

病胰岛素抵抗的临床研究[J]. 山东中医杂志, 2007, 40(1):8.

[27] 李琳, 陈百先. 加味补阳还五汤治疗 2 型糖尿病[J]. 上海铁道大学学报, 1999, 20(11):10.

[28] 曲齐生, 逢金彩. 针刺夹脊穴对实验性大鼠胰岛素抵抗逆转作用的研究[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(2):111.

[29] 孙健, 许能贵. 针刺对大鼠实验性胰岛素抵抗的调整作用

[J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(2):123.

[30] 柯斌, 秦鉴, 孟君, 等. 禁食疗法及其研究进展[J]. 深圳中西医结合杂志, 2009, 19(1):50-53.

* 中山大学附属第一医院中医科(510080)

中医药治疗胚泡着床障碍的研究进展

刘 丽* 胡喜姣* 吴效科* 吴春芳*

胚泡着床是成功妊娠的一个关键。IVF-ET 中胚泡着床的成功率很低, 大多数发育良好的胚胎在移植入子宫后即被吸收, 其原因在于胚泡“植入窗期”子宫内膜发育与胚泡发育不一致, 内膜容受性差, 胚泡不能成功着床从而导致移植成功而妊娠失败。因此, 改善子宫内膜容受性是提高辅助生殖技术临床妊娠率的关键之一。中医学博大精深, 寻求能有效改善胚胎着床质量而又无胚胎毒性的中医药学治疗方法是现代中医工作者研究的一个重要方向。以下内容从中医辨证论治、针药合治等方面对中医药在胚胎着床障碍的治疗进行综述。

1 中医辨证论治

肾为先天之本, 主生殖, 女性生殖生理全过程主要是以“肾—天癸—冲任—胞宫”为中心, 肾在生殖方面具有主导作用。冲为血海, 为十二经之要冲, 任主胞胎。肾精、气血、冲任直接参与孕育的生理活动。“种子必先调经, 血足则子宫易于容物”精辟地指出了床须与子宫内膜反应性同步。随着人类辅助生殖技术(ART)的开展, 众多研究结果显示, 胚胎着床存在一个暂时性窗口期, 有着床能力的胚胎和具有接受胚胎能力的子宫内膜发育同步是着床成功的关键。中医学认为, 肾主生殖, 女子生殖生理全过程主要是以“肾”为中心, 诸多中药配方从整体辨证施治, 选补肾活血之品使精血充足, 冲任有养, 促进机体阴阳平衡, 改善子宫内膜血液循环, 增加局部血液灌流量, 改善子宫内膜容受性, 从而提高妊娠率, 达到标本兼治的作用。补肾调经中药可明显促进子宫内膜分泌功能、内膜腺体和间质的同步化、改善内膜局部微循环状态, 使内膜组织形态向有利于植入方向发展, 为妊娠提供组织形态学基础。现代研究中, 许多学者对不同方剂治疗胚泡着床障碍的机理进行研究, 现将具有代表性方剂概述如下。

1.1 调经孕育方

陈秋梅^[1]等以《傅青主女科》中“养精种玉汤”为基础, 由菟丝子、怀地黄、覆盆子、山茱萸、肉苁蓉、枸杞子、当归、黄芪、淮山药、白术、鸡血藤、香附等 16 味中药(临床据症辨证加减 ≤ 2 味药)组成的“调经孕育”方药, 功能为补肾填精、养血活血、调经助孕。此方药对子宫内膜感受态的调整具有很好的整体一致性。服用方药后促进了内膜血管生成和蜕膜化反应。体现了调经孕育方可以对与妊娠相关的多个环节生理功能产生综合协调促进作用, 而这正是提高妊娠率的关键和基础保证。服用补肾填精养血活血的调经孕育方药后, 血液流变学指标的明显改善和排卵侧子宫、卵巢组织中血流量的明显增加, 使血流畅通, 血供充足, 组织血量充盈, 有助于卵泡和内膜的生长发育和局部组织微环境状态的调整, 有利于卵母细胞的成熟、排放, 有利于血管生成, 使“血瘀”表现得到改善, 是达到助孕作用的综合体现。此方药可使 19 种早孕相关因子中的 18 种其表达强度均有不同程度的增强, 表明子宫内膜感受态明显改善, 促

进内膜中活性物质活跃和活性显著增加, 认为内膜感受态的协调改善是实现助孕作用的重要基础, 体现了方药所具有的肾气样作用, 是中医肾“精、气、血”的综合体现。^[2]

1.2 补肾益气活血方

补肾益气活血方组成: 桑寄生 18g, 丹参 14g, 黄芪 9g, 当归 9g, 川芎 9g。黄冬梅^[3]等研究结果表明, 在胚泡着床窗期, 腺上皮中大量表达 bax 和活化型 Caspase23, 腺上皮细胞出现凋亡。腺上皮中 bax 和活化型 Caspase23 表达的降低可能是米非司酮导致腺体细胞凋亡不足、增殖亢进的机制之一, 而补肾益气活血方可通过促进腺体中 bax 和活化型 Caspase23 的表达, 调节腺体细胞凋亡和增殖的紊乱, 从而有助于子宫内膜接受性的建立, 最终改善胚泡着床障碍。补肾益气活血方改善胚泡着床障碍的作用与其对子宫内膜 PCNA 和 p21 表达的调节密切相关。^[4]

1.3 补肾安胎方

补肾安胎方由黄芪、丹参、当归、桑寄生、续断、菟丝子组成, 集补肾、养血、活血于一体, 大量的实验证实, 该方可以提高白血病抑制因子(LIF)和类肝素表皮生长因子(HB-EGF)的表达^[5], 调节 COX22 的表达^[6]。活血中药丹参、当归、黄芪可以调整 TXA2/PGI2 间的平衡, 减少 TXA2 的生成, 增加 PGI2 的含量, PGI2 通过与核受体 PPAR 结合识别靶基因启动子上的 PPAR 反应元件(PPRE)负反馈调节 COX22 转录。补肾药菟丝子、桑寄生、续断则具有类雌激素活性, 能增强人绒毛膜促性腺激素和黄体生成素的功能^[7-9], PonYL 等^[10]研究发现促性腺激素能够通过增强 β 连环蛋白/T 细胞因子的转录活性, 从而增强 COX22 的表达。LIF 通过与靶细胞膜上的二聚体 LIF 受体(LIFR)结合而发生作用, 主要存在于妊娠母体的子宫内膜和胚胎种植区域的蜕膜组织中。研究表明, 正常时 LIF 和 LIFR 在分泌中晚及妊娠早期达到峰值, 与胚胎着床时间一致; 但对不明原因不孕妇女而言, “种植窗”期 LIF 表达量却很低。张明敏等^[11]观察补肾安胎方对吲哚美辛引起的着床障碍小鼠妊娠率和着床点数的影响, 结果显示中药组血清雌、孕激素及其受体表达水平均较模型组显著增高, 小鼠妊娠率和着床点数显著增加。合适的雌、孕激素水平可促进胚胎和内膜发育同步性, 提高种植率。张明敏等^[12]还观察补肾安胎方及其构方中补肾组分、益气活血组分对胚泡着床障碍小鼠胚泡着床位点数的影响, 结果显示单独使用补肾或益气活血的方法在治疗胚泡着床障碍方面有一定作用, 但尚不能显著提高模型小鼠着床位点数, 而将补肾法和益气活血法集为一体, 能明显提高小鼠着床位点数, 体现了中医复方协同作用的优势。

1.4 补肾活血方

补肾活血方由菟丝子、巴戟天、黄精、淫羊藿、紫石英、丹参、鸡血藤等药物按一定比例组成补肾活血方中药能明显改善

胚泡着床障碍大鼠子宫内膜表面胞饮突的发育,并显著提高子宫内膜整合素 $\alpha v\beta 3$ mRNA 的表达,有助于子宫内膜容受性的建立,从而最终提高胚泡的着床率^[13]。子宫内膜上皮胞饮突的形成,是子宫内膜容受性建立和着床窗开放的重要形态学标志。临床上发现胞饮突缺乏的患者,在胚胎植入后发生反复的着床失败,而胞饮突越丰富的患者妊娠率越高。 $\alpha v\beta 3$ 分布在子宫内膜上皮表面,与子宫内膜的成熟密切相关,不正常表达会导致不育。 $\alpha v\beta 3$ 的表达与内膜植入窗口的出现相吻合,可作为子宫内膜接受性达到最大的时间确定标志。补肾活血方可增强子宫内膜容受性,提高胚泡着床率。^[14]

2 针药合治

针刺是中医学的重要组成部分,近年来被用来与现代医学相结合治疗包括不孕症在内的多种疾病并有较好的疗效。针刺对机体生殖内分泌系统具有双向调节作用,能够治疗多种因生殖内分泌失调所致的疾病。刘新玉等^[15]研究所选择的穴位三阴交为足三阴经交会穴,有补三阴、调气血、益胞脉的功能;足阳明胃经之保健要穴足三里可以调补脾胃、扶正培元而益气血生化之源;太冲为足厥阴肝经之原穴,配三阴交以疏肝解郁、调理气血。三穴相配能达到培中土、滋肝肾、补冲任、益胞脉之功,从而有利于胚泡着床及其发育。针刺能够显著改善胚泡着床障碍模型大鼠的着床率,并使平均着床胚泡数显著增加。这表明针刺确实能够在一定程度上改善因米非司酮所导致的子宫内膜容受性差的状态,从而促进胚泡成功着床及其发育。针刺后三里、三阴交穴位能够显著提高米非司酮诱导的胚泡着床障碍模型大鼠的着床率及平均着床胚泡数,并能使其子宫内膜 VEGF 的表达显著增加。针刺能显著改善克罗米芬促排卵治疗导致的子宫内膜容受性不良状态,促进胚泡着床,可能通过调节血清 E2 水平、子宫内膜容受性的标志分子蛋白及 mRNA 表达而实现。

3 展望

中医药在 IVF-ET 中的应用已做出有益的尝试,大量研究表明,中医药对调节子宫内膜容受性的作用是肯定的。在辅助生殖技术过程中,服用中药提高妊娠率,体现了中医“未病先防”的思想。张树成等在补肾中药促血管生成方面进行一系列研究,在此基础上提出“补肾生脉”理论,丰富了“肾主生殖”的理论内涵,进一步揭示了补肾理论的本质。纵观上述文献报道,所用方药不外补益肝肾、益气、和血、活血,且以补肾为主。中药成分复杂,中药复方调经助孕的作用不是线性的,而是多途径、多层次、多靶点的,是一种整体调节。中医的辨证论治与西医助孕技术相结合,扬长避短,一定会为提高辅助生殖技术的成功率开辟新的途径。寻找有效而又无胚胎毒性的中药或复方制剂治疗不孕症,将为辅助生殖技术的发展发挥重要的作用。

参考文献

- [1]陈秋梅.调经孕育方药对排卵障碍性不孕者同步测试的卵泡和子宫内膜生长发育、血流特性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2004,10(2):
- [2]陈秋梅.调经孕育方药对排卵障碍性不孕者子宫内膜感受态的影响[J].中国中医药信息杂志,2004,11(7):
- [3]黄冬梅,黄光英,陆付耳.补肾益气 and 血方对胚泡着床障碍小鼠子宫内膜腺体凋亡的影响[J].中医杂志,2008,49(7):644
- [4]黄冬梅,黄光英,刘艳娟,等.补肾益气 and 血方对胚泡着床障碍小鼠子宫内膜 p21 表达的影响[C].首届赣鄂湘中西医结合(生殖内分泌)学术研讨会.
- [5]张明敏,黄玉琴,程亮亮,等.补肾安胎方对胚泡着床障碍小鼠子宫内膜 HB-EGF 及其受体 EGFR 表达的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2008,37(1):85-88.
- [6]张明敏,董莉萍,程亮亮.补肾安胎方对胚泡着床障碍小鼠胚胎着床局部 COX-2 蛋白和 mRNA 表达的影响[J].山东中医药大学学报,2008,32(1):58-61.
- [7]吴燕峰,程志安,沈慧勇,等.续断含药血清对成骨细胞增殖的影响及其细胞毒性检测[J].中国临床康复,2006,1(20):66-68.
- [8]秦达念,余白蓉,余运初.菟丝子黄酮对实验动物及人绒毛组织生殖功能的影响[J].中药新药与临床药理,2000,6(11):349-351.
- [9]孙雪莹,洪敏,朱荃.雌二醇对活化脾细胞增殖的抑制作用及桑寄生的干预[J].中药药理与临床,2005,21(6):44-46.
- [10]Pon YL, Wong AS. Gonadotropin2induced apoptosis in human ovarian surface epithelial cells is associated with cyclooxygenase2 upregulation via the beta2catenin/ T2cell factor signaling pathway[J]. Mol Endocrinol, 2006, 20: 3336-3350.
- [11]张明敏,黄玉琴,曾克勤.补肾安胎方调节胚泡着床障碍小鼠雌、孕激素的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2006,26(7):625-6281.
- [12]张明敏.补肾安胎方及其拆方对着床障碍小鼠胚泡着床疗效观察[J].山东中医药大学学报,2009,33(4):329-331.
- [13]宋殿荣.补肾活血方中药对妊娠大鼠子宫内膜容受性的影响[J].国际妇产科学杂志,2009,36(2):80-82.
- [14]王雅楠.补肾活血方提高妊娠大鼠胚泡着床率的实验研究[J].2009,26(3):61-63.
- [15]刘新玉.针刺对胚泡着床障碍大鼠胚泡着床及发育的影响[J].中国针灸,2007,27(6):49-52.

* 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科(150040)

中医治疗突发性耳聋的研究进展

李 漫¹ 宋爱武²

原发性突发性感音神经性听力减退是指突然发生的,可在数分钟、数小时或 3 天以内,原因不明的感音神经性听力损失,至少在相连的 2 个频率听力下降 20dB 以上。简称耳聋。为临床较常见疾病,发病率约为每年 5~20 例/十万人^[1]。根据中医理论,突发性耳聋称为暴聋。暴聋是因邪犯耳窍,起病迅速的感音神经性聋,主要指特发性暴聋(突发性聋)。根据多项报道

中医中药治疗突发性耳聋已经相当普遍,并取得了很好的疗效。现就近 10 年中医中药治疗突发性耳聋的进展做一综述。

1 辨证论治

王永钦教授辨证论治暴聋^[2],辨证分为 5 型:①邪毒袭滞,用《兰室秘藏》柴胡聪耳汤加减。②肝郁化火用丹栀逍遥散加减,合用柴胡疏肝散或通气散加减或用《杂病源流犀烛》聪耳芦