

中医药治疗未破裂卵泡黄素化综合征的研究近况

卢洁¹ 施艳祝²

(1 南京中医药大学 江苏南京 210029;2 江苏省中医院 南京 210029)

关键词:未破裂卵泡黄素化综合征;中医药疗法;综述

中图分类号:R 711.52

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2006)02-0092-03

未破裂卵泡黄素化综合征(LUFS)是指卵泡成熟但不破裂,卵细胞未排出而原位黄素化,形成黄体并分泌孕激素,体效应器官发生一系列类似排卵周期的改变。它是无排卵性月经的一种特殊类型,其临床以不孕为主要表现,属于卵巢性不孕。中医尚无相应病名,多归属于“不孕证”的范畴。治疗上西医多以克罗米芬及超声下直接破卵等方法治疗,但效果不

2 XRCC1 基因多态性

在人类的 XRCC1 基因中现已发现 3 种氨基酸突变,分别位于密码子 194(Arg→Trp),280(Arg→His)和 399(Arg→Gln)位点^[9]。这些氨基酸突变在进化上具有高度保守性。这些突变使 XRCC1 可在人体形成 3 种基因型:野生型纯合子、突变型杂合子、突变型纯合子。突变型 R 194 Trp 和 R 280 His 发生在与 DNApolβ 和 PARP 作用域之间的连接区,而 R 399 Gln 突变是在 COOH 端与 PARP 作用域,即 BRCT1 域。他们的功能效应还未阐明,由于在多蛋白复合体的蛋白质交界面残基与活性中心相关残基在酶功能中有一定作用,很可能多态性会导致蛋白质有效性的改变。特别是 399 Gln 来源于嘧啶到嘌呤的核苷酸突变,且发生在与 PARP 连接的区域,可能影响复合物组成和修复效率。Lunn 等人^[10]报道,血型糖蛋白 A(glycophorinA,GPA)基因的 NN 突变在不同的 XRCC1 399 位点基因型中有差别,但对 194 和 280 位点的研究中没有发现这种差别,而 GPA 的 NN 突变频率可以反映 DNA 修复能力的变化,特别是在重组修复中。而类似的关系也在 XRCC1 各位点遗传多态性和 AFB1 DNA 加成物水平的关系中体现,提示了 399 Gln 多态性对 XRCC1 蛋白功能存在一定的影响,从而导致 DNA 修复能力的改变。

3 XRCC1 基因多态性与胃癌易感性

Shen 等^[11]在中国江苏省的 188 名胃癌病人和 166 名非胃癌对照研究发现携带 Gln 等位基因的个体与 Arg/Arg 基因型个体相比,胃癌相对危险性有所升高(OR=1.35,95%CI=0.98~2.39),OR 值位于临界水平,但不具有显著意义。而 Arg/Arg 基因型与 Arg/Trp 基因型和 Trp/Trp 基因型相比,患胃贲门癌的相对危险性显著增加 (OR=1.86,95% CI=1.09~3.20),提示 Trp 等位基因可能降低个体的胃贲门癌易感性。而 Lee 等^[12]在汉城的病例对照研究均未发现 XRCC1 的第 194、280 或 399 密码子基因多态与胃癌存在关联,但单倍型 A(194Trp,280Arg,399Arg)使发生胃癌的危险性降低,OR 值为 0.65 (95% CI=0.43 ~0.99); 单倍型 D (194 Arg,280Arg,399Arg)与胃癌无关联,OR 值为 1.57(95%CI=0.93~2.65),这些研究结果提示,用单倍型进行分析,可能更有利于估计 XRCC1 与胃癌易感性的关系。

4 结语

综上所述,DNA 修复基因 XRCC1 多态性与胃癌易感性关系的研究还处于起步阶段,各项研究结果差别较大,根据目前的研究,还很难在现有的研究的基础上建立起 XRCC1 多态性与胃癌易感性之间的确切关联。影响 DNA 修复基因

甚理想,且有一定的副作用。而中医近年来对肾主生殖、女性生殖生理轴及补肾活血促排卵的研究在本病的治疗中取得了很大的进展。现就本病的研究文献做一综述。

1 理论研究

中医学认为本综合征的发生与肾、肝、气血及冲任失调密切相关。肾藏精,主生殖发育,肝藏血,主疏泄调节,为“女”与胃癌易感性关系的因素较多,如(1)环境因素:如接触致癌物质的类型、剂量、时间等;(2)遗传因素:如不同 DNA 修复基因的多态性之间或同一 DNA 修复基因的不同多态性位点之间的交互作用等;(3)个体因素:如性别、年龄、生活习惯(吸烟、饮酒等)、营养状况等;(4)种族因素。再者,实验方法、有限的样本量、未知的混杂因素和修饰因素等都可能影响研究结果。因此,只有全面考虑影响结果的各种因素进行研究,才能建立起 XRCC1 多态性与胃癌易感性之间的确切关联,为胃癌的早期诊断、治疗和预防提供有效的措施。

参考文献

[1]吴一迁,崔恒密,万曙光,等.乙型肝炎对 DNA 修复基因和肝癌发生的作用[J].肿瘤,2002,22(5): 379

[2]Cappelli E,Taylor R,Cevasco M,et al.Involvement of XRCC1 and DNA ligase III gene products in DNA base excision repair [J].J Biol Chem,1997,272(38): 23 970~23 975

[3]Siciliano M J,Carrano A V,Thompson L H,et al.Assignment of a human DNA repair gene associated with sister chromatid exchange to chromosome 19[J].Mutat Res,1986,174: 303

[4]Lee J M, Lee Y C, Yang S Y, et al. Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of the esophageal cancer [J]. Int J Cancer [J].2001,95 (4): 240~246

[5]Bork P,Hofmann K,Bucher P,et al.A superfamily of conserved domains in DNA damage responsive cell cycle checkpoint proteins [J].FASEBJ,1997,11: 68

[6]Dulic A,Bates P A,Zhang X,et al.BRCT domain interactions in the heterodimeric DNA repair protein XRCC1-DNA ligase III [J]. Biochemistry,2001,40(20): 5 906~5 913

[7]Masson M,Niedergang C,Schreiber V,et al.XRCC1 is specifically associated with poly (ADP ribose)polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage [J].Mol Cell Biol,1998,18(6): 3 563~3 571

[8]Silva I D,Pelletier J D,Lagueux J,et al.Relative affinities of poly(ADP ribose)polymerase and DNA dependent protein kinase for DNA strand interruptions[J].Biochim Biophys Acta,1999,1430: 119

[9]Lamerdin J E, Montgomery M A, Stilwagen S A, et al. Genomic sequence comparison of the human and mouse XRCC1 DNA repair gene regions [J]. Genomics,1995,25(2): 547~554

[10]Lunn RM,Langlois RG,Hsieh L L,et al.XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency[J].Cancer Res,1999,59:2 557

[11]Shen H, Xu Y,Qian Y,et al.Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and risk of gastric cancer in a Chinese population [J].Int J Cancer,2000,88(4): 601~606

[12]Lee S,Kim B,Choi J,et al.Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of gastric cancer[J].Cancer Lett,2002,187(1-2): 53~60

(收稿日期:2005-10-31)

子先天”，任通冲盛，男女两“精”适时相搏，则胎气乃成。若肝肾疏泄闭藏有度，血海蓄溢正常，开合有节，冲任调和则月经、妊娠正常；若肾气(精)亏虚，肝失疏泄，血瘀气滞，冲任胞脉失和，即使经水按期而至，亦不能摄精成孕。罗氏认为^[1]肾气 - 天癸 - 冲任构成了女性生殖轴，彼此之间相互影响，是女子性周期调节的核心，而女子的有经和妊娠正是通过肾气盛、天癸至、冲任调畅并作用于胞宫实现的。这与现代医学认为下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴的周期性变化及作用于子宫而产生月经周期的变化及妊娠是很相似的。杨氏^[2]认为排卵障碍责之肾虚。肾藏精，主生殖，只有肾气盛 - 天癸至 - 任通冲盛 - 血溢胞宫，月事以时下，阴阳和，故有子。所以调经种子不可离乎肾。肾藏志，主骨生髓，髓聚为脑，说明肾与中枢神经系统的调节活动有密切的对应关系。由此推论肾具有丘脑的调节功能。天癸是促进人体主生长发育和生殖的物质，“天癸至”则“月事以时下”，“天癸竭，地道不通，形坏而无子也”。所以，天癸是促进月经产生的重要物质，在月经产生的生理活动中始终对冲任、胞宫起作用，由此可认为天癸具有垂体的调节功能。冲任是直接作用于胞宫的。卵巢分泌的性激素直接作用于子宫内膜，发生周期性变化，月经来潮。由此，冲任对胞宫、卵巢对子宫，冲任具有相当于卵巢的功能。故而，肾气 - 天癸 - 冲任 - 胞宫的作用过程与西医丘脑 - 垂体 - 卵巢 - 子宫的功能相对应。据此，杨老将每一月经周期划分为月经后期、经间期、月经前期、月经期。根据不同时期采用不同的治法，称为中药周期疗法，收到较好疗效。现代医学认为：由于丘脑 - 垂体 - 卵巢性腺轴功能失常，使卵巢不能正常排卵，导致不孕症，月经异常。两者在很大程度上其基本活动规律是极为相似。这种性生殖轴的假说的提出，为中药补肾调冲任治疗未破裂卵泡黄素化综合征提供了理论依据。

2 临床研究

2.1 辨证论治 学者认为，LUFS 的主要病因是肾虚，补肾是其大法。然而肾有阴阳之分，故侧重有所不同。邓氏^[3]认为检查如属无排卵者，多属以肾阳虚为主而兼肾阴不足，治以温肾为主兼滋阴，可予经净后服自拟促排卵汤促进其排卵。夏氏^[4]认为此病多与先天肾虚及经间排卵期的气血活动有关，排卵是经间期血运状态的特征性表现，若肾气亏损，血瘀气滞，冲任胞脉失和，即使经水按期而至，亦不能“摄精”成孕。故中医治当用益肾活血、理气行滞之法以益肾助孕，达排卵助孕之功效。任氏^[5]以病证结合，辨证分型论治将本病分为 4 型，分别为肝肾阴亏型、肾虚肝郁型、肾阳虚型、肾虚血瘀型，并认为肾虚肝郁是 LUFS 的中心证候，肝肾同治是治愈本综合征的关键。曾氏^[6]则认为本病以精血虚寒，气机阻滞不畅，阳气无力举托，因而借助中医外科补托通阳法以补肾阳、填肾精、通阳气、畅脉络来治疗该病。认为本病与肝肾、冲任失调密切相关。肝主疏泄，主藏血，主调节。肾主藏精，主生殖发育，若肝肾疏泄闭藏有度。血海蓄溢正常，开合有节则月经、妊娠正常。故治疗以疏肝益肾为大法。根据不同表现形式，采用针对性治疗。小卵泡发育较差者，主要是肾精不足，肝血亏损。重点多用酸甘之品，使甘酸化阴以充养其精，促使卵泡发育。

2.2 中医人工周期疗法 此项疗法是在辨证的基础上，结合月经周期中卵泡发育的不同阶段进行分期治疗。月经后期祖国医学认为此期为阴血的恢复和滋长期，经间期是肾中阴阳转化时期，古人称“的候真机”之时是受孕的好机会。月经前

期阴充阳长，肾阳之气渐旺，在肾阴充盛的基础上，从而发挥阳生的功能。月经期是阳气至重，重阳转阴阶段。总之，中药人工周期疗法是以补肾为基础来调整肾阴肾阳平衡的，同时又以舒肝调理全身机能，来达到治疗的作用。黄氏^[7]用中药人工周期法治疗 LUFS 40 例，于月经开始用熟地、枸杞子、覆盆子、菟丝子、何首乌、益母草，月经第五天用促卵泡汤：柴胡、桃仁、红花、制香附、当归、女贞子、菟丝子、赤芍、仙茅、仙灵脾、川断，月经第 10~16 天用促卵泡汤加炙山甲、覆盆子、鸡血藤、川牛膝、泽兰。郝氏^[8]根据月经周期阴阳消长变化规律分别采用促卵泡发育汤和促卵泡破裂汤两步法治疗 72 例，结果共治疗 187 个月经周期，其中 124 个月经周期恢复排卵，排卵率 66.31%，妊娠 41 例，妊娠率为 56.94%。雍氏^[9]分别于经后后期(卵泡发育期，月经周期第 5~10 天)以滋补肾阴(血)而养冲任为主从而促进卵泡的发育，子宫内膜增厚，给予左归汤加减；排卵前期(卵泡渐趋成熟至排卵，一般为月经周期的第 11~14 天)除了继续使阴精(血)充足并达到一定的水平外，酌情加入益肾助阳及调气活血之品，以阳施阴化，静中求动，通过补肾气，调冲任，造成排卵前促黄体生成激素高峰，而引发成熟卵泡排卵，此期方用二仙汤加减；排卵后期(黄体生成期，一般是月经周期的第 15~24 天)，治则着重于阳，宜于水中补火、阴中求阳达到正常水平的平衡，黄体发育良好而功能健全，方用右归汤加减。经观察 36 例少则 1 个周期治愈，多则 6 个周期治愈，疗效满意。

2.3 单方、验方 张氏^[10]用补阳还五汤加减治疗。处方：黄芪、赤芍、川芎、红花、桃仁、菟丝子、肉苁蓉、当归、生地黄、熟地黄、丹参。加减：经后期(卵泡期)加黄精、女贞子、山茱萸、阿胶(烔)，真机期(排卵期)加淫羊藿、菟藟子、郁金、巴戟天、杜仲、炮穿山甲、细辛、水蛭、土鳖虫，经前期(黄体期)加枸杞子、何首乌、桑寄生、狗脊，行经期加艾叶、益母草、续断、牡丹皮；有热加知母、黄柏、车前草、蒲公英，脾虚加白术、山药、党参、茯苓。用法：行经期服 4~7 剂，经后期服 7 剂，真机期服 4~6 剂，经前期服 7~10 剂，每天 1 剂，每剂煎 2 次，分早晚服。每个月经周期为 1 个疗程，一般服 4 个疗程。结果总有效率为 47.8% (11/23)，总周期有效率为 15.3% (11/72)。夏氏^[11]用海螵蛸茜草汤(海螵蛸、生茜草、生地黄、山茱萸、枸杞子、菟丝子、醋柴胡、桔梗。加减：小卵泡黄素化型加白芍、紫河车、巴戟天、香附；卵泡滞留型和卵泡持续增大型加桃仁、红花、穿山甲。自月经周期的第 8 天起，连服 10 剂，3 个月经周期为 1 个疗程。治疗结果已妊娠：12 例患者中治疗后有 7 例妊娠，妊娠率为 58.33%。服药时间最短为 1 个疗程，最长为 3 个疗程；已恢复排卵：12 例患者中有 9 例恢复排卵，恢复排卵率为 75%。无效：服药 3 个疗程后既未妊娠又无排卵者 3 例，无效率为 25%。董氏^[12]用石英四川饮加减治疗本综合征取得了显著的疗效，自经净后口服石英四川饮加减。药物组成：紫石英、川椒、川芎、川续断、川牛膝、香附、鹿角霜、淫羊藿、枸杞子、红花、当归、白芍、牡丹皮、肉桂。日 1 剂，每月连服 8~12 剂，嘱排卵期性生活。若气短乏力，面色^㿔白，舌淡，脉虚细等气虚证明显者，加黄芪、人参；若畏寒肢冷、性欲淡漠、舌淡嫩、脉沉迟无力等阳虚证甚者加仙茅、牡丹皮减量；若经前心烦易怒，乳房胀痛等肝郁证著者，加柴胡、生麦芽；若经血块多，痛经甚，舌紫暗或有瘀点瘀斑等血瘀证表现明显者，加失笑散。治疗 3 个月经周期为 1 个疗程，2 个疗程后进行疗效统计，结果总有效率 90%。

江西省良种场医院



江西省良种场医院（南昌银三角肝病中医药研究所）是研究开发利用我国中草药和传统药方，并结合现代诊断方法，以中医为主，西医为辅的诊治肝病为主的临床应用机构，主治各种肝病、骨质增生、椎间盘突出等症。2001 年，医院自筹资金 200 多万元，在南昌县银三角新建了高六层，建筑面积达 2000 多平方米的门诊科研大楼。楼内设有诊疗室、抢救室、中医科、内、外科、妇产科；配有大型 X 光机、进口 B 超机、血液化验仪、中药煎药机等先进医疗设备。医院先后受到新闻媒体的广泛关注，《江南都市报》、江西卫视等多种媒体对其进行了报道，产生了良好的社会反响。2002 年 3 月，受到原国家卫生部中医局长吕炳奎教授的亲切接见，并与院长戴

水莲合影留念。

医院走中医特色之路，认为中医对治疗慢性病更有效，并针对当前走这条路的人少，更易形成竞争优势特点。总结出：前人是凭把脉看病，现在有现代化检测手段辅助，中医也能扬长补短，做到看病准、疗效快。同时，为保证质量，降低患者的看病成本，他们选用的药材大多是别人冷用或少用的中草药，并直接到药材产地找药农收购，减少了中间商环节，因此，药价低。戴院长还从医院的长远发展角度出发，在金溪县筹建一个 100 多亩的药材基地，并已下种栽培，不久的将来患者就会用上他们自己生产的药材。

在中医治疗肝病过程中，戴院长除了自己的一套治疗方法外，还借鉴名家的清热解毒、健脾养肝、行气化痰和个体综合运用特点，二十多年来，为成千上万的患者解除了痛苦，在肝病的众多治疗医院中，形成了万荷竞放，一莲独秀的独特风景。

在做强做大计划中，明年一栋综合大楼将耸立在银三角立交桥边，省良种场医院将成为更大规模的医院，以便更好为更多的患者服务。

地址：南昌县银三角（县交警大队旁）邮编：330200 电话：0791-5705037 5709157，(0) 13807009157

3 实验研究

目前国内通过临床及动物实验证实补肾药物对下丘脑、垂体与卵巢作用是多元性^[10-12]，对下丘脑调节可能是有弱雌激素样作用，争夺 ER（雌激素受体），调节 GN-RH（促性腺激素释放激素）的分泌对垂体的作用可提高对 GN-RH 的反应性，对卵巢作用可能是提高促性激素受体（如 LH 受体、FSH 受体），提高卵巢对垂体反应性，健全性腺轴各级腺体功能。促其进行正常的正负反馈作用，健全生殖生理周期。通过实验证明^[12、13]活血化瘀类药可调节血液循环，改善子宫内膜营养状况，促进子宫内膜慢性炎症的吸收，加速陈旧性子宫内膜脱落，并能促进卵巢排卵功能的恢复，从而为孕育创造良好条件，曾有报道活血化瘀药物有促进性腺激素样作用。研究结果证明^[3] 补肾化瘀药不但能够改善血液流变学及体液免疫，并能双向调节内分泌功能，促使排卵，提高卵巢功能。

4 存在的问题及发展趋势

由于对于中医的“证”没有规范化，证型辨证不统一，证型无客观性指标，这就需要引入西医学的一此实验手段和诊断技术。其次由于 LUS 并非一持续存在的疾病，在用药时并不能预测该周期一定会发生 LUF，可见 LUF 的疗效就更难确切的判断。中医药在治疗不孕上有几千年的历史，历代医家对此积累了大量、丰富的临床经验。中医治疗本病与西医相比具有疗效肯定、副作用小且经济方便的优势。但在其诊断上和疗效监测上现代医学更客观、更科学。因此引入现代医学的诊断手段和实验技术明确其病因诊断是中医“证”客观化的组成部分，也是辨证的微观指标，它可以弥补肉眼观察上的主观性、局限性，使辨证建立在科学、系统、规范的基础上，从而使中医药的治疗更有的放矢、疗效更高^[14-17]。

参考文献

[1]罗元恺.肾气天癸冲任的探讨及与妇科的关系[J].上海中医药,

1983(1):11~13
[2]陈丽文.杨宗孟教授治疗不孕症经验撷菁[J].中医药学刊,2004,22(10):1790~1791
[3]邓高丕.中西医结合新理论新技术[M].北京:人民军医出版社,2002.1~9
[4]夏桂成.中医妇科学理论与实践[M].北京:人民卫生出版社,2004.88~95
[5]任青玲,谈勇.未破裂卵泡黄素化综合征辨证论治初探[J].江苏中医药,2004,25(12):13~14
[6]曾真.补托通里法治疗未破裂卵泡黄素化综合征[J].上海中医药杂志,1998(5):12~13
[7]黄逸玲.中医人工周期法治疗未破裂卵泡黄素化综合征 40 例[J].实用中医药杂志,2003,19(1):25
[8]郝兰枝.两步法治疗卵泡未破裂黄素化综合征 72 例[J].中国医药学报,2003,18(6):378~379
[9]雍半医.中药人工周期法治疗黄素化未破裂卵泡[J].中华医学丛刊,2003,3(5):47
[10]张耀泉.补阳还五汤加减治疗卵泡未破裂黄素化综合征 23 例疗效观察[J].新中医,2002,34(6):23~24
[11]夏广英.海螵蛸汤治疗未破裂卵泡黄素化综合征[J].山东中医杂志,1998,17(12):545~546
[12]董兆笋,谭华.石英四川饮加减治疗黄素化不破裂卵泡综合征 30 例[J].山东中医杂志,2002,21(12):719~720
[13]林浩然,董谊贞,吕绍光,等.中医辨证为主治疗不孕症 108 例临床观察[J].福建中医药,1986,17(2):16
[14]陈志录.活血化瘀法治疗取环后不孕症 16 例报告[J].中医杂志,1990,31(9):30
[15]宋鸿渐.实用中西医结合妇产科学[M].郑州:河南科学技术出版社,1990.58
[16]王勤.中药人工周期对人体下丘脑-垂体-卵巢轴的影响[C].中医、中西医结合情报资料,1989~1990,3:31~33
[17]归绥琪.超声和腹腔镜检查在诊断未破裂卵泡黄素化综合征的评价[R].第三届全国中西妇产科学术经验交流会议论文集,1990.154~156

(收稿日期:2005-09-01)