

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.21.016

自拟更年汤对肾阳虚型围绝经期模型大鼠下丘脑雌激素受体及肾上腺皮质 Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响

张帆¹, 武创新^{2*}, 曹俊岩¹, 齐帅英¹, 曾灵¹

(1. 贵阳中医学院第二附属医院, 贵州省贵阳市飞山街 32 号, 550003 2. 甘肃省华亭县人民医院)

摘要 目的 探讨自拟更年汤治疗围绝经期综合征肾阳虚证的可能作用机制。方法 选取 11~12 月龄动情周期紊乱、动情间期延长的雌性大鼠, 并予氢化可的松注射液 0.5 ml/100 g 连续肌注 9 天, 建立肾阳虚型围绝经期综合征大鼠模型。将造模成功大鼠随机分为更年汤组、右归丸组、替勃龙组和模型组, 每组 20 只。更年汤组大鼠给予自拟更年汤溶液 18 g/(kg·d) 灌胃, 右归丸组给予右归丸溶液 16 g/(kg·d) 灌胃, 替勃龙组给予替勃龙片溶液 0.294 mg/(kg·d) 灌胃。另取 4 月龄大鼠 (青年组) 20 只, 18 月龄大鼠 (老年组) 20 只, 模型组、青年组、老年组大鼠用生理盐水 4 ml 灌胃, 各组连续灌胃 15 天。检测各组大鼠下丘脑雌激素受体 (ER) 和 ER mRNA 表达及肾上腺皮质 Bax、Bcl-2 蛋白表达。结果 更年汤组与右归丸组、模型组、青年组下丘脑 ER 阳性表达比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 各组大鼠下丘脑 ER mRNA 阳性表达均无统计学意义 ($P > 0.05$)。模型组肾上腺球状带 Bax 蛋白表达显著增加, 而 Bcl-2 蛋白明显降低, 自拟更年汤可下调 Bax 蛋白表达、上调 Bcl-2 蛋白表达 ($P < 0.05$); 在束状带, 自拟更年汤亦可下调 Bax 蛋白表达 ($P < 0.05$), 而对 Bcl-2 蛋白表达影响不明显 ($P > 0.05$); 在网状带, 自拟更年汤对 Bax 蛋白表达具有降低作用, 对 Bcl-2 蛋白明显上调, 优于右归丸组和替勃龙组 ($P < 0.05$)。结论 自拟更年汤治疗围绝经期综合征肾阳虚证可能与提高下丘脑 ER、肾上腺皮质 Bcl-2 蛋白表达及降低肾上腺皮质 Bax 蛋白表达水平有关。

关键词 围绝经期; 肾阳虚证; 雌激素受体; 细胞凋亡; 自拟更年汤

围绝经期综合征是妇女绝经前后, 由于肾气、天癸、冲任二脉、精血、脏腑等逐渐虚衰, 使机体阴阳平衡失调而出现的常见病。自拟更年汤是我们临床治疗该病的经验方, 临床疗效显著^[1]。研究证实, 雌激素及其受体 (ER) 在围绝经期女性内分泌调节中发挥着重要的作用^[2-3]。为了进一步探讨自拟更年汤的可能作用机制, 我们通过构建肾阳虚型围绝经期大鼠模型, 探讨自拟更年汤对围绝经期模型大鼠下丘脑 ER 和 ER mRNA 及肾上腺皮质各层中 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响, 并与教材经典方右归丸进行对照, 现报道如下。

1 材料

1.1 动物

雌性 SD 大鼠: 11~12 月龄 80 只, 体重 280~300 g; 4 月龄 (青年组) 20 只, 体重 180~200 g;

18 月龄 (老年组) 20 只, 体重 420~450 g。以上动物均由重庆市中药研究院动物室提供, 实验动物许可证号: SCXK (渝) 2012-0003, 微生物控制等级为 I 级。

1.2 药物

自拟更年汤: 熟地黄 12 g, 山药 12 g, 山萸肉 12 g, 仙茅 12 g, 淫羊藿 12 g, 巴戟天 12 g, 女贞子 12 g, 墨旱莲 12 g, 桑寄生 12 g, 当归 10 g, 桂枝 9 g, 独活 9 g, 防风 9 g, 细辛 3 g, 炙甘草 6 g。右归丸加减^[4]: 熟地黄 15 g, 仙茅 15 g, 淫羊藿 15 g, 山药 12 g, 杜仲 12 g, 枣皮 12 g, 菟丝子 12 g, 知母 12 g, 黄柏 10 g, 当归 10 g, 炙甘草 6 g, 肉桂 6 g。自拟更年汤制备成含生药量 1.8 g/ml 溶液, 右归丸制备成含生药量 1.6 g/ml 溶液, 由贵阳中医学院中心实验室煎制, 药液在 4℃ 冰箱保存备用。注射用氢化可的松: 规格: 50 mg/支, 湖北人民制药有限公司, 批号: 20130410。替勃龙片:

基金项目: 国家自然科学基金 (81160491)

* 通讯作者: 1468380567@qq.com, 18215367633

2.5 mg/片, 南京欧加农制药有限公司, 批号: 20130511。0.9% 氯化钠注射液: 贵州省科伦药业有限公司, 批号: 20130315。

1.3 主要试剂与仪器

ER 免疫组化染色试剂盒 (批号: 1008-0810-0906), 北京博奥生物有限公司; ER mRNA 原位杂交检测试剂盒 (批号: BA2210), 天津市灏洋生物制品科技有限责任公司; bs-0253R Anti-ER- α -bs-0127R Anti-Bax (一抗) (批号: BYk-0127R), 北京博奥生物有限公司; SP-9000Histostain™-Plus Kits (二抗) (批号: SP900075)、10% 中性缓冲甲醛 (批号: 20130420)、正常山羊血清工作液 (批号: 20130310)、生物素化二抗工作液 (批号: SP900055)、辣根酶标记链霉卵白素工作液 (批号: 20130617)、3% 过氧化氢 (批号: 20130422), 均由北京中杉金桥生物有限公司提供; 60-400T ER mRNA FISH probe (批号: SP-9003), 天津市灏洋生物制品科技有限责任公司; 苏木素染液 (批号 20130315), 南昌雨露实验器材有限公司; ZLI-9017DAB 显色剂 (批号: 20130517)、ZLI-9061PBS 磷酸盐缓冲液 (批号: 20130411), 均由北京中杉金桥生物有限公司提供。

BX41-32P02 型显微镜, 日本奥林巴斯株式会社; XSZ-H 型显微镜, 重庆光学仪器厂; 202-O 型台式干燥箱, 北京市永光明医疗仪器厂; Sc-Z19A 型 4℃ 冰箱, 青岛海尔集团; AnkeTGL-16G 型高速离心机, 北京时代北利公司; L600 型台式低速自动离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司。

1.4 造模方法

选取 11~12 月龄大鼠适应性喂养 1 周后, 逐只进行阴道脱落细胞涂片、苏木精-伊红染色 (HE 染色)。连续观察 3 个动情期 (15 天), 观察到底层细胞均在 50% 以上, 涂片呈现为动情周期紊乱、动情间期延长为围绝经期模型成功^[2]。随后予氢化可的松注射液 0.5 ml/100 g 连续肌注 9 天。大鼠出现竖毛、毛不光洁, 拱背少动, 扎堆, 畏寒肢冷, 少食少饮, 持续性精神不振, 自主活动较前减少, 反应迟钝时则认为肾阳虚模型造模成功^[3]。

1.5 动物分组及给药

将 80 只造模成功大鼠采用随机数字表法分为更年汤组、右归丸组、替勃龙组和模型组, 每组 20 只。更年汤组大鼠给予自拟更年汤溶液 18 g/(kg·d) 灌胃, 右归丸组给予右归丸溶液 16 g/

(kg·d) 灌胃, 替勃龙组给予替勃龙片溶液 0.294 mg/(kg·d) 灌胃。模型组、青年组、老年组大鼠用生理盐水 4 ml 灌胃, 各组连续灌胃 15 天。

1.6 观察指标及方法

大鼠进行股动脉放血处死, 剖取出大鼠下丘脑及肾上腺进行病理切片。

1.6.1 下丘脑 ER 及 ER mRNA 表达 采用免疫组化法检测 ER 表达, 用原位杂交法检测 ER mRNA 表达。下丘脑组织在 10% 中性缓冲甲醛溶液中固定, 常规包埋, 石蜡切片, 脱蜡和水化, 组织抗原修复, 滴加正常山羊血清工作液, 室温孵育, 滴加一抗, 过夜, 加生物素化二抗工作液, 进行室温孵育, 加辣根酶标记链霉卵白素工作液, 室温孵育, DAB 显色剂显色、苏木精复染与固片, 脱水、透明、封片、镜检备用。石蜡切片放置打孔液中, 室温孵育, 置过氧化氢封闭液中, 室温孵育, 加复合消化工作液, 室温孵育, 加预杂交工作液, 37℃ 湿盒中孵育, 加杂交工作液 (内含探针), 37℃ 湿盒中孵育, 洗涤, 加抗体工作液 (小鼠抗地高辛生物素标记), 湿盒中孵育, 加复合物工作液 (高敏过氧化物酶链亲和素), 湿盒中孵育, 加 DAB 显色剂, 苏木精复染, 乙醇分化, 蒸馏水冲洗, 返蓝, 脱水、透明、封片、镜检备用。

1.6.2 肾上腺皮质 Bax、Bcl-2 蛋白表达 采用免疫组化法检测, 肾上腺组织在 10% 中性缓冲福尔马林溶液中固定, 常规包埋, 石蜡切片, 纯二甲苯脱蜡, 梯度乙醇脱二甲苯; 自来水、PBS 漂洗, 3% 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶, 放入柠檬酸修复液中, 加热至溶液冒小气泡, 停止加热, 冷却至室温, 流水冲洗, PBS 冲洗, 加入 5% BSA 封闭液, 加入稀释的第一抗体, 加生物素化二抗, 恒温箱内 20 min; PBS 冲洗, 滴加链霉卵白素-辣根过氧化物酶, PBS 冲洗, 加入 DAB, 显色, 苏木素浅复染, 常规脱水、封片。光镜下观察与摄影。

1.6.3 免疫组化及原位杂交判定标准^[5-6] 根据大鼠下丘脑、卵巢颗粒细胞阳性细胞染色的深浅分级: 未被染色为阴性表达 (-); 浅棕色为弱阳性表达 (+); 棕黄色为中度阳性表达 (++) ; 棕褐色为强阳性表达 (+++)。每张切片至少观察 3 个视野。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计软件, 计数资料采用非参数检验, 等级资料的两两比较用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

实验过程中大鼠死亡 36 只, 青年组、老年组和模型组均死亡 7 只, 右归丸组死亡 5 只, 替勃龙组死亡 6 只, 更年汤组死亡 4 只。最终共有 84 只大鼠进入结果分析。

2.1 各组大鼠下丘脑 ER 及 ER mRNA 表达比较

表 1 示, 与青年组比较, 模型组 ER 阳性表达明显下降 ($P < 0.01$), 与老年组比较, 模型组 ER 阳性表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 右归丸组、替勃龙组、更年汤组在下丘脑上 ER 的阳性表达均较模型组升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 更年汤组对提高 ER 阳性表达较右归丸组明显 ($P < 0.01$), 但与替勃龙组比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组大鼠下丘脑 ER mRNA 阳性表达均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠下丘脑 ER 及 ER mRNA 阳性表达比较(只)

组别	鼠数	ER				ER mRNA			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
青年组	13	0	0	4	9	3	2	4	4
老年组	13	8	3	2	0	5	5	3	0
模型组	13	7	4	2	0	4	5	4	0
替勃龙组	14	2	4	8	0	1	6	6	1
右归丸组	15	2	6	7	0	3	6	4	2
更年汤组	16	0	1	15	0	2	6	6	2

2.2 各组大鼠肾上腺皮质 Bax、Bcl-2 蛋白表达比较

更年汤组、右归丸组、替勃龙组肾上腺皮质 Bax 蛋白、Bcl-2 蛋白呈中度阳性表达, 模型组及老年组呈弱阳性表达, 青年组呈强阳性表达。

2.2.1 各组大鼠肾上腺球状带 Bax、Bcl-2 蛋白表达比较 表 2 示, 与青年组比较, 模型组肾上腺球状带 Bax 阳性表达升高, Bcl-2 阳性表达降低 ($P < 0.01$); 与老年组比较, 模型组 Bax 阳性表达降低 ($P < 0.05$), Bcl-2 阳性表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 更年汤组、替勃龙组与模型组比较, Bax 阳性表达均降低, Bcl-2 阳性表达均升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 右归丸组 Bcl-2 阳性表达升高 ($P < 0.05$), Bax 阳性差异无统计学意义 ($P >$

表 2 各组大鼠肾上腺球状带 Bax、Bcl-2 阳性表达比较(只)

组别	鼠数	Bax				Bcl-2			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
青年组	13	0	4	9	0	0	1	0	12
老年组	13	0	1	3	9	3	7	1	2
模型组	13	0	5	5	3	2	7	3	1
替勃龙组	14	5	5	3	1	0	2	5	7
右归丸组	15	0	4	6	5	0	5	6	4
更年汤组	16	3	10	3	0	0	2	4	10

0.05); 更年汤组 Bax 阳性表达低于右归丸组, Bcl-2 阳性表达高于右归丸组 ($P < 0.05$); 更年汤组与替勃龙组在 Bax、Bcl-2 阳性表达方面, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2.2 各组大鼠肾上腺束状带 Bax、Bcl-2 蛋白表达比较 表 3 示, 各组在肾上腺球状带 Bax 阳性表达方面: 与青年组比较, 模型组 Bax 阳性表达阳性表达显著升高 ($P < 0.01$); 模型组与老年组比较, Bax 阳性表达无统计学意义 ($P > 0.05$); 与模型组比较, 更年汤组、替勃龙组、右归丸组均能降低其阳性表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与右归丸组比较, 更年汤组 Bax 阳性表达降低 ($P < 0.05$); 与替勃龙组比较, 更年汤组 Bax 阳性显著升高 ($P < 0.05$)。各组在大鼠肾上腺束状带 Bcl-2 阳性表达比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 各组大鼠肾上腺束状带 Bax、Bcl-2 阳性表达比较(只)

组别	鼠数	Bax				Bcl-2			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
青年组	13	3	10	0	0	3	10	0	0
老年组	13	0	7	2	4	0	9	2	2
模型组	13	0	10	3	0	0	7	6	0
替勃龙组	14	5	7	2	0	0	11	1	2
右归丸组	15	0	8	7	0	0	11	4	0
更年汤组	16	0	13	3	0	0	10	2	4

2.2.3 各组大鼠肾上腺网状带 Bax、Bcl-2 蛋白表达比较 表 4 示, 与青年组比较, 模型组肾上腺网状带 Bax 阳性表达明显升高, Bcl-2 阳性表达降低 ($P < 0.01$); 模型组与老年组比较 Bax、Bcl-2 阳性表达差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与模型组比较, 更年汤组、右归丸组、替勃龙组肾上腺网状带 Bax 阳性表达均显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), Bcl-2 阳性表达均显著升高 ($P < 0.05$); 与右归丸组比较, 更年汤组 Bax 阳性表达显著降低 ($P < 0.05$), Bcl-2 阳性表达显著升高 ($P < 0.01$); 与替勃龙组比较, 更年汤组 Bax 阳性表达显著降低, Bcl-2 阳性表达显著升高 ($P < 0.05$)。

表 4 各组大鼠肾上腺网状带 Bax、Bcl-2 阳性表达比较(只)

组别	鼠数	Bax				Bcl-2			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
青年组	13	0	13	0	0	0	0	11	2
老年组	13	0	5	5	3	0	9	4	0
模型组	13	0	9	1	3	0	11	1	1
替勃龙组	14	0	11	1	2	0	12	1	1
右归丸组	15	0	12	3	0	0	13	2	0
更年汤组	16	0	16	0	0	0	6	9	1

3 讨论

围绝经期综合征属中医学“绝经前后诸证”范畴,是妇女在绝经前后由肾气渐衰,天癸渐竭,冲任二脉虚衰而致。以肾虚为主,可因偏于阴虚,偏于阳虚或阴阳俱虚而出现不同证候,并可累及心、肝、脾。中医药治疗本病重点在于整体调节,以补肾为主,兼调他脏,标本兼治,以达“阴平阳秘,精神乃至”的目的。自拟更年汤以补肾温阳、调节阴阳、祛风散寒为主。方中熟地黄滋阴补肾、填精益髓;仙茅温肾壮阳、强筋骨、祛寒湿,二药合用为君。山药益气养阴,山茱萸补益肝脾,配以熟地黄组成六味地黄丸中经典的“三补”,用以滋养肝肾;淫羊藿、巴戟天二药同用温肾壮阳,强筋骨,祛风湿;墨旱莲、女贞子滋补肝肾;当归补血活血,共为臣药。桂枝发汗解肌,温通经脉,助阳化气;独活、防风发表散风,祛下焦湿邪;桑寄生补肝肾,强筋骨;三药同用为佐药。细辛辛温发散,温通经脉;炙甘草益气补中,调和诸药,二药共为使药。全方用药滋补肾阳,温通经脉,祛风胜湿,以阳中求阴,阴中求阳,共奏补肾温阳、祛风散寒之功。替勃龙片属于人工合成的类固醇激素,是一种组织选择性雌激素活性调节剂,其独特的药理学特点和组织特异性雌激素、孕激素、雄激素活性,决定了作用的靶点更多,不增加深静脉血栓的发生率,对子宫内膜无不利影响,不提高乳腺癌的发生率^[1]。右归丸加减是临床治疗肾阳虚或肾阴阳俱虚型绝经前后诸证典型方剂^[2],其与自拟更年汤具有相近的药物功效,因此,本实验将右归丸、替勃龙片作为阳性对照药物。

下丘脑是人体生命活动的高级调节中枢,同时是调节内分泌的高级神经中枢转换站,其在维持人体内环境稳定和神经-内分泌功能方面起着不可替代的作用,并与女性衰老和生殖等生命活动关系十分密切^[3]。雌激素与 ER 结合,促进多种神经肽的合成和释放,进而影响下丘脑神经元和神经胶质细胞的形态和功能,在下丘脑生殖内分泌方面发挥重大作用^[4-10]。本研究结果显示,更年汤组与右归丸组、模型组、青年组下丘脑 ER 阳性表达比较差异均有统计学意义,与替勃龙组比较差异无统计学意义,说明自拟更年汤在调节下丘脑雌激素受体阳性表达方面优于右归丸加减和替勃龙片。而各组大鼠下丘脑 ER mRNA 阳性表达差异无统计学意义,说明自拟更年汤对提高 ER mRNA 转录水平没有明显

影响,关于其机制有待进一步研究。

Bcl-2 存在于细胞内膜和胞液中,可以阻止或延缓细胞发生凋亡,并为细胞的存活创造有利的条件,Bax 为 Bcl-2 的抑制剂,而 Bcl-2 为 Bax 的调节剂,Bax 过量表达可抑制与其约有 21% 同源性的 Bcl-2 功能而促进细胞凋亡,两者在调节相关细胞生存和死亡中发挥了重要作用^[11]。本研究结果显示,自拟更年汤在肾上腺皮质各层发挥了各自不同作用。Bax 蛋白作为一种促凋亡因子,在肾上腺球状带模型组 Bax 表达显著增加,而 Bcl-2 明显降低,而自拟更年汤可能通过下调 Bax 表达、上调 Bcl-2 表达,保护球状带细胞,影响其生理功能,与替勃龙疗效相似。在束状带,自拟更年汤亦可下调 Bax 的表达,而对 Bcl-2 表达影响不明显。在网状带,自拟更年汤对 Bax 表达具有降低作用,对 Bcl-2 明显上调,优于右归丸组和替勃龙组,提示自拟更年汤能维持网状带细胞 Bax 和 Bcl-2 之间的相对平衡,从而影响网状带细胞功能的发挥。总之,自拟更年汤可增强肾上腺皮质 Bcl-2 表达,降低 Bax 表达,从而抑制细胞凋亡,延缓肾上腺皮质衰退。

综上,自拟更年汤可能通过对 ER 的正相调节作用增强,从而调节下丘脑-垂体-卵巢轴的平衡,可以通过抑制细胞凋亡促进基因 Bax 的表达或促进细胞凋亡抑制基因 Bcl-2 的表达来达到治疗绝经前后诸证的目的。

参考文献

- [1] 张帆,马卫东. 自拟更年汤治疗肾阳虚型绝经前后诸证 35 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(9): 1360-1362.
- [2] 张帆,曾灵. 更年汤对围绝经期模型大鼠雌激素受体及细胞凋亡相关因子的影响及作用机理研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(6): 1361-1363, 1392.
- [3] 张帆,候聪. 更年汤对围绝经期模型大鼠 E2、LH、FSH、GnRH 的干预作用研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(9): 1850-1854.
- [4] 欧阳惠卿. 中医妇科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 125.
- [5] 何华. 如何正确地对免疫组化进行半定量评分 [J]. 中外健康文摘(临床医师), 2008, 5(7): 162.
- [6] 许良中,杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判定标准 [J]. 中国癌症杂志, 1996(6): 229-231.
- [7] 熊敏,黄薇. 替勃龙临床应用研究进展 [J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(8): 580-583.
- [8] WILSON ME, ROSEWELL KL, KASHON ML, et al. Age differentially Influences estrogen receptor-alpha(ERalpha) and estrogen receptor-beta(ERbeta) gene expression in spe-

cific regions of the rat brain [J]. Mech Ageing Dev, 2002, 123(6): 593-601.

[J] 阿依木古丽, 蔡勇, 范光丽. 雌激素对大鼠下丘脑中 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响 [J]. 中国兽医科学, 2013, 43(5): 527-531.

[J] HASSAN I, ISMAIL KM, OBRIEN S. PMS in the perimenopause [J]. J Br Menopause Soc, 2004, 10(4): 151-156.

[J] 金惠铭, 卢建. 细胞分子病理生理学 [M]. 昆明: 云南科技出版社, 1997: 202-218.

Influence of Self-made Gengnian Decoction Expressions of Hypothalamus Estrogen Receptor and Adrenal Cortex Bax and Bcl-2 Protein in Perimenopausal Period Model Rats with Deficiency of Kidney Yang

ZHANG Fan¹, WU Chuangxin², CAO Junyan¹, QI Shuaiying¹, ZENG Ling²

(1. Second Affiliated Hospital, Chinese Medicine College of Guiyang, Guiyang, 550003 2. People's Hospital of Huating County, Gansu Province)

ABSTRACT Objective To study possible mechanism of self-made Gengnian Decoction in the treatment of perimenopausal syndrome rats with deficiency of kidney Yang. **Methods** Eleven to twelve-month female rats with estrous cycle disorder and prolonged anestrus were selected, and 0.5 ml/100 g hydrocortisone injection was intramuscular injected for 9 days to build perimenopausal syndrome rat model with deficiency of kidney Yang. The successful modeling rats were randomly divided into Gengnian Decoction group, Yougui Pill group, tibolone group and model group, 20 in each group. Gengnian Decoction group was given self-made Gengnian Decoction solution 18 g/(kg · d) by gavage, Yougui Pill group was given Yougui Pill (右归丸) solution 16 g/(kg · d) by gavage and tibolone group was given tibolone solution 0.294 mg/(kg · d) by gavage. Another 20 four-month rats (as young group) and 20 eighteen-month rats (as aged group) were respectively given normal saline 4 ml by gavage. Each group was continuously treated for 15 days. The expressions of estrogen receptor (ER) in hypothalamus and ER mRNA and expressions of Bax and Bcl-2 protein in adrenal cortex of each group were detected. **Results** There was significant difference in positive expressions of ER in hypothalamus between Gengnian Decoction group and Yougui Pill group, model group and young group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and there was no significant difference in positive expressions of ER mRNA in hypothalamus between these groups ($P > 0.05$). The expression of Bax protein in adrenal zona glomerulosa of model group increased significantly, but that of Bcl-2 protein decreased significantly. Self-made Gengnian Decoction might decrease expression of Bax protein, increase expression of Bcl-2 protein ($P < 0.05$). In adrenal zona fasciculata, Gengnian Decoction also might decrease expression of Bax protein, but had no significant influence on expression of Bcl-2 protein ($P > 0.05$). In adrenal zona reticularis, Gengnian Decoction might decrease expression of Bax protein, significantly increase expression of Bcl-2 protein, and was superior to Yougui Pill group and tibolone group ($P < 0.05$). **Conclusion** Self-made Gengnian Decoction could treat perimenopausal syndrome with syndrome of deficiency of kidney Yang the effect might be related to increasing expression level of ER in hypothalamus and decreasing expression of Bax protein in adrenal cortex and increasing expression of Bcl-2 protein in adrenal cortex.

Keywords perimenopausal period; syndrome of deficiency of kidney Yang; estrogen receptor; apoptosis; self-made Gengnian Decoction

(收稿日期: 2016-01-22; 修回日期: 2016-04-21)

编辑: 邓 媛

欢迎关注《中医杂志》微信公众号

欢迎关注《中医杂志》微信公众号。我们会根据每期杂志中报道的内容, 结合中医药领域的热点问题与人物, 针对大家感兴趣的研究动态、医药资讯、专家团队、名医经验、临床心得、学术活动等进行推送。大家可以在文后留言, 发表您的看法和观点。编辑部会将优秀回复随推送进行展示, 方便各位读者以公众号为桥梁, 进行深入地学术交流与讨论。公众号中会提前发布每期杂志的目录, 欢迎大家回复把您感兴趣的内容告诉我们。我们会根据大家的意见, 选择相应内容进行重点介绍。此外, 我们还会将编辑们处理稿件过程中的体会、经验介绍给大家, 方便各位作者处理论文撰写、投稿、修改中存在的问题, 拉近我们与广大读者、作者之间的距离。

扫一扫 关注

