

· 经验介绍 ·

林江教授治疗卵巢储备功能减退经验浅析*

黄玉凤 林江**

(广西中医药大学附属瑞康医院·广西南宁 530000)

摘要 卵巢储备功能减退是妇女常见的难治病证,严重影响女性生殖健康及生活质量。林江,主任医师,二级教授,博士研究生导师,第七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,从事中医药工作三十多年,对卵巢储备功能减退的理、法、方、药提出独到的见解,有丰富的论治经验。林教授指出脾肾亏虚是本病的基本病机,肝血不足、气机郁滞、气血失和、心神失养是发病的重要环节,治以补肾健脾,调理冲任为法,兼以滋阴疏肝,养血宁心,灵活运用现代对卵巢储备功能减退的病理药理研究成果,遣方用药。常用有效新方—养巢方,临证运用海水珍珠制剂,亦注重调畅情志,临床每收良效。本文对林江教授治疗卵巢储备功能减退的学术思想和临床经验进行整理,以供临床参考。

关键词 林江 养巢方 月经过少 不孕症 卵巢储备功能减退 老中医药专家学术思想与临证经验

卵巢储备功能减退(Diminished Ovarian Reserve, DOR)是指除抗苗勒管激素(AMH)减少和促卵泡生成激素(FSH)增加外,由于多种原因导致可成熟的卵泡数量、基础窦卵泡数量减少,主要临床表现为生育能力降低^[1-3]。DOR是卵巢早衰(Premature Ovarian Failure, POF)的预警状态,若不加干预, DOR将在1-6年内发展成为POF,丧失生育能力,而且此类患者罹患心血管疾病,骨质疏松,阿尔兹海默症(AD),帕金森病(PD)及肿瘤的风险增高,严重影响着女性的生殖健康^[4]。当前西医的治疗手段一般是激素替代疗法(Hormone Replacement Therapy, HRT),但其安全性存在很大争议,可能会增加患妇科相关肿瘤的风险,尤其是子宫内膜癌、卵巢肿瘤、乳腺癌等^[5-6]。林江教授对卵巢储备功能减退的理、法、方、药提出独到的见解,有丰富的论治经验,现总结如下。

1 病因病机

中医古籍中没有卵巢功能减退的专门疾病名称,但按照其症状,可归为“月经后期”、“月经过少”、“闭经”、“不孕症”等妇科疾病范畴。林江教授指出:肾-天癸-冲任-胞宫轴是女性经带胎产的重要环节,无论什么因素的失常都可能引起生殖轴功能失调,导致妇科疾病的出现。肾为先天之本,是女性生殖轴的起始环节,肾精充盈是月经来潮的物质基础。如果肾精亏虚,则冲任不足,胞宫空虚,血海无法按期满溢或满溢量不够,表现为经血后期、经量减少或闭经;肾精匮乏亦易引起卵巢内卵泡缺乏精微物质的滋养而发育障碍,或胞脉失养不能摄精形成孕胎,表现为不孕症。《万氏妇人科》云:“妇人女子,经闭不行,乃脾胃损……气耗血枯而不行”。气血乃经血之源,无血则经无以下。脾肾互为先后天之本,脾肾病变往往相互影响,脾主运化,统管气精精微的化生,肾气的充盛依赖后天脾胃的滋养,脾虚导致血海匮乏,气血化源不足,冲任失养,则会出现月经紊乱,冲任

血海匮乏,卵巢失司无法涵养卵子,出现不孕。脾肾亏虚导致天癸缺乏物质基础过早耗尽,冲任二脉亏虚,胞宫失养,是DOR发生的根本原因。肝失调达,气机郁结,肝血不能下注于冲任,或疏泄失常,则气滞血瘀滞于冲任,使胞宫胞脉失其滋养,故肝气郁滞、瘀血不行直接或间接影响肾-天癸-冲任-胞宫轴,是发病的主要环节。心居上焦为阳,肾居下焦为阴,以肾阴亏虚为先,肾水未能上济于心而心火偏亢,阴阳失衡,或心气未能下通,导致胞脉闭阻致月事不来。故心火偏亢,心肾失济是DOR发生的重要因素。如清代傅青主所言:“有年未至七七而经水先断者,人以为血枯经闭也,谁知是心肝脾之气郁乎!”林江教授归纳本病病因病机复杂,病性属虚实夹杂,涉及心肝脾肾,脾肾亏虚为本病发生的根本,肝血不足、气机郁滞、气血失和、心神失养是本病的发病的重要环节。因为脏腑功能失司导致“肾-天癸-冲任-胞宫”轴异常,天癸过早耗尽,冲任气血失调,经血化生乏源,胞宫失养,遂致月经周期延后、经水过少、闭经或不孕。

2 治疗经验

2.1 补肾健脾, 调理冲任

卵巢储备功能减退患者早期临床表现多为月经量减少或月经周期延后,经水先后不定期,甚至不孕等,此时重视和保护卵巢功能,可以延缓疾病进展,同时减少并发症的发生。林教授组织研究团队运用中医传承辅助平台V2.5^[7]开展数据挖掘研究,得出治疗DOR的药物核心组合。根据“首重调肾,其次注重治脾,兼以宁心、疏肝,以补肾健脾,调理冲任为治疗大法”组成新方,并邀请了中医妇科生殖领域的著名学者进行研究讨论,后确定防治DOR的有效新方—养巢方,同时也对新方进行了实验研究,结果表明养巢方在提高卵巢的储备功能方面显示出良好的前景:能够增加DOR大鼠动情周期次数;具有抗氧化损伤功能,进而改善卵巢组织结构;促

* 第七批全国老中医药专家学术经验继承指导项目(国中医药人教函[2022]76号)

广西名中医林江传承工作室(广西中医科教发展[2021]6号)

中医学广西一流学科(桂教科研[2022]1号)

“全国高校黄大年式教师团队”—广西中医药大学中西医基础课程教师团队(教师函[2022]2号)

** 通讯作者 广西中医药大学·广西南宁 530001

使卵泡生长,防止卵泡闭锁;降低血清FSH、LH水平,显著增高AMH、E₂含量^[8]。方中以温性药材为基,再加以平性、寒性药材兼治,寒温并用以达到阴阳均衡,由熟地黄20g,山茱萸12g,枸杞子20g,鹿角胶12g,党参20g,黄芪30g,白术12g,山药30g,合欢皮9g,莲子心3g,炙甘草6g,共11味药组成。本方以重用熟地黄补肾益精为君,熟地味甘,性温,《本草纲目》记载有言熟地能补精血,现代药理研究证明熟地黄可以加快造血细胞更新和分化,有免疫调节、抗氧化、抗衰老等作用^[9],还可以调节下丘脑-垂体-卵巢生殖轴,分泌激素样作用,促进卵巢内卵泡发育,从而恢复卵巢功能^[10-11]。臣以山茱萸、枸杞子滋阴养肝、补肾益精,两药合用加强补肾之功。在熟地、山茱萸、枸杞子填精益髓、滋养肝肾的基础上,加温肾助阳之品鹿角胶鼓舞阳气,以阴中求阳,阴中求阳,平衡肾之阴阳,起到更好的补肾作用。鹿角胶是胶类中药,性温,具备温补肝肾、益精养血之效,可改善卵巢组织的病变情况,调节血清促卵泡生成激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)的含量^[12]。黄芪、党参、白术健脾益气以后天补先天,则脾胃健旺且充盛,现代科学研究证实黄芪、党参、白术有抗氧化、延缓衰老和调节免疫的药理作用,通过提高血浆及卵巢中SOD浓度,减少生殖系统氧化应激反应,有效提高受损的卵巢细胞活性^[13-17]。以合欢皮、莲子心交通心肾、宁心养心、解郁安神为佐;炙甘草为使,益气健脾,加强补益之功。纵观全方,既补先天之肾,又健后天之脾,先后天得以健补,共奏温补肝肾、补脾益精、养血宁心、阴阳共济之功。

2.2 研发制剂,守正创新

珍珠入药在中国有着两千多年的历史,珍珠的主要作用成分牛磺酸可通过直接调节和控制中枢神经系统兴奋度间接调节作用于下丘脑-垂体-卵巢性轴,改善机体内分泌系统的状态和机体微循环,通过促进细胞免疫和组织修复增强机体免疫力和抗衰老的作用^[18-19]。林江教授钻研珍珠的药理、临床应用二十余年,并率领团队成功研发了水解珍珠技术(见国家发明专利ZL95106283.2;ZL95108034.2;ZL95107894.1),将中医界公认的道地药材、广西区域特色药材——合浦珍珠制备成药用珍珠制剂,并应用于卵巢储备功能减退的治疗。在此基础上研制了水解南珠液、水解南珠粉、南珠蜂蜜液等一系列产品,荣获了广西壮族自治区高新技术产品认证和医疗机构中药民族药制剂注册批件。近二十年间,林教授及其团队对珍珠复方制剂开展了大规模的试验研究,结果表明:①水解南珠液、南珠蜂蜜液有较高的抗氧化损伤能力:其功能机理与清除光老化皮肤过量ROS密切相关^[20-22];预防和保护过氧化氢(H₂O₂)引起的人晶状体上皮细胞氧化损伤^[23];通过抑制细胞自噬减少,修复人微血管内皮细胞的氧化损伤^[24]。②水解南珠片、南珠蜂蜜液可调节免疫平衡:调节免疫低下模型小鼠的免疫功能,提高小鼠外周血中包括CD8⁺和CD4⁺T细胞在内的T细胞比例,对小鼠外周血中多种炎症因子具有调节作用^[25-28]。南珠是医学界公认的抗衰老药源,南珠制剂具有较好的抗氧化、免疫调节作用,林教授将南珠成药应用于临床取得了良好的效果,并且将实验研究与临床研究紧密结合,多维度地阐释南珠蜂蜜液、水解南珠液等南珠制剂清除模型大鼠ROS、调控信号通路调节自噬、调节免疫细胞平衡,促进卵泡发育,修复受损的卵巢功能的可能机制,为临床多方位提供用药依据。林教授团队研制的珍珠制剂将

传统的中医药与现代科学技术相结合,传承精华,守正创新,让中医药更好的维护女性健康。

2.3 调畅情志,顺应天时

《素问·上古天真论》云:“能形与神俱,而尽修天年”。林教授在临床中发现卵巢储备功能减退的患者由于月经紊乱或不孕易导致家庭和婚姻等社会关系紧张,甚至出现心理或情绪障碍。林教授常言:“善医者,必先医其心,而后医其身”,故在临证治疗时主张心身同治,在药物治疗的基础上调畅情志,以顺应天时,调节人体阴阳气血平和,达到形神合一。平素积虑伤心,或久病伤阴,肾水不足,不能上济于心,常表现为口燥咽干、心烦不寐、心悸失眠等症。治疗宜清心滋阴相结合,常用柏子仁、灯芯草、知母等清心滋阴降火,尤其推崇性味甘寒且入心经之珍珠母,养阴以降心火安心神。或忧思压抑,情志不顺,气机郁结,滞于冲任、胞宫,其临床表现为月经紊乱、不孕、胸胁胀满、乳房胀痛等,疏肝之品多香燥易耗气伤阴,可用素馨花、香附、佛手、合欢等疏肝理气而不伤阴之品。同时配合积极宣教及心理疏导,林教授常常耐心给患者讲解卵巢储备功能减退的相关知识,提高患者对疾病的认识,予言语宽慰和鼓励,引导患者积极改善饮食、生活起居方式,积极配合治疗。药物调适配合心理疏导,临证常取得较好的疗效。

3 验案举隅

张某,女,33岁,月经量少4年,未避孕未孕2年,2022年1月14日初诊。自诉平素月经规律,13岁月经初潮,周期4-5/30-35天,量色质基本正常,无痛经。4年前开始月经量逐渐减少,经量减少约三分之一,色淡红,无血块,无痛经,周期正常,LMP:2021.12.28。2018年堕胎1次,2019年初结婚,婚后同居一地,有正常性生活,未避孕至今未孕。平素腰部酸胀明显,头昏疲乏,夜寐多梦,纳食尚可,二便调。舌淡红,苔薄白,边有小齿印,脉沉弱。辅助检查:(2021-12-30)性激素六项:FSH 20.1 mIU/ml, LH 11.5 mIU/ml, E₂ 218.5 pg/ml, PRL 11.44 ng/ml, PO. 42 pg/ml, T 27.4 pg/ml;抗缪勒管激素(AMH):0.8 ng/ml。妇科检查、子宫附件超声未见明显异常。林教授认为肾气亏虚,精血不足,冲任血海亏损以致月经量少,经色淡红,肾虚腰膝失养,故有腰部酸胀;脾主统血,为先天之本,脾虚气血化源不足,精亏血少脑髓不充则头晕,肾精不足不能上济于心导致心火偏旺,夜寐多梦,脾虚中气不足,故乏力。舌淡红,苔薄白,边有小齿印,脉沉弱均为脾肾两虚之象,故辨证属脾肾亏虚证。中医诊断为月经过少(脾肾亏虚证),西医诊断:卵巢储备功能减退。治以补肾健脾,调理冲任为法,方用养巢方加减,方药:熟地黄20g,枸杞子20g,山茱萸12g,鹿角胶12g,党参20g,黄芪30g,白术12g,山药30g,合欢皮9g,莲子心3g,炙甘草6g,7剂,早晚2次,餐前温服。

二诊:2022年1月22日,诉乏力好转,但仍有腰酸,乳房作胀,带下量少,心烦少寐。舌淡红,苔白,伴有齿痕,脉弦细弱。林教授认为患者乏力好转,但仍有腰酸,为脾肾两虚的症候。气机不畅,故见经前乳房胀痛。肾阴偏虚,热灼精液,则见带下量少,阴虚阳动,热扰心神,故心烦少寐。脉弦气滞也,脉细阴虚也。治宜健脾疏肝,兼以滋肾养阴,予养巢方加素馨花9g、女贞子10g,墨旱莲10g,7剂,早晚2次,餐前温服。

三诊:2022年2月2日,诉月经昨日来潮,经量明显比

以往增多,色鲜红,无血块,偶有腰酸乏力。舌淡红,苔白,舌边齿痕减少,脉沉细。诸证减轻,效不更方,嘱患者调理3个月后试孕。

四诊:2022年5月4日,诉遵以上治疗方法服药3月,经量明显增多,经色、质、周期、经期基本正常。诉煎煮中药不便,故予中药制剂南珠蜂蜜液扶正固本,宁心安神,口服,一次20ml,一日3次。嘱晨起测量基础体温,监测卵泡试孕。

五诊:2022年8月15日,患者月经未潮,自测尿妊娠阳性,经阴道B超提示宫内早孕。

4 体会

卵巢储备功能减退可引起月经紊乱、流产、不孕等,是妇科难治病之一。林师认为脾肾亏虚是卵巢储备功能减退的关键病机,肝血不足、气机郁滞、气血失和、心神失养是本病的发病的重要环节。因为脏腑功能失调导致“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴功能紊乱,天癸过早耗尽,冲任气血失调,经血化生乏源,胞宫失养,遂致月经周期延后、经水过少、闭经或不孕。临诊时以补肾健脾,调理冲任为法,用药选用有效新方-养巢方,同时配合广西地道药材合浦珍珠制备成的药用南珠制剂,注重调畅情志,顺应天时,临证每获良效。

参考文献

- [1] Chang Y, Li J, Li X, et al. Egg quality and pregnancy outcome in young infertile women with diminished ovarian reserve[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:7279-7284.
- [2] 田秦杰, 徐丛剑, 黄荷凤, 等. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 04:425-434.
- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(12):881-886.
- [4] 陈蓓丽, 曹云霞. 卵巢早衰的诊断和处理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 08:703-706.
- [5] 张洁琼, 张琴, 孟莉. 激素替代治疗与乳腺癌发生风险概述[J]. *中国妇幼保健*, 2015(30):6669.
- [6] 陈醒, 周应芳, 白文佩, 等. 绝经期激素替代治疗的相关肿瘤风险研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2016, 43(5):489-496.
- [7] 唐仕欢, 申丹, 卢朋, 等. 中医传承辅助平台应用评述[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(2):329-331.
- [8] 韩丝银, 李林华, 黄景春, 等. 数据挖掘的中药新方对卵巢储备功能下降大鼠干预的实验分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 23:181-189.
- [9] 陈思琦, 李佳欣, 吴鑫宇, 等. 熟地黄的药理学研究进展[J]. *化学工程师*, 2019, 11:46-50.
- [10] 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, 05:620-624.
- [11] 杨文文, 杨琪, 崔楠, 等. 补肾法治疗卵巢储备功能下降随机对照研究文献的系统评价[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 06:978-985.
- [12] 李娜, 胡亚楠, 王晓雪, 等. 鹿角胶化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. *中药材*, 2021, 07:1777-1783.
- [13] 段琦梅, 梁宗锁, 聂小妮, 等. 黄芪和党参提取物的抗氧化活性研究[J]. *西北植物学报*, 2010, 30(10):2123-2127.
- [14] 陈冬梅, 蒙洁, 刘佳佳, 等. 基于网络药理学的党参增强免疫功能机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 02:184-187+288-289.
- [15] 陈冬梅, 刘佳佳, 蒙洁, 等. 基于 lncRNA-mRNA 共表达网络探讨党参增强衰老小鼠免疫功能的机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 03:307-315.
- [16] 黄启迪, 苏洁, 刘静, 等. 白术水提取物对自然衰老小鼠的作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2021, 06:72-77.
- [17] 朱嵩岳, 伯乐, 杨光照, 等. 黄芪改善衰老小鼠生殖功能的抗氧化机制研究[J]. *中国药业*, 2020, 13:44-47.
- [18] 姚威, 龚时鹏, 陈咏宁, 等. 珍珠精卵液对人工/药物流产后患者子宫恢复情况的影响[J]. *妇产与遗传(电子版)*, 2019, 01:20-24.
- [19] 杨美玲, 陈瑞仪, 张紫虹, 等. 地龙蛋白和牛磺酸的抗疲劳作用和免疫调节功能的研究[J]. *中国热带医学*, 2015, 15(05):552-554.
- [20] 韩丝银, 吴永沛, 王映彪, 等. 南珠粉预防小鼠皮肤光老化的作用及其机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(02):308-312.
- [21] Zhang Zhongmin#, Xu Yunling#, Lai Rricheng, Deng Huiyuan, Zhou Fengling, Wang Peiyan, Pang Xiubing, Huang Guoxin, Chen Xin, Lin Yong, Chen Zhenxing*, Lin Jiang*. Protective Effect of the Pearl extract from *Pinctada fucata martensii* Dunker on UV-induced Photoaging in Mice. *Chemistry & Biodiversity*, 2022, 19:e202100876.
- [22] Han S Y, Huang D L, Lin J, et al. Therapeutic effect of seawater pearl powder on UV-induced photoaging in mouse skin [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.
- [23] 刘鹏, 岑妍慧, 林江, 等. 南珠水解液对H₂O₂诱导的人晶状体上皮细胞氧化损伤的保护作用[J]. *眼科新进展*, 2020, 40(07):612-616.
- [24] 刘鹏, 林江, 贾微, 等. 水解南珠液抑制细胞自噬减轻人微血管内皮细胞氧化损伤[J]. *生物技术*, 2020, 30(04):389-396.
- [25] 兰太进, 林江, 莫明月, 等. 水解南珠片对免疫低下小鼠免疫功能的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(05):1811-1812.
- [26] LAN Taijin, LUO Xuefei, MO Mingyue, CHEN Zhenxing, LUO Fei, HAN Siyin, LIU Peng, LIANG Zhongxiu, ZHANG Ting, LI Tianyi, YAN Qiangqiang, LIN Yong, LIN Jiang. HSPT Modulates the Immunity via Attenuating Th1/Th2 Imbalance in an Immunosuppressed Mouse Model. *J Tradit Chin Med* 2021 June 15; 41(3):397-405
- [27] Zhenxing Chen, Qiangqiang Yan, Zhongmin Zhang, Taijin Lan, Peng Liu, Siyin Han, Yong Lin, Jiang Lin. Immunomodulatory Effects of Hydrolyzed Seawater Pearl Tablet (HSPT) on Th1/Th2 Functionality in a Mice Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Induced by Cigarette Smoke. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020, 2020:5931652.
- [28] Zhenxing Chen, Qiangqiang Yan, Taijin Lan, Zhongmin Zhang, Peng Liu, Siyin Han, Yong Lin, Jiang Lin. Hydrolyzed seawater pearl powder (HSPP) suppresses cigarette smoke-induced airway inflammation in mice. *Basic & clinical Pharmacology & Toxicology*. 2020, 127(S3):319-320.