

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.09.007

“亚临床多囊卵巢综合征”的提出及治未病思想在其防治中的应用

闫朋宣^{1,2}, 张海艳³, 赵雨坤⁴✉, 李鲲¹, 张京春², 杜宝俊², 赵宇平¹

1. 中国中医科学院, 北京市东直门内南小街16号, 100070; 2. 中国中医科学院西苑医院; 3. 北京市上地医院; 4. 中国中医科学院中医基础理论研究所

[摘要] 基于临床经验和基础数据统计分析, 提出“亚临床多囊卵巢综合征”这一假说, 并以月经周期推迟、 $18.5 \leq$ 体重指数 < 30 、眉毛浓密、眉毛颜色发亮、下颏痤疮、 $0.7 \text{ cm} <$ 子宫内膜厚度 $\leq 1.0 \text{ cm}$ 、 $1 <$ 促黄体生成素/促卵泡雌激素 ≤ 2 、 $1.5 \text{ pg/ml} <$ 游离睾酮 $\leq 2 \text{ pg/ml}$ 、 $3 \text{ ng/ml} \leq$ 抗苗勒氏管激素 $< 5 \text{ ng/ml}$ 、间或发生未破裂卵泡黄素化综合征1次为其典型临床表现集。并根据“亚临床多囊卵巢综合征”肾虚、痰湿、血瘀之关键病因病机, 同时结合中医学“治未病”思想, 提出温阳法为该病治疗总则。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 治未病; 温阳

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是妇科临床常见疾病。我国有着庞大的 PCOS 患者群, 占生育年龄妇女的 5%~10%, 占无排卵性不孕症患者的 10%~30%^[1]。通过多年临床观察发现, 许多不孕或者胚胎停育、生化妊娠患者虽未达到 PCOS 诊断标准, 但却具有多囊样改变 (PCO) 趋势, 我们将这些患者归类并进行重新定义, 同时运用中医学治未病思想进行探索性研究。现将相关诊疗思路报告如下。

1 基于临床, 初步提出“亚临床多囊卵巢综合征”假说

医学是一门与时俱进的学科, 生殖医学作为一门新兴学科, 这一发展特点表现得尤为明显。临床上, 关于卵巢功能对生殖影响的认识和相应生化指标的界限一直在不断更新, 从卵巢早衰 [促卵泡生成激素 (FSH) $\geq 40 \text{ IU/L}$]^[1-3] 到早发性卵巢功能不全 ($25 \text{ IU/L} \leq \text{FSH} < 40 \text{ IU/L}$)^[2-4]、亚临床期早发性卵巢功能不全 ($15 \text{ IU/L} < \text{FSH} < 25 \text{ IU/L}$)^[2-4], 再到卵巢功能减退 ($10 \text{ IU/L} \leq \text{FSH} \leq 15 \text{ IU/L}$)^[2-4], 随着有效治疗措施更早地干预, 因卵巢功能问题导致的不孕患者的临床受孕率也得到明显提升, 客观上说明及时的诊断与早期干预具有切实的临床意义。

PCOS 是导致不孕的常见病因之一, 其发病机制尚未完全明确, 一般认为可能是由于某些遗传基因与环境因素相互作用引起的^[5], 并与下丘脑-垂体-卵巢轴功能失常、代谢等因素有关。PCOS 具有极大的遗传异质性、发病多因性及临床表现的多态性, 多数患者只突出表现其中几种临床表现, 且对患者个人而言, 临床表现亦会出现动态变化。因此, PCOS 的诊断标准一直是本研究领域未形成定论的标准之一^[6]。从 1990 年美国国立卫生研究院 (NIH)、2003 年欧洲人类生殖和胚胎学会与美国生殖医学学会 (ESHRE/ASRM) 制定的诊断标准, 到 2006 年高雄激素学会 (AES)、2007 年日本妇产科学会发布的诊断标准, 再到 2011 年中国卫生部考虑黄种人特异性制定新的诊断标准, PCOS 诊断标准一直在进行演化。在 20 世纪七八十年代强调促黄体生成素 (LH)/FSH ≥ 3 , 之后以 LH/FSH ≥ 2.5 作为 PCOS 的特征之一^[7], 2010 年后临床更多推荐的是 LH/FSH ≥ 2.0 作为 PCOS 的典型临床特征, 说明临床对 PCOS 的认识也在不断更新。在临床实践中, 我们发现部分具有 PCOS 样症状的患者虽未达到 PCOS 诊断标准, 但却不易受孕而导致不孕症, 或即使受孕也较正常人群更容易发生胚胎停育、生化妊娠。经过多年的临床数据收集与验证, 发现这

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFC1702901)

✉ 通讯作者: zhyk_87@163.com

一规律是客观存在的，基于此，我们提出“亚临床多囊卵巢综合征”这一假说。

2 基于数据，提出“亚临床多囊卵巢综合征”的临床表现集

收集 2016 年 11 月 1 日至 2019 年 10 月 31 日以“不孕”“胚胎停育”或“生化妊娠”为主诉，在中国中医科学院西苑医院不孕不育门诊就诊的 226 例不孕症患者数据。纳入患者均在就诊前后进行过内分泌激素、阴道超声、免疫学检查，“胚胎停育”/“生化妊娠”患者进行过夫妻双方染色体、胚胎染色体检查，且排除男方因素或染色体异常，连续 3 个月两侧卵泡（2~9 mm）均多于 6 个。对纳入患者高雄激素症状表现、阴道超声检测卵巢/卵泡改变、内分泌检查、并发症和既往史进行数据采集分析，患者具体指标分布情况见表 1~表 4。

梳理总结表中数据可以发现，226 例患者在月经周期推迟（132 例，58.41%）、 $18.5 \leq \text{BMI} < 30$ 区间（195 例，86.29%）、眉毛浓密（198 例，87.61%）、眉毛颜色发亮（174 例，76.99%）、下颏痤疮（135 例，59.73%）、 $0.7 \text{ cm} < \text{子宫内膜} (\text{Em}) \leq 1.0 \text{ cm}$ （138 例，61.06%）、 $1 < \text{LH/FSH} \leq 2$ （151 例，66.81%）、 $1.5 \text{ pg/ml} < \text{游离睾酮} (\text{F-T}) \leq 2 \text{ pg/ml}$ （161 例，71.24%）、 $3 \text{ ng/ml} \leq \text{抗苗勒氏管激素} < 5 \text{ ng/ml}$ （154 例，68.15%）、间或发生未破裂卵泡黄素化综合征（LUFs）1 次（119 例，56.94%）具有明显聚集性，为本类患者典型临床表现集。基于此，结合临床实践，将排卵窗口期 2~9 mm 卵泡数 ≥ 6 且 < 12 个，同时以上临床表现集中出现 3 项或 3 项以上即可诊断为“亚临床多囊卵巢综合征”，或称为“多囊样趋势”“类多囊”。

3 明确内涵，深究“治未病思想”核心要义

“治未病”一词最早见于《素问·四气调神大论篇》，曰：“圣人不治已病治未病，不治已乱治未乱，此之谓也。夫病已成而后药之，乱已成而后治之，譬犹渴而穿井，斗而铸锥，不亦晚乎”。《黄帝内经》全书从多个方面阐释了治未病思想内涵，阐明了治未病的重要性，其主要包括“未病先防”和“既病防变”。“未病先防”是指在未病之前，采取各种措施，做好预防工作，以防止疾病发生，包括增加自身正气（“正气存内，邪不可干”）和防治病邪侵害（“虚邪贼风，避之有时”）两个方面。“既病防变”是指在疾病发生的初始阶段，应力求做到早期诊断、早期治疗，以防止疾病的发展和传

表 1 226 例不孕症患者高雄激素症状表现具体指标分布情况

观察指标	例数	百分比/%
月经周期/天	226	100
推迟		
31~37	62	27.43
38~43	44	19.47
>43	26	11.50
正常		
25~27	29	12.83
28~30	52	23.01
提前		
≤ 21	1	0.44
21~25	12	5.31
BMI (kg/m^2)	226	100
≥ 30	15	6.64
$25 \leq \text{BMI} < 30$	71	31.42
$18.5 \leq \text{BMI} < 25$	124	54.87
< 18.5	16	7.08
体毛	226	100
眉毛	226	100
浓密	198	87.61
颜色发亮	174	76.99
唇周胡须		
有	93	41.15
多毛		
上肢多毛	84	37.17
下肢多毛	89	39.38
上下肢均多毛	73	32.30
脐周多毛	51	22.57
体表	226	100
痤疮		
上颌	79	34.96
下颏	135	59.73
前胸	72	31.86
后背	86	38.05
黑棘改变	28	12.39

注：BMI，体重指数。
体毛项中应有“阴毛”数据，但因门诊条件限制未进行采集。

变，包括已病防变和已变防渐两个方面。
经过历代医家不断发展与完善，“欲病救萌”“瘥后防复”逐渐被提出并成为治未病思想的主要方面。我们常将人分为“健康态”“疾病萌芽态”“疾病态”，治未病思想主要关注的仍为“疾病萌芽态”，可通过“法于阴阳，和于术数，食饮有节，起居有常，不妄劳作”或“务在先安未受邪之地”等调节神的作用、阳气作用以及气机运行等，以达到预防、纠正疾病状态的作用。在临床上我们发现，亚临床多囊卵巢综合征的病因病机与 PCOS 并

表2 226例不孕症患者阴超监测卵巢/卵泡改变
具体指标分布情况

观察指标	例数	百分比/%
子宫内膜厚度 ^{a)} (Em) /cm	226	100
Em>1.2	13	5.75
1.2≤Em<1.1	22	9.73
1.1≤Em<1.0	35	15.49
0.7<Em≤1.0	138	61.06
Em≤0.7	18	7.97
卵泡	226	100
质量		
出现优势卵泡3次	106	46.90
出现优势卵泡2次	58	25.66
出现优势卵泡1次	45	19.91
未出现优势卵泡	17	7.52
2~9 mm 卵泡数 (n) /个		
6≤n<8	107	47.35
8≤n<10	79	34.96
10≤n<12	40	17.70
优势卵泡横径与纵径差值 (为例次项, x) /cm ^{b)}		
x≤0.3	220	45.93
0.3<x≤0.4	189	39.46
x>0.4	70	14.61

注: a) 子宫内膜数据收集于排卵窗口期; b) 优势卵泡共观察 479 例次, 含 106*3 次+58*2 次+45*1 次。

卵泡项中应有“体积”数据, 因医院彩超常规卵巢报告为双径值, 无法计算体积而未采集。

表3 226例不孕症患者内分泌检查基础激素水平 (M2-4)
具体指标分布情况

观察指标	例数	百分比/%
LH/FSH (y)	226	100
0.6<y≤1	32	14.16
1<y≤2	151	66.81
2<y≤3	36	15.93
y>3	7	3.10
F-T (z) /pg·ml ⁻¹	226	100
1<z≤1.5	53	23.45
1.5<z≤2	161	71.24
z>2	12	5.31
AMH (a) /ng·ml ⁻¹	226	100
2≤a<3	18	7.96
3≤a<4	87	38.50
4≤a<5	67	29.65
5≤a<6	32	14.16
a≥6	22	9.73

注: LH, 促黄体生成素; FSH, 促卵泡生成激素; F-T, 游离睾酮; AMH, 抗苗勒氏管激素。

由于胰岛素抵抗指标未纳入多囊卵巢综合征的诊断标准, 故本研究暂未全面采集患者激素水平数据, 未纳入胰岛素抵抗信息。

表4 226例不孕症患者并发症及既往史具体指标分布情况

观察指标	例数	百分比/%
并发症	209 ^{a)}	100
未破裂卵泡黄素化综合征		
0次	30	14.35
1次	119	56.94
2次	42	20.10
3次	18	8.61
既往史	226	100
胚胎停育/生化妊娠		
0次	149 ^{b)}	65.93
1次	23	10.18
2次	41	18.14
3次	9	3.98
>3次	4	1.77
现病史 ^{c)}	177	100
1≤不孕年限<2	135	59.73
2≤不孕年限<3	31	13.72
不孕年限≥3	11	4.87

注: a) 226 例中 17 例观察期间未出现优势卵泡; b) 原发性不孕症患者数 149 例; c) 177 例中含原发性不孕症 149 例和胚胎停育/生化妊娠患者再次发生不孕 28 例。

无明显区别, 更多的只是症状程度上的差别, 故亚临床多囊卵巢综合征相对于 PCOS 来讲, 就是“疾病萌芽态”。

4 明确病机, 确立“温阳法”治疗总则

根据 PCOS 的临床表现, 多将其归于中医学“月经后期”“经量过少”“闭经”“不孕”等范畴^[8]。其病因病机多与肾、肝、脾三脏功能失调有关, 肾虚为本, 加之痰湿、瘀血等病理产物互为因果作用于机体, 使肾-天癸-冲任-胞宫轴功能紊乱而致病, 故临床以虚实夹杂证多见^[9]。1) 瘀血内阻是 PCOS 的常见病因。瘀血阻滞, 冲任不畅, 血海不能如期溢满或血不得下, 则见月经后期或月经停闭; 或瘀阻胞宫则不孕^[10]。2) 脾虚痰湿是 PCOS 的发病关键。饮食不节, 脾失健运, 运化水湿失职, 聚湿生痰, 痰湿蕴滞胞宫, 则见经少、闭经、不孕等; 积聚脂膜, 蕴结体内, 浸渍四肢、肌肉, 则形体肥胖、多毛。3) 肾气亏虚是 PCOS 的基本病机。肾阳亏虚, 胞宫失于温蕴, 则不能摄精成孕; 失于温煦则脾阳蒸腾五脏精津功能失职, 聚湿为痰; 或者不足以温养血脉, 则血得寒凝而成瘀; 或助卵排出无力, 卵泡肆意发育而成囊肿。临床初步观察, 亚临床多囊卵巢综合征与 PCOS 发病机制一致, 但其肾阳虚不甚明显, 痰湿、血瘀亦常刚刚出现或程度较轻。

从阳气作用论“治未病”是目前治未病思想主流学术观点之一,如有学者提出重阳气理论,并揭示治未病在于阳气的气化温养,在于阳气的卫外御邪,在于阳气的养神柔筋,在于阳为主导,阴阳协调平衡^[11]。基于以上观点,结合亚临床多囊卵巢综合征实际表现,我们提出以温阳法治疗该病。

肾阳为一身阳气之根,《景岳全书》云:“五脏之阳气,非此不能发。”肾阳充盛,脏腑、形体、官窍得以温煦,其功能和生理活动才能正常发挥,使精血津液正常化生输布,温阳则必归肾阳,必助肾阳发挥其功效;同时,阳气具有向外、向四周运动的趋势,故温阳有助于卵泡发育成熟(更圆更大),且可助力卵泡排出,同时亦可温养胞宫促进内膜发育。

《杂病源流犀烛·痰饮源流》云:“其为物则流动不测,故其为害,上至巅顶,下至涌泉,随气升降,周身内外皆到,五脏六腑俱有。”痰湿一旦形成,可随气流窜全身;痰湿为阴邪,最易损伤阳气,阻遏气机,停留于局部。体内之痰湿如冬天外置之油脂,单纯化湿则犹如刀斧切之为块,很难将其直接排出,而温阳则可化脂成水,使其从大便、小便或汗孔排出。因上颌、下颏、前胸、后背皮肤细腻,汗孔丰富且较小,故易拥堵汗孔而造成局部皮肤红肿或痤疮。血流布周身,循环不已,才能保证其营养全身生理功能的正常发挥。《景岳全书·血证》指出:“凡为七窍之灵,为四肢之用,为筋骨之和柔,为肌肉之丰盛,以致滋脏腑,安神魂,润颜色,充营卫,津液得以通行,二阴得以调畅,凡形质所在,无非血之用也”,但血的运行依赖于阳气的推动与温煦作用,故而有“血非气不运”“血得温则行”之说。只有保证充足阳气,血才能畅循全身而不至于瘀滞于局部(胞宫)形成血瘀,或导致月经周期延迟、不孕,或向PCOS演变。

此外,运动是温阳法的一种形式,可以减轻或者改善亚临床多囊卵巢综合征患者的临床表现,如有研究^[12]表明,慢跑或跳跃等有氧运动有利于发散体内阳气,使得阴平阳秘,从而促进机体代谢,调节内分泌激素水平。

5 结语

我们已将以上诊疗思路在多地医院进行验证性研究,初步观察得到一致性结果,但目前这一诊疗思路仍存在观察样本量偏少、不孕不育门诊患者群体受限、单中心、缺乏队列研究等问题,故本研究

结果可能出现一定程度上的结论偏倚,尚亟需进一步规范化、多中心、长期的临床观察研究进行验证。

从医学角度来看,解决或者改善患者需求或症状是医生最为关注的核心内容,短期、有效、节省医疗开销是患者最为关心的内容。我们认为,引入“亚临床多囊卵巢综合征”诊疗思路,对患者提前进行治疗,可以同时解决医生、患者的关切问题,减缓PCOS的发生时间和程度,降低临床不孕症及胚胎停育发生率。从卫生经济学角度来看,早期干预可以缩短治疗周期,减少医疗花费,降低家庭支出负担。随着研究深入,建议由国家相关主管部门或者相关协会组织开展大规模、多中心的临床研究,通过大数据分析进一步系统归纳“临床表现集”,提出新病名,确立新诊疗体系,以推动中医药在生殖疾病研究中的应用。

参考文献

- [1] LI R, ZHANG Q, YANG D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women China: a large community-based study[J]. Human Reprod, 2013, 28(9): 2562-2569.
- [2] 陈子江, 田秦杰, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9): 577-580.
- [3] 中华医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 87-100.
- [4] 杨冬梓, 杨炜敏. 卵巢储备功能的检测方法[J]. 实用妇产科杂志, 2003, 19(4): 196-198.
- [5] 乔杰, 齐新宇, 徐雅兰, 等. 关注影响女性健康的重要生殖内分泌疾病多囊卵巢综合征[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 1-9.
- [6] 乔杰. 多囊卵巢综合征[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 88.
- [7] 孙爱军. 实用生殖内分泌疾病诊治精要[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 58-59.
- [8] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 22.
- [9] 闫朋宣, 杜宝俊, 郑媛璟. 中医多囊卵巢综合症病因病机探析[J]. 世界中医药, 2013, 8(10): 1151-1153.
- [10] 闫朋宣, 胡淼波, 杜宝俊. 杜宝俊教授治疗多囊卵巢综合征经验[J]. 新中医, 2013, 45(6): 193-194.
- [11] 袁端红. 《内经》重阳气理论与治未病思想初探[J]. 中医医药导报, 2009, 15(4): 8-9.
- [12] 陈珊珊, 林研研, 蒋巧燕, 等. 分期运动疗法配合益肾通络方治疗排卵障碍性不孕多中心疗效观察[J]. 光明中医, 2014, 29(1): 92-93.