

宁神合剂对更年期综合征患者性激素、白介素-2 及临床疗效的影响

叶玉妹* 杨 慰*

摘要 目的:探讨中药复方宁神合剂对更年期综合征患者的性激素、白介素-2(IL-2)的影响和临床疗效。方法:通过宁神合剂对更年期综合征患者的治疗,以更年期安为对照,观察患者促卵泡激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)、雌二醇(E_2)、IL-2 和临床疗效。结果:宁神合剂组与更年期安组均能提高 E_2 水平,与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$);更年期安组在影响 FSH、LH、 E_2 指标上,与宁神合剂组相当,差异无显著性($P > 0.05$);宁神合剂对 IL-2 的作用,与治疗前比较差异无显著性($P > 0.05$),但临床疗效宁神合剂组有提高趋势。结论:宁神合剂有提高 E_2 的作用,可能为宁神合剂治疗更年期综合征的机理之一。宁神合剂有提高白介素-2 的趋势,其提高机体免疫功能的作用尚需从多方面进行分析和探讨。

主题词 更年期综合征/中医药疗法 更年期综合征/免疫学 @ 宁神合剂

Effects of Ningshen Mixture on Sexual Hormones, Interleukin-2 and the Therapeutic Effect in the Patient of Menopausal Syndrome

Ye Yumei, Yang Wei

(Shanghai Municipal Seventh People's Hospital, Shanghai 200137)

Objective: To explore effects of Ningshen Mixture on contents of sexual hormones, interleukin-2(IL-2) and the therapeutic effect in the patient of menopausal syndrome. **Methods:** Patients in the Ningshen Mixture group were treated with Ningshen Mixture and the control group with Gengnianan. Level of follicle stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH), estradiol(E_2) and IL-2 and the therapeutic effect were investigated. **Results:** After treatment E_2 level was increased in both groups with a significant difference as compared with that before treatment($P < 0.05$), and the effects of Gengnianan and Ningshen Mixture on FSH, LH and E_2 level were similar with no significant difference between groups; After treatment, Ningshen Mixture did not have significant action on IL-2 level($P > 0.05$). **Conclusion:** Ningshen Mixture can increase E_2 level, which is possibly one of the mechanisms.

Key Words Menopausal syndrome/TCM therapy; Menopausal syndrome/immunology; @ Ningshen Mixture

宁神合剂是上海市名老中医叶景华的经验方,应用于更年期综合征患者,临床效果明显,现将临床观察总结如下。

1 临床资料

1.1 病例来源:2002~2004 年中医科住院病例与中医妇科门诊病例,共 100 例,随机分为宁神合剂组 50 例,更年期安组 50 例。年龄:更年期安组 44~58 岁,平均(50.62±3.73)岁;宁神合剂组 44~56 岁,平均(51.02±3.50)岁。病程:更年期安组 1 个月~5 年,平均 3 年;宁神合剂组 1 个月~8 年,平均 3.5 年。病情程度两组均为中度。两组差异无显著性,具有可比性。

1.2 病例纳入标准:(1)年龄 40~60 岁的妇女,除月经失调外,烘热汗出为特异性症状,可伴有烦躁易怒,心悸失眠,胸闷头痛,情志异常,记忆力减退,血压波动,腰腿酸痛等。(2)内分泌测定:雌二醇(E_2)降低,促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)增高。中医辨证为阴虚内热型。

1.3 病例排除标准:(1)原发性高血压及慢性贫血患者。(2)双侧卵巢切除、卵巢肿瘤和卵巢功能早衰者。(3)年龄在 40 岁以下或 60 岁以上者,过敏体质或对本药过敏者。(4)合并心血管和脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者。(5)未按规定用药、无法判定疗效,或资料不全影响疗效或安全性判断者。诊断标准参照《中药新药治疗女性更年期综合征的临床研究指导原则》^[1]。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:将 100 例阴虚内热型更年期综合征患者,按单盲随机法分成宁神合剂组和更年期安组各 50 例。所有进入研究的患者均观察 3 个月,并进行长期随访。宁神合剂组给予宁神合剂(丹参、女贞子、桑椹子、夜交藤等,上海市第七人民医院制剂室,批号:006)30ml,每日 3 次口服。每毫升含生药 1g,每瓶 500ml。更年期安组给予更年期安片(地黄、何首乌、麦冬、泽泻、牡丹皮、仙茅、五味子、磁石、钩藤、珍珠母、浮小麦等,南昌桑海制药厂,批号:ZZ-0197,每片 0.3g)4 片,每日 3 次口服。疗程均为 3 个月。治疗期间两组均停用其他对病情有影响的药物。

2.2 检测指标及方法:观察血清 FSH、LH、 E_2 、白介素

基金项目:上海浦东新区科技专项资金项目(PKJ2002-29)

* 上海市第七人民医院中医科,上海市浦东高桥大同路 385 号(200137)

收稿日期:2004-08-25;修回日期:2004-11-05

—2(IL-2)的含量,采用放射免疫法进行测定,具体操作按说明书进行。

2.3 主要仪器与试剂来源:光学显微镜(德国 Carl Zeiss 911372 型),LXJ-11 型离心沉淀机(上海医用分析仪器厂)。检测 FSH、LH、E₂ 所用的放射免疫试剂盒由上海市第七人民医院免疫室提供,IL-2 ELISA 试剂盒由上海瑞金医院同位素室提供。

2.4 统计学方法:实验数据均采用平均值±标准差表示,用 SPSS 10.0 软件包进行处理,组间差异比较用单因素方差分析。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准:疗效标准参照《中药新药治疗女性更年期综合征的临床研究指导原则》^[1]。痊愈:临床症状消失,总积分值减少≥95%;显效:症状明显好转,总积分值减少≥75%,但<95%;有效:症状有所好转,总积分值减少≥30%但<75%;无效:症状、体征无好转或恶化,总积分值减少<30%。

3.2 两组临床疗效比较:表 1 示,两组临床疗效比较差异无显著性,总有效率均为 94%。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
宁神合剂组	50	11(22)	32(64)	4(8)	3(6)	47(94)
更年安组	50	8(16)	29(58)	10(20)	3(6)	47(94)

表 2 两组治疗前后临床症状改善情况比较[例(%)]

临床症状	宁神合剂组			更年安组		
	痊愈	有效	无效	痊愈	有效	无效
烘热汗出	20(40)	26(52)	4(8)	18(36)	29(58)	3(6)
潮热面红	26(52)	23(46)	1(2)	20(40)	26(52)	4(8)
月经紊乱	18(36)	26(52)	6(12)	12(24)	29(58)	9(18)
失眠多梦	24(48)	25(50)	1(2)	22(44)	25(50)	3(6)
心烦不宁	27(54)	22(44)	1(2)	20(40)	25(50)	5(10)
口干便秘	27(54)	21(42)	2(4)	26(52)	22(44)	2(4)

3.3 两组治疗前后临床症状改善情况比较:表 2 示,宁神合剂组改善烘热汗出有效率为 92%;潮热面红有效率为 98%;月经紊乱有效率为 88%(以纠正月经崩漏,更年期功能性子宫出血症状为主);失眠多梦有效率为 98%;心烦不宁有效率为 98%;口干便秘有效率为 96%。更年安组改善烘热汗出有效率为 94%;潮热

面红有效率为 92%;月经紊乱有效率为 82%;失眠多梦有效率为 94%;心烦不宁有效率为 90%;口干便秘有效率为 96%。

3.4 两组治疗前后实验室指标改善情况比较:表 3 示,两组 E₂ 值均提高,治疗前后比较差异有显著性($P<0.05$);但两组之间比较差异无显著性($P>0.05$)。两组降低 FSH、LH 的作用均较弱,治疗前后及两组间比较差异均无显著性($P>0.05$)。宁神合剂组提高 IL-2 水平的趋势比更年安组明显,但差异无显著性($P>0.05$)。

4 讨论

根据人体的性腺轴^[2],西医的下丘脑—垂体—卵巢—子宫轴,中医的脑—肾—冲任—胞宫轴^[3],分析低雌激素血症与绝经期症状,由于卵巢功能下降而致雌激素水平不足,对下丘脑产生影响,使去甲肾上腺素上升,影响体温调节中枢,出现潮热;内肽素下降,出现焦虑等;5-羟色胺下降,出现抑郁;细胞免疫功能下降,IL-2 减低。

据文献报道,用雌性大鼠做实验提示,鼠大脑有分泌性激素样作用。更年期综合征患者卵巢功能下降,但在中药宁神合剂干预下,大脑分泌少量雌性激素,可能是宁神合剂提高 E₂ 的作用原理之一。又有文献报道,中草药可以用来取代荷尔蒙替代疗法。一些中草药含有可以刺激雌性激素感应器的化合物,而雌性激素感应器有两种相反的类型,A 型可引发乳癌、心脏病和中风等疾病;B 型则有保护作用,可以防止骨骼、乳房和心脏老化。宁神合剂可以刺激 B 型雌性激素感应器,使其变得活跃,可能是其作用原理之二。更年期是人体走向衰老所经历的自然过程^[4],免疫系统的衰老比较典型地反映了大多数哺乳动物的老化过程。更年期综合征是更年期妇女一种常见临床证候。近年研究发现,免疫功能衰退参与这一疾患的发生与发展。更年期妇女 IL-2 主要由 TH 细胞产生,是重要的细胞免疫因子。有研究表明,淋巴细胞产生的 IL-2 的水平随年龄增加而下降,老龄动物体内的 IL-2 含量仅为年轻动物的 5%。本实验采用益肾柔肝养心的宁神合剂,有提高细胞免疫能力的作用。宁神合剂对更年期雌性大鼠的实验提示,其有提高 IL-2 的作用,并且效果优于更年

表 3 两组治疗前后实验室指标改善情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FSH(mIU/ml)	LH(mIU/ml)	E ₂ (pg/ml)	IL-2(pg/ml)
宁神合剂组	治疗前	50	59.50±13.25	28.28±10.19	43.26±8.40	171.67±113.19
	治疗后	50	59.33±15.41	27.49±8.00	51.41±11.45*	196.54±146.73
更年安组	治疗前	50	57.60±19.75	24.40±15.09	40.39±10.88	151.00±128.97
	治疗后	50	55.45±20.90	24.61±11.99	49.97±12.22*	166.70±80.54

与本组治疗前比较,* $P<0.05$

安^[5]。根据中医理论肾藏精,主生殖。《内经》云:“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子”、“七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸绝,地道不通,故无子。”认为是肾气渐衰,天癸将竭,阴阳失衡而致。所以其本在肾,其标在心、肝,采用益肾柔肝养心的宁神合剂进行治疗。宁神合剂中女贞子、桑椹子可以滋补肝肾,现代医学研究证明,其有提高女性激素,提高机体免疫功能的作用;夜交藤有滋补肝肾安神功能;丹参有益气活血、补血安神功能;景天三七有镇静安神、止血化瘀的作用,现代药理研究提

示,其可能有黄酮类成分存在;制香附有行气解郁作用,有“气病之总司,妇科之主帅”之称。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗女性更年期综合征的临床研究指导原则. 1997;3~4.
- 2 俞瑾. 肾主生殖与生命网络研究中的启示. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(6):409.
- 3 俞瑾, 李超荆. 更年期综合征的临床和药理研究. 生殖医学杂志, 2000, 9(5):266~271.
- 4 李大金, 李超荆. 中药复方对更年期综合征妇女生殖内分泌一免疫功能的调节. 上海免疫学杂志, 1995, 15(5):257~260.
- 5 叶玉妹, 倪晓容. 宁神合剂对更年期雌性大鼠的免疫系统的实验研究. 中国中医药学刊, 2004, 22(7):1211~1212.

辨证治疗药源性崩漏 54 例

张志兰* 杨万章*

崩漏是育龄期妇女常见病,常以围绝经期多见。近年来,随着疾病谱的改变,糖皮质激素在多种疾病中的使用,导致多种药源性疾病的出现,崩漏(功能性子宫出血)即是其中之一。

1 临床资料

本组患者 54 例,年龄 18~45 岁,其中 18~29 岁 9 例,30~39 岁 21 例,40 岁以上 24 例;因颈、肩、腰、腿痛注射含有糖皮质激素康宁克通 A 的混合药液(康宁克痛 A、维生素 B₁, 维生素 B₁₂, 2% 盐酸利多卡因)的 31 例,注射 2 次者 15 例,3 次者 11 例,4 次者 3 例,4 次者以上 2 例。其它风湿、类风湿、神经系统疾病及部分自身免疫性疾病使用较大剂量糖皮质激素(强的松量 > 60mg/日,强的松龙量 > 0.5g/日)出现崩漏者 23 例,年龄 18~45 岁。崩漏发生的时间不同,一般多在注射治疗结束后的第 1 个月经周期,或者口服两个月左右。使用康宁克通 A 的育龄女性出现崩漏机率大于口服强的松。本组患者月经不按周期而妄行,出血时间长短不一,经量时多时少,或断或续,或骤然大量出血,继而淋漓不断,甚则连月不净。可伴头晕耳鸣,手足心热,或神疲气短,面色晦暗,或四肢微胀,体重增加,食欲较好,额部和面部,或胸前生痤疮;舌淡红或嫩红,苔薄白或黄,脉细数或沉细;基础体温多提示无排卵或黄体功能不健等。本组患者均进行腹部 B 超检查,5 例见卵巢小囊肿(直径最大者小于 2cm),6 例有子宫肌瘤(小于 0.5cm),余无异常;24 例 40 岁以上患者均经妇科检查,宫颈刮片,显示全部为功能失调性子宫出血,其中增生期子宫内膜 15 例,分泌期子宫内膜 9 例。

2 治疗方法

由于糖皮质激素肌肉注射或口服后数小时或数天生效,药效持续数周。敏感患者激素使用时有阴虚表现,随体内血药浓度下降,继而出现气阴或肾阴阳两虚的症状,但早期较少见瘀血内留。故辨证方面,使用激素后,初期以阴虚血热为主;中期以气阴两虚居多;后期则以阴阳两虚偏阳虚血瘀为主。在遵循“塞流,澄源,复旧”三法分步治疗崩漏原则的同时,围绕该病发

展规律进行治疗。阴虚型阶段以养阴清热、凉血止血为主,佐以益气摄血,方用两地汤合二至丸加减:生地黄、熟地黄各 30g,玄参 15g,白芍 10g,麦冬 15g,地骨皮 10g,阿胶 10g(烊化),女贞子 15g,墨旱莲 15g,量多如注加仙鹤草 30g,生地榆 15g,乌贼骨 30g,黄芪 15g;淋漓不断加蒲黄 10g,三七粉 6g(分次冲服);每日 1 剂,水煎服 3~7 天。中期养阴清热,益气摄血。方用两地汤合四君子汤加五味子 10g,黄芪 30g,煅牡蛎 25g。每日 1 剂,水煎服 3~7 天;阴阳两虚偏阳虚兼血瘀者,阴阳双补兼化瘀。方用温经汤加减:当归 10g,白芍 10g,川芎 5g,熟地黄 15g,阿胶(烊化)10g,吴茱萸 5g,牡丹皮 10g,麦冬 15g,鹿角胶(烊化)15g,三七粉(冲)5g,乌贼骨 30g,桂枝 5g;每日 1 剂,水煎服 3~7 天。各阶段服药时间主要根据病情变化的辨证结果调整。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准:按照 1994 年国家中医药管理局制定的《中医病证诊断疗效标准》。治愈:经量、经期、周期恢复正常,能持续 3 个月经周期以上,或止血绝经;好转:经量、经期、周期虽恢复正常,但不能维持 3 个月经周期,或经量减少,或经期缩短;无效:阴道出血无变化。

3.2 结果:54 例中治愈 35 例,好转 16 例,无效 3 例。总有效率 94.44%。临床观察所见,因颈肩腰腿痛而周期性注射康宁克通 A 的患者痊愈及好转比例高,而因关节炎及其它自身免疫性疾病者,由于使用激素时间久,而且维持量使用,加之部分已近更年期,效果较差。治疗中陷于两难,撤激素影响原发病,不撤则影响崩漏的疗效。因此,必须配合其它调整内分泌的药物进行治疗。其中 3 例无效病例即属类风湿关节炎使用糖皮质激素及免疫抑制剂硫唑嘌呤所致。

4 讨论

生育期妇女月经失调较常见,以崩漏及月经过长较突出。当体内康宁克痛 A 血药浓度高时,所见证候多为阴虚及气阴两虚;当体内康宁克痛 A 血药浓度降低时,多为阴阳两虚或阳虚证候。因此,治疗尽管宗“塞流、澄源、复旧”的原则,但具体到该特殊病因所致的崩漏,早期以滋阴清热凉血为主,佐以益气摄血;后期则在补气摄血同时,辅以温补肾阳药物即温阳摄血。

* 广东省深圳市南山区人民医院,深圳市南山区桃园路 89 号 (518052)

收稿日期:2005-05-09