

中医药防治更年期综合征的动物实验研究进展

★ 黄臣¹ 朱晓芙¹ 叶平^{2*} (1. 浙江中医药大学 2005 级硕士研究生 杭州 310053; 2. 浙江省中医院妇科 杭州 310006)

关键词: 中医药; 更年期综合征; 动物; 实验研究; 综述

中图分类号: R 285.5 文献标识码: A

中医药对更年期综合征的防治临床疗效显著, 从动物实验方面探讨作用机理, 客观评价疗效, 指导临床用药, 可为临床中医药防治更年期综合征提供更多科学可靠、客观可行的依据。现就近年来在动物实验研究方面进展综述如下:

1 动物模型的建立

1.1 动物选择

绵羊、兔、狗、大小鼠、灵长类动物都被作为研究围绝经期综合征的动物模型, 其中以大小鼠为主, 又以 SD、SW、Wistar 大鼠为主。

1.2 模型建立

1.2.1 去势模型 手术切除动物双侧卵巢: 卵巢作为雌激素的主要合成分泌器官, 切除后阻断正常 E_2 分泌途径, 模拟更年期状态。其实验周期短, 成本低, 目前实验多采用此方法造模^[1]。放射线照射双侧卵巢: X 线照射后卵巢萎缩, 雌激素水平下降, 部分植物神经功能紊乱。曲显俊^[2]等将 Wistar 大鼠四肢固定于平板上, 暴露下腹部卵巢区并显于电子直线加速器 2100C 照射野下, 野宽距 4 cm, 剂量率 4Gy/min, 以高能 X 线(6MeV)照射 2.5 min, 总剂量 9Gy 制作更年期综合征模型。衰老首先以胸腺衰老再引起其他脏器的衰老, 因此也可手术切除胸腺造模。

1.2.2 自然绝经模型^[1] 大鼠通常在 10 月龄前后出现排卵紊乱, 以后逐渐排卵不规则和反复假孕, 16~18 月龄时卵巢重量下降, 不同发育阶段的卵泡, 黄体减少, 血浆 E_2 明显降低, 阴道上皮细胞萎缩, 变薄, 表现明显衰老现象, 进入类似人类的更年期。此法造模周期长, 成本高, 却是最理想的更年期模型, 越来越多实验采用此模型。

1.2.3 慢性应激模型 慢性应激制动方法可使成年大鼠生殖内分泌功能显著退化, 无性周期交替或性周期紊乱, 血中 E_2 、PT 水平降低, 入睡困难。可作为研究更年期综合征的模型。包括电刺激法、制动法、吊尾法, 三法可交替进行以加强应激效果。

1.2.4 其他方法 (1) 酒精性更年期综合征大鼠模型: 卢金

福等^[3]发现在无菌条件下将无水乙醇注射到大鼠双侧卵巢内, 引起大鼠卵巢部分萎缩, E_2 下降。与临床更年期综合征有相似之处。(2) 肾阳虚证更年期大鼠模型: 刘春杰^[4]等将大鼠肌肉注射氢化可的松 2mg/100 g, 共 14 d, 大鼠出现活动减少、畏寒、食欲降低、四肢消瘦、脱毛、多尿、体重降低等现象表明造模成功。(3) 阴虚内热证更年期动物模型 徐亚香^[5]等将大鼠双侧卵巢摘除后灌服热性中药(附子-干姜)发现大鼠阴道上皮角化细胞明显减少, 未角化细胞明显增多, 体温明显升高, 血清 E_2 水平明显降低, LH、FSH、PRL 水平明显增高, 子宫质量明显减轻, 下丘脑中单胺类神经递质 NE 水平明显降低, 5-HT、5-HTAA 水平明显增高, 5-HT/5-HTAA 值明显提高, 拟更年期阴虚内热模型形成。任光友^[6]等用甲状腺 3 mg 和利血平 0.02 mg/只灌胃制作肾阴虚动物模型。(4) 更年期潮热模型: 檀德宏^[7]等静脉给予小鼠氨茶碱注射液后发现小鼠耳廓表现潮热症状, 显微测定微动脉、微静脉血管较正常对照组比较显著扩张, 微动脉血流速度加快。另外还可以用快速撤退对吗啡成瘾大鼠制造更年期潮热模型^[1]。

1.3 检验造模成功的方法

阴道涂片未见动情周期为造模成功指标。

2 实验研究

2.1 组织形态学

更年期由于雌激素下降, 雌激素相关靶器官逐渐萎缩。王滨^[8]等发现中药复方更年乐可改善胸腺的衰老及萎缩程度, 并在一定程度上提高卵巢重量指数, 缓解萎缩。徐亚香^[5]等发现妇科颗粒对更年期阴虚内热型大鼠子宫质量及阴道上皮细胞角化程度有明显增加作用, 直接营养子宫, 降低子宫的萎缩老化进程。且明显降低升高的肛温。

2.2 神经-内分泌-免疫调节网络

妇女更年期发生过程中, 卵巢功能衰退, 性激素分泌下降, 下丘脑促性腺激素释放激素及垂体促性腺激素细胞功能亢进, 导致神经内分泌失调及免疫功能改变。中医药对神经-内分泌-免疫网络有良好的调节作用, 具有多途径和整体

* 通讯作者: 叶平, Email: hcp1982@sohu.com

调节的优势。尤劲松,胡随瑜^[9,10]观察地贞颗粒使更年期拟阴虚内热证大鼠下丘脑 NE 和 DA、血浆 NE 和 E、血清 FSH 和 LH、PRL 含量下降;血浆 NE、E 及脑组织 5-HT 含量降低,降低交感神经兴奋性。杨颖等^[11]发现二仙汤可以促进 GT1-7 细胞 GnRH 分泌峰的提前并维持较长时间。肖炜^[12]等发现益妇宁软胶囊可显著升高去势大鼠降低的 β -EP 的含量。沈晓明^[13]等研究显示针刺能提高更年期大鼠卵巢窦状卵泡,成熟黄体。间质腺细胞及肾上腺皮质束状带,网状带细胞中原下降或尚维持正常的 3β -HSDP 含量或活性。下丘脑 (POMC)mRNA 的表达明显回升。叶玉妹^[14]等发现宁神合剂能使去势大鼠 IL-2 水平、 E_2 水平提高。说明宁神合剂可增强去卵巢大鼠细胞免疫能力。张涛^[15]等观察更可宁冲剂使去卵巢大鼠 E_2 水平明显上升,FSH、LH、血清 T_3 、 T_4 水平降低,提示其不仅能提高去卵巢大鼠体内雌激素水平,而且可通过使甲状腺功能处于稳态而调节植物神经功能。俞瑾^[16]等研究表明更年期可能通过中枢 ER 促使下丘脑 β -EP 合成和分泌,使因卵巢功能减退,负反馈减弱而致的 GnRH 升高,代偿性下丘脑细胞增加及 SP 分泌过多现象得以减轻,FSH、LH 分泌也减少。同时中枢儿茶酚胺的分泌受到抑制,改善或解除了更年期的精神-神经症状,中缝背核 5-HT 可解除抑郁,尚可可通过 CRH 介导使中枢 β -EP 水平升高,使大鼠脾细胞 ER 含量增加,细胞免疫功能增加,而应用雌激素后大鼠脾细胞 ER 含量减少,细胞免疫功能减弱。提示更年期有可能通过对脾细胞 ER 的促进作用而增加雌激素对免疫器官的效应。

2.3 自由基

细胞代谢过程产生的自由基可使细胞中多种物质发生氧化损害生物膜,体内自由基防御能力随年龄的增长而减弱。王秀霞^[17]发现坤宁安能改善围绝经期综合征模型大鼠血清 NO 水平,提高 SOD 酶的活性。江仙远^[18]研究证明更年期片能使更年期大鼠 LPO 减低,GSH-Px,SOD 活性显著升高,对自由基损伤有一定的保护作用。

2.4 骨代谢

临床研究发现妇女绝经后每年骨矿丢失 3%~5%。临床上以预防为主。姚红^[19]等将葛根总黄酮水溶液灌服去势大鼠 12 周后,其骨密度、骨钙、骨重量得到改善,说明雌激素能有效逆转更年期后导致的骨质疏松的病理改变。张慧^[20]等发现逆时针关元穴可使自然更年期大鼠血浆及子宫的一氧化氮合酶水平有升高趋势,可更好地调节成骨细胞与破骨细胞之间的信号传导过程,从而预防骨质疏松等更年期并发症。童普德^[21]等研究表明补肾益精方能对卵巢切除大鼠股四头肌中 MHC-I 的表达和肌骨 BMD 有上调作用。

2.5 血脂代谢

更年期由于内分泌变化,容易发生脂肪沉积,脂谱改变。张露芬^[22]等发现逆时针关元穴可使自然更年期大鼠血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇显著下降,且总体变化趋势趋于缓和、平稳。血清高密度脂蛋白胆固醇显著升高。

2.6 其他

戚本明^[23]等用葛根总黄酮灌服成年雌性去势大鼠后,

萎缩的鼻粘膜可恢复正常形态结构,血清 E_2 水平与正常组差异显著性意义。王继峰^[24]等发现去卵巢动物进食量,体质量与体质量系数增加,饲料转化率加大,腹部脂肪堆积,大豆提取物及有效成分不同程度减弱去卵巢引起的能量代谢改变。张莉^[25]发现复方紫归胶囊能使去势大鼠血液流变学的全血粘度、血浆粘度、全血还原粘度和红细胞刚性指数均显著降低,并能降低血小板粘附率。也有研究显示更年期大鼠给予更年期后心房肌细胞的线粒体结构清晰,线粒体嵴密集平行排列,心房肌的直径变大、数量增多,心房肌颗粒的体密度、数密度和直径显著高于更年期组,且数目增多直径增大,与青年组无统计学差异,提示可以对抗心房肌细胞的衰老。

3 结语

综上所述,目前对中医药防治更年期综合征动物实验研究主要集中在对其作用位点的研究。今后我们仍需进一步研究,建立规范合理的病症模型、疗效评定标准、探索药物最佳剂量、探讨是否具有潜在不良反应,观察远期疗效,以利临床制定标准剂型剂量,为临床及保健提供广阔的应用前景,从根本上提高更年期妇女的生活质量。

参考文献

- [1]李仪奎.中药药理实验方法学[M].第二版.上海科学技术出版社,2006:831-839.
- [2]曲显俊,崔淑香,李凤琴,等.谷维素注射液对 X 线致大鼠更年期综合征模型的治疗作用观察[J].山东医药工业,1998,17(4):1-3.
- [3]卢金福,洪敏,朱茎.酒精性更年期综合征大鼠模型的研究[J].中国老年学杂志,2006,3(26):363-364.
- [4]刘春杰,纪凤兰.二仙汤对更年期肾虚大鼠的影响[J].长春中医药大学学报,2006,1[3]:61-62.
- [5]徐亚香,师海波.妇乐颗粒对去卵巢拟阴虚内热大鼠的影响[J].中草药,2004,10(35):1161-1163.
- [6]任光友,张贵林,李俊,等.更年期对更年期综合征动物的药理作用研究[J].贵阳医学院学报,2001,26(4):303-304.
- [7]檀德宏,韩俊艳,关鹏,等.甘露散治疗更年期潮热证的实验研究[J].实用药物与临床,2006,9(1):17-19.
- [8]王滨,刘宏艳,王红,等.更年期对更年期综合征网络机制影响的实验研究[J].江苏中医,2002,13(10):56-57.
- [9]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[J].中药新药与临床药理,2000,11(3):143-145.
- [10]尤劲松,胡随瑜,向群辉,等.地贞颗粒对更年期拟阴虚内热证大鼠儿茶酚胺递质及促性腺激素水平的影响[J].湖南医科大学学报,2001,26(1):33-36.
- [11]杨颖,陈名道,李凤英,等.二仙汤及其拆方对 GT1-7 细胞株 GnRH 分泌的影响,中国中西医结合急救杂志,2001,8(3):143-145.
- [12]肖炜,邓虹珠,马云,等.益妇宁软胶囊对去势大鼠 β -EP 的影响[J].中药新药与临床药理,2003,5(14):150-153.
- [13]沈晓明,杜元憬,胡玲,等.调神益肾针法对更年期大鼠卵巢,肾上腺皮质中 3β -羟类固醇脱氢酶的影响[J].中医杂志,2006,10(47):747-749.
- [14]叶玉妹,倪晓宏,杨慰,等.宁神合剂对更年期雌性大鼠的免疫系统的实验研究[J].中医药学刊,2004,22(7):1211-1212.

温胆汤的现代实验研究进展

★ 万红娇^{1,2*} 贺又舜² (1 江西中医学院 南昌 330006; 2 湖南中医药大学 长沙 410007)

关键词: 温胆汤; 现代实验研究; 综述

中图分类号: R 289 文献标识码: A

温胆汤源于南北朝名医姚僧垣所撰《集验方》,始见于唐代孙思邈《千金方》,系中医经典化痰名方,功可理气化痰、清胆和胃,主治胆胃不和、痰热内扰引起虚烦不宁、失眠多梦、呕吐呃逆、癫痫等证,经过历代医家对温胆汤的研究与应用,在临床上不拘泥于古方限制,灵活加减运用,其临床应用范围相当广泛。近年来,许多的专家学者对温胆汤的药理作用进行了一些实验研究,本文就其现代的实验研究作一综述,以供临床应用参考。

1 对神经系统的影响

神经系统疾病虽有各自的病因和病理产物,但其病理变化过程大多与痰有关。温胆汤在临床神经系统疾病中的广泛应用,即是中医治法中“异病同治”理论的具体应用。神经系统疾病众多的症状是“标”,而“痰”、“热”是此疾病共同的病理机制,为“本”,温胆汤就是从本质上根除致病因素而达到治疗目的^[1]。

1.1 抗精神分裂症的作用

现代研究发现精神分裂症的发病与脑内多巴胺

(DA)功能亢进密切相关,精神分裂症患者脑内的 DA 存在不同程度的合成、代谢紊乱。谢氏^[2]等采用免疫组化技术和高效液相-电化学法(HPLC-EC)分别对酪氨酸羟化酶(TH)、DA 进行了含量测定,显示温胆汤可增加 TH、DA 的含量,促进 DA 的合成。其机制在于温胆汤的某个作用部位与 DA 竞争参与受体结合,使磷酸化的 TH 增多,从而增加了酪氨酸向多巴(DOPA)的生物合成。

现代研究还表明温胆汤可使 DA 的代谢产物 3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)和高香草酸(HVA)含量增加;降低 DA/HVA 比例;加速 DA 的代谢。应用 HPLC-EC 测定了实验大鼠纹状体 DA 及 DOPAC、HVA 的含量。结果显示温胆汤组可升高单胺氧化酶(MAO)活性及 DA、DOPAC、HVA 的含量,使 DA/HVA 下降($P < 0.01$),增强 DA 代谢^[3]。

1.2 抗失眠的作用

去甲肾上腺素(NE)与 5-羟色胺(5-HT)是公认的参与睡眠-觉醒机制的经典神经递质,而 5-羟吲哚乙酸(5-HTAA)是脑内 5-HT 的主要代谢途径。一

- [15]张涛,叶少剑,艾永循. 更年期宁冲剂治疗围绝经期综合征的实验研究[J]. 陕西中医, 2005, 26(6): 600-601.
- [16]俞瑾,李超荆. 更年期治疗更年期综合征的临床和药理研究对神经生殖内分泌免疫网络的调节[J]. 生殖免疫杂志, 2000, 10(9): 266-271.
- [17]江仙远,陈友香,侯安健,等. 更年期康片治疗更年期综合征的机理研究[J]. 药理与临床, 2001, 17(1): 37.
- [18]王秀霞. 坤宁安治疗围绝经期综合征的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 7(22): 488-489.
- [19]姚红,黄少红,苏子仁,等. 葛根总黄酮对去卵巢大鼠骨密度及骨钙影响的实验研究[J]. 新中医, 2005, 2(37): 92-93.
- [20]张慧,张露芬,李晓泓,等. 逆针关元穴对自然更年期大鼠超氧化物歧化酶和一氧化氮合酶活性的调节[J]. 中国临床康复, 2005, 9(31): 147-149.

- [21]普德,石印玉,吴小江,等. 补肾益精方对卵巢切除大鼠股四头肌球蛋白重链基因 mRNA 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2001, 9(9): 1-4.
- [22]张露芬,李晓泓,张慧,等. 逆针关元对自然更年期大鼠血脂的调节作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(23): 132-133.
- [23]戚本明,王正强,郑明秀,等. 葛根总黄酮治疗去势大鼠鼻粘膜萎缩的研究,临床耳鼻喉科杂志, 2001, 15(8): 366-367.
- [24]王继峰,牛建昭,刘连起,等. 大豆提取物对去卵巢大鼠能量平衡的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(19): 189-92.
- [25]张莉. 复方紫归胶囊对去势大鼠血液流变学的影响[J]. 中国药房, 2002, 13(2): 76-77.

(收稿日期: 2007-05-28)

万红娇,女,教授,硕士生导师,湖南中医药大学 2005 级在读博士生,主要从事方剂配伍的作用机理研究