

中医药治疗更年期综合征的实验研究

马 堃¹ 李连达²

摘要 对国内近年来中医药治疗更年期综合征的基础相关研究进行了综述。(1)实验研究:包括中医药对神经-内分泌-免疫网络的影响、对植物神经功能的调节及对自由基的影响。(2)实验研究方法:包括动物的选择、造模方法等。(3)客观指标。以期对提高中西医结合治疗更年期综合征水平有所帮助。

关键词 中医药;更年期综合征;实验研究

Experimental Studies on Menopausal Syndrome Treated by Traditional Chinese Medicine MA Kun, LI Lian-da
China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100700)

Abstract In this paper, literature about experimental researches on female climacteric syndrome (FCS) treated by traditional Chinese medicine (TCM) published in recent years were reviewed. This paper reviewed not only experimental researches about the effects of nervous system-endocrine and immune regulating net work, the vegetative nervous function and free radical treated by TCM; but also concerned the experimental approaches of animal selected, model established; and objective indexes of FCS. Taking advantages of FCS by integrative medicine is available for enhancing the clinical efficacy.

Key words traditional Chinese medicine; menopeusal syndrome; experimental study

更年期综合征(climacteric syndrome)又称围绝经期综合征(perimenopause syndrome),是由于卵巢功能退行性改变、脑垂体功能亢进、雌激素水平低下所导致的植物神经系统功能紊乱为主,伴有心理症状的一组症候群。90%的更年期妇女出现不同程度的临床表现^[1]。随着妇女文化知识水平的提高,承受社会、家庭、事业的压力越来越大,该病发病率逐年上升。据调查我国妇女平均寿命已超过 70 岁,2000 年我国 50 岁以上的妇女达 1.2 亿,2030 年将达 2.8 亿。而女性更年期综合征的发病比男性早 10 年,大约有 70%~90%的更年期妇女会发生月经失调,并伴有不同程度植物神经系统功能紊乱,其中 10%~30%症状较严重^[1],绝经后退行性疾病(心脑血管疾病和骨质疏松等)的防治,已成为公众医学亟待解决的问题。在治疗更年期综合征方面,中医药有其独特优势。现就目前基础方面的相关研究综述如下。

1 实验研究

1.1 对神经-内分泌-免疫网络的影响 中医药对神经-内分泌-免疫网络有良好对调节作用,具有多途径作用机理和整体调节的独特优势。中药补肾活血复方(六味地黄丸加生地、女贞子、白芍、丹参、益

母草)动物实验表明能提高更年期 SD 大鼠血清雌二醇(E_2)水平,降低血清促卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成素(LH)含量,并使阴道上皮细胞呈现不同程度的角化现象,子宫重量指数增加^[2]。益妇宁软胶囊(蛤蟆油补肾益精、充骨填髓,莪术调畅气机、活血化瘀)对更年期患者潮热汗出有明显改善作用,动物实验表明能明显升高大鼠去势后降低的血清 E_2 水平($P<0.01$),提高去势大鼠肾上腺、子宫指数,有效降低去势大鼠异常增高的 5-HT 和 5-HIAA 水平($P<0.01$),并升高去甲肾上腺素(NE)和 DA 的含量($P<0.01$),降低 5-HT/NE 和 5-HT/DA 的比值($P<0.01$)^[3]。更年期乐(紫河车、菟丝子、女贞子、当归、白芍、淫羊藿、柴胡等)有补肾肝、调补冲任功用,动物实验表明可以使更年期 SD 大鼠下丘脑单胺类神经递质恢复正常,调节生殖内分泌系统,提高下丘脑下降的 NE,降低异常升高的 5-HT 与 5-HIAA 的比值接近正常;可升高去势大鼠血清 E_2 的水平,降低血清 FSH 和 LH 水平;同时对衰老的卵巢形态也有一定的缓解。可以提高低下的免疫功能,使血清白细胞介素-2(IL-2)水平明显提高,并可改善胸腺的衰老及萎缩程度^[4]。更年期安怡片(熟地、山药、茯神、菟丝子、杜仲、肉苁蓉、泽泻等)的动物实验研究表明该方能使去势大鼠血清中升高的 5-HT、5-HIAA 水平恢复到正常,调节 5-HT/NE 的比值($P<0.05$),增加去势大鼠子宫重量系数,减轻子宫萎缩程度,升高大鼠血清 IL-2 含量^[5]。更年期灵系中西药复方制

作者单位:1. 中国中医研究院(北京 100700);2. 中国中医研究院西苑医院(北京 100091)

通讯作者:马 堃, Tel: 010-64014411 转 2416, E-mail: makun123@sohu.com

剂(淫羊藿、女贞子、谷维素、维生素),对性功能低下动物模型(用氢化可的松制作肾阳虚动物模型、用甲状腺素和利血平制作肾阴虚动物模型)实验表明,更年期能提高性功能低下动物的雌激素水平,对肾阳虚和肾阴虚动物均可增加性腺重量,对肾阳虚动物能提高耐力,对肾阴虚动物能降低痛反应^[6]。二仙汤(仙茅、淫羊藿、巴戟天、当归、知母、黄柏)是临床常用方,对肾阴阳两虚均有效。动物实验表明二仙汤具有延缓卵巢衰老,改善其 E_2 分泌的作用,方中温肾药(仙茅、淫羊藿、巴戟天、当归)和泻火药(知母、黄柏)均能提高 E_2 水平;能明显改善老年前期大鼠卵巢功能,增强其 E_2 合成能力,使血清 E_2 含量上升,缓解下丘脑-垂体的代偿性合成、分泌过亢,使下丘脑 GnRH 含量、血清 FSH 和 LH 含量下降,延缓下丘脑-垂体-卵巢轴衰老^[7,8]。

11~15 月龄雌性大鼠为自然更年期模型,用电针刺激双足三里、三阴交、太冲及关元,可使大鼠降低的 E_2 水平显著回升($P < 0.05$),异常升高的 FSH 和 LH 水平明显下降($P < 0.01$, $P < 0.05$),明显升高血清 IL-2 水平($P < 0.05$),提高更年期大鼠细胞的免疫功能,还可使升高的下丘脑 5-HT、5-HIAA 含量明显下降,使降低的 NE 含量回升,使提高的 5-HT/NE 比值降至青年对照组水平,对更年期衰退的神经-内分泌-免疫网络起综合性调节作用^[9,10]。

1.2 调节植物神经功能 更年期综合征的许多症状是由于植物神经功能紊乱引起的。中药能有效地调节植物神经功能,改善更年期的临床症状。如镇静、安神的中药单方或复方成功治疗更年期患者的潮热、潮红、失眠等。用加味酸枣仁汤(炒枣仁、川芎、茯苓、知母、生地、磁石、枸杞子、夜交藤、朱砂、甘草)治疗更年期患者心烦失眠、眠则多梦、易惊醒等收到较满意的效果^[11]。用切除双侧卵巢并加服热性中药(附子、干姜)的方法制成阴虚内热证大鼠模型,灌服由地骨皮、女贞子为主的制剂,使阴道上皮呈现不同程度的角化现象,增加子宫重量,降低血清 LH、FSH、泌乳素(PRL)含量,使血浆 NE 及脑组织 5-HT 含量降低,从而降低交感兴奋性^[12]。更年期(紫河车、菟丝子、女贞子、当归、白芍、淫羊藿、柴胡等)的动物实验表明具有部分纠正更年期中枢大鼠单胺类神经递质紊乱的作用,提高下丘脑下降的 NE,降低异常升高的 5-HT 与 HIAA 的比值接近正常;可升高去势大鼠血清 E_2 的水平,降低血清 FSH 和 LH 水平^[13]。用清肝平心(黄连、麦冬、白芍、枣仁等)治疗肝火旺的更年期综合征患者,表明对血清 FSH、LH、 E_2 、睾酮无明显作用,但可使

升高的促肾上腺皮质激素(ACTH)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)含量明显下降^[14]。

1.3 对自由基的影响 自由基能促使卵细胞凋亡,加速卵巢衰老。中药能增加 SOD 酶的活性,清除自由基含量的报道不少,但治疗更年期综合征的中药对自由基的影响较少报道。应用当归注射液对更年期大鼠进行静脉连续给药 20 天,发现血超氧化物歧化酶(SOD)活性明显增高($P < 0.01$),脂质过氧化物(LPO)水平下降。说明当归注射液可使更年期大鼠血 SOD 活性明显增加,能清除氧自由基,抗脂质过氧化物反应,对更年期大鼠心血管系统有重要的保护作用^[15]。更年期调经能增强更年期大鼠体内的自由基清除酶 SOD 和 GSH-Px 的活性较对照组明显提高,血清脂质过氧化物(LPO)水平则明显下降^[16]。

2 研究方法

2.1 实验动物的选择 更年期综合征实验模型的动物以大、小鼠较为常见,其他动物如兔、猴也可用。小鼠和大鼠常作去卵巢试验和作雌激素检查。只有大鼠和猴子可出现绝经后潮热现象研究。

2.2 动物模型

2.2.1 自然衰老模型 一般认为大鼠 3~6 月龄为青年期,8~12 月龄为中年期,24 月龄以后为老年期,由中年向老年的过渡时期为老年前期。通常可选择 12~18 月龄的雌性大鼠作为女性更年期综合征的动物模型。由于此阶段的大鼠的生殖内分泌功能衰退的表现与更年期妇女极为相似,雌激素水平下降,阴道上皮细胞萎缩、变薄等特点。但由于一些因素致动物数量来源相对较少,限制了这一模型的应用

2.2.2 去势模型 原理:切除动物性腺器官,使性腺分泌性激素停止,血液中性激素明显下降。方法:成年雌性大鼠以乙醚麻醉,并以浸透乙醚的棉球放置动物的口鼻部维持麻醉(或以戊巴比妥麻醉)。然后从大鼠背部最末肋骨下,腋中线 and 距脊柱外侧约 2cm 交叉处,剪除长毛,切开皮肤和背肌约 1.5~2cm,切口视野中可见一乳白色发亮的脂肪团,卵巢即包埋其中,用小镊子轻轻夹住脂肪团拉出切口外,分离脂肪团,便可见到一团细线状不规则呈黄红色的卵巢。剪取时先将卵巢下输卵管(包括脂肪)用细线结扎,再摘除卵巢,术后顺势将子宫角送回腹腔中,缝合肌肉及皮肤;同时摘除另一侧卵巢;术后即注射青霉素连续 3 天,以防感染。手术第 2 天开始行大鼠阴道涂片观察,每天 1 次,连续 5 天,以确定卵巢完全切除。实验动物从术后的 5 天起全部进入动情间期。而不再出现动情前期、动情期的雌激素变化。基本上符合“更年期”表现^[16,17]。

成年小鼠去势模型方法同大鼠方法。阴道涂片检查:左手按常规捉拿小鼠,右手取一钝头滴管,吸入生理盐水 0.2ml,轻轻插入阴道,反复抽吸 2~3 次,取出滴管,将阴道冲洗液滴于载玻片上,铺平,镜检;或者玻片上阴道冲洗液铺平,固定,然后以 5% 美蓝溶液染色 10min,然后冲洗,镜检;雌性动物于切除卵巢后,其雌激素水平或雄激素水平降低,阴道上皮细胞出现与更年期妇女相似的特点,且性成熟期动物易得,所以目前大多数的相关研究均采用将性成熟期动物去势来造模。

2.2.3 慢性应激

电刺激法:将动物(小鼠或大鼠)放入药理、生理实验多用仪的刺激盒内,动物站在刺激电极栅网上,开动刺激电极,刺激电压 36V,单击或双击,连续 1~3min 为 1 次,每天刺激 1~3 次(根据情况可以调节刺激强度、次数及持续时间)。

制动法:将动物(小鼠或大鼠)捆绑或放入制动瓶内,制动瓶可以用塑料制成,将动物放入使其不能动弹。每天 1 次,每次 2~3h。

吊尾法:将动物(小鼠或大鼠)尾尖部用胶布固定于棒上,头部下垂悬吊,下部置一水盆,使动物必须抬头才不致于鼻部进入水中。每次悬吊 1~3 h。以上方法连续 10~15 天即可引起动物生殖内分泌变化。为了加强应激效果可以几种方法交替对动物进行。我们发现,用慢性应激制动的方法可以使成年大鼠生殖内分泌功能显著退化,可见无性周期交替或性周期紊乱,血浆 E_2 水平和孕酮水平降低。睡眠实验表明,慢性应激小鼠也显示入睡困难的现象。因此慢性应激动物可以作为研究更年期综合征的模型^[18]。

去势加慢性应激:更年期综合征患者病因也有社会精神因素,因此我们采用切除卵巢小鼠加应激法,将去卵巢小鼠放入电刺激盒中,接受电刺激应激,刺激电压 36V,每秒点击 1 次,连续点击 10 次,隔 50s 再点击 10 次,如此进行 10 次循环,每天 1 次,连续 10 天,小鼠出现自主活动增加,戊巴比妥钠睡眠潜伏期明显延长,睡眠时间缩短,血清 E_2 降低而 FSH 升高。

X 线造模:性成熟期大鼠卵巢经 X 线照射后,大鼠卵巢萎缩,雌激素水平低下,部分植物神经功能紊乱。

去胸腺法造成衰老动物模型:人体的衰老首先是胸腺衰老继而引起其他脏器的衰老,用切除胸腺大鼠的方法制成衰老模型,性功能紊乱,卵巢萎缩退化, E_2 水平下降。

快速撤退吗啡成瘾大鼠的啡啡造模:对啡啡成瘾

大鼠急性撤退吗啡造成模型。因为当潮热发生时,其皮肤温度、心血管和神经内分泌变化与更年期妇女很相似,因此认为可用该模型研究更年期潮热发生的神经机制。

3 客观指标 可供选择的观测指标很多,范围较广,实验人员可根据不同的实验要求、客观条件进行选择。

3.1 与激素及神经递质有关的实验指标 如血清 E_2 、FSH、LH、皮质酮,血清或中枢神经 NA、DA、5-HT 等指标。血清 FSH、LH、皮质酮、 β -EP 测定用测试盒,使用放射免疫测定仪,按说明书操作进行测定。

3.2 形态学观察 利用光镜和电镜观察肾上腺、卵巢、子宫及相关组织结构的变化;组织化学(包括免疫组织化学)观察卵巢、子宫、阴道等组织中受体变化。

3.3 神经活动 (1)睡眠时间的测定:包括延长戊巴比妥钠睡眠时间的试验和对戊巴比妥钠阈下催眠剂量的影响。(2)活动次数的测定:以镇静试验方法观察药物对动物自发活动的影响。

3.4 卵巢基因及生物因素变化 更年期的卵巢基因及生物活性因子研究还刚刚开始,中药对这些变化的影响尚在起步。

参 考 文 献

- 曹泽毅主编. 中华妇产科学. 北京:人民卫生出版社,1999:2271.
Cao ZY, editor. Chinese obstetrics gynecology. Beijing: People's Medical Publishing House,1999:2271.
- 赖远征,冯冰虹,刘美珍,等. 补肾活血方对更年期大鼠性激素的影响. 辽宁中医杂志 2004;31(1):78—79.
Lai YZ, Feng BH, Liu MZ, et al. Effect of Bushen Huoxue Recipe on sexual hormone in menopausal model. J Liaoning TCM 2004;31(1):78—79.
- 肖 炜,邓虹珠,马 云,等. 益妇宁软胶囊治疗更年期综合征的实验研究. 中国中药杂志 2003;28(3):253—256.
Xiao Y, Deng HZ, Ma Y, et al. Laboratory study of the Yi-Fu-Ning soft gelation capsules in treating climacteric syndrome. China J Chin Materia Medica 2003;28(3):253—256.
- 王 滨,刘宏艳,王 红,等. 更年期乐对更年期综合征网络机制影响的实验研究. 江苏中医药 2002;23(10):56—57.
Wang B, Liu HY, Wang H, et al. Experimental study on mechanism of Gengnianle in climacteric syndrome. J Jiangsu TCM 2002;23(10):56—57.
- 范红霞,万力生,黎烈荣. 更年安怡片治疗更年期综合征的临床与实验研究. 中医药研究 1999;15(4):45—49.
Fan HX, Wan LS, Li LR. Clinical and experimental study of the Gengnian Anyi capsules in treating climacteric syndrome.

- Res Tradit Chin Med 1999;15(4):45—49.
- 6 任光友, 张贵林, 李 俊. 更年期对更年期综合征动物的药理作用研究. 贵阳医学院学报 2001;26(4):303—304.
Ren GY, Zhang GL, Li J. A study on the pharmacologicat effect of Gengnianling on the menopausal syndrome animals. J Guiyang Med Coll 2001;26(4):303—304.
 - 7 方肇勤, 徐晶初, 张伯讷. 二仙汤及其拆方对老龄大鼠血浆性激素和促性腺激素含量的影响. 中医药学报 1992;7(5):24—26.
Fang ZQ, Xu JC, Zhang BN. Effect of Er-xian decoction and its disassembled prescription on the content of serum sexual hormones and gonadotrophic hormone in aging rats. Acta Chin Med Pharmacol 1992;7(5):24—26.
 - 8 廖柏松, 胡 燕, 鞠 躬, 等. 二仙汤对 18 月龄雌性大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴功能的调节. 山东中医学院学报 1996; 20(6):396—398.
Liao BS, Hu Y, Ju G, et al. The regulating of function of hypothalkmus-pituitary-ovary axis of female mice of 18 months treated by decoction of Curculigo Rhizome and Epimedium. J Shandong Chin Medi Coll 1996;20(6):396—398.
 - 9 刘宏艳, 吴高媛, 王 滨, 等. 针刺治疗更年期综合征的实验研究. 天津中医学院学报 2002;21(1):45—46.
Liu HY, Wu GY, Wang B, et al. Experimental research on climacteric syndrome treated by acupuncture. J Tianjin Coll TCM 2002;21(1):45—46.
 - 10 刘宏艳, 王 滨. 电针对更年期大鼠神经内分泌免疫网络的影响. 江苏中医药 2003;24(1):49—51.
Liu HY, Wang B. Effect of electrical acupuncture on neuroendocrine of rats during climacteric period. J Jiangsu TCM 2003;24(1):49—51.
 - 11 连晓媛, 张均田. 重复应激造成小鼠性行为缺损. 中国药理学通报 1998;14(3):273—274.
Lian XY, Zhang JT. Repetitions excite cause sex instinct act deficiency of rats. Chin Pharm Bull 1998;14(3):273—274.
 - 12 胡随瑜, 尤劲松, 向群辉, 等. 地贞颗粒对“更年期”阴虚内热证模型大鼠的影响. 中药新药与临床药理 2000;11(3):143—145.
Hu SY, You JS, Xiang QH, et al. Effect of Di Zhen granule on menopausal rat model with interior heat and Yin deficiency syndrome. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol 2000; 11(3):143—145.
 - 13 王 滨, 刘宏艳, 王 红, 等. 中药复方更年期乐对更年期大鼠单安类神经递质的影响. 天津中医药 2003;20(2):27—29.
Wang B, Liu HY, Wang H, et al. Influence of Chinese decoction Gengnianle on monoamine neurotransmitter in climacteric rats. Tianjin J TCM 2003;20(2):27—29.
 - 14 王大增, 朱燕青, 李燕萍. 更年期舒治疗妇女更年期综合征的临床与实验研究. 中国中西医结合杂志 1994;14(7):396—399.
Wang DZ, Zhu YQ, Li YP. Clinical and experimental studies on menopausal syndrome treated by Gengnianshu. Chin J Integr Tradit West Med 1994;14(7):396—399.
 - 15 袁新初, 张端莲. 当归注射液对更年期大鼠超氧化物歧化酶和脂质过氧化物的影响. 中草药 2001;32(9):822—823.
Yuan XC, Zhang DL. Effect of Angelica injection on superoxide dismutase and lipid peroxide in blood of climacteric rats. Chin Tradit Herbal Drugs 2001;32(9):822—823.
 - 16 鲁遂荣, 方学韞, 侯安继, 等. 更年期平调液对更年期自由基影响的实验研究. 中国中医基础医学杂志 1998;4(8):35.
Lu SR, Fang XY, Hou AJ, et al. Experimental study on the effect of Gengnian Pingtiao Liquid to free radical in climacteric rats. Chin J Basic Med TCM 1998;4(8):35.
 - 17 顾文聪, 赵伟康, 韩志芬, 等. 阴虚火旺更年期综合征患者血浆过氧化脂质及性激素的变化. 中医杂志 1990;31(9):45—47.
Gu WC, Zhao WK, Han ZF, et al. Changes of plasma lipid peroxide and sex hormone in menopausal syndrome patients with hyperactivity of fire due to yin deficiency. J TCM 1990; 31(9):45—47.

(收稿:2004-08-20 修回:2005-03-15)