

阴道干燥综合征的中西医发病机制及其治疗进展^{*}

张 卓, 刘凤桥, 陈林兴[△]

(云南中医学院, 云南昆明 650500)

〔摘 要〕阴道干燥综合征是妇女在卵巢早衰(POF)及围绝经期、绝经期时,由于卵巢功能逐渐衰退,雌激素分泌减少,使阴道壁平滑,黏膜变薄,阴道酸度减弱,阴唇的皮下脂肪减少,阴道粘膜变苍白、光滑、阴道逐渐缩小,表现为外阴、阴道干燥、性交困难、反复发生阴道炎等一系列表现的综合征。就其发病机制及其治疗作一综述。

〔关键词〕阴道干燥综合征;发病机制;治疗进展;综述

中图分类号:R271.19 文献标志码:A 文章编号:1000—2723(2012)01—0064—04

1 西医发病机制

1.1 遗传因素

1.1.1 X 染色体异常

郑敏认为^[1]X 染色体发生畸变或缺失,相关基因异常或缺失,可引起卵子发生障碍,导致 POF 的发生。Ledig S 等^[2]研究认为骨形成蛋白的杂合性突变,突变点是 704 位碱基由 A 变成 G,即由 Tyr235 突变成 Cys(Y235C),导致骨形成蛋白功能异常,致卵泡发育障碍,闭锁加剧,从而引起 POF。Lacombe A 等^[3]认为 POF1B 可以起到抗吞噬功能,能减少生殖细胞丢失过程,如果 POF1B 功能的丢失将导致加速生殖细胞凋亡引起 POF。Qin Y 等^[4]认为 NOBOX 在早期卵泡生长中起重要作用,NOBOX 的突变引起 POF。

1.1.2 常染色体的相关基因

谭跃球等^[5]研究发现卵巢抵抗综合征或卵巢不敏感综合征是由于促性腺激素及其受体变异或受体后作用介质异常,导致促性腺激素作用障碍。陈新娜^[6]等人发现卵巢刺激素受体基因的突变(外显子的碱基变异)可能是 POF 的分子病理学基础。Moumné L 等^[7]发现睑裂狭小基因 FOXL2 定位于 3 号染色体 3q22~q23 区域,FOXL2 的丢失会导致 I 型睑裂狭小倒转型内眦赘皮和上睑下垂综合征

(I 型 BPES),伴发卵巢早衰。zhao H^[8]等研究发现,FIGLA 基因突变引起 POF。

1.2 免疫因素

Gebbie AE^[9]研究认为免疫系统异常与 POF 有关。部分 POF 为自身免疫性疾病,患者体内存在多种自身免疫性抗体,有文献报告生育后期 POF 妇女中存在 1 种以上自身免疫抗体者占近 50%^[9-10]。Ishizuka^[11]等报道 32 例染色体核型正常的 POF 患者(≥30 岁)的 ANA 阳性率为 77%。Kalu E^[12]等研究表明,免疫细胞的异常引起卵巢损伤或排卵时卵巢组成细胞入血,引发自身免疫反应,产生抗卵巢组织的自身抗体,许多卵巢早衰患者血中都可测出高浓度的抗卵巢组织抗体。

1.3 医源性因素影响

放疗及化疗对卵巢有严重损害,烷化剂较易引 POF^[13]。

2 中医发病机制

2.1 冲任致病

韩冰等^[14-15]认为,冲任损伤的病机分为三大类:①冲任自病。②脏腑、气血或其他经络病变累及冲任。③冲任直接受损而影响脏腑、气血和其它经络的功能。

2.2 肾中精气亏虚是主要病机

* 基金项目:云南省教育厅科学研究基金

收稿日期:2011—09—06 修回日期:2011—10—18

作者简介:张卓(1982~),女,湖北武汉人,在读硕士研究生,主要从事中西医结合妇科疾病的研究。△通讯作者:陈林兴, E-mail: yncx@sina.com.

柴松岩^[16]认为,肾阴不足、血海空虚为此病之根本;而阴阳平衡失调,五行生克失衡,又可影响其他脏腑,尤以心、肝、脾为主。

2.3 卵巢早衰始于阳明、发于心脾

梁凤祥等^[17]认为“五七”“六七”女性生殖、生理由盛变衰的先期原因是“阳明脉衰”直至“三阳脉衰于上”。从而导致“任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭”的渐变过程。现代社会中生活节奏紧张,女性精神压力大于从前,承受外界事物与生活环境的突然、强烈、长期性刺激不得发越,积思在心,思虑过度伤心脾,精血亏虚。

2.4 六淫、七情致病

滕秀香^[18]认为肝主疏泄,若情志不畅,肝气郁结,气郁日久则化火,肝火耗伤气血,则致气血不足,不能荣肾填精,滋养冲任、胞宫,致经血非时先断。且肝气郁结,木克脾土,还会使脾的运化功能低下,后天气血乏源而不足,天癸匿源,冲脉精血不足,任脉之气衰弱,胞宫胞脉失养,肾气一天癸一冲任一胞宫不能协调一致维系正常功能致经血无主,血海空虚,亦发为此病。

3 西医治疗

3.1 老年性阴道炎合并阴道干燥征治疗

3.1.1 口服用药

现在普遍采用己烯雌酚 0.125~0.25mg 每晚1次,10日为1个疗程;结合雌激素 0.3mg 口服,每日1次,10日1个疗程;戊酸雌二醇 1mg 口服,每日1次,10日1个疗程。须注意雌激素制剂不可单独长期使用,有乳腺增生或乳腺癌,子宫内膜增生或子宫内膜癌患者禁用。

3.1.2 阴道局部用药

陈玉梅^[19]采用倍美力阴道给药,每晚睡前用醋酸氯己定溶液冲洗阴道后,将1片倍美力塞入阴道深部,7d后塞入2次/周,连用8周。能促进阴道粘膜的上皮细胞增生,改进阴道壁的皱襞构造,阴道壁弹性增加,促进乳酸杆菌生长,形成阴道内自洁作用,改善并提高绝经后妇女的生活质量,有效地治疗老年性萎缩性阴道炎。

崔志华^[20]采用更宝芬阴道胶囊每晚睡前清洁外阴后放入阴道深部,连续20d。停药后3~5天随访。更宝芬阴道胶囊用于治疗老年性阴道炎,能完全消除或者明显改善患者的阴道流液、局部干灼痛痒和性交困难等症状,阴道局部短期使用,无明显

显全身及局部副反应,对子宫内膜的影响小。

徐春晓等^[21]研究雌三醇软膏对中老年妇女性生活质量改善的情况,将含雌三醇 0.1mg 软膏(欧维婷)涂阴道,外阴粘膜,10d后改为隔天1次,至1个月,改为每周2次,持续半年。用药结果,45~54岁,55~64岁组用药后症状改善比较差异有极显著性($P<0.01$);65~78岁组,阴道干燥从用药前的95.9%降至13.6%。差异有极显著性($P<0.01$)。

王晓君等^[22]观察复方甲硝唑栓合倍美力软膏每晚睡前复方甲硝唑栓阴道给药1枚,连用1周为1疗程。倍美力软膏在应用复方甲硝唑栓使急性炎症消退后,每晚睡前阴道给倍美力软膏1次,1g/次,连用1周后改每周给药2次,4周为1疗程,症状消失即可停药,治疗后未见明显不良反应,能明显改善老年性阴道炎症状,增加治愈率。

崔英等^[23]采用欧维婷栓第1~7天每晚睡前在阴道内放置欧维婷栓1粒(含雌三醇2mg),以后1粒/周。欧维婷栓治疗绝经后妇女老年性阴道炎,对子宫内膜影响较小,对乳房、盆腔均无影响,副反应较少,阴道用药安全、可靠。

何晓宁等^[24]采用乳酸杆菌活菌制剂合倍美力阴道软膏治疗,每晚将1粒乳酸杆菌活菌制剂(定君生)清洁外阴后置入阴道深处,将1g倍美力阴道软膏由送药器推入阴道深部。连用3周,对生殖道健康评分及阴道上皮细胞成熟指数(MI)进行评价。结果:用药后生殖道健康评分有明显提高。用药前生殖道健康评分为 11.23 ± 2.13 ,用药后为 18.27 ± 1.73 ,用配对 t 检验分析,差异有显著性($P<0.01$)。

陈炳锦等^[25]采用倍美力软膏联合苦参凝胶治疗,治疗组采用倍美力软膏0.5~1.0g涂抹外阴及阴道口,1次/d,连续用药8d,然后采用苦参凝胶治疗,1支/d,连续用药8d。治疗期间均不使用阴道冲洗药物或其他抗菌药物,避免性生活。治疗后治疗组与对照组的疗效比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3.1.3 口服联合局部用药

李玉霞^[26]采用利维爱联合替硝唑泡腾片治疗,治疗组阴道局部使用替硝唑泡腾片(0.2g/片)7d,每晚1片;由患者自行放入,放入后立即卧床休息,以防脱出。同时口服利维爱1.25mg,1次/

d, 连用 7d 后隔日 1 次, 疗程为 2 个月。其间禁止性生活和盆浴。结果: 两药联合使用, 可在局部和整体上具有强大的抗菌能力, 可提高疗效, 防止复发, 增加治愈率。

3.2 围绝经期综合征合并阴道干燥综合征的治疗

3.2.1 口服用药

崔丽艳^[27]采用倍美力合并安宫黄体酮替代疗法, 倍美力 0.625mg/次, 1 次/d, 服药 28d, 第 7 天起同服安宫黄体酮 10mg/次, 1 次/d 以及吴秋琳等^[28]用倍美力每日 0.625mg, 连用 26d, 从第 15 天加用安宫黄体酮每日 6mg, 连用 12d, 停用第 5 天后开始第 2 个周期, 结果显示潮热多汗消失, 精神愉快, 能集中思想, 遇事能冷静忍耐, 肌酸骨痛缓解, 阴道湿润, 炎症好转。

张杰等^[29]观察利维爱 1 片/d, 连服 3 个月, 症状缓解后减至半片, 再逐渐减至 1/4 片维持量。结果: 利维爱迅速而有效地缓解潮热、出汗、性情急躁、疲乏、心悸、失眠、头痛及阴道干涩等临床症状。

3.2.2 阴道局部用药

赵玉婵等^[30]观察微粉化 17- β 雌二醇阴道片对绝经后女性生活质量的影响, 给予微粉化 17- β 雌二醇 25ug, 每晚经阴道上药 1 片, 共 2 周; 复查后改为每周经阴道上药 2 次, 每次 1 片, 共 6 周, 教会患者用附带的上药器上药, 用药期间因原内科病所用的降压、降糖、扩血管治疗不变。结果: 患者阴道干燥、刺痛明显好转; 性交痛、灼热好转。

3.3 卵巢早衰合并阴道干燥综合征的治疗

孙吉湘等^[31]用激素替代疗法, 给予倍美力 0.625mg/d, 连续用 22d, 后 10d 加用安宫黄体酮 6mg/d, 于月经出血第 5 天开始重复上述周期, 共用药 6 个周期。治疗 6 个月后各种症状均减轻, 其中潮热出汗、烦躁易怒和阴道干涩的发生率与治疗前比较差别有显著性意义 ($P < 0.05$)。

禹彬等^[32]采用人工周期治疗, 即戊酸雌二醇 (补佳乐) 2mg, 每日 4 次连服 21d 后, 10d 加用安宫黄体酮 6mg 10d, 或黄体酮胶丸 100mg, 每日 4 次, 停药 7d 重复用药, 连续 3~6 个月为一疗程。经治疗 12.5% 夫妻性生活及生殖器官萎缩情况得到明显改善; 停药后恢复自然月经并且月经稀少表现明显改善, 56.3% 夫妻性生活及生殖器官萎缩情况得到明显改善, 停药后有月经, 但月经周期长

($>40d$), 月经量少。

4 中医治疗

目前中医中药治疗阴道干燥综合征主要是以辨证论治内服为主。

王翠平^[33]将其辨证为肝肾阴虚型, 治以左归饮加味以滋阴补肾、养肝清热, 药物为熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、女贞子、菟丝子、旱莲草、地骨皮、香附各 15g, 黄柏、牡丹皮各 10g, 当归、白芍、生龙骨各 20g。脾肾阳虚型治以右归丸合二仙汤加减以益肾填精、温阳健脾。药物为淫羊藿、仙茅、附子、香附、山茱萸、菟丝子、山药、当归各 15g, 杜仲、鹿角片各 10g (或鹿角霜 15g), 丹参、茯苓、益母草、酸枣仁各 20g。肝气郁结型治以逍遥散加味以疏肝理气、活血健脾。处方: 柴胡、枳壳、当归、白芍、白术、蒺藜、淫羊藿、菟丝子、鸡内金、夜交藤各 15g, 茯苓、生麦芽、丹参各 20g, 郁金 10g。治疗结果显示总有效率为 85%。雌激素水平较治疗前明显升高。

施艳秋^[34]认为本病病机主要是脾肾亏虚, 临床以滋肾健脾为原则, 佐以宁心安神, 疏肝解郁。自拟乌鳖口服液: 制鳖甲、制首乌、淮山药、川断、杜仲、枸杞子、党参、茯苓、白术各 10g 等。临床应用时常加钩藤 10g、莲子心 3g 以清心滋肾安神, 或加柏子仁、合欢皮各 10g 以养心安神解郁, 烘热汗出加浮小麦 30g, 青龙齿 (先煎) 10g。以上方加减服用 2 月余, 症状显著改善。

李晨辉^[35]采用补肾疏肝活血为主方法, 已婚未育者采用寿胎丸或五子衍宗丸合二仙汤加减。已育者采用知柏地黄丸, 其中伴面部潮红、烘热汗出者可加用二至丸及女贞子、墨旱莲; 脾虚不足者加党参、茯苓、黄芩各 15g, 白术 12g; 心火旺者加柏子仁、栀子、黄芩、牡丹皮各 10g; 肝郁气滞者加柴胡 9g、香附 10g、郁金 15g 或加用柴胡疏肝散。每日 1 剂, 水煎服, 1 个月经周期为 1 个疗程。在服用上述药物的同时, 可加服以下药物以增强疗效: 六味地黄丸, 每次 8 粒, 每日 3 次; 或胎宝胶囊, 每次 3 粒, 每日 3 次; 或红霖四物合剂, 每次 1 支, 每日 3 次。经过 3~6 个月经周期治疗, 治愈 14 例占 28%; 有效 24 例, 无效 12 例占 24%, 总有效率为 76%。

采用中药外治方法治疗阴道干燥综合征的文献报道, 目前尚未查到。

5 结语

目前对于围绝经期、老年期妇女的研究,绝大部分主要是针对围绝经期综合征、老年性阴道炎。围绝经期综合征的治疗以内服药物为主;对于老年性阴道炎而言,主要是外用药物治疗为主。但对于阴道内环境失衡的外阴、阴道局部干燥灼热,缺乏湿润感的妇女而言,目前绝大部分为西药,长期使用雌激素副作用较大,甚至有致癌的潜在危险,令绝大多数患者畏惧。因此,寻找一种疗效肯定,使用方便,起效迅速、安全无副反应的药物,使老年人健康快乐的安度晚年,充分享受和谐的性生活,提高生活质量,是我们妇科工作者所面临的重要工作,也是我们目前的当务之急。

【参考文献】

- [1] 郑敏. 卵巢早衰的病因 [J]. 国外医学:妇产科学分册, 2005, 32 (3): 164-165.
- [2] LedigS, RopkeA, HaeuslerG, et al. Bmp15 mutations in XX gonadal dysgenesis and premature ovarian failure [J]. Am J Obstet Gynecol. 2008, 198 (1): 84-85.
- [3] Lacombe A, LeeH, Zahed et al. Disruption of POF1B binding to nonmuscle actin filaments is associated with premature ovarian failure [J]. Am J Hum Genet, 2006, 79 (1): 113-119.
- [4] Qin Y, ChoiY, ZhaoH, et al. NOBOX homeobox mutation causes premature ovarian failure [J]. Am J Hum Genet, 2007, 81 (3): 576-581.
- [5] 谭跃球, 程德华, 卢光瓚. 卵巢早衰候选基因的突变研究进展 [J]. 遗传, 2006, 28 (11): 1467-1471.
- [6] 陈新娜, 陈贵安, 李美芝. 卵巢早衰患者卵泡刺激受体基因突变的检测 [J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41 (5): 315-317.
- [7] MounnéL, BatistaF, BenayounBA, et al. The mutations and potential targets of the forkhead transcription factor FOXL2 [J]. Mol Cell Endocrinol, 2008, 282 (1/2): 2-11.
- [8] ZhaoH, ChanZJ, QinY, et al. Transcription factor FIGLA is mutated in patients with premature ovarian failure [J]. Am J Hum Genet, 2008, 82 (6): 1342-1348.
- [9] GebbieAE. Premature ovarian failure. Menopause Int, 2008 Sep, 14 (3): 96.
- [10] GoswamiD, ConwayGS. Premature ovarian failure. Horm Res, 2007, 68 (4): 196-202.
- [11] IshizukaB. Premature ovarian failure. Nippon Rinsho, 2006, (Suppl 2): 347-51.
- [12] KaluE, PanayN. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges [J]. Gynecol Endocrinol, 2008, 24 (5): 273-279.
- [13] Cohen L E. Cancer treatment and the ovary: the effects of chemotherapy and radiation [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1135: 123-125.
- [14] 夏天, 付于. 韩冰教授运用冲任学说治疗闭经的经验 [J]. 中医杂志, 2005, 46 (5): 343-344.
- [15] 韩冰. 中国现代百名中医临床家丛书 (韩冰) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 321-23.
- [16] 佟庆. 柴松岩诊治卵巢早衰经验 [J]. 北京中医药, 2009, 28 (3): 96-197.
- [17] 梁凤香, 姜坤. 论中医调治心脾防止卵巢早衰 [J]. 北京中医药, 2009, 28 (12): 945-947.
- [18] 腾秀香. 22例卵巢早衰患者中医证候分析及致病因素调查 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15 (14): 18-20.
- [19] 陈玉梅. 倍美力阴道给药治疗老年性阴道炎临床分析 [J]. 中国妇幼保健, 2005, 20 (11): 1416-1417.
- [20] 崔志华. 更宝芬阴道胶囊治疗老年性阴道炎的临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2008, 23 (11): 1538-1539.
- [21] 徐春晓, 凌燕, 焦雅静. 雌三醇软膏对中老年妇女性生活质量改善的研究 [J]. 江西医药, 2005, 40 (4): 197-198.
- [22] 王晓君, 李文红, 付雯. 复方甲硝唑栓合倍美力软膏治疗老年性阴道炎30例疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22 (6): 814.
- [23] 崔英, 王晶, 李岩松. 欧维婷栓治疗绝经后妇女老年性阴道炎40例临床观察 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22 (11): 1519-1520.
- [24] 何晓宁, 刘静珠, 张士平, 等. 乳酸杆菌活菌制剂与倍美力阴道软膏治疗老年性阴道炎临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2006, 21 (22): 3167-3168.
- [25] 陈炳锦, 葛亚娟, 朱芳等. 倍美力软膏联合苦参凝胶治疗老年性阴道炎疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2008, 11 (13): 181-182.
- [26] 李玉霞. 利维爱联合替硝唑泡腾片治疗老年性阴道炎效果观察 [J]. 山东医药, 2009, 49 (15): 48-49.
- [27] 崔丽艳. 激素替代治疗更年期综合征体会 [J]. 医药与保健, 2009, 17 (6): 43-44.
- [28] 吴秋琳, 刘惠芳. 绝经后女性激素替代治疗的临床观察 [J]. 陕西医学杂志, 2005, 34 (6): 761-762.
- [29] 张杰, 荆艳. 利维爱治疗更年期综合征350例疗效分析 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22 (36): 5137-5138.
- [30] 赵玉婵, 段春梅, 曹卫红, 等. 微粉化17-β雌二醇阴道片剂对绝经后女性生活质量的影响 [J]. 现代保健医学创新研究, 2007, 4 (23): 139-140.
- [31] 孙吉湘, 刘静, 付莉, 等. 激素替代治疗卵巢早衰24例 [J]. 中国全科医学, 2005, 8 (5): 413-414.
- [32] 禹彬, 商微, 王蔼明. 卵巢早衰20例分析 [J]. 河北医药, 2008, 30 (6): 812-813.
- [33] 王翠平. 辨证分型治疗卵巢早衰40例 [J]. 新中医, 2008, 40 (3): 86-87.
- [34] 张景丽. 施艳秋治疗卵巢早衰经验摘要 [J]. 山西中医, 2008, 24 (9): 7-8.
- [35] 李晨辉, 李玥炫, 卓毅. 中医治疗卵巢早衰50例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16 (34): 5139.

(编辑:左媛媛)