

补肾活血治疗卵巢储备功能低下

▲中国中医科学院 马堃



马堃教授

寻求有效治疗药物，积极改善卵巢储备功能、保护原始卵泡库是防治卵巢储备功能低下的关键策略。

随着人类生育年龄推迟，全球生育率逐年下降、不孕不育率逐年上升。其中，卵巢储备功能低下（DOR）是导致育龄女性不孕不育的重要病因，若不及时干预可在1~6年内进一步

发展成为卵巢早衰。DOR不仅影响患者的生殖和心理健康，远期还可增加骨折、骨质疏松、心血管事件的发生风险。现代医学主要采用激素替代疗法改善患者临床症状和预防远期并发症，并通过辅助生殖技术进行人工助孕，但由于许多患者无法获得成熟的卵子进行体外受精，因此最终不能获得成功妊娠。

肾虚血瘀贯穿疾病全程

笔者研究发现，肾虚血瘀是贯穿DOR发生发展全过程的基本病机，补肾活血是治疗DOR的重要治法。根据多年临床诊疗经验，以补肾活血法为组方原则拟定补肾促卵

方，长期应用于临床以治疗DOR，效果颇佳。

原始卵泡提前耗竭是根本

对于多数雌性哺乳动物而言，卵巢中原始卵泡数量是相对固定且不可再生的，因此不论何种因素诱导DOR发生，最终都可归咎于原始卵泡库提前耗竭，导致卵巢储备衰减，因而不能提供充足数量的原始卵泡以被募集进入生长卵泡池，卵泡发育障碍，最终无法形成具有受精能力的成熟卵子。

随着研究的不断深入，越来越多的证据支持原始卵泡过度激活是诱导卵巢储备提前耗竭的重要病理机制。为维持生殖寿

命，卵巢中绝大部分原始卵泡都处于静息休眠状态，每周期中只有极少部分原始卵泡会被激活进入生长卵泡池。

本课题组通过雷公藤多苷构建DOR小鼠模型，并通过补肾促卵方进行干预，结果发现补肾促卵方能通过抑制雷公藤多苷所诱导PI3K/AKT/mTOR信号通路过度活化，防止原始卵泡过度激活，并通过抑制卵巢Bax/Cyt C/Caspases-3信号通路，上调Bcl-2表达，减少生长卵泡颗粒细胞过度凋亡，从而防止雷公藤多苷诱导DOR小鼠出现生长卵泡异常闭锁，进而起到保护卵巢储备功能的作用。

中西医结合早期干预应激生殖功能损害

▲江苏省中西医结合医院 王佩娟



王佩娟教授

中西医结合既可突出中医“整体观”思想，发挥辨证施治、早期干预、身心同调、多靶点作用优势，又可提高疗效，快速改善症状，符合医学发展的趋势和要求，是早期干预应激生殖功能损害的重要手段。

有研究表明，心理应激是影响女性生殖功能最常见、且未被充分认识的因素之一。随着女性越来越多地参与社会活动，面对各种应激的机会也在增加。

生殖内分泌系统不仅是参与应激反应的重要系统，更是易受应激危害的系统。社会、家庭各种环境的改变，均可能成为应激源，导致生殖内分泌系统损害，产生多种身心疾病，其中包括早发性卵巢功能不全、月经失调、多囊卵巢综合征、不孕症等。下丘脑-垂体-卵巢轴是维持女性正常生殖内分

泌功能的重要系统。在应激状态下，激活的下丘脑-垂体-肾上腺轴可通过内分泌、旁分泌和神经机制，在多个水平上抑制女性生殖内分泌功能。笔者在研究中证实，给予动物不同的刺激，模拟人类日常生活中的不同应激状态，均能造成实验动物卵巢形态和功能的改变，出现性周期紊乱、卵泡发育障碍、生殖和内分泌功能减退。

中医历来重视心理、环境等因素与疾病发生、发展的关系，认为“天人合一”“形神一体”，形成以“五脏七情、五行

生克”为核心的情志致病理论。《素问·阴阳别论》中最早提出闭经可由七情内伤所致。

在应激导致生殖内分泌功能损害中，以肾虚肝郁病机最为突出。盖因冲任系于肝肾，怒伤肝、恐伤肾；肾藏精、主生殖，肝藏血、主疏泄，调气机、抒情志；且乙癸同源、经血互生。肝肾藏泻有序、开合有度，方能任通冲盛、经候如常。

因此，临床常常以补肾疏肝之法，佐以养心安神。丹栀逍遥丸、开郁种玉汤、补肾活血汤均为临床常用且安全有效方剂。

补肾活血方多途径、多靶点治疗复发性流产

▲黑龙江中医药大学 赵小莹 黑龙江中医药大学附属第一医院 冯晓玲



冯晓玲教授

补肾活血方具有多途径、多靶点的作用特点，可通过多种分子物质及信号通路影响胚胎的着床、发育，从而影响妊娠结局，值得临床推广使用。

补肾活血方是自拟方剂，在复发性流产治疗中有确切疗效。笔者基于网络药理学的方法预测补肾活血方治疗复发性流产的作用靶点并探究其对疾病

的整体作用机制。笔者通过多个数据库对补肾活血方的有效成分和相关靶标基因进行筛选，检索获取复发性流产的疾病靶点基因，并构建韦恩图，得到补肾活血方治疗复发性流产的作用靶点。然后，用网络可视化软件构建补肾活血方“活性成分-靶点”相互作用网络图，将有效成分靶标

与疾病靶标上传，构建蛋白互作网络图（PPI），并计算其特征值，再使用R语言对得到的PPI进行核心基因的筛选。

最后，运用R语言对关键靶点进行基因本体（GO）富集分析和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析，探究补肾活血方治疗复发性流产的作用机制及原理。

结果发现，补肾活血方的核心化合物有槲皮素、山奈酚、木犀草素、β-谷甾醇和异鼠李素等；靶标蛋白有前列腺素内过氧

化合物合酶、胆碱酯酶、雄激素受体、过氧化物酶体增生激活受体γ、雌激素受体等；PPI网络图显示核心基因主要有表皮生长因子受体、血管内皮生长因子、半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3、白细胞介素-6、细胞周期蛋白D1等。GO富集分析显示，补肾活血方会影响与基因转录相关因子的活性、核受体活性、生长因子活性等。KEGG结果表明，补肾活血方主要作用与癌症相关的蛋白多糖、MicroRNA、PI3K-Akt信号通路等有关。

中医药辅助生殖有六法

▲江西省妇幼保健院 王慧民 舒宽勇



舒宽勇教授

如何提高辅助生殖技术的妊娠率，现代医学对此尚无有效方法，故许多医者从传统的中医药理论入手，移植前调理改善患者体质，为助孕创造条件；超促排卵时，调补气血，温肾填精，提高卵巢功能；移植后，补肾活血，改善子宫内膜容受性，提高妊娠率；妊娠后，预培其损，序贯治疗预防流产。

提高卵子质量

辨证应用中医药可从多途径、环节调理患者整体内分泌环境，提高对促排卵药物的敏感性，增加获卵数量，改善卵子质量，减少取卵时并发症发生，从而提高种植率和妊娠率。

《傅青主女科·调经》道“经本于肾”“经水出诸肾”“经水非血，乃天一之水，出自肾中”“经水早断，似乎肾水衰涸”。中医阐述的“肾-天癸-冲任-胞宫”轴与现代医学的“下丘脑-垂体-卵巢-子宫”生殖内分泌轴功能类似，说明肾之功能与下丘脑对生殖内分泌轴的决定性指导作用相当。临床上，改善卵泡质量多以补肾为根本，肾主藏精，先天之精为主，后天之精为辅而融合成肾精，精生血，成为经、孕、胎、产的物质基础。

改善子宫内膜容受性

提高内膜容受性是提高妊娠率的关键。中医认为，寻求辅助生殖技术助孕的患者大多自身具有久病多虚、肾精亏虚、肾气不足的特点，且体外受精-胚胎移植乃侵袭性操作，术后有留瘀的特点。瘀血阻滞胞宫，胞膜血流受阻，影响胞膜血供，导致子宫内膜容受性降低；脾主运水谷、主统血，为后天之本。脾虚不摄，子宫藏纳无权；脾失健

运则气血生化乏源，胞膜不长，无以濡养胞宫。临床多治以补肾健脾，益气活血。

改善盆腔环境

输卵管积水，积液倒灌入子宫会影响胚胎的种植，从而降低成功率。且慢性盆腔炎症后遗症、子宫内膜炎，干扰子宫内膜容受，影响胚胎种植。中医学认为，盆腔环境不利多由经期产后余血未净；或摄生不慎，恣食肥甘厚味；或感受湿邪之邪，阻碍气血运行，致瘀血滞于体内，湿邪之邪与瘀血相搏结，闭阻冲任胞脉，不能摄精受孕。故给予中药外敷、内服、灌肠三管齐下改善盆腔环境。

免疫因素

中医认为其基本病机为肾虚血瘀兼有湿热。肾阴不足则虚火妄动，虚火灼津，精血受其灼，则血粘成瘀；瘀血内停，日久化热，瘀血与湿热之邪相并，灼伤肾阴，致肾虚胞脉失养，冲任不得相资，不能摄精受孕。临床常常补肾活血，清热利湿。

情志因素

寻求辅助生殖者盼子心切，烦躁焦虑，肝郁不舒，冲任失和，血海蓄溢失常，引起月经不调，久而不孕。或情志不畅，肝气郁结。疏泄失常，血气不和，冲任不能相资，以致不能摄精受孕。逍遥散加减可使肝气得舒，脾运得健，阴血得复诸症悉除。

预培其损

试管婴儿普遍存在肾精不足、先天亏虚。其与自然受孕相比较，流产率较高及胚胎易停止发育。中医认为肾为先天，主生殖；脾为后天，主运化气血。胎元系于脾肾，脾肾功能的盛衰关系到胎儿的生长发育。脾肾之气强则胎元固而孕育正常；脾肾之气弱则胎元不固而易殒。“肾者系胞”，肾系胞，气载胎、血养胎，孕后积极进行安胎治疗至怀孕3个月，或超过既往流产1~2周，防止流产。