

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.16.010

多囊卵巢综合征合并复发性流产 病理机制及治疗策略

邱美林, 赵晓莉, 吕 玮, 钱 静*

(扬州大学医学院, 江苏省扬州市淮海路 11 号, 225001)

摘要 对多囊卵巢综合征(PCOS)合并复发性流产(RAS)的病因病机及治疗方法进行综合分析,总结其发病以肾虚为本,心肝郁火、痰湿、瘀血为标;治疗应分孕前和孕后两个阶段进行。具体治疗为孕前预培其损,补肾调周治其本,结合疏肝清心、活血祛瘀、燥湿化痰治其标,标本兼顾,调整卵巢功能;孕后及早中药补肾安胎,结合西药黄体支持治疗,预防妊娠丢失。该方法将治未病思想贯穿全程,可为PCOS合并RAS的有效治疗策略。

关键词 多囊卵巢综合征; 复发性流产; 病理机制; 治疗策略

多囊卵巢综合征(PCOS)作为妇科常见的一种内分泌失调性疾病,常合并不孕,其病因复杂,发病机制不明,西药治疗主要采用促排卵药物、手术或辅助生育技术等,可获得较高的受孕率,但最终获得成功生育的机会非常有限,妊娠后易发生自然流产^[1]。复发性流产(RAS)是一种常见的妊娠并发症,发生率占妊娠总数的1%~2%^[2],而有报道,PCOS患者中RAS的发生率高达50%^[3]。所以有效治疗PCOS并获得成功妊娠成为当今妇科临床关注的热点。本文对PCOS合并RAS的病因病机及中西医结合治疗策略进行述评,以期今后相关疾病的治疗提供参考。

1 发病以肾虚为本,心肝郁火、痰湿、瘀血为标

1.1 肾之精气亏虚、封藏失职是发病之本

男女两精相合,构成胎孕,而胎孕的牢固与否,又依赖肾的封藏,肾气封藏正常,则胎元牢固,足月顺产;反之若先天肾气不足或多次堕胎小产,损伤肾气,肾气虚衰,封藏不固,则胚胎夭折,故有“肾以载胎”之说。有报道PCOS所致不孕患者经促排卵(ART)治疗后妊娠比自然妊娠更易发生先兆流产^[4],并且在ART过程中通过垂体的多次降调节可致肾虚,且超排卵短时间内使天癸大量泌至,耗损肾之阴阳,最终致肾中精血相对不足^[5];而先天肾气不足或多次堕胎小产,损

伤肾气,或屡次人工授精等疗法以及多种大量的性腺激素类药物的使用,均可致肾虚精亏,胞脉失养,血不养胎,引起多次堕胎^[6]。

1.2 心肝郁火、痰湿、瘀血是主要病理因素

1.2.1 心肝郁火 《傅青主女科·妊娠多怒堕胎》曰“妇人有怀妊之后,未至成形,或已成形,其胎必堕,人皆曰气血衰微,不能固胎也,谁知是性急怒多,肝火大动而不静乎!”PCOS合并流产患者常因“屡孕屡堕”,治疗时间长,以及各种社会和家庭压力导致焦虑、抑郁等,情志不畅、思虑太过,心肝郁火内生,临床和生化指标大多以高雄激素血症为主要特征,表现为月经异常、痤疮、多毛等阳实之症^[7],胎孕以血为用,孕妇孕后阴血下注冲任以养胎,心肝火旺,暗耗阴血,阳气偏浮于上,火热之邪扰动冲任,冲任不固而堕胎。

1.2.2 血瘀 清代医家王清任在《医林改错》中明确提出了瘀血致胎难安的机理,曰“孕妇体壮气足,饮食不减,并无损伤。三个月前后无故小产,常有连伤数胎者,……不知子宫内,先有瘀血占其地,……血不能入胎胞,从旁流而下,故先见血。血既不入胎胞,胎无血养,故小产”。现代医学研究认为,纤维蛋白溶酶原激活因子抑制物1(PAI-1)是一个显著而独立的流产危险因素,PCOS患者的PAI-1活性明显高于正常妇女,而PAI活性升高可能使纤溶活性下降,导致早孕母胎界面微血栓形成,胎儿血供不足,造成滋养细胞生长受

* 通讯作者: yzqj2000@163.com, (0514) 87978871

阻而流产^[8]。以上中医文献及现代研究从两方面说明了瘀血与 RAS 的相关性。PCOS 合并 RAS 患者数次堕胎、小产在损伤肾精、肾气的同时,多有瘀血停留;反之瘀血内阻,冲任不畅,新血不生,胎失所养则致胚胎再次丢失^[9],所以瘀血是 RAS 的病理产物,又是造成下一次妊娠丢失的致病因素。

1.2.3 痰湿 《丹溪心法·子嗣》曰“若是肥盛妇人,禀受甚厚,患于酒食,经水不调,不能成胎,谓之脂脂满溢,闭塞子宫。”PCOS 患者多素体肥胖,或恣食肥甘饮食不节,损伤脾胃,痰湿内生;痰湿随气而行,无处不到,留伏在不同的脏腑组织则产生不同的病变。肥胖型 PCOS 患者痰湿常聚结于胞宫,脂痰凝滞,血脉不通,气血灌溉不周,有碍胚胎着床,孕后提摄不固,不能濡养胎元则致流产^[10]。现代医学亦有研究报道,超重/肥胖型 PCOS 患者高雄激素血症、胰岛素抵抗、糖代谢及脂代谢紊乱更为显著,早期流产率显著增加;肥胖 PCOS 患者减肥后,妊娠率升高,流产率下降^[11]。

2 中西医结合治疗策略

2.1 孕前预培其损——调整卵巢功能

2.1.1 补肾调周,恢复月经周期治其本 肾气为胎元稳固之根本,肾气盛,精血盈,则胎气固。PCOS 合并 RAS 的病理关键在于卵泡不能发育成熟和子宫内膜容受性差,导致不孕及妊娠后胚停流产,中医多责之于“肾虚”。中药人工周期是依据月经周期不同时期肾阴阳和气血的变化,结合西医学的性腺轴中卵泡发育的不同阶段,以补肾为根本,给予周期性用药,采用益肾补血-补肾活血-益肾固冲任-活血调经的方法进行调节,以达到调经种子的目的^[12]。补肾调周法顺应月经周期的变化,是治疗 PCOS 的关键之一,在改善临床症状、调周助孕等方面有着明显的优势^[13]。如黄玉青等^[14]运用补肾调周法治疗不孕症患者,结果证明,该法可抑制过亢免疫,从而增强免疫机能的调节能力,对机体进行整体调节,使机体达到免疫状态的平衡和生殖机能的改善,为受孕提供良好的卵巢及子宫内膜环境,再次流产的发生率亦降低。

补肾法具有防治自然流产的确切疗效,众多有关补肾药的研究表明,补肾中药具有明显的调经和促排卵作用,其提高排卵细胞质量和卵裂能力是以增加正常卵细胞和卵裂细胞为主,对卵细胞质量和卵裂过程不产生异常影响^[15]。临床上孕前运用补肾健脾中药可以有效地预防再次妊娠丢失,作用机制可能为内分泌干预和免疫调节等,调节母胎界面

的免疫耐受,改善胞宫内环境及子宫内膜的容受性^[16-17],通过调节血清、卵泡液的抗穆勒管 (AMH) 水平来提高 PCOS 患者卵细胞质量,改善卵巢微环境^[18],从而提高胚胎着床率和妊娠成功率。如梁柳金^[19]将有先兆流产征兆的患者 103 例随机分为中药补肾健脾安胎汤联合黄体酮治疗组和单纯应用黄体酮对照组,治疗结果显示,应用中药补肾健脾安胎汤联合黄体酮积极保胎治疗,对保胎成功、提高新生儿生存率均有积极影响。

2.1.2 结合疏肝、活血、化痰治其标 PCOS 屡孕屡堕患者多情志不畅,气机郁结而心肝火旺,治疗当在补肾基础上疏肝气、调情志、清心火、宁血海。药理实验证明,疏肝健脾药可以明显调节中枢胺类神经递质、调整体内激素水平、抗自由基和改善微循环,从而改善卵巢功能,提高妊娠率^[20]。对 PCOS 患者发生自然流产的治疗在补肾的同时加入疏肝理气药物,如逍遥丸及香附、佛手、郁金、合欢皮、泽兰叶以促孕调肝;有化热之征则加入牡丹皮、栀子等中药可有效地防治胚胎停止发育及降低流产率^[21]。夏桂成^[22]根据临床经验认为,在治疗滑胎中须强调调心肾的重要性,临证常在补肾固胎方药中加入清热宁心之品如莲子心、五味子、钩藤、炒酸枣仁、龙齿等,同时加强心理疏导,稳定情绪,保证睡眠。

PCOS 合并 RAS 患者在肾中精气不足的同时多有瘀血停留。孕卵着床后,胚胎与母体之间若存在胎盘微血管障碍和免疫机制的失调可引起流产。西医治疗通常运用肝素与阿司匹林以达到免疫抑制和抗血小板激活的作用,可增加胎儿的供血供氧,避免流产的发生,这为中医祛瘀安胎法提供了有力的佐证。《黄帝内经》曰“有故无殒,亦无殒也。”对于常法补肾安胎屡屡失败的患者,孕前结合活血化瘀中药可有效提高妊娠成功率。汉代张仲景《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治》中的桂枝茯苓丸即为妊娠合并瘀血害胎、胎元不固所创,目的在于祛瘀止血安胎。张丹^[23]将免疫异常增高型 RSA 患者 55 例分为两组,研究组服用活血化瘀中药汤剂消抗 II 号,对照组服用阿司匹林,连续服用 2 个月,观察抗心磷脂抗体 (ACA)、抗精子抗体 (ASA)、抗子宫内膜抗体 (EMAb)、抗卵巢抗体 (AoAb)、抗透明带抗体 (AzpAb)、抗滋养层抗体 (AtcAb)、抗绒毛膜抗体 (AhcGAb) 阳性效价的改变,结果研究组疗效明显优于对照组,这为活血化瘀法在临床治疗免疫异常增高性反复自然流产提供了可靠依据。

肥胖型 PCOS 患者胰岛素抵抗和高胰岛素血症的程度加重。肥胖型 PCOS 患者早期妊娠丢失的一级预防措施主要为生活方式的调整和改善,故建立规律的生活节奏、合理的饮食结构、加强体育运动、积极控制体重及调整心理状态等,这些均具有增加妊娠成功率的作用。中医认为“肥人多痰湿”,对于肥胖型 PCOS 患者在补肾同时还应从燥湿化痰着手,治疗可选用寿胎丸合苍附导痰汤加减。孟君等^[24]将 70 例肾虚痰湿型 PCOS 胰岛素抵抗患者随机分为治疗组和对照组,治疗组于月经或黄体酮撤退性出血后连续服用灵术颗粒(淫羊藿、仙茅、黄芪、当归、川芎、鸡血藤、茯苓、白术、陈皮、法半夏、胆南星等),对照组于月经或黄体酮撤退性出血后连续服用二甲双胍,治疗 3 个月后发现,中药可有效降低高胰岛素、高血脂症相关指标;胡秀慧^[25]采用补肾化痰祛瘀中药治疗 32 例肥胖型 PCOS 患者,并观察患者体重指数(BMI)、生殖激素以及脂代谢等指标,结果治疗后患者的促黄体生成素、雌二醇水平较治疗前改善,BMI 降低,胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇较治疗前有明显改善。另有研究证实,肥胖型 PCOS 患者经减肥和治疗后,相关生化指标改善,其妊娠率升高、流产率下降^[11]。

2.2 孕后及早安胎——预防妊娠丢失

妊娠一旦确认应积极进行保胎治疗,并应维持超过孕 70 天以上或以往发生流产的时间,不可等到流产发生时再行保胎。随着人工辅助生育技术在临床越来越多的运用,目前更将保胎治疗时间提前至从排卵后即开始。西医治疗多于排卵后应用人绒毛膜促性腺激素或天然孕激素行黄体支持。刘娟等^[26]将 PCOS 合并 RAS 患者一旦生化妊娠即予入组,治疗组予补肾活血方,同时黄体酮 20mg/d 肌肉注射,对照组只予黄体酮 20mg/d 肌肉注射,结果治疗后治疗组早期流产率为 13.3% (2/15),对照组早期流产率为 46.7% (7/15),治疗组的早期流产率明显低于对照组。钱正伟^[27]以寿胎丸加味治疗习惯性流产 76 例,其中有效(出血停止,腰痛、腹痛均解除,B 超示正常妊娠,妇科检查示子宫大小与停经月份相符) 72 例,占 94.74%。以上研究均证实,中药补肾安胎方药有助于减少 PCOS 患者早期流产的发生。另有研究发现,RAS 患者除了孕酮减少外,还有孕酮受体 PR 的减少,单用孕酮补充治疗后子宫内膜组织细胞对孕酮的摄取量并未相应增加^[28],而配合中药治疗不仅可改善卵巢功能、提高黄体激素的水平,还能提高靶组织中

的孕酮受体 PR 含量、促进子宫内膜正常发育成蜕膜,从而进一步改善 PCOS 的胰岛素抵抗和胎盘血液循环,减少或防止胎盘血栓形成,进而提高妊娠成功率^[29]。

另外,需要注意的是,心理因素对流产的影响不容忽视,长期处于压抑、焦虑、紧张等状态时,会使得体内激素水平变化,不利于胚胎的着床和发育。PCOS 合并 RAS 患者再次妊娠后精神紧张,心理压力,唯恐妊娠后再次流产,故在药物治疗的同时给予心理调治也很重要^[29]。

3 讨论

PCOS 合并 RAS 病因复杂,病理生理改变涉及生殖、代谢甚至慢性炎症等多个环节。多种因素的共同作用,互为因果,可能会加重 PCOS 患者内分泌及代谢异常,从而导致流产的不良妊娠结局。从中医角度分析,针对本病以肾虚为本,心肝郁火、痰湿、瘀血为标的病理机制,孕前采取中医预培其损,以补肾调周为主,疏肝清心、活血祛瘀、燥湿化痰为辅,调整卵巢功能,为再次妊娠奠定良好基础;孕后及早中西医结合安胎,防止妊娠丢失。这一分步治疗方法将中医治未病思想贯穿治疗的全过程,是目前 PCOS 合并 RAS 的有效治疗策略。在临床中还需进一步加强循证医学研究,充分认识 PCOS 患者自然流产的危险因素,结合其妊娠前后的病理生理特点及变化,采取针对性防治措施,通过改善胰岛素抵抗、控制体质量、重视 PCOS 患者心理治疗等方式降低妊娠丢失率。

参考文献

- [1] Nahuis MJ, Oude Lohuis EJ, Bayram N, et al. Pregnancy complications and metabolic disease in women with clomiphene citrate-resistant anovulation randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotropins: a 10-year follow-up [J]. Fertil Steril, 2014, 101(1): 270-274.
- [2] Saini V, Arora S, Yadav A, et al. Bhattacharjee Cytokines in recurrent pregnancy loss [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(9-10): 702-708.
- [3] Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64446. doi: 10.1371/journal.pone.0064446. Print 2013.
- [4] 朱如如, 肖仕全, 赵军招, 等. PCOS 不孕患者卵泡早期 GnRH-a 降调节后 IVM 和 IVF 疗效比较 [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(11): 833-837.
- [5] 连方. 辅助生殖技术治疗不孕症中的问题与中医药

- 干预策略 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(7): 677-681.
- [6] 徐淑敏. 中医药治疗习惯性流产的临床经验 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(2): 73-75.
- [7] 李小平, 林舒, 叶双, 等. 滋癸汤加减治疗肝肾阴虚型多囊卵巢综合征疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1070-1073.
- [8] Tarkun I, Canturk Z, Arslan BC, et al. The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome [J]. Endocr J, 2004, 51(5): 467-472.
- [9] 张枫, 李欢欢. 补肾活血法在治疗复发性流产中的临床意义 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(10): 62-63.
- [10] 孔赛, 韩凤娟. 王秀霞治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕症经验 [J]. 中医杂志, 2014, 55(10): 826-828.
- [11] 李予马芸, 李琳, 杨冬梓. 体质指数对多囊卵巢综合征不孕患者体外受精治疗的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(1): 24-27.
- [12] 李健美, 谈勇. 中药人工周期疗法的源流 [J]. 甘肃中医, 2007, 20(11): 13-14.
- [13] 张燕丽. 多囊卵巢综合征的中医治疗进展 [J]. 科技与企业, 2014(12): 315-316.
- [14] 黄玉青, 田丹. 益肾活血法联合中医周期疗法治疗抗精子抗体阳性不孕患者的临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(3): 236-238.
- [15] 谈勇, 石川睦男. 补肾调周法在体外受精-胚胎移植期前应用的临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(12): 45-46.
- [16] 吴敏, 陆后滨. 补肾健脾法治疗复发性流产的机理研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(1): 106-108.
- [17] 郑瑞芹, 刘晓芹, 张建英. PCOS 患者早期自然流产与子宫内膜雌孕激素受体的关系及中西医结合治疗 [J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(5): 294-297.
- [18] 连方, 赵帅. 补肾调冲法对多囊卵巢综合征患者抗苗勒氏管激素及卵细胞质量的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(1): 9-12.
- [19] 梁柳金. 补肾健脾安胎汤与黄体酮联合治疗早期先兆流产的临床观察 [J]. 临床医学工程, 2013, 20(5): 561-562.
- [20] 段彦苍, 杜惠兰, 贺明, 等. 补肾调经方、逍遥丸对促性腺激素预处理小鼠组织蛋白酶-L mRNA 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(1): 80-84.
- [21] 牟艳艳, 徐莲薇. 从“治未病”探讨胚胎停育的防治 [J]. 北京中医药, 2012, 31(2): 105-107.
- [22] 夏桂成. 夏桂成实用中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 399.
- [23] 张丹. 活血化瘀中药复方对免疫性反复自然流产抗体系列的影响 [J]. 辽宁医学杂志, 2011, 25(5): 239-241.
- [24] 孟君, 黎小斌. 灵术颗粒治疗肾虚痰湿型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗临床研究 [J]. 新中医, 2011, 43(11): 41-43.
- [25] 胡秀慧. 补肾化痰祛瘀法对肥胖型多囊卵巢综合征患者生殖激素及血脂的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(7): 562-564.
- [26] 刘娟, 梁瑞宁, 范培. 补肾活血法对多囊卵巢综合征并复发性流产患者早期自然流产影响的临床观察 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(7): 1150-1151.
- [27] 钱正伟. 寿胎丸加味治疗习惯性流产 76 例 [J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(9): 667.
- [28] Shao R, Cao S, Wang X, et al. The elusive and controversial roles of estrogen and progesterone receptors in human endometriosis [J]. Am J Transl Res, 2014, 6(2): 104-113.
- [29] Luczak-Wawrzyniak J, Czarnecka-Iwańczuk M, Bukowska A, et al. Early and late psychological effects of pregnancy loss [J]. Ginekol Pol, 2010, 81(5): 374-377.

Review of Pathological Mechanism and Therapeutic Strategy of Polycystic Ovary Syndrome Complicated with Recurrent Spontaneous Abortion

QIU Meilin, ZHAO Xiaoli, LYU Wei, QIAN Jing

(School of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu Province, 225001)

ABSTRACT This paper takes comprehensive analysis of etiology, pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) complicated with recurrent spontaneous abortion (RAS). It also summarizes that the cause is kidney deficiency and the symptoms are stagnant fire in heart and liver, phlegm-dampness and blood stasis. Treatment includes two stages, which are pre-pregnancy stage and after pregnancy stage. Concrete therapy includes treating the causes by strengthening the deficiency in advance, reinforcing kidney and regulating menstrual cycle, combined with treating the symptoms by soothing liver, relieving heart, activating blood, removing stasis, drying dampness and dispersing phlegm, and treating both causes and symptoms to regulate ovarian function in pre-pregnancy stage. After patient is pregnant, treatment of reinforcing kidney and calming fetus with Chinese herbs combined with West Medicine of corpus luteum support therapy should be applied as early as possible to prevent miscarriage. This method followed the thought of preventive treatment of disease and could be effective therapeutic strategy of PCOS complicated with RAS.

Keywords polycystic ovary syndrome; recurrent spontaneous abortion; pathological mechanism; therapeutic strategy (收稿日期: 2014-12-02; 修回日期: 2015-03-08)

编辑: 崔京艳