

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20200513.002

网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20200513.1809.004.html

“三分法”辨治早发性卵巢功能不全的经验探讨

蓝凯玲¹,罗志娟²✉,吴媛媛²,潘永芹¹,何品豪¹

(1.广西中医药大学,广西南宁 530000;2.广西中医药大学附属瑞康医院妇科,广西南宁 530000)

[摘要] 总结罗志娟教授辨治早发性卵巢功能不全的临床经验,早发性卵巢功能不全的病理基础是肾虚,诊疗过程中须明确诊断,早治早防;治疗上以“补肾”为基础,倡导“三分法”,即“分阶段”、“分周期”、“分证型”遣方用药,灵活加减治疗早发性卵巢功能不全;并善用膏方,以平为期,临床疗效显著。

[关键词] 早发性卵巢功能不全;三分法;经验报道

[中图分类号] R249;R271.9 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1007-1237(2020)19-1509-03

The experience in the treatment of premature ovarian insufficiency with rule of thirds theory

LAN Kai-ling¹, LUO Zhi-juan²✉, WU Yuan-yuan², PAN Yong-qin¹, HE Pin-hao¹

(1.Guangxi University of Chinese Medicine; 2.Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China)

[Foundation Project]: This study was supported by Guangxi First-class Subject Construction Open Subject Youth Fund Project (Scientific and Technological Research Plan of Guangxi Zhuang Autonomous Region)(No.2019XK175).

[Author]: LAN Kai-ling, Female, Master degree candidate, Tel:15676746843, E-mail:1214553037@qq.com.

[Correspondence to]: LUO Zhi-juan (1960-), Female, Professor, Chief Physician, Tel:13307868037, E-mail:lzj60123@163.com.

Received: 2020-04-24 Revised: 2020-05-13

JHMC, 2020; 26(19): 1509-1511

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] To summarize the clinical experience of professor Luo Zhi-juan in the treatment of premature ovarian insufficiency (POI). It is believed that the main pathogenesis of POI is kidney deficiency. On the basis of "tonifying the kidney". We advocate the Rule of Thirds Theory which is to treat POI according to different stages, menstrual cycles and syndromes, the prescription can be flexibly added or decreased. And making good use of cream prescription, using "ping" as a period of time, the curative effect is obvious.

[KEY WORDS] Premature ovarian dysfunction; Rule of thirds; Experience report

早发性卵巢功能不全^[1,2] (premature ovarian insufficiency, POI): 指女性在 40 岁以前出现的卵巢功能减退, FSH 水平升高 (FSH > 25 U/L)、雌激素波动性下降, 主要表现为月经量少、月经稀发、闭经、不孕不育、潮热汗出、生殖道干涩灼热感等。国际上报道其发病率为 1%^[2], 在中国 POI 发生率估计约 1%~7%^[3]。女性卵巢功能减退是一个逐渐进展的过程, POI 的发病机制仍不明确, 目前国际上

仍采用激素补充治疗 (hormone replacement therapy, HRT)^[4,5]; HRT 是改善症状、预防远期并发症的有效手段。但是 HRT 的运用存在着多种禁忌证, 而且长期应用 HRT 也会增加乳腺癌、宫颈腺癌、血栓栓塞等发生的风险^[6]。因此, 寻求一种安全有效的治疗方法是临床亟待解决的问题。中医药安全无副作用、整体辨证的独特优势受到众多医家的重视和患者的青睐。

[基金项目] 广西一流学科建设开放课题青年基金项目(广西壮族自治区科技攻关计划)(编号:2019XK175)

[作者简介] 蓝凯玲,女,硕士研究生在读,电话:15676746843, E-mail:1214553037@qq.com。

[通讯作者] 罗志娟(1960-),女,教授,主任医师,电话:13307868037, E-mail:lzj60123@163.com。

[收稿日期] 2020-04-24 **[修回日期]** 2020-05-13 **[网络出版时间]** 2020-05-14 14:06:04

罗志娟教授从现代医学的病因、病理、中医妇科学的病机和辩证论治着手,深入探索“三分法”,以“补肾”为基础,分阶段(疾病发展所处的阶段)、分期(患者所处的月经周期)、分证(证型的不同)论治,取得了较好的临床疗效。

1 中医病因病机

1.1 谨守病机,肾虚为要

POI在中医妇科学中无对应的病名,根据其临床表现,总属“月经病”“不孕症”范畴。《素问·上古天真论》云:“女子七岁肾气盛二七而天癸至……月事以时下……七七任脉虚……形坏而无子也。”可见女子生、长、壮、老、已的生理过程中肾气的充盛和衰涸主导着天癸的至与竭、冲任二脉的盛衰、月经的潮与止、子嗣的延与绝。罗志娟教授认为肾虚是本病的病理基础,肾虚影响肾-天癸-冲任-胞宫轴的功能,肾气衰颓、肾精亏虚,天癸涸,冲任二脉不荣,精血无法下注入胞为月经或妊娠的生理活动。肾有阴阳二气,为水火之宅^[7],肾虚可分为肾阴虚、肾阳虚和肾阴阳两虚。

1.2 兼有心肝脾三脏失调

罗教授认为气血亏虚、肝郁脾虚、心肾不交亦为本病的病机。(1)妇人平素形羸气血不足或脾胃虚弱,气血生化不足,冲任不充,血海空虚,无血而下所致月经量少、月经后期、闭经甚至不孕。(2)肝藏血,主疏泄,性喜调达;叶天士云“女子以肝为先天”,妇人平素易为情志所伤,易肝失调达,冲任阻滞,气血失和;肝郁日久克脾,脾虚运化不足,血海不充,出现月经量少、闭经甚至不孕。(3)《素问·评热论》:“胞脉者,属心而络于胞中”,心为君主之官主神志和血脉。妇人肾阴不足,肾水无法上济于心,心火亢盛,神志受扰,则见行经和胎孕异常,出现心烦失眠,潮热盗汗等症。

2 三分法辩证思路

2.1 分证型辩证

辩证早发性卵巢功能不全,不可拘泥于补肾,需观其脉症,知犯何逆,随症治之。

2.1.1 肾阴虚型 表现为月经后期,量或多或少,经色鲜红,头晕耳鸣,腰膝酸软,烘热汗出,五心烦热,舌红苔少,脉细数。治以滋阴补肾,佐以潜阳;予左归丸加减。

2.1.2 肾阳虚型 表现为月经后期甚至闭经,量少,色淡或黯,精神萎靡,形寒肢冷,夜尿频数,面色晦黯,舌淡,苔白滑,脉沉而迟。治以肾壮阳,健脾益气;予右归丸加减。

2.1.3 肾阴阳两虚型 表现为月经后期,月经量少,时而畏寒。时而烘热汗出,头晕耳鸣,腰膝酸软,舌苔薄,脉沉细。治以补肾扶阳,滋肾养血;予二仙汤合二至丸加减。

2.1.4 气血亏虚型 表现为经期错后,量少,色淡质稀,头晕眼花,腰膝酸软,面色苍白或萎黄,舌淡,苔薄,脉细无力。治以补益气血,益肾固精;予毓麟珠加减。

2.1.5 肝郁脾虚型 表现为月经错后,量少,烦躁易怒,胁痛口苦,食少腹胀,便溏,舌尖边稍红,舌体稍胖或有齿痕,舌苔微黄,脉弦。治以健脾益气,疏肝解郁;予一贯煎合四君子加减。

2.1.6 心肾不交型 表现为月经量少或闭经,心悸怔忡,失眠多梦,头晕耳鸣,手足心热,腰膝酸软,舌红少苔,脉细数。治以滋阴降火,补肾宁心;予六味地黄丸加减。

2.2 衷中参西,分阶段防治

《黄帝内经·素问》最早提出治未病的概念,清代徐灵胎云:“病之始生浅,则易治;久而深入,则难治。”罗教授对于POI的诊治强调“防治结合”。POI是一组临床表现多样、病因复杂且进行性发展的疾病^[4],有学者将POI疾病进程分为隐匿期、生化异常期和临床异常期^[8]。罗教授认为对于月经紊乱的患者尤其是月经稀发、月经量少甚至闭经,在诊疗过程中,需辨病与辩证相结合,望闻问切中医四诊与妇科检查、内分泌激素水平检验、B超检查等检查并重,与症状相似的疾病注意鉴别^[9],以明确是否与POI有关及POI的疾病阶段。罗志娟教授根据POI疾病进展分为“第一阶段(未病)、第二阶段(病欲发而有先兆)、第三阶段(既病而尚未殃及之地)”。

2.2.1 第一阶段(未病) 肾气尚充足,月事来潮有度,偶因外邪侵袭、情志不畅或饮食劳逸失常,发为月经先期、月经后期或月经量少,行性激素等检查未见明显异常。此阶段宜未病养生,防病于先;因现代人性观念开放,房劳过度、屡孕屡堕已司空见惯,罗教授重视肾精封藏,强调房事保健,普及避孕知识。有研究表明^[10,11],睡眠质量下降可影响性激素的分泌,吸烟产生的多环芳香烃类化合物能破坏原始卵泡或初级卵泡,均增加POI的发病风险,因此引导患者培养良好的生活习惯十分重要。除此之外,灸法具有温通经络、延年益寿等作用,国内研究表明温针灸联合八髎穴隔姜灸,有效调节内分泌激素水平,改善卵巢血流,可嘱患者可常灸足三里、三阴交、关元、气海等穴^[12]。

2.2.2 第二阶段(病欲发而有先兆) 肾气始衰,肾虚精亏,因乙癸同源,肾精转化滋生肝血渐少,血海不能按时满溢以下注入胞宫,时有经量减少、月经后期和不孕,10 IU/L < FSH ≤ 25 IU/L,此时病变脏腑由肾进一步传变至肝,病情进展至第二阶段,宜欲病救萌,防微杜渐。《难经,七十七难》云:所谓治未病者,见肝之病,则知肝当传之于脾,故先实脾气,无令受肝之邪。五行上,肝属木,脾属土,两者属于相乘、相侮的关系。脾为后天之本,居中央以灌四傍。罗教授防止疾病传变至第三阶段,十分重视脾胃的健运,诊治患者的过程中,补肾养肝之余,不忘健脾益气,使脾运健旺,气血生化有源,肝血得充,肾精得藏。健脾益气方选四君子汤加减。平素饮食上还可以选用有健脾功效之莲子、芡实、薏苡仁、白扁豆、山药等药食同源之品调养。

2.2.3 第三阶段(既病而尚未殃及之地) 肾气已衰,肾水不足,血海不能按时满溢,冲任虚衰不能摄精成孕,故见月经后期、闭经、不孕。且患者连续2次间隔4周以上的FSH>25 U/L。《素问·天元纪大论》:君火在心,以明著为要;相火在肝肾,禀命行令,以潜藏守位为要。此期肾阴衰少,不能涵养相火,相火上僭,君火不明,出现心烦不寐、头晕耳鸣、潮热汗出等症。此阶段宜既病早治,防其传变,根据患者病情,辨证论治,治以滋阴降火,补肾宁心。方选桂罗氏安脏汤加减,药用菟丝子、熟地、山药、山茱萸、浮小麦、百合、麦冬等,临床运用数十年疗效满意^[13]。罗教授重视瘥后续调,稳定病情,延缓POI进入终末卵巢早衰期的进程,处以中药内服或中医外治治疗。如有生育要求者,配合中药塌渍、耳穴以养膜、养卵泡等治疗。

2.3 补肾调周,分期论治

《妇人良方》云:“凡医妇人,先须调经”。POI患者最早因出现月经量少、月经后期、甚至闭经等来就诊,故调经以为初。根据女性肾气消长,气血阴阳周期性变化的规律,罗教授认为POI病人的调治应以补肾贯穿始终,并按照所处“行经期”、“经后期”、“经间期”、“经前期”的不同分期论治,并结合患者证型的不同及素体脏腑气血阴阳之偏颇调整药物。

2.3.1 行经期 行经期为重阳转化期,阳气盛,血海满溢而下泄,此期治宜活血调经促经血排出,以通为用;以自拟桂罗氏调经4号方,药用当归、川芎、桃仁、红花、泽兰、枳壳、路路通、王不留行、牛膝、甘草等。临证加减:肢冷畏寒、小腹冷痛者,加小茴香、肉桂温经散寒,蒲黄、延胡索化瘀止痛;经行乳房、小腹胀痛者加香附、郁金柴胡疏肝解郁;小腹或前阴坠胀者,加升麻、柴胡升阳;行经头晕心悸、神疲乏力者,加鸡血藤、黄芪益气补血。

2.3.2 经后期 经后期为阴长期,血海空虚,血室已闭,胞宫藏而不泻,此期治宜滋肾育阴,以自拟桂罗氏调经1号方,药用女贞子、熟地、当归、白芍、菟丝子等^[20]。临证加减:气血亏虚者加黄芪、大枣或者合人参养荣丸加减;脾胃不足加白术、淮山药或合四君子汤加减;肾阳不足加淫羊藿、巴戟天或合右归丸加减;

2.3.3 经间期 经间期为重阴转化期,氤氲之候,阴精旺盛,冲任气血活动充盛,重阴转阳,治宜补肾活血,以自拟桂罗氏调经2号方,药用菟丝子、仙茅、当归、红花、丹参、川芎等。临证加味:肝郁化火者加郁金、黄连或合丹栀逍遥散加减;气血不足者加阿胶、鸡血藤或合养精种玉汤加减;肾阴虚者加女贞子、黄精或合二至丸加减。若有生育需求者,此期可借助B超以动态观察子宫内膜厚度和卵泡生长情况,如内膜薄,卵泡生长缓慢,罗教授辩证调整用药或结合耳穴或结合中药塌渍治疗,待卵泡成熟时,加用穿破石30g、穿山甲3g等性善走活血通经之品促排卵,并正确指导患者同房。

2.3.4 经前期 经前期阴阳皆盛,冲任气血满盈,治宜平补肾阴肾阳,以自拟桂罗氏调经3号方,药用菟丝子、覆盆子、仙灵脾、党参等^[14]。临证加味:脾胃亏虚者加用白术、淮山。气血不足者可加黄芪、当归;求子者若已在氤氲之候,顺而施之,罗教授则以自拟桂罗氏培土固肾安胎方施治,药用菟丝子、杜仲、党参、山药、续断、桑寄生、覆盆子、大枣、甘草等^[9]。全方补肾健脾,益气养血使黄体成熟、受精卵易于着床。

3 擅用膏方,以平为期

因卵巢功能恢复难度大、治疗时间较长,且症状易反复,很多病人难以坚持长期汤药调治。膏方药味丰富而全面,药效和缓而持久^[15],罗教授喜用膏方调治,并突破传统膏方冬季进补的时限性,创制四季膏方,因时制宜;制定膏方应遵循辨证论治法度,因人制宜。POI的病理基础是肾虚,膏方治疗以滋肾补肾为主。组方为左归丸加减,并加入补阳药,擅补阴者,阳中求阴,使阴生阳长,从而达到阴阳平衡。随症加减,夜寐不安者加首乌藤、远志、酸枣仁以养心安神;情志抑郁、烦躁易怒者加香附、合欢皮、郁金以疏肝解郁;汗多者加黄芪、浮小麦、五味子以益气固表、敛阴止汗;头痛眩晕者加石决明、天麻以平肝息风潜阳;因膏方多滋补,易雍滞脾胃,常配伍健脾理气,化痰除湿之药,如陈皮、砂仁、藿香、白术、苍术、焦三仙等药,使补而不滞。

4 结语

罗教授运用“三分法”辨治早发性卵巢功能不全,遵循了POI疾病的发生发展的客观规律,强调“防治结合”,根据POI的不同阶段或“未病养生,防病于先”或“欲病救萌,防微杜渐”或“既病早治,防其传变”;谨守病机,擅用补肾调周法,分期分证辩证施治以调经种子;擅用膏方因人制宜,以平为期;临床疗效显著。

参考文献

- 1 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:357-360.
- 2 Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency [J]. Hum Reprod, 2016, 31(5): 926-937.
- 3 程姣姣,阮祥燕,李扬璐,等.北京及周边地区早发性卵巢功能不全的病因学研究[J].首都医科大学学报, 2018, 39(4): 494-498.
- 4 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.
- 5 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): 577-581.
- 6 中华医学会妇产科学分会绝经学组.绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南(2012版)[J].中华妇产科杂志, 2013, 48(10): 795-799.

(下转第1516页)

- oxide: synthesis, properties, and applications [J]. *Adv Mater*, 2010, 22(35): 3906-3924.
- 20 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(8): 448-458.
- 21 Kelly LS, Birken S, Puett D. Determination of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin produced by malignant gestational trophoblastic neoplasias and male germ cell tumors using a lectin-based immunoassay and surface plasmon resonance [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 260-262: 33-39.
- 22 Wang J, Yuan R, Chai Y, et al. A novel immunosensor based on gold nanoparticles and poly-(2,6-pyridinediamine)/multiwall carbon nanotubes composite for immunoassay of human chorionic gonadotrophin [J]. *Biochem Eng J*, 2010, 51(3): 95-101.
- 23 Samanta A, Medintz IL. Nanoparticles and DNA - a powerful and growing functional combination in biotechnology [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(17): 9037-9095.
- 24 Xu S, Zhan J, Man B, et al. Real-time reliable determination of binding kinetics of DNA hybridization using a multi-channel graphene biosensor [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14902.
- 25 Cai B, Wang S, Huang L, et al. Ultrasensitive label-free detection of PNA-DNA hybridization by reduced graphene oxide field-effect transistor biosensor [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(3): 2632-2638.
- 26 Salahandish R, Ghaffarinejad A, Omidinia E, et al. Label-free ultrasensitive detection of breast cancer miRNA-21 biomarker employing electrochemical nanosensor based on sandwiched AgNPs in PANI and N-doped graphene [J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 120: 129-136.
- 27 Zouari M, Campuzano S, Pingarrón JM, et al. Femtomolar direct voltammetric determination of circulating miRNAs in sera of cancer patients using an enzymeless biosensor [J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1104: 188-198.
- 28 Azimzadeh M, Rahaie M, Nasirizadeh N, et al. An electrochemical nanobiosensor for plasma miRNA-155, based on graphene oxide and gold nanorod, for early detection of breast cancer [J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 77: 99-106.
- 29 Shin VY, Siu JM, Cheuk I, et al. Circulating cell-free miRNAs as biomarker for triple-negative breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(11): 1751-1759.
- 30 Ma L. Role of miR-10b in breast cancer metastasis [J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(5): 210.
- 31 Yigit MV, Ghosh SK, Kumar M, et al. Context-dependent differences in miR-10b breast oncogenesis can be targeted for the prevention and arrest of lymph node metastasis [J]. *Oncogene*, 2017, 36(18): 2628.
- 32 Robertson NM, Hizir MS, Balcioglu M, et al. Discriminating a Single Nucleotide Difference for Enhanced miRNA Detection Using Tunable Graphene and Oligonucleotide Nanodevices [J]. *Langmuir*, 2015, 31(36): 9943-9952.

(上接第 1511 页)

- 7 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 29.
- 8 陈士岭, 周星宇. 早发性卵巢功能不全的临床诊治进展 [J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 4: 1-7.
- 9 钟琳, 吴媛媛, 吴阳. 罗志娟教授治疗卵巢早衰性不孕症经验总结 [J]. 广西中医药, 2015, 38(3): 52-53.
- 10 韦玉荣. 卵巢早衰的发病机理研究进展 [J]. 医学信息, 2013, 16(4): 562.
- 11 刘超. 内分泌干扰物对生殖健康的影响 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, (23): 1811-1813.
- 12 吴松, 严江天. 足三里、关元温针灸联合八髎穴隔姜灸治疗卵巢早衰的临床观察 [J]. 中国针灸, 2018, 38(12): 1267-1271.
- 13 罗志娟, 吴剑兰, 吴媛媛, 等. 安脏汤与替勃龙治疗绝经综合征的临床疗效对比研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(1): 128-129.
- 14 许淑苹, 罗志娟, 吴媛媛, 等. 罗志娟“通补清消”法辨治月经过多探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(5): 687-688, 691.
- 15 葛蓓芬, 陈学奇. 陈学奇妇科膏方经验琐谈 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 2964-2966.