢方治疗肾虚血瘀型卵巢储备功能减 退患者的临床研究[D].福州:福建中医药大学,2019.
- [7] 杨鉴冰.补肾育宫汤配合西药治疗卵巢早衰22例[J]. 陕西中医,2009,30(7):773-774.
- [8] 陈梅,刘霞.杨鉴冰教授对中医“天癸”生理作用的学术 探讨[J].陕西中医院学报,2010,33(1):12-13.
- [9] 赵小云,杨鉴冰.杨鉴冰教授采用中西医结合调周法治 疗卵巢早衰经验[J].亚太传统医药,2017,13(23): 101-102.
- [10] 王改梅,屈小会.杨鉴冰教授运用调周法治疗卵巢早 衰的经验[J].陕西中医院学报,2011,34(6): 26-27.
- [11] 刘晓倩,杨鉴冰.杨鉴冰教授治疗月经稀少经验介绍 [J].现代中医药,2007,27(6):8-9.
- [12] 任洁宁,杨鉴冰.杨鉴冰教授治疗卵巢早衰用药经验 介绍[J].现代中医药,2009,29(3):1-2.
- [13] 申文玲,彭相君,于丽萍.熟地黄活性成分药理作用的 相关研究[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(85): 194.
- [14] 严斐霞,谢永艳,陈畅,等.熟地黄炮制过程中的化学 成分变化和药理作用研究进展[J].时珍国医国药, 2021,32(10):2493-2495.
- [15] 李乃谦.熟地黄活性成分药理作用的研究进展[J].中 国处方药,2017,15(1):14-15.
- [16] 郝庆秀,王继峰,牛建昭,等.熟地等4味中药的植物 雌激素作用的实验研究[J].中国中药杂志,2009,34(5): 620-624.
- [17] 张锡纯.医学衷中参西录[M].太原:山西科学技术出 版社,2009:29.
- [18] 林静雯,田立新.从张锡纯运用山萸肉治疗郁证谈肝 虚致郁[J].环球中医药,2021,14(5):867-869.
- [19] 杨明丽,袁晓旭,赵桂琴,等.山茱萸化学成分和药理 作用的研究进展[J].承德医学院学报,2016,33(5): 398-400.
- [20] 张伟,陈素红,吕圭源.菟丝子功效性味归经与现代药 理学的相关性研究[J].时珍国医国药,2010,21(4): 808-811.
- [21] 王焕江,赵金娟,刘金贤.菟丝子的药理作用及其开发 前景[J].中医药学报,2012,40(6):123-125.
- [22] 尹昭晔.杜仲的植物激素活性成分研究[D].天津:天 津大学药物科学与技术学院,2010.
- [23] 陈梦雨,刘伟,俞桂新,等.山药化学成分与药理活性 研究进展[J].中医药学报,2020,48(2):62-66.
- [24] 孙晓生,谢波.山药药理作用的研究进展[J].中药新 药与临床药理,2011,22(3):353-354.
- [25] 毕艺鸣,殷贝,范冠杰,等.基于分子对接的鸡血藤抗 血栓活性成分的筛选研究[J].中国现代应用药学, 2021,38(15):1803-1812.
- [26] 兰红斌,袁惠平.鸡血藤水煎液配合口服铁剂治疗缺 铁性贫血[J].中国城乡企业卫生,2016,31(8):81- 83.

(修回日期:2023-04-14 编辑:杨芳艳)