

· 综 述 ·

中医药治疗原发性卵巢功能不全作用机制研究进展

明章书 陈晓勇

原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI), 以往被称为卵巢早衰(premature ovarian failure, POF), 是指发生在女性 40 岁以前有继发闭经的高促性腺激素、低雌激素性卵巢功能衰退^[1-3]。近年来 POI 发病率呈逐年上升且年轻化趋势, 且会增加全死因病死率和提高相关癌症的发生率^[4]。POI 是高度异质性疾病, 目前对其病因尚无明确论, 其主要与遗传、免疫、代谢、医源、感染和环境等多种因素有关, POI 可导致卵巢原始卵泡数目减少, 或卵泡闭锁加速, 或卵泡功能被破坏、无功能^[5,6]。现代医学对其治疗上主要采用激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA) 治疗和辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART), 另外, 干细胞治疗也取得了一定的进展^[1,2]。但总体疗效并不理想, 不良反应较多, 影响肝、肾功能, 增加乳腺癌及子宫内膜癌的发病率。随着中医药的发展, 临床中药及针灸治疗 POI 皆取得一定进展, 但其作用机制尚不十分明确。笔者就中医药对 POI 的研究进展进行综述。

1 中医学对 POI 的认识

中医学虽无 POI 的病名, 但结合其临床基本特征来看, 在中医学古籍中早有记载, 属“血枯”、“血隔”、“经水早断”、“闭经”、“不孕”等范畴。古代医家认为上述诸病总的病机为肾虚。肾藏精, 主生殖, 为先天之本。陈颖异认为, 该病由肾虚、冲任功能早衰所致^[7]。王小云认为其主要病因病机为精亏源竭, 瘀滞闭阻^[8]。总之, 历代医家认为肾虚是本病根本病机, 乃肾中阴阳精血逐渐亏损、冲任虚衰所致。总体上遵循补肾填精、调理冲任为治疗原则。

2 中医药治疗 POI 的临床研究

临床上采用中药及针灸治疗 POI 已取得较好疗效。徐碧红等^[9]临床研究发现补肾调经方可改善

POF 患者的临床症状, 降低血清卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素(luteinizing hormone, LH) 水平, 提高血清雌二醇(estradiol, E₂) 水平, 促进月经来潮, 其疗效较显著, 复发率低, 不良反应少, 明显提高患者的生活质量。Wu Y 等^[10]对中药治疗 POF 进行 Meta 分析, 表明中药可降低血清 FSH 水平, 改善患者围绝经期症状。王飞等^[11]采用前瞻性病例序列研究针刺治疗 POF 患者, 结果表明针刺能够提高患者血清 E₂ 水平, 促进月经周期恢复, 同时改善潮热、盗汗、失眠、性欲低下等围绝经期症状, 与 Chen Y 等^[12]研究结论相同。Zhou K 等^[13]研究表明电针治疗可降低 POF 患者血清 FSH 和 LH 水平, 提高血清 E₂ 水平, 促进月经周期恢复。王蕊等^[14]采用健脾补肾方联合艾灸治疗 POF 患者, 发现健脾补肾方联合艾灸可改善 POF 患者血管舒缩症状、生理、心理和性生活 4 个方面, 提高其生活质量和阴道脱落细胞成熟度。

3 中医药对 POI 模型动物的基础研究

3.1 对激素水平的影响

现代药理研究已证实中药具有类雌激素样作用, 但其并非单纯的激素替代作用, 而是通过对神经—内分泌—免疫系统(nerve-endocrine-immune system, NEI) 多环节的调节, 促进下丘脑—垂体—卵巢性腺轴(hypothalamo pituitary ovarian axis, HPO) 功能的恢复和改善^[15,16]。徐海霞等^[17]研究表明育肾养血方能提高 POF 大鼠血清 E₂ 水平和降低 FSH 水平, 通过促进卵泡发育, 增加窦状卵泡数量和颗粒细胞数目, 从而促进抑制素 B(inhibin, INHB) 分泌, 同时可从整体上调 HPO 轴的功能, 恢复受损卵巢的内分泌功能。同样, 李红梅等^[18]观察左归丸对免疫性 POF 小鼠性激素的影响, 发现左归丸能够增加 POF 模型小鼠外周血中 E₂ 水平, 减缓外周血 FSH 的升高。另外, 张毅敏等^[19]研究显示针刺治疗 POF 大鼠能够调节血清 E₂、FSH、LH 及孕酮(P) 水平, 从而改善卵巢功能。

3.2 对卵巢组织形态学的影响

大量研究表明运用中药后, 实验动物的卵巢在组织形态学方面有了明显的改善。伍娟娟等^[20]研究二

作者单位: 江西省妇幼保健院中医科(南昌 330006)

通讯作者: 陈晓勇, Tel: 0791-86310179, E-mail: basschen99@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170915.222

仙汤对免疫性 POF 模型小鼠卵巢形态学的影响,发现补肾中药可使 POF 小鼠卵巢体积增大,促使卵巢指数升高,增加发育成熟卵泡的数量,使卵泡颗粒细胞层增多,卵巢间质淋巴细胞及浆细胞浸润减少,与张大伟等^[21]的研究结果相似。王浩^[22]对 POF 模型大鼠进行益肾调周法干预,结果表明它能够通过影响卵巢内分泌,从而增加卵巢中初级卵泡、生长卵泡和黄体的数量,且炎性浸润减少。以上研究均表明中药对 POF 卵巢组织形态有一定的改善作用。

3.3 对免疫系统的影响

免疫系统紊乱可引起卵巢组织受损,如抗卵巢抗体(anti ovary antibody, AOAb)和抗透明带抗体(anti zona pellucida antibody, AZpAb)可损伤卵巢组织,导致 POI 的发生。有研究证明中药能够抑制卵巢自身免疫反应,恢复部分卵巢功能^[23-28]。Tang CL 等^[23]等研究表明补肾活血方可使自身免疫性 POF 小鼠血清抗透明带抗体滴度下降、脾淋巴细胞增殖减少,从而抑制卵巢自身免疫性损伤,与王玲^[24]研究结果相似。董莉等^[25]研究发现补肾中药可改善自身免疫性 POF 小鼠的生殖内分泌功能,而活血及疏肝中药能够显著降低模型小鼠血清 AOAb 及 AZpAb 阳性率,调整体液免疫功能,与王浩^[22]研究相符。同时,朱玲等^[26]研究表明左归丸通过调节生长分化因子 9 (growth differentiation factor-9, GDF-9) mRNA 的表达,提高 E₂ 水平,抑制 AOAb 产生,改善 POF 小鼠卵巢免疫性炎症的损伤。进一步深入研究发现,左归丸又可调节免疫性 POF 小鼠 CD4⁺/CD8⁺ 平衡,抑制 AZpAb 水平增高,可在一定程度上改善其免疫功能^[27]。另外,伍娟娟等^[28]研究显示二仙汤通过使 POF 模型小鼠叉头蛋白 3 (FoxP3) 基因表达增强,活化 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞 (Treg),使其获得 Treg 表型和功能,从而调节其免疫功能,阻止 POF 发生。丁青等^[29]研究证明右归丸通过调控免疫性 POF 模型小鼠 CD4⁺T 淋巴细胞亚群的关键调节因子,调节辅助 T 淋巴细胞 17 (Th17)/Treg 表达平衡,从而抑制卵巢组织的免疫性损伤。

3.4 对卵巢相关基因及颗粒细胞凋亡的影响

基础研究表明,中医药可从多环节多靶点对 POI 的相关基因进行干预,同时抑制卵巢颗粒细胞凋亡,改善卵巢功能,从而对 POI 有一定治疗作用^[30-35]。

郭菲等^[30]从基因角度对 POF 病因及治疗进行了研究,结果证明中药确实可影响某些相关基因的表达,从而改善卵巢功能。刘慧萍等^[31]研究证实补肾活血方可通过调节免疫性 POF 小鼠卵泡凋亡调控基因

(Bcl-2/Bax) 的表达,使外周血清 AzpAb 表达下降,抑制抗体集聚和卵泡颗粒细胞凋亡,从而改善卵巢功能。同样,董晓英等^[32]研究显示补肾养血方可能通过上调免疫性 POF 小鼠卵泡及卵巢间质 Bcl-2 蛋白的表达,下调 Bax 蛋白的表达,增高 Bcl-2/Bax 比例,以抑制卵泡过早、过快凋亡,从而改善卵巢功能,与朱玲等^[33]结论相同。崔丹丹等^[34]研究表明归肾丸通过调整卵巢储备功能低下 (decline in ovarian reserve, DOR) 模型小鼠的 Egr-1、Oct-4、MVH 表达,影响性激素及 AMH 的分泌,从而增强卵巢功能,对 DOR 有较好的治疗作用。同时,王玲^[24]研究证实左归丸通过 FasL 表达降低、Bcl-2 表达增加,从而抑制 Fas 介导的卵巢颗粒细胞凋亡,与王浩^[22]结论相同。彭艳丽^[35]利用补肾填精中药左归丸调控 GDF-9/Smad2 信号的转导,上调 POF 小鼠卵巢 GDF-9 蛋白的表达,促进卵泡发育,从而改善卵巢功能。另外,张毅敏等^[19]探讨针刺治疗对 POF 大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响,发现针刺治疗可上调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的基因和蛋白表达水平,增加成熟卵泡的数量,促使原始卵泡和大量初级卵泡形成,调节卵巢分泌功能,从而促使卵巢功能恢复。

3.5 干预生殖内分泌网络主调控因子及局部调节因子

张磊等^[36]利用因子分析法探讨定经汤调节 POF 的生物学机制,对定经汤干预下的生殖内分泌网络主调控因子进行了分析研究,主要包括 3 类调控因子:垂体—卵巢轴生物分子 (FSH、LH、E₂、P)、下丘脑生物分子 [β-内啡肽 (β-endorphin, β-EP)、IL-1、NOS、NO、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH)、促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH)]、垂体—肾上腺轴生物分子 [促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质醇 (cortisol, CORT)], 其中 IL-1 是各调控因子之间起枢纽作用的生物分子。因此,定经汤可直接或通过下丘脑间接调节垂体—肾上腺轴生物分子,干预生殖内分泌网络主调控因子,从而调节卵巢功能。同时,王浩^[37]研究了益肾调周法与针刺法均可提高外周血和下丘脑 β-EP 水平,可从多角度调整机体 β-EP 水平,调整 POF 紊乱的 NEI 网络系统,进而改善卵巢功能。另外,杨涓等^[38]研究补肾调冲方对 POF 大鼠卵泡发育的影响,发现补肾调冲方可通过调控卵泡发育旁分泌途径中的表皮生长因子 (epider-

mal growth factor, EGF)、缝隙连接蛋白 43(Cx43) mRNA 表达,从而促进卵泡生长发育。张大伟等^[21]研究发现补肾调周法能显著提高 POF 模型大鼠血清 INHB 及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,改善卵巢储备能力,从而促进卵巢功能恢复。

4 结语

综上所述,中医治疗 POI 的作用机制主要涉及:调整性激素水平,改善卵巢组织形态,调节免疫系统,调节卵巢相关基因表达及抑制颗粒细胞凋亡,干预生殖内分泌网络主调控因子及局部调节因子等方向。中药及针灸从多系统、多环节、多靶点治疗 POI,有较确切的疗效,可以避免西医激素治疗导致的不良反应,是临床上治疗 POI 较理想的方法。但目前仍存在一些问题:(1)关于本病的中医病因病机、辨证分型、临床治疗及疗效判定标准尚未统一,期待今后能早日形成规范的中医诊疗标准。(2)目前对本病研究多为临床经验性总结,缺乏大样本及多中心系统研究,临床疗效的可信度有待进一步提高,因此需开展大样本、多中心的随机对照试验,以验证其临床疗效及安全性,为临床用药提供依据。(3)对本病的实验研究目前尚未建造出与中医学“证”相结合的动物模型,从而限制了中医辨病辨证相结合的优势,期待进一步进行病证结合模式的深入研究。(4)对本病的作用机制尚需进一步探究,上述研究仅揭示了中医治疗 POI 的部分机制,尤其是关于针灸治疗研究尚较少,有待深入研究并对中医治疗 POI 机制做出更明确的解释,为今后正确、合理、有效地运用中医治疗 POI 提供依据。

参 考 文 献

- [1] Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency [J]. *Womens Health (Lond)*, 2015, 11(2): 169–182.
- [2] Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update [J]. *Int J Womens Health*, 2014, 6(20): 235–243.
- [3] Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(4): 499–509.
- [4] Wu X, Cai H, Kallianpur A, et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e89597.
- [5] Ebrahimi M, Akbari AF. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update [J]. *Int J*

- Fertil Steril*, 2011, 5(2): 54–65.
- [6] Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure [J]. *J Mol Endocrinol*, 2010, 45(5): 257–279.
- [7] 钱海墨, 范晓艳, 陈颖异. 陈颖异治疗卵巢早衰经验 [J]. *中医杂志*, 2009, 50(5): 402–403.
- [8] 曹晓静, 王小云. 王小云辨治卵巢早衰经验 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(5): 372–375.
- [9] 徐碧红, 李茂清, 骆宇戟, 等. 补肾调经方对卵巢早衰患者生殖轴的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(21): 221–224.
- [10] Wu Y, Chen LT, Qu F, et al. Chinese Herbal Medicine for premature ovarian failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Integr Med*, 2014, 6(3): 382–391.
- [11] 王飞, 房繁恭, 陈滢如, 等. 针刺治疗卵巢早衰的前瞻性病例序列研究 [J]. *中国针灸*, 2014, 34(7): 653–656.
- [12] Chen Y, Fang Y, Yang J, et al. Effect of acupuncture on premature ovarian failure: a pilot study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 718675.
- [13] Zhou K, Jiang J, Wu J, et al. Electroacupuncture modulates reproductive hormone levels in patients with primary ovarian insufficiency: results from a prospective observational study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 657234.
- [14] 王蕊, 邢红梅, 何芳. 健脾补肾方联合艾灸对卵巢早衰患者生存质量及阴道脱落细胞成熟度的影响 [J]. *中医杂志*, 2009, 50(7): 606–608.
- [15] 闫朋宣, 杜宝俊, 罗然. 中药类激素样作用研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2): 531–534.
- [16] 蔡立荣, 李大金, 孙晓溪, 等. 补肾活血方对小鼠实验性卵巢早衰防治作用的研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(2): 126–129.
- [17] 徐海霞, 胡国华, 夏亦冬. 育肾养血方治疗卵巢早衰的实验研究 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2011, 31(5): 571–575.
- [18] 李红梅, 苗竹林, 王奇玲, 等. 左归丸对免疫性卵巢早衰小鼠性激素的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2010, 27(13): 1161–1164.
- [19] 张毅敏, 于斌, 陈佳, 等. 针刺治疗对卵巢早衰大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. *中国针灸*, 2015, 35(1): 53–58.
- [20] 伍娟娟, 刘锐, 尤昭玲, 等. 二仙汤对免疫性卵巢早衰模型小鼠形态学影响 [J]. *中华医药学刊*, 2012, 30(7): 1645–1647.
- [21] 张大伟, 李翠萍, 黄霞, 等. 补肾调周法对卵巢早衰模

- 型大鼠血清 INHB、VEGF 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 213-216.
- [22] 王浩. 益肾调周法干预卵巢早衰模型大鼠机制的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [23] Tang CL, Li F, Sun L, et al. Therapeutic effect of Bushen Huoxue recipe on autoimmune premature ovarian failure mice established by immunization with recombinant porcine zona pellucida 4 antigen [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(6): 439-445.
- [24] 王玲. 从调节卵泡凋亡探讨左归丸治疗免疫性卵巢早衰的机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [25] 董莉, 谈媛, 平瑜佳, 等. 不同治法方药治疗小鼠自身免疫性卵巢功能衰退的比较研究 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(1): 86-89.
- [26] 朱玲, 罗颂平, 许丽绵, 等. 左归丸对小鼠自身免疫性卵巢损伤的保护作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(10): 920-924.
- [27] 朱玲, 罗颂平, 许丽绵. 左归丸对卵巢早衰小鼠免疫功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(6): 1157-1160.
- [28] 伍娟娟, 林忠, 刘锐. 二仙汤对免疫性卵巢早衰模型小鼠 FoxP3 基因表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(9): 2104-2106.
- [29] 丁青, 欧阳进, 伍参荣, 等. 右归丸对卵巢早衰模型小鼠 Th17/Treg 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1091-1093.
- [30] 郭菲, 刘丹卓, 赵新广. 从基因角度对卵巢早衰病因及治疗的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 31(1): 81-83.
- [31] 刘慧萍, 尤昭玲, 张国民. 补肾活血方对免疫性卵巢早衰小鼠卵泡凋亡相关蛋白的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(5): 28-32.
- [32] 董晓英, 柳顺玉, 李冬华, 等. 补肾养血方对卵巢早衰小鼠凋亡调控蛋白 Bcl-2/Bax 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1): 134-138.
- [33] 朱玲, 罗颂平, 许丽绵, 等. 左归丸对免疫性卵巢早衰小鼠卵巢 Bcl-2/Bax 蛋白表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(4): 381-386.
- [34] 崔丹丹, 马雯雯, 文露. 归肾丸对卵巢储备功能低下小鼠卵巢 Oct-4, MVH 及 Egr-1 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 76-80.
- [35] 彭艳丽. 补肾填精法治疗 POF 的临床观察及对小鼠卵巢 GDF-9 信号转导的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [36] 张磊, 邓树泳, 张琰, 等. 基于因子分析的定经汤调节卵巢早衰生物学机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 237-240.
- [37] 王浩. 益肾调周法对卵巢早衰模型大鼠 β -内啡肽的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2012, 28(6): 59-63.
- [38] 杨涓, 高慧, 夏天, 等. 补肾调冲方对卵巢早衰大鼠卵泡发育的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52(7): 592-595.

(收稿: 2016-01-04 修回: 2017-09-03)

责任编辑: 汤 静

第五次世界中西医结合大会将于 12 月在广州召开

由中国中西医结合学会主办的第五次世界中西医结合大会定于 2017 年 12 月 7—10 日在中国广州白云国际会议中心召开, 本次大会主题是“弘扬结合医学成果, 服务人类健康”。世界中西医结合大会是一次凝聚中西医学结合智慧的最高学术盛典, 每五年举办一次, 得到中国政府的有力支持和世界各国结合医学工作者的高度赞誉。

中西医结合医学是具有中国特色的一种医学模式, 是联系中医西医的桥梁与纽带, 经历了一个甲子的发展与壮大, 培养和造就了一大批医德高尚、医术精湛的医学大师, 取得了可喜的成就, 深受广大医务工作者和患者的热爱, 为促进人类的健康事业作出了巨大贡献, 这些成绩是中国的也是世界的。会议将邀请中西医结合相关领域的两院院士、国内外著名专家学者就中西医结合医学的发展、研究成果、创新领域做特邀报告和专题报告, 致力于打造一个最具影响力的中西医结合学术交流与知识互享的平台, 推动世界中西医结合事业的繁荣与发展。

大会另设六个分会场, 分别从眼科学、耳鼻咽喉科学、麻醉医学、代谢病、烧伤医学、生殖医学等多个专业领域开展学术活动, 涉及: (1) 中西医结合理论研究; (2) 近五年来中西医结合医学在临床研究、基础研究、药学研究、教学研究、学科建设、政策研究等方面取得的重要成果和宝贵经验; (3) 各临床专业学科新诊疗经验的总结和分析, 中西医结合新技术、新方法的推介与评价, 以及实现科研成果向临床应用转化的新经验与新模式; (4) 中西医结合优势病种临床诊疗路径的实践经验与临床共性问题的探讨, 中西医结合标准化研究; (5) 中西医结合医学未来的合作与研究领域等专题。诚邀海内外同道踊跃投稿, 积极参会, 交流研讨, 共襄盛举。

联系方式 网址 <http://www.wimco2017.com>, 地址: 北京市东直门内南小街 16 号, 邮编: 100700, 电话: 010-64093165, 010-64025672, 010-59001126, 13810810901, E-mail: caim@caim.org.cn, 联系人: 孔令青, 李亮平, 赵蓬悦。