

综 述

中医药对不孕症相关受体影响的研究现状

张建伟¹ 隋广馨² 指导:连 方¹**主题词** 不育,女性/免疫学 不育,女性/中医药疗法 受体,雌激素/代谢 @ 相关孕体影响

受体学说是近年来分子生物学的一个重要研究领域,已为生命研究各学科所接受。尤其是 10 多年来,从受体水平研究中药作用机理或以之阐明部分中医基础理论业已开展了大量工作。中医药治疗不孕症及其对相关受体的影响,亦散见于文献报道,本文就其研究现状作一概述。

1 雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)

1.1 实验研究:林有橘等^[1]观察了温阳药(附子、肉桂、肉苁蓉、补骨脂、淫羊藿、鹿角片)对下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴受抑大鼠模型的血浆皮质酮、血浆雌二醇及子宫胞浆 ER 的影响。实验显示模型组大鼠血浆皮质酮及子宫胞浆中 ER 含量降低,而温阳药治疗则使血浆皮质酮和血浆 E₂ 明显增高,使子宫 ER 含量增加,接近正常水平,且提高了 E₂ 的亲合力,说明温阳药对下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴受抑大鼠的子宫 ER 改变具有保护和治疗作用。肖东红等^[2]采用放射受体分析方法,证实滋阴补肾方育阴灵具有促进小鼠子宫增重和子宫蛋白合成,提高去势小鼠子宫胞浆 ER 和 PR 含量的作用。提示该方具有雌激素样活性,子宫是药物作用环节之一。相关实验^[3]表明,育阴灵组和生理盐水对照组分别与小鼠动情期和动情前期的子宫的 ER 和 PR 含量及子宫重量的水平一致,从而从分子水平进一步探讨了其促排卵的机理。孙雯等^[4]建立 9 日龄雄激素致不孕大鼠(9d-ASR)模型,给服滋肾阴中药天葵方(生地黄、知母、淫羊藿、补骨脂、菟丝子、女贞子、山药、山茱萸、茯苓),结果 ASR 呈能量失衡致肥胖状态,血 E₂、T 及瘦素水平明显增加,FSH、LH 明显低下,下丘脑 ER 存在于神经肽 Y(NPY)神经元上,其数目减少,NPY 表达增强,GnRH 分泌下降,NPY 与 GnRH 或 ER 均呈负相关。用天葵方治疗后,各神经内分泌代谢指标均恢复正常,说明肥胖与不育在某种程度上紧密相关,补肾中药对 ASR 的神经内分泌代谢网络和生殖轴均有调节作用。聂淑琴^[5]报道以卵巢滤泡和卵子均未发育的幼龄雌性大鼠作为动物模型,23 日龄的 SD 大鼠服用当归芍药散,连续 10 天,可使幼龄 SD 大鼠于 33 日龄早熟排卵,子宫 ER 和子宫重量均增加,提示当归芍药散介导神经内分泌功能产生影响。首先作用于中枢而促进下丘脑 LHRH 的合成,促使垂体前叶 LH 的合成和释放,最终刺激卵巢分泌雌激素并引起子宫 ER 的增加。魏美娟等^[6]将补肾复方水溶液提取浸膏,灌服无排卵 D₈₀ 日

龄的雌性小鼠 2 周后,发现卵巢的间质腺增多,间质腺胞浆内脂滴减少,ER 和 PR 增加,PR 增加更明显,进一步证明补肾复方水溶液对大鼠垂体的合成代谢有明显的作用,并对卵巢的受体形成也有一定的影响。张金妹等^[7]对促孕胶囊(山茱萸、蛇床子等)的药效学研究发现,雄激素致无排卵大鼠应用该方后,卵泡囊性扩张明显减少,黄体数目增加,免疫组化显示,促孕胶囊组动物子宫 ER 及 PR 阳性反应明显优于丙睾模型组。李祥云等^[8]研究内异方对实验性家兔子宫内位异位症 ER、PR 均有作用,对后者作用更明显,表明中药对雌孕激素受体的直接作用也是治疗子宫内位异位症的机理之一。杨洪艳等^[9]的实验亦提示中药在无显著性降低血清雌激素水平基础上,可选择性地降调在位、异位内膜的 ER、PR,从受体角度探讨活血化瘀中药治疗子宫内位异位症的机理。

1.2 临床研究:任长征等^[10~12]系统测定了肾虚不孕症性腺激素含量(LH、FSH、PRL、E₂、P、T)和子宫内位 ER 含量。根据肾虚辨证标准,选择 50 例,给予补肾中药治疗。结果表明,肾虚不孕发病时,E₂ 水平较低,使子宫内位增殖低下,ER 合成减少,通过治疗前后对比观察,随着血浆 E₂ 浓度升高,子宫内位增殖功能增加,ER 含量也明显地升高,说明肾虚不孕发病与 ER 含量变化关系密切。就多项检查指标对肾虚不孕的诊断与疗效判断价值进行了探讨,提出治疗前后 FSH、LH、PRL、E₂、P 均有显著变化,因此,此检查作为肾虚不孕的疗效判定指标是有价值的。ER 测定对分型诊断指标无多大意义,而作为疗效观察指标则有意义。认为中药治疗肾虚不孕作用机理除了增加雌激素浓度外,也增加了靶组织的量和亲合力。钱祖淇等^[13]通过临床和动物实验两方面探讨补肾育宫冲剂(菟丝子、熟地黄、杜仲、紫石英、山茱萸、紫河车、鹿角粉、丹参等)治疗子宫发育不良性不孕症的作用机理。结果显示该冲剂有雌激素样活性,能提高子宫内位 ER 含量,且剂量越大,ER 含量越高,提高雌激素对子宫内位的反应,发育子宫,改善子宫内位的功能,为受精卵着床准备有利条件。田冬珍等^[14]对 29 例排卵功能失调患者采用补肾为主的中药加针刺治疗 1~3 个月,并用免疫组化法测定 ER 和 PR,PR 阳性组 15 例,合并不孕 14 例,排卵率 88.89%,受孕率 71.49%;PR 阴性组 11 例,合并不孕 9 例,排卵率 30.30%,受孕率 22.22%。两组排卵率及受孕率比较,差异有显著性(P 均<0.01)。提示子宫内位受体缺乏是导致不孕的重要因素之一,子宫内位 ER 和 PR 阳性患者用中药加针刺治疗可以取得较好的疗效。

2 瘦素受体(OB-R)

孙雯等^[15~16]从基因转录水平探讨中药天葵方对 ASR 大鼠及无排卵的影响。发现 ASR 中下丘脑弓状核的神经肽(NPY)基因表达水平明显增加,OB-R 基因及 OB-Rb(瘦素受

1 山东中医药大学附属医院妇科,济南市文化西路 42 号 (250011)

2 山东省立医院

收稿日期:2003-02-12

体长体)mRNA表达水平明显下降。用中药治疗后, NPY基因表达下降, OB-R基因及OB-R_mmRNA表达均上升至正常大鼠水平。说明ASR肥胖无排卵可能与NPYmRNA过度表达, OB-R_mmRNA及OB-R_smRNA数目异常有关, 中药可调节这些信号肽的表达而发挥促排卵及减肥的作用。

3 绒毛膜促性腺激素受体(HCG-R)

李炳如等^[17]的研究结果表明, 正常雌性大鼠给予助阳补肾中药(菟丝子、巴戟天、肉苁蓉、仙茅、淫羊藿)煎剂, 对血中LH水平没有影响, 但却使垂体前叶、卵巢和子宫的重量明显增加, 特别是它能提高卵巢HCG/LH受体功能, 表现为¹²⁵I-HCG的结合量, HCG受体数目及亲和力都增加, 表明卵巢对LH的反应性可能提高了。指出补肾助阳中药可能增强下丘脑—垂体—卵巢轴促黄体功能, 而这种作用并不是由于它们直接刺激垂体LH的分泌, 而是提高垂体对LHRH的反应性及卵巢对LH的反应性。吴清和等^[18]发现女金丹(当归、香附、川芎、白芍、人参、茯苓、延胡索、牡丹皮等)可以明显提高实验性雌性大鼠卵巢HCG受体的特异性结合量, 增加其亲和力, 受体数目也有增加的趋势, 表明女金丹能增强卵巢的功能与上述机理有一定关系。李慧等^[19]以百年乐(扶芳藤、人参、黄芪等)喂服雌性大鼠, 发现该方能增加雌性大鼠卵巢HCG受体数目, 对HCG的亲和力与结合力均有提高, 增加同笼雌鼠受孕率和胎鼠数, 明显提高血清性激素水平, 可提高育龄鼠的生育力。

4 多巴胺受体(DA-R)

日本学者^[20]探讨八味地黄丸对雌性大鼠间脑—垂体—卵巢系统的影响, 提示该方可减少硫苯酰胺诱导的高PRL血症大鼠中催乳素值, 增加间脑多巴胺和垂体多巴胺受体, 并可增加DNA聚合酶的活性。福岛峰子^[21]也发现芍药甘草汤亦能刺激垂体多巴胺受体, 使药物诱发的高PRL血症大鼠PRL转为正常。吴春福^[22]观察到逍遥散可兴奋下丘脑DA-R, 抑制垂体催乳素的分泌, DA-R兴奋可反馈抑制DA合成、释放和利用, 使细胞内DA含量增高, 更新率下降, 表明该方治疗不孕症的机理可能与影响下丘脑多巴胺和去甲肾上腺素能神经有关, 通过降低血中过高的催乳素水平而治疗不孕症。

5 胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)

李桂玲等^[23]建立雄激素致高胰岛素不孕大鼠模型, 观察补肾中药(生地黄、熟地黄、山茱萸、肉苁蓉、女贞子等)治疗前后IGF-1及IGF-1R的变化, 认为雄激素致不孕大鼠存在着高水平血清IGF-1及主要靶器官如胰腺、肝脏、卵巢和肾上腺的低水平IGF-1R, 而补肾中药对其有一定的调节作用。推测补肾中药的促排卵作用可能是通过调节IGF-1/IGF-1R来实现的。

综观上述文献, 中药对不孕症受体影响的研究仅仅是起步, 系统性不强, 深度也不够。以雌激素受体及孕激素受体研究较多, 其他相关受体研究较少; 实验性研究多, 临床研究少。相信随着分子生物技术的进一步引入, 受体理论的深入发展以及中药对各种受体作用机制的进一步阐明, 必将使中医药在不孕症治疗领域中发挥更大的作用。

参考文献

1 林有橘, 陈玉生, 韩新民, 等. 温阳药对下丘脑—垂体—肾上腺受抑

大鼠模型的子宫雌激素受体的作用. 中西医结合杂志, 1985, 5(3): 175—177.

- 2 肖东红, 杨守范. 育阴灵与雌孕激素受体的实验研究. 天津中医, 1996, 13(1): 33—34.
- 3 肖东红, 杨守范. 育阴灵对小鼠子宫雌孕激素受体的影响. 辽宁中医杂志, 1997, 24(4): 186—187.
- 4 孙雯, 俞瑾, 笪翠娣, 等. 雄激素致不孕大鼠肥胖—无排卵机制及滋阴药作用的探讨. 中华内分泌代谢杂志, 1999, 15(5): 259—262.
- 5 聂淑琴. 当归芍药散与神经内分泌作用. 国外医学中医中药分册, 1998, 20(1): 19—21.
- 6 魏美娟, 俞瑾. 补肾药对雄激素致无排卵大鼠垂体及卵巢的形态学变化观察. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(3): 164—166.
- 7 张金妹, 高凤辉, 王勤, 等. 促孕胶囊的主要药效学研究. 中药新药与临床药理, 2000, 11(3): 35—36.
- 8 李祥云, 傅金荣, 庄建清. 中药内异消对实验性异位子宫内膜雌孕激素受体的影响. 浙江中医学院学报, 1997, 21(5): 29—30.
- 9 杨洪艳, 欧阳惠卿, 罗颂平, 等. 中药对实验性子宫内膜异位症血清内分泌激素及激素受体的影响. 新中医, 2001, 33(6): 75—77.
- 10 任长征, 王世华, 刘建伟, 等. 雌激素受体含量变化与肾虚不孕症发病关系的研究. 山东中医学院学报, 1993, 17(3): 31—33.
- 11 任长征, 王世华, 刘建伟, 等. 子宫内膜雌激素受体与血清性腺轴激素含量测定对肾虚不孕症诊断及疗效判定价值的研究. 山东中医学院学报, 1993, 17(3): 36—37.
- 12 任长征, 王世华, 刘建伟, 等. 子宫内膜雌激素受体与血清性腺轴激素含量测定对肾虚不孕症中药治疗机理的研究. 山东中医学院学报, 1993, 17(3): 38—39.
- 13 钱祖祺, 陆惠娟, 吴萍, 等. 补肾育宫冲剂治疗子宫发育不良的机理研究. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(4): 221—223.
- 14 田冬珍, 谢学鸥, 王彬, 等. 中药加针刺诱发排卵与子宫内膜雌孕激素受体含量关系的研究. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(4): 225—226.
- 15 孙雯, 俞瑾, 张利能, 等. 中药天癸方对雄激素致不孕大鼠下丘脑Leptin受体及神经肽YmRNA的影响. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(5): 362—364.
- 16 孙雯, 俞瑾, 武淑芳, 等. 调节食欲—生殖的信号肽在雄激素致不孕大鼠中的表达及滋肾阴药的作用. 上海医科大学学报, 2000, 27(5): 343—344.
- 17 李炳如, 余运初. 补肾药对下丘脑—垂体—性腺轴功能影响. 中医杂志, 1984, 25(7): 63.
- 18 吴清和, 李育浩, 陈军, 等. 女金丹对雌性大鼠卵巢HCG受体的影响. 新中医, 1999, 31(3): 31—32.
- 19 李慧, 荣向路. 百年乐对性腺的药理作用. 中药药理与临床, 2001, 17(5): 56.
- 20 于建军, 耿杰. 八味地黄丸的临床与实验药理研究. 国外医学·中医中药分册, 1999, 21(5): 3—6.
- 21 福岛峰子. 芍药甘草汤治疗高催乳素血症伴排卵障碍的效果. 和汉医学会志, 1986, 3(3): 227—230.
- 22 吴春福. 逍遥散对大鼠脑中单胺类神经递质含量的影响. 中药药理与临床, 1993, (2): 8.
- 23 李桂玲, 归绥琪. 补肾中药对雄激素致不孕大鼠胰岛素样生长因子-1及胰岛素样生长因子-1受体的影响. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(9): 677—679.