

朱玲从肝肾论治早发性卵巢功能不全

叶金飞¹, 李茂飞¹, 曾丽华¹, 朱玲^{2*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院妇儿中心, 广州 510405)

摘要: 早发性卵巢功能不全 (Premature Ovarian Insufficiency, POI) 以月经稀发、闭经、不孕为主要临床表现, 是现代疑难病症, 严重影响妇女身心健康。朱玲教授从《内经》“肾为精之处”出发, 结合肝肾同源理论及临床经验, 认为肾精亏虚是早发性卵巢功能不全的病机基础, 血虚肝郁是其病机特点。治疗以补肾填冲为基, 疏肝养血为要, 用药注重阴阳平衡, 佐用成药, 配合心理疏导, 可有效延缓疾病进展, 改善临床症状, 促进疾病康复。

关键词: 早发性卵巢功能不全; 肝肾同源; 朱玲

中图分类号: R588.6

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2021)02-0293-04

Zhu Ling's experience in treating premature ovarian insufficiency from the perspective of liver and kidney

YE Jinfei¹, LI Maofei¹, ZENG Lihua¹, ZHU Ling^{2*}

(1. First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Women and Children Center of the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

Abstract: Premature ovarian insufficiency (POI) is a modern difficult disease with the main clinical manifestations of hypomenorrhea, amenorrhea and infertility, which seriously affects woman's physical and mental health. Guided by the theory "kidney storing essence" in *Huangdi Neijing*, combining the theory of homogeneity of liver and kidney and her own clinical experience, Professor Zhu Ling maintains that kidney essence deficiency is the pathogenesis basis of premature ovarian insufficiency, and blood deficiency and liver depression are its pathogenesis characteristics. Its treatment is based on invigorating kidney and replenishing essence, dredging the liver and nourishing the blood, paying attention to the balance between yin and yang, accompanied by the use of prepared medicine and psychological counseling. The treatment proves to be able effectively to delay the progress of the disease, improve clinical symptoms, and promote patients' recovery.

Keywords: premature ovarian insufficiency; homogeneity of liver and kidney; Zhu Ling

早发性卵巢功能不全是指40岁以前发生的卵巢功能下降, 以月经异常甚至闭经为主要临床表现, 或伴有烘热汗出、焦虑抑郁、阴道干涩等症状。早发性卵巢功能不全与卵巢早衰不同, 它是医学界对卵巢早衰认识的更新, 反映了卵巢功能下

降的连续过程^[1-2]。2016年欧洲人类生殖与胚胎学协会 (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) 把POI诊断标准定义为: 女性年龄 < 40岁, 出现月经稀发或闭经 ≥ 4个月, 并有连续两次间隔4周以上的FSH > 25 IU · L⁻¹[3]。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81674016); 广东省第二批中医临床优秀人才计划 (粤中医办函〔2017〕267号); 罗颂平广东省名中医传承工作室 (粤中医办函〔2019〕5号)

作者简介: 叶金飞 (1995—), 女, 硕士研究生, 主要从事中医妇科研究

* **通信作者:** 朱玲, 女, 主任中医师、教授, 博士研究生导师, 电话 - (020) 36588217, 电子信箱 -2275898821@qq.com

POI 病因病机复杂, 尚不能完全明确, 治疗方法与效果有限, 发病率逐年增长, 成为亟待解决的医学难题。中医未有卵巢功能不全病名, 但在宋朝便提出相关定义, 陈素庵论“经水不当绝而绝”言: 女子月经“四十左右先期断绝”正是此类^[4]。其余“年未老而经水断”“经闭”“不孕”等病症也属此范畴。中医中药在治疗早发性卵巢功能不全上有着一定疗效^[5]。朱玲教授是博士研究生导师, 岭南罗氏妇科的第四代主要传承人, 专注卵巢功能不全研究数十年, 对病因病机与治疗有着自己独特的认识和方法^[6]。笔者有幸师从并整理临证经验, 体会在诊治卵巢功能不全方面的特色, 现总结如下。

1 肝肾与 POI 的联系

1.1 肾精亏虚是 POI 病机基础

肾者, 先天之本, 藏精, 主生殖。《素问·上古天真论》曰: “女子七岁, 肾气盛……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。”《傅青主女科》云: “经水出诸肾。”均说明肾与女子月经来潮, 孕育胎儿密切相关, 是天癸之源、冲任之本, 与卵巢功能相应。《医学正传·妇人科上·月经》记载: “月经全借肾水施化, 肾水既乏, 则经血日以干涸……渐而至于闭塞不通。”肾水不足, 肾精匮乏, 可致冲任虚惫, 胞宫失养, 经血无源, 卵巢功能过早衰竭, 出现月经稀发、闭经、不孕等症状。

1.2 肝郁血虚是 POI 病机特点

《妇人大全良方》曰: “妇人以血为基本。”月经运行、孕育胎儿均以血为基础。其来源于中焦, 而藏之于肝。且肝经循行与冲任督三脉相通, 与胞宫密切相连^[7]。故肝藏血、调节血运的功能正常, 才能下注胞宫, 上注乳房, 维护妇女正常生殖生理。《医学纂要》有云: “相火系于肝木, 肝经藏血, 一经受伤, 肝火自焚, 相火助越为害, 炙搏真阴, 血枯经涸, 月事不能以时下矣。”言明早发性卵巢功能不全患者月经稀发、闭经与肝脏虚损, 肝火上炎密切相关。肝藏血、疏泄功能失常, 则血无以注下焦以养肾化精, 从而影响天癸、冲任功能, 导致卵巢功能的下降。此外, 女性由于特殊的生理环境、社会地位、体质特点等原因^[8], 容易造成情绪波动, 导致肝郁的发生。肝失疏泄, 肝郁化火, 损伤阴血, 血不化精, 肾精不足, 天癸耗竭, 亦可导致 POI 的

发生。

1.3 肝肾同源影响 POI 的发病

肝肾母子相生, 精血互生, 共为先天, 相互依存。从五行而言, 肝性属木, 肾性属水, 水能生木, 母病及子, 子病亦可犯母。肾水匮乏则肝失所养, 相火亢于上, 炙搏真阴, 血枯经涸。反之肝失疏泄, 肝郁化火, 损伤阴血, 血不化精, 则肾精不足, 亦可至经血干涸。从精血物质而言, 肾藏精, 肝藏血。《类经·脏象类》曰: “第气之初生, 真阴甚微, 及其既盛, 精血乃王。故女必二七, 男必二八而后天癸至, 天癸既至, 在女子则月事以下。”女子月经正常来潮有赖于肾精、肝血的旺盛。从先天而言, 肾为先天之本, 生殖之源。女子以肝为先天”(《临证指南医案》)。肝肾同为女子先天, 共同调节着女性的经、孕、产、乳, 影响着 POI 的发病^[9]。

2 从肝肾论治 POI

2.1 以补肾填冲为基

肾所藏生殖之精的功能活动体现了卵巢的功能活动, 是早发性卵巢功能不全的病机基础, 治当补肾填精, 养血填冲。肾阴虚者主要表现为月经稀发甚至闭经, 潮热, 盗汗, 口干, 阴道干涩, 舌红, 苔少, 脉细数等, 朱玲常用左归丸加减。左归丸全方配伍注重调节肾的阴阳平衡, 阳中求阴, 以平为期, 虽以补肾阴为主, 然补阴之中寓有补阳之用, 又寓泻于补, 共达补肾填精、养血化瘀之功^[10]。主要表现为畏寒、怕冷, 手足不温, 白带清冷等肾阳虚症状者, 则常用右归丸加减温肾助阳调冲。以时而畏寒恶风, 时而潮热盗汗, 腰酸乏力等肾阴阳俱虚为主要症状者, 则以二仙汤加减补肾扶阳, 滋阴养血。朱玲补肾有以下特点: 1) 补肾之中注意调节肾的阴阳平衡, 以平为期。故补阴药常不忘少佐川续断、桑寄生等补肾气之品, 以达阴阳平衡; 2) 强调后天补先天理论, 认为先天之肾气有赖后天脾胃的充养, 故临床上常使用党参、白术、五指毛桃等健脾益气以养肾气。3) 注重血肉有情之品的运用。血肉有情之品具有大补肾精血气的作用, 能补养肾精, 故常酌加鹿角霜、龟板胶、紫河车等培本固源。

2.2 以疏肝养血为要

朱玲认为, POI 患者虽以肾虚为基础, 但疏肝养血之法在临床治疗中亦尤为重要^[11]。正如叶天士曰: “调经所重, 尤在调肝。”(《临证指南医案》) 疏肝养血以治早发性卵巢功能不全, 可治肾治情治

未病。“肾主骨，为寒；肝主筋，为风。自古肝肾之病同一治，以其第相维持也。”（《内外伤辨惑论》）肝肾同源，肾精有赖肝血补充，治肝养血可调节贮藏血量，可使血注下焦以养肾化精，资天癸，填冲任，而使月经正常运行。王孟英曰：“七情之病，必从肝起。”（《柳州医话》）疏肝养血可疏泄气血，使气机平衡，调畅情志，以达到心身同治，事半功倍的目的。“上工治未病。”（《素问·四气调神大论》）POI患者肾虚水涸，肾水无以滋养肝木，易使肝体不充，郁结内生。疏肝养血可顾护肝阴，疏泄肝气，以防既病之变。POI患者肾精不足，精不化血，血不养肝，可致肝疏泄失常，郁久化火，损伤阴血，出现月经量少、闭经、不孕、胸闷、乳胀、眩晕、口干等症状。临床上常使用逍遥散加丹参、鸡血藤等疏肝调经。肝郁甚者，加香附、丹参、枳实行气解郁。血虚者加鸡血藤养血行血。郁久成瘀者，加枳壳、桃仁、红花行气化瘀。肝郁化火者，则加黄芩、知母、夏枯草、钩藤等清肝泻火。

2.3 佐用成药以缓效

POI患者病程较长，迁延难治，朱玲临床多佐用成药。阴虚甚者可用坤泰胶囊^[12]滋阴清热，气血虚者可用定坤丹^[13]益气养血，孕前调理可服用滋肾育胎丸^[14]补肾助孕。喜用膏方补肾疏肝，益气养血^[15]。阴虚内热，气阴不足者多选用院内自制滋阴养血膏，肝气郁结者多选用解郁养血膏，伴有脾虚症状者则选用健脾养血膏。既图缓效，使药力持久，又可增强患者依从性，提高临床疗效。

2.4 顾护情志以养神

朱玲指出，POI患者常伴有焦虑抑郁症状，是肝失疏泄的典型表现。诸郁之变，气郁为始，皆责之于肝^[16-17]。《理虚元鉴》指出：“虚劳之人，其性情多有偏重之外，每不能槽节其精神，故须各就性情所失以为治。”POI患者以肾虚为本，每因水涸而木郁，难以长养肝气肝血而致焦虑抑郁的发生。临床治疗上宜顾护情志。研究证明，缺乏沟通的医疗环境对患者焦虑抑郁情绪有着负面影响^[18]。临床上使用量表细化追踪患者不良情绪，细心与患者沟通交代病情，可以帮助减轻患者负性情绪，使气机调畅，有助于POI的康复。

3 病案举例

杨某，26岁，因“月经后期2年余”于2019年4月25日初诊，15岁月经初潮，周期28d，经

期3~5d，量中，血块(±)，痛经(-)。G0，否认性生活史。诉2年前工作后出现月经后期，周期28d~4个月，月经量逐渐减少，后至医院就诊，不规律服用地屈孕酮催经，病情反复，特来求诊。末次月经2019年4月22日(服地屈孕酮片)，至今未净，量偏少，色红，乳胀(+)。刻下症见：精神一般，自诉工作压力较大，纳眠可，二便调，偶觉乏力、胸闷，舌淡暗尖略红，苔薄白，脉弦数。HANDS量表焦虑评分：10分，抑郁评分10分。辅助检查：2018年12月15日(停经期间)查子宫附件彩超示：子宫大小正常，Em=4mm，左卵巢小囊肿(27mm×11mm)，右卵巢稍小(27mm×11mm)。2019年4月23日(经期第2天)复查卵巢功能示：FSH: 46.61 IU·L⁻¹、LH: 16.35 IU·L⁻¹、E₂: 68.19 pmol·L⁻¹、P: 7.79 nmol·L⁻¹、PRL: 332.5 mIU·L⁻¹、T: 0.46 nmol/L、AMH: 0.062 ng·mL⁻¹。既往高尿酸血症、肾结石史，未规律服药。西医诊断：早发性卵巢功能不全。中医诊断：月经后期。证型：肾虚肝郁。治法：补肾填冲，疏肝养血。方药组成：熟地黄15g，山药15g，酒山萸肉10g，盐菟丝子30g，枸杞子15g，熟党参片20g，白术30g，蒸陈皮5g，醋香附10g，丹参15g，鸡血藤15g，7剂。

2019年6月11日2诊，末次月经2019年5月18日，4天净，量中。服药后5个月月经自然来潮，但觉口干，偶乏力、胸闷，舌暗红，苔薄白，脉细滑。盖阴虚日久，郁久化热。治以补肾滋阴，疏肝清热。处方：坤泰胶囊每次4粒，每日3次。定坤丹，每次1瓶，每日2次。

2019年7月2日3诊，末次月经2019年5月18日。口干症状较前好转，但仍偶觉胸闷、乏力，纳眠可，二便调，舌淡暗，苔白，脉细弦。阴虚症状明显改善，治以补肾调冲，疏肝清热。处方：盐菟丝子15g，续断片15g，盐巴戟天10g，熟党参片20g，白术15g，黄芪15g，蒸陈皮5g，醋香附10g，当归10g，川芎15g，丹参15g，鸡血藤15g，黄芩片10g，7剂。

9月服用滋阴养血膏方，10月中旬始有性生活，后继续治疗4个月，2019年12月、2020年1月、2月月经均准时自然来潮。2020年1月9日(经期第2天)复查FSH: 7.52 IU·L⁻¹、LH: 6.81 IU·L⁻¹、E₂: 116.4 pmol·L⁻¹、P: 0.31 ng·mL⁻¹、PRL: 2.4.15 mg·mL⁻¹、T: 0.34 ng·mL⁻¹、AMH: 0.09 ng·mL⁻¹。HANDS量表焦虑评分：5分，

抑郁评分 4 分。2019 年 3 月 7 日因停经 1 个月余查 HCG: 2 4319.6 mIU · mL⁻¹。2019 年 3 月 10 日子宫附件彩超示: 宫内妊娠(双绒毛膜囊双羊膜囊双胎), 约 5+W。随访 1 月余现孕情稳定。

按语: 量表的应用, 有助于评估患者精神状态。医院焦虑和抑郁量表(HADS)是被认为适用于卵巢功能下降患者焦虑、抑郁症状筛查, 且当以 8 分作为诊断标准时, 具有较好的特异性和敏感性^[19-20]。本例患者为青年女性, 但既往有高尿酸血症、肾结石病史, 提示了肾虚的病机基础。月经后期 2 年余, 发病与工作压力, 情志致病因素密切相关, 肝气郁结, 木郁乘土, 脾失健运, 暗耗营血, 天癸失充, 冲任乏源, 而至月经后期、经量少、卵巢功能衰竭。患者首诊除了月经后期、乏力、舌淡暗尖略红, 苔薄白, 脉弦数等肾阴亏虚之象, 还有经期乳胀、胸闷、焦虑、抑郁(HANDS 量表焦虑评分: 10 分, 抑郁评分 10 分, 轻度焦虑、抑郁)等肝郁症状。治以补肾填冲, 疏肝养血, 拟左归丸为主方加减。方中熟地黄、酒山萸肉、山药滋肾养阴, 盐菟丝子、枸杞子温阳益阴, 配以熟党参片、白术、陈皮健脾补后天以养先天, 醋香附、丹参、鸡血藤疏肝行气, 活血调经。治疗从肝肾出发, 后诊配合辨证加减。有化热之象, 则酌加女贞子、墨旱莲、知母、黄芩滋阴清热。久病瘀血内生, 则以桃仁、川芎、荔枝核化瘀散结。在此基础上, 使用中成药、西药辅助穿插治疗, 以增强患者信心, 调节情绪。经治疗后患者月经恢复正常, 焦虑、抑郁评分下降, 卵泡生成素明显下降, 卵巢功能好转, 故有性生活后能顺利妊娠。

参考文献:

- [1] 陈子江, 田秦杰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9):577-581.
- [2] 张丽娜, 孙克, 纪亚忠. 卵巢功能下降的评估标准及其诊治进展[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(6):659-663.
- [3] WEBBER L, DAVIES M, ANDERSON R, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Human Reproduction, 2016, 31(5):926-37.
- [4] 马德聪, 宣仙英, 王璐, 等. 浅析《陈素庵妇科补解》

论治“经水不当绝而绝”[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(8):564-565.

- [5] 焦存, 芦现杰. 左归丸加减方联合激素治疗卵巢早衰的 Meta 分析[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(7):1002-1006.
- [6] 朱玲, 罗颂平. 卵巢早衰病因病机再认识[J]. 新中医, 2015, 47(4):327-329.
- [7] 刘莹莹, 刘伟, 赵永艳, 等. 从“女子以肝为先天”思想论治月经病[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(71):284.
- [8] 庞震苗. 卵巢早衰社会、心理相关影响因素的实证研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [9] 王雅琴, 吴克明. 从“肝肾同为女子先天”探讨卵巢早衰的治疗[J]. 黑龙江中医药, 2017, 46(1):2-3.
- [10] 吴小燕, 崔晓萍, 范美玲, 等. 左归丸治疗卵巢早衰临床及实验研究进展[J]. 中医学报, 2020, 35(3):568-572.
- [11] 郭婧, 肖潇, 姚海洋, 等. 滕秀香教授从肝论治早发性卵巢功能不全经验[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(7):876-877.
- [12] 沈秋娴, 张璐璐, 林小杨, 等. 坤泰胶囊联合克龄蒙治疗卵巢早衰疗效的荟萃分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1):78-84.
- [13] 谢美群. 定坤丹联合克罗米酚治疗卵巢储备功能低下不孕症患者的效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(23):5541-5543.
- [14] 陈素珍, 赵颖, 张玉珍. 滋癸益经汤联合滋肾育胎丸治疗卵巢早衰的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(1):41-45.
- [15] 高飞霞, 罗颂平. 卵巢功能早衰案 2 例[J]. 环球中医药, 2012, 5(10):748-750.
- [16] 湖波. 论妇科情志致病与肝失疏泄关系[J]. 中医药临床杂志, 2006(5):449-450.
- [17] 张媛媛, 黑江荣, 袁秀红, 等. 卵巢早衰与焦虑抑郁的相关性研究[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(5):870-876.
- [18] MANN E, SINGER D, PITKIN J, et al. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: A cross-sectional survey[J]. Climacteric, 2012, 15(5):481-489.
- [19] BJELLAND I, DAHL AA, HAUG T T, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review[J]. Journal of Psychosomatic Research, 2002, 52(2):69-77.
- [20] 范燕燕. 卵巢功能衰退过程中抑郁和焦虑症状的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.

(收稿日期: 2020-05-09)