

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.20.010

断藤益母汤对育龄期女性类风湿关节炎患者卵巢功能的影响

刘清平¹, 李楠², 孙骏炜², 何俊华², 韩玉凤², 林昌松^{*}

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市白云区机场路 16 号, 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院)

摘要 目的 观察断藤益母汤对育龄期女性类风湿关节炎患者卵巢储备功能的影响。方法 将 60 例育龄期女性类风湿关节炎患者随机分为试验组和对照组各 30 例。试验组给予断藤益母汤, 每日 1 剂; 对照组给予甲氨蝶呤片, 每次 10 mg, 每周 1 次。两组疗程均为 3 个月经周期。比较两组治疗后月经情况, 治疗前后检测血清促卵泡生成素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2)、抗苗勒氏管激素 (AMH) 水平及子宫内膜厚度、子宫及卵巢体积、窦状卵泡数、子宫及卵巢动脉阻力指数。结果 试验组月经紊乱率明显高于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后试验组 FSH、LH 水平较治疗前显著升高, E_2 、AMH 显著降低 ($P < 0.01$), 对照组治疗前后 FSH、LH、 E_2 、AMH 水平无明显变化 ($P > 0.05$); 试验组治疗后 FSH、LH、 E_2 、AMH 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验组窦状卵泡数阻力指数、卵巢动脉阻力指数较对照组升高 ($P < 0.05$)。结论 断藤益母汤能降低育龄期女性类风湿关节炎患者卵巢储备功能, 临床应慎用。

关键词 类风湿关节炎; 断藤益母汤; 卵巢储备; 卵巢功能

类风湿关节炎是一种以滑膜炎和血管翳增生为病理特征, 最终导致关节软骨与骨质破坏的慢性自身免疫性疾病。根据其临床特点, 归属于中医“尪痹”范畴, 不及时治疗则终至关节损毁, 缩短寿命, 严重影响患者的生活质量。昆明山海棠是我国特有的抗类风湿关节炎中药, 疗效确切^[1], 但其性腺抑制作用严重限制了它的应用。本研究从卵巢储备功能的角度观察昆明山海棠配伍续断、益母草组成断藤益母汤对类风湿关节炎患者的影响, 报道如下。本研究经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会审查通过。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照美国风湿病学会 1987 年制定的类风湿关节炎诊断标准^[2]。中医诊断及辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[3]中尪痹肾虚血瘀证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;

2) 年龄 18~45 岁; 3) 月经周期正常, 暂无生育要求, 同意在试验期间避孕; 4) 基础性激素水平正常, 子宫及附件超声未探及明显异常; 5) 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并其他风湿病, 如系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重的膝骨关节炎等; 2) 合并严重心肺功能、肝肾功能损害; 3) 白细胞低于 $3.0 \times 10^9/L$, 或血小板低于 $50 \times 10^9/L$; 4) 合并骨髓造血障碍、严重心律失常、胃十二指肠溃疡活动期; 5) 妊娠或哺乳期妇女; 6) 正在服用糖皮质激素且研究期间剂量需要增加者; 7) 过敏体质者或曾经对试验药物等过敏者。

1.4 脱落标准

受试过程中出现白细胞低于 $3.0 \times 10^9/L$, 或血小板低于 $50 \times 10^9/L$, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高 2 倍以上者; 发生严重不良事件、并发症或特殊生理变化不宜继续受试者; 自动要求退出者。

1.5 一般资料

所有病例来源于 2013 年 6 月至 12 月广州中医药大学第一附属医院风湿病专科门诊及住院类风

基金项目: 国家自然科学基金 (81173634); 广东省科技计划项目 (2012B031800211)

* 通讯作者: lincsh999@163.com, (020) 3659892

关节炎患者, 共 60 例。应用 SAS 8.0 统计软件得出随机数字, 分为试验组和对照组各 30 例。试验组平均年龄 (33.42 ± 13.53) 岁, 平均病程 (6.26 ± 5.64) 年; 对照组平均年龄 (32.92 ± 14.08) 岁, 平均病程 (6.19 ± 5.83) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

试验组给予断藤益母汤: 昆明山海棠 45 g (广州岭南中药饮片有限公司, 批号: 140301), 益母草 30 g (广东省药材公司中药饮片厂, 批号: 85313711), 续断 10 g (康美药业股份有限公司, 批号: 140107421)。昆明山海棠先煎 3.5 h, 再加入续断、益母草同煎 0.5 h。每日 1 剂, 分早晚 2 次饭后服用, 每次 150 ml。

对照组予甲氨蝶呤片 (上海信谊药厂有限公司, 批号: 036130706), 每次 10 mg, 每周 1 次。

两组疗程均为 3 个月经周期。分别于治疗前及治疗后每次月经来潮 3 ~ 5 天进行随访, 第 3 个月经期结束后 3 ~ 5 天行超声检查。

合并用药规定: 如果受试患者疼痛剧烈不能忍受, 医生认为必须加用药物者, 可合并用药, 仅限于非甾体类抗炎镇痛药。

2.2 观察指标及方法

月经情况: 观察两组治疗后月经变化情况, 分为月经规则和月经紊乱。

血清基础性激素: 在治疗前及治疗后第 1、2、3 个月经周期的第 3 ~ 5 天分别从肘正中静脉采血, 用酶标仪 (购自美国 Bio-Rad 公司, 680 型) 检测血清促卵泡生成素 (FSH, 批号: CSB-E 06867h)、促黄体生成素 (LH, 批号: CSB-E12690h)、雌二醇 (E_2 , 批号: CSB-E05108h)、抗苗勒氏管激素 (AMH, 批号: CSB-E12756h) 水平, 试剂盒均购

自武汉华美生物工程有限公司。

子宫及附件超声检查: 两组患者于治疗前及第 3 个月经期结束后第 3 ~ 5 天行超声检查, 先常规使用二维超声 (购自德国 Siemens 公司, G20 型) 观察子宫和双侧卵巢的形态、大小、子宫内膜厚度、卵巢回声等, 记录直径 1 ~ 5 mm 的窦卵泡数目, 然后用彩色多普勒超声诊断仪 (购自美国 HP 公司, AU4 型) 测量计算子宫及卵巢动脉阻力指数。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件分析数据, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间数据比较用两独立样本 t 检验, 组内自身前后对照用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

两组 60 例患者 6 例脱落, 其中试验组脱落 4 例, 对照组脱落 2 例, 共计 54 例患者 (试验组 26 例、对照组 28 例) 完成试验。

3.1 两组患者治疗后期月经情况比较

表 1 示, 试验组月经紊乱率为 42.31%, 明显高于对照组的 3.58% ($P < 0.01$)。

表 1 两组类风湿关节炎患者治疗后期月经情况比较 [例 (%)]

组别	例数	月经规则	月经紊乱
试验组	26	15 (57.69)	11 (42.31)
对照组	28	27 (96.43)	1 (3.58)

3.2 两组患者治疗前后血清性激素水平比较

表 2 示, 试验组第 2 周期 AMH 水平显著下降 ($P < 0.05$); 试验组第 3 周期 FSH、LH 水平较治疗前显著升高, E_2 、AMH 显著降低 ($P < 0.01$); 对照组治疗前后 FSH、LH 水平较对照组明显升高, E_2 、AMH 均无显著变化 ($P > 0.05$)。第 3 周期试验组 FSH、LH 水平较对照组明显升高, E_2 、AMH 水平明显降低 ($P < 0.01$)。

表 2 两组类风湿关节炎患者治疗前后不同时间血清性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E_2 (pmol/L)	AMH (ng/L)
试验组	治疗前	30	4.02 ± 0.65	6.99 ± 1.10	140.44 ± 24.98	3.88 ± 1.47
	第 1 周期	28	4.01 ± 0.78	7.02 ± 1.34	140.39 ± 25.46	3.90 ± 1.56
	第 2 周期	26	4.32 ± 1.00	7.57 ± 1.25	141.57 ± 25.63 ^{△△}	3.55 ± 1.51*
	第 3 周期	26	4.92 ± 0.97** ^{△△}	8.45 ± 1.34** [△]	132.81 ± 28.51** ^{△△}	2.57 ± 1.24** ^{△△}
对照组	治疗前	30	3.85 ± 0.65	6.88 ± 1.21	143.15 ± 25.87	3.73 ± 1.56
	第 1 周期	28	3.87 ± 0.49	6.93 ± 1.36	142.20 ± 26.56	3.74 ± 1.71
	第 2 周期	28	4.30 ± 0.77	7.80 ± 1.72	139.47 ± 24.85	3.79 ± 1.43
	第 3 周期	28	3.99 ± 0.81	7.53 ± 1.16	137.30 ± 21.74	3.66 ± 1.22

注: FSH, 促卵泡生成素; LH, 促黄体生成素; E_2 , 雌二醇; AMH, 抗苗勒氏管激素; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时间点比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 两组类风湿关节炎患者治疗前后超声相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	子宫内膜厚度 (cm)	子宫体积 (cm ³)	卵巢体积 (cm ³)	窦状卵泡数 (个)	卵巢动脉 阻力指数	子宫动脉 阻力指数
试验组	治疗前	30	0.41 ± 0.30	73.54 ± 26.83	15.10 ± 3.06	4.29 ± 0.74	0.52 ± 0.31	0.79 ± 0.40
	治疗后	26	0.39 ± 0.27	72.85 ± 27.86	14.16 ± 2.49	3.82 ± 0.69 ^{*△}	0.71 ± 0.28 ^{*△}	0.80 ± 0.31
对照组	治疗前	30	0.42 ± 0.19	73.98 ± 22.74	15.67 ± 3.36	4.30 ± 1.02	0.51 ± 0.64	0.77 ± 0.69
	治疗后	28	0.43 ± 0.21	74.43 ± 23.67	15.82 ± 3.41	4.31 ± 0.78	0.51 ± 0.43	0.78 ± 0.75

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后子宫及附件超声指标比较

表 3 示, 试验组治疗后窦状卵泡数较治疗前减少, 卵巢动脉阻力指数较治疗前升高 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后各项指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后试验组窦状卵泡数较对照组减少, 卵巢动脉阻力指数较对照组升高 ($P < 0.05$); 两组子宫内膜厚度、子宫体积、卵巢体积及子宫动脉阻力指数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

类风湿关节炎是一种以慢性进行性关节病变为主的自身免疫性疾病, 可累及关节外器官组织, 造成平均寿命缩短。流行病学资料显示, 80% 的患者在 35 ~ 50 岁起病, 而女性患者约为男性的 3 倍^[1], 可见该病严重威胁着育龄期女性患者的健康。昆明山海棠是常用的抗风湿中草药, 具有祛风除湿、续筋祛瘀、通络止痛的功效。现代研究表明, 昆明山海棠具有镇痛^[2]、抗炎^[3]、调节免疫^[4]等作用。然而, 长期使用昆明山海棠可直接抑制卵泡的发育^[5], 导致不可逆的卵巢功能衰退^[6]。

中医学认为, 女子闭经多责之于“肝肾不足, 瘀阻胞宫”, 结合类风湿关节炎“肝肾亏虚, 邪阻血瘀”的病机, 为增强疗效同时减轻该药卵巢毒性, 本课题组确立了“补益肝肾、活血化瘀”的治法, 创制出断藤益母汤。该方以昆明山海棠为君药, 辅以续断补肝肾、壮筋骨, 益母草活血利湿消肿, 同时续断、益母草的配伍还寓补益肝肾、化瘀通经以拮抗君药毒性之意。

本研究从卵巢储备功能的角度, 动态观察服用断藤益母汤及甲氨蝶呤片的类风湿关节炎女性患者的月经、血清基础性激素水平、子宫及附件超声改变。卵巢储备功能是指卵巢皮质区卵泡生长、发育形成可受精母细胞的能力, 血清性激素测定是诊断卵巢功能最常用的方法^[7]。研究发现, 血清中的 AMH 水平能反映早期卵泡期可募集的卵泡数^[8], 故用于作为进行早期评价卵巢储备和反应性的指标。本研究结果显示, 在 3 个月经周期内,

对照组卵巢储备功能无明显变化, 试验组卵巢储备功能出现损害, 其中 AMH 较 FSH、LH、E₂ 出现更早, 敏感性更高。

育龄妇女子宫内膜受卵巢激素调节, 功能层发生周期性增生、分泌、脱落, 子宫动脉血流可有效地反映子宫内膜的血供情况和血管的活动状态^[9]。卵巢动脉在正常的月经周期中, 随着激素水平的变化及卵泡的发育而出现周期性变化, 卵泡发育主要受卵巢血流的影响^[10]。研究表明, 在体外受精取卵过程中, 卵巢体积与获卵数呈显著正相关^[11], 证实卵巢体积亦可作为监测卵巢储备功能的指标。有研究证实, 月经周期第 3 ~ 5 天, 窦卵泡数可作为一个独立的预测因子, 与其他卵巢储备功能相比, 它是预测卵巢反应性的最好指标^[12]。本研究发现, 试验组患者卵巢窦卵泡数较治疗前及对照组明显减少, 卵巢动脉阻力明显增高, 提示卵巢功能出现早期损害。

本研究结果显示, 昆明山海棠复方煎剂对类风湿关节炎患者卵巢功能及卵巢储备功能均有影响, 且短时间内续断、益母草复方配伍尚不能有效阻断其影响。但由于本研究时间有限, 尚不能全面了解昆明山海棠复方煎剂对卵巢功能影响的量效及时效演变规律。基于本研究结果, 续断、益母草配伍昆明山海棠治疗类风湿性关节炎, 对于有生育要求及年轻女性患者仍应慎用。

参考文献

- [1] 林昌松, 陈秀敏, 林云斌. 昆母汤佐治活动性类风湿关节炎的临床效果 [J]. 广东医学, 2013, 34(16): 2580-2582.
- [2] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 30-31.
- [4] Fauci AS, Langford CA. 哈里森风湿病学 [M]. 田新平, 曾小峰, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 74-75.

- 〔1〕 卢琰, 沈丽, 王雪妮, 等. 紫荆皮、紫金皮、昆明山海棠镇痛作用比较研究〔J〕. 天津中医药大学学报, 2012, 31(3): 163-165.
- 〔2〕 万屏, 肖农, 朱明华, 等. 昆明山海棠对人单核细胞 $TNF\alpha$ 、IL-8 及基因表达的影响〔J〕. 临床实验及研究, 2002, 33(1): 3-5.
- 〔3〕 Premkumar V, Dey M, Dorn R, et al. MyD88-dependent and independent pathways of Toll-Like Receptors are engaged in biological activity of Triptolide in ligand-stimulated macrophages〔J〕. BMC Chem Biol, 2010, 10: 3. doi: 10.1186/1472-6769-10-3.
- 〔4〕 徐成康, 赵云荷. 昆明山海棠对育龄妇女卵巢功能的影响〔J〕. 中山大学学报, 2008, 29(2): 202-205.
- 〔5〕 陈梓璋, 胡尧碧, 张全梁, 等. 昆明山海棠提取物对雌雄大小鼠的抗生育作用〔J〕. 中草药, 1990, 21(9): 24.
- 〔6〕 Dong J, Albertini DF, Nishimori K, et al. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis〔J〕. Nature, 1996, 383(6600): 531-535.
- 〔7〕 Laissue P, Vinci G, Veitia RA, et al. Recent advances

- in the study of genes involved in non-syndromic premature ovarian failure〔J〕. Mol Cell Endocrinol, 2008, 282(1-2): 101-111.
- 〔8〕 Newnham A, Quinn MJ, Babb P, et al. Trends in the subsite and morphology of oesophageal and gastric cancer in England and Wales 1971-1998〔J〕. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17(5): 665-676.
- 〔9〕 Bassil S, Wyns C, Toussaint-Demyelle D, et al. The relationship between ovarian vascularity and the duration of stimulation in in-vitro fertilization〔J〕. Hum Reprod, 1997, 12(6): 1240-1245.
- 〔10〕 赵晓明, 毛宇红, 刘芳赫, 等. 卵巢储备功能测定在体外受精(IVF)技术中的临床价值探讨〔J〕. 生殖与避孕, 2005, 25(8): 465-468.
- 〔11〕 Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkmans MJ, et al. Predictors of poor ovarian response in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve〔J〕. Fertil Steril, 2002, 77(2): 328-336.

The Effects of *Duanteng Yimu Decoction* (断藤益母汤) on Ovarian Function of Child-bearing Age Women with Rheumatoid Arthritis

LIU Qingping¹, LI Nan², SUN Junwei², HE Junhua², HAN Yufeng², LIN Changsong¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong Province, 510405; 2. The First School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the effects of *Duanteng Yimu Decoction* (断藤益母汤) on ovarian function of female patients at children-bearing age with rheumatoid arthritis. **Methods** Sixty cases of female patients at children-bearing age with rheumatoid arthritis were randomly divided into experimental group and control group, with 30 cases in each. Experimental group was given *Duanteng Yimu Decoction*, 1 dose a day. Control group was given Methotrexate tablets, 10 mg per time, once per week. Treatment course of two groups was both 3 menstrual cycles. After treatment, menstrual conditions were compared between the two groups. Serum levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), anti-mullerian hormone (AMH), endometrial thickness, uterus and ovaries volume, antral follicle count, uterus and ovarian artery resistance indexes were tested before and after treatment. **Results** Menstrual disorder rate in experiment group was higher than that in control group ($P < 0.01$); Levels of FSH and LH in experiment group increased remarkably, while E_2 and AMH remarkably decreased after treatment compared with that before treatment ($P < 0.01$). There was no significant difference in levels of FSH, LH, E_2 , and AMH in control group between before and after treatment ($P > 0.05$). Differences are statistically significant when comparing levels of FSH, LH, E_2 , and AMH in experimental group and control group after treatment ($P < 0.05$). Antral follicle resistance indexes and ovarian artery resistance indexes in experimental group increased compared with that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Duanteng Yimu Decoction* can decrease ovarian reserve function of female patients at children-bearing age with rheumatoid arthritis, and it should be carefully used clinically.

Keywords rheumatoid arthritis; *Duanteng Yimu Decoction*; ovarian reserve; ovarian function

(收稿日期: 2015-05-20; 修回日期: 2015-07-16)

编辑: 王利芬