

加減溫經湯對月經病寒凝血瘀證患者 血管舒縮功能的影响

苏 健¹ 杜惠兰²

(1. 石家庄市中医院妇科, 河北省石家庄市中山西路 233 号, 050051; 2 河北医科大学中西医结合学院)

摘 要 **目的** 探讨加減溫經湯對月經病寒凝血瘀證患者血管舒縮功能的可能作用机制。 **方法** 50 例月經病寒凝血瘀證患者给予加減溫經湯治疗, 连续服药 3 个月經周期, 观察临床疗效, 并测定治疗前后經血一氧化氮 (NO)、內皮素 (ET)、血栓素 B₂ (TXB₂)、6 酮 前列腺素 F_{1α} (6 keto PGF_{1α}) 及雌二醇 (E₂)、孕酮 (P) 的变化。 **结果** 近期临床治愈 19 例 (38.0%), 有效 24 例 (48.0%), 无效 7 例 (14.0%)。治疗后經血 ET、TXB₂ 含量较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 經血 NO、6 keto PGF_{1α}、E₂ 含量较治疗前显著增高 ($P < 0.05$)。 **结论** 加減溫經湯在治疗月經病寒凝血瘀證的同时, 有改善生殖激素、调节血管舒縮功能的作用。 **关键词** 加減溫經湯; 月經病; 寒凝血瘀證; 經血; 一氧化氮; 內皮素; 血栓素 B₂; 6 酮 前列腺素

SU Jian¹, DU Hui lan²

(1. 石家庄市中医院妇科, 河北省石家庄市中山西路 233 号, 050051; 2 河北医科大学中西医结合学院)

Abstract **To study the effect and its mechanism of Modified Wenjing Decoction (Decoction for warming channels) on vasomotion in patients with menstrual disease of blood stasis due to cold accumulation.** The 50 patients of emmenopathy with blood stasis due to cold accumulation were successively treated with Modified Wenjing Decoction for three menstrual cycles. The therapeutic effect and changes of nitrous oxide (NO), endothelin (ET), thromboxane B₂ (TXB₂), 6 ketone prostaglandin F_{1α} (6 keto PGF_{1α}) of menstrual blood, reproductive hormones estradiol (E₂) and progesterone (P) before and after treatment were observed. Of the 50 patients, 19 (38.0%) were short term cured, 24 (48.0%) effective and 7 (14.0%) ineffective. After treatment, the levels of menstrual blood ET and TXB₂ were decreased significantly ($P < 0.05$), while NO, 6 keto PGF_{1α}, and E₂ were increased significantly ($P < 0.05$). **Modified Wenjing Decoction is effective in improving the reproductive hormones and vasomotion in the treatment of emmenopathy of blood stasis due to cold accumulation.** **Modified Wenjing Decoction (Decoction for warming channels); Emmenopathy; Blood stasis due to cold accumulation; Menstrual blood; Nitrous oxide (NO); Endothelin (ET); Thromboxane B₂ (TXB₂); 6 ketone prostaglandin F_{1α} (6 keto PGF_{1α}).**

月經病寒凝血瘀證是临床较为多见的病证之一, 流行病学调查显示经龄女性月經病寒凝血瘀證发病率为 36.6%^[1]。加減溫經湯治疗月經病寒凝血瘀證效果较好。为研究其作用机理, 我们对患者治疗前后經血一氧化氮 (NO)、內皮素 (ET)、血栓素 B₂ (TXB₂)、6 酮 前列腺素 F_{1α} (6 keto PGF_{1α}) 及雌二醇 (E₂)、孕酮 (P) 进行了观察, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准

参照《中医证候辨治规范》^[2]、《中医诊疗常规》^[3]、《中医妇科学》^[4], 拟定标准如下: (1) 妇女少腹、小腹冷痛, 或绞痛, 或刺痛, 拒按, 或得温痛减。(2) 月經量少, 或月經后期; 經行不畅, 經血色暗红, 质稀, 或有血块, 块下痛减。(3) 面色青白, 四肢欠温, 腹部畏寒喜暖; 舌

质紫暗, 或有瘀点; 苔白, 或白腻; 脉沉紧, 或结, 或涩。具备上述条件中两项的月經病患者即可纳入。

1.2 排除标准

肾上腺、甲状腺、垂体等内分泌腺功能异常, 心脑血管、肝、肾疾病, 神经、精神系统疾病, 血液病及卵巢肿瘤患者, 生殖器官器质性病变者, 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, 生理性月經后期及闭经者, 依从性较差的患者。

1.3 一般资料

选择 2005 年 1 月~2006 年 10 月在石家庄市中医院妇科就诊, 符合月經病寒凝血瘀證纳入标准的患者 50 例 (患者组), 其中痛经 28 例 (痛经组), 月經后期 15 例 (月經后期组), 月經過少 7 例 (月經過少组); 年龄 14~37 岁, 平均 (25.15±11.50) 岁; 已婚 36 例, 未婚 14 例, 病程 1~18 年, 平均 (4.94±8.50) 年。正常对照组 (正常组) 来自石家庄市桥西区妇科普查的正常妇女及河北医科大学学生共 50 名。年龄 17~35 岁, 平均

(23 65± 11 00)岁;已婚 34例,未婚 16例。正常组与患者组年龄分布均衡,差异无统计学意义 ($P> 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

患者组应用加减温经汤 组成:肉桂 10g 吴茱萸 12g 当归 10g 川芎 10g 白芍 12g 莪术 12g 牡丹皮 9g 怀牛膝 6g 延胡索 10g等)治疗。每日 1剂,分两次口服,连续服用 3个月经周期。观察期间不得服用与本病证有关的其他中西药物。

2.2 观察指标及方法

治疗前用一次性量杯收集 2组妇女行经开始后 24~ 48小时内的经血,收集时间为 2~ 3小时,共收集 5ml 收集经血前 3天内禁止性生活。经血按 Rees^[6]方法处理,即取经血 5ml 迅速加入相对应的抗凝剂试管中,在 10℃时离心 (1800转/分钟,3分钟),分离血清, - 20℃冷贮。采用放射免疫分析法,对经血 NO、ET、TXB₂、6 keto PGF_{1α}、E₂、P含量同批进行测定 (放射免疫药盒由天津九鼎医学生物工程有限公司提供)。治疗后于第 4个月经周期取经血,取血时间、方法及检测指标同治疗前。

2.3 疗效标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]制定以下标准: (1)痛经:近期临床治愈:服药后腹痛及其他症状消失,停药 3个月经周期未复发;有效:疼痛减轻,其余症状好转,服止痛药能坚持工作;无效:腹痛及其他症状无明显改善者。 (2)月经量少:临床治愈:月经量恢复正常,维持 3个月经周期以上;有效:月经量明显增多,或经期达到 5天以上;未愈:月经量无明显改善。 (3)月经后期:临床治愈:月经周期恢复正常,维持 3个月经周期以上;有效:月经周期恢复正常,但不能维持 3个月经周期以上;未愈:月经周期未见好转,其他症状无明显改善者。

2.4 统计学方法

用 SPSS10.0统计软件进行处理,所有计量数据均以均数±标准差表示。对所测定结果进行正态性方差齐性检验。组间比较用单因素方差分析;两变量相关关系用直线相关分析,以 Pearson相关系数表示。检验以 $P< 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 患者组临床疗效观察

表 1示,治疗后,50例患者中临床治愈 19例,有效 24例,总有效率 86.0%。按病种统计,痛经组 28例中临床治愈 11例,有效 13例,总有效率 85.7%;月经过少组 7例中临床治愈 2例,有效 3例,总有效率 71.4%;月经后期组 15例中临床治愈 6例,有效 8例,总有效率 93.3%。

表 1 3组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	临床治愈	有效	无效	总有效
痛经组	28	11 (39.3)	13 (46.4)	4 (14.3)	24 (85.7)
月经过少组	7	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	5 (71.4)
月经后期组	15	6 (40.0)	8 (53.3)	1 (6.7)	14 (93.3)
合计	50	19 (38.0)	24 (48.0)	7 (14.0)	43 (86.0)

3.2 患者组治疗前后各项指标变化比较

表 2示,经治疗后患者经血 NO、6 keto PGF_{1α}、E₂含量较治疗前显著增高,ET、TXB₂含量较治疗前明显降低 ($P< 0.05$),经血 P与治疗前比较差异无统计学意义 ($P> 0.05$)。患者组治疗后与正常组比较,经血各项指标差异均无统计学意义 ($P> 0.05$)。

3.3 NO、ET、TXB₂、6 keto PGF_{1α}与 E₂、P的相关性分析

结果显示,患者组经血 NO 与 E₂呈正相关 ($r=0.61$, $P< 0.05$),ET 与 E₂呈负相关 ($r=-0.54$, $P< 0.05$);TXB₂、6 keto PGF_{1α}与 E₂无相关关系 ($P> 0.05$);NO、ET、TXB₂、6 keto PGF_{1α}与 P均无相关关系 ($P> 0.05$)。

4 讨论

月经病寒凝血瘀证的病机是寒凝胞中,冲任瘀阻。根据“女子经血易行,一毫不可壅滞”(陈素庵妇科补解·调经门》)、“寒则热之”、“结则散之”等中医理论,以温经散寒、活血化瘀、调经止痛为治疗大法,在陈自明《妇人大全良方》温经汤的基础上加减化裁,组成加减温经汤。其中肉桂为“治沉寒痼冷之药也”(《本草汇言》),且“能破血通利月闭,止腹中冷气,痛不可忍”(《药性论》)。《本草纲目》记载“茱萸辛热,能散能温,故其所治之证,皆取其散寒温中之功”,《内经》曰“止痛”。以上二味温经散寒、暖宫化瘀而为君药。当归“治血通

表 2 患者组治疗前后经血各项指标变化比较 (x±s)

组别	时间	例数	ET (pg/ml)	NO (ng/ml)	TXB ₂ (pg/ml)	6 keto PGF _{1α} (ng/ml)	E ₂ (pg/ml)	P (ng/ml)
患者组	治疗前	50	64.71±7.17 [△]	49.56±8.43 [△]	105.32±13.45 [△]	50.22±9.88 [△]	26.42±12.38 [△]	0.58±0.32
	治疗后	50	51.22±8.96	72.13±12.34	78.56±12.56	75.69±11.43	33.79±11.54	0.59±0.25
正常组		50	48.56±6.32	84.18±10.99	75.28±15.11	80.12±10.58	43.69±15.13	0.63±0.28

与本组治疗前比较, $P< 0.05$;与正常组比较, $P< 0.05$

用,能除血刺痛”(《药心法》),治疗“血壅而不流则痛,当归身辛温以散之,使气血各有所归”(《医学起源》)。莪术“通月经,消瘀血”(《日华子本草》)。川芎“壮筋骨,调众脉,破瘀结宿血,养新血”(《日华子本草》),“主妇人血闭无子”(《经》)。以上三味药活血化瘀调经,共为臣药。少佐寒凉之品牡丹皮以防其温散太过耗血动血,延胡索理气止痛,白芍缓急,怀牛膝引血下行,甘草调和诸药共为佐使。全方具有温经散寒、活血化瘀、调经止痛之功效。

研究表明,月经病的发生与血管舒缩功能密切相关。NO有极强的舒张血管作用,对血小板聚集和血栓形成有强烈的抑制作用,并保护血管内皮。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共同的重要致病因子。若血管内皮细胞分泌功能异常,NO与ET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,同时会引发血液成分、血流变特性的改变,表现为血瘀证的特征^[7,8]。TXB₂是目前已知最强的缩血管物质和血小板聚集剂之一,促血栓形成。6 keto PGF_{1α}是血小板功能抑制物,对血小板聚集引起的血管痉挛有保护作用。

本研究结果显示,治疗后经血ET、TXB₂含量较治疗前明显降低,经血NO、6 keto PGF_{1α}、E₂含量较治疗前显著增高,提示加减温经汤通过对月经病寒凝血瘀证患者血管舒缩功能的调节,促使局部受损的血管内皮细胞修复,血管扩张,血小板分布正常,局部血液高凝状态得以改善,血行加快,缓解组织缺血缺氧,性激素分泌正常,使月经量少、月经后期、痛经得以改善。

现代药理研究证明,肉桂中的肉桂油、肉桂酸钠、桂皮醛具有镇痛作用^[9],其中桂皮醛有抑制血小板聚集及抗凝血酶作用^[10]。吴茱萸镇痛成分为吴茱萸碱和吴茱萸次碱^[10],其水煎剂能显著延迟痛觉反应时间,其镇痛作用类似于阿司匹林^[11]。吴茱萸水煎醇浸液在体外实验能延长血小板聚集时间,抑制血小板血栓^[12]。当归可以降低血小板聚集及抗血栓作用^[10]。莪术油能改变全血比黏度、红细胞压积、红细胞沉降率、还原黏度等血液流变学参数,防止血小板聚集而抑制血栓形成,并且促进细胞免疫和体液免疫,对非特异性免疫亦有直接或间接作用^[13]。牡丹皮可以升高高脂血症大鼠血浆NO含量和降低ET水平,对高脂血症大鼠血浆PGI₂含量的降低有明显抑制作用,对血管内皮细胞功能具有保护作用^[14]。川芎挥发油可使微循环解痉,增加毛细血管开放数目,加快血流速度,使聚集的红细胞解聚^[15]。延胡索的各种制剂均有明显止痛作用,其药物成分中的乙素、丑素作用最强^[10,16],此外乙素作用于下视丘,可促进大鼠垂体分泌促肾上腺皮质激素^[17]。白芍水煎剂灌胃能显著抑制小鼠醋酸扭体反

应^[18]。怀牛膝具有显著降低血栓长度作用,有降低血小板聚集性、改善红细胞变形能力、降低纤维蛋白原水平的作用^[19]。上述对中药成分的现代药理研究,为加减温经汤临床良好的治疗效果提供了客观依据。根据加减温经汤治疗前后各项指标的变化,从治疗角度反证了月经病寒凝血瘀证与血管舒缩功能有着密切关系。

参考文献

- [1]杜惠兰,柴丽娜.月经病寒凝血瘀证的病理机制初探.中医杂志,1993,34(7):428~430
- [2]冷方南.中医证候辨治规范.北京:人民卫生出版社,1989:263~264
- [3]中国中医研究院广安门医院.中医诊疗常规.北京:中医古籍出版社,1989:119
- [4]罗元恺,曾敬光.中医妇科学.上海:上海科学技术出版社,1986:53~58
- [5]Rees MC, Anderson AB, Demers LM, et al Prostaglandins in menstrual fluid in menorrhagia and dysmenorrhoea. Br J Obstet Gynaecol, 1984, 91(7): 673~680
- [6]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准.南京:南京大学出版社,1994:45~46
- [7]蔡钦朝,汪琼华,吴云智.血瘀证患者血管内皮内分泌功能的观察.安徽中医学院学报,1998,17(2):61
- [8]余运贤,梁晖,黄健,等.急性脑梗塞血瘀证与一氧化氮、内皮素相关性研究.中国中西医结合杂志,2000,20(7):503~505
- [9]骆和生.中药方剂的药理与临床研究进展.广州:华南理工大学出版社,1991:316
- [10]《中华本草》编委会.中华本草:第3卷.上海:上海科学技术出版社,2000:37~38
- [11]徐升阳.治疗痛经体会.湖北中医杂志,1995,17(4):32
- [12]吕恩武.九种中药的抗血栓形成作用.中西医结合杂志,1981,10(2):101~103
- [13]卜长武,王东荣,郭文来,等.莪术对小白鼠免疫功能的影响.中国中医药信息杂志,1997,4(2):29
- [14]戴敏,刘青云,晔晓梅.丹皮酚对高脂血症大鼠动脉内皮细胞的保护作用.中国中医基础医学杂志,2001,7(2):38~40
- [15]石力夫,郑小梅,秦臻,等.藁本内酯分解前后川芎挥发油对兔球结膜微循环影响的比较.中国药理学与毒理学杂志,1995,9(2):157~158
- [16]尤春来,王义明.东北延胡索的药理实验研究.中西医结合杂志,1986,6(11):675~676
- [17]程治平.内分泌生理学.北京:人民卫生出版社,1984:81
- [18]殷玉生,张傲何.白芍炮制方法的研究.中成药,1991,5(10):6
- [19]陈可冀.活血化瘀研究与临床.北京:中国协和医科大学、北京医科大学联合出版社,1993:239

收稿日期:2007-01-25 修回日期:2007-06-09

编辑:叶晨]