

高催乳素血症性不孕针药结合治疗策略

汤懿懿,张艳综述,翁双燕 审校

(重庆市中医院妇科 400021)

[关键词] 高催乳素血症;针灸;中药;耳穴;溴隐亭

[中图分类号] R271.14

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)31-4438-03

高催乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)是一种由多种原因引起的以血清催乳素升高为主(高于 30 ng/mL 或 880 IU/L)^[1]及其相关临床表现的内分泌疾病。近年来 HPRL 诊断率逐年升高,影响女性受孕率,据报道统计 HPRL 在普通人群中发病率为 0.4%,而生殖内分泌障碍的女性发病率则为 10%以上,占女性不孕症的 15.2%,在原发性不孕中占 23.8%^[2]。中医认为与“闭经”、“不孕症”相关。本文旨在通过回顾 HPRL 致不孕历年来西医药治疗的效果,分析中医干预后的疗效,得之中西医针药结合之综合治疗途径其疗效远高于单一西药治疗的疗效。

1 HPRL 性不孕西药治疗方法及疗效评估

溴隐亭(BCT)作为首选治疗药物,是一种半合成的麦角胺碱衍生物,治疗 6 个月约 77.78% 的患者血清泌乳素(prolactin, PRL)可达正常水平并恢复月经及排卵,泌乳消失^[3]。由于 PRL 在晚卵泡期及围排卵期生理性增高,故对部分不明原因的不孕患者可选择此阶段用药。

40%~47% 的黄体功能不全者 PRL 轻度升高,或出现短暂性高催乳素血症, BCT 治疗这类黄体功能不全有效, 2.5 mg, 2 d 可使 PRL 降至正常,约 64% 的患者孕激素可升高,黄体期延长至正常范围。对口服药物不良反应大及腺瘤较大者可用新型 BCT 长效注射剂, Hosae 等^[4]就此研究发现其不良反应小于口服剂,疗效高于口服制剂,更安全有效且可复用,但国内尚未上市。而 BCT 治疗存在耐药问题,部分患者使用 BCT 15~30 mg/d,疗程 2~3 个月,血 PRL 水平依然很高,且卵巢储备功能始终处于低下状态。Pellegrini 研究证实可能存在多巴胺能调节机制不足, D2 受体减少或缺失,此时可使用非麦角类多巴胺促效剂如诺果宁或手术治疗,但对受孕率的提高无显著改善,同时亦存在反跳现象,需反复长期用药。Chanson 等^[5]指出, BCT 降低 PRL 水平疗效确切,而对雌二醇(E)、孕酮(P)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平异常者用药后性激素水平恢复正常的时效及提高妊娠率研究甚少,故单一的 BCT 治疗仅对降低 PRL 有益,于提高妊娠率及降低复发率并无明显改善,亟须有其他方式的治疗手段干预方能更好地解决此难题,中医治法便由此发挥功效。

2 HPRL 性不孕中医外治及中药参与策略

中医典籍中并无本病的直接记载,但根据其临床症状体征可将其归于祖国医学之“乳泣”、“闭经”、“不孕症”等中,《济阴纲目》云“有未产前乳汁自出者谓之乳泣,生于不育”。目前对其辨证分型暂无统一标准,众医家各有观点:李虹等^[6]将本病分为肝郁气滞证、肾阳虚肝郁证、肾阴虚肝郁证、脾肾阳虚痰阻证及脾虚血瘀证;杨振宇^[7]认为其有虚实之分,以虚多见,为肝肾亏损,脾肾气虚等,实者于气血瘀滞,痰湿阻滞;有研究认为是肾虚肝郁、肝郁脾虚、肝郁气滞、肝肾阴虚、脾肾两虚;段祖

珍等^[8]将其分为 5 型:肝郁气滞证、肝肾亏损证、脾虚湿阻证、肝郁化热证及肾虚肝郁证;马仁海等^[9]认为是肝郁气滞证、肝肾不足证及脾虚痰阻证;而李红英^[10]的观点该病病之虚实两端,实证可为气滞血瘀、痰湿阻滞、肝郁化火,虚证则为肾虚肝郁、肝郁脾虚、气血亏虚,或有虚实夹杂而致冲任失调。名老中医丁启后将此分型为肝脾不调、肝肾阴虚及肝郁血瘀^[11]。虽各家对证候分型存在争议和分歧,但总归离不了肝、脾、肾三脏,且均以郁、虚、痰、瘀、湿而致病^[12]。

2.1 中药对 HPRL 的干预治疗 通过辨证分型其治法大致有疏肝解郁法、调肝补肾活血法、清热解郁法、滋补肝肾育肾法、及燥湿涤痰法,《滇南本草·七牛膝》云:“盖郁怒伤肝,肝为血海,又主脏血,冲任之系,寄属肝肾,冲任伤,则肝血失守,气盛血逆,是涸血海之波,使滞不流行为病”;唐川容《医学见能·妇人调经》云:“妇人经血属于肝,肝血调和病自安”,其《血证论·吐血》中云:“血室者,肝之所司也。冲脉起于血室,故又属肝。治肝即是治冲。血室,……在女子为子宫”。故治法中当以治肝为主要原则及根本。

2.1.1 疏肝解郁法 孙炳玉等^[13]以麦柴四物汤,治疗组予汤药+BCT,对照组单用 BCT,结果显示治疗组排卵率,生化妊娠率,临床妊娠率明显优于对照组;程丽^[14]以疏肝活血汤治疗共 60 例,治疗组 30 例(汤药+BCT),对照组 30 例(单用 BCT),总有效率分别为 90.0%、93.3%。

2.1.2 调肝补肾活血法 刘丹等^[15]以补肾抑乳汤,经期改为桃红四物汤加味共治 96 例,治疗组 50 例(汤药+BCT),对照组 46 例(单用 BCT),总有效率分别为 92% 及 89.1%。张帆^[16]以通经敛乳方+BCT,共 30 例,痊愈 20 例,有效 9 例,无效 1 例;特别提出张帆重视月经周期的调整,于月经各周期加减用药。郑瑞芹^[17]以疏肝补肾退乳汤,共治 80 例,治疗组 40 例(汤药+BCT),对照组 40 例(单用 BCT),排卵率分别为 72.5% 及 27.5%,妊娠率分别为 60% 及 20%,复发率分别为 10% 及 25%。王浩^[18]自拟解郁滋肾散瘀汤,治疗共 31 例,痊愈 22 例,占 70.97%。

2.1.3 清热解郁法 滕秀香^[19]总结柴松岩辨证治疗 HPRL 经验为清解毒热,调理气机,选择走上,走两肋之药物,泌乳治在阳明,若有阳明病变,常以全瓜蒌调理,泌乳以“通”法为治,化痰行滞,给邪以出路,擅用引经药,常以葛根、桔梗、川芎引经,载药上行;黄丽慧^[20]以丹栀逍遥散加味结合周期疗法治疗共 60 例,治疗组 30 例(汤药+BCT),对照组 30 例(单用 BCT),结果两组疗效相当,但妊娠率治疗组高于对照组。

2.1.4 滋补肝肾育肾法 杨桂芹^[21]采用从肝肾论治,予当归地黄饮合柴胡疏肝散加生麦芽治疗 30 例,总有效率 90%;王立芝等^[22]以疏肝补肾汤共治 64 例,治疗组 32 例(汤药+BCT),对照组 32 例(单用 BCT),治疗组临床治疗有效率、妊娠

率、流产率和停药后血 PRL 值变化均明显优于对照组。

2.1.5 燥湿涤痰法 翁雪松^[23]以化痰泄浊法,导水茯苓汤加麦芽治疗 62 例,总有效率 92%;赵晓莉等^[24]方用叶天士苍附导痰丸合逍遥散加减,肾阳不足者加右归丸,补火生土,脾健运,水湿痰浊易化,亦可酌加甘草、白芍、生麦芽,旨在降低泌乳。

各家名医用方中均喜重用麦芽,《医学衷中参西录》认为:“麦芽虽为脾胃之药,而实善舒肝气,夫肝之疏泄,为肾行气,因助肝木疏泄,以行肾气……至妇人乳汁为血所化,引起善于消化,微兼破血之性,故又善回乳”,现代药理学亦证实麦芽中含有类似溴隐亭样物质,具有拟多巴胺激动剂作用,从而抑制 PRL 的分泌。

2.2 中医外治法对 HPRL 的干预治疗 研究证实针刺治疗本病主要通过使脑内 DA、PIF 的合成及释放增加,增强中脑-间脑 DA 能系统的活动以抑制 PRL 分泌,使各项激素恢复动态平衡,从而恢复正常生理周期,解除临床症状。而 TRH、5-HT、VIP 可刺激 PRL 分泌,针刺又可激活 5-HT 能系统,有实验发现电针治疗高 PRL 水平的雌兔使之 PRL 降至正常后若再继续治疗,PRL 却不再降低,推论出在高 PRL 状态下,主要是 DA 能系统占主导作用降低 PRL,而当 PRL 在正常水平时 DA 和 5-HT 能系统同时起作用,共同维持 PRL 的动态平衡,由此解释针刺具有双向调节作用。治疗中须辨证,其具体处方如下^[10]:主穴:中极、大赫、子宫、关元、次髎、足三里、三阴交。配穴:肝郁气滞者加太冲、肝俞;肝肾不足者加肝俞、肾俞;脾虚痰阻者加脾俞、丰隆。《针灸甲乙经》中指出:“女子绝子,衄血在内不下,关元主之”,故中极、关元调理冲任为主穴,大赫、次髎、三阴交益肾固精、调经,子宫穴为治疗不孕之经验穴,足三里调补生化之源。上方治疗共 72 例,其中闭经 22 例,溢乳 42 例,月经稀发 24 例,原发不孕 20 例,继发不孕 15 例,5 个疗程后,痊愈 65 例,妊娠率 68.7%。颜小利等^[25]联合 BCT 及针灸治疗 HPRL 共 60 例,治疗组 30 例(针灸加 BCT),对照组 30 例(单用 BCT),穴位选择气海、关元、足三里、三阴交、太冲、太溪、蠡沟,结果发现 PRL 降低差异不显著,但血 LH、FSH、E、P 水平降低率治疗组大于对照组;治疗组与对照组消化道症状分别为 6 例及 15 例,头昏不适分别为 1 例及 4 例;治疗组及对照组半年后妊娠率分别为 43.3%、20%,1 年后妊娠率分别为 56.66%、26.66%。

《千金要方》中指出:“妇人绝嗣不生,灸气门穴,在关元旁三寸,各百壮”,故灸法以气门、关元、肾俞、足三里、太溪为主穴。其中王希琳等^[26]治疗 HPRL 不孕,治疗组热敏灸+BCT,对照组单用 BCT,结论:妊娠率及流产率分别为 59.1%、3.8%,对照组分别为 36.6%、26.7%。

刘锦红等^[27]予耳穴贴压治疗,取穴下丘脑、垂体前叶、垂体后叶、卵巢、乳腺、泌尿生殖系、子宫,共 120 例,治疗组 60 例(耳穴+BCT),对照组 60 例(单用 BCT),研究结果治疗组总有效率达 96.67%,对照组为 78.33%。

其中推拿治疗亦可圈可点,胡坚^[28]运用推拿以疏肝理气、补中祛瘀为治疗原则,以肝经、脾经、肾经为主穴,根据辨证加减取穴。结果继发性闭经 3 例月经恢复,月经稀发 5 例月经正常,溢乳 8 例停止溢乳,习惯性流产 3 例足月产,继发性不孕 1 例妊娠,均随访 3 年未复发。由此可见针药结合的方式更能有助提高 HPRL 的治愈率及受孕成功率。

3 笔者对治疗 HPRL 性不孕的整合观点

对 HPRL 性不孕本文笔者认为证型结合月经周期规律施治效果更佳,将辨证施治贯穿于整个月经周期中,起到促卵泡

发育、成熟及排出,并使受精卵稳固着床的目的,有效提高受孕率。故在辨证施治的同时应根据月经 4 期调整治法用药:行经期(1~4 d,早卵泡期),此时子宫泻而不藏,呈现“重阳转阴”,治以活血调经,使经血排泄通畅,可酌加红花、丹参、益母草等;此时亦属早卵泡期,促卵泡生长长期便开始配合针灸及耳穴治疗,给予其生长源动力,同时降低催乳素。

经后期(5~13 d,排卵前期),此时子宫藏而不泻,呈现“重阴”,治以滋肾益阴养血为主,可酌加桑葚、黄精、龟胶、紫河车等;经间期(14~15 d,排卵期),氤氲之时,呈现“重阴转阳、阴盛阳动”,正是种子之时,主以活血化瘀以疏通冲任血气,并佐以激发肾阳,使之施泄而促排卵,可酌加当归、川芎、细辛、炮山甲粉等;给予针灸+电针促卵泡顺利排出。

经前期(15~18 d,黄体期),呈现“重阳”,此时阴阳俱盛,以备种子育胎,治以阴中求阳,温肾暖宫,佐以滋育肾阴,可酌加山药、菟藟子、吴茱萸、肉桂等。此期加以耳穴压豆及按摩足浴促使受精卵稳固着床。

加用溴隐亭、氯米芬,自周期第 5 日始,每天 50~150 mg,连服 5~7 d;地屈孕酮片,自周期第 14 日始,每天 10 mg,连服 10 d;并将上述中医治法参与其中,提高成功受孕率。

4 结 语

近几年随着生活工作压力与日俱增,HPRL 患者的诊出率亦随之逐年攀升,成为当今女性不孕的主要原因之一。西医治疗该病途径单一,主要为溴隐亭口服制剂,虽其对治疗 HPRL 有确切疗效,但其不良反应较大,患者常因不能耐受而中断甚至停止用药,反跳现象及复发率均较高,且经 BCT 纠正的 HPRL 患者仍有相当比例不能正常受孕及妊娠,而经中医的方法针药结合并配合月经周期疗法参与治疗后使治愈率及成功受孕率均有所提高,而不良反应及复发率有所下降。但目前对其针药结合治疗的疗效评估仍缺乏规范化的大样本多中心的临床研究统计数据,对于此点值得研究者们深入研究及探讨,以期更全面有效的治愈 HPRL 性不孕,为更多因此不孕的育龄期妇女减轻痛苦,带来福音。

参考文献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2004:2442.
- [2] 王慧玉,陈丽红. 溴隐亭不同给药时机对高泌乳素血症妇女促性腺激素诱导排卵的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015,31(1):3-4.
- [3] 张放. 溴隐亭治疗女性高泌乳素血症性不孕的临床效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2016,10(5):157-158.
- [4] Hoase R, Japers C, Schulte HM, et al. Control of prolactin-secreting macroadenomas with parenteral, long-acting bromocriptine in 30 patients treated for up to 3 year[J]. Clin Endocrinol, 1993,38(2):165-176.
- [5] Chanson P, Borson-chazot F, Chabre O, et al. Drug treatment of hyperprolactinemia[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2012,68(2):113-117.
- [6] 李虹,苗凌娜. 中医辨证治疗高泌乳素血症临床观察[J]. 中医学报, 2011,26(8):1011-1012.
- [7] 杨振宇. 高泌乳素血症(闭经-泌乳综合征)辨证要点与用方[J]. 光明医学, 2012,36(1):39-41.
- [8] 段祖珍,尤昭玲. 高催乳素血症性不孕的中医药干预策略[J]. 中华中医药学刊, 2016,34(2):441-443.
- [9] 马仁海,冀萍,沙桂娥,等. 针灸治疗高泌乳素血症的临床

- 研究[J]. 中国中医药科技, 1996, 3(4): 45-47.
- [10] 李红英. 高泌乳素血症发病相关因素及中医证候[J]. 医药卫生科技, 2014, 3(1): 51.
- [11] 丁丽仙. 丁启后治疗高催乳素血症的经验[J]. 贵阳中医学院学报, 2015, 37(5): 61-63.
- [12] 苗凌娜. 高泌乳素血症的病因与辨证[J]. 按摩与康复医学(中旬刊), 2012, 3(3): 177.
- [13] 孙炳玉, 尹继全, 井栋臻. 麦柴四物汤佐治肝郁型高泌乳素血症不孕症疗效观察[J]. 中医临床研究, 2012, 4(3): 30-31.
- [14] 程丽. 疏肝活血汤治疗肝郁血瘀型高催乳素血症 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2016, 35(1): 59-60.
- [15] 刘丹, 杨琳. 补肾抑乳汤配合溴隐亭治疗高催乳素血症临床观察[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2708-2709.
- [16] 张帆. 通经敛乳方治疗高催乳素血症 30 例疗效观察[J]. 新中医, 2001, 33(4): 25.
- [17] 郑瑞芹. 疏肝补肾退乳汤联合溴隐亭治疗特发性高催乳素血症不孕症疗效分析[J]. 中国处方药, 2015, 13(8): 89-90.
- [18] 王浩. 解郁滋肾散瘀汤治疗高泌乳素血症性不孕症 31 例[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(10): 131-132.
- [19] 滕秀香. 柴岩松辨证治疗高泌乳素血症的经验[J]. 北京中医药, 2011, 30(5): 340-342.
- [20] 黄丽慧. 丹栀逍遥散加味治疗高催乳素血症 30 例观察[J]. 实用中医杂志, 2015, 31(11): 1002-1003.
- [21] 杨桂芹. 高泌乳素血症从肝肾论治临床观察 30 例[J]. 河南中医药学刊, 2002, 17(1): 29.
- [22] 王立芝, 林杰. 中西医结合治疗高泌乳素血症 64 例临床观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2015(2): 118-119.
- [23] 翁雪松. 化痰泄浊法治疗高催乳素血症的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(1): 24.
- [24] 赵晓莉, 韩玉芬. 祛痰排浊法治疗高泌乳素血症[J]. 中国中医药基础医学杂志, 2012, 18(3): 297-300.
- [25] 颜小利, 胡均. 联合应用溴隐亭和针灸法治疗特发性高催乳素血症合并不孕的疗效观察[J]. 当代医药论丛, 2014(14): 167-168.
- [26] 王希琳, 卫义兰, 严莉. 热敏灸配合药物治疗高泌乳素血症所致不孕症疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2013, 32(7): 563-564.
- [27] 刘锦红, 屈亚静, 李钰慧, 等. 耳穴贴压联合溴隐亭治疗高催乳素血症的临床研究[J]. 河北医药, 2016, 38(4): 565-567.
- [28] 胡坚. 推拿治疗高催乳素血症的疗效观察及护理体会[J]. 中国民族民间医药, 2013, 2(10): 161.

(收稿日期: 2016-04-20 修回日期: 2016-06-08)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.31.044

胰岛素样生长因子结合蛋白 7 在相关皮肤病中的研究新进展*

曹经江 审校, 李明静[△] 综述

(三峡大学仁和医院皮肤科, 湖北宜昌 443001)

[关键词] 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 黑色素瘤; 银屑病; 纤维瘤; 发病机制

[中图分类号] R739.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)31-4440-04

胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)是 20 世纪 90 年代研究发现的一种胰岛素样生长因子结合蛋白,它是胰岛素样生长因子结合蛋白超家族 16 种结合蛋白中的 1 种,除了能与胰岛素样生长因子结合发挥外,因其对胰岛素有较高的亲和性,故在人体内还具有调节胰岛素的分布及新陈代谢等作用,同时,它还能与胰岛素受体结合,它是一种功能性的胰岛素结合蛋白^[1-2]。近年来发现,IGFBP7 能作为一种分泌蛋白,通过自分泌或者旁分泌的方式诱导细胞的衰老和凋亡^[3]。之前的研究也发现 IGFBP7 下调显著提高了 HaCaT 细胞的增殖能力,其与细胞的凋亡水平明显降低有关,而重组 IGFBP7 可以逆转上述效应,再次验证了上述结论^[4]。本文就 IGFBP7 在皮肤病领域的研究新进展作一简要综述。

1 恶性黑色素瘤(MM)

MM 是一种高度恶性肿瘤,其在相关皮肤癌的病死率中占 75%^[5]。由于 MM 抵抗化疗和放疗的特点,其晚期患者的 5 年存活率仅有 10%~20%^[6]。因此,发现新的 MM 的有效治疗方案成为临床上的迫切需求。

研究发现,在人类肿瘤中,尤其是在 MM 中可见 50%~70% BRAF 的突变,而在良性的黑色素痣中却很少能发现

BRAF 的突变^[7-8]。Wajapeyee 等^[3]对全基因组进行了 RNA 干扰筛选,选出所需要的 BRAF 活化的 17 个基因(BRAFV600E),意外发现 IGFBP7 在 BRAFV600E 介导的衰老和凋亡中具有核心地位,其通过自分泌或者旁分泌途径抑制 BRAF-MEK-ERK 信号,从而诱导细胞的衰老和凋亡。故在 BRAFV600E 阳性的 MM 中 BRAF-MEK-ERK 通路过度激活,且 IGFBP7 表达缺失,无法抑制 BRAF-MEK-ERK 通路信号,导致细胞增殖失控发展为恶性肿瘤^[9]。

Chen 等^[10]构建 pEGFC1-IGFBP7 质粒转染至 B16-F10 细胞中,发现体外质粒转染的细胞内 IGFBP7-mRNA 的表达水平以剂量依赖的方式增长了 1~6 倍,同时 pE-IGFBP7 转染细胞被明显抑制增殖,且这种抑制增殖的表现表现在转染后的 48 h 达到顶峰,而对照组与非转染组在增殖方面的表现并无明显不同,由此可以表明 pE-IGFBP7 转染组所拥有的抑制增殖的能力是通过增加 IGFBP7 的合成与分泌所得到的。这似乎也就能推导出长期诱导 IGFBP7 的表达能建立一个理想的体外治疗 MM 的方案。为了验证体内治疗是否同样有效,Chen 等^[10]等对 B16-F10 黑色素瘤同种移植体进行瘤内注射 pE-IGFBP7 质粒,从注射后第 5 天开始到小鼠死亡的当天,对照组的肿瘤体