

· 方药研究 ·

补肾调经汤对多囊卵巢综合征模型大鼠血清瘦素、胰岛素和睾酮的影响

冯光荣¹ 胡晓华² 周艳艳²

(1. 河南省郑州市妇幼保健院, 郑州市金水路 41 号, 450053; 2. 河南省中医院妇科)

[摘要] 目的 探讨补肾调经汤改善多囊卵巢综合征(PCOS)排卵状况的作用机制。方法 选用 80 只雌性 SD 大鼠, 建立 PCOS 大鼠模型, 随机分为空白组、模型组、二甲双胍组、补肾调经汤高剂量组、低剂量组, 每组 10 只, 其余大鼠剔除。观察各组大鼠血清瘦素、胰岛素和睾酮激素的变化。结果 补肾调经汤高剂量组、低剂量组均可以使 PCOS 大鼠血清瘦素、胰岛素、睾酮降低, 补肾调经汤高剂量组与二甲双胍组在降低瘦素、胰岛素和睾酮水平方面作用相近。结论 补肾调经汤可能通过对瘦素、胰岛素、睾酮的调节促进 PCOS 大鼠排卵。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 补肾调经汤; 瘦素; 胰岛素; 睾酮; 大鼠

Effect of Bushen Tiaojing Decoction on Serum Leptin, Insulin and Testosterone of Polycystic Ovary Syndrome Model Rats

FENG Guangrong¹, Hu XiaoHua², Zhou Yanyan²

(1. Zhengzhou Maternal and Child Health Hospital, Zhengzhou 450053; 2. Henan Provincial Chinese Medicine Hospital)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect and mechanism of Bushen Tiaojing Decoction (Decoction for reinforcing the kidney and regulating the menstruation) on ovulation of polycystic ovary syndrome (PCOS) rats. **Methods** Eighty female SD rats were made PCOS models and randomized into blank group, model group, metformin group, Bushen Tiaojing Decoction high and low dose groups, with 10 ones in each and the remainders removed. The changes of serum leptin, insulin and testosterone in each group were observed. **Results** In Bushen Tiaojing Decoction high and low dose groups, serum leptin, insulin and testosterone were all decreased. The effect of Bushen Tiaojing Decoction high dose group was similar with that of metformin group in decreasing leptin, insulin and testosterone. **Conclusion** Bushen Tiaojing Decoction could improve the ovulation of PCOS rats through regulating leptin, insulin, and testosterone. **Key Words** Polycystic ovary syndrome (PCOS); Bushen Tiaojing Decoction (Decoction for reinforcing the kidney and regulating the menstruation); Leptin; Insulin; Testosterone; Rat

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种发病多因性、临床表现呈多态性的内分泌综合征,其基本临床特征是雄激素过多和持续不排卵^[1]。近年研究认为,瘦素(leptin)不仅可调节体内的能量代谢和脂肪沉积,而且与生殖和妊娠的关系十分密切^[2]。瘦素与胰岛素(INS)、睾酮(T)等因素的关系密切,共同促进 PCOS 的发生发展。西药对其治疗尚不令人满意,如何进一步加深对该病的研究成为许多学者关注的问题^[3]。本研究通过建立 PCOS 大鼠模型,研究补肾调经汤对大鼠血清 leptin、INS 和 T 的影响,探讨本方改善 PCOS 排卵状况的作用机理。

1 材料与方法

1.1 动物

雌性 SD 大鼠 80 只,平均体重(160±3.72)g,由河南省实验动物中心提供,动物许可证号:SYXK(豫)2005-0012。

1.2 药品与试剂

补肾调经汤由紫石英 24g、地龙 12g、淫羊藿 10g、肉苁蓉 10g、当归 12g、熟地黄 12g、山茱萸 10g、丹参 10g、三棱 10g、莪术 10g、穿山甲 10g、香附 6g 等 12 味中药组成,由河南省中医院制剂室按工艺流程煎制、浓缩成混悬液,生药含量为 13.6mg/ml,4℃ 保存备用。二甲双胍:江苏昆山双鹤药业有限责任公司,批号:0612071;中效胰岛素诺和灵:由丹麦诺和诺德公司生产,批号:TZF0408。注射用人绒毛膜促性腺激素(HCG):上海第一生化药业有限公司,批号:0409011。血清 leptin 素、INS、T 及放射免疫试剂盒:北京东雅放免试剂公司,批号:0806104。

1.3 模型制备与分组

参照李轶等^[4]方法:将 2 月龄的雌性 SD 大鼠清洁级饲养,给予充足的食物和浓度为 5% 的葡萄糖饮水,每天给予 14h 的周期性光照。将大鼠分成空白组 10 只和 PCOS 模型组 70 只,分别记录用药前各组大鼠的体重。实验的第 1~10 天给予模型组大鼠逐渐增加剂量

的中效胰岛素诺和灵,由开始的 0.5 IU/d 开始,逐渐递增 6.0 IU/d,第 11~22 天给予固定剂量 6.0 IU/d,并加 HCG 6.0 IU/d,其中 HCG 分 2 次注射,每次注射剂量为 3.0 IU,对照组以注射相同剂量的生理盐水为空白对照。造模最后一天禁食过夜。全部大鼠每周称重 1 次,每日进行阴道涂片检查;于第 23 天称量体重,眼眶后静脉取血,测血清 T、INS。正常对照组大鼠血清 T、INS 均在正常范围,阴道涂片全部呈现完整的动情周期;PCOS 模型组大鼠阴道涂片不呈现完整动情周期且血清 T、INS 升高。根据血清 T、INS 值选出 PCOS 大鼠模型,按体重采用随机数字表法分为模型组、二甲双胍组、补肾调经汤高剂量组(简称补调高组)、补肾调经汤低剂量组(简称补调低组),每组 10 只。将其余大鼠剔除。

1.4 给药方法

二甲双胍组大鼠按成人剂量的 10 倍(250mg/kg),补调高组和补调低组大鼠分别按成人剂量(136g/60kg=2.27g/kg)的 10 倍、5 倍量(22.7g/kg、11.4g/kg)即浓缩剂 1.67ml/100g、0.84ml/100g 灌胃给药。空白组和模型组大鼠每日灌胃蒸馏水 1ml/100g 体重,均每日 1 次,连续给药 14 天。

1.5 检测项目及方法

末次给药后禁食过夜,翌日大鼠腹股沟静脉取血,分离血清,置-20℃冰箱备用以检测 T、INS 及 leptin 水平。采用放射免疫法测定,具体操作按放射免疫分析药盒说明书。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计分析。计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量数据的组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

表 1 各组大鼠 leptin、INS、T 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	leptin(μ Iu/ml)	INS(μ Iu/ml)	T(nmol/L)
空白组	10	2.01±0.63	42.87±6.88	1.13±0.21
模型组	10	2.53±0.52*	119.27±15.41*	3.48±0.22*
二甲双胍组	10	1.51±0.50 $\Delta\Delta$	47.52±5.20 $\Delta\Delta$	2.20±0.63 $\Delta\Delta$
补调低组	10	1.89±0.20 $\Delta\Delta$	60.01±7.26 $\Delta\Delta\Delta$	2.51±0.18 $\Delta\Delta\Delta$
补调高组	10	1.03±0.28 $\Delta\Delta$	48.24±6.37 $\Delta\Delta$	2.43±0.37 $\Delta\Delta$
F 值		18.73	210.34	34.11

注:与空白组比较,* $P<0.01$;与模型组比较, $\Delta P<0.05$; $\Delta\Delta P<0.01$;与二甲双胍组比较; $\Delta\Delta P<0.05$

表 1 示,模型组 leptin、INS、和 T 水平明显升高,与空白组比较,具有统计学意义($P<0.01$)。二甲双胍组、补调低组、补调高组与模型组比较,可明显降低 leptin 和 INS、T 水平,达到或接近空白组,有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),与二甲双胍组比较补调低

组在降低 leptin 和 INS、T 水平上,变化有统计学意义($P<0.05$);与二甲双胍组比较补调高组在 leptin 和 INS、T 水平上,其差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

近年来以二甲双胍为代表的胰岛素增敏剂成为治疗 PCOS 的热点,二甲双胍可以抑制肝糖原的异生,促进周围组织对葡萄糖的摄取,加强周围组织对胰岛素的敏感性,对纠正高血糖、高血脂、高血压、高胰岛素血症具有重要的意义,也可改善 PCOS 患者无排卵,恢复规律月经,甚至自然妊娠^[5]。现代研究表明,补肾活血类中药具有降低胰岛素、睾酮,促进排卵率的作用^[6-7]。本研究通过建立 PCOS 大鼠模型,以二甲双胍为对照进一步探索经验方补肾调经汤改善 PCOS 代谢障碍的部分机理。本实验结果发现,模型组大鼠血清 leptin、INS、和 T 水平明显高于空白组。服用补肾调经汤、二甲双胍后各组大鼠空腹血清 leptin、INS、和 T 水平明显下降,接近或达到空白组水平。补肾调经汤高剂量组与二甲双胍组在降低 leptin、INS、和 T 水平上相近。推测补肾调经汤可能通过降低血清 leptin 水平的途径发挥治疗作用,同时改善外周胰岛素抵抗,降低了血 INS 水平。一方面使其不能对卵巢产生过度刺激,卵巢雄激素产量下降,这在一定程度上阻断了高胰岛素血症与高雄激素的恶性循环,从而改善性腺轴的调节,诱发排卵;另一方面对糖代谢及脂肪代谢的调节有重要意义,可有效防止远期并发症如心血管疾病、糖尿病、高血脂症等疾病的发生。

本课题组根据中医传统理论,将辨证论治与辨病论治相结合,根据多年临床经验提出 PCOS 的主要病因病机为肾虚血瘀,治疗的关键是促进卵巢排卵,由此创制补肾调经汤。方中紫石英、淫羊藿、肉苁蓉温补肾阳,熟地黄、山茱萸平补肾阴,正所谓“善补阳者,必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷,善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而源泉不竭”。地龙、穿山甲、丹参、三棱、莪术走冲任而活血化瘀;当归补血活血、香附疏肝理气,使气血条达,冲任通畅,卵子得以顺利排出。现代药理学研究表明,补肾中药多有促排卵的作用,从而证明了“调经之本在于肾”理论的可靠性。活血化瘀是中药治疗 PCOS 的一种常用方法。PCOS 患者增厚而坚韧的卵巢包膜成为机械性影响排卵的障碍,可作为血瘀证的诊断依据。有研究发现,穿山甲、皂角刺、胆南星等化痰软坚药物能促使 PCOS 多毛现象好转、疗效提高,是否该类药物具有调节卵巢酶系统或作用于卵巢包膜的作用,目前不能确定^[8];白芍、当归、熟地黄、皂角刺能降低胰岛素及雄激素、改善卵巢微循环、促进卵泡发育和排卵;地龙、三七、泽泻、泽兰能使卵子得以

顺利排出,具有促排卵作用;紫石英具有雌激素样作用,能提高子宫内膜对胚胎的接受性,改善了宫颈黏液的分泌,有利于精子的顺利通过。此外,发现能改善胰岛素抵抗的中药包括:葛根、牡丹皮、灵芝、生地黄、怀山药、人参等^[9];丹参是目前已进行药理研究明确具有抗雄激素作用并具有温和雌激素效应的活血化瘀中药。根据现代药理研究,植物性雌激素含量较高的中药有葛根、补骨脂、当归、女贞子、枸杞子、杜仲、银杏等^[10]。另有研究表明,补肾活血中药特别有助于促排卵与子宫内膜同步化反应,可使妊娠率得以有效的提高^[11]。

总之,补肾调经汤治疗 PCOS 具有一定的优势,但多囊卵巢的发病具有异质性特点,在不同的人身上临床表现差异性大,所以针对某种特异性的类型,展开深入的研究,在传统补肾治疗方法的基础上,不断探索新的治疗方法,对于深化认识、提高临床疗效具有重要意义。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:125-153.
- [2] 黄健康,李后富. 胰岛素抵抗与多囊卵巢综合征[J]. 医学综述,2005,11(5):389-391.
- [3] 郝琦蓉,张引华. 多囊平胶囊治疗多囊卵巢综合征的实验研究[J]. 山西医科大学学报,2003,34(5):447-450.
- [4] 李轶,梁晓燕,杨星,等. 胰岛素和绒毛膜促性腺激素建立高雄激素多囊卵巢大鼠模型[J]. 国际生殖健康计划生育杂志,2008,(27)1:54-57.
- [5] 甄璟然,马良坤,郁琦. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的新进展[J]. 疑难病杂志,2007,6(1):55-57.
- [6] 邓阿黎,周忠明,向楠,等. 复方中药对多囊卵巢综合征模型大鼠血清性激素、瘦素水平的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2008,13(10):1139-1143.
- [7] 谈珍瑜,邹芝香,尤昭玲,等. 补肾活血方对大鼠瘦素、胰岛素和睾酮影响的实验研究[J]. 新中医,2006,38(12):87-88.
- [8] 王必勤,林敏. 多囊卵巢综合征中医药研究进展[J]. 山东中医杂志,2008,27(2):831-931.
- [9] 文炯. 补肾化瘀法治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中医药导报,2008,14(3):84-85.
- [10] 张晓晓,刘胜,薛晓红. 具有雌激素类似作用的中药研究进展[J]. 中西医结合学报,2005,3(2):149-153.
- [11] 冉雪梦,宋芝华,张华,等. 中西药结合促排卵治疗 PCOS 不孕患者的临床观察和实验研究[J]. 光明中医,2008,23(2):175-176.

(收稿日期:2008-12-31;修回日期:2009-10-16)

[编辑:行之]



东华新型煎药机荣获首批被推荐的中医诊疗设备

北京东华原医疗设备有限公司新型中药煎药设备和中医药膏剂提取包装机组于2009年8月6日荣获首批推荐的中医诊疗设备。(详见<http://www.satcm.gov.cn>)

东华原科技让煎药 更高效 更快捷 更轻松

国家中药煎药房升级改造重点工程示范医院



河南中医学院第一附属医院
安装90台密闭两煎煎药机



北京中医医院
安装50台十功能自动两煎煎药机

- **专业品牌**——煎药包装设备行业领军品牌,十一年发展历程,6000家医院、40000家终端客户共同见证
- **专业品质**——9大系列、30多个型号产品,覆盖了中药煎药包装行业全部领域,充分满足医院、药店、诊所等不同机构的不同需求
- **专业服务**——全国30多家分公司和办事处,100多位维修工程师,450多位服务人员,为您提供及时周到的“一站式”服务



北京东华原医疗设备有限公司

咨询热线: 800-810-0359 400-888-0258

地址: 北京市中关村昌平科技园区振超路1号 电话: 010-89718013 <http://www.donghuagroup.com>