不孕症中西医研究进展

冯欣¹ 杨华¹ 陈或¹ 指导:魏绍斌²

(1 成都中医药大学 2009 级七年制研究生 四川成都 610075; 2 四川省中医院 成都 610075)

关键词: 不孕症; 输卵管; 子宫内膜容受性; 研究进展

中图分类号: R711.6

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.11.054

不孕症 (Infertility) 是指有生育要求的夫妇, 规律性生活, 未避孕 1 年而未孕^[1]。不孕症属于中医“全不产、断绪”的范畴。我国不孕症的发生率约占育龄夫妇的 10% 左右^[2], 且近年来其发病率呈上升趋势。现将不孕症的中西医研究综述如下:

1 西医病因

1.1 输卵管因素 输卵管因素是引起女性不孕的主要原因, 约占女性不孕的 58.28%^[3]。各种原因引起的输卵管解剖结构或功能异常均会造成不孕, 主要包括盆腔炎性疾病、阑尾炎、感染性流产、输卵管结核等盆腔感染性疾病及盆腔手术导致的医源性输卵管阻塞, 子宫内膜异位症、先天性输卵管发育异常等。输卵管阻塞是导致输卵管性不孕的主要原因^[4]。

1.2 排卵障碍 排卵障碍性不孕约占女性不孕的 23.93%^[5], 其病因多认为是下丘脑 - 垂体 - 卵巢性腺轴的某一环节对身体的调节出现问题, 诱发因素多为内分泌紊乱、卵巢病变、全身疾病等^[6], 临床上较为常见的是高泌乳素血症和多囊卵巢综合征。排卵障碍还可能引发子宫内膜癌等恶性疾病, 严重影响患者的生活质量。

1.3 免疫因素 免疫性不孕是指机体对下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴任一组织抗原产生免疫, 表现为无排卵性闭经。其主要有三种类型: 自身免疫、局部免疫和同种免疫, 较常见的是由于抗精子抗体所引发的同种免疫及女性自身免疫所产生的抗透明带抗体。据报道, 临床上原因不明的女性不孕者中, 约 80% 的女性患者检出抗精子抗体^[6]。此外甲状腺功能异常、子宫内膜异位症等所致的不孕也与免疫因素密切相关。

1.4 子宫内膜容受性不良 子宫内膜容受性是指子宫内膜对胚胎的接受能力, 即允许胚胎粘附其上直至植入完成的特定阶段, 它受严格的时间和空间限制, 是特定时期的一种状态, 被称为“着床窗口期”。子宫内膜容受性不良可能与原因不明的不孕症有关。其评估主要依靠子宫内膜的形态学、超声学和分子生物学、窗口期子宫内膜活检等方面^[7]。其经典标志物如胞饮突、白血病抑制因子 (LIF)、同源盒、

(HOXA10) 基因等也是近年研究的重点^[8]。多囊卵巢综合征、黄体功能不全、子宫内膜异位症等均有子宫内膜容受性不良的表现。

1.5 其他因素 生殖道炎症: 各种致病微生物侵袭引起的生殖道感染均可导致不孕, 其中最常见的是支原体、衣原体感染。遗传性不孕: 包括染色体数目或结构的异常, 多囊卵巢综合征、卵巢功能早衰、子宫内膜异位症等与遗传也有一定的相关性。子宫因素: 子宫畸形、子宫位置异常、子宫黏膜下肌瘤、子宫内膜炎、子宫内膜结核、子宫内膜息肉、宫腔粘连及宫颈因素等均可能引起不孕。微量元素: 锌、锰、铅、铬、铜等与不孕有密切关系, 钒、镍、氟、砷、汞、铊等均有生殖干扰作用^[9]。环境因素: 邻苯二甲酸酯类、铅、汞、电磁辐射、社会压力及心理因素与不孕也有一定的关系。此外, 尚有一些原因不明的不孕, 大量的研究倾向于将其发病机理归于夫妇之间的免疫不相容。

2 西医治疗

2.1 输卵管性不孕 对于盆腔炎性疾病可选用适当的抗生素积极控制感染, 以有效减少输卵管不孕症的发生。腹腔镜及宫腔镜是输卵管性不孕诊治的重要手段。在腹腔镜下可行输卵管粘连分离术、输卵管伞端成形术、输卵管造口术、输卵管再通术等。阴道注水腹腔镜具有直观、微创、安全等优点, 逐渐在临床上广泛应用^[10]。近年来, 有部分研究者采用输卵管宫角植入术治疗输卵管近端阻塞所致不孕症患者, 取得了较好的疗效^[11]。宫腔镜下可行输卵管插管及通液术, 可对输卵管开口及间质部膜性粘连起到机械分离及疏通作用, 但对于远端梗阻有一定的局限性^[12]。腹腔镜及宫腔镜各有其优缺点, 宫腹腔镜的联合使用可以有效弥补各自的不足。但输卵管手术本身也是造成盆腔粘连, 引起输卵管不孕的危险因素, 同时注射防粘连的药物如透明质酸等可以减少粘连的复发。输卵管手术种类较多, 根据患者病变部位的不同及程度的轻重采用不同的手术方案。

2.2 排卵障碍性不孕 排卵障碍性不孕常见的疾病主要包括高泌乳素血症和多囊卵巢综合征。西医

治疗高泌乳素血症以药物为主,常用药物有溴隐亭和卡麦角林,国外推荐卡麦角林为本病首选药物,但近年来有较多其与药源性心瓣膜病相关的临床报道^[13]。对于多囊卵巢综合征,西医治疗注重减肥及调节生活方式,常予克罗米芬促排卵,对于糖耐量异常的患者辅以二甲双胍,还可予促性腺激素或行腹腔镜卵巢手术等治疗^[14]。垂体瘤患者的治疗多以手术为主,视情况可辅以药物治疗及局部放射治疗。

2.3 免疫性不孕 西医目前治疗免疫性不孕的方法主要是免疫抑制剂、避孕套隔离、宫腔内人工授精等^[15]。常用的免疫抑制剂为泼尼松,临床报道运用泼尼松结合转移因子,并辅以维生素 C 和维生素 E,治疗有效率达 97.2%^[16]。治疗期间要求夫妻性生活时应严格采用避孕套避孕,避免男方精子再次刺激局部形成新的抗体。对于疗效不理想的患者,可采用体外处理精液并进行宫腔内人工授精^[17]。

2.4 子宫内膜容受性不良性不孕 目前西医治疗包括药物治疗及手术治疗。药物治疗包括抗凝剂、雌孕激素、促性腺激素释放激素拮抗剂、生长激素、米非司酮等^[18]。胞饮突为子宫内膜容受性的形态学标志物,其表达与受雌孕激素调控的 HOXA10 基因表达存在正相关性;临床研究表明改善胞饮突发育对于提高妊娠率有良性作用^[19]。手术治疗包括输卵管切除及机械刺激。其中输卵管切除主要针对输卵管积水的患者,可以有效改善子宫内膜容受性,提高 IVF-ET 的种植率和临床妊娠率。机械刺激通过清除部分不规则的子宫内膜,去除其局部病理变化,促使子宫内膜螺旋动脉和子宫内膜血管的生成,改善子宫内膜容受性^[20]。

2.5 辅助生殖技术 辅助生殖技术主要包括控制性超促排卵、体外受精-胚胎移植(IVF-ET)、卵细胞浆内单精子注射(ICSD)、卵母细胞体外成熟技术(IVM)、植入前遗传学诊断等。辅助生殖技术的发展给不孕症患者带来了福音,但在一定程度上改变了人类的自然生殖过程,也带来了一些伦理相关问题,同时辅助生殖技术的不良结局也不容忽视,如多胎妊娠、早产、低体重出生以及可能的神经行为学改变、II 型糖尿病和心血管疾病等^[21]。相关研究也表明 ART 出生子代可能会发生表观遗传学变化,与一些先天性异常的发生有明显的关系^[22]。

3 中医研究进展

中医不孕症的治疗多从肾虚、肝气郁结、瘀滞胞宫、痰湿内阻论治。古代医家创制了许多治疗不孕的经典方剂,如温经汤、养精种玉汤、温胞饮等。现代医家通过辨病与辨证相结合论治不孕,总结了一

系列的经验与思路。

3.1 输卵管性不孕 现代医家认为输卵管性不孕辨证多为气滞血瘀、湿热瘀阻、肾虚血瘀、寒凝瘀滞等,治疗以疏肝理气、化瘀通络为主。输卵管性不孕患者可予以中药内服及外用,外用法如中药离子导入^[23]、中药灌肠及外敷、中药贴脐、宫颈旁中药注射治疗^[24]、输卵管介入注药法^[25]。胥受天教授将输卵管阻塞性不孕症辨证分为气滞血瘀、湿毒瘀阻两型,分别采用行气活血、化瘀通络及清热利湿、化瘀通络法治疗,并辅以药渣加醋热敷小腹、红外线理疗等治疗,取得较好的疗效^[26]。蔡小荪教授认为本病的病机为湿热瘀阻及肾虚络道不通,虚实夹杂,以活血清热、理气通络为治疗大法,并根据月经周期的生理特点进行周期调治,获得较好疗效^[27]。

3.2 排卵障碍性不孕 对于排卵障碍性不孕,现代中医多从肾虚、肝郁、痰湿等辨证,主要病因在于肾阴不足,癸水不充,不能滋养精(卵),形成排卵障碍。治疗以补肾为主,兼用疏肝、化痰利湿等法。尤韶玲教授提出“尤氏八法”,运用巢、泡、膜等多因素综合分析诊断,利用中医药特色耳穴、食疗、针灸、灌肠等多种方法,为提高妊娠开辟了新的思路^[28]。夏老倡导“调整周期法”,并且根据月经周期中 4 个时期及阴阳消长理论确立治疗方法,卵泡期重在益精养血,经间排卵期宜补肾助阳,经前期重在补肾助阳,行经期以理气活血调经为要^[29]。

3.3 免疫性不孕 中医认为,免疫功能亢进以阴虚火旺为本,局部湿热血瘀为标。临床中医治疗免疫性不孕的方药多以凉血清热养阴药物,加以清利湿热药物,同时注意活血化瘀、兼补肝肾、标本同治。据报道,生地、白芍、女贞子、旱莲草、天冬等养阴清热的中药具有抑制免疫亢进作用^[30]。李祥云教授认为本病主要病因病机是肾虚血瘀,另分肾虚血瘀阻滞、湿热瘀结、肾阴不足、肝肾不足四型随症加减,同时强调患有免疫性不孕者早孕保胎^[31]。

3.4 子宫内膜容受性不良 中医认为子宫内膜容受性不良所致不孕病位多在肾,或因肾气不足,冲任不固,或因肾阳虚弱,命门火衰,胞宫失于温煦,或因肾阴不足,胞脉失养所致。治疗多从补肾填精、益气养血活血等方面着手。实验室研究发现补肾的中药可增加子宫的血液供应,升高子宫内膜上皮及间质的糖蛋白和脂类含量而增加内膜的营养,提高胚泡着床障碍小鼠的胚泡着床率,滋阴养血的中药能增加子宫雌、孕激素受体,活血化瘀类药物可调节血液循环,改善子宫内膜的营养状况,从而改善子宫内膜容受性,提高受孕机会^[32]。肖承棕教授认为子宫内膜

容受性低的主要病机是肾虚血瘀，兼心血不足，自拟二补助育汤，从整体上调节肾 - 天癸 - 冲任 - 胞宫生殖轴，从而有利于孕卵的着床及发育^[33]。

综上所述，不孕症的西医治疗方法主要包括药物治疗、手术治疗及辅助生殖技术治疗，各种新的技术如卵浆置换、核移植、治疗性克隆和胚胎于细胞体外分化等胚胎工程技术也开始应用于不孕症的治疗。但西医治疗仍然存在如卵巢的过度刺激、双胎或多胎妊娠及促排卵药物对胚胎的影响等相关问题。中医诊治不孕主要从肝、脾、肾论治，在调经助孕、诱导排卵、提高子宫内膜容受性、降低西药的毒副作用等方面发挥其优势。不孕症的治疗仍是现代医学治疗难点，是未来临床和研究中需要进一步探索的领域。

参考文献

[1]曹泽毅.中华妇产科学(临床版)[M].北京:人民卫生出版社,2010.445

[2]郭应禄,李宏军.男性生殖健康面临的挑战[J].中华男科学,2003,9(1):1-6

[3]张翠莲,张菊新,高航云.1236 对不孕夫妇病因探讨[J].实用妇产科杂志,2003,19(6):366-368

[4]张炜,夏和霞.输卵管性不孕的病因和流行病学[J].实用妇产科杂志,2011,27(8):561-563

[5]任新贞.妇产科学[M].北京:高等教育出版社,2006.352-359

[6]薛爱静,王维英,周文隆.不育者宫颈粘液抗精子免疫反应的临床研究[J].河北医学,2002,8(8):680-681

[7]魏丽坤,张雷,王蔼明.子宫内膜容受性的评价及其改善措施[J].生殖与避孕,2008,28(5):298-303

[8]李嘉,张勤华,齐聪.胞饮突与子宫内膜容受性的关系及其表达调控机制研究进展[J].山东医药,2014,54(18):299-300

[9]王丽,李锡梅,喻琳麟.微量元素与优生优育[J].四川医学,2013,34(3):143-144

[10]冷金花,戴毅.腹腔镜在输卵管不孕诊治中的作用[J].实用妇产科杂志,2006,22(12):707-708

[11]殷萍,古伟文.腹腔镜输卵管宫角吻合术的初步研究[J].腹腔镜外科杂志,2010,15(11):869-871

[12]曹雪梅,童亚菲.腹腔镜对不孕不育症的临床诊治[J].中国医药指南,2011,9(31):51-52

[13]兰丹梅,蒋雨平.麦角碱类多巴胺受体激动剂对心瓣膜的不良反

应[J].中国临床神经科学,2007,15(6):643-648

[14]崔琳琳,陈子江.多囊卵巢综合症诊断标准和治疗指南介绍[J].国际生殖健康 / 计划生育杂志,2009,30(5):405-408

[15]段玉惠.两种方法治疗女性抗精子抗体阳性不孕症 68 例临床分析[J].重庆医学,2010,39(16):2176-2178

[16]唐洪.抗精子抗体阳性的免疫性不孕症临床治疗体会[J].左江医学,2013,41(3):386-387

[17]罗建华,张令浩.体外处理精液与宫腔内人工授精治疗免疫性不孕症[J].中国优生与遗传杂志,2000,8(3):117-118

[18]谭新沙.子宫内膜容受性的研究进展及其改善措施[J].医学综述,2011,17(2):268-269

[19]张平贵,冯云.子宫内膜容受性标志物的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2012,32(8):1014-1019

[20]熊艳敏,覃桂荣.子宫内膜容受性的研究新进展[J].医学综述,2014,20(1):7-9

[21]Eisenberg E.Long-term outcomes in children born after assisted conception[J].Semin Reprod Med,2012,30(2):123-130

[22]Sutcliffe AG,PetersCJ,Bowdin S,et al.Assisted reproductive therapies and imprinting disorders-a preliminary British survey[J].Hum Reprod,2006,21(4):1009-1011

[23]崔呢喃.中药离子导入治疗输卵管阻塞性不孕症 200 例[J].北京中医,2003,12(6):16

[24]赵红.中医治疗输卵管阻塞性不孕症的临床研究进展[J].继续医学教育,2006,20(19):85-86

[25]梁伟华,严英,郭真真,等.丹参注射液介入再通治疗输卵管阻塞性不孕的剂量关系初步研究[J].中药新药与临床药理,2010,21(4):443-444

[26]陶静.胥受天老中医辨治输卵管阻塞性不孕症浅谈[J].甘肃中医,2007,20(5):46

[27]姜卉,付金荣.蔡小荪教授治疗输卵管阻塞不孕症临床经验[R].第十二次全国中医妇科学术大会,西安,2012

[28]肖彭莹,尤昭玲.尤昭玲教授临床诊疗排卵障碍性不孕的经验总结[J].中华中医药学刊,2012,30(2):294-296

[29]景彦林,谭洁.补肾调周法治疗排卵障碍性不孕疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2007,16(34):5088-5089

[30]钱普.夏桂成教授运用“调周法”治疗不孕症的临证思路[J].江苏中医药,2010,42(7):10-12

[31]刘慧聪,李祥云,徐莲薇,等.李祥云从肾虚血瘀辨治免疫性不孕经验[J].上海中医药杂志,2013,47(12):13-15

[32]刘艳娟,黄光英.健胎液对胚胎着床障碍小鼠胚胎着床作用的研究[J].上海中医药杂志,2004,38(4):46-48

[33]江媚,刘雁峰,吕艳莹,等.浅谈肖承庆教授中药治疗子宫内膜容受性低之经验[J].环球中医药,2013,6(1):22-24

(收稿日期: 2015-08-03)

(上接第 85 页)长,有的结石过大或位置不理想而无法排出。目前治疗肾结石一般采用中西医结合的方法。十味诃子片属于藏药,藏药药力强、效果快、天然、无污染,目前藏药的出色疗效被广大患者所接受,临床应用越来越广泛。十味诃子片是采用藏药秘典《四部医典》中的名方,诃子现已收载于《中国药典》,被蒙医、藏医誉为蒙、藏药中的甘草。通过药理实验进一步证实,十味诃子片具有对用乙二酰胺喂饲法至大鼠肾结石的防治作用。用乙二酰胺喂饲法灌服大鼠,以结石主要指标钙和草酸的含量来设定研究其差异性,目前还是比较认同的^[9]。实验方法也

较简单、结果准确,从实验结果来看大剂量组(4 g/kg)对大鼠肾结石的防治效果最好。

参考文献

[1]商英成,张春阳,辛旺.乌梅提取液预防雄性大鼠草酸钙肾结石的实验研究[J].中国医学工程,2012,20(4):54-55

[2]陈奇.中药药理研究方法学[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,2011.327-329

[3]李红妮,李恩毅.肾石消片对大鼠实验性肾结石的影响[J].河南中医学院学报,2007,22(5):18-19

[4]吴毅伟.补肾化石汤治疗肾结石的实验研究[D].石家庄:河北医科大学,2008

[5]黄萍,黄卫华,王贵发,等.溶石冲剂对大鼠泌尿系结石形成的影响[J].中国现代应用药学杂志,2003,20(4):271-272

(收稿日期: 2015-06-03)