

补肾调经系列方周期给药治疗功能失调性 子宫出血 174 例临床研究

杜惠兰¹ 闫 华² 白凤楼³ 宋翠森⁴ 张俊芬¹ 马惠荣¹ 魏影非⁵

摘要 目的:探讨补肾调经系列方周期给药治疗功能失调性子宫出血(功血)的作用机制。方法:采用随机、盲法将患者分为补肾调经系列方治疗组及西药对照组。对两组止血及调经效果进行比较,观察两组疗效与辨证分型的关系,并测定治疗前后 T 细胞亚群、血液流变学指标变化。结果:虚证、瘀证患者占功血患者的 93.35%,虚证主要为脾肾虚损及气血两虚。治疗组治疗后虚证、瘀证患者止血显效率高于血热组,同时治疗后较治疗前血浆粘度及纤维蛋白原增加,外周血 CD₃、CD₄/CD₈ 明显增高,CD₈ 显著降低。结论:提示补肾调经系列方有补虚祛瘀的作用,适用于脾肾虚损夹瘀的功血患者。

主题词 功能性子宫出血/中医药疗法 @补肾调经系列方

功能失调性子宫出血(功血)是妇科常见病。本研究将经动物急性毒理实验证实安全无毒的补肾固冲 I 号口服液(I 号方)、补肾调经 II 号颗粒剂(II 号方)、补肾调经 III 号颗粒剂(III 号方)应用于临床,对其补虚祛瘀作用进行了临床研究,现报告如下。

1 临床资料

1.1 病例选择:1997 年 8 月~2002 年 12 月在河北医科大学第二医院妇产科、石家庄市妇产医院及河北医科大学中医学院门诊部就诊,符合纳入标准的功血患者 316 例。其中门诊患者 169 例,住院患者 147 例。

纳入标准:由内分泌失调所引起的无排卵型及排卵型功能失调性子宫出血均可纳入试验病例。排除病例标准:(1)经检查证实由妊娠、肿瘤、放置节育环、外伤或全身出血性疾病等引起者;(2)合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者;(3)不符合纳入标准,未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

中医辨证标准:根据《中药新药治疗功能失调性子宫出血的临床研究指导原则》拟定^[1]。

1.2 一般资料:316 例患者按随机数字表法分为两组。治疗组 174 例,年龄 12~50 岁,平均 30.44±

10.12 岁;病程 2 个月~7 年,平均 17.06±16.99 个月;就诊时阴道出血时间 4 天~6 个月,平均 62.42±405.28 天;根据临床表现、基础体温、宫颈粘液结晶检查或子宫内膜活检等诊断为有排卵型功血 57 例,无排卵型功血 117 例。对照组 142 例,年龄 14~50 岁,平均 31.25±9.94 岁;病程 2 个月~10 年,平均 14.74±16.26 个月;就诊时阴道出血时间 3 天~5 个月,平均 41.38±371.19 天;其中有排卵型功血 55 例,无排卵型功血 87 例。两组在年龄、病程、就诊时阴道出血时间、病理分型等方面差别无统计学意义,具有可比性。正常人对照组(正常组)选择无心、肝、肾、脑、血液病及内分泌疾病的自愿接受测试的健康妇女 31 例,年龄 14~50 岁,平均 29.37±8.45 岁。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组在出血期间服用 I 号口服液。药物组成:补骨脂、黄芪、续断、党参、升麻、炒蒲黄、茜草根等,由河北省中医药研究院监制,含生药 1g/ml,每次 50ml,每日 2~3 次。血止后服用 II 号颗粒冲剂,由女贞子、熟地黄、枸杞子、当归、白芍、山药等组成,含生药 15g/袋,每次 2~3 袋,每日 3 次,连服 7 日后改服 III 号颗粒冲剂。III 号颗粒冲剂由紫石英、仙茅、菟丝子、枸杞子、覆盆子、木香、红花等组成,含生药 20g/袋,每次 2 袋,每日 2 次。II 号方、III 号方均由石家庄市中医院制剂中心监制。

对照组于出血期间口服炔诺酮 2.5~5mg,每 6 小时 1 次。用药 3~4 次后出血量明显减少则减量或停药,改为每 8 小时 1 次。再逐渐减量,每 3 日递减 1/3 药量,直到维持量在 2.5~5mg/d,持续用药到血止后 20 天左右,停药后致撤退性出血。青春期功血患者在血止后行人工周期。具体用药为倍美力 0.625mg,每日 1 次,连服 20 日。至服药的第 11 天,加服安宫黄体酮,每日 6~10mg。两药同时用完,停药 3~7 日出血。于出血的第 5 天重复给药。

治疗组及对照组均用药 3 个周期。全部患者治疗前 3 个月内未用激素治疗。

2.2 观察方法

2.2.1 中医辨证分型:先由患者在临床观察表所列症状中打“√”,然后由课题组医师核查并填写舌脉,最后

基金项目:河北省科技专项资金资助项目(96Z1113)

1 河北医科大学中西医结合学院妇产科教研室,石家庄市新石南路 326 号(050091)

2 河北医科大学第二医院妇产科

3 石家庄市妇产医院

4 河北医科大学基础医学院

5 河北省人民医院

收稿日期:2003-11-24;修回日期:2004-01-29

表 1 两组止血及调经疗效比较[例(%)]

组别	例数	止血疗效				调经疗效			
		显效	有效	无效	总有效	痊愈	显效	有效	无效
治疗组	174	134(77.01)	36(20.69)	4(2.30)	170(97.70)	40(22.99)	47(27.01)	36(20.69)	51(29.31)
对照组	142	86(60.56)	50(35.21)	6(4.23)	136(95.77)	16(11.27)	59(41.55)	25(17.61)	42(29.58)

表 2 两组辨证分型比较[例(%)]

组别	例数	虚 证					血热	血瘀
		肾虚	脾虚	气血虚弱	脾肾两虚	合计		
治疗组	174	65(37.36)	28(16.09)	14(8.05)	37(21.26)	144(82.76)	11(6.32)	19(10.92)
对照组	142	35(24.65)	25(17.61)	4(2.82)	41(28.87)	105(73.94)	10(7.04)	27(19.01)
合计	316	100(31.65)	53(16.77)	18(5.70)	78(24.68)	249(78.80)	21(6.65)	46(14.56)

表 3 3组治疗前后血液流变学变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别 (例数)	全血粘度(mPa·s)		血浆粘度 (mPa·s)	纤维蛋白原 (g/L)	红细胞压积 (L/L)	红细胞聚集指数
	高切变率(1/s)	低切变率(1/s)				
治疗组	治疗前	6.812±2.202**	39.450±11.784	1.597±0.215**	3.055±0.902**	0.412±0.101**
(36)	治疗后	5.367±3.040**	39.326±18.29	1.860±0.411**	3.747±1.328**	0.448±0.070*
对照组	治疗前	6.667±2.302**	40.102±12.554	1.602±0.423**	3.012±1.323**	0.425±0.091**
(30)	治疗后	5.208±2.947**	39.863±15.326	1.933±0.351**	3.892±1.214**	0.404±0.089*
正常组(31)		4.100±0.615	41.293±31.630	1.989±0.370	4.249±1.280	0.486±0.065

与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 4 3组治疗前后 T 细胞亚群变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈
治疗组	治疗前	36	38.737±4.234*	39.062±3.102	53.316±4.945*
	治疗后	36	56.432±3.433** $\Delta\Delta$	38.473±4.112	42.204±5.012** $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	30	37.916±4.706*	38.923±3.574	52.846±3.369*
	治疗后	30	43.012±4.142**	39.162±3.288	48.654±6.325**
正常组		31	62.161±3.707	38.516±4.434	29.806±3.146

与正常组比较,* $P<0.01$;与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

由课题组成员一起判定属何证型。

2.2.2 外周血 T 淋巴细胞亚群:选择月经干净后、基础体温低温相时取血,采用 SAP 法测定。试剂盒购自北京中山生物技术有限公司。

2.2.3 血液流变学:选择经期第 2、3 天取血。采用锥板式测量方法。测试仪器为 LG-R-80A 型自动冲洗血液粘度仪,由北京世帝科学仪器公司生产。

2.3 统计学方法:所测数据用 SPSS10.0 统计软件进行统计处理,计数资料采用 t 检验,计量资料采用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:根据文献^[1,2]拟定了止血疗效判定标准和远期疗效(调整周期即调经疗效)判定标准^[3]。

3.2 止血及调经疗效:从表 1 可知,治疗组与对照组之间止血显效率比较,其差异有统计学意义($P<0.01$),治疗组优于对照组;总有效率之间比较无显著性差异($P>0.05$)。两组调经疗效比较,痊愈率差异有

显著性($P<0.05$),治疗组痊愈患者居多,对照组以显效患者居多,两组总显效率及总有效率之间差异均无显著性($P>0.05$)。

3.3 辨证分型结果:本资料显示,虚、瘀患者占就诊功血患者的 93.35%。虚主要表现为脾肾虚损、气血两虚。治疗组与对照组之间辨证分型比较无统计学差异。见表 2。进一步分析疗效与辨证分型之间的关系可知,治疗组虚、瘀两型的止血疗效明显高于血热型,其差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组虚、热、瘀 3 型之间显效率比较差异无显著性($P>0.05$)。治疗组与对照组虚、热、瘀 3 型之间调经疗效总显效率比较差异均无显著性($P>0.05$)。资料略。

3.4 治疗后血液流变学变化:表 3 示,患者组治疗前较正常组高切变率增高,血浆粘度降低,纤维蛋白原下降,红细胞压积下降,红细胞聚集指数下降,其差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与治疗前相比,两组治疗后血浆粘度及纤维蛋白原增加,基本达到正

常组水平($P>0.05$);全血粘度高切变率虽有降低,但未达正常组水平。

3.5 治疗后 T 细胞亚群变化:表 4 示,患者组治疗前 CD_3 、 CD_4/CD_8 较正常组明显降低, CD_8 显著增高,其差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗后两组 CD_3 、 CD_4/CD_8 均较治疗前明显增高, CD_8 均显著降低($P<0.01$),治疗组比对照组改善显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但均未达到正常组水平。

4 讨论

功能失调性子宫出血包括了中医的崩漏、月经过多、月经先期、经期延长等疾病。中医认为,肾主封藏,为生殖之本,脾主统摄。若肾虚封藏失固,脾虚统摄无权,使冲任血海不固,不能制约经血而妄行。大量、持续出血,使气随血耗,脏器失养,脾肾益虚。若因正气不足复感邪气,或久漏致瘀,则见虚多实少,虚实夹杂,反复难愈。本研究辨证分型结果中虚、瘀患者占了功血患者的 93.35%。提示虚主要虚在脾肾不足,气阴两伤,多脏受累;实主要表现在久漏致瘀,因虚感邪。

由于 T 淋巴细胞亚群低下多反映患者“虚”的状态^[4~6],血液流变学可反映机体瘀血状况^[7],故我们检测了功血患者 T 淋巴细胞亚群和血液流变学。经期冲任气血由满盈至渐虚,气血变化急骤,易生瘀滞;经后由于经血溢泄,血海空虚。故选择这两个时期采集标本,以期反映患者瘀、虚状态。本研究结果显示,患者组细胞免疫功能低下,提示正气已虚;全血粘度高切变率增高,提示处于瘀血状态。但这种瘀血绝非实证之瘀,系由于出血不止使血容量下降,血粘度增加所致。其结果,机体为补充血容量,组织间液向血管内渗,致使血浆粘度相对降低;血液中纤维蛋白的丢失,凝血消耗,血液稀释致使纤维蛋白下降,红细胞压积及红细胞聚集指数下降等虚象叠现。上述结果客观验证了本病病本为虚,虚多实少,虚中夹实之病理特征。

遵循“急则治其标”、“缓则治其本”的治则,明代方约之的“塞流”、“澄源”、“复旧”三法,以及我们对本病病机的认识,在功血出血期间以止血为主,寓澄源于止血之中。采用补肾健脾固冲,化瘀止血之法,选用补肾固冲 I 号口服液治疗。方中补骨脂、续断等补肾固冲;黄芪、党参、升麻等益气健脾摄血;炒蒲黄、茜草根等化瘀止血。诸药合用,既可补肾益气以摄血止血,又不会留瘀为患,标本兼治,切对病机。血止后针对气随血耗,冲任精血亏虚状态拟滋补肝肾,养血填精之法,采用补肾调经 II 号颗粒方治疗。方中女贞子、熟地黄、枸杞子等滋补肝肾之精血,当归、白芍养血调经;山药滋精固肾,健脾益气以益气血生化之源。当阴血渐复,精充血

旺之时,改用补肾调经 III 号颗粒方温补肾阳,以助阳气生长,佐以理气活血之品以调经,防止发生阻隔(闭经)。方中紫石英、仙茅等温肾中之阳气,菟丝子、覆盆子等益肾中之气阴;木香理气,红花等活血。使阴升阳长,阴平阳秘,冲任气血调畅,经候如常。因口服液制剂具有生物利用度高的特点,故在出血期间选择该剂型;在调经阶段因服药周期较长,为使患者携带及服用方便,拟选择口服固体剂型。颗粒剂具有易分散,奏效快的特点,优于胶囊剂、片剂等,故选择之。

临床资料显示,1 号口服液组止血总显效率及血止天数^[3]均明显优于炔诺酮组,II、III 号方调经作用与对照组相当。此外,由于该系列方药系针对月经生理及功血虚、瘀病机而设,故治疗组治疗后虚、瘀患者止血显效率高于血热组,有统计学意义。西药对照组各证型之间疗效无明显差异。提示本系列方适用于脾肾虚损夹瘀的功血患者。治疗后治疗组血浆粘度及纤维蛋白原增加,外周血 CD_3 、 CD_4/CD_8 明显增高, CD_8 显著降低,客观印证了补肾调经系列方具有补虚祛瘀的作用。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 3 辑. 1993;236.
- 2 谭一松,童学彪,加味乌贼骨汤治疗功能性子宫出血 30 例临床分析. 中国农村医学,1994,22(10):55-56.
- 3 杜惠兰,闫华,白凤楼,等. 补肾调经系列方周期给药治疗功能失调性子宫出血临床研究. 中国中西医结合杂志,2003,23(3):178-181.
- 4 邹大同,张容德,程桂英,等. 益气养阴方合并化疗对恶性肿瘤患者 T 淋巴细胞亚群的影响. 南京中医学院学报,1994,10(3):16-17.
- 5 李晓苗,陈建宗,张南雁,等. 糖尿病患者 T 淋巴细胞亚群、甲状腺功能与中医辨证的关系. 第四军医大学学报,2000,21(2):233-234.
- 6 范国荣,宗文九,王晓玲,等. 益肾健脾方对老年虚证 T 淋巴细胞亚群、可溶性白细胞介素-2 受体及红细胞免疫的影响. 中国中西医结合杂志,1995,15(1):18-20.
- 7 马民,张桂娟. 血瘀证客观化研究进展. 山东中医药大学学报,2002,26(2):155-158.

欢迎邮购《冉雪峰医著全集》

冉雪峰先生,六世医传,为全国著名中医,早在 20 世纪 30 年代,医坛已有“南冉北张”(南冉:冉雪峰,北张:张锡纯)之誉。冉先生七十年如一日,潜心中医医术,於近世中医学界,影响深远。京华出版社隆重推出《冉雪峰医著全集》(全 3 册)。本书由其子冉先德率同门下高足数十人,费时 3 年有余,将冉先生的全部遗著加以整理,精心订正,仔细核对,完成此书。全书约三百万余言,纳《医经》、《方药》、《临证》3 册,是献给中医学界的瑰宝。该书为 32 开精装,每套 360 元,免费邮寄,多购从优。

邮购地址:北京市朝阳区安华西里一区十三楼京华出版社,邮编:100011,电话:(010) 64258473,84241642,联系人:梁勇、谭燕东、舒昱、邵林。