

- 耐药蛋白及中性粒细胞 CD18 表达影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 214-217.
- [33] 郑婷婷, 于芳芳, 姚嘉明, 等. 大黄浸液对急性肝内胆胆汁淤积大鼠肝脏 NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(5): 380-381.
- [34] 蔡丹莉, 陈芝芸, 于芳芳, 等. 三黄柴术方对急性肝内胆胆汁淤积大鼠 ICAM-1、TNF- $\alpha$  的影响[C]//中华中医药学会脾胃病分会. 中华中医药学会脾胃病分会第二十四次全国脾胃病学术交流会论文汇编, 昆明, 2011: 405-406.
- [35] 王燕, 陆伦根. 氧化应激在胆汁淤积中的作用[J]. 肝脏, 2012, 17(7): 501-503.
- [36] 黄延风, 朱朝敏. 大黄对幼鼠肝内胆胆汁淤积的作用机制[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(13): 1178-1181.
- [37] 周欣, 黄志华, 林汉华. 大黄对急性肝内胆胆汁淤积大鼠治疗疗效的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(S1): 75-77.
- [38] 曹璐, 李俊, 黄成, 等. 梔子柏皮汤对  $\alpha$ -萘异硫氰酸酯诱导的肝内胆胆汁淤积大鼠的保护作用[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(3): 257-261.
- [39] 程良斌, 赵友云, 汪晖, 等. 黛矾散对雌激素诱导的大鼠肝内胆胆汁淤积肝细胞膜流动性的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2004, 20(6): 359-360.
- [40] 刘萍, 胡玉莲, 黄志华. 大黄对淤胆型大鼠胃肠消化间期 MMC 的影响及利胆机制探讨[J]. 华中医学杂志, 2007, 31(1): 53-55, 57.

(收稿日期: 2013-11-01)

(本文编辑: 董历华)

## 补肾活血法防治免疫性卵巢早衰的研究进展

陈思 王佩娟

**【摘要】** 卵巢早衰的发病机制与免疫密切相关, 深入认识并早期发现免疫性卵巢早衰是防治此病的关键, 目前西医激素治疗存在一系列的弊端, 本文拟从中医“心—肾—子宫轴”整体性理论、“辨证论治”体系、“治未病”思想等角度, 阐述补肾活血法防治免疫性卵巢早衰的进展情况。

**【关键词】** 免疫性卵巢早衰; 补肾活血法; 研究进展

**【中图分类号】** R271.9 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.03.022

**The research progress of tonifying kidney and activating blood in preventing the autoimmune premature ovarian failure** CHEN Si, WANG Pei-juan. The first clinical medical college of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China Corresponding author: WANG Pei-juan, E-mail: pjwang@vip.sohu.com

**【Abstract】** The pathogenesis of premature ovarian failure is closely related to immunity. In-depth understanding and early detecting autoimmune premature ovarian is the key to the prevention and treatment of the disease. A series of disadvantages exists in present hormone treatment. This paper aims to expound the occurrence, development and outcome of autoimmune premature ovarian failure from perspectives of the Chinese ‘heart-kidney-uterine axis’ holistic theory, ‘treatment based on syndrome differentiation’ system, ‘preventive treatment’ ideology and so on.

**【Key words】** The autoimmune premature ovarian failure; Tonifying kidney and activating blood; Research progress

基金项目: 康缘中医药科技创新基金(HZ0811KY)

作者单位: 210023 南京中医药大学第一临床医学院[陈思(硕士研究生)]; 江苏省中西医结合医院妇产科(王佩娟)

作者简介: 陈思(1988-), 女, 2011 级在读硕士研究生。研究方向: 生殖内分泌。E-mail: chensi8828@163.com

通讯作者: 王佩娟(1961-), 女, 教授, 硕士生导师。研究方向: 生殖内分泌。E-mail: pjwang@vip.sohu.com

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)是指 40 岁之前由于各种原因导致卵巢内卵泡破坏或耗竭而发生卵巢功能衰竭的一种综合征。临床表现为月经稀发或持续闭经, 常伴烘热、多汗、失眠等躯体症状, 及焦虑、抑郁、敏感、敌对、性生活不满意等不适。其中约有 5%~30% 的 POF 与自身免疫异常

有关<sup>[1]</sup>,40%~92%的POF患者至少存在一种血清自身抗体,主要是类固醇细胞抗体<sup>[2]</sup>。免疫性POF是妇科生殖内分泌领域的疑难病之一,近年来随着医学模式向生物心理社会模式的转换,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[3]</sup>,不仅严重影响女性的生殖健康,还引发一系列的家庭社会问题<sup>[4]</sup>。免疫性POF的发病机制尚不明确,早期发现并诊断为免疫性POF的患者甚少<sup>[5]</sup>,现代医学激素等治疗也存在一系列的分歧和弊端<sup>[6]</sup>,例如是否增加乳腺癌的风险,能否降低已患冠状动脉疾病的总体心血管事件的再发生率,仍有争议<sup>[7]</sup>,因此深入探索其发病机制的同时,寻求有效的中医治疗方案是防治此病的关键。补肾活血法是妇科治疗本病的常用方法,可恢复卵巢功能,改善临床症状<sup>[8]</sup>,正因为如此,本文拟从中医“心—肾—子宫轴”整体性理论、“辨证论治”体系、“治未病”思想等角度,将近几年有关补肾活血法防治免疫性卵巢早衰的进展情况做如下综述。

## 1 补肾活血法调整应激下“心—肾—子宫轴”失衡治疗免疫性卵巢早衰

免疫性卵巢早衰的发生发展与中医整体理论之心—肾—子宫轴密切相关。夏桂成教授根据太极八卦的理论所提出的“心—肾—子宫轴”理论认为女性生殖方面的阴阳消长转化必须基于心肾子宫轴的纵横反馈。肾主生殖和性腺调节机理的研究表明:肾的阴阳辨证与生殖内分泌水平密切相关。女子以血为用,肾藏精主生殖,先天之精化生天癸得后天之充养成熟而发挥作用。肾虚血瘀是本病的发病机制,补肾活血法具有良好的临床疗效,补肾与活血诸药相配,相辅相成,益肾和血、调补冲任,较好调理心—肾—子宫轴、肾—天癸—冲任—胞宫生殖轴,调节下丘脑—垂体—卵巢轴生理功能。

“人之神宅于心,心之精依于肾”,心肾相交、阴阳平衡,免疫系统才能发挥正常的免疫功能。自20世纪30年代Walter Cannon首先提出应激这一概念后,越来越多的学者致力于应激的研究,有学者认为应激是联系心—肾—子宫轴与神经内分泌免疫调节网络的枢纽。各种心理应激引起情志失调干预心肾交合、子宫藏泻,不仅影响月经、生殖节律,还进一步导致免疫系统紊乱。桂玉然等<sup>[9]</sup>在研究“心—肾—子宫轴”理论中强调大凡见有烦躁、精神紧张、容易激动、失眠多梦、健忘等症状者,均归属

于心肾失济的范畴。Alder等<sup>[10]</sup>认为社会心理应激因素是围绝经期症状的预测因子之一。近年来,随着社会心理生物医学模式的日益凸显,各种应激下人体的精神活动均靠心来主导。肾藏精,主骨生髓,骨髓是免疫系统的中枢器官,在细胞免疫及体液免疫调节过程中起重要作用。因此,补肾活血法通过调整应激引起心—肾—子宫轴整体平衡紊乱可影响免疫性卵巢早衰的发生发展和转归。李兰英等<sup>[11]</sup>通过实验证明补肾活血汤对制动应激大鼠NHB—ACT—AFS系统紊乱有明显调节作用。王佩娟等<sup>[8]</sup>认为躯体和心理应激均能在下丘脑—垂体—卵巢轴水平抑制或损害女性卵巢功能,而补肾活血汤可对这种异常变化有明显的调节作用。同时,中医学中的“阴阳气血、脏腑机能”平衡的整体观与现代医学神经内分泌免疫调节NIM网络高度一致;而且“心—肾—子宫轴”整体性认识与现代医学“下丘脑—垂体—卵巢轴”生殖理论密切相关。王慧民等<sup>[12]</sup>通过临床观察发现补肾活血法能改善自身免疫性卵巢早衰患者临床症状、降低血卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)、促黄体激素(luteinizing hormone,LH)水平,增加血清雌二醇(estradiol,E2)浓度,改善其免疫失衡状况。李大金等通过实验也证实补肾活血法对免疫性卵巢早衰模型小鼠卵巢功能有明显改善作用<sup>[13-14]</sup>。

## 2 补肾活血法辨证加减治疗免疫性卵巢早衰

中医通过辨证施治,多系统、多环节的整体调节作用,在改善卵巢免疫功能、防治卵巢早衰方面取得较好的疗效<sup>[15]</sup>。补肾养精、健脾养肝,调理气血,化瘀散结,调理冲任等治疗大法“补其不足,去其有余”,治疗免疫性POF均可取良效。

“肾藏精,主生殖”、“妇人以血为本,精为化血之源”,大量实验研究证明补肾活血法可通过调节卵泡凋亡调控基因bcl-2/Bax系统平衡,调节免疫反应及细胞毒性淋巴细胞功能促进免疫性卵巢早衰小鼠血清E2及抑制素B(inhibin,INHB)分泌,抑制卵泡FSH分泌及抗透明带抗体(anti-zonapellucida antibody,AzpAb)等抗卵巢抗体聚集。减轻卵巢免疫炎症反应,改善卵巢功能<sup>[16-18]</sup>。梁欣韞等<sup>[19]</sup>用中药复方育泡饮治疗免疫性卵巢早衰小鼠和朱玲等<sup>[20]</sup>用中药复方左归丸治疗免疫性卵巢早衰小鼠,都能使小鼠血清中E2的含量明显升高,而FSH明显降低。陈莹教授根据多年的临床经验,将中医

“整体观”与“辨证论治”相结合,认为本病以肾虚为主,与肝失疏泄、脾失健运密切相关,同时可因虚致瘀,由瘀转虚,属本虚标实。辨证可分肝肾阴虚、脾肾阳虚、肾阴阳两虚三种类型,临床治疗以补肾为主,结合健脾养肝,佐以活血化瘀,临床效果甚佳<sup>[21]</sup>。张玉珍教授在临床与科研工作中积累了丰富的经验,尤擅治疗本病,强调补肾养血结合、补肾降火并举、阴中求阳、动静结合,辨证灵活、组方严谨,临床疗效显著<sup>[22]</sup>。谢亚莉教授认为本病的病理机制在于肾虚。治疗上补肾填精,调理冲任,兼顾调理肝脾,临床用药注重辨证论治,病证结合,同时强调心理调护。谢教授常用五子衍宗丸合二仙汤为补肾基础方,认为补肾中药对下丘脑—垂体—卵巢轴具有多元化的影响及双向性的调节功能,对神经内分泌免疫功能有多环节、多途径的改善作用<sup>[23]</sup>。可见,中医“辨证论治”理论在个体化防治免疫性 POF 方面有重要意义。

### 3 补肾活血法预防性治疗免疫性卵巢早衰

中医理论强调“治未病”。根据中医妇科学优势,对于免疫性卵巢早衰须“未病趁早防、已病辨证治、不忘调周论”。早重视、早发现、早诊断、早治疗,防止 POF 发生发展。其重点在于全面调理女性各脏器功能,使雌孕激素的分泌水平趋于均衡状态,增强机体免疫功能。

大量临床和实验证明补肾中药参与生殖内分泌免疫调节网络,能提高垂体对下丘脑的反应,具有内分泌激素样作用,能提高机体的免疫调节能力,降低过强的免疫损伤作用,甚至一味药物亦有增强和抑制的双重功效,从而促卵泡发育成熟,改善卵巢的生殖内分泌功能<sup>[24-28]</sup>。张晓金<sup>[29]</sup>通过对更年期大鼠卵巢功能的研究证实,补肾药能促进卵巢血管生成,抑制生殖器官细胞凋亡,保护卵泡发育不良颗粒细胞。有学者发现活血化瘀中药可缓解卵巢自身免疫性损伤,提高机体已被削弱的免疫功能,清除残存的有害免疫产物,并改善卵巢内环境而诱发排卵。补肾活血中药可以通过抑制特异性免疫损伤作用,使卵巢内残存的少数滤泡能得以复苏,恢复部分卵巢功能。胡兴文等<sup>[30]</sup>研究表明补肾活血复方中药可以促免疫性卵巢早衰模型小鼠垂体分泌 FSH 水平,并促卵巢颗粒细胞膜表面的 FSHR 表达量明显增加,提高卵巢组织对 FSH 的反应性。“经水为患,有因脾虚而不能生血者”;“肾为

先天之本,脾胃后天之本”。李秀华<sup>[31]</sup>认为健脾补肾方可以调节女性的内分泌及免疫功能,恢复部分卵巢功能,对免疫性卵巢早衰有预防及治疗作用。“女子常不足于血,有余于气”,阴虚阳亢、心肾不交者常用黄连阿胶汤<sup>[32]</sup>。“肾藏精,精化血”,益肾填精法可使精充血旺,卵巢得以濡润、滋养,改善免疫性 POF 的临床症状,甚至使早衰的卵巢重振生机<sup>[33]</sup>。夏桂成教授倡导补肾调周法<sup>[34]</sup>,经前期疏肝行气,温肾助阳缓解经前期综合症状;经行期治以调理冲任、通经活血使气血通畅,月经按时满溢;经后期予滋阴养血、补肾填精恢复阴精水平;经间期出现锦丝状白带时,则以滋肾助阳,调气和血,改善患者排卵功能,治疗神经内分泌免疫调节网络紊乱的 POF 患者临床疗效满意。

### 4 展望

近年来,免疫性 POF 发病率虽高,但由于病因复杂,发病机理尚不明确,早期发现并诊断为免疫性 POF 的患者甚少,因此深入探索其发病机制的同时,寻求有效的中医治疗方案是防治此病的关键。中医“心—肾—子宫轴”的整体理论进一步诠释了“补肾活血法”对生物—心理—社会医学模式下现代女性心因性卵巢损害的早期干预作用,中医“辨证论治”个体化理论从不同视角强调“补肾活血法”是贯穿中医多靶点治疗免疫性卵巢早衰的主线,中医“治未病”这一经典理论更加深入显现“补肾活血法”灵活运用治疗高危人群免疫功能下降的亚健康状态。通过近年来有关“补肾活血法”防治免疫性 POF 的相关研究,虽然深刻认识本病的发生发展和转归,但是具体机制仍不明确,临床疗效仍需肯定,因此,妇科临床及科研工作者仍需共同努力,深入认识,制定完善的免疫性 POF 管理规范,争取为女性生殖健康事业做出更大贡献。

### 参 考 文 献

- [1] 杨艳红,姚元庆. 卵巢早衰的免疫学病因、病理及诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(12): 913-915.
- [2] J. L. Luborsky, P. Meyer, M. F. Sowers. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition[J]. Human Reproduction, 2002, 19(1): 199-206.
- [3] Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure[J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1: 9-13.
- [4] Dragojević-Dikić S, Marisavljević D, Mitrović A, et al. An immunological insight into premature ovarian failure (POF)[J]. Autoimmunity reviews, 2010, 9(11): 771-774.

- [5] Altuntas C Z, Johnson J M, Tuohy V K. Autoimmune targeted disruption of the pituitary-ovarian axis causes premature ovarian failure [J]. The Journal of Immunology, 2006, 177 (3): 1988-1996.
- [6] 张俊丽,阮祥燕,刘玉兰,等.更年期激素治疗规范管理的有效性及安全性评价[J].首都医科大学学报,2013,4(34): 512-518.
- [7] Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study [J]. Lancet, 2003, 362 (9382): 419-427.
- [8] 王佩娟,彭蕴茹,罗宇慧,等.补肾活血汤对制动应激所致卵巢功能减退大鼠的影响[J].中国新药杂志,2010,19(5): 407-411.
- [9] 桂玉然,孙蓉,黎烈荣.心一肾一子宫生殖轴的理论研究与探讨[J].湖北中医杂志,2006,28(2):23-24.
- [10] Alder J, Eymann BK, Armbruster U, et al. Cognitive-behavioural group intervention for climacteric syndrome [J]. Psychother Psychosom, 2006, 75 (5): 298-303.
- [11] 李兰英,王佩娟,彭蕴茹,等.补肾活血汤对制动应激雌性大鼠生殖内分泌功能紊乱的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(10):144-147.
- [12] 王慧民,朱雪梨,胡丽莎,等.补肾活血汤对卵巢早衰免疫因素干预的临床观察[J].江西医药,2010,45(12):1172-1174.
- [13] Tang C, Li F, Sun L, et al. Therapeutic effect of Bushen Huoxue Recipe (补肾活血方) on autoimmune premature ovarian failure mice established by immunization with recombinant porcine zona pellucida 4 antigen [J]. Chinese journal of integrative medicine, 2012, 19 (6): 439-445.
- [14] 毕桂娟,黄光英,金志春,等.补肾活血方治疗自身免疫性卵巢早衰小鼠的实验研究 [C]//2010 全国中西医结合围绝经期专题学术会议论文集.2010:8-11.
- [15] Yu N. Traditional Chinese medicine treatment of premature ovarian failure in clinical research [J]. Hunan J Tradit Chin Med (Chin), 2006, (24): 94-96.
- [16] 呼健,杨明会,邓新立,等.补肾活血方对老年肾虚血瘀证患者 CD11b/CD18, Bcl-2/Bax 表达的影响[J].南方医科大学学报,2010,30(4):760-762.
- [17] 刘慧萍,尤昭玲,雷磊,等.补肾活血方对免疫性卵巢早衰小鼠卵泡凋亡调控基因(Bcl-2/Bax)蛋白的影响[J].中华中医药学刊,2010,28(5):1036-1040.
- [18] 刘慧萍,尤昭玲,张国民,等.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):28-31,42.
- [19] 梁欣韞,牛建昭,王继峰.育泡等对小鼠自身免疫性卵巢损伤保护作用的实验研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(4):243-246.
- [20] 朱玲,罗颂平,许丽绵.免疫性卵巢早衰小鼠生殖能力的研究[J].中国医药导报,2008,5(6):13-15.
- [21] 张文军.陈莹教授治疗卵巢早衰经验总结 [D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2010.
- [22] 庞震苗,梁菁,辜学敏,张玉珍教授治疗卵巢早衰经验介绍 [J].新中医,2006,36(12):13-14.
- [23] 王忠英.谢亚莉教授运用五子衍宗丸加减治疗卵巢早衰之经验总结 [D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2011.
- [24] 宁艳,林琼霞,单志群,等.补肾益冲丸治疗肾虚型卵巢早衰患者的临床观察[J].河北医学,2010,16(2):129-132.
- [25] 周华琚,高婷婷,盘娟.中药大补元煎配合艾灸治疗肾虚型卵巢早衰的临床研究[J].中医临床研究,2011,3(5):30-31.
- [26] 钱风雷,曾繁辉,冯炜权.补肾中药对运动大鼠下丘脑一垂体一性腺轴功能的调节作用[J].中国运动医学杂志,2005,24(5):571-575.
- [27] 沈慰,俞超芹.从肾论治卵巢早衰[J].中西医结合学报,2006,4(6):653-656.
- [28] 华方方,夏永华,杨君,等.补水柔木方加安宫黄体酮治疗肾虚肝郁型卵巢早衰的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2012,32(8):1028-1031.
- [29] 张晓金.补肾复方调控更年期大鼠卵巢功能实验研究[J].现代中西医结合杂志,2003,12(19):2044-2046.
- [30] 胡兴文,王维鹏,洪媛,等.补肾活血方对小鼠卵泡刺激素及其受体 mRNA 表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志,2010,26(11):1003-1006.
- [31] 李秀华.健脾补肾方对卵巢早衰患者内分泌及免疫功能的影响[J].中国老年学杂志,2011,6(31):1955-1956.
- [32] 赵宏利,章勤,马景.何嘉琳治疗卵巢早衰经验[J].浙江中医杂志,2012,4(47):240-241.
- [33] 胡风媛.肾虚与卵巢早衰的机理及补肾填精辨治述要[J].国医论坛,2007,22(4):11-13.
- [34] 钱菁.夏桂成妇科病证验案举隅[J].辽宁中医杂志,2005,32(11):1198-1199.

(收稿日期:2013-09-30)

(本文编辑:秦楠)

## · 信息之窗 ·

### 欢迎订阅 2014 年《环球中医药》杂志

《环球中医药》杂志(CN 11-5652/R,ISSN 1674-1749)由国家卫生和计划生育委员会主管,中华国际医学交流基金会主办。本刊为中国科技核心期刊,美国《化学文摘》收录期刊。张伯礼院士担任总编辑,以国内外中医药专业人员为主要读者。

本刊为月刊,大16开本,每期80页,每月6日出版。每期定价10元,每年120元。本刊2014年杂志可在全国各地邮局订阅,国内邮发代号:80-726。海外发行由中国国际图书贸易总公司代办(北京399信箱,100044),代号M8788。