

参芪固冲方治疗围绝经期无排卵性功能 失调性子宫出血临床观察

叶 青¹ 宋 玮² 张丽君³

摘要 目的 观察参芪固冲方治疗气虚血瘀型围绝经期无排卵性功能失调性子宫出血(功血)的疗效并探讨其止血机制。方法 选择气虚血瘀型围绝经期无排卵性功血患者,治疗组 47 例(口服参芪固冲方),对照组 31 例(口服坤宁口服液),观察两组患者止血疗效,经血 6-酮-前列腺素(6-K-PGF_{1α})、血栓素 B₂(TXB₂), T 淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD4/CD8)及血清 Ca²⁺ 水平变化。结果 (1)治疗组止血疗效[85.1%(40/47)]优于对照组[51.6%(16/31), $P < 0.05$]。(2)治疗组治疗前后 6-K-PGF_{1α}、TXB₂ 含量及 6-K-PGF_{1α}/TXB₂ 比较差异有统计学意义,治疗后组间比较差异也有统计学意义,治疗组优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。(3)治疗组治疗后血清 Ca²⁺ 水平明显升高,治疗后组间比较差异也有统计学意义($P < 0.05$)。(4)两组 T 淋巴细胞亚群指标改善明显($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗后组间比较差异有统计学意义,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。结论 参芪固冲方对气虚血瘀型围绝经期无排卵性功血止血效果明显。其机制可能与改善微循环、增强机体免疫功能、改善子宫局部微环境等有关。

关键词 参芪固冲方;气虚血瘀型;围绝经期无排卵性功血

Clinical Observation on Effect of Shenqi Guchong Recipe in Treating Peri-Menopausal Anovulatory Dysfunctional Uterine Bleeding YE Qing, SONG Wei, and ZHANG Li-jun Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250011)

ABSTRACT Objective To investigate the effect and hemostatic mechanism of Shenqi Guchong Recipe (SGR) in treating peri-menopausal anovulatory dysfunctional uterine bleeding (ADUB) of qi deficiency blood stasis syndrome type (QDBS). Methods Patients of ADUB-QDBS were assigned to two groups, the 47 patients in the treated group administering orally with SGR and the 31 in the control group treated with Kunning Oral Liquid. The hemostatic effect, and the changes before and after treatment of 6-ketoprostaglandin α (6-K-PGF_{1α}), thromboxane B₂ (TXB₂), T-lymphocyte subsets (CD3 and CD8, CD4/CD8 ratio) in menstrual blood, and serum calcium level in patients were observed. Results The hemostatic effect in the treated group [85.1%(40/47)] was better than that in the control group [51.6%(16/31)], significant difference was shown between groups ($P < 0.05$). Changes of 6-K-PGF_{1α}, TXB₂, and 6-K-PGF_{1α}/TXB₂ ratio in the treated group were significant after treatment and showed significant difference as compared with those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Meantime, serum Ca²⁺ level was increased and parameters of T-lymphocyte subsets improved significantly in the treated group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), also statistically different to those in the control group ($P < 0.05$). Conclusion SGR shows obvious hemostatic effect in treating patients with ADUB of QDBS type, and the mechanism may be related to its actions for improving microcirculation, enhancing immune function, and improving uterine local micro-environment, etc.

KEYWORDS Shenqi Guchong Recipe; qi deficiency blood stasis syndrome type; peri-menopausal anovulatory dysfunctional uterine bleeding

围绝经期(perimenopausal transition)无排卵性功能失调性子宫出血(功血),是指妇女在围绝经期卵巢功

能开始衰退至最后 1 次月经期间出现的无排卵性功血,是妇科常见的疑难病。西医主要治法为性激素和手术治疗,而多数患者因恐其药物副作用或因惧怕手术而不愿接受,而普通止血药对本病疗效欠佳。我们经多年临床实践,以益气化瘀、固冲止血为治疗大法,采用参芪固冲方治疗气虚血瘀型围绝经期无排卵性功血,取得良好的效果。现报告如下。

作者单位: 1. 山东中医药大学附属医院(济南 250011); 2. 山东省长清市中医院; 3. 河南省洛阳市第一中医院

通讯作者: 叶 青, Tel: 0531 - 86936290, E-mail: yechq@yahoo.com.cn

资料与方法

1 一般资料 选择 2004 年 6 月—2006 年 5 月山东中医药大学附属医院妇科门诊围绝经期无排卵性功血患者,按就诊顺序分为两组。治疗组 47 例,年龄 40~50 岁,平均 (45.1±2.6) 岁;阴道流血时间最短 16 天,最长 50 天,平均 (32.1±8.5) 天;病程 2 个月~4 年,平均 (15.1±10.4) 个月;对照组 31 例,年龄 41~49 岁,平均 (44.7±2.6) 岁;阴道流血时间最短 15 天,最长 49 天,平均 (31.0±7.7) 天;病程 3 个月~3 年,平均 (12.4±7.4) 个月。两组年龄、阴道流血时间、病程比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2 诊断标准

2.1 西医诊断标准 根据《妇产科学》^[1]的有关诊断标准,确定诊断依据:(1)子宫不规则出血,周期紊乱,经期长短不一,经量不定,甚至大出血。(2)经全面体检,除外生殖系统炎症或肿瘤等器质性病变、全身性疾病、与妊娠有关的疾病及医源性因素引起的异常子宫出血。(3)出血期或经前期诊断性刮宫,子宫内膜病理检查可见增生期变化或增生过长,无分泌期出现。(4)基础体温呈单相型。以上(1)、(2)必备,兼具其他 1 项即可。本研究病例均经妇科检查、B 超检查、临床诊断为功能失调性子宫出血。

2.2 中医辨证标准 根据《中医妇科学》^[2]崩漏中有关内容拟定,临床表现以经血非时而下,量多如崩或淋漓不断,色淡质稀,或紫暗有块为主症。诊为气虚血瘀型功血。

3 纳入标准 (1)患者志愿受试并能合作者。(2)符合上述西医诊断标准,中医辨证为气虚血瘀者。(3)年龄在 40~50 岁之间者。

4 排除标准 (1)哺乳期妇女、对药物过敏者。(2)观察前 3 个月使用过女性激素及前列腺素合成酶抑制剂治疗者。

5 剔除病例 未按规定用药,无法判定疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

6 治疗方法 治疗组口服参芪固冲方(组成:党参 18 g 黄芪 30 g 白术 15 g 山萸肉 12 g 生牡蛎 30 g 益母草 30 g 马齿苋 30 g 茜草 15 g 升麻 9 g 等)每天 1 剂,水煎 400 mL,分早、晚 2 次服用。对照组口服坤宁口服液[组成:益母草、当归、赤芍、丹参、郁金、牛膝、枳壳、木香、荆芥(炒炭)、干姜(炒炭)、茜草,烟台荣昌制药有限公司生产,功用活血行气,止血调经。每支 10mL]口服,每次 20 mL,每天 3 次。两组均以 10 天为 1 个疗程,止血停药。若 1 个疗程后仍未止血,继续服用 1 个疗程,止血停药。

7 观察指标 (1)两组患者近期止血时间比较。(2)治疗前后经血 6-酮-前列腺素_{1α} (6-K-PGF_{1α})、血

栓素 B₂ (TXB₂) 的变化。经血收集前 3 天内禁止性生活。经血处理按 Rees^[3]方法进行。即经血在 10℃ 时以 1 800 r/min 离心 30 min,分离经血血清后,血清贮存在 -40℃ 低温冰箱中保存备检。经血 6-K-PGF_{1α} 测定采用放射免疫法,试剂盒购自苏州医学院,按说明书要求操作。经血 TXB₂ 试剂药盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供,按说明书要求操作。(3)治疗前后 T 细胞亚群(包括 CD3、CD4、CD4/CD8)的变化,治疗前后早 8:30 于山东中医药大学附属医院检验科空腹抽取静脉血,采用免疫酶标技术 ABC-AP 染色法,试剂盒由上海太阳生物技术有限公司提供。检测程序按试剂盒说明书进行,由山东中医药大学附属医院免疫科协助测定。(4)治疗前后血清 Ca²⁺ 水平的变化,采血方法同上,采用免疫组化染色 SP 法,试剂盒由北京中山生物技术有限公司提供。检测程序按试剂盒说明书进行,由山东中医药大学附属医院病理科协助测定。

8 疗效标准 参照“功能失调性子宫出血的中西医结合诊疗标准”^[4]中近期止血疗效的判定标准,根据服药后阴道流血停止所需天数评定。速效:治疗 3 天以内血止;显效:治疗 3~7 天血止;有效:治疗 8~10 天血止;无效:治疗 10 天以上血未止。

9 统计学处理 应用 SPSS 10.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验和 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析。

结 果

1 两组近期止血时间比较 治疗组 47 例患者,速效 10 例 (21.3%),显效 15 例 (31.9%),有效 15 例 (31.9%),无效 7 例 (14.9%),总有效率为 85.1%。对照组 31 例患者,速效 4 例 (12.9%),显效 7 例 (22.6%),有效 5 例 (16.1%),无效 15 例 (48.4%),总有效率为 51.6%。两组近期止血总有效率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),治疗组优于对照组。

2 两组治疗前后经血 6-K-PGF_{1α} 及 TXB₂ 含量变化比较 (表 1) 治疗后治疗组 6-K-PGF_{1α} 含量降低, TXB₂ 含量升高,6-K-PGF_{1α}/TXB₂ 降低,与治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.01$);对照组治疗前后上述 3 项指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后组间比较差异均有统计学意义,治疗组优于对照组 ($P<0.05, P<0.01$)。

表 1 两组治疗前后经血 6-K-PGF_{1α} 及 TXB₂ 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	6-K-PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂ (ng/L)	6-K-PGF _{1α} /TXB ₂
治疗	47	治前	104.18±18.14	80.21±10.64	1.32±0.26
		治后	92.87±15.17**	86.56±10.15**	1.08±0.20**
对照	31	治前	104.63±16.91	80.06±10.68	1.33±0.27
		治后	100.36±16.79 [△]	81.65±10.83 [△]	1.25±0.27 ^{△△}

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与治疗组同期比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$;下表同

3 两组治疗前后血浆 T 细胞亚群及血清 Ca^{2+} 水平比较(表 2) 两组治疗后 CD3、CD4、CD4/CD8 值均升高($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗后组间比较, CD3、CD4/CD8 差异有统计学意义, 治疗组优于对照组($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清 Ca^{2+} 水平较治疗前明显升高($P < 0.01$), 治疗后组间比较差异也有统计学意义, 治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后血浆 T 细胞亚群及血清 Ca^{2+} 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 (%)	CD4 (%)	CD4/CD8	Ca^{2+} (mg/L)
治疗	47	治前	56.09 ± 7.49	32.39 ± 7.45	1.28 ± 0.39	92.76 ± 9.87
		治后	62.08 ± 5.85**	37.08 ± 5.19**	1.68 ± 0.37**	99.78 ± 8.77**
对照	31	治前	56.12 ± 6.43	31.95 ± 6.09	1.23 ± 0.31	92.34 ± 9.69
		治后	59.31 ± 5.98* Δ	35.01 ± 4.95*	1.44 ± 0.30* $\Delta\Delta$	95.69 ± 8.66 Δ

4 两组均未见明显不良反应。

讨 论

围绝经期无排卵性功血属于中医“崩漏”范畴。中医学认为本病的发生与肾气渐亏, 天癸将竭, 冲任二脉虚损有关, 此期妇女年近七七, 肾气虚, 封藏失职, 冲任不固, 经血非时而下。但因崩漏日久, 气随血泻, 每见气虚之证, 故临床上尤以脾气虚弱多见。气虚鼓动无力, 血行滞涩, 瘀积于脉中而成瘀血, 瘀血阻滞, 血不归经又加重出血, 而致反复不愈。气虚不能统血与瘀血阻滞出血互为因果, 形成气虚血瘀之证, 气虚为本, 血瘀为标。所以我们认为脾肾亏虚、气虚血瘀、冲任失固是围绝经期无排卵性功血主要病机特点。

功血患者内皮系统合成失衡, 6-K-PGF $_{1\alpha}$ 含量偏高, 而 TXB $_2$ 含量偏低, 6-K-PGF $_{1\alpha}$ /TXB $_2$ 比值偏高^[5]。现代药理研究表明, 某些活血化瘀药可减少毛细血管通透性, 改善微循环, 减轻组织炎性损害, 减轻组织结构增生, 加快坏死组织吸收, 促进组织修复。夏天等^[6]研究的活血化瘀方坤宁止血汤能明显缩短凝血时间, 改善血瘀模型大鼠血流变, 从而改善子宫内微循环, 使纤溶及凝血功能平衡。我们采用参芪固冲方治疗, 可以平衡 TXA $_2$ 和 PGI $_{1\alpha}$, 能明显降低 6-K-PGF $_{1\alpha}$, 6-K-PGF $_{1\alpha}$ /TXB $_2$ 比值, 从而改变全身“血瘀”的状态及子宫内微循环, 促进子宫内修复。

“血为气之母”, 崩漏患者出血日久, 气随血耗, 故多伴有气虚的表现。T 淋巴细胞介导的细胞免疫在机体免疫方面起着核心作用^[7]。参芪固冲方能升高 CD3、CD4、CD4/CD8, 调节患者免疫功能, 减轻功血患者因流血时间较长引起子宫内组织的炎性损害, 促进组织修复。

不论在内源性还是外源性凝血系统中, 特别是在凝血过程的前两个阶段, 即凝血活酶形成期和凝血酶形成期, 多数凝血因子的激活都需要钙离子的参与, 因此钙离子是凝血过程中一种必不可少的物质。在本研

究中, 参芪固冲方具有升高血清钙离子的作用, 从而间接达到止血目的。

参芪固冲方中党参、黄芪、白术健脾补中益气; 益母草活血祛瘀调经, 马齿苋清热解毒又能止血, 二药合用, 共奏活血祛瘀止血之效; 茜草凉血止血散瘀; 牡蛎固涩收敛止血, 山萸肉固冲敛阴, 与黄芪、白术相配共奏益气固冲, 收敛止血; 升麻升举下陷之清阳, 与党参、黄芪、白术配伍共奏补气健脾, 升举中气之功。脾气旺盛, 气血生化有源; 中气不虚则升举有力, 脾阳得升, 统摄有权, 瘀去血止, 使邪去正安, 崩漏自愈。

参芪固冲方益气化瘀, 固冲止血, 标本兼顾, 取效明显, 其作用机制可能是与通过调整 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ 、TXB $_2$ 平衡、升高血清钙离子, 调节 T 淋巴细胞各项指标, 以改善微循环、调节免疫状态、促进内膜微血管修复、改善子宫局部微环境等途径有关。

参 考 文 献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 17, 330-334.
Le J, editor. Obstetrics and gynecology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 17, 330-334.
- [2] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 106-107.
Zhang YZ, editor. Gynecology of traditional Chinese medicine [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2002: 106-107.
- [3] Rees MCP. Studies on the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology[J]. Br J Obstet Gynecol, 1984, 83: 337-341.
- [4] 孙立华. 功能失调性子宫出血的中西医结合诊疗标准[J]. 中西医结合妇产科情报资料, 1998, (2): 72.
Sun LH. The diagnosis criteria for dysfunction uterine bleeding of the combination of traditional Chinese and Western medicine[J]. Inf Integr Tradit Chin West Med Obstet Gynecol, 1998, (2): 72.
- [5] 高虹, 李惜芳, 徐运强. 功能失调性子宫出血机制的实验研究[J]. 河北医药, 2002, 24(8): 628-629.
Gao H, Li XF, Xu YQ. Experimental study on mechanism of action of dysfunction uterine bleeding[J]. Hebei Med J, 2002, 24(8): 628-629.
- [6] 夏天, 叶青. 坤宁活血汤治疗更年期功血的临床及实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(9): 33-34.
Xia T, Ye Q. Clinical and experimental study on Kunning Huoxue Decoction in treating climacteric dysfunctional uterine bleeding[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2004, 38(9): 33-34.
- [7] 韩纯. T 细胞亚群的分类及其功能进展[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2003, 2(3): 55-58.
Han C. The progress on category and immunologic function of T lymphocyte subgroups[J]. Anhui Health Tech Coll J, 2003, 2(3): 55-58.

(收稿: 2009-06-03 修回: 2009-11-16)