

补肾育宫冲剂治疗子宫发育不良的机理研究

钱祖洪¹ 陆惠娟² 吴 革¹ 刘西璠¹ 忻蕾娜¹ 戴海丽¹ 张克璟¹ 陆荣发³

内容提要 **目的:**探讨补肾育宫冲剂治疗子宫发育不良性不孕症的作用机理。**方法:**(1)以子宫发育不良和发育正常的育龄妇女为观察组和对照组,于卵泡期测血清性激素和子宫内膜雌、孕激素受体(ER、PR)含量,并作观察组治疗前后比较。(2)用大鼠作动物实验,设对照组及补肾育宫冲剂3个剂量组,于服药前后测血清雌二醇(E_2),对服药后大鼠的垂体、卵巢、子宫作病理检验并测 ER、PR 含量。对切除卵巢的幼龄大鼠作本冲剂的雌激素活性实验。**结果:**(1)临床观察组与对照组的血清性激素水平无明显差异($P>0.05$);前者子宫内膜 ER 含量在++以上者占 46.9%(15/32 例)比较,明显低于对照组的 72.4%(21/29 例, $P<0.05$);观察组 26 例经冲剂治疗后,ER 含量在++以上由 34.6%(9/26 例)上升至 65.4%(17/26)例,治疗前后比较差异显著($P<0.05$)。(2)本冲剂显著增加大鼠卵巢内生长卵泡数和子宫重量,提高血清 E_2 水平,对照组子宫内膜 ER 含量为 $29.25 \pm 17.03\%$,而冲剂组为 $67.75 \pm 24.56\% \sim 83.00 \pm 9.87\%$,两组比较,有显著性差异($P<0.005$)。**结论:**补肾育宫冲剂具有雌激素样活性,能提高子宫内膜 ER 含量,增加雌激素对子宫的效应,起到发育子宫的作用,从而提高受孕率。

关键词 补肾育宫冲剂 子宫发育不良 不孕症 性激素受体

Study on Mechanism of Bushen Yugong Granule in Treating Uterine Dysgenesis Qian Zuqi, Lu Huijuan, Wu Ping, et al
Maternity and Child Health Institute, Nanshi District, Shanghai (200010)

Objective: To explore the effective mechanism of Bushen Yugong Granule (BSYGG, a Chinese medicine preparation) in treating infertility due to uterine dysgenesis. **Methods:** (1)Clinical study: Serum level of sex hormone and endometrial content of estradiol receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in follicle period of 60 patients (the tested group) were measured and compared before and after treatment, and the data were also compared with those of 70 normal women (the control group). (2)Experimental study: Rats were divided into the control group and 3 tested groups fed with different dose of BSYGG. Pathologic examination of pituitary, ovary and uterus of rats after BSYGG treatment, and serum levels of ER, PR were measured. Also, an estrogen activity experiment was adopted in some young oophorectomized rats. **Results:** (1)Clinical study, the difference of serum sex hormone levels between the tested and the control group was insignificant. The percentage of patients in tested group with endometrial ER content over ++ was lower than that in the control group (46.9% vs 72.4%) significantly ($P<0.05$), after treatment, it arised to 65.4% in test group, the change after treatment was significant ($P<0.05$). (2) Experimental study: The number of follicle, weight of uterus and serum E_2 level increased significantly after BSYGG treatment. The endometrial content of ER in the control group was $29.25 \pm 17.03\%$, while in the tested group, it was $67.75 \pm 24.56\% \sim 83.00 \pm 9.87\%$ after treatment, the difference between the two groups was significant ($P<0.005$). **Conclusion:** BSYGG has an estrogen-like activity, it could increase the endometrial content of ER, enhance the effect of estrogen on uterus and promote the uterine development, so as to elevate the fertilization rate.

Key words Bushen Yugong Granule, uterine dysgenesis, infertility, sex hormone receptor

子宫发育不良是造成不孕不育的主要原因之一,我

院采用口服自制的补肾育宫冲剂和宫内放置节育环的方法治疗,成功率达 86.1%⁽¹⁾,且治愈了不少难治不孕症,为阐明本冲剂对发育不良子宫的疗效机理,而作此研究。

1. 上海市南市区妇幼保健院(上海 200010);2. 上海医科大学妇产科医院;3. 中国科学院上海药物研究所

临 床 研 究

1 研究对象 所有病例均来自我院 1995 年 11 月~1997 年 6 月不孕症专科门诊,凡同居两年以上未孕(男方生殖功能正常),月经量少;妇科检查子宫均小或呈狭长形;B 超测量子宫体纵、横和前后径分别小于正常范围低值,即小于 5.5、4.5、3cm⁽²⁾者,诊断为子宫发育不良不孕症,共 60 例(年龄 22~45 岁,平均 27.00±3.51 岁)作为观察组,另 70 例(年龄 20~45 岁,平均 31.76±5.71 岁)正常子宫育龄妇女作为对照组。

2 补肾育宫冲剂的组成与服法 该冲剂由熟地 12g 菟丝子 12g 杜仲 9g 紫石英 12g 山茱萸 9g 紫河车 6g 鹿角粉 4g 丹参 12g 等 13 味药物组成,生药总量为 127g,由药厂按此比例制成干膏冲剂 39g。服法:每日 2 次,每次 13g,连服 3 个月左右。

3 检测指标与方法 所有病例在月经周期 11~12 天采血测血清性激素,并对观察组 32 例,对照组 29 例同时做诊刮,取子宫前后壁内膜检测雌激素(ER)、孕激素(PR)含量;观察组中 26 例服冲剂 3 月后再次取子宫内膜

测 ER 含量。ER、PR 测试药盒由 SANTA、CRUZ 公司提供。ER 为单克隆抗体,工作浓度 1:300。PR 为多克隆抗体,浓度为 1:100。性激素放免药盒由天津 DPC 公司提供。

4 ER、PR 判断标准 子宫内膜标本按常规福尔马林固定,石蜡切片,HE 染色,并采用免疫组化 ABC 法, DAB 显色检测 ER、PR 阳性细胞。采用阳性细胞百分比法⁽³⁾,并作适当修改,即子宫内膜表面上皮、腺上皮或间质细胞核内出现棕黄或棕褐色颗粒为 ER 阳性细胞;在细胞膜和胞浆内出现上述颗粒为 PR 阳性细胞。选择阳性细胞最密集处计数 500 个细胞,以阳性细胞数<10% 为 -, 10%~50% 为 +, >50% 为 ++。

5 检验方法 计数资料采用 t 检验;计量资料采用 χ^2 检验。

6 结果

6.1 性激素水平 月经周期 11~12 天(卵泡中、晚期)两组的血清 E₂、FSH、LH、PRL 均值比较无显著性差异 ($P>0.05$)。见表 1。观察组 E₂、FSH、LH、PRL 水平的异

表 1 两组血清中 E₂、FSH、LH、PRL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	E ₂ (pmol/L)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	PRL(μ g/L)
观 察	60	241.26±231.42	12.87±4.98	18.02±15.95	18.68±16.89
对 照	70	221.43±192.58	18.85±19.78	26.26±25.95	16.86±18.49

常例数分别为:3 例(5.0%)、3 例(5.0%)、2 例(3.3%)、12 例(20.0%);对照组分别依次为:7 例(10.0%)、9 例(12.9%)、3 例(4.3%)、11 例(15.7%)。两组各项比较无显著性差异($P>0.05$)。

6.2 两组的子宫内膜 ER、PR 含量 观察组内膜 ER 和 PR 含量(++) 分别为 15 例(46.9%)和 13 例(40.6%),明显低于对照组的 21 例(72.4%)和 20 例(69.0%), $P<0.05$,差异显著。

6.3 观察组补肾育宫冲剂治疗前后子宫内膜 ER 含量的变化 26 例子官发育不良者治疗前子宫内膜 ER 含量, -, +, ++ 的例数依次为:8 例(30.8%)、9 例(34.6%)、9 例(34.6%),治疗后依次为:2 例(7.7%)、7 例(26.9%)、17 例(65.4%)。治疗前后比较有显著性差异 ($P<0.05$)。表明补肾育宫冲剂能明显提高子宫发育不良者的子宫内膜 ER 含量。

实 验 研 究

1 材料:

1.1 补肾育宫冲剂的组成、剂量同临床研究,制成浸膏给药。

1.2 实验动物 SD 大鼠,幼龄,雌性,体重 80~100g,相当于 60 日龄,由中国科学院上海实验动物饲养中心提供。

1.3 测试药盒同临床。

2 方法

2.1 ER、PR 含量及性激素测定 40 只大鼠,分为 4 组,每组 10 只。对照组为 A 组,服 10% 羧甲基纤维素(CMC);补肾育宫冲剂 B、C、D 组服生药量分别为 5、15、25g/kg,口服给药 44 天,停药 24h 后处死,解剖,取子宫、卵巢、垂体作病理及免疫组化 ABC 法, DAB 显色检测 ER 和 PR 含量;在服药前和处死前分别采血测血清性激素。

2.2 补肾育宫冲剂的雌激素活性实验 上述大鼠 50 只,乙醚麻醉下做卵巢切除去势手术,术后休息 1 周,设 CMC 组、乙炔雌二醇(EE)及补肾育宫冲剂各 2 个剂量组,分别为 a、b、c、d、e 组,每组 10 只,CMC 和补肾育宫冲剂组每天用药,共 21 天,EE 组每天用药,共 3 天,停药后 24h 处死,解剖称子宫重量,求其与体重的比值。

3 ER、PR 判断标准 同临床研究。

4 检验方法 采用 t 检验。

5 结果

5.1 补肾育宫冲剂对大鼠垂体的作用 用药后, A 组与冲剂 B、C、D 组的脑垂体的重量分别为 $0.043 \pm 0.014\text{g}$, $0.043 \pm 0.011\text{g}$, $0.046 \pm 0.016\text{g}$, $0.053 \pm 0.011\text{g}$, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。病理检验未发现异常改变。

5.2 促卵巢内卵泡发育作用 见表 2。补肾育宫冲剂能促进卵泡生长发育, 且生长卵泡数随着剂量的增加而增加, 但 B、C 组无统计学意义; 而卵巢内黄体数及 ER、PR 含量无明显差异。

表 2 不同剂量补肾育宫冲剂对卵巢内生长卵泡及黄体数量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	生长卵泡数	黄体数
A	10	26.25 ± 7.70	17.67 ± 5.34
B	10	28.13 ± 12.06	20.13 ± 4.32
C	10	36.75 ± 15.32	18.63 ± 4.93
D	10	$35.71 \pm 9.30^*$	17.62 ± 1.59

注: 与 A 组比较, $*P < 0.05$

5.3 补肾育宫冲剂对血清雌二醇水平的影响 见表 3。各组给药前后相比均有显著性差异, 这与大鼠性腺自然成熟有一定关系。组间相比, 给药后 D 组 E_2 水平明显高于 A 组, 但 B、C 组无统计学意义, 这与生长卵泡数量的增加相一致。

表 3 不同剂量补肾育宫冲剂对 E_2 含量的影响 (pmol/L , $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	给药前	给药后
A	10	73.42 ± 67.55	448.60 ± 286.34
B	10	136.19 ± 60.57	337.36 ± 284.50
C	10	146.10 ± 110.50	449.33 ± 43.32
D	10	110.13 ± 67.55	$604.25 \pm 437.22^*$

注: 与 A 组给药后比较, $*P < 0.05$

5.4 补肾育宫冲剂对子宫的作用

5.4.1 子宫增重作用 见表 4。b、c、d、e 组子宫重量明显增加, 表明冲剂具雌激素样活性, 能直接作用于子宫, 发育子宫。

表 4 补肾育宫冲剂的雌激素活性测定 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	药物剂量	子宫重量比值(g/kg)
a	10	0.21mg	0.47 ± 0.05
b	10	0.125mg/kg	$1.24 \pm 0.17^*$
c	10	0.250mg/kg	$1.55 \pm 0.27^*$
d	10	5g/kg	$0.50 \pm 0.06^*$
e	10	25g/kg	$0.53 \pm 0.03^*$

注: 与 A 组比较, $*P < 0.05$

5.4.2 提高子宫内膜 ER 含量作用 见表 5。补肾育宫冲剂能明显提高内膜腺体 ER 含量, 且剂量越大, ER 含量越高。但 PR 含量各组与对照组相比均无差异。

表 5 不同剂量冲剂对幼年大鼠子宫内膜 ER 含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	中药剂量 (g/kg)	腺体 ER 含量
A	10	CMC	29.25 ± 17.03
B	10	5	$67.75 \pm 24.56^*$
C	10	15	$78.88 \pm 18.07^*$
D	10	25	$83.00 \pm 9.87^*$

注: 与 A 组比较, $*P < 0.05$

讨 论

1 子宫是雌激素的主要靶器官, 雌激素能增进子宫的血液运行, 促进其平滑肌细胞增生、肥大⁽⁴⁾, 而性甾体激素对子宫靶器官的作用需通过其相应的受体实现, 受体含量的多少直接影响激素对靶器官的效应⁽⁵⁾。本研究结果表明由补肾、益肝、填精、养血活血药物组成的补肾育宫冲剂能促多个卵泡生长发育, 提高血清 E_2 水平, 且有雌激素样活性直接促子宫发育。另外冲剂能明显提高子宫内膜 ER 的含量增加子宫对雌激素的效应, 因此补肾育宫冲剂能治疗子宫发育不良不孕症。

2 性激素测定的结果提示子宫发育不良与正常子宫育龄妇女的水平及异常率相似 ($P > 0.05$)。表明子宫发育不良的发生与血清性激素水平关系不大。因此单纯性激素治疗往往疗效不满意, 而发育不良子宫内膜 ER 含量明显低于正常发育子宫内膜的含量, 说明子宫发育不良可能与子宫 ER 合成, 含量不足, 对雌激素效应差有关, 林有橘⁽⁶⁾和肖东红⁽⁷⁾等报道中药有改变子宫内膜 ER 含量的作用。而本冲剂能显著提高发育不良子宫内膜 ER 的含量, 提高雌激素对子宫的效应, 发育子宫, 改善内膜功能, 为受精卵着床准备有利条件, 这是本冲剂提高和治愈子宫发育不良不孕症成功率的主要作用机理。

参 考 文 献

1. 钱祖洪, 高妙贞, 陈益心, 等. 中西医结合治疗 223 例子宫发育不良不孕症的临床观察. 上海中医药杂志 1997; (9): 28—31.
2. 周永昌, 郭万学主编. 超声医学. 第 1 版. 北京: 北京科学技术文献出版社, 1991: 817.
3. 卢小梅, 陈书媛, 黄受方, 等. 乳腺癌石蜡切片中显示雌孕激素受体方法和阳性结果判断标准的探讨. 中华病理学杂志 1996; 25 (12): 330.
4. 王淑贞主编. 实用妇产科学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 32.
5. 吕时铭, 陈淑波, 周慈官, 等. 左旋 18-甲基炔诺酮宫内节育器对

- 子宫内膜雌、孕激素受体的影响. 中华妇产科杂志 1991;26(5):293—294.
6. 林有橘, 陈玉生, 韩新民, 等. 温阳药对下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴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.

7. 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.

(收稿:1997-09-08 修回:1998-01-15)

双料喉风散辅助冷冻治疗宫颈糜烂 100 例

史秀丽

宫颈糜烂是妇科门诊最常见的疾病之一,是慢性宫颈炎病变过程中最多见的局部特征。我们利用双料喉风散辅助液氮冷冻治疗宫颈糜烂,取得满意临床效果,现报告如下。

临床资料

我院妇科门诊于 1994 年对妇女病普查发现宫颈糜烂和门诊就诊宫颈糜烂患者 300 例。诊断标准参照全国高等医药院校教材《妇产科学》(第 3 版,北京:人民卫生出版社,1992:253)。患者经盆腔检查正常,宫颈细胞涂片排除了恶性病变。其中曾经各种方法治愈又复发者 116 例,其余为初次治疗者。患者随机分为药物组、冷冻组、结合组 3 组,每组 100 例。药物组年龄 23~43 岁,平均 30.3 岁。病程 0.5~6 年,平均 3.1 年。其中 I 度糜烂 22 例,II 度糜烂 50 例,III 度糜烂 28 例。冷冻组年龄 24~51 岁,平均 31.6 岁,病程 1~8 年,平均 3.5 年。其中 I 度糜烂 26 例,II 度糜烂 47 例,III 度糜烂 27 例。结合组年龄 23~53 岁,平均 33.2 岁。病程 1~10 年,平均 4.1 年。其中 I 度糜烂 24 例,II 度糜烂 48 例,III 度糜烂 28 例。3 组临床资料具有可比性。

治疗方法

3 组全部在月经干净 3 天后开始治疗。药物组:用窥器暴露宫颈,用无菌棉球拭净宫颈及阴道分泌物。用 2.5% 碘酒涂于糜烂面上,干后用 75% 酒精脱碘。用广东省梅州市制药厂生产的“羊城牌”双料喉风散(生产批号 930204)均匀地喷在糜烂面上,并覆盖整个糜烂面。每日 1 次,1 周为 1 个疗程。每次月经干净 3 天开始治疗 1 周,直至糜烂面全部治愈。冷冻组:暴露宫颈,干棉球拭干分泌物,碘酒、酒精消毒后,液氮冷冻头接触糜烂面,按压 2min,冷冻头自然复温后离开,重复 1 次。结合组:用与冷冻组同样的方法先冷冻。所不同的是在冷冻后,立即往糜烂面上均匀喷涂一层双料喉风散,以后每日单纯喷涂双料喉风散 1 次,1 周为 1 个疗程。3 组患者经第 1 个疗程治疗后,要求禁性生活、免盆浴、免阴道冲洗 4 周,于 2 个月后月经干净 3 天复查。除去痊愈的,剩下好转和无效的病历进行第 2 个疗程的治疗。同时对痊愈病历开始远期追踪随访

共 3 年。

结 果

1 疗效判定标准 治愈:临床症状完全消失,阴道分泌物色、量均正常,妇科检查宫颈糜烂面消失,宫颈光滑;好转:阴道分泌物量较前减少,宫颈糜烂面较前缩小;无效:临床症状较前无变化,糜烂面无缩减。经治疗痊愈 1 年后又出现临床症状和体征者视为复发。

2 治疗所用时间的不同 药物组第 1 个疗程治愈 12 例,第 2、3 个疗程治愈 53 例,第 4、5 个疗程治愈 35 例。冷冻组第 1 个疗程治愈 8 例,第 2、3 个疗程治愈 52 例。结合组第 1 个疗程治愈 86 例,第 2、3 个疗程治愈 14 例。经统计学处理,结合组与药物组、冷冻组相比,均为 $P < 0.05$,有显著性差异。所以要选择最有效的治疗方法当属药物辅助冷冻的治疗方法。

3 治愈后复发程度的不同 药物组治愈后第 1 年复发 3 例,第 2 年复发 9 例,第 3 年复发 18 例,复发总数 30 例(30%)。冷冻组治愈后第 1 年复发 2 例,第 2 年复发 14 例,第 3 年复发 16 例,复发总数 32 例(32%)。结合组治愈后第 1、2 年无复发,第 3 年复发 3 例,复发总数 3 例(3%)。药物组与冷冻组相比,经统计学处理 $\chi^2 = 0.09$, $P > 0.05$,无显著性差异。而药物组、冷冻组分别与结合组相比, $\chi^2 = 26.46$, $\chi^2 = 29.125$ 。均 $P < 0.01$,有显著性差异。说明结合组的远期疗效远比单纯用药或单纯冷冻效果好得多。

讨 论

中医认为宫颈糜烂属“带下病”范围,双料喉风散由清热解毒、燥湿消肿、生肌功效的中草药制成。其精细的粉剂易被组织吸收,加之特有的喷雾装置,应用临床高效、方便、易行。但其缺点是单独使用疗效慢、治疗时间长,加之复发率高,不易被患者接受。冷冻疗法可迅速使病变组织坏死、脱落、愈合后不留疤痕。但其术后愈合时间长,持续大量的水样白带,常可继发外阴炎、阴道炎,给患者造成很多不便。而冷冻处理后加创面喷涂双料喉风散,则克服了各自单独应用时的缺点,疗效较好,值得临床推广应用。

(收稿:1997-09-05 修回:1997-11-25)