

· 综述 ·

促排卵的中医研究进展

尹巧芝 陆 华[△]

卵泡发育成熟和排出障碍临床可表现为月经推后、月经过少、月经稀发、闭经、更年期综合征提前和不孕等。治疗当促卵泡成熟及排出,本文就中医对促排卵的研究状况作一综述。

实验研究

1 对下丘脑及垂体的影响

刘金星等⁽¹⁾将养精汤(女贞子、生地、山萸肉、紫河车粉、肉苁蓉、黄精、制首乌等)灌服雄激素所致不孕大鼠(ASR)4周后,用荧光分光光度计测定下丘脑单胺类神经递质去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HITT)含量,用放射免疫法测定 β -内啡肽(β -EOP)含量。结果:NE、DA含量养精汤组较生理盐水组显著升高($P < 0.001$ 、 $P < 0.05$)、5-HT、5-HITT、 β -EOP含量养精汤组较生理盐水组显著下降($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.05$)、NE/DA、NE/5-HT比值养精汤组较生理盐水组明显增大。结果表明:养精汤能改善ASR下丘脑NE及DA神经原机能,其中尤以增强NE神经原机能为主,同时降低5-HT神经原机能,使下丘脑NE神经原机能相对增强,从而促进下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)释放、 β -EOP的降低,以促进GnRH释放及正常脉冲节律恢复;大鼠垂体重量显著大于生理盐水组,且临床无排卵患者低水平促卵泡激素/促黄体激素(FSH/LH)经养精汤治疗后,FSH/LH明显升高,说明养精汤能增强垂体内分泌功能,促进促性腺激素的合成和释放,提高垂体促性腺激素水平。孙斐等⁽²⁾用滋肾阴的中药天癸方(生地、菟丝子、仙灵脾、补骨脂、女贞子等)水溶液浸膏灌服ASR后,下丘脑神经肽Y(NPY)表达减弱,存在于NPY神经元上的雌激素受体(ER)数目减少,GnRH分泌升高,明显低下的促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)升高,明显增加的血雌激素(E_2)、睾酮(T)、瘦素(leptin)水平下降,体重减轻,认为滋肾阴药能纠正神经内分泌-代谢失调而产生减肥及促排卵的作用。

归绥琪等⁽³⁾对补肾药(熟附子、肉桂、仙灵脾、菟丝子、黄精、补骨脂、熟地)治疗前后的ASR的垂体、卵

巢、肾上腺的形态学及内分泌功能进行了同步观察。结果:ASR的腺垂体细胞浆内有“脂滴”、“粒溶”、“空泡”、“自嗜”、卵巢无排卵;肾上腺皮质网状带增生,同时FSH、LH明显低下;T、脱氢表雄酮(DHA)明显升高。治疗后ASR的形态学及内分泌功能均恢复正常。认为:补肾药是通过性腺轴、肾上腺多水平,多靶器官的调节,起到降低雄激素、促排卵作用。孙斐等⁽⁴⁾用中药天癸方(生地、菟丝子、仙灵脾、补骨脂、女贞子等)水溶液浸膏灌服ASR后,其体重下降,明显增高的脂肪贮积指标leptin下降,低水平的FSH/LH恢复正常,生殖功能恢复,排卵出现。说明补肾中药对ASR的治疗可同时调节中枢(下丘脑-垂体)及外周(代谢-生殖轴)功能而促排卵。

2 对卵巢的影响

2.1 对卵巢局部调节因子的调节 李桂玲等⁽⁵⁾研究补肾中药对ASR胰岛素生长因子-I(IGF-I)及胰岛素生长因子-I受体(IGF-IR)的影响。结果:ASR存在着血清高水平IGF-I及主要靶器官低水平IGF-IR,而补肾中药对其有一定的调节作用。由此推测,补肾中药对ASR的促排卵可能是通过IGF-I/IGF-IR来实现的。研究表明:IGF-I与胰岛素(Ins)同属胰岛素家族,其结构相似,IGF-I与Ins存在交叉反应,即IGF-I可以通过Ins受体起作用,刺激各靶腺产生高水平雄激素,进而导致不孕,而ASR表示为IGF-IR水平的下降,可能是IGF-I对其受体的降调作用结果。

2.2 对卵巢组织形态学的影响 魏美娟⁽⁶⁾等以核仁组成区蛋白嗜银染色(AgNOR)增殖细胞核抗原(PcNA)为指标,观察补肾中药(附子、补骨脂等)水溶液对ASR卵巢组成区蛋白的影响。结果:补肾中药组卵巢颗粒细胞和间质细胞AgNOR和PcNA计数明显高于模型组,而与正常对照组无明显差异。提示补肾中药水溶液能够使颗粒细胞增殖、卵泡发育。李桂嫻等⁽⁷⁾观察中草药(柴胡、赤芍、白芍、枸杞子、菟丝子等)促排卵而对生育期小鼠卵巢的影响,结果表明无论动情前期与动情后期,中药组小鼠卵泡内膜层及颗粒层细胞和黄体细胞的胞浆内3- β -羟基脱氢酶活性和脂类明显增高,认为促卵泡汤确有促进卵巢卵泡和黄体的甾体激素分泌的作用。

3 其他

3.1 对子宫 ER、孕激素受体(PR)的影响 肖东红等^[8]采用放射受体分析方法测定灌服滋阴补肾育阴灵(熟地、龟版、山茱萸、淮山药、杜仲、牛膝、桑寄生等)的去卵巢小鼠子宫胞浆 ER、PR 的含量、蛋白含量、子宫重量等。结果提示,育阴灵能促进去卵巢小鼠子宫增重($P<0.01$)和子宫蛋白合成($P<0.01$),有提高胞浆 ER 和 PR 的含量等作用。说明育阴灵方具有雌激素样作用,小鼠子宫是药用作用环节之一。

3.2 对 Ins 和雄激素的影响 张月萍等^[9]对 ASR 灌服滋肾阴药后,ASR 卵巢增大并排卵,体外产生 T 能力下降,糖耐量上升,血 Ins 和体重下降,提示滋肾阴药通过降低 ASR 体内 Ins 和雄激素水平而促排卵。

3.3 对微量元素 Zn、Cu、Fe 的影响 刘金星等^[1]将养精汤灌服 ASR 4 周后,检测大鼠血清 Zn、Cu、Fe 的含量。结果:养精汤组大鼠血清 Zn、Cu、Fe 的含量较生理盐水组显著升高。认为补肾可调整和补充微量元素 Zn、Cu、Fe 的含量,从而对人体组织器官发挥广泛的生理效应是养精汤促排卵的作用机理之一。

3.4 对血 β -EOP 的影响 蔡连香等^[10]采用氨基导眠能复制雌性家兔阳虚动物模型,通过养血补肾片(覆盆子、菟丝子、枸杞子、车前子、熟地等)治疗后,降低的血 β -EOP 恢复正常,且无成熟卵泡的卵巢、菲薄的子宫内膜、指数低的阴道上皮角化细胞均恢复正常,认为:养血补肾片通过 β -EOP 调节性腺轴的功能,尤其对卵巢有促进和调节作用。

3.5 对抗透明带(ZP)抗体的影响 蔡立荣等^[11]建立了小鼠免疫性卵巢早衰动物模型,分别在免疫早期或免疫后灌服补肾活血复方(枸杞子、女贞子、知母、川芎、丹参等)后,预防组和治疗组血清 E_2 水平均比免疫组高($P<0.01$, $P<0.05$),而抗 ZP 抗体明显下降;治疗组和预防组生长滤泡和黄体数均比免疫组明显增加($P<0.05$, $P<0.01$);免疫组脾淋巴细胞呈现抗原特异性的增殖反应,明显高于对照组,而治疗组脾淋巴细胞对抗原的特异性反应降低。认为:补肾活血中药复方主要通过抑制特异性免疫损伤,使卵巢内残存的少数滤泡能得以复苏,恢复部分卵巢功能,而且中药预防效果优于治疗效果。

临床研究

1 单方治疗

陆华等^[12]临床通过彩色多谱勒对部分卵泡发育障碍患者卵巢、子宫动脉 Vmin、Vmax、PI、RI 等指标测定,发现卵泡发育障碍患者存在卵巢、子宫的血供不良。服用填精补肾的养精汤(熟地、紫河车、乌贼骨、肉

苁蓉等)治疗后,随着卵泡的发育成熟及生殖内分泌功能的提高,卵巢、子宫的血供得到了改善。说明卵巢的血供与卵泡发育、生殖内分泌存在相互协调和相互影响的关系。补肾益精中药具有促卵泡发育成熟的作用,并能明显改善卵巢和子宫的血供,用养精汤治疗卵泡发育障碍性闭经、月经稀发、不孕 26 例,其治疗周期 116 个,月经来潮周期 69 个,占 59.48%;卵泡成熟周期 37 个,占 31.9%;排卵周期 21 个,占 18.10%;卵泡发育成熟率为 84.62%。钟雪梅等^[13]用补经合剂(覆盆子、菟丝子、枸杞子、肉苁蓉、当归、熟地、黄芪、党参等)治疗肾虚、血虚症的月经后期量少 38 例,总有效率 94.73%,显效率 71.05%,并选用当归丸对照,证明补经合剂促卵泡发育和排卵的功能明显优于单一的养血活血药。

2 分期与中西医结合治疗

王瑞芳等^[14]用六味地黄系列治疗排卵障碍不孕,经后期用六味地黄丸 9g、金匱肾气丸 3g, B 超测卵泡 $\geq 18\text{mm}$ 时,改用六味地黄丸 6g、金匱肾气丸 9g;排卵后予金匱肾气丸 9g。若卵泡期基础体温偏高时,用知柏地黄丸代替六味地黄丸,不加服金匱肾气丸。对照组用克罗米芬治疗,结果治疗组 15 例,排卵 11 例,妊娠 9 例;对照组 14 例,排卵 9 例,妊娠 3 例。赵琳^[15]报道治疗组以中药人工周期疗法,同时配合克罗米芬及 HCG 治疗,对照组分别单独用上述中药或西药治疗,各治疗 36 例不孕(其中包括卵泡发育不良或无排卵 76 例);结果中西医结合治疗组排卵 29 例、妊娠 28 例,中医组排卵及妊娠各 20 例,西医组排卵 15 例、妊娠 14 例。魏明久等^[16]报道治疗组先用促排卵汤,当卵泡发育至 $[(18 \sim 19) \pm 2]\text{mm}$ 时,用克罗米芬及 HCG 治疗,对照组分别单独用上述中药或西药治疗,均治疗 60 例不孕,结果中西医结合治疗组排卵 53 例,妊娠 38 例,西医组排卵 36 例,妊娠 24 例,中医组排卵 28 例,妊娠 12 例。

3 中药与针刺结合治疗

田冬珍等^[17]用中药人工周期疗法的同时,配合针刺疗法,取穴风府、气海、大赫(双)、中极、关元、三阴交(双),治疗 29 例排卵功能失调患者(无排卵 26 例),结果排卵率 61.9%,妊娠率 41.1%,其中子宫内膜 PR 阳性 15 例,治疗 45 周期,排卵 40 周期,受孕 10 例;PR 弱阳性 11 例,治疗 33 周期,排卵 10 周期,受孕 2 例。许慧莉等^[18]用内服中药妇宁合剂,同时将中药(肉桂、小茴香、丹参、红花等)制成外用液,通过直流电导入关元、子宫(双),治疗 30 例排卵障碍患者,对照组仅内服妇宁合剂,治疗 15 例,结果治疗组排卵率

86.7% ,妊娠率 60.0% ,对照组排卵率 47.7% ,妊娠率 33.3%。

评估与展望

综上所述,中医对促卵泡发育及排卵的研究以肾—天癸—冲任—胞宫生殖轴为中心,以“肾主生殖”理论为指导,实验研究从对下丘脑、垂体、卵巢(局部调节因子、组织形态)、子宫 ER 及 PR、微量元素、Ins 和雄激素的影响均有研究。但是卵泡发育是一个复杂的调控过程,既受下丘脑—垂体—卵巢轴的调控,也受卵巢局部微环境特别是非固醇网络的调控。目前,中药对卵巢局部调节因子、卵泡免疫学及卵巢血供方面的研究较少,尚未进行对调控卵细胞的基因的研究。随着分子生物技术的引入,研究的逐步深入,将会丰富发展“肾主生殖”理论,为人类生殖医学作出贡献。临床方面报道说明中医治疗排卵障碍确有疗效,但目前仍存在不足之处。(1)研究多数未采用随机盲法对照。(2)多种疗法的作用机理尚未阐明。(3)诊断标准、疗程、疗效判定没有统一的量化指标。将来研究可以从以下方面入手(1)研究采用随机盲法对照。(2)研究各种疗法的作用机理。(3)研究排卵障碍的疗效评价的量化指标。(4)筛选一定行之有效的中药,开发中药新制剂。因此有待于进一步加强临床研究,把排卵障碍的治疗提高到一个新水平。

参 考 文 献

1. 刘金星,刘敏如,宋 韬,等.养精汤促排卵的临床及实验研究.中国中西医结合杂志 2001 21(2):94—98.
2. 孙 斐,俞 瑾,竺翠娣,等.雄激素致不孕大鼠肥胖-无排卵机制及滋肾阴药作用的探讨.中华内分泌代谢杂志 1999 15(5):259—262.
3. 归绥琪,俞 瑾,魏美娟.补肾中药对雄激素致不孕大鼠垂体、卵巢及肾上腺作用的实验研究.中国中西医结合杂志 1997 17(12):735—738.
4. 孙 斐,俞 瑾.中药天癸方对雄激素致不孕大鼠 leptin 及

垂体促性腺激素的影响.中国中西医结合杂志 1999 19(6):350—352.

5. 李桂玲,归绥琪.补肾中医药对雄激素致不孕大鼠胰岛素因子-1 及胰岛素因子-1 受体的影响.中国中西医结合杂志 2000 20(9):677—680.
6. 魏美娟,俞 瑾.补肾中药对雄激素致不孕大鼠核仁组成区蛋白的影响.上海医科大学学报 1996 23(6):451—452.
7. 李桂嫻,史小林,张亚滨,等.中草药促排卵汤对小鼠卵巢及子宫内膜作用的组织化学研究.生殖与避孕 1995 15(6):429—433.
8. 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.湖北中医杂志 1996 18(3):54—55.
9. 张月萍,俞 瑾,归绥琪.雄激素致不孕大鼠发病机制及滋肾阴药对其促排卵作用.中华内分泌代谢杂志 1994 10(2):98—101.
10. 蔡连香,李宏广,魏袁琳,等.养血补肾片对阳虚证动物模型卵巢功能的影响.中国中西医结合杂志 1998 18(10):620—622.
11. 蔡立荣,李大金,孙晓溪,等.补肾活血对小鼠实验性卵巢早衰防治作用的研究.中国中西医结合杂志 2001 21(2):126—129.
12. 陆 华,刘敏如,李春梅.养精汤促卵泡发育的临床观察.中国中西医结合杂志 1998 18(4):217—220.
13. 钟雪梅,周 灵,杨家林,等.补精合剂促卵泡发育和排卵的实验研究.江苏中医 1998 19(3):45—46.
14. 王瑞芳,占为平.六味地黄丸系列及氯米酚治疗排卵障碍不孕 25 例疗效及 B 超观察.吉林中医药 2000 20(4):34.
15. 赵 琳.中西医结合治疗不孕症 108 例疗效分析.江西中医药 1998 29(6):42—43.
16. 魏明久,王洪波,周梅玲,等.中西医结合促排卵疗效观察.中级医刊 1998 33(9):54—55.
17. 田冬珍,谢学欧,王 彬,等.中药加针刺诱发排卵与子宫内膜雌孕激素受体含量关系研究.中国中西医结合杂志 1998 18(4):225—226.
18. 许慧莉,韩桂珍,龚励俐.中药离子导入与内服诱发排卵的临床研究.湖北中医学院学报 2000 2(1):28—29.

(收稿 2001-07-15 修回 2001-10-30)

第六次全国中西医结合血液病学术会议征文通知

第六次全国中西医结合血液病学术会议将于 2002 年 9 月在北京召开,并同时进行血液学专业委员会换届改选。现将会议征文有关事项通知如下。

征文内容 血液病专题讲座、临床总结、实验研究、学术见解、诊疗体会和护理等。

征文要求 (1)来稿要求全文(4 000 字以内)和摘要(500 字以内)各 1 份,摘要内容应包括目的、方法、结果、结论 4 部分。中西医结合、中医、西医文章均可。(2)来稿须打印,手抄须字迹工整,用字规范。请注明作者姓名、单位、邮编,并加盖单位公章。请自留底稿。(3)截稿日期 2002 年 6 月 15 日(以邮戳为准)。(4)来稿请寄:100091 北京西苑操场 1 号,中国中医研究院西苑医院,周霭祥收。