

· 学术论坛 ·

多囊卵巢综合征“冲任停滞”的内涵探讨

胡敏 张跃辉 侯丽辉 吴效科

【摘要】 冲任二脉是联系脏腑、运行气血和主司经孕的信息通路。“冲任学说”理论的生殖生理基本内涵是“任通冲盛,氤氲有时”,表现促性腺激素适时、足量和周期的释放,使卵巢排卵周期和子宫的月经周期正常。多囊卵巢综合征为育龄期女性常见疾病,表现为月经稀发、闭经、不孕、多毛和肥胖,是临床疑难复杂性疾病,多囊卵巢综合征冲任病理为“冲任停滞、闭经不孕”,其生殖生物学基础在于促性腺激素释放失调,导致生殖一代谢信号传导障碍、卵巢多囊改变。针刺可“调畅冲任、行经助孕”治疗多囊卵巢综合征冲任停滞,作用靶点是通过调控生殖轴促性腺激素优化卵巢内微环境。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 冲任学说; 促性腺激素; 针刺

【中图分类号】 R271.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.02.008

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)作为影响女性生殖活动的一种特殊疾病,其临床表现呈高度异质性,不仅影响女性生殖内分泌功能,且易发生较严重的远期代谢并发症。西医下丘脑—垂体—卵巢轴对女性性激素的调节过程与中医冲任在月经周期中的蓄溢过程相似。中医冲任学说在妇科疾病的证治当中历来占有重要地位,多囊卵巢综合征的发病与“冲任”密切相关。本研究立足于中医冲任学说基本理论,将从冲任生理及现代内涵、多囊卵巢综合征的病理等方面入手,探讨多囊卵巢综合征冲任停滞的现代病机及治则治法。

1 冲任生殖生理:“任通冲盛,氤氲有时”

冲脉“渗诸阳”,“渗三阴”,为“十二经之海”,亦为“血海”,既可承肾赋滋胞宫,又是联系先天肾与后天脾胃的通道,亦是储存输布经血供养胎儿孕育之本。任脉主一身之阴经,为“阴脉之海”,“主胞胎”,为妇女妊养之本,凡精、血、津、液都属任脉所司。《素问·上古天真论篇》所说,女子“二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”。冲任二脉为生殖之“经”,其生理功能包括:联系

脏腑、运行气血和调控生殖。因此,“任通冲盛,氤氲有时”为冲任生殖生理,其现代内涵包括生殖信号传递、时空信息整合、生殖局部微环境调控^[1],即促性腺激素(gonadotrophin, GN)周期性足量分泌,适时调整月经和孕育等特定时间和空间的生殖活动,卵巢排卵、胚胎着床、子宫妊娠等生殖功能正常运转。

2 多囊卵巢综合征冲任生殖病理:“冲任停滞,闭经不孕”

多囊卵巢综合征为女性育龄期常见疾病,中医古籍无此病名,根据临床表现可归属于“月经后期”、“闭经”、“不孕”、“癥瘕”等范畴。《妇人良方·博济方论第二》中说:“妇人病月三十六种,皆由冲任劳损而致。”笔者认为多囊卵巢综合征中医病机之一为脏腑失调(肾、肝、脾等)、气血不畅,冲任停滞,“氤氲”不能按时而至,导致闭经不孕。故而提出,多囊卵巢综合征“冲任停滞、闭经不孕”的现代内涵,为促性腺激素失调,包括促黄体生成素(luteinizing, LH)和促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)的脉冲异常、比例失调等,出现月经失调、闭经、不孕等生殖异常疾病。

2.1 多囊卵巢综合征冲任停滞的临床特征之一为促性腺激素失调

多囊卵巢综合征患者血清促黄体生成素浓度明显增高,超声显示卵巢窦状卵泡数、总卵巢体积和均明显高于正常生育者,多囊卵巢综合征正常体重者总卵巢血管生成指数、血流指数及血管生成血流指数明显高于超重者^[2-3]。中医认为,冲任停滞痰浊与气血互结为癥瘕,故卵巢成多囊性改变,成为生殖局部微环境改变的重要特征。而多囊卵巢综合征的诊断标准成为广泛争议的话题,多个国家和地区多囊卵巢综合征临床研究及文献整理分析,得出中国多囊卵巢综合征人群临床征象不同于欧美国家,实验研究显示中国多囊卵巢综合

基金项目:国家中医药管理局 2011 年度中医药行业科研专项(201107005);国家中医临床研究基地文献研究专项基金(国中医药规财发[2010]23 号)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科[胡敏(博士研究生)、张跃辉、侯丽辉、吴效科]

作者简介:胡敏(1982-),女,2010 级在读博士研究生。研究方向:中西医结合妇科学。E-mail: kindhuman@yahoo.com.cn

通讯作者:吴效科(1966-),博士,教授,主任医师。研究方向:中西医结合妇科研究。E-mail: xiaokewu2002@vip.sina.com

征患者卵泡颗粒细胞对促卵泡生成素的敏感性增加,雌激素水平升高,垂体降调促卵泡生成素,临床表现为卵巢无排卵^[4];因此,初步提出符合中国人口患病特征的多囊卵巢综合征诊断标准的建议^[5]:月经异常的稀发排卵或无排卵;促黄体生成素和促卵泡生成素比例升高;超声呈多囊卵巢改变。其中提出促性腺激素失调——促黄体生成素与促卵泡生成素比值升高是中国人患病特点,作为多囊卵巢综合征诊断标准之一。这正是由于脏腑失调,冲任停滞,促性腺激素失调不能适时、足量、周期性的释放,导致闭经不孕的各种冲任生殖病理表现。

2.2 多囊卵巢综合征冲任停滞与脏腑失调

2.2.1 先天肾精不足:生殖代谢基因多态性

冲任与肾的关系最为密切。《难经·三十六难》指出,肾的功能是“女子以系胞”。《续名医类案》云:“经本于肾,旺于冲任二脉。”冲任二脉与肾间接相通,肾主二阴,肾气盛则任脉通,太冲脉盛,月事才能按时以下,孕育生子。多囊卵巢综合征先天肾精不足,冲任停滞促性腺激素异常,卵巢生殖和代谢通路障碍与基因多态性改变具备先天性遗传学背景。通过多囊卵巢综合征患者血管紧张素酶基因多态性分析,发现睾酮浓度和促黄体生成素与促卵泡生成素比值在多囊卵巢综合征患者和对照组的三种基因分型中有显著差别,血管紧张素酶基因与多囊卵巢综合征卵巢分泌功能亢进有关^[6]。多囊卵巢综合征患者外周血中 17 β -羟化酶 6 型基因多态性,其 SNP rs898611 基因型与体重指数 (body mass index, BMI) 相关^[7];并且可能与 2 型糖尿病 TCF7L2 基因 rs7903146 型和 HHEX 基因 rs1111875 型基因的多态性有关^[8]。由于冲任停滞呈现促黄体生成素与促卵泡生成素比值失调,与生殖代谢基因的多态性有关,有助于进一步明确多囊卵巢综合征的发病先天性遗传因素。

2.2.2 后天脾土失养:营养代谢失调

冲脉和足阳明胃经“合于宗筋,会于气街”,同胃经在腹部并行而上,“太冲脉隶属于阳明”;任脉与脾胃两经相会合于中极、关元、下脘、中脘、上脘、承浆、承泣等腧穴。冲任二脉间接与脾、胃相通,脾胃为气血化生之源,月经之本。多囊卵巢综合征患者脾胃运化功能失常,气血化源不足,冲任二脉运行受阻,表现为冲任阻滞。现代医学表明多囊卵巢综合征患者促性腺激素失调、胰岛素抵抗等糖脂代谢异常,从而影响其生殖功能。文献整理可见胰岛素抵抗在多囊卵巢综合征的发病中起着重要作用,而致多囊卵巢综合征卵巢等生殖器官功能亢进是其关键,通过生活方式的调整和胰岛素增敏药物的应用改善多囊卵巢综合征胰岛素抵抗状态,降调促黄体生成素及促黄体生成素与促卵泡生成素比值,降低卵巢雌雄激素水平,以减少多囊卵巢综合征并发症的发生^[9]。因此,从营养代谢方面研究多囊卵巢综合征冲任停滞,符合中医学观点。基于中医“冲任学说”,运用不同方法建立多囊卵巢综合征实验模型,均存在促性腺激素失调,导致卵巢内生殖-代谢信号通路的传导异常,中医认为此为“冲任停

滞”,脏腑气血不能运达胞宫,胞宫失于调控,从而导致闭经不孕的生殖功能异常。通过选择蛋白激酶 B 基因缺失的 (Akt2⁻) 雌性小鼠卵巢移植的方法构建器官局部胰岛素抵抗模型,结果显示 Akt2 基因缺失的小鼠生殖和代谢功能异常,血清 17 α -羟孕酮升高,类似多囊卵巢综合征表型,卵巢内 17-羟化酶和细胞外信号调节激酶 1mRNA 表达增高,糖原合成酶 3 β (glycogen synthase kinase β , GSK3 β) 蛋白表达增高,p-GSK3 β 的表达降低^[10]。而应用地塞米松诱导的猪卵泡膜细胞胰岛素抵抗的模型显示雄激素升高,类似多囊卵巢综合征高雄激素的表现,胰岛素增敏剂二甲双胍和曲格列酮可以降低睾酮和葡萄糖水平,逆转胰岛素受体底物 1、葡萄糖转运蛋白 4、17-羟化酶基因和蛋白的表达^[11]。临床和基础研究均提示多囊卵巢综合征卵巢功能障碍和性腺轴失调,表明脾胃等营养代谢因素是构成“冲任停滞”的重要后天因素。

3 多囊卵巢综合征的治则治法:调畅冲任,行经助孕

3.1 针刺对生殖和代谢信号的时空整合

冲任理论指导针灸治疗,通过调冲任来调节月经、促进子宫发育及恢复正常性机能的作用。早在元代王国瑞《扁鹊神应针灸玉龙经》就有“女子经后不匀,调中极、子宫、气海与中髻”的记载。20 世纪 60 年代之后,已有较多针刺关元、中极、子宫、三阴交、血海、大赫等穴以促排卵的临床与实验报道。所以针刺治疗多囊卵巢综合征的治则是“调畅冲任,行经助孕”。针灸调控生殖信号可作为配合现代辅助生育技术的安全有效手段,显著增加体外受精治疗的胚胎种植率和妊娠率,并可以使多囊卵巢综合征患者恢复排卵,这主要是通过调节神经内分泌系统和下丘脑-垂体-性腺轴,与内啡肽系统中枢交感神经抑制相关,使子宫血流、能动性 and 压力减小^[12]。针刺治疗胰岛素抵抗调节代谢信号传递的可能机制包括:(1)有效地调节胰岛素的敏感性,加强胰岛素的摄取与利用;(2)影响胰岛素抗体;(3)提高肥胖组织里胰岛素受体数目和亲和力;(4)有效降低组织中肿瘤坏死因子- α 的过度表达;(5)增加脂肪细胞葡萄糖转运的能力,通过改善受体后缺陷治疗胰岛素抵抗,改善代谢状态^[13]。针刺可以使多囊卵巢综合征患者恢复排卵,在辅助生殖过程中可以减轻痛苦,胚胎移植的当天给予针刺治疗能够显著增加体外受精治疗的妊娠率。针刺对低生育力者有积极的作用,这与通过内啡肽系统中枢交感神经抑制相关,使子宫血流、能动性和压力减小,并可以恢复多囊卵巢综合征患者排卵^[14]。针刺能够有效地整合生殖和代谢的功能。

3.2 针刺治疗多囊卵巢综合征冲任停滞的临床研究

多数针刺的临床研究中均选取了冲任经脉巡行路线上的穴位,针刺可以调节生殖轴和代谢信号传递,从而改善卵巢局部微环境(甾体激素合成与分泌),改善多囊卵巢综合征的生殖功能,针刺治疗多囊卵巢综合征冲任停滞的生物学内涵是通过调畅冲任二脉调控生殖轴优化卵巢局部微环境。

为了探究针刺对多囊卵巢综合征冲任停滞的疗效机制,通过临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)评估针刺在辅助生殖周期中对妊娠结局的影响,结果显示针刺能够“调畅冲任”显著提高总妊娠率及活产率^[15-16]。腹针疗法针刺中脘、下脘、气海等穴观察肥胖型多囊卵巢综合征内分泌、代谢指标的临床研究证明腹针可改善肥胖型多囊卵巢综合征患者的内分泌及代谢紊乱,降调促黄体生成素与促卵泡生成素比值,在恢复月经,降低体重指数、腰臀围比值、游离睾酮水平方面优于二甲双胍,且无副作用,是治疗肥胖型多囊卵巢综合征安全有效的方法^[17]。应用循证医学方法分析针刺治疗多囊卵巢综合征的随机对照试验的文献,得知针刺中应用冲任二脉的主要穴位可以有效提高活产率,然而进行多囊卵巢综合征针刺治疗的RCT研究是今后的发展方向,也是必然趋势^[18-19]。

3.3 针刺对多囊卵巢综合征冲任停滞疗效的机制

针刺是治疗多囊卵巢综合征安全、有效的方法,针刺在生殖、排卵、辅助生殖和代谢等方面都有不同程度的作用疗效,通过整合生殖和代谢信号调控卵巢局部微环境,从而改善多囊卵巢综合征的临床症状,即“调畅冲任,行经助孕”。对孕期雌鼠皮下注射丙酸睾酮建立子代雌性大鼠高雄激素血症和胰岛素抵抗模型的基础研究显示针刺能够降低雄激素,降低血糖,提高胰岛素敏感性,降低体重;并能够调节模型动物骨骼肌和卵巢局部胰岛素信号传导蛋白表达和卵巢局部雄激素合成酶表达^[20]。而对其子代雄性大鼠的研究,针刺明显降低体重及脂肪湿重,且硫酸脱氢表雄酮也显著降低。因此针刺对类多囊卵巢综合征大鼠亲代的肥胖有治疗作用^[21]。通过文献及基础实验研究总结出针灸治疗多囊卵巢综合征的机制可能有如下3个方面:(1)调节生殖轴,使内分泌功能正常;(2)调控营养代谢,改善子宫和卵巢局部的供血;(3)改善生殖微环境,促进排卵。即通过整合生殖和代谢的时间和空间的信息传递,采用基于中医“冲任”生殖轴的针灸疗法,有效治疗多囊卵巢综合征生殖障碍^[22]。针刺疏通了卵巢代谢信号传导通路,通过调控生殖轴优化卵巢局部微环境,“调畅冲任,行经助孕”,从而能够改善多囊卵巢综合征的症状。

因此,针刺通过“调畅冲任、行经助孕”为总则治疗多囊卵巢综合征,使“氤氲有时”,切合冲任停滞的病机,调冲任气血使促性腺激素适时、足量、周期的释放,调节下丘脑—垂体—卵巢轴的功能,从而改善卵巢局部微环境、促进子宫发育、恢复正常性机能,以提高排卵率、妊娠率。

参 考 文 献

- [1] 杨新鸣,吴效科. 冲任阻滞与多囊卵巢综合征[J]. 世界中西医结合杂志, 2010,5(8):645-648.
- [2] Ng EH, Chan CC, Ho PC. Are there differences in ultrasound parameters between Chinese women with polycystic ovaries only and with polycystic ovary syndrome? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006,125(1):92-98.

- [3] Ng EH, Chan CC, Yeung WS, et al. Comparison of ovarian stromal blood flow between fertile women with normal ovaries and infertile women with polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod, 2005,20(7):1881-1886.
- [4] Wang Y, Qu J, Wu X, et al. Different phenotypes of polycystic ovary syndrome by Rotterdam criteria are differently steroidogenic but similarly insulin resistant [J]. Fertil Steril, 2010,93(4):1362-1365.
- [5] 吴效科,常惠,张颖,等. 多囊卵巢综合征流行病学调查进展[J]. 科技导报,2010,28(21):101-105.
- [6] Sun J, Fan H, Che Y, et al. Association between ACE gene I/D polymorphisms and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and controls [J]. BMC Med Genet, 2009,10:64.
- [7] Ke L, Che YN, Cao YX, et al. Polymorphisms of the HSD17B6 and HSD17B5 genes in Chinese women with polycystic ovary syndrome [J]. J Womens Health (Larchmt), 2010,19(12):2227-2232.
- [8] Xu P, Che Y, Cao Y, et al. Polymorphisms of TCF7L2 and HHEX genes in Chinese women with polycystic ovary syndrome [J]. J Assist Reprod Genet, 2010,27(1):23-28.
- [9] Pauli JM, Raja-Khan N, Wu X, et al. Current perspectives of insulin resistance and polycystic ovary syndrome [J]. Diabet Med, 2011,28(12):1445-1454.
- [10] Wu X. Transplantation of akt2 knockout ovaries into wild type mice results in a reproductive phenotype similar to polycystic ovary syndrome with local ovarian insulin resistance [J]. Fertil Steril, 2010,94(4):s70.
- [11] Qu J, Wang Y, Wu X, et al. Insulin resistance directly contributes to androgenic potential within ovarian theca cells [J]. Fertil Steril, 2009,91(5 Suppl):1990-1997.
- [12] 彭艳,侯丽辉,吴效科. 针灸治疗排卵障碍性疾病的现代研究进展[J]. 中国针灸,2006,26(10):756-759.
- [13] Peng Y, Cong J, Hou LH, et al. Issues and measures on assisted reproduction by acupuncture abroad [J]. World Journal of Acupuncture-Moxibustion, 2007,17(2):31-43.
- [14] Stener-Victorin E, Wu X. Effects and mechanisms of acupuncture in the reproductive system [J]. Auton Neurosci, 2010,157(1-2):46-51.
- [15] So EW, Ng EH, Wong YY, et al. A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment [J]. Hum Reprod, 2009,24(2):341-348.
- [16] So EW, Ng EH, Wong YY, et al. Acupuncture for frozen-thawed embryo transfer cycles: a double-blind randomized controlled trial [J]. Reprod Biomed Online, 2010,20(6):814-821.
- [17] 赖毛华,马红霞,姚红,等. 腹针对肥胖型多囊卵巢综合征患者内分泌及糖脂代谢的影响[J]. 针刺研究,2010,35(4):298-302.
- [18] Cheong YC, Hung Yu Ng E, Ledger WL. Acupuncture and assisted conception [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008,8(4):CD006920.

- [19] Ng EH, So WS, Gao J, et al. The role of acupuncture in the management of subfertility [J]. Fertil Steril, 2008, 90 (1): 1-13.
- [20] 彭艳,李琴华,吴效科,等. 电针对多囊卵巢综合征模型系统的调控[J]. 科技导报,2008,26(12):34-42.
- [21] 魏丽娜,彭艳,吴效科,等. 针刺对孕期高雄大鼠雄性子代的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2008,3(2):76-9.
- [22] Raja-Khan N, Stener-Victorin E, Wu X, et al. The physiological basis of complementary and alternative medicines for polycystic ovary syndrome [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 301 (1):E1-E10.

(收稿日期:2013-01-13)

(本文编辑:黄凡)

痰瘀致病的新认识

郭蓉娟 王椿野 赵振武 董洪坦 李新龙 李麒麟

【摘要】 慢性病已成为严重影响中国居民健康水平、加重社会经济负担的公共卫生问题。中医药在防治慢性病中具有明显的优势。近代医家对痰瘀互结致病作为慢性病基本病机已形成普遍共识,临床上从痰瘀论治也取得了较好疗效。然而论述对痰瘀的认识多零散而重复,鲜有创新观点,尚缺乏对痰瘀互结病理演变的归纳和总结。笔者认为“痰瘀”可作为一种内生的有别于痰饮和/或瘀血的致病力更强的新的致病因素。痰和瘀共存是痰瘀互结致病的前提。痰瘀互结互生,滞络损脉,胶结不解,渐成窠囊,日久蕴毒是其病理演变过程。痰瘀致病,易滞络脉,固着难除,持续进展,可酿化为毒为其致病特点。本文通过文献梳理,结合临床经验,试图对痰瘀致病进行新思考,提出痰瘀致病的假说,为丰富发展中医基础理论并有效指导临床实践进行初步探索。

【关键词】 痰饮; 瘀血; 痰瘀互结; 痰瘀致病假说

【中图分类号】 R228 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.02.009

慢性病已经成为影响中国居民健康水平提高、妨碍经济社会发展的重大公共卫生问题和社会问题。中医药在防治慢性病中具有明显的优势。近代医家对痰瘀互结致病作为慢性病基本病机已形成共识,尤其在肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病、高脂血症及动脉粥样硬化中较为明显,临床从痰瘀论治也取得了较好疗效。因此本文通过文献梳理,结合临床经验,试图对痰瘀致病进行新思考,提出痰瘀致病的假说,为丰富发展中医基础理论并有效指导临床实践进行初步探索。

1 痰瘀致病的源流

汉墓医简^[1]记载了干当归、芍药(川芍)、牡丹皮、漏芦及虻(贝母)组成的方剂,此方具有活血养血兼化痰散结之

功,说明早在 2000 多年前,医家对痰瘀同治已有一定运用。

《灵枢·营卫生会篇》载“中焦亦并胃中,出上焦之后,此所受气者,泌糟粕,蒸津液,化其精微、上注于肺脉,乃化而为血”,阐明了津血同源源于水谷精微,且津液可化为血。《灵枢·百病始生》曰:“凝血蕴里而不散,津液涩滞,著而不去而积成矣。”阐释了凝血不散可致津液输布失常的病理机制。《素问·汤液醪醴论》中逐水湿与祛瘀并用的“去菀陈莖”法,是水肿痰瘀同治的具体应用。可见,《内经》对痰瘀学说的认识和应用已初见端倪。

《金匱要略》载有“其人素盛今瘦,水走肠间,沥沥有声,谓之痰饮”和“病人胸满,唇痿舌青,口燥,但欲水不欲咽,无寒热,脉微大来迟,腹不满,其人言我满,为有瘀血”。首先提出了“瘀血”、“痰饮”的名词,并分别描述了其临床表现。纵观《金匱要略》涉及痰瘀同病的病种如中风、胸痹、肺病、妇人杂病等,几乎占三分之一以上;涉及痰瘀同治的方剂,如大黄牡丹皮汤、当归芍药散、桂枝茯苓丸等。可见《金匱要略》为痰瘀学说奠定了基础。

隋·巢元方《诸病源候论·诸痰候》载:“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水结聚而不消散,故能痰也。”明确阐述了瘀血致痰的病理过程。唐·孙思邈《备急千金要方》防风汤用竹沥、杏仁、半夏化痰与川芍祛瘀;千金苇茎汤用桃仁活血,薏苡仁、冬瓜仁、苇茎化痰。宋·陈无择《三因极一病证方论》

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2012CB518406);首都医学科研发展基金(SF-2009-II-07);北京中医药大学创新团队项目(2011-CXTD-23)

作者单位:100078 北京中医药大学东方医院脑病二科(郭蓉娟);北京中医药大学[王椿野(博士研究生)、赵振武(博士研究生)、董洪坦(硕士研究生)、李新龙(硕士研究生)、李麒麟(硕士研究生)]

作者简介:郭蓉娟(1964-),女,博士,主任医师,博士生导师。研究方向:中医药防治脑病基础及临床研究。E-mail:dfgrj@yahoo.com.cn