

中药调节下丘脑-垂体-卵巢轴治疗妇科疾病的研究进展

岳文秀 王建玲

天津中医药大学第二附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11795

[摘要] 下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴是调控女性生殖功能的一个严格的系统。下丘脑、垂体和卵巢通过神经内分泌信号传导和复杂的相互作用维持女性正常生理活动。在这个性腺轴工作的过程中,有多种调节因子的作用,帮助生理活动正常地进行。当HPO轴受到某种因素的破坏,运行紊乱,那么其他脏器的功能也会受到影响,从而导致妇科疾病的发生^[1]。经过大量研究发现,中药中的某些成分可以通过作用于HPO轴,使其紊乱的运行恢复正常,从而治疗妇科疾病。本文主要探讨了中药调节下丘脑-垂体-卵巢轴治疗妇科疾病的研究进展,为后续治疗妇科疾病提供详细依据。

[关键词] 中药; 下丘脑-垂体-卵巢轴; 妇科疾病

中图分类号: R282 文献标识码: A

Research progress on traditional Chinese medicine regulating the hypothalamic pituitary ovarian axis in the treatment of gynecological diseases

Wenxiu Yue Jianling Wang

The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

[Abstract] The hypothalamic pituitary ovarian (HPO) axis is a strict system that regulates female reproductive function. The hypothalamus, pituitary gland, and ovaries maintain normal physiological activities in women through neuroendocrine signaling and complex interactions. During the operation of this gonadal axis, multiple regulatory factors play a role in helping physiological activities proceed normally. When the HPO axis is disrupted by certain factors and its operation is disrupted, the functions of other organs will also be affected, leading to the occurrence of gynecological diseases. After extensive research, it has been found that certain components in traditional Chinese medicine can treat gynecological diseases by acting on the HPO axis, restoring its disrupted operation to normal. This article mainly discusses the research progress of traditional Chinese medicine in regulating the hypothalamic pituitary ovarian axis for the treatment of gynecological diseases, providing detailed basis for the subsequent treatment of gynecological diseases.

[Key words] traditional Chinese medicine; Hypothalamic pituitary ovarian axis; Gynecological diseases

引言

由于年龄增长等因素,女性卵巢功能衰退,下丘脑及垂体功能下降,神经内分泌代谢失常,从而必然导致下丘脑-垂体-卵巢轴功能失常,由此引发一系列妇科疾病。本文主要针对中药调节HPO轴治疗妇科相关疾病的研究进展进行综述,介绍了中药调节HPO轴的机制,以及中药通过调节HPO轴治疗闭经、痛经等不同妇科疾病的现状。最后与中医基础理论传统生殖轴对比,为临床治疗妇科疾病提供新的思路方法。

1 中药调节HPO轴的机制

下丘脑释放促性腺激素释放激素(GnRH),作用于垂体,使其释放两种促性腺激素,即促卵泡激素(FSH)和黄体生成素(LH)。FSH和LH反过来作用于卵巢,促进卵泡的生长并产生雌二醇。雌

二醇作用于下丘脑,即负反馈通路,抑制FSH的释放。当雌二醇的浓度和持续时间至少24-48h时,它会形成正反馈,增加GnRH,从而导致LH的释放增加,进而促成排卵^[2]。

中药通过多种方面调节下丘脑-垂体-卵巢轴的作用,包括内分泌调控、神经递质平衡以及免疫系统的调节。中药通过影响这一轴线上的关键激素,如促进垂体前叶分泌促性腺激素(GnRH)、促卵泡激素(FSH)和黄体生成素(LH),以及调节卵巢对这些激素的敏感性,从而达到调节HPO轴的目的。

此外,中药还可以通过影响其他内分泌系统,如甲状腺和肾上腺,间接影响HPO轴的功能。某些中药成分能够模拟或抑制GnRH的释放,进而影响垂体的激素分泌。还可能通过影响细胞因子和炎症介质的释放,间接影响HPO轴的功能。这一点在治疗某

些妇科疾病时尤为重要,因为炎症状态可以显著影响激素水平和生殖健康。

2 中药调节HPO轴治理妇科疾病的临床研究

在临床应用中,中药调节HPO轴治疗妇科疾病的研究涵盖了多种疾病,如月经病、子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征(PCOS)、不孕症等。

2.1 月经病

2.1.1 下丘脑-垂体功能失调性闭经

该疾病由体内生殖相关的激素紊乱等因素引起,包括口服避孕药、肾上腺及甲状腺功能紊乱、多囊卵巢综合征等。HPO轴功能下降后,雌激素水平也随之下降。有实验^[3]显示,给予患者补肾化“痰”法中药治疗后,患者出现基础体温双相、基础体温下降后月经量多等排卵现象,且治疗后雌激素水平上升。所用方药由附子、肉桂、熟地黄、黄精等组成。补肾化“痰”法中药很可能作用于下丘脑,且其作用机理不同于克罗米芬等药物,它通过作用于HPO轴,促进卵巢功能恢复,使雌激素水平恢复正常。

2.1.2 原发性痛经(PD)

PD的发生是由于HPO轴功能亢进,生殖内分泌激素紊乱,而引起机体疼痛,肖娜^[4]等人研究发现,葛根汤通过降低血清PGF2 α 、GnRH、FSH、LH及E2含量,降低卵巢及子宫系数,降低小鼠垂体组织中GnRH-R、卵巢组织中FSHR和LHR、子宫组织中ER蛋白及基因的表达,推测葛根汤药物作用可能抑制了下丘脑-垂体-卵巢功能亢进,降低E2分泌,改善激素分泌紊乱现象,从而改善PD。唐林峰^[5]等人实验,桃红四物汤对于改善PD疼痛症状的作用机制可能通过调节HPO轴激素释放,从而缓解子宫痉挛和血管收缩来达到镇痛的效果。

葛根汤中君药葛根的总黄酮成分作用于HPO轴,通过调控ER影响相关蛋白的表达,以及葛根中异黄酮类成分具有植物雌激素样作用,从而使得E2水平恢复到正常水平^[6-8]。

2.2 子宫内膜异位症

子宫内膜异位症(EMs)是一种与HPO轴、LH和催乳素分泌异常相关的疾病^[9],导致女性卵巢功能障碍^[10]。早期EMs患者的颗粒细胞对LH的敏感度降低^[11],导致黄体期异常和卵泡期延长,进而可能影响雌激素和黄体酮的分泌^[12]。因此,EMs患者的雌激素水平升高,LH分泌增加。从而影响卵泡生长,抑制优势卵泡大小,影响卵泡成熟,并抑制排卵。因此治疗EMs应从提高卵母细胞质量,并促进卵泡发育及排卵^[13]。

EMs患者HPO轴异常,LH峰值升高,E2和FSH峰值降低^[14]。

李万青等人^[15]研究发现,中药活血滋肾方直接作用于HPO轴,肾虚血瘀型子宫内膜异位症患者体内E2、FSH及LH水平明显降低。黄单^[16]临床研究发现,桃核承气汤加减可改善EMs患者卵巢功能,降低雌激素及孕激素水平。石喜莲^[17]发现,桂枝茯苓丸可以抑制EMs患者雌激素高水平表达,降低雌激素水平,减少雌激素对子宫内膜的刺激,从而抑制子宫内膜异位的发生。

2.3 多囊卵巢综合征(PCOS)

关于PCOS的发病机制目前尚不明确,可能与基因表达、生活环境等因素相关。闫凤乐等人^[18]研究发现,补肾促排卵汤能够改善卵巢结构同时调节HPO轴功能。此方通过调节GnRH及FSH与LH分泌异常的情况,改善雌激素水平,促进卵泡及卵子的生长发育。同时高剂量的补肾促排卵汤对GnRHmRNA表达具有一定抑制作用,可以一定程度上抑制GnRH蛋白表达,并降低pcos大鼠对GnRH敏感度,有效改善HPO轴。

2.4 围绝经期综合征

围绝经期综合征发生是由于卵巢功能衰退,导致下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调。肾虚肝郁证的围绝经期综合征会引起单胺类神经递质[包括多巴胺(DA)及去甲肾上腺素(NE)]及性激素代谢紊乱^[19]。DA和NE通过调节下丘脑促垂体区肽能神经元活动,调控下丘脑及垂体分泌的性激素水平,从而调节HPO轴功能。经实验,一贯煎加味治疗肾虚肝郁型围绝经期综合征的机制与DA和NE相似,均能改善烘热汗出、情志异常、失眠多梦等症状。

2.5 不孕症

排卵障碍型不孕症的发生是由于HPO轴功能紊乱,导致雌孕激素分泌不足^[20]。宋帮丽等人^[21]实验研究发现,给肾虚排卵障碍型不孕症模型大鼠灌服通脉大生片后,血E2、FSH和LH水平均显著升高。这说明中药通脉大生片可通过调节HPO轴促进排卵来达到治疗排卵障碍型不孕症的目的。

柳艾霞^[22]等人研究发现,中药丹参的活性成分丹参多酚酸可通过调控HPO轴,促进免疫性不孕大鼠FSH、LH和E2受体的表达,提高血清中GnRH、FSH、LH和E2的水平,促进卵泡的发育成熟,从而提高受孕率。

3 结语

现代医学根据女性的基本生理特点,提出“下丘脑-垂体-卵巢”轴理论。下丘脑分泌GnRH作用于促性腺激素分泌细胞,刺激LH以及FSH的释放。LH和FSH协同促进卵泡发育,进而产生雌激素。

天癸源于先天藏于肾,肾气盛,天癸至,任脉通,太冲脉盛^[23]。传统医学和现代医学的生殖轴理论在一定程度上呈现对应关系,二者均为逐级促进,相互反馈的作用机制。这为现代医学检查诊断与中医辨证治疗相结合提供了理论依据^[24]。

【参考文献】

[1]Mikhael S, Punjala-Patel A,Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility.Biomedicines.2019 Jan4;7(1):5.

[2]Goldsammer M, Merhi Z, Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. Reprod Biol Endocrinol.2018 May 9;16(1):45.

[3]俞瑾,孙月丽,归绥祺,等.补肾化“痰”治疗下丘脑-垂体功能失调性闭经[J].中西医结合杂志,1983,(04):203-206+194.

[4]肖娜,钱依文,柴程芝.葛根汤对原发性痛经小鼠下丘脑-

垂体-卵巢轴的调节作用研究[J].中国中药杂志,2024,49(12):3288-3294.

[5]唐林峰,聊晓玉,常昊,等.桃红四物颗粒对原发性痛经模型大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴功能的影响[J].中南药学,2023,21(10):2659-2666.

[6]史晨旭,杜佳蓉,吴威,等.葛根化学成分及药理作用研究进展[J].中国现代中药,2021,23(12):2177.

[7]汤迎凯,褚小磊,王天宏,等.芍药苷在自身免疫性疾病治疗中的应用进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2022,38(12):1143.

[8]洪方,闫艳,赵雷,等.基于UHPLC-Q-TOF-MS鉴定葛根汤的入血成分及其代谢产物[J].中国中药杂志,2021,46(22):5944.

[9]Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis Hum Reprod Update.2000;6:56-66.

[10]Cunha-Filho JS, Gross JL, Lemos NA, Brandelli A, Castillos M, Passos EP. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. Horm Metab Res.2001;33:216-220.

[11]Cahill DJ, Harlow CR, Wardle PG. Pre-ovulatory granulosa cells of infertile women with endometriosis are less sensitive to luteinizing hormone. Am J Reprod Immunol.2003;49:66-69.

[12]Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. JBRA Assist Reprod.2019 Aug 22;23(3):273-280.

[13]王自善,赵伶俐,曹颖.子宫内膜异位症对卵母细胞质量的影响及中医药干预作用研究进展[J].中国民间疗法,2021,29(03):122-125.

[14]王鹏,徐晶,邱彦,等.中医药治疗子宫内膜异位症相关不孕症机制概述[J].中国中医药现代远程教育,2024,22(15):181-183.

[15]李万青,刘惠萍,朱琪兰.活血滋肾方治疗肾虚血瘀型子宫内膜异位症的临床研究[J].实用临床医药杂志,2022,26(14):88-91+96.

[16]黄单.桃核承气汤加减对子宫内膜异位症患者性激素、卵巢功能及血管内皮生长因子的影响[J].实用妇科内分泌电子杂志,2023,10(32):83-85.

[17]石喜莲.桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症的临床研究进展[J].实用妇科内分泌电子杂志,2023,10(21):54-56.

[18]闫凤乐,刘荣.基于多囊卵巢综合征大鼠模型分析补肾促排卵汤对下丘脑-垂体-卵巢轴的调控机制[J].新中医,2023,55(05):13-17.

[19]康也眉.低E2水平的中西医结合诱导排卵.实用中西医结合杂志,1995,(5):266.

[20]金焱,李兰兰,孟媛媛,等.一贯煎加味治疗对肾虚肝郁证围绝经期综合征患者下丘脑-垂体-卵巢轴功能的影响[J].河北中医,2023,45(07):1132-1135+1139.

[21]宋帮丽,傅春华,黄金珠,等.通脉大生片对肾虚排卵障碍不孕大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴的影响[J].成都中医药大学学报,2009,32(01):43-45+50.

[22]柳艾霞,张庆玲,武志娟.丹参多酚酸对免疫性不孕大鼠的治疗作用及对下丘脑-垂体-卵巢轴的影响[J].天津医药,2023,51(03):269-273.

[23]郭傲玮,蒲位凌,骆莹莹,等.丹参雌激素样作用及机制研究近况[J].天津中医药大学学报,2017,36(05):324-328.

[24]远薇薇,常学辉,吕贵英,等.基于“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴理论探析围绝经期失眠[J/OL].辽宁中医药大学学报,1-10[2024-10-14].

作者简介:

岳文秀(1999--),女,汉族,甘肃酒泉人,硕士,从事围绝经期综合征、月经类病研究。