

## · 综 述 ·

## 从卵巢血管形成论活血法治疗卵巢早衰的机制

刘 霞 周凡茹 谈秀娟 黄光英 张明敏

古往今来,大多数医家认为卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)患者多为肾虚,治疗当补肾为主。但笔者跟随导师在临床中发现使用活血药物亦可改善 POF 患者的症状,甚至帮助不孕患者成功妊娠。现将活血法治疗 POF 的进展综述如下。

## 1 “女子以血为本”的理论来源

由于女子特殊的生理,经、孕、产、乳均以血为用,又须耗血,因此在长久的临床实践中,逐渐形成了“女子以血为本”的理论。该理论早在《黄帝内经》中就有相关记载,《灵枢·五音五味》:“今妇人之生,有余于气,不足于血,以其数脱血也”。说明了妇女血常不足的状态。

“女子以血为本”中的“血”不同于现代医学中的血液,两者有相同也有不同的部分<sup>[1]</sup>。中医学血概念最显著的特点就是与气的关系:“血为气之母,气为血之帅”。两者相互为生,相互为用。其次,血源于脾、生于心、合于肺、藏于肝、根于肾,与五脏均有关。再者,血的形成有津液参与,津液亦源于水谷,是血的重要组成部分之一。现代医学的血最主要的特点是它的基础物质性:具象的,可定性、定量观察。中医学的“血”与现代医学的“血”概念也有交汇点:一是血的物质属性;二是营养全身的功能;三是血的循行功能。正是这些交汇的功能可以让我们通过对现代医学中“血”的研究来证明中医学的“血”相关理论,也是因为两者的不同,使得中医学血具有更多的功能供研究者探索。要想成功孕育胎儿,卵巢的功能正常是必不可少的,卵巢血管生成在维持卵泡生成、黄体发育、类固醇激素的分泌和卵泡对促性腺激素敏感性中最重要的因素<sup>[2]</sup>。笔者试从血管生成的角度,探讨活血法治疗 POF 机制。

## 2 血管生成与 POF 的关系

POF 是指卵巢功能提前衰退引起的女性激素改

变所导致的一系列症状,即初潮年龄正常或青春期延迟,第二性征发育正常的女性在 40 岁之前出现闭经、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)及黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平升高、雌激素(estrogenic hormone, EH)水平降低的一种综合征<sup>[3]</sup>。调查表明,该疾病影响着 0.3%~1%的一般妇女人群<sup>[4-6]</sup>,其中 40 岁以下的占 1%,20 岁以下的占 0.1%,常表现为不排卵、继发性绝经、性类固醇缺乏和不孕<sup>[7]</sup>。现代医学病因及发病机制包括:遗传因素;自身免疫性疾病;促性腺激素及其受体异常;酶缺陷;感染(如腮腺炎);医源性因素;环境及心理因素;特发性病因(无明确病因)<sup>[8]</sup>。所有病因最终造成卵巢中的卵泡发育不良或闭锁太快,导致 POF,而卵巢血管生成对卵泡发育起着至关重要的作用<sup>[9]</sup>,包括类固醇的形成和排卵。局部调节血管生成的血管生成因子包括血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF,主要是 VEGFA)和血管生成素(angiotensin, Ang)<sup>[10,11]</sup>。经阴道多普勒超声检查能清晰显示人体卵巢血流变化和卵巢血管的形态、数量,反映人体器官的功能状态和血流灌注,为临床诊断 POF 的主要方式<sup>[12]</sup>。相关临床及基础研究结果显示,POF 患者的卵巢的血流灌注参数如卵巢动脉血流阻力指数、搏动指数较正常组升高,而卵巢血管化指数、血流指数、血管化血流指数均较正常组降低<sup>[13-17]</sup>。冯逊等<sup>[18]</sup>研究卵巢的血流灌注参数是按照正常组、卵巢储备功能下降组、POF 组依次变化的。但也有研究表明,窦卵泡计数对卵巢储备功能的预测价值最高,卵巢体积次之,卵巢灌注指标对卵巢储备功能的预测价值较有限<sup>[19]</sup>,这可能与检测卵巢储备指标的阈值无统一的标准有关<sup>[16]</sup>。

目前研究表明,卵泡周围有多种促进和抑制血管生成的因子共同调控血管生成,VEGF、Ang、前列腺素 E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、转化生长因子(transforming growth factor, TGFβ)、血管紧张素 II、缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等均可促进卵巢血管生成<sup>[20]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81774090)

作者单位:华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科(武汉 430030)

通讯作者:张明敏, Tel: 027-83663217, E-mail: mmzhang@tjh.tjmu.edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20190905. 289

## 2.1 VEGF

VEGF 家族对血管生成对于卵泡的发育和促进卵泡的血管生成以及颗粒细胞的增殖与存活方面起着至关重要的作用<sup>[21]</sup>。VEGFA 与 VEGFR1(VEGFR:内模型 VEGFR 和游离型 SVEGFR)和 VEGFR2 相互作用,是最主要的促进血管生成的因子<sup>[22]</sup>。Ortega SP 等<sup>[23]</sup>通过研究牛的动物模型探究 VEGFA 促进卵泡生长的作用方式,证明了 VEGFR2、SVEGFR1 mRNA 的表达量远大于 VEGFR1、SVEGFR2,然而颗粒细胞是所有 VEGF 的主要来源。另一方面,卵泡膜细胞是受体表达的主要部位。非优势卵泡更集中的维持了所有膜的和可溶解的受体 mRNA 的表达。同时,卵泡的优势地位与 SVEGFR1、SVEGFR2 mRNA 的表达下降有关,这个可以支持 VEGF 结合 VEGFR2,并促进卵泡的健康发育。Kim SO 等<sup>[21]</sup>通过在体外将猴卵巢微血管内皮细胞(monkey ovarian microvascular endothelial cells, mOMECS)与 VEGF 家族中的 VEGFC 相互作用,促进了蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)的磷酸化;而与 VEGFD 相作用,增加了 PKB 和环磷腺苷效应元件结合蛋白(CAMP-response element binding protein, CREB)的磷酸化。VEGFC 和 VEGFD 促进了 mOMECS 的迁移和血管内皮细胞芽的形成。这些发现说明了 VEGFC 和 VEGFD 可能与 VEGFA 协力促进灵长类动物的血管形成的早期启动。

## 2.2 Ang

Ang 是由 10~28 kD 的蛋白质组成的核糖核酸酶 A 超家族成员,具有底物专一性和不同功能的能力<sup>[24-26]</sup>,已被证明能促进血管生成。Dentis JL<sup>[27]</sup>等通过对牛的卵巢研究发现,Ang 能够刺激大卵泡的颗粒细胞增殖,同时抑制小卵泡颗粒细胞孕酮(progesterone, P<sub>4</sub>)和雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>)以及大卵泡膜细胞 P<sub>4</sub>和雄烯二酮的产生,但是 Ang 对大卵泡膜细胞的增殖无影响。这可能是在排卵期前通过对小卵泡分化的抑制促进脉管系统的发育以应对促性腺激素的增长。这说明了 Ang 在卵泡发育过程中的可能调节方式。

## 2.3 PGE<sub>2</sub>

PGE<sub>2</sub>在非人类的灵长类动物中是关键的调节因子,以促进卵泡的血管生成<sup>[28]</sup>。PGE<sub>2</sub>有 4 种受体 PTGER<sub>1/2/3/4</sub>,通过作用于其受体从而发挥相关作用<sup>[29]</sup>。微血管内皮细胞能够表达这 4 种受体,然而 PTGER<sub>2/3/4</sub>并不表达于细胞的确切部位,而 PTGER<sub>1</sub>定位于细胞核<sup>[28]</sup>。在非人类的灵长类动物卵泡中,敲除

PGE<sub>2</sub>和 VEGFA 中的任何一个基因可以同时抑制卵泡的血管生成和排卵,说明了 PGE<sub>2</sub>和 VEGFA 信号通路对成功排卵和黄体的形成是必要的<sup>[30]</sup>。抑制卵泡的 PGE<sub>2</sub>的合成和对单一的 PTGER 激动剂的管理发现 PTGER<sub>1/2/4</sub>可以分别介导排卵的级联反应的不同方面,如卵丘的扩增、卵泡的破裂和卵泡的血管生成<sup>[31]</sup>。

## 3 活血法促进血管生成从而改善 POF

中医学无卵巢这个解剖名称,所以 POF 在中医文献记载中并无相应的病名,但根据本病临床表现,中医学中的“闭经”、“月经过少”、“血枯”、“年未老经水断”、“血隔”、“月事不来”、“不月”、“不孕”、“妇人脏躁”、“年未老而经水断”等病证均可归属于本病,因此经血量少或不来即为该病的主要症状。

### 3.1 活血法治疗 POF 的理论基础

月经是脏腑、气血、经络协调作用于胞宫的生理现象,其中肾在月经产生中起主导作用。至于早衰机制,主要有“亏虚说”和“瘀滞说”,而以“亏虚说”为主流<sup>[3]</sup>。亏虚即肾虚导致的气血亏虚,瘀滞在 POF 病机中主要是血瘀,即均为血的运行及功能异常所导致的病变。肾虚是主要病机,肝郁为诱导因素,心脾虚是重要因素,血瘀引起复杂的症状<sup>[32,33]</sup>。肾虚、心脾虚易导致气血亏虚,久则瘀血内停;肝郁易引起气滞血瘀。因此,补肾、养血、活血化瘀为治疗本病之根本。现各医家研究较多的便是补肾法对 POF 的治疗,而活血化瘀药可使血管扩张,改善器官的血流量和高凝状态,稳定子宫和输卵管的内环境<sup>[34]</sup>。

### 3.2 活血法促进卵巢血管生成

川芎是常用的活血类中药,川芎嗪是其主要有效成分之一。樊粤光等<sup>[35]</sup>用川芎嗪介入治疗家兔股骨头坏死,结果显示:治疗后,局部终末小血管的数目增多,病变区域有新生血管组织,认为川芎嗪能扩张血管,恢复局部供血,保护局部内皮细胞,促进损伤的内皮细胞修复及血管增生。益气活血类中药对冠心病患者血管生成的作用,如王振涛等<sup>[36]</sup>研究证明丹参、川芎、三七的提取物均能促进心肌梗死模型大鼠的 VEGF、bFGF 的表达上调,从而促进缺血心肌血管的生成。胡国恒等<sup>[37]</sup>应用冠状动脉结扎造成大鼠急性心肌缺血模型,观察益气活血组方(黄芪、当归、川芎、丹参)缺血心肌 Ang-1、Ang-2 表达的变化。结果表明,Ang-1 的表达在大鼠缺血心肌组织中随时间增加明显增高,而 Ang-2 的表达随时间逐步减少。说明益气活血组方可能通过促进 Ang-1 及抑制 Ang-2 的表达,促血管新生,从而达到增加心脏侧支循环,保护心

脏,延缓心肌缺血的作用。目前研究较多的是补肾活血法对 POF 的治疗效果,而活血拆方对其影响还未受到重视,因此,还需要进一步的大量研究探索活血方对卵巢部位的血管生成的影响从而改善 POF。

### 3.3 活血法抑制卵巢血管生成

目前对活血法研究较多的是活血药物对肿瘤血管方面的影响。徐晓玉等<sup>[38]</sup>发现川芎嗪能降低小鼠 Lewis 肺癌肿瘤的微血管密度,抑制肿瘤细胞 VEGF 蛋白表达。陈超等<sup>[39]</sup>研究发现扶正散结汤各组拆方中药(益气扶正:生黄芪 25 g 女贞子 15 g;化痰散结:半夏 15 g 天南星 10 g;活血化瘀:莪术 15 g 郁金 15 g;清热解毒:白花蛇舌草 15 g 半枝莲 15 g;四组联用:生黄芪 25 g 女贞子 15 g 半夏 15 g 天南星 10 g 莪术 15 g 郁金 15 g 白花蛇舌草 15 g 半枝莲 15 g)均能抑制肿瘤生长,其作用机制可能与抑制 VEGF、上调内皮抑素(endostatin, AS)和血管抑素(angiostatin, ES)的水平从而达到抑制血管生成有关。在血管生成过程中,血管内皮细胞的增殖、迁移、分化是血管生成的起始中心环节<sup>[40]</sup>。李冰冰等<sup>[41]</sup>观察补气活血类中药含药血清对体外培养的人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)迁移的影响,发现部分活血化瘀药、补气活血药通过不同的配比可以促进或者抑制 HUVEC 的迁移来影响血管的生成。

不同的补气活血药配伍对血管生成也可能具有不同的效应,李冰冰等<sup>[42]</sup>在前期体外实验研究中,将 10 种常用的活血化瘀药物(赤芍、川芎、莪术、丹皮、丹参、大黄、苏木、乳香、三棱、三七)分别与 3 种补气药(黄芪、人参、西洋参)按照不同的比例两两配伍,应用 MTT 法和划痕实验,观察药物对 HUVEC 增殖和迁移能力的影响,结果表明,丹参黄芪(1:2)、丹参黄芪(1:1)、川芎黄芪(1:2)、丹参、川芎、赤芍对 HUVEC 的增殖和迁移能力具有明显促进作用;而莪术黄芪(2:1)、三棱人参(2:1)、莪术黄芪(1:1)、三棱、莪术、牡丹皮则对 HUVEC 的增殖和迁移能力具有明显抑制作用。

总之,活血药对血管生成具有不同甚至完全相反的作用效果,活血药具有通畅血脉、消散瘀滞、调经止痛的作用,其定义的中心即为通、散。抑制血管生成防止瘀阻是为通;促进血管生成,增加血液流速使其通畅亦为通。这也就是为什么同为活血药却具有不同的作用效果的原因。而不同的组织器官、不同的药物配伍均可影响其作用效果。

故活血法治疗 POF 的部分可能机制为:在维持卵

泡生成、黄体发育、类固醇激素的分泌和卵泡对促性腺激素敏感性中,卵巢血管生成是最重要的因素<sup>[2]</sup>,而活血法可促进血管生成,从而使卵巢能有充分的血液灌注,使细胞获得足够的营养成分以改善 POF 症状。这与活血药物的不同、作用部位的不同等均有关。

### 参 考 文 献

- [1] 张春月, 烟建华. 血概念的中西医比较及其跨文化交流初探[J]. 中医药学报, 2006, 34(6): 1-3.
- [2] Fu Y, Zhao Z, Wu Y, et al. Therapeutic mechanisms of Tongmai Dasheng Tablet on tripterygium glycosides induced rat model for premature ovarian failure[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(1): 26-33.
- [3] 谢幸, 苟文丽主编. 中医妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 437-440.
- [4] American Society of Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea[J]. Fertil Steril, 2008, 90(5 Suppl): S219-225.
- [5] Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition[J]. Hum Reprod, 2003, 18(1): 199-206.
- [6] Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure[J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1: 9.
- [7] Ebrahimi M, Akbari AF. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update[J]. Int J Fertil Steril, 2011, 5(2): 54-65.
- [8] 黄光英. 卵巢早衰的中西医结合研究进展[A]. 2016 全国中西医结合妇产科研究进展学术研讨会暨 2016 年第一届江浙沪中西医结合妇产科高峰论坛论文集[C]. 2016.
- [9] Fisher TE, Molskness TA, Villeda A, et al. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin production by primate follicles during culture is a function of growth rate, gonadotrophin exposure and oxygen milieu[J]. Hum Reprod, 2013, 28(12): 3263-3270.
- [10] Hazzard TM, Stouffer RL. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development[J]. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000, 14(6): 883-900.
- [11] Robinson RS, Woad KJ, Hammond AJ, et al. Angiogenesis and vascular function in the ovary[J]. Reproduction, 2009, 138(6): 869-881.
- [12] 潘长穿, 陈文卫, 石华, 等. 经阴道彩色多普勒超声诊断卵巢早衰的研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2004, 12(6): 455-456.

- [14] 刘建新. 经阴道多普勒超声诊断卵巢早衰的临床应用优势探析[J]. 中国实用医药, 2017, 12(10): 75-76.
- [15] 汪华, 汪龙霞, 刘伟, 等. 经阴道三维超声定量评估卵巢储备功能下降及卵巢早衰的价值[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(1): 10-13.
- [16] 汪华, 汪龙霞. 卵巢储备功能检测指标的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(3): 270-273.
- [17] 向小蔚, 胡兵, 赵云. 三维超声及抗苗勒氏管激素评价卵巢储备功能的应用进展[J]. 海南医学, 2017, 28(12): 1997-2000.
- [18] 冯逊逊, 董晓英, 郑秀蕊. 原发性卵巢功能不全小鼠卵巢血流与性激素浓度相关性研究[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(6): 897-902.
- [19] Makled AK, El SM, Elkabarity R. Assessment of ovarian stromal blood flow after metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(4): 883-891.
- [20] 杜秀雅, 马华刚. 血管新生相关因子对卵泡生长发育影响的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2014, 22(7): 502-504.
- [21] Kim SO, Trau HA, Duffy DM. Vascular endothelial growth factors C and D may promote angiogenesis in the primate ovulatory follicle[J]. Biol Reprod, 2017, 96(2): 389-400.
- [22] Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signaling-in control of vascular function[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(5): 359-371.
- [23] Ortega SP, Guzman A, Hernandez-Coronado CG, et al. Reduction in the mRNA expression of sVEGFR1 and sVEGFR2 is associated with the selection of dominant follicle in cows[J]. Reprod Domest Anim, 2016, 51(6): 985-991.
- [24] Premzl M. Comparative genomic analysis of eutherian ribonuclease A genes[J]. Mol Genet Genomics, 2014, 289(2): 161-167.
- [25] Gupta SK, Haigh BJ, Griffin FJ, et al. The mammalian secreted RNases: mechanisms of action in host defence[J]. Innate Immun, 2013, 19(1): 86-97.
- [26] Tello-Montoliu A, Patel JV, Lip GY. Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(9): 1864-1874.
- [27] Dentis JL, Schreiber NB, Burrell AM, et al. Effects of angiogenin on granulosa and theca cell function in cattle[J]. Animal, 2017, 11(5): 811-819.
- [28] Trau HA, Davis JS, Duffy DM. Angiogenesis in the primate ovulatory follicle is stimulated by luteinizing hormone via prostaglandin E<sub>2</sub>[J]. Biol Reprod, 2015, 92(1): 15.
- [29] Bos CL, Richel DJ, Ritsema T, et al. Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36(7): 1187-1205.
- [30] Trau HA, Brannstrom M, Curry TJ, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> and vascular endothelial growth factor A mediate angiogenesis of human ovarian follicular endothelial cells[J]. Hum Reprod, 2016, 31(2): 436-444.
- [31] Duffy DM. Novel contraceptive targets to inhibit ovulation: the prostaglandin E<sub>2</sub> pathway[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(5): 652-670.
- [32] 秦佳佳, 吴倩, 杨静. 卵巢早衰的病因病机及中医药干预策略[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(16): 4720-4721.
- [33] 冒湘琳, 张丽娟, 陆黎黎, 等. 卵巢早衰的中医辨证论治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(21): 240-242.
- [34] 李萍, 樊一波, 冷伟. 培坤丸治疗卵巢功能受损 24 例临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(4): 16-17.
- [35] 樊粤光, 唐立明, 何伟, 等. 中西药结合介入治疗激素性股骨头坏死的临床分析[J]. 广州中医药大学学报, 1999, 16(4): 299-302.
- [36] 王振涛, 韩丽华, 朱明军, 等. 黄酮、皂苷类中药对促心肌梗死后大鼠缺血心肌血管新生作用及相关生长因子表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(4): 305-307.
- [37] 胡国恒, 盛望, 李旭华, 等. 益气活血组方对大鼠缺血心肌血管新生因子 Ang-1/Ang-2 表达的影响[J]. 中医药导报, 2013, 19(8): 71-74.
- [38] 徐晓玉, 严鹏科, 陈刚, 等. 川芎嗪对小鼠肺癌血管生长和 VEGF 表达的抑制[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(2): 151-154.
- [39] 陈超, 陈慧彬, 滕鸣健, 等. 扶正散结汤拆方对 Lewis 肺癌小鼠血清血管内皮生长因子、血管抑素及内皮抑素的影响[J]. 环球中医药, 2015, 8(2): 149-153.
- [40] 臧文华, 郅琳, 唐德才. 补气活血药对肿瘤血管生成的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(6): 1300-1304.
- [41] 李冰冰, 殷沈华, 唐德才, 等. 补气活血药含药血清对血管内皮细胞迁移的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(5): 1133-1138.
- [42] 李冰冰, 唐德才, 臧文华. 补气活血类中药对血管内皮细胞增殖的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(3): 572-577.

(收稿: 2019-05-21 在线: 2019-09-30)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶