

补肾调经系列方周期给药治疗功能失调性 子宫出血的临床研究*

杜惠兰¹ 闫 华² 白凤楼³ 宋翠淼⁴ 李惜芳³ 张俊芳¹

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的作用机制。方法 随机将 316 例患者分为两组,分别用补肾调经系列方(治疗组 174 例)及西药(对照组 142 例)治疗。对两组止血及调整月经周期效果进行比较,并观察治疗前后血红蛋白(Hb)、血浆卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)及血浆、子宫内膜、经血 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)的变化。结果 治疗组血止时间明显短于对照组($P < 0.01$) 与治疗前比较,治疗后两组 Hb 值均上升($P < 0.01$); 两组血浆 E_2 水平均明显升高($P < 0.01$) 治疗组经血 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 及 FDP 均较治疗前明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 补肾调经系列方有调节卵巢功能,改善子宫内膜局部纤维溶解和止血功能及补益精血的作用。

关键词 补肾调经系列方 功能失调性子宫出血 血红蛋白 生殖激素 前列环素 纤维蛋白(原)降解产物

Clinical Study on Effect of Cyclic Medicated Bushen Tiaoing Serial Recipe in Treating Dysfunctional Uterine Bleeding DU Hui-lan, YAN Hua, BAI Feng-lou, et al. *Clinical Department of Integrative College of Traditional and Western Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang (050091)*

Objective :To explore the mechanism of cyclic medicated Bushen Tiaoing (nourishing Shen and regulating menstruation) serial recipe (BTSR) in treating dysfunctional uterine bleeding. **Methods** :The 316 patients were randomly divided into the treated group ($n = 174$, treated with BTSR) and the control group ($n = 142$, treated with western medicine). The therapeutic effects in hemostating and menstrual cycle adjusting of the two groups were compared. Changes of hemoglobin (Hb), plasma follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), progesterone (P), and menstrual blood levels of 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ and fibrinogen degradation product (FDP) before and after treatment were observed. **Results** :The uterine hemostatic time in the treated group was shorter than that in the control group significantly ($P < 0.01$). After treatment, the blood level of Hb increased in both groups, but the increment of the treated group was higher than that of the control ($P < 0.05$). Plasma E_2 level also increased in both groups significantly ($P < 0.01$). Menstrual blood levels of 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ and FDP were significantly lower than those in the treated group after treatment ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). **Conclusion** :BTSR has the effects of adjusting ovarian function, improving local endometrial fibrinolysis and hemostasis, and invigorating essence and blood.

Key words Bushen Tiaoing serial recipe, dysfunctional uterine bleeding, hemoglobin, reproductive hormone, prostacyclin, fibrinogen degradation product

功能失调性子宫出血(简称功血)是妇科常见病,临床上危及患者健康的主要是子宫出血量多或(及)不能自止。本研究将经动物急性毒理实验证实安全无毒的补肾调经系列方,即补肾固冲 I 号口服液(简称 I 号方)、补肾调经 II 号颗粒冲剂(简称 II 号方)、补肾调经

III 号颗粒冲剂(简称 III 号方)应用于临床,对功血患者进行了前瞻性研究,现报道如下。

临 床 资 料

1 病例来源 1997 年 3 月—2001 年 12 月在河北医科大学第二附属医院妇产科、石家庄市第四医院及河北医科大学中西医结合门诊部就诊,并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。纳入病例标准:由内分泌失调所引起的无排卵型及排卵型功能性子宫出血均可纳入作为观察病例。排除病例:(1)经检查证实由妊娠、肿瘤、上环、外

* 河北省科技专项资金资助项目(No. 96Z1113)

1. 河北医科大学中西医结合学院临床教研室(石家庄 050091) 2. 河北医科大学第二附属医院妇产科 3. 石家庄市第四医院妇科 4. 河北医科大学基础医学院

通讯作者:杜惠兰;Tel:0311-3809066;E-mail:duhuilan251@sina.

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)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。

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 ± 40.53) 天 有排卵型功血(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)者 57 例,无排卵型功血者 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 ± 37.12) 天 ;其中有排卵型功血者 55 例,无排卵型功血者 87 例。两组在年龄、病程、就诊时阴道出血时间及病理分型等方面差异无显著性,具有可比性。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(简称健康人组)69 例,年龄 14 ~ 50 岁,平均 (29.37 ± 8.45) 岁,作为检测诸指标正常参考值。

方 法

1 治疗方法 两组患者治疗前 3 个月内未用激素治疗,治疗前的月经周期未用前列腺素合成酶抑制剂。治疗组 :出血期间服用 I 号方(药物组成 补骨脂、续断、党参、升麻、炒蒲黄、茜草根、赤石脂等,由河北中医药研究院监制成口服液,含生药 1g/ml),50ml/次,2 ~ 3 次/d 口服 ;血止后服用 II 号方(由女贞子、熟地、枸杞子、当归、白芍、山药等组成,含生药 15g/袋,由石家庄市中医院制剂中心监制),2 ~ 3 袋/次,3 次/d,连服 7 日后改服 III 号方(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,由石家庄市中医院制剂中心监制),2 袋/次,2 次/d。对照组 :出血期间口服炔诺酮 2.5 ~ 5mg,每 6h 1 次,用药 3 ~ 4 次后出血明显减少或停止,改为每 8h 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(倍美力 0.625mg,每天 1 次,连服 20 天,在服药的第 11 天,加服安宫黄体酮,每天 6 ~ 10mg,两药同时用完,停药 3 ~ 7 天出血),于出血的第 5 天重复给药。两组均用药 3 个周期。

2 观测指标及方法

2.1 万应糊提 按常规方法进行。

2.2 血浆雌二醇(E_2)、孕酮(P)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)测定 采用磁分离酶免激素定量测定法,试剂盒购自北京倍爱康生物技术有限公司,按说明书要求操作。在基础体温低温相时抽取静脉血 2ml,置于含 1% 肝素的抗凝管中混匀离心,取上清液置于 -40°C 待测。

2.3 血浆、子宫内膜、经血 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)测定 采用放射免疫法,试剂盒购自苏州医学院,按说明书要求操作。抽取静脉血 1.8ml,加入含有 2% EDTA- Na_2 抗凝剂 0.2ml 的塑料试管中备检。收集经血后做子宫内膜活检(各标本均在经期收集)。经血处理按 Rees 方法^[1]进行。即经血在 10°C 时以 1800r/min 离心 30min,分离经血血清后,血清贮存在 -40°C 低温冰箱中保存备检。子宫内膜组织取下后放入生理盐水中冲洗、吸干,制成匀浆,加入生理盐水,混匀, 37°C 保温 15min,离心取上清液备检。

2.4 血浆、子宫内膜、经血纤维蛋白(原)降解产物(FDP)测定 标本留取方法同 2.3。采用酶联免疫单克隆抗体夹心法,试剂盒购自上海捷门生物技术公司,按说明书要求操作。因采集子宫内膜标本有一定的创伤性,所以只采集两组治疗前的子宫内膜标本。经血收集前 3 天内禁止性生活。

3 统计学方法 采用 t 检验、 t' 检验和 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判定标准

1.1 止血疗效判定 按文献^[2],即治疗 7 天内血止者为显效 治疗 7 ~ 10 天血止者为有效 ;治疗 10 天以上血未止者为无效。

1.2 远期疗效(调整月经周期)判定标准 参考《中药新药治疗功能失调性子宫出血的临床研究指导原则》制定如下标准。痊愈 :控制出血后,连续 3 个月经周期、经期、血量均正常,自觉症状消失, $\text{Hb} > 10\text{g}$,黄体期不少于 12 天,或更年期妇女血止后绝经者。显效 :控制出血后,月经周期、血量基本正常,但经期仍较长(> 7 天, < 10 天),自觉症状基本消失。有效 :月经周期、经期及部分自觉症状得到明显改善,血量减少。无效 :以上各项均无改善者。

2 止血疗效 治疗组 174 例中显效 134 例(77.0%),有效 36 例(20.7%),无效 4 例(2.3%),总有效率 97.7%。对照组 142 例中显效 86 例(60.6%),有效 50 例(35.2%),无效 6 例(4.2%),总有效率 95.8% 两组显效率比较差异有显著性($\chi^2 = 10.014$, $P < 0.01$),而总有效率组间比较差异无显著性($\chi^2 =$

0.905, $P > 0.05$)。将两组有效患者止血时间进行比较,治疗组血止时间为(5.20 ± 1.83)天,明显少于对照组的(6.18 ± 2.51)天($P < 0.01$)。对治疗组不同年龄、不同病理分型之间疗效比较,其止血效果无明显差别(具体数据略)。

3 远期疗效 治疗组 174 例中痊愈 40 例(23.0%),显效 47 例(27.0%),有效 36 例(20.7%),无效 51 例(29.3%),总有效率 70.7%。对照组 142 例中痊愈 16 例(11.3%),显效 59 例(41.5%),有效 25 例(17.6%),无效 42 例(29.6%),总有效率 70.4% 两组痊愈率比较差异有显著性($\chi^2 = 7.367, P < 0.01$),两组显效率及总有效率比较差异无显著性($\chi^2_1 = 1.422, \chi^2_2 = 0.003, P > 0.05$)。

4 两组治疗前后血浆生殖激素和 Hb 变化 见表 1。与健康人组比较,两组 E_2 水平均明显降低($P < 0.05$),治疗后两组 E_2 水平均较治疗前显著升高($P < 0.01$),并达到健康人组水平。FSH、LH、P 水平与健康人组比较差异无显著性,Hb 含量 两组治疗后均较治疗前升高,差异有显著性($P < 0.01$)。

5 两组治疗前后 6-keto-PGF_{1α}、FDP 变化 见表 2。两组血浆 6-keto-PGF_{1α}、FDP 与健康人组比较差异无显著性 而子宫内膜及经血 6-keto-PGF_{1α}、FDP 值明显高于健康人组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) 治疗后治疗组经血 6-keto-PGF_{1α} 及 FDP 值均较治疗前明显降低($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$) 对照组治疗前后比较差异无显著性。

讨 论

中医学认为,肾主生殖,主封藏,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。而大量、持续出血,使精血亏虚,气随血耗,脏器失养,脾肾益虚,病情笃重。因正气不足,复感邪气,或久漏致瘀,则证见虚多实少,虚实夹杂,反复难愈。补肾固冲 I 号口服液原系导师顾小痴教授临症 50 余年的经验方,又经我们临床加减运用 10 余年,在疗效肯定的基础上将原汤剂研制成口服液,方中补骨脂、续断等补肾固冲,党参、升麻等健脾益气摄血,炒蒲黄、茜草根等化瘀止血,赤石脂固涩止血等,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。由于功血患者血止后处于肝肾不足、精血两亏、冲任虚损的病理状态,故用四物汤加减化裁组成了补肾调经 II 号方,方中女贞子、熟地、枸杞子等滋补肝肾之精血,当归、白芍养血调经,山药既可滋精固肾,又能健脾益气以益气血生化之源。当服药 7 日,阴血渐复,精充血旺之时,改用 III 号方温阳补肾,以助阳气生长,佐以理气活血之品以调经,防止阻隔(闭经)发生,方用紫石英、仙茅等温肾中之阳,菟丝子、枸杞子、覆盆子等益肾中之气阴,木香理气,红花活血,使阴升阳长,氤氲如期。由于该方药系针对月经生理及功血病理所设,故调经后在月经周期恢复的同时 Hb 升高,全身情况也得到改善,治疗组治疗后 E_2 水平显著升高。提示 II 号方、III 号方周期应用可调节卵巢功能。另做的动物实验也显示 II 号方、III 号方均可作用于无排卵模型大鼠的垂体、卵巢,具有使其结构恢复正常,促进卵泡发育及典型黄体形成,调节生殖激素水平的

表 1 两组治疗前后血浆生殖激素及 Hb 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		E_2 (ng/L)	FSH(U/L)	LH(U/L)	P(μ g/L)	Hb(g/L)
治疗	56	治疗前	49.410 ± 39.936 *	13.485 ± 16.847	6.160 ± 3.989	2.687 ± 4.029	85.42 ± 20.03
		治疗后	80.740 ± 45.467 [△]	11.494 ± 18.749	7.599 ± 9.333	2.547 ± 3.994	118.24 ± 42.07 [△]
对照	37	治疗前	48.785 ± 38.494 *	14.019 ± 17.994	7.067 ± 5.005	2.756 ± 4.408	84.87 ± 21.64
		治疗后	83.175 ± 46.557 [△]	12.618 ± 19.337	6.936 ± 8.993	3.027 ± 5.383	100.25 ± 53.93 [△]
健康人	69		69.492 ± 57.163	7.935 ± 16.665	7.438 ± 9.304	4.009 ± 6.527	—

注 与健康人组比较,* $P < 0.05$ 与本组治疗前比较,[△] $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后血浆、子宫内膜、经血 6-keto-PGF_{1α} 及 FDP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		血浆			子宫内膜			经血		
		例数	6-keto-PGF _{1α} (mg/L)	FDP (ng/L)	例数	6-keto-PGF _{1α} (mg/L)	FDP (ng/L)	例数	6-keto-PGF _{1α} (mg/L)	FDP (ng/L)
治疗	治疗前	52	21.782 ± 28.965	4.972 ± 4.043	31	34.016 ± 16.977 *	2.674 ± 2.844 *	52	57.269 ± 34.107 **	4.111 ± 2.880 **
	治疗后								43.380 ± 27.738 ** △	2.710 ± 1.634 △△
对照	治疗前	31	22.522 ± 30.406	4.684 ± 3.701	28	33.634 ± 16.706 *	2.513 ± 2.586 *	31	58.169 ± 39.971 **	4.189 ± 2.774 **
	治疗后								46.070 ± 34.417 **	3.250 ± 2.042 *
健康人		30	13.667 ± 11.670	4.850 ± 1.170	30	25.389 ± 12.885	1.462 ± 0.981	30	24.248 ± 21.775	2.159 ± 1.684

注 与健康人组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

作用;III 号方还能降低模型大鼠垂体 PRL 水平。II、 III 号方合用能显著提高诱发排卵作用,并增加血中铁

(Fe)、Hb 水平^[3-5]。本研究结果显示患者组血浆 6-ke-to-PGF_{1α}、FDP 与健康人组之间无明显区别,而子宫内
膜及经血中 6-keto-PGF_{1α}、FDP 值明显高于健康人组,
提示子宫内膜局部止血机制的异常是功血异常出血的
原因之一,此与某些文献记载相类似^[6],治疗后治疗组
经血 6-keto-PGF_{1α}及 FDP 值均较治疗前明显降低,提示
补肾调经系列方有改善子宫内膜局部纤溶和止血功能
的作用,是调治功血月经周期的有效途径。

参 考 文 献

1 Rees MCP. Studies on the involvement of prostaglandins in uterine
symptomatology and pathology. Br J Obstet Gynecol 1984 83:337—

341.

- 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,宋翠淼,马惠荣,等.补肾固冲系列方对雄激素所致
无排卵大鼠垂体的影响.中国中医药科技 2002 (2):101.
- 4 杜惠兰,宋翠淼,马惠荣,等.补肾固冲系列方对雄激素所致
无排卵大鼠卵巢及子宫的影响.中国中医药科技 2002 (2):
103—104.
- 5 杜惠兰,宋翠淼,马惠荣,等.补肾固冲系列方诱发小鼠排卵
的实验研究.河北中医学报 2001 (3):8—9.
- 6 李诵,于传鑫主编.实用妇科内分泌学.上海:上海医科大
学出版社,1997:112—114.

(收稿 2002-03-30 修回 2002-12-12)

神龙降压丸治疗高血压病患者 100 例

贾树培 张慧霞 王春花

结 果

1998 年 7 月—2001 年 6 月,笔者根据中医平调阴阳法,自
行研制的中药制剂神龙降压丸用于治疗高血压病 100 例,并
与牛黄降压丸治疗的 50 例作对照,现报告如下。

临床资料 符合高血压诊断(《中国高血压防治指南试行
本》中华人民共和国卫生部中国高血压联盟制定,1999:15),属
1 级、2 级。排除继发性高血压,年龄 < 18 岁及 > 65 岁,孕妇及
哺乳期妇女。按就诊顺序(以 2:1)将 150 例患者随机分为两
组,治疗组 100 例,男 56 例,女 44 例;年龄(52.3±8.0)岁;病程
1~18 年,平均(6.21±4.81)年;合并 2 型糖尿病 16 例,高胆固
醇血症 9 例,高甘油三酯血症 21 例;中医辨证为肝火亢盛型 32
例,阴虚阳亢型 68 例。对照组 50 例,男 26 例,女 24 例;年龄
(53.5±8.2)岁;病程 1~20 年,平均(6.53±5.10)年;合并 2 型
糖尿病 4 例,高胆固醇血症 6 例,高甘油三酯血症 13 例;中医辨
证为肝火亢盛型 15 例,阴虚阳亢型 35 例。两组资料经统计学
处理差异无显著性,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 停用各类降压药物 2 周,治疗组口服神龙
降压丸(本院制剂中心制成水丸,每克含生药女贞子 0.79g 白蒺
藜 0.79g 羚羊角 0.08g 蜈蚣 0.71g 车前子 1.2g 怀牛膝
0.68g 夏枯草 1.2g),每次 6g,每日 3 次。对照组口服牛黄降压
丸(天津达仁堂制药厂生产),每次 1 丸,每日 2 次,疗程均为 6
周。两组患者均不得使用其他降压药物及调脂药物,合并糖尿
病者,维持原降糖药物不变。

2 观察指标 (1)血压 测血压前休息 15min,取坐位右臂
血压,测 3 次,取其中 2 次舒张压相差 < 4mmHg 的平均值记录
血压。治疗后每周至少测量 1 次。取第 6 周最末 2 天血压的平
均值为治疗后血压。(2)一般项目 血、尿、粪常规,肝肾功能,
血脂,血糖等,治疗前后各检查 1 次。(3)药物不良反应。

3 统计学方法 采用 *t* 检验和 χ^2 检验。

1 降压疗效 标准遵照《中药新药临床研究指导原则》。
治疗组治疗前血压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)平均为 156.5±13.5/98.1±
5.9,治疗后为 138.1±9.4/84.5±6.7,差值为 20.4±10.8/13.9
±7.8($P < 0.01$);100 例中显效 51 例(51%),有效 33 例(33%),
无效 16 例(16%),总有效率为 84%。对照组治疗前血压平均
为 154.6±12.9/101.1±6.3,治疗后为 143.1±13.1/90.2±8.5,
差值为 13.5±10.5/8.8±5.9($P < 0.05$);50 例中显效 14 例
(28%),有效 20 例(40%),无效 16 例(32%),总有效率 68%。两
组显效率和总有效率比较,差异有显著性($P < 0.05$),两组差值
比较差异有显著性($P < 0.01$)。

2 两组患者治疗前后血脂、血糖变化情况 治疗组治疗
后胆固醇、甘油三酯、血糖较治疗前均有下降,而对照组治疗前
后比较差异无显著性(具体数据略)。

3 不良反应 在用药过程中未发现不良反应,治疗前后
检测血、尿、粪常规,肝肾功能均无变化。

讨 论 高血压病在中医中属“眩晕”“头痛”等范畴,病
变脏腑在肝、肾,病机关键是“虚”和“亢”,即肝肾阴虚,肝阳亢
盛。神龙降压丸方中女贞子、羚羊角为君,前者性平,入肝肾经,
滋养肝肾之阴,后者味咸性寒,能清窍络之热,平头巅之阳,二者
清补兼施,刚柔相济,使阴阳平衡。白蒺藜平肝、疏肝,熄风;怀
牛膝引血下行,以降上逆之火;蜈蚣熄风止痛;车前子养阴益肝
肾,利水而明目;夏枯草清肝凉肝开郁,诸药合用,使过亢之阳气
复归其位,浮越之风火得以潜降,匮乏之阴液填充滋长,阴平阳
秘,诸症悉除。现代药理研究证实,白蒺藜、怀牛膝、车前子、羚
羊角均有降血压作用。本研究显示该药对 1、2 级高血压有很好的
降压效果,能显著改善头痛头晕等临床症状,同时能改善血
脂、血糖代谢,且安全无毒性,值得临床推广应用。

(收稿 2002-04-08 修回 2002-11-25)