

克罗米芬促排卵副作用的现状 & 中西医结合改善前景

★ 和平 胡晓燕 (云南中医学院第一附属医院 昆明 650020)

关键词: 不孕症; 克罗米芬; 副作用; 中西医结合前景

中图分类号: R 711.6 文献标识码: A

排卵障碍性不孕是临床上常见的内分泌紊乱性疾病。发病率约占女性不孕症的 15%~25%, 为不孕的常见原因。诱发排卵是治疗排卵障碍性不孕的常用方法, 克罗米芬(CC) 以其用法简单, 价格便宜, 排卵率高(80%) 等优点成为临床促排卵的首选药。然而其妊娠率低(30%~35%), 自然流产率高的副作用, 阻碍了其临床疗效的发挥。

1 现代医学对 CC 促排卵副作用的研究

CC 为三苯乙炔类衍生物, 其化学结构近似乙烯雌酚和三苯氧胺。它有较强的抗雌激素作用和弱的雌激素活性。CC 作用于生殖系统中多个部位, 包括下丘脑、垂体、卵巢、子宫内膜及子宫颈。其促排卵机理是: CC 主要作用于下丘脑-垂体-卵巢(HPOA) 轴的下丘脑区, 与下丘脑细胞内雌激素受体结合, 阻断内源性雌激素对下丘脑负反馈作用, 使促性腺激素释放激素(GnRH) 分泌, 从而促使促卵泡生成素(FSH) 和促黄体生成素(LH) 分泌, 诱导卵泡发育成熟和排卵。但排卵后的妊娠率低且自然流产率高, 原因在于 CC 的负面效应。

1.1 CC 促排卵对卵泡的影响 有人曾报道诱导排卵中失败周期异常卵泡有以下几种超声类型: A 型-无卵泡发育或卵泡发育停滞; 经 CC 诱导后仍未见卵泡发育或见 1 个或几个次级卵泡, 直径<14 mm 即自行消失。B 型——不成熟卵泡黄素化: 经 CC 诱导后见 1 个或几个卵泡发育, 但卵泡轮廓不清, 内部出现光点, 14 mm<卵泡直径<18 mm, 自行消失。C 型——LUFS: 经 CC 诱导后, 卵泡生长发育速度均正常, 但在预计排卵日不破裂, 而突然增大, 形成一个直径在 30~50 mm 大小的囊结构, 大多在周期末消失, 少数持续存在至 2~3 个周期后才消失^[2], 这些与 CC 用药后卵巢过度增长, E_2 明显升高, 导致卵泡发育异常有关。

1.2 CC 促排卵对子宫内膜的影响 子宫内膜主要由腺体和间质细胞组成, 可分为功能层和基底层。其功能层随着体内性激素水平的周期性变化而发生规律性的改变。CC 促排卵过程中会影响子宫内膜的发育, 降低子宫内膜的容受性, 使子宫内膜的发育与孕卵发育不同步化, 从而使临床妊娠率降低, 已被广大医务工作者所认识。有人发现^[3]应用 CC 促排卵后, 患者增生期子宫内膜血液供应减少, 继而影响子宫内膜发育, 表现为增生期内膜变薄。其机理^[4]可能由于 CC

抗 E_2 作用, 在增生期使子宫内膜细胞 DNA 合成下降, 抑制核增殖、核分裂的活跃性, 细胞增殖作用下降, 其表现为内膜腺体发育不良。国外学者还在分泌期特别是分泌晚期子宫内膜更能全面反应体内 E_2 和 P 的积累过程^[5]。CC 对该时期的影响主要是使腺体数目明显减少, 腺体继续发育不良, 这可能^[4]是 CC 抑制 E_2 对孕激素受体的诱导合成, 影响子宫内膜腺体对循环血中 P 浓度的正常反应, 腺体分泌功能及内膜蜕膜反应能力均下降所致。总之, CC 竞争结合子宫内膜靶细胞雌激素受体, 阻断 E_2 的刺激作用, 从而使增生期和分泌期内膜发生结构和功能的改变, 特别是分泌晚期内膜不利于受精卵着床而发生低妊娠率和高流产率。

1.3 CC 促排卵对 E_2 和 P 的影响 E_2 和 P 是女性生理周期中最为关键的两种非甾体类激素。它们主要由卵泡产生, 同时又反向调节着卵泡的发育及成熟。有人发现^[6]: CC 促排卵周期第 12 天血 E_2 浓度显著高于自然周期同期水平, 平均浓度升高近 5 倍。然而尽管血 E_2 浓度显著升高, 但腺上皮细胞对 E_2 的敏感性却降低。这可能是 CC 代谢缓慢, 能在子宫内腺上皮细胞胞浆中储留而维持高浓度, 与 E_2 竞争结合靶细胞受体位点, 受体有效位点数减少, 故 CC 周期尽管血 E_2 浓度显著增高, 但腺上皮细胞对 E_2 的敏感性却降低。同时, 在排卵前 P 值也会明显升高^[6]。这可能是由于 E_2 通过正反馈调节使 LH 峰提前出现, 促使黄体提早过量分泌 P 的结果。有人还认为^[7]黄体期 P 值也会明显升高, 但也有学者曾提出^[8]在正常妇女应用 CC 后, 血 P 绝对值在正常范围内。由于黄体期 P 值分泌呈脉冲式, 需多次检测才能准确反应血中 P 水平, 故这类文献所报导的 P 值是否真实反应了黄体 P 水平, 尚不能肯定。目前, 临床已证实应用 CC 后常引起黄体功能不足(LPD)。LPD 是指黄体分泌的 P 的数量异常或终末器官对 P 刺激反应不良。如果在排卵前和黄体期 P 值均升高, 则无法解释 LPD 的出现, 因此对 P 受 CC 影响的研究仍须深入。

1.4 CC 促排卵对宫颈粘液(CM)的影响 宫颈粘液是一种水性粘胶物质, 是由宫颈内膜细胞不断产生的一种复杂的、多器官共同分泌物。其不仅来源于宫颈本身, 还出自子宫内

膜粘液、输卵管液、卵泡液。医学研究证明宫颈粘液受卵巢激素的调节。雌激素的刺激可使宫颈产生大量水样碱性和无细胞的宫颈粘液,伴有明显的羊齿结晶、拉丝现象和接纳精子的性质。而孕激素抑制宫颈上皮的分泌活动,可产生少量粘性的含有细胞的粘液,这种粘液仅有低拉丝现象,没有羊齿结晶。孕激素与雌激素对宫颈粘液的作用是完全相反的。CC可以使宫颈粘液的性状发生改变已被广大医务工作者重视。CC促排卵可以使宫颈粘液变的少而粘稠,不利于精子通过,其机理可能是由于CC在阻断下丘脑垂体部位内的雌激素受体(ER)时,也间接的影响了宫颈管上ER的结合力,使雌激素无法在宫颈管上发挥生物效应。另外,多数学者认为应用CC后血浆中P水平于排卵前升高^[9]。由于P对CM的作用恰与E₂相反,导致卵泡期特别是排卵前期宫颈粘液“孕激素化”——粘液分泌减少,质粘稠。不正常的CM在排卵前出现并延续至排卵后,势必影响精子、精子活动、上游及储存,从而影响妊娠的发生。

2 现代医学对CC促排卵副作用的改善措施及存在的问题

CC促排卵过程中的抗雌激素作用使子宫内膜变薄,宫颈粘液量少而粘稠。同时通过影响整个内分泌环境而使卵泡的发育、成熟和排出出现药效性改变。很多人报道通过加用小剂量雌激素来缓解CC的抗雌激素作用。翁秀琴等人报道^[10]CC加小剂量乙烯雌酚可改善子宫内膜厚度,使子宫内膜增厚,孕卵易种植。辛晓燕等人认为^[11]CC加补佳乐(PGV)可以增加子宫内膜厚度、提高宫颈粘液评分,改善子宫内膜容受性及纠正黄体功能不全,提高CC促排卵周期的妊娠率。

但体外补充雌激素的最佳剂量无法精确掌握,且机械性等剂量连续给药无法达到正常卵泡期E₂逐步升高的生理波动水平。有些学者认为外源性补充雌激素根本无法改变宫颈粘液(CM)的质量。因为CC封闭了子宫内膜腺体细胞中雌激素受体,阻断了雌激素与其受体结合,使雌激素依赖的宫颈上皮细胞粘液分泌减少^[12]。英国学者Ben则明确提出^[13]用克罗米芬治疗排卵障碍,同时加用外源性雌激素对血清性激素水平及子宫内膜厚度没有影响。因此,体外补充雌激素虽然在外观上可以改善宫颈粘液分泌量和子宫内膜厚度,但是否真正可以改善子宫内膜的容受性,仍然值得从子宫内膜的超微结构和宫颈粘液的客观性理化指标进一步研究并加以证实。

3 中医学对CC促排卵副作用的改善措施及存在的问题

排卵障碍性不孕属于中医学肾虚不孕的范畴。近代中医界提出的肾-天癸-冲任-胞宫体系与现代医学中的HPOA轴的生殖功能调节有相应之处。中医治疗该病多用滋肾法、温肾法和补肾活血法等治疗原则。同时通过辨证的思想随证加用疏肝解郁、补脾益气等方法使排卵障碍性不孕患者治疗更为具体化、人性化。

许多研究表明补肾中药有类雌激素作用,而且可以整体调节内分泌环境。陈秋海等^[14]以《傅青主女科》中养精种玉汤(菟丝子、熟地、覆盆子、山萸肉、肉苁蓉、枸杞子、当归、黄芪、淮山药、白术、鸡血藤、香附等)为基础,临证加减组成调

经孕育方,经大量研究证明用该方在产生较好促排卵和助孕效果的同时,亦使增殖期和分泌期内膜功能明显改善,腺体数目明显增加,腺上皮间透亮细胞(透明细胞)明显增多,表明雌激素活性显著活跃。这些研究说明中药具有显著性的促进卵泡和子宫内膜生长和发育的作用^[15]。陈氏还用中药通过活血化瘀、补益气血等方法,改善女性子宫、卵巢等内生殖器官的血液供应,从而使血液流畅、血供充足。组织血量充盈,则有助于卵泡的生长发育和局部微循环状态的调整,有利于卵母细胞的成熟和排放^[16]。钟雪梅等以雌性幼年大鼠为研究对象,发现补肾益精、养血益气的补经合剂(覆盆子、菟丝子、枸杞子、肉苁蓉、当归、熟地、党参、黄芪)能显著增加大鼠子宫和卵巢重量,提高血清E₂,P含量。肖东红等^[17]认为补肾中药亦明显增加子宫胞浆ER、PR的含量。可见,中医从整体出发,根据患者不同体质、心理状况和内分泌环境给予不同而具体的治疗方案。且不存在CC等促排卵药的相关副作用,因此在促排卵方面发挥着积极的作用。但传统中医药的缺点也影响着中医药治疗排卵障碍性不孕的推广和发展。如服药周期长,患者依从性差;剂型单调,不宜推广;疗效发挥与西药相比相对较慢,患者不宜在心理上接受等。

4 中西医结合治疗排卵障碍性不孕的前景与展望

女性生殖周期是一个相对衡定的动态变化过程。内分泌环境的任何环节发生改变都可能导致排卵障碍性不孕。因此在治疗上应首先考虑到女性生理周期的这一实质性特点。在不损伤原有正常功能的同时改善不排卵的现状是最为理想的治疗方案。但目前现代医学的部分治疗方法偏向于逆向刺激,即先抑制后兴奋。CC促排卵即是从受体水平阻断雌激素的负反馈作用,从而诱导FSH和LH的超量分泌,其短期促卵泡发育效果明显,但从长远效应来看却破坏了女性生理周期动态变化的和谐性。可见,CC在解决排卵障碍性不孕方面虽然取得了长足的进步,但在最终疗效上却陷入涸泽而渔的境地无法彻底突破。

中医辨证治疗排卵障碍性不孕则本着先培后修复的原则,其治疗理念在于了解机体的内在环境,从患者的体质、病证的实质考虑,在改善相关症状的同时逐渐恢复性腺轴功能,以达到提高受孕率的目的。因此将中、西医的治疗优势结合起来,取长补短,一方面可以保留CC高效促卵泡发育的作用,另一方面又可以借助中药整体调节HPOA轴的功能,在弥补CC抗雌激素作用的同时,使女性内生殖环境更和谐更有利于受孕。中医与西医虽然在哲学、方法论及思维方式上有很大差异性,但由于研究客体相同,实践目的一致,大有殊途同归之势。因此中西医工作者应本着求同存异的原则,在治疗排卵障碍性不孕时,从用药时间、用药方法出发,将辨病论治与辨证论治结合起来,必将会寻找到一种科学、有效、安全的治疗方法。

参考文献

- [1]吴周亚,王信心. 克罗米芬诱导排卵治疗女性不孕[J]. 镇江医学院学报,2000,10(4):638
- [2]陈丹青,周馥贞. 克罗米芬对子宫血流及内膜厚度的影响[J]. 中华妇产科杂志,1999,33(7):431

麻黄相关药物应用现状

★ 张的风 张金莲 吕宇虹 范晖 (江西中医学院 南昌 330006)

关键词:麻黄;主要成分;临床应用

中图分类号:R 282.7 文献标识码:A

麻黄是一味常用中药,具有发汗解表、宣肺平喘、利水消肿的功效。现代研究认为其主要成分为麻黄碱、伪麻黄碱(右旋麻黄碱)、挥发油等。麻黄碱具有肾上腺素能的效应,其作用是通过 β -受体增加c-AMP,解除 β -肾上腺素能阻断剂的状态,使支气管平滑肌松弛,有平喘作用;还能兴奋心脏,收缩血管、升高血压,有兴奋中枢神经系统的作用。

麻黄不仅常用于治疗风寒感冒,为辛温解表要药。而且其相关药物也被临床广泛使用,现将其应用现状综述如下:

1 呼吸系统疾病

杨慧云等选择用疗效不佳的顽固性反复发作支气管哮喘患者37例;除1例4岁男孩和1例5岁女孩外,年龄均在55~13岁,病程2~18年,所有患者均在局麻下无菌操作切开双定喘穴,除去部分脂肪,用无菌镊柄按摩刺激后,每穴埋入盐酸麻黄素植入膜剂(IFEH)1~2片,然后缝合并包扎之,连续观察10日,均无不良反应。半年随访1次,共4次。所有患者病情明显好转,发作次数明显减少,有效率为100%。其中13例患者1年末再复发,6例患者(包括2个小孩)2年末再复发,治愈率为52.8%^[1]。

韦颖采用雾化吸入盐酸麻黄碱治疗肝肺综合征,其优势在于改善肺部症状的同时,无继发性血管扩张,由于采用雾化吸入也没有血压升高及心动过速的副作用^[2]。

严令耕等总结几十年的临床实践证明,右旋麻黄碱是一安全有效的药物,其主要作用就是消除鼻咽部粘膜肿胀,通畅鼻咽通道。虽也有副作用,但较麻黄碱轻得多,患者易于耐受。所以国内外目前应用相当广泛。主要用以对抗过敏性鼻炎引起的鼻粘膜充血堵塞、喷嚏、鼻痒、流涕等典型感冒症状,一些著名的感冒药如白加黑、泰诺、新康泰克等均含此药。过敏原往往导致鼻炎,引起过敏性结膜炎和气喘,患者如有鼻息肉,往往增加充血程度;慢性中耳炎也会使鼻咽部充血进一步扩张,这些疾病都具有上呼吸道粘膜充血的典型症状,右旋麻黄碱及其复方制剂都可被选用^[3]。

2 五官科疾病

张晖总结该院自1995年以来,以氧氟沙星与盐酸麻黄碱组方制成滴鼻剂,用于急、慢性鼻炎及鼻窦炎。经临床应

[3]陈丹青,周馥贞. 克罗米芬对分泌期子宫内膜组织形态影响的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,1998,14(2):98

[4]Massai MR, Ziegler D, Bergeron C, et al. clomiphene citrate affects cervical and endometrial morphology independently of the changes in plasma hormonal levels induced by multiple follicular recruitment [J]. Fertil Steril, 1993;59(6):1 179

[5]吴瑞瑾,周馥贞,周水云. 氯氏酚胺对增生期子宫内膜组织学的影响及其与血清雌激素的关系[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1996,12(1):36

[6]黄薇,曹泽毅. 克罗米芬对黄体功能的影响[J]. 中华妇产科杂志,1995,30(5):311~333

[7]Hecht BR, Bardauwil WA, Khan~Dawood PS. Luteal insufficiency : correlation between endometrial dating and integrated progesterone output in clomiphene citrate - induced cycles[J]. Am J Obstet Gynecol, 1990,163:1 986

[8]Zhao HB, Wang DT, Wang XL, LiA. Twenty cases of intrauterine insemination with fined Semen[J]. Di - SiJunyi Daxue Xuebao (J Fourth Mil Med Univ), 2001,22(8):753

[9]翁秀琴,陈淑美. 克罗米芬加小剂量雌激素治疗不孕症的临床探

讨[J]. 右江医学,2002,30(4):306~307

[10]芦小娟,赵海波. 克罗米芬加补佳乐治疗排卵障碍性不孕症107例[J]. 第四军医大学学报,2003,24(11)1 042~1 044

[11]黄晓燕,周馥贞. 宫颈粘液的分泌和精子-宫颈粘液相互作用与克罗米芬关系研究进展[J]. 国外医学计划生育分册,1997,16(1):30~33

[12][英]Ben-AmiM. 用克罗米芬治疗同时加用外源性雌激素-对血清性激素水平及子宫内膜厚度没有影响[J]. 国外医学·妇产科学分册,1995,22(1):49~50

[13]陈秋海,张树成. 调经孕育方对排卵障碍性不孕症治疗效果的研究[J]. 中医药学刊,2004,22(4):670~671

[14]陈秋海,张树成. 调经孕育方对排卵障碍性不孕者子宫内膜感受态的影响-组织形态学分析[J]. 中医药学刊,2004,22(3):464~467

[15]陈秋海,张树成. 调经孕育方对排卵障碍性不孕者同步测试的卵泡和子宫内膜生长发育、血流特性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2004,10(2):58~61

[16]肖东红,杨守范. 滋阴补肾法对去卵巢小鼠雌孕激素受体的影响[J]. 湖北中医杂志,1996,18(3):54~55

(收稿日期:2006-05-10)