

基于围绝经期综合征临床病症特点的动物模型分析

田硕, 白明, 苗明三*

(河南中医学院, 郑州 450000)

[摘要] 随着社会生产力的发展,人们生活水平的提高,女性围绝经期综合征的治疗也越来越受到重视。本文通过分析围绝经期综合征的临床病症特点,归纳围绝经期综合征的动物实验模型,在临床病症特点的基础上分析常用的围绝经期综合征的实验动物模型的优点及不足,提出更为完善的基于临床的研究围绝经期综合征动物模型的思路和方法,为动物模型的量化评价奠定基础,进而形成病证相结合的围绝经期综合征动物模型,为围绝经期综合征的研究提供可靠的实验方法,促进围绝经期综合征的深入研究。

[关键词] 围绝经期综合征; 临床病症特点; 动物模型

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)19-0217-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015190217

Clinical Features in Animal Models Based on Perimenopausal Syndrome TIAN Shuo, BAI Ming, MIAO Ming-san* (Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] With the development of social productive forces and improvement of people's living standards, the treatment of perimenopausal syndrome (PMS) has attracted more and more attention. In this paper, we would summarize the animal models of PMS by analyzing the characteristics of the clinical symptoms for PMS, analyze the advantages and disadvantages of commonly used animal models of PMS based on the clinical features of the disease, propose more sophisticated clinical ideas and methods of animal models to study PMS, lay a foundation for the quantitative evaluation of animal models, promote the combining of diseases and PMS in animal models, and provide reliable and accurate experimental methods for the future study of PMS, thereby promoting in-depth study of PMS.

[Key words] perimenopausal syndrome; clinical disease characteristics; animal model

围绝经期综合征(perimenopausal syndrome, PMS)是指妇女在绝经前后由于卵巢功能衰退,性激素减少引起的以植物神经功能紊乱、内分泌失调和精神心理障碍为主的一系列综合症候群,严重影响妇女的身心健康和生活质量^[1-3]。根据世界卫生组织统计,到2030年世界上50岁以上的妇女将增长到约12亿,而发展中国家绝经后的妇女将上升到76%,由此引发的医学和社会问题将更加突出^[4]。

1 围绝经期综合征的病因病机

1.1 现代医学病因病机 围绝经期综合征是由于卵巢机能衰退,雌激素水平下降而引起的下丘脑-垂体-卵巢轴或肾上腺功能紊乱,从而导致神经递质、细胞因子失衡、免疫介质降低等。目前主要有内分泌、免疫及细胞凋亡等学说,其中核心

是围绕内分泌学说开展研究^[5-6]。

1.2 中医病因病机 围绝经期综合征在古代没有单独的记载,可散见于有“年老经断复来”、“百合病”、“郁证”等病证,属于绝经前后诸证的范畴^[7]。妇女届近绝经前后,肾气渐衰,阴阳平衡失调,导致脏腑功能失常,故肾虚是引起围绝经期综合征的根本原因^[8-9]。中医认为人体是一个有机整体,肾精气不足,会累及相关脏器的功能衰退,虽然中医有肝郁、脾胃虚弱^[10]、情志^[11-12]等说法,但都不离肾虚。

2 围绝经期综合征的临床特点分析

围绝经期是一个过渡时期,临床主要表现为潮热、易怒、失眠、骨痛等症状^[13]。根据全国高等医药院校五版教材《妇产科学》拟定西医围绝经期综合征的诊断标准^[14]。见表1。

[收稿日期] 20150103(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274154);河南省高校科技创新团队项目(2012IRTSTHN011);省院合作项目项目(122106000048)

[第一作者] 田硕,硕士,从事中药新药研究, Tel:15538703072, E-mail:tianshuo0416@163.com

[通讯作者] *苗明三,教授,博士生导师,从事中药药理教学与研究, Tel:0371-65962546, E-mail:miaomingsan@163.com

表 1 西医诊断标准

Table 1 Western diagnostic criteria

表现	
临床症状	①年龄 40 岁左右, 月经紊乱或者已绝经者 ②颜面潮红、出汗 ③失眠、易怒、抑郁 ④尿失禁、频数, 阴道炎、膀胱炎反复发作 ⑤假性心绞痛、高血压 ⑥腰酸腿疼、肌肉疼痛、关节变形 ⑦皮肤干燥、瘙痒, 色素沉着 ⑧毛发易脱落
生物指标	①血清雌二醇(E ₂)水平降低 ②促黄体生成素(LH), 促卵泡刺激素(FSH)水平升高, FSH > 40 U·L ⁻¹ [15]

注: 在判断与临床症状符合度时, 符合 1 项为 20%。
除了上述外, 还有其他的指标。如血清骨钙素(BGP),

PMS 患者血清 BGP 的含量明显降低, 出现骨质疏松^[16]。如 PMS 患者体内雌激素下降, 继而血清白细胞介素-2(IL-2)的含量下降^[17], 脑内 5-羟色胺(5-HT), 多巴胺(DA)^[18-19]等含量变化。

参照《中医证候辨治规范》^[20]、《中医妇科学》^[21]、《中医诊断学》^[22]的有关内容拟定围绝经期综合征的中医诊断标准。见表 2。

以上的主证必见, 具备主证及次证 2 项或者以上的, 并参照舌脉即可诊断为 PMS。

3 围绝经期综合征动物模型分析

目前由于激素替代疗法不良反应不断出现, 人们对于新的治疗围绝经期综合征的需求也日益迫切, 建立合适的围绝经期动物模型不仅能探讨药物的作用机制、评价药物疗效, 而且对于探讨 PMS 的病因病机也具有重要的意义。目前常见的动物模型见表 3。

表 2 中医诊断标准

Table 2 Traditional Chinese medicine diagnostic criteria

辨证分型	主证	次证	舌脉
肝郁肾虚	①潮热汗出 ②易怒或抑郁	①腰膝酸软 ②头晕耳鸣、视物昏花 ③健忘、失眠多梦 ④月经紊乱或闭经 ⑤皮肤干燥、瘙痒	①舌红少苔 ②脉细或细数
肾阴虚	①烘热汗出 ②腰膝酸软	①头晕耳鸣、面色潮红、口干 ②五心烦热、失眠多梦 ③皮肤瘙痒 ④尿少便干 ⑤月经紊乱	①舌质红, 少苔或无苔 ②脉细数
肾阳虚	①畏寒肢冷 ②头晕耳鸣	①腰膝酸软、冷痛 ②性欲淡漠 ③小便清长, 夜尿频数 ④精神萎靡、面色晦暗或浮肿 ⑤月经紊乱	①舌质淡, 苔白 ②脉沉细无力或沉迟
肾阴阳两虚	①时而畏风怕冷 ②时而潮热汗出	①腰膝酸软、冷痛 ②头晕耳鸣 ③健忘 ④月经紊乱	①舌质淡, 苔薄白 ②脉沉弱
肝郁	①情志抑郁 ②多疑善怒	①头晕目眩 ②乳房胀痛 ③咽中有物梗阻感, 腹胀闷疼痛 ④精神紧张, 善太息 ⑤月经不调, 或闭经	①舌质淡, 苔薄白 ②脉弦
肝肾阴虚	①腰膝酸软 ②烘热汗出	①五心烦热, 颧红盗汗 ②健忘, 失眠多梦 ③口干便秘 ④胁痛 ⑤月经量少	①舌质红, 苔少 ②脉细数

注: 在判断与临床的吻合度时, 符合主证 1 项为 50%, 次证 1 项为 20%。

表 3 常见的动物模型

Table 3 Common animal models

模型分类	动物模型	应用及特点	症状及与中西医学临床症状的吻合度
病理型	① 卵巢摘除 ^[23]	该模型成功率高,可靠稳定,多用于伴有骨质疏松、动脉粥样硬化等围绝经期妇女的研究,还可用于研究雌激素与癌症、神经免疫的关系等 ^[24] 。但是动物体内的雌激素水平是突然下降,与人类围绝经期的不同	症状:不出现动情期,骨质疏松,心血管疾病。 指标: E ₂ , FSH, LH, 去甲肾上腺素(NE), 5-HT, 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA), 5-HE/NE 及脾脏的淋巴细胞数目 符合临床症状: 西医: ①⑤⑥以及生物学诊断中的①②, 吻合度约为 100%。中医: 肾阴虚型主证①, 次证①⑤, 吻合度约为 90%; 肾阳虚型主证②, 次证①⑤, 吻合度约为 90%; 肝肾阴虚型①, 次证①④, 吻合度约为 90%
	② 卵巢部分摘除 ^[25]	该模型与人类围绝经期生理特征更加接近,且成功率较高,但操作不如卵巢摘除模型简便	症状:骨质疏松 指标: E ₂ , FSH, LH, 子宫指数, 脾脏淋巴细胞数, 骨密度 符合临床症状: 西医: ⑤以及生物学诊断中的①②, 吻合度约为 60%。中医: 肾阴虚型主证②; 肝肾阴虚主证①, 吻合度约为 70%
	③ X 射线照射破坏卵巢 ^[26]	该模型一定程度上与人类围绝经期综合征植物神经方面的变化相似,但 X 射线照射的强度及时间不易掌握,限制了应用范围	症状:体重减轻、自主活动增多、甘油三酯和胆固醇含量升高 指标: 子宫、卵巢质量显著降低, 垂体质量明显升高 符合临床症状: 西医: ③⑤, 吻合度约为 40%。中医: 肝郁肾虚型主证②, 次证②, 吻合度约为 70%
	④ 4-乙烯基环乙烷(VCD) 卵泡耗竭 ^[27]	该模型的内分泌状态更接近于人类围绝经期,由于技术限制,很少应用实验研究 ^[25]	症状:骨质疏松 指标: E ₂ , FSH, LH, 孕酮, 始基卵泡和初级卵泡, 胆固醇和自由脂肪酸 符合临床症状: 西医: ⑤⑥以及生物学诊断中的①②, 吻合度约为 80%。中医: 肾阴虚型主证②, 吻合度约为 20%; 肝肾阴虚主证①, 吻合度约为 50%
病证结合型	⑤ 乙醇损伤卵巢 ^[28]	该模型与临床表现有更多的相似之处,但忧郁、烘热、健忘、出汗等常见症状多难在动物身上表现	症状:活动频繁、情绪躁动、脱毛、饮食减少、炎症、囊肿、萎缩 指标: E ₂ , FSH 符合临床症状: 西医: ③④⑦以及生物学诊断中的①②, 吻合度约为 100%。中医: 肝郁肾虚型主证②, 次证③⑤, 吻合度约为 90%
	① 围绝经期综合征抑郁症 ^[29]	该模型具备了人类围绝经期内分泌失调的显著特征,也表现了抑郁症的神经递质和行为学改变,可作为筛选治疗围绝经期抑郁症药物的动物模型	症状:情感障碍、情绪低落、活动次数减少、糖水消耗量降低 指标: E ₂ , LH, FSH, 促性腺激素释放激素(GnRH) 符合临床症状: 西医: ③以及生物学诊断中的①②, 吻合度约为 60%。中医: 肝郁肾虚型主证②, 吻合度约为 50%; 肝郁型主证①, 吻合度约为 50%
	② 围绝经期综合征阴虚内热证 ^[30]	该模型不能完全再现人类围绝经期综合征潮热症状的发病过程。可作为研究或筛选以滋阴为主要特点的中药和复方的良好模型	症状:舌尖色红、饮水量增加、肛温升高 指标: 阴道上皮角化细胞, 未角化细胞, E ₂ , LH, FSH, 催乳素(PRL), NE, 5-HT 符合临床症状: 西医: ②以及生物学诊断中的①②, 吻合度约为 60%。中医: 肝郁肾虚型主证①, 次证③, 吻合度约为 70%; 肾阴虚型主证①, 次证②④, 吻合度约为 90%
	③ 围绝经期综合征潮热症状 ^[31]	该模型重复性和稳定性较好,但是缺少其他相关指标的实验研究,可用于迅速筛选作用较强的类雌激素物质,研究治疗围绝经期综合征潮热症状的药物	症状:耳廓有潮热症状、心血管 指标: E ₂ , LH, FSH, 5-HT 符合临床症状: 西医: ②⑤以及生物学诊断中的①②, 吻合度约为 80%。中医: 肝肾阴虚主证①, 次证②, 吻合度约为 70%; 肾阴虚型主证①, 次证①, 吻合度约为 70%; 肝肾阴虚型主证①, 次证①, 吻合度约为 70%

续表 3

模型分类	动物模型	应用及特点	症状及与中西医学临床症状的吻合度
	④围绝经期综合征失眠证 ^[32]	该模型可用于研究围绝经期综合征失眠,也可用来研究由于社会、精神等造成的内分泌紊乱症状,可用于围绝经期失眠的治疗研究及药物筛选,但实验中测定的指标较少	症状:无性交周期或性周期紊乱、睡眠障碍 指标: E ₂ , LH, FSH 符合临床症状; 西医: ③以及生物学诊断中的①②, 吻合度约为 60%。中医: 肝郁肾虚型次证④⑤, 吻合度约为 40%; 肾阴虚型次证②⑤, 吻合度约为 40%
病因型	自然围绝经期 ^[32]	该类模型与人类围绝经期综合征的特征相似,神经递质、性激素、自由基等的改变与围绝经期综合征患者的病理改变一致,是典型的研究围绝经期综合征的动物模型。但由于费用高、造模周期长,限制了应用	症状:抑郁寡欢、记忆力下降、骨密度下降等 指标: E ₂ , LH, FSH, IL-2 和下丘脑, 垂体, 卵巢, 脾脏的 E ₂ 受体(ER)及 ER mRNA 的表达量, 及子宫, 卵巢, 胸腺等器官的质量和形态 以上症状符合临床症状; 西医: ①③⑥⑦以及生物学诊断中的①②, 吻合度约为 120%。中医: 肝郁肾虚型主证②, 次证①④, 吻合度约为 90%; 肝郁型主证①, 吻合度约为 50%

注:动物模型吻合度的高低根据与中、西医临床症状吻合度的高低分类,较高吻合度为西医 > 100%, 中医 > 90%; 一般吻合度为西医 ≥ 60%, 中医 > 70%; 低吻合度为西医 ≤ 60%, 中医 < 70%。

由上表可知,已有的动物模型分为 3 类:较高吻合度、一般吻合度、低吻合度。吻合度较高的有卵巢摘除、自然围绝经期动物模型、乙醇损伤卵巢;一般吻合度的有、围绝经期综合征潮热症状、4-乙基环乙烯卵泡耗竭、卵巢部分摘除、围绝经期综合征阴虚内热证动物模型,吻合度较低的有:X 射线照射破坏卵巢、围绝经期综合征抑郁症、围绝经期综合征失眠症动物模型。由于该病临床特征多为主观性指标,这些动物模型不能很好的反应这些主观性的指标。但是这些动物模型却能很好的将西医的一些指标反应出来,如 E₂, FSH, LH 等等,甚至有些动物模型还能将一些临床不易测到的指标反应出来。如 5-HT, 5-HIAA, 5-HE/NE 等。

4 讨论

在近年来的实验中,由于围绝经期综合征的临床特征大多都是主观性指标,动物模型不能很好的反应这些指标。卵巢摘除和自然围绝经期是应用较多的动物模型,在一定程度上能反应围绝经期动物的本质和药物的作用机制,而且与临床症状的吻合度也较大,但是卵巢摘除与围绝经期卵巢功能的衰竭有着本质的不同,另外机体的状态也不同。自然围绝经期模型的内环境与人类相似,但是由于周期长,费用高,限制了其应用。另外由于围绝经期综合征大多是一些主观性的指标,这些动物模型只是在某些方面反映了病理改变情况,并不能很好的反应临床的一些病症。因此可以利用现有的单因素的动物模型,结合临床病症,建立与临床病症相结合的更能反应人类围绝经期各种症的动物模型,也可以将现有的单因素动物模型相结合,建立复合动物模型,进而建立与动物模型相适应的评价指标体系,如通过测定模型动物的心脏指数来反映其心慌、心跳加速等,通过水迷宫测定来反映健忘等,通过这些指标的测定使动物模型更加科学化,并最终建立病证相结合的动物模型评价指标体系,同时还可以通过临床的症状,建立积分标准,可以更好的反映围绝经期的临床症状。动物模型能很好的反映西医的生化,如 E₂,

FSH, LH 等等,甚至动物模型还能将一些临床不易测到的指标反应出来。如卵巢动物摘除动物模型,它能反应 5-HT, 5-HIAA, 5-HE/NE 及脾脏的淋巴细胞数目。还有自然围绝经期动物模型,可以从脾脏的 ER 受体及 ER mRNA 的表达等来反映,这些指标是临床上无法获得的,还可以更好的促进围绝经期综合征作用机制的揭示,从而更好的指导临床上治疗围绝经期综合征,促进围绝经期综合征病因病机的揭示及治疗围绝经期综合征药物更深化、更全面的研究。

[参考文献]

[1] 邓氏春红,刘声乐,何贵翔. 围绝经期综合征的中医治疗研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, (17):123-124.

[2] 孙静汾,赵焯,吴素慧. 围绝经期综合征实验动物模型的比较分析[J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(1): 43-45.

[3] 马旦鸿. 中西医结合治疗女性围绝经期综合征的临床效果分析[J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(8): 206-207.

[4] 曾华伦. 针药结合对围绝经期综合征生存质量及内分泌影响的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.

[5] 韩慧,颜美心,黎桂冰. 二仙汤不同剂型治疗更年期综合征肾阴虚两虚型疗效对比研究[J]. 新中医, 2011, 43(1): 59-60.

[6] 孙佳琦. 围绝经期综合征的中医治疗进展[J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(2): 75-77.

[7] 梁文娜,李灿东,李西海. 围绝经期综合征中医证素规律的临床研究[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(6): 3-5.

[8] 杨敏,李灿东,李红,等. 围绝经期综合征中医易患因

- 素的临床研究[J]. 光明中医, 2013, 28(2): 278-279.
- [9] 张颖, 苗明三. 常用补肾助阳中药治疗更年期综合症的探讨[J]. 中医学报, 2011, 26(9): 1084-1087.
- [10] 彭玉兰. 健脾益气法治疗围绝经期综合 58 例[J]. 中医药导报, 2010, 16(10): 28-30.
- [11] 郑锦, 李佶, 倪爽, 等. 中医综合疗法治疗妇女围绝经期综合症的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(10): 30-32.
- [12] 吴金惠, 董林红. 中医药治疗围绝经期综合征临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(6): 151-153.
- [13] 阮诗兰, 周胜利. 中医药治疗围绝经期综合征的研究现状与思考[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(8): 748-749.
- [14] 乐杰. 妇产科学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 382-386.
- [15] Asbury A K, Comblath. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre's syndrome[J]. Ann Neurol, 1990, 27(suppl): 21.
- [16] 马学琴. 菱叶山蚂蝗抗骨质疏松物质基础及作用机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [17] 方刚, 李静, 韩丽娟, 等. 壮医药线点灸疗法对去卵巢家兔血清白细胞介素-2 的影响[J]. 河北中医, 2011, 33(4): 592-594.
- [18] 李贺琦, 陈霞. 围绝经期综合征与神经递质(5-羟色胺)相关性的临床研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(2): 375-377.
- [19] 张孟丽, 郑桂英, 吴艳军. 围绝经期抑郁的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(31): 5236-5239.
- [20] 冷方南. 中医证候辨治规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 84.
- [21] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 169-171.
- [22] 邓铁涛. 中医诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000: 127.
- [23] 刘瑞连. 紫参胶囊对去卵巢大鼠更年期综合征模型的实验研究[J]. 中医药导报, 2009, 15(6): 97-98.
- [24] 孙艳红, 金若敏. 女性更年期综合征动物模型制备的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(7): 570-573.
- [25] 李瑞奇, 白明, 苗明三. 更年期综合征动物模型的特点及研究展望[J]. 中医学报, 2012, 27(6): 708-710.
- [26] 黄臣, 朱晓芙, 叶平. 中医药防治更年期综合征的动物实验研究进展[J]. 江西中医学院学报, 2007, 19(6): 92-93.
- [27] Loretta P, Mayer C A, Dyer R L, et al. Atherosclerotic lesion development in a novel ovary-intact mouse model of perimenopause[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(9): 1912-1923.
- [28] 卢金福, 洪敏, 朱荃. 乙醇性更年期综合征大鼠模型的研究[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(3): 363-366.
- [29] 董莉, 吕荣, 洪岩, 等. 补肾解郁清心方对更年期抑郁症模型大鼠 HPO 轴及单胺类神经递质的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2003, 17(2): 38-40.
- [30] 尤劲松, 胡随瑜, 向群辉, 等. 地贞颗粒对更年期拟阴虚内热证大鼠儿茶酚胺递质及促性腺激素水平的影响[J]. 湖南医科大学学报, 2001, 26(1): 33-36.
- [31] 张晓鹏, 刘兆平, 向钱, 等. 两种更年期妇女潮热动物模型的对比研究[J]. 卫生研究, 2010, 39(1): 110-111.
- [32] 蔡熙, 黄晖, 王岚. 更年期动物模型的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(10): 71-73.

[责任编辑 聂淑琴]