

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.02.007

影响多囊卵巢综合征不孕症患者受孕结局的中医相关因素分析

蒋彦彤, 任青玲*

(江苏省中医院, 江苏省南京市鼓楼区汉中路 155 号, 210029)

摘要 基于中医药治疗优势, 越来越多的多囊卵巢综合征 (PCOS) 不孕症患者选择中药调整月经周期, 寻求自然妊娠。从年龄因素、中医体质因素、中医证候因素方面对 PCOS 不孕症患者受孕结局的影响进行综述, 并阐释生殖内分泌水平与中医体质、证候证型之间的联系。提出根据对影响 PCOS 不孕症因素的分析, 可客观评价患者疾病严重程度, 从而选择适宜治疗方案, 改善受孕结局。

关键词 多囊卵巢综合征; 不孕症; 受孕结局; 中医体质; 中医证型

近年来, 随着社会压力的增大、生活节奏的加快及生活方式的改变, 不孕症的发病率也日益增高, 其中排卵障碍性不孕占 20% ~ 40%, 而临床上以多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 为病因导致的不孕患者占有所有排卵障碍性不孕患者的 30% ~ 60%^[1], 我国 PCOS 的患病率约为 5.61%^[2]。PCOS 是以持续性无排卵、高雄激素或胰岛素抵抗为特征的内分泌紊乱症候群^[3], 由于存在持续性的无排卵, 因此在育龄期主要表现为生殖功能障碍。中医学无“多囊卵巢综合征”病名, 但根据临床表现可将其归为“月经后期”“闭经”“崩漏”“月经过少”“不孕症”等范畴。中医学认为, PCOS 主要病因病机为肾虚、脾虚和肝郁气滞, 涉及肾、肝、脾等多个脏腑, 与肾关系最密切。由 PCOS 导致的不孕症, 根据临床证候差异可辨证分为肾虚证 (肾气虚、肾阴虚、肾阳虚)、肝郁证、痰湿内阻证和瘀阻胞宫证^[4]。

目前对于 PCOS 不孕症患者的治疗以中医药调整月经周期、西药促排卵药物治疗和辅助生殖技术 (ART) 为主。但由于辅助生殖过程中需要进行有创操作, 超促排卵存在卵巢过度刺激风险, 且运用促排卵药物后机体内分泌水平不稳定, 最终导致临床妊娠率相对不高。中医药在调节女性内环境、调整正常月经周期和恢复自然生殖条件方面具有独特

优势, 因此不孕症患者更倾向通过中医药治疗方法完成自然受孕。考虑中医临床疗效及方案选择与疾病相关影响因素及其严重程度相关, 本文将从以下 3 个方面阐述中医相关影响因素对 PCOS 不孕症患者受孕结局的影响。

1 年龄因素与受孕结局

《素问·上古天真论》云“女子七岁, 肾气盛, 齿更发长; 二七而天癸至, 任脉通, 太冲脉盛, 月事以时下, 故有子; 三七肾气平均, 故真牙生而长极; 四七筋骨坚, 发长极, 身体盛壮; 五七阳明脉衰, 面始焦, 发始堕; 六七三阳脉衰于上, 面皆焦, 发始白; 七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也。”该条文提出了女性初步具有生育能力、生育力高峰、生育力开始下降及绝经后生育力丧失的年龄阶段划分。据调查, 中国女性的平均初潮年龄为 11.5 ~ 14.5 岁^[5], 生育力从 34 ~ 35 岁开始呈逐年下降趋势^[6], 平均绝经年龄为 50 岁^[7]; 而不孕症的发生率在 20 ~ 24 岁为 6%, 25 ~ 29 岁为 9%, 30 ~ 34 岁为 15%, 35 ~ 39 岁为 30%, 40 岁以上增加至 64%^[8]。由此可见, 女性年龄与生育能力密切相关。邓彬等^[9]研究发现, 随年龄增长, 高龄女性体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 后的胚胎种植率和活产率明显下降, 可见即使在辅助生殖技术条件下, 年龄也是妊娠结局的重要影响因素之一。年龄增长使生育力下降的发生机制可能与高龄导致的卵细胞质、量均下降及促排卵过程中卵巢反应性降低有关。虽然 PCOS 患

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项 (JDZX2015098)

* 通讯作者: happyrenqingling@163.com

者的卵巢储备功能较同龄人可能有一定优势,但根据 Kalra 等^[8]的研究,高龄 PCOS 患者生育窗并没有因为卵巢储备功能优势获得延长。PCOS 的高雄激素、高胰岛素、黄体生成素 (LH) 异常升高、内源性卵泡刺激素 (FSH) 相对较低等疾病特征,都使 PCOS 高龄女性卵细胞质量及促排卵过程中卵巢反应性较非 PCOS 高龄女性进一步下降^[9]。

2 中医体质因素与受孕结局

参照 2009 年中华中医药学会发布的《中医体质分类与判定》标准^[10],将普通人群的中医体质分类为平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质九类。高金金等^[11]总结 PCOS 患者体质的统计数据,提出痰湿质是 PCOS 患者最多见的体质。刘颖华等^[12]则认为,PCOS 合并胰岛素抵抗的患者多表现为兼夹体质,体质类型以痰湿质、气虚质和血瘀质为主。沈坚华等^[13]对不孕症患者中医体质类型进行分析,发现阳虚质、气郁质是不孕症的明显偏颇体质,阳虚质不孕症患者多表现为肾虚型,气郁质与肝郁型及虚热内扰型不孕症有相关性。中医体质学说认为,各种体质均属于正常生理状态,其中机体表现出的阴阳偏颇是相对稳定的,但当内源性、外源性刺激导致阴阳失衡时,阴阳失调超过一定阈值即可发病。根据王琦教授提出的“体病相关”理论,体质与证候之间的联系在于体质影响证候类型、影响证候性质、影响证候从化,即中医不同体质倾向增加相应体质人群患 PCOS 不孕症的易感性;而根据“体质可调”理论,体质会受到环境、精神、营养、疾病、药物等内外环境因素影响发生变化^[14]。通过体质倾向甄别出易感人群,调整生活方式、饮食结构和药物引导,改善和纠正体质偏颇,改变体质与病邪之间的强弱关系,消除疾病发生的内在因素,可以极大减少体质因素对 PCOS 不孕症患者受孕结局的影响^[15]。

体质因素受到先天遗传和后天环境两个方面的影响,先天遗传决定了个体体质的稳定性。目前现代医学研究领域对 PCOS 不孕症的遗传学研究以全基因组多态性分析 (genome-wide association, GWAS) 为热点,就是在全基因组范围内找到存在的序列变异,即单核苷酸多态性 (SNP),从中筛选出与 PCOS 不孕症相关的 SNP,以全面发现该疾病病因^[16]。Jones 等^[17]研究发现,非肥胖型 PCOS 患者 LH-HCG 受体 (LHCGR) 过度表达,这一变化导致卵巢过度分泌雄激素,而肥胖型 PCOS 患者胰岛

素受体 (INSR) 过度表达,同时伴有新陈代谢组织的低表达和卵巢的过度表达,进而引起外周循环中的胰岛素抵抗和卵巢过度分泌雄激素。McAllister 等^[18]发现,PCOS 致病基因位点包括 DENND1A、LHCGR、FSHR、INSR,过度表达的 DENND1A 导致雄激素合成增加,FSHR 是 PCOS 可疑基因,其中 rs1922476 与 PCOS 发生的相关性最强。基因多态性在体现人体对疾病的易感性与临床表现多样性方面起重要作用。根据多项研究结果,雌激素受体 (ER) α 基因中有部分单倍体型具有阴虚质易感作用,ER α 基因变异使女性更易偏于阴虚质;人类白细胞抗原 (HLA) 也与体质类型密切相关;痰湿质与 HLA-B40 相关,瘀血质 DRB1* 1405 等表型频率较高^[19-21]。以上研究证明,基因位点突变与中医体质类型密切相关。

3 中医证候因素与受孕结局

3.1 证型对受孕结局的影响

辨证论治是中医药治疗 PCOS 不孕症的特色和优势,了解 PCOS 不孕症的现代中医学证候分布特点是合理诊疗的前提。

《医学正传》云“月经全借肾水施化,肾气既乏,则经血日以干涸,渐而至于闭塞不通”;《圣济总录》云“女子无子,由于冲任不足,肾气虚弱故也”,说明肾主生殖,肾气充盛是产生规律月经、完成孕育的基础。马承志^[22]分析 PCOS 患者的证候,发现 PCOS 中医证候类型多为复合证型,以肾虚肝郁证和肝郁脾虚证最为多见,且肾虚相关证型占比重最大,为疾病的主要因素,其次依次为肝郁相关证型、脾虚相关证型、血瘀相关证型和痰湿相关证型。张铨妹^[23]对排卵障碍性不孕症患者的中医证型分布进行研究,认为排卵障碍性不孕症以肾虚肝郁证为主。这两项研究均说明了肾在女性生殖生理中的重要地位。

张丽^[24]对不同证型的不孕症患者均行促排卵药物克罗米芬治疗,治疗前对比发现各证型生殖内分泌或代谢异常程度存在差异,肾阳虚证及肾阴虚证患者治疗后的排卵率及妊娠率均高于肝郁型、痰湿型和血瘀型,且优势卵泡个数和子宫内膜生长情况也明显优于其他证型。梁欣媚^[25]分析不孕症中医证型与体外受精结局时发现,肾虚型患者的临床妊娠率明显低于其他证型,虚证 (肾虚、脾虚) 患者临床妊娠率明显低于实证 (肝郁、痰湿、血瘀) 患者。这两项研究的结论相悖,原因可能与治疗过程中目标促排卵个数有关。中医学认为,肾

为先天之本, 卵泡由肾阴精化生, 肾阴促使卵泡成熟排出、肾阳温煦胞宫, 二者共同维持受孕成胎的生理功能。根据研究, 补肾方药具有提高机体雌激素的作用, 可促进子宫内膜增长, 补肾温阳方药则可改善机体黄体功能, 共同增强子宫内膜容受性, 提高妊娠率^[24]。当小剂量使用促排卵药物时仅 1~2 枚卵子成熟, 消耗的肾精较少, 可通过后天补足; 但辅助生殖过程中的超促排卵会在短时间内出现大批成熟卵泡, 导致肾精大量分泌, 肾阴精亏虚, 无法完成重阴转阳, 肾阳难以化生, 胞宫失去温煦, 从而导致难以受孕。通过以上对 PCOS 不孕症患者的证型统计分析, 以及补肾温阳治疗方法的临床验证, 发现 PCOS 不孕症的肾虚相关证型和其他证型相比, 与受孕结局具有更高的相关性, 且肾虚程度与受孕结局呈负相关, 即肾虚程度越高, 受孕结局越差。

3.2 证候与内分泌因素对受孕结局的影响

临床分析显示, 同一证型的不同患者治疗周期和受孕结局亦不同, 其可能原因为同一证型患者生殖内分泌和代谢异常程度存在差异, 这与受孕结局密切相关。但中医辨证论治的基础是患者的临床证候, 这一主观性标准直接导致疾病严重程度无法被量化。现代中医研究将中医辨证分型与 PCOS 生殖内分泌水平异常联系起来。如王兴娟等^[25]对 PCOS 患者不同中医证型与内分泌代谢的相关性进行探索, 发现肾阴虚患者的血清总睾酮、LH/FSH 值显著高于脾虚痰湿组、肝郁组及健康对照组, 高雄激素内环境会导致小窦卵泡发育加速、优势卵泡发育停滞或退化^[26], 这与肾阴精亏虚导致卵泡发育不成熟的中医病机相一致; 血清泌乳素升高多见于肝郁型患者, 肝郁型患者存在长期情志异常, 而应激状态下人体大量分泌血清泌乳素, 这可能解释了肝郁型患者血清泌乳素升高的作用机制, 同时血清泌乳素的大量分泌可能也是肝郁型患者出现经前乳房胀痛的原因; 胰岛素抵抗、体质指数及腰臀比异常在脾虚型患者中相对突出, 且三者之间可发生相互作用。邹琴燕等^[27]观察体重对不孕症患者 IVF-ET 临床结局的影响, 结果显示, 非 PCOS 不孕症患者 (不孕原因为输卵管因素或男方因素) 的体重对 IVF 结局无明显影响, 即无其他内分泌代谢因素干预条件下, 体质指数与生育力相关性较小; 但随着体质指数的升高, PCOS 患者的内分泌代谢必然发生改变, 包括高雄激素血症、胰岛素抵抗、LH 升高、炎性因子激活等, 继而引起卵泡生成障碍、子宫内膜容受性降低, 最终导致肥胖患者生育力下

降。黎小斌等^[28]指出, FSH、LH 升高可能是肾虚血瘀证 PCOS 患者的特异性指标, 二者呈正相关, 而肾虚的本质是下丘脑机能紊乱。张晓华等^[29]发现, 空腹胰岛素及空腹血糖在中医各证型之间的差异有统计学意义, 痰湿内阻型患者较其他证型患者胰岛素水平升高, 空腹胰岛素及空腹血糖升高可能是痰湿内阻型 PCOS 患者的特异性指标, 糖脂代谢紊乱是脾虚的本质。张霞等^[30]分析 PCOS 患者中医证型与超声指数的相关性, 发现脾虚痰湿型 PCOS 患者卵巢体积及卵巢内卵泡数目明显高于其他证型患者。

4 小结

综上所述, 对 PCOS 不孕症影响因素的研究, 有利于客观评价患者的疾病严重程度, 选择合适治疗方案, 预测患者受孕结局。对于病情较严重或年龄较大的患者, 可直接采用促排卵药物治疗或辅助生殖技术方案, 减少不必要的治疗周期; 对于病情较轻、有更多等待空间的患者, 可运用中医药治疗, 期待自然受孕。但目前该研究领域仍存在诸多不足之处, 如没有客观数据反映上文中所提到的诸多影响因素与 PCOS 不孕症疾病严重程度的相关系数, 未形成系统的评价标准。临床上无明确的 PCOS 不孕症中医证候评分标准, 因此, 无法准确通过中医证候的客观评分判断患者的疾病严重程度。在今后的研究中, 需要进行大样本量的病例研究, 在已有研究的基础上深入探讨 PCOS 不孕症影响因素对患者受孕结局的影响力, 为该疾病的诊治作出指导, 以改善疾病预后、提高自然妊娠率。

参考文献

- [1] 丰有吉. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 3.
- [2] 乔杰, 尹太郎. 多囊卵巢综合征认知与对策 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(11): 841-844.
- [3] 罗颂平, 谈勇. 中医妇科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1.
- [4] 雷小敏, 宋玲. 月经初潮年龄及相关因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(28): 3936-3939.
- [5] STEINER AZ, JUKIC AM. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort [J]. Fertil Steril, 2016, 105(6): 1584-1588.
- [6] LI L, WU J, PU D, et al. Factors associated with the age of natural menopause and menopausal symptoms in Chinese women [J]. Maturitas, 2012, 73(4): 354-360.
- [7] 杨冬梓, 麦卓瑶. 高龄多囊卵巢综合征患者的卵巢储备特点及其助孕结局 [J]. 山东大学学报, 2017, 55(1): 26-32.

- [8] 邓彬,李予,王文军,等. 高龄妇女体外受精-胚胎移植助孕结局分析 [J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(5): 458-460.
- [9] KALRA SK, RATCLIFFE SJ, DOKRAS A. Is the fertile window extended in women with polycystic ovary syndrome? Utilizing the Society for Assisted Reproductive Technology registry to assess the impact of reproductive aging on live-birth rate [J]. Fertil Steril, 2013, 100(1): 208-213.
- [10] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(4): 303.
- [11] 高金金,侯丽辉,李妍. 从中医体质学论多囊卵巢综合征的治疗 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(11): 1599-1606.
- [12] 刘颖华,侯丽辉,徐芳. 多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗患者中医体质与临床指标相关性分析 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1448-1450.
- [13] 沈坚华,杨洪伟,杨俊雯,等. 中医体质类型与不孕症证型相关性的调查 [J]. 光明中医, 2016, 31(3): 322-324.
- [14] 王琦. 中医体质三论 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(10): 653-655.
- [15] 童福易,赖仁胜,薛博瑜. 试论中医体质与疾病的发生 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(10): 1128-1130.
- [16] 张春梅,赵越,乔杰. 多囊卵巢综合征遗传学研究新进展 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015, 32(5): 335-338.
- [17] JONES MR, BROWER MA. Systems genetics reveals the functional context of PCOS Loci and Identifies genetic and molecular mechanisms of disease heterogeneity [J]. PLoS Genet, 2015, 11(8): e1005455.
- [18] MCALLISTER JM, MODI B. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(15): E1519-1527.
- [19] 李红,李灿东,任林,等. 围绝经期阴虚体质妇女雌激素受体 α 基因多态性分析 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 945-949.
- [20] 周国雄,吴凌涛,赵长鹰,等. 广东汉族人的中医体质类型与 HLA 基因频率分布的关系 [J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(9): 519.
- [21] 高洁,吕凤娟,林蒋海,等. 中医痰湿体质与 HLA-II 类基因相关性研究 [J]. 陕西中医, 2007, 28(5): 622-625.
- [22] 马承志. 多囊卵巢综合征证候分布特点及方证的初步研究 [J]. 北京: 中国中医科学院, 2009.
- [23] 张铨妹. 排卵障碍性不孕症的中医证型分布与性激素的相关性研究 [J]. 福州: 福建中医药大学, 2011.
- [24] 张丽. 西药促排卵效果与中医证型相关性探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(11): 11-13.
- [25] 梁欣媚. 体外受精-胚胎移植患者的结局与中医证型的相关性分析 [J]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [26] 金炫廷,马堃,单婧. 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 [J]. 中国中药杂志, 2014, 37(8): 93-94.
- [27] 王兴娟,曾晓聆,刘颖,等. 多囊卵巢综合征不同中医证型与内分泌代谢的相关性探索 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1085-1089.
- [28] JIE Q, FENG HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence [J]. Human Reproduction Update, 2011, 17(1): 17-33.
- [29] 邹琴燕,李建芬,杨慎敏,等. 单纯超重与肥胖不育患者体外受精-胚胎移植助孕临床结局 [J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(7): 623-626.
- [30] 黎小斌,兰小玉,欧爱华,等. 多囊卵巢综合征的中医证候分布及其规律探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 323-326.
- [31] 张晓华,黄健玲,章辉. 多囊卵巢综合征的中医证候与内分泌的相关性 [J]. 广州医药, 2010, 41(3): 48-51.
- [32] 张霞,冯艳奇. 多囊卵巢综合征中医证型与超声指数的相关性研究 [J]. 河南中医, 2015, 35(12): 3132-3133.

Analysis of Chinese Medicine Related Influential Factors on Fecundability Outcome in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Infertility

JIANG Yantong, REN Qingling

(Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing, 210029)

ABSTRACT Based on the therapeutic advantages of Chinese medicine, more and more patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) infertility choose herbs to regulate menstrual cycle and search for natural pregnancy. The article summarizes the influence of the factors of age, Chinese medicine constitution and Chinese medicine syndrome on fecundability outcome of PCOS infertility patients. The authors explain the relationship between reproductive endocrine level and Chinese medicine constitution and syndrome type. The authors put forward that according to the analysis of PCOS infertility influential factors, patient's disease severity might be evaluated objectively, and they might choose an appropriate treatment scheme to improve fecundability outcome.

Keywords polycystic ovarian syndrome; infertility; fecundability outcome; Chinese medicine constitution; Chinese medicine syndrome type

(收稿日期: 2017-07-02; 修回日期: 2017-09-18)

编辑: 柴倩云