· 临床经验 ·

加减温经汤对月经病实寒证患者血清 NO/ET-1 及 TF/TFPI 的影响

芦剑峰[1,2]　成秀梅[1]　苏　健[3]　路　帅[3]　王　蓓[3]

寒邪是月经病常见的致病因素之一,寒主收引、主凝滞,故寒客冲任、血海瘀滞可导致痛经、月经后期、经血量少等病症。临床流行病学的相关调查表明,在经龄女性中,寒凝血瘀发病率达 36% 以上[1]。笔者应用加减温经汤治疗月经病实寒证取得较好的临床效果,拟通过检测月经病实寒证患者血清一氧化氮(nitric oxide,NO)、内皮素-1(endothelin-1,ET-1)和组织因子(tissue factor,TF)、组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor,TFPI)的变化,探讨加减温经汤的作用机制。

资料与方法

1　痛经及月经量少、月经后期的诊断标准　参照《临床诊疗指南妇产科学分册》[2]制订。痛经:经期或行经前后,出现周期性小腹疼痛,或痛引腰骶,甚至剧痛昏厥者。月经量少:月经周期基本正常,月经量明显减少甚至点滴即净;或经期缩短不足两天,经量亦少者。月经后期:月经周期超过 35 天,连续 2 个周期以上,排除妊娠、青春期、绝经过渡期的月经后期,妇科检查及 B 超除外子宫及卵巢器质性病变。

2　中医辨证分型标准　参照《中医证候辨治规范》[3]属实寒证。

3　纳入标准　(1)符合痛经及月经量少、月经后期诊断标准及实寒证中医辨证标准;(2)年龄 14~40 岁,病程>1 年;(3)患者知情同意并签署知情同意书。

4　排除标准　(1)伴有生殖器官器质性病变;(2)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;(3) 3 个月内服用避孕药或服用过其他含有激素类药物的患者。

5　一般资料　48 例(患者组)均为 2014 年 1 月—2018 年 12 月在石家庄市中医院、石家庄市妇幼保健院就诊患者,其中痛经 32 例,月经后期 10 例,月经量少 6 例;已婚 22 例,未婚 26 例;年龄 15~36 岁,平均(25.3±10.5)岁;病程 1~18 年,平均(4.9±8.5)年。正常组来自石家庄市桥西区身体健康女性及河北中医学院学生,共 48 名;已婚 20 名,未婚 28 名;年龄 14~34 岁,平均(24.6±11.2)岁。

6　用药方法　48 例患者采用加减温经汤(组成:肉桂 10 g　吴茱萸 10 g　当归 10 g　川芎 10 g　白芍 10 g　莪术 10 g　牡丹皮 10 g　怀牛膝 12 g　元胡 10 g　甘草 6 g)治疗。痛经者加小茴香 10 g,香附 10 g;月经量少者加益母草 12 g,鸡血藤 20 g;月经后期者加红花 10 g,赤芍 10 g,每剂加水 500 mL 浸泡 1 h,煮沸后文火煎煮 30 min,滤出药液,药渣加 1 倍量水继续煎煮 20 min,合并 2 次滤液。每日 1 剂,分 2 次口服。连续服用 3 个月经周期。观察期间不得服用与本病相关的其他中西药物。

7　观察项目及检测方法

7.1　标本采样　48 例患者分别在治疗前及治疗后第 4 个月经周期的第 2 天清晨取坐位,肘静脉采血 4 mL,迅速将血标本加入至相对应的含抗凝剂的试管中,混匀,离心(3 000 r/min,10 min),分离出上清液。放置于−20 ℃冰箱内保存,检测血 NO、ET-1、TF、TFPI 指标。正常组于月经周期第 2 天取血,取血时间、方法及检测指标同上。

7.2　NO 的检测方法　采用硝酸还原酶法检测,按试剂盒说明书同批检测。

7.3　ET-1 的检测方法　采用放射免疫分析法检测,按试剂盒说明书同批检测。

7.4　TF 和 TFPI 的检测方法　采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法检测,按试剂盒说明书同批检测。

8　统计学方法　所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(No. H2014206444);河北省教育厅重点项目(No. ZD2018035)

作者单位:1. 河北中医学院中西医结合学院(石家庄 050200);2. 河北省石家庄市妇幼保健院中医科(石家庄 050800);3. 河北省石家庄市中医院妇科(石家庄 050000)

通讯作者:成秀梅,Tel:0311-89926290,E-mail:xiumeicheng@126.com

DOI:10.7661/j.cjim.20200117.133

中国中西医结合杂志

结　果

1　两组血清 ET-1、NO 的比较(表 1)　与正常组比较,患者组在治疗前血清 ET-1 的含量明显增高,NO 的含量明显降低($P<0.01$)。用加减温经汤治疗后,患者组血清 ET-1 的含量较治疗前明显降低,NO 含量较治疗前明显增高($P<0.01$)。

表 1　两组血清 ET-1、NO 值比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	ET-1(pg/mg)	NO(μmol/g)
正常	48		1.12±0.30	87.25±11.29
患者	48	治疗前	6.31±0.87**	51.06±7.46**
		治疗后	2.56±0.25△△	78.15±10.35△△

注:与正常组比较,* $P<0.05$, ** $P<0.01$;与本组治疗前比较,△ $P<0.05$, △△ $P<0.01$;下表同

2　两组血清 TF、TFPI 及 TF/TFPI 值比较(表 2)　与正常组比较,患者组在治疗前血清 TF、TFPI 及 TF/TFPI 水平均明显升高($P<0.05$, $P<0.01$);用加减温经汤治疗后患者组血清 TF、TFPI 及 TF/TFPI 水平较治疗前均明显下降($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 2　血清 TF、TFPI 及 TF/TFPI 值的比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TF(pg/mL)	TFPI(ng/mL)	TF/TFPI
正常	48		25.25±3.63	12.26±2.29	2.06±0.08
患者	48	治疗前	58.86±7.36**	16.73±3.41*	3.52±0.96*
		治疗后	32.21±5.02△△	11.16±2.88△	2.88±1.02△

讨　论

寒为阴邪,主收引、凝滞,寒凝血瘀是实寒证月经病的病机所在,治疗时应采用温经通络、活血化瘀的方法。本研究所用的加减温经汤为《妇人大全良方》中温经汤去人参加吴茱萸、元胡而成。方中肉桂温经散寒,当归、川芎养血活血调经,莪术、丹皮、牛膝活血祛瘀,白芍、甘草缓急止痛,加吴茱萸和元胡,可以增强散寒行滞止痛之力。全方有温经散寒、活血化瘀、调经止痛之效,能祛除寒邪,使气血运行通畅,从而恢复正常的生理机能。

有研究表明,月经病寒证的发生与血管的舒缩功能密切相关[4]。NO 和 ET-1 是调节血管舒缩功能的最重要的因子,NO 有着极强的舒张血管的效果,对血小板的聚集和血栓的形成有强烈的抑制作用,并可以保护血管内皮。ET 是目前所知的最强的血管收缩剂,又是血管内皮损伤性疾病的重要致病因子。若两者失衡,必然导致血管舒缩功能紊乱,血管内皮受损及通透性改变,引发血液成分和血流变特性的改变,出现血液瘀阻的表现。

TF 是外源性凝血途径的启动因子,在机体生理性止血及病理性血栓形成的过程中起重要作用。TFPI 是目前唯一能生理性抑制 TF 启动外源性凝血途径的一种内源性抗凝蛋白,可以调节 TF 的活性。TF 和 TFPI 活性在一定程度上能反映各类疾病中血管病变的严重性,并能对疾病转归做出判断[5]。TFPI 是体内最强的生理性抗凝物质,可直接抑制 TF,抑制其诱导的血栓形成。血浆 TFPI 增高可对抗 TF 的升高和升高的促凝活性,但 TFPI 的增加相对不足,不能完全对抗 TF[6]。目前 TF 和 TFPI 的研究多集中在心血管病、血液病等病种上,有助于评估是否存在血液高凝状态,减少恶性事件的发生几率。

月经病实寒证的病机是寒凝胞中、冲任瘀阻,该病的发生与血管功能的改变和卵巢子宫血流动力学异常、血液灌注不足有关系[4,7]。NO 和 ET-1 失衡会导致血管舒缩功能异常,而 TF、TFPI 两种物质的水平平衡对维持血液的黏稠度有十分重要的意义[8]。本项临床研究结果显示,加减温经汤能够调节 ET-1 和 NO 的含量,降低血液中 TF、TFPI 的水平,改善月经病实寒证患者血管的舒缩功能和血液的高凝状态,从而缓解因寒、瘀导致的月经量少、痛经、月经后期等病症。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

[1] 张亚莉. 加减温经汤对月经病寒实血瘀证患者血管舒缩功能影响研究[J]. 亚太传统医学, 2017, 13(22): 154-155.
[2] 中华医学会. 临床诊疗指南妇产科学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 115-119.
[3] 冷方南. 中医证候辨治规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 263-264.
[4] 苏健, 杜惠兰. 加减温经汤对月经病寒凝血瘀证患者血管舒缩功能的影响[J]. 中医杂志, 2008, 49(4): 323-325.
[5] 王渊铭, 马瑾, 陈德, 等. 组织因子及其抑制物在急性冠脉血栓性事件中的表达[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(3): 136-138.
[6] 卢明芳, 林毅, 等. 血浆 TF、TFPI-1 和 TFPI-2 在冠心病发展过程中的变化意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(12): 1369-1371.
[7] 刘小花, 杜惠兰, 成秀梅, 等. 月经病实寒证患者卵巢子宫血流动力学变化及对生殖激素的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(8): 568-571.
[8] 王向红. 妇科恶性肿瘤患者组织因子及其途径抑制物与术后深静脉血栓形成的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(1): 134-137.

(收稿: 2019-11-06　在线: 2020-02-19)
责任编辑: 段碧芳

中国中西医结合杂志