

桃核承气汤加减对子宫内膜异位症性激素、卵巢功能及血管内皮生长因子的影响

刘格琳 王 芳 李玲玲

(郑州大学附属洛阳中心医院生殖医学科, 郑州, 471000)

摘要 目的:观察桃核承气汤对子宫内膜异位症临床疗效,并分析治疗前后患者性激素、卵巢功能以及血管内皮生长因子(VEGF)的变化。方法:选取80例子宫内膜异位症患者,随机分为对照组及观察组,其中对照组口服达那唑,自月经第1日口服,200 mg/次,2次/d,连续治疗6个月。观察组患者在上述治疗基础上加用桃核承气汤加减,1剂/d,煎煮200 mL早晚温服,连续治疗6个月。观察指标治疗前后2组患者中医证候积分、性激素、卵巢功能及VEGF水平。结果:观察组临床总有效率92.5%,对照组为85%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者的中医证候积分均较治疗前有所下降,治疗后观察组中医证候积分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组患者雌二醇及孕激素水平均比治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组降低得更明显,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。排卵前1日观察组卵泡的卵泡直径、卵泡生长平均速度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组黄体期/卵泡期卵巢基底动脉血PSV明显高于对照组,PI、RI明显较对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组治疗后外周血VEGF水平均下降,其中观察组下降的更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:桃核承气汤可明显改善子宫内膜异位症的卵巢功能,其作用机制可能与降低VEGF水平有关。

关键词 子宫内膜异位症;桃核承气汤;性激素;卵巢功能;血管内皮生长因子

Effects of Modified Taohe Chengqi Decoction on Sex Hormone, Ovarian Function and VEGF of Patients with Endometriosis

Liu Gelin, Wang Fang, Li Lingling

(Reproductive Medicine Department, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 471000, China)

Abstract Objective: To observe clinical curative effects of Taohe Chengqi Decoction on endometriosis, and to analyze the significance of changes of sex hormone, ovarian function, and vascular endothelial growth factor (VEGF) before and after treatment.

Methods: A total of 80 cases of patients with endometriosis who were admitted and treated in Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University were randomly divided into the control group and the observation group. The patients of control group were treated with oral administration of danazol, since 1st day of menstruation, 200 mg/time, bid, continuous treatment for 6 months. Patients of observation group were treated combined with Taohe Chengqi Decoction on the basis of the above treatment, 1 dose per day, 200 mL warm decoction was taken in the morning and evening, continuous treatment for 6 months. The changes of indicators of two groups including TCM syndrome integrals, sex hormone, and ovarian function and VEGF concentration were observed before and after treatment. **Results:** The clinical total effective rate of the observation group was 92.5%, and the control group was 85%, which had statistical significance ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the TCM syndrome integrals of two groups were decreased. TCM syndrome integrals of the observation group after treatment were significantly lower than the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, estradiol and progesterone levels in patients of the two groups were lower than before treatment and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). It was found that the observation group reduced more significantly, compared with the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Follicle diameter and follicle growth average speed of the observation group 1 day before ovulation were better than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); During the luteal phase/follicular phase, PSV of ovarian basal artery in the observation group were significantly higher than that in the control group, and the PI and RI were significantly reduced than that in the control group, and the differences were with statistical significance ($P < 0.05$). VEGF levels of peripheral blood decreased in the two groups after treatment, and the decrease of the observation group was more significant. The differences were with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** Taohe Chengqi Decoction can significantly improve the ovarian function of endometriosis, and the mechanism may be associated with reducing the levels of VEGF.

Key Words Endometriosis, Taohe Chengqi Decoction; Sex Hormone; Ovarian Function; VEGF

中图分类号:R289.5;R711 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.015

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMT)被视为目前妇科临床的疑难疾病,临床以手术或西药治疗为主,虽可取得一定疗效,但西药不良反应大影响了患者的依从性。中医药以其不良反应小、疗效明显逐渐受到临床研究人员的重视,有学者提出,“瘀久挟痰渐成癥瘕”是 EMT 的主要病机,故活血化瘀则被认为是治疗该病的重要原则^[1]。多年来,相关学者皆对活血化瘀法的作用进行不断研究,现代药理研究亦从不同角度明确指出活血化瘀法基于中医整体观点对分子生物因子进行非线性整体调节。桃核承气汤是《伤寒论》中经典活血化瘀方,具有逐瘀泻热之功效,主治下焦蓄血证,现代医学广泛将之运用于 EMT、急性盆腔炎等妇科疾病的治疗^[2]。基于此我们利用桃核承气汤对 EMT 患者进行治疗,并对其部分作用机制进行探析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月 EMT 患者 80 例为研究对象,随机分为对照组和观察组,其中观察组 40 例,年龄 23 ~ 41 岁,平均年龄 (31.25 ± 3.15) 岁,病程 1 ~ 3.5 年,平均病程 (1.59 ± 0.32) 年。对照组 40 例,年龄 22 ~ 40 岁,平均年龄 (31.17 ± 3.03) 岁,病程 8 个月至 3 年,平均病程 (1.27 ± 0.28) 年。2 组患者在年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》及《妇产科学》中关于 EMT 的诊断^[3,4]: 1) 月经期间存在进行性加重的刺痛、腰部酸痛; 2) 子宫直肠凹陷、阴道直肠隔深部触痛,经期排便次数增加、疼痛(里急后重); 3) 月经前后盆腔包块直径出现明显变化; 4) 宫腔镜病理活检证实。

1.3 纳入标准 1) 符合 1.2 诊断标准者; 2) 未绝经者; 3) 本研究前 6 个月未服用激素类药物者; 4) 无子宫肌瘤或子宫腺肌症等其他子宫性疾病; 5) 愿意配合治疗,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1) 合并严重心、脑、肾、肿瘤等重大脏器疾病者; 2) 近 6 个月内服用任何激素类药物或其他抗感染药物者; 3) 存在精神疾病者。

1.5 脱落与剔除标准 1) 治疗过程中配合差者; 2) 患者自行退出本研究; 3) 出现严重并发症或并发症者; 4) 虽然完成试验,但服药量不在应服量的 80% ~ 120% 范围内; 5) 泄盲或紧急揭盲的病例。

1.6 治疗方法 对照组口服达那唑(江苏联环药业股份有限公司,国药准字 H20023116),自月经第 1

天口服,200 mg/次,2 次/d,连续治疗 6 个月。

观察组在对照组治疗方案基础上加用桃核承气汤: 桃仁 12 g、牡丹皮 10 g、赤芍 10 g、当归 10 g、酒大黄 10 g、芒硝 10 g。肾阳虚者加菟丝子 12 g、杜仲 12 g、续断 9 g; 湿热明显者加茯苓 15 g、白术 15 g、薏苡仁 20 g; 寒凝明显者加乌药 12 g。1 剂/d,200 mL 早晚温服分服。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 每一证候得分是将诊断这一证候的各项所得最高分相加而成。满分均为 30 分。轻度 7 ~ 14 分; 中度 15 ~ 22 分; 重度 ≥ 23 分。

1.7.1 性激素及血管内皮生长因子(VEGF)水平测定 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对雌二醇(E_2)、孕激素(P)、VEGF 进行检测,具体步骤如下: 将稀释的样品 0.1 mL 加入包被反应孔中,置于 37 °C 条件下孵育 60 min,用 PBS 缓冲液冲洗,同时设置空白孔、阴性对照孔及阳性对照孔。随后于各孔中加入酶标抗体 0.1 mL,置于 37 °C 条件下孵育 60 min,用 PBS 缓冲液冲洗。随后将 TMB 底物溶液加入各孔进行反应,置于 37 °C 条件下孵育 30 min。后于酶标仪中测定塑胶盘中的吸光度(A),以评估有色终产物的含量即可测量待测抗体的含量。

1.7.2 卵巢功能测定 观察 2 组患者卵泡直径、卵泡生长平均速度,同时利用彩色多普勒超声对患者黄体期/卵泡期卵巢基底动脉血收缩期最大流速(PSV)、搏动指数(PI)、血管阻力指数(RI)进行计算测定。

1.8 疗效判定标准 根据症状及体征评价疗效^[5]。痊愈: 临床症状完全消失,超声未发现明显子宫内膜异位囊肿包块; 显效: 临床症状明显消失,超声发现子宫内膜异位囊肿包块缩小 1/2; 有效: 临床症状明显消失,超声发现子宫内膜异位囊肿包块缩小 1/3; 临床症状体征未有明显改善甚至恶化。

1.9 统计学方法 使用 SPSS 17.0 统计软件对所得数据进行处理,计量数据用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,对于符合正态分布的数据采用 t 检验,不符合正态分布的数据采取秩和检验,计数资料使用非参数 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 经过治疗后观察组痊愈 30 例,显效 4 例,有效 3 例,无效 3 例,临床总有效率 92.5%。对照组痊愈 23 例,显效 6 例,有效 5 例,无效 6 例,临床总有效率 85%。2 组临床总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 2 组性激素比较 治疗后 2 组患者雌二醇及孕激素水平均比治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),比观察组降低得更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组性激素比较($\bar{x}\pm s$)

组别	E ₂ (pg/mL)	P (ng/mL)
观察组($n=40$)		
治疗前	160.35±20.12	14.14±2.71
治疗后	119.25±11.39* [△]	9.37±0.98* [△]
对照组($n=40$)		
治疗前	158.25±21.24	14.24±2.65
治疗后	143.46±20.22*	12.01±1.15*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后,[△] $P<0.05$

2.3 2 组治疗卵泡生长及卵巢基底动脉血指数比较 排卵前 1 日观察组卵泡的卵泡直径、卵泡生长平均速度明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组黄体期/卵泡期卵巢基底动脉血 PSV 明显高于对照组,PI、RI 明显较对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2~3。

2.5 2 组 VEGF 和中医证候积分比较 2 组经过治疗后外周血 VEGF 水平均下降,其中观察组下降的更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经过为期 6 个月的治疗,2 组患者的中医证候积分均较治疗前有所下降,治疗后观察组中医证候积分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

EMT 是临床常见妇科疾病,是反复发作的性激素依赖性疾病,有资料显示近 50% 育龄女性不孕与该病有关^[6]。手术治疗或西药保守治疗虽可取得一定临床疗效,但多数资料显示手术复发率高,且部分患者对细胞敏感性低,效果差强人意。本研究对照

组口服达那唑,该药是治疗 EMT 的基础用药,进入机体后发挥雄激素作用,可刺激卵泡生长,促进黄体生成素的合成,并抑制其分泌^[7]。我们发现口服达那唑临床总有效率为 85%,且确可刺激患者卵泡生长,同时一定程度改善患者的临床症状及卵巢功能,但在研究过程中仍有 15% 的患者未对该药产生疗效,这一数据与文献^[8-9]一致。中医学并无子宫内膜异位症此病名,其属于“瘀血”“癥瘕”等范畴,认为“血瘀”是贯穿该病发生发展的主要原因,血液凝滞郁结胞宫脉络,发为癥瘕,气血不通而发为此病,基于此,我们认为活血化瘀是治疗 EMT 的核心原则。桃核承气汤是《伤寒论》经典活血化瘀方,方中桃仁活血破瘀,大黄苦寒,可下瘀泄热,使邪有出路,二药合用瘀热同治,同为君药。芒硝咸苦寒,可助大黄软坚,桂枝通行血脉,即可助桃仁活血化瘀,又可避免芒硝、大黄寒凝血脉之弊,共为臣药。其中桂枝与芒硝、大黄相辅相成,温通而不助热,寒下而不凉遏。甘草可缓冲诸药药性。整方使瘀血得除,诸症自平。基于此,本研究针对不同患者不同辅助证型进行汤药加减,如肾阳虚者加菟丝子、杜仲、续断在活血化瘀基础上以温补肾阳,使阳通除寒凝之势;湿热明显者加茯苓、白术、薏苡仁以健脾化湿、渗湿,使得湿除脾健,气血生化之源充足而促进血气通畅。寒凝明显者加乌药,正如《玉楸药解》:“破瘀泄满,止痛消胀。”发挥行气散寒止痛之功。本研究发现,加服桃核承气汤的观察组患者不论是在改善临床症状,还是促进卵巢生长,修复卵巢功能等方面均明显优于单纯服用西药的对照组,这说明桃核承气汤确对 EMT 有明显疗效,且其与西药可产生协同促进效应。

表 2 2 组卵泡生长情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	卵泡平均直径(mm)			卵泡平均生长速度 (mm/d)
	排卵前 3 d	排卵前 2 d	排卵前 1 d	
观察组($n=40$)	10.11±1.88	17.22±2.14	19.54±2.42*	2.16±0.6*
对照组($n=40$)	10.12±1.90	16.63±1.92	17.32±1.13	1.59±0.4

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 3 2 组卵巢基底动脉血指数变化($\bar{x}\pm s$)

组别	PI		RI		PSV	
	黄体期	卵泡期	黄体期	卵泡期	黄体期	卵泡期
观察组($n=40$)						
治疗前	2.58±1.12	3.12±0.86	1.17±0.13	1.21±0.24	13.15±6.11	13.15±3.62
治疗后	1.72±0.35* [△]	2.01±0.26* [△]	0.48±0.19* [△]	0.52±0.08* [△]	26.35±2.36* [△]	26.51±6.26* [△]
对照组($n=40$)						
治疗前	2.55±1.23	3.14±0.79	1.20±0.11	1.18±0.26	12.25±5.94	12.72±4.11
治疗后	2.02±0.96*	2.48±0.62*	0.79±0.23*	0.88±0.15*	17.14±3.26*	17.14±5.27*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后,[△] $P<0.05$

表 4 2 组 VEGF 和中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF(pg/mL)	中医证候积分(分)
观察组($n=40$)		
治疗前	180.26 $\pm$ 26.18	31.25 $\pm$ 3.11
治疗后	29.38 $\pm$ 12.52* Δ	9.24 $\pm$ 1.23* Δ
对照组($n=40$)		
治疗前	178.25 $\pm$ 27.26	32.18 $\pm$ 6.25
治疗后	63.89 $\pm$ 15.49*	15.25 $\pm$ 2.11*

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

本研究发现,治疗后 2 组患者外周血 VEGF 浓度较治疗前明显下降,其中观察组下降的趋势较对照组明显。VEGF 通过促进内皮细胞不断有丝分裂而增强血管的新生能力,VEGF 是由巨噬细胞分泌,高浓度时促使子宫内血管不断新生,导致新生血管网血流丰富,使异位内膜有充足血氧供应,刺激内膜不断生长^[10-15],故我们认为一定干预措施降低 VEGF 后抑制上述刺激效应,从而发挥治疗效果。

总之,桃核承气汤可明显改善子宫内异位症的卵巢功能,其作用机制可能与降低 VEGF 水平有关。

参考文献

[1]丁雅莉.中西医结合治疗子宫内异位症 50 例疗效分析[J].中国当代医药,2013,20(4):116-117.
[2]李少华,郝冰,王敏.桃核承气汤治疗子宫内异位症 89 例临床疗效观察[J].国际中医中药杂志,2011,33(4):346-348.
[3]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,1993:263-266.
[4]乐杰.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,20014:360.

[5]尉江平,陈利彤.中西医结合治疗子宫内异位症临床对照研究[J].中国中医急症,2013,22(1):122-123.
[6]毕景芹,薄国荣,赵华兴,等.中西医结合治疗子宫内异位症临床研究[J].现代中西医结合杂志,2013,22(11):1162-1164.
[7]张书堂,许桂叶,周荣芳.丹那唑联合氯丙嗪治疗子宫内异位症痛经疗效分析[J].健康必读:下旬刊,2013,16(10):425-425.
[8]朱冬琴,周德兰,郑真霞,等.GnRH-a 治疗子宫内异位症中雌激素反向添加治疗的个体化[J].江苏医药,2014,40(14):1670-1672.
[9]韩吉纳.丹那唑与米非司酮治疗子宫内异位症疗效比较[J].中外妇儿健康,2011,19(6):312.
[10]Guo Y,Chen Y,Liu LB,et al.IL-22 in the endometriotic milieu promotes the proliferation of endometrial stromal cells via stimulating the secretion of CCL2 and IL-8[J].Int J Clin Exp Pathol,2013,6(10):2011-2020.
[11]尉伟东,阮菲,涂飞霞,等.细胞因子信号传递抑制物-3 和 caspase-3 在子宫内异位症中的表达及其相关性[J].中华病理学杂志,2013,42(8):515-518.
[12]Huang F,Cao J,Liu Q,et al.MAPK/ERK signal pathway involved expression of COX-2 and VEGF by IL-1 β induced in human endometriosis stromal cells in vitro[J].Int J Clin Exp Pathol,2013,6(10):2129-2136.
[13]王菲菲,龚晔晟,张洁琼.子宫内异位症患者血清和腹腔液中 VEGF,IL-6,IL-8 的表达情况及临床意义[J].北京医学,2015,37(2):138-141.
[14]蒋艳,唐均英,吴彦,等.VEGF 基因多态性与内异症发病风险相关性的荟萃分析[J].中华妇产科杂志,2012,47(3):179-184.
[15]Li Y,Zheng H,Zheng Q,et al.Use acupuncture to relieve perimenopausal syndrome:study protocol of a randomizedcontrolled trial[J].Trials,2014,15:198.

(2017-07-31 收稿 责任编辑:杨觉雄)

2017 年度世界中医药十大新闻发布

2017 年是中医药发展的关键年,这一年,对中医药来说“大事件”频出,中医药事业高歌猛进,前途光明,使全球中医药从业者备受鼓舞。今年开年,在北京同仁堂(亳州)饮片有限公司支持下,由世界中医药学会联合会主办,邀请了有关媒体及专家评选出《2017 年度世界中医药十大新闻》。

- 1. 习近平会见陈冯富珍总干事,并向世界卫生组织赠送针灸铜人。
- 2. 中国共产党第十九次全国代表大会召开,习近平在报告中指出,坚持中西医并重,传承发展中医药事业。
- 3. 中国首部《中华人民共和国中医药法》(简称《中医药法》)于 2017 年 7 月 1 日正式实施,为全球中医立法提供中国方案。
- 4. 中医药“一带一路”前行步伐有力,“健康丝绸之路”

- 全球共建共享。
- 5. 国际标准化组织 2017 年发布 16 个中医药国际标准。
- 6. 金砖国家卫生部长会议推进中医药海外发展。
- 7. 美国重要医学杂志报道针灸研究,针灸科学性不可否认。
- 8. 含马兜铃酸中药致肝癌事件引起广泛讨论。
- 9. 《自然》杂志撰文评价中药经典名方不需临床试验引争议。
- 10. 全球中医互联网春节团拜会首秀,互联网凝聚世界数十万中医药人。
- 世界中医药十大新闻推选活动自 2013 年启动以来,已经连续举办 4 年,“世界中医药十大新闻”坚持以国际视野和世界影响力作为主要标准,记录中医药事业全球发展的足迹,在世界中医药界都有着广泛的关注度。