功能失调性子宫出血中医证型与血清激素水平的相关性研究

李卫红　李文杰　薛　艳

摘要　目的　探讨功能失调性子宫出血(简称功血)患者血清性激素水平与中医证型的相关性。**方法**　将临床收集的532 例功血患者根据中医辨证分为肝郁化热证、肾虚血瘀证、肾阴虚证、脾肾两虚证、气阴两虚证、气血两虚证、脾虚证、气滞血瘀证、湿热证、阴虚血热证共 10 种证型,并测定其不同中医证型患者血清性激素六项指标促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇 (E_2)、孕酮(P)、睾酮(T)、泌乳素(PRL),采用 *Logistic* 回归分析进行相关性研究。**结果**　功血患者中医疾病从高到低分布依次为崩漏、经期延长、月经先期、经间期出血、月经过多;证型的分布依次为阴虚血热证、气血两虚证、气滞血瘀证、肾阴虚证、脾肾两虚证、肝郁化热证、脾虚证、肾虚血瘀证、气阴两虚证、湿热证。PRL 与肝郁化热证呈正相关($P<0.05$),发生比为 1.117;FSH 与肾阴虚证呈正相关($P<0.05$),发生比为 1.327;LH 与脾肾两虚证呈正相关($P<0.05$),发生比为 1.342。**结论**　功血不同中医证型的患者其性激素变化水平不同,并表现出一定的规律,分别为肝郁化热证与 PRL、肾阴虚证与 FSH、脾肾两虚证与 LH 呈正相关。

关键词　功能失调性子宫出血;中医证型;血清性激素;相关性分析

Correlation Study on Syndrome Types of Chinese Medicine in Dysfunctional Uterine Bleeding Patients and Serum Sex Hormones

LI Wei-hong, LI Wen-jie, and XUE Yan　*Faculty of Obstetrics and Gynecology, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning (530001)*

ABSTRACT　**Objective**　To observe the correlation between serum sex hormone levels and different syndrome types of Chinese medicine (CM) in dysfunctional uterine bleeding (DUB) patients. **Methods**　Totally 532 DUB patients were classified into 10 different syndrome types according to syndrome typing theories of CM, including Gan-depression transforming heat syndrome, Shen deficiency blood stasis syndrome, Shen-yin deficiency syndrome, Pi-Shen deficiency syndrome, qi and yin deficiency syndrome, qi and blood deficiency syndrome, Pi deficiency syndrome, qi stagnation blood stasis syndrome, damp-heat syndrome, yin deficiency blood heat syndrome. Besides, 6 serum levels of sex hormone were measured including follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), progesterone (P), testerone (T), and prolactin (PRL) in patients with different syndrome types. Correlation study between syndrome types and sex hormones were performed using *Logistic* regression analysis. **Results**　The distributions of DUB in CM were sequenced from high to low as uterine bleeding, menostaxis, preceded menstrual cycle, intermenstrual bleeding, and menorrhagia. The distributions of syndrome types were sequenced from high to low as yin deficiency blood heat syndrome, qi and blood deficiency syndrome, qi stagnation blood stasis syndrome, Shen-yin deficiency syndrome, Pi-Shen deficiency syndrome, Gan-depression transforming heat syndrome, Pi deficiency syndrome, Shen deficiency blood stasis syndrome, qi and yin deficiency syndrome, damp-heat syndrome. PRL level was positively correlated with Gan-depression transforming heat syndrome in the ratio of 1.117 ($P<0.05$). FSH level was positively correlated with Shen-yin deficiency syndrome in the ratio of 1.327 ($P<0.05$). LH level was positively correlated with Pi-Shen deficiency syndrome in the ratio of 1.342 ($P<0.05$). **Conclusions**

基金项目:广西科学研究与技术开发计划项目(No. 桂科攻 1140003B-53)
作者单位:广西中医药大学妇产科教研室(南宁 530001)
通讯作者:李卫红,Tel:13006913206,E-mail:794431024@qq.com
DOI: 10.7661/CJIM.2016.09.1061

中国中西医结合杂志

DUB patients with various syndrome types of CM had different levels of sex hormones, with certain laws manifested. Positive correlation existed between PRL level and Gan-depression transforming heat syndrome, FSH level and Shen-yin deficiency syndrome, LH level and Pi-Shen deficiency syndrome.

KEYWORDS　dysfunctional uterine bleeding; syndrome types of Chinese medicine; serum sex hormone; correlation study

功能失调性子宫出血简称功血,是除外全身或生殖道器质性病变,由下丘脑—垂体—卵巢轴生殖内分泌功能失调引起的异常子宫出血[1],是妇科常见病及疑难病之一,发病率占门诊的 10 %。中医学无“功血”这一病名,但根据其临床表现无排卵型功血属中医学的“崩漏”范畴,排卵型功血为“经期延长”、“经间期出血”、“月经先期”、“月经过多”等[2]。功血的发生与性激素有密切关系[3],笔者采用病证结合探讨功血中医证候与性激素的相关性,现报告如下。

资料与方法

1　诊断标准

1.1　功血诊断标准　参照《妇产科学》[1],所有患者均行妇科检查和全身检查,必要时行诊断性刮宫、子宫内膜活组织检查、宫腔镜检查、基础体温测定,同时根据病情需要进行血常规、凝血功能、肝功能、子宫附件超声、内分泌、妊娠试验、宫颈细胞学等相关检查确诊。

1.2　中医辨证分型标准　参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[4]、《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·证候部分》[5]的有关规定,以及《中医妇科学》[2]的有关内容,辨证分为肝郁化热证、肾虚血瘀证、肾阴虚证、脾肾两虚证、气阴两虚证、气血两虚证、脾虚证、气滞血瘀证、湿热证、阴虚血热证共 10 种证型的辨证标准,制成临床辨证表,将功血患者进行分类。

2　纳入标准　(1)符合西医诊断标准及中医辨证分型标准;(2)年龄 12 ~52 岁;(3)能自愿配合中医诊断和治疗,并同意填写完整的调查问卷。

3　排除标准　(1)伴有其他内分泌疾病,如甲状腺功能亢进、卵巢或肾上腺肿瘤、高催乳激素血症、糖尿病等;(2)近 3 个月用过激素类药物。

4　一般资料　532 例均为 2013 年 2 月—2014 年 2 月广西中医药大学第一附属医院仁爱分院妇科门诊患者,均符合纳入标准。所有患者按年龄阶段分为青春期(<21 岁),育龄期(21 ~42 岁),围绝经期(>42 岁)[6]。

5　中医辨证分型　对每个患者建立调查表,调查内容包括人口学资料、就诊时间、年龄、月经史、婚育史、家族史、避孕措施、相关检查、激素类药物使用史、曾用药物、简要病史及通过中医望、闻、问、切四诊收集症状、体征进行辨证,确定中医分型。

6　血清性激素测定　所有患者均采集卵泡期(月经第 3 天)血液标本,于早晨 9:00 -10:00 时抽空腹静脉血,血清分离后采用化学发光法测定促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)、睾酮(T)、泌乳素(PRL)的测定。试剂盒购自美国雅培公司,仪器为雅培 12000SR 化学发光免疫分析仪(美国雅培公司生产),按说明书操作。

7　统计学方法　采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理及分析,相关性指标采用二元 *Logistic* 回归分析;分类资料采用列联表分析;计数资料频数分布规律采用频数分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1　功血患者中医疾病分布情况　532 例功血患者中,崩漏 276 例,经期延长 164 例,月经先期 40 例,经间期出血 32 例,月经过多 20 例。

2　功血患者中医证型分布情况　532 例功血患者中医证型分布以阴虚血热证最多 102 例(占 19.2%),其次为气血两虚证 88 例(占 16.5%)、气滞血瘀证 88 例(占 16.5%)、肾阴虚证 80 例(占 15.0%)、脾肾两虚证 48 例(占 9.0%)、肝郁化热证 36 例(占 6.8%)、脾虚证 32 例(占 6.0%)、肾虚血瘀证 30 例(占 5.6%)、气阴两虚证 16 例(占 3.0%)、湿热证 12 例(占 2.3%)。

3　功血患者不同中医证候与血清性激素水平的相关性

3.1　肝郁化热证(表 1)　将肝郁化热证患者赋值为 1,非肝郁化热证患者赋值为 0,自变量为患者性激素的各项观测值,将应变量及自变量引入二元 *Logistic* 回归模型,进入多元回归方程的各变量的回归参数(B)、*Wald* 检验统计量的概率 *P* 值(sig.)、发生比 Exp(B)及发生比的 95%的可信区间 EXP(B)的 95%CI,结果肝郁化热证与 PRL 呈正相关性($P<0.05$),发生比为 1.117,即 PRL 每升高 1 个单位,则患肝郁化热证的可能性是非肝郁化热证的 1.117 倍。其余各性激素与肝郁化热证均无相关性。

3.2　肾阴虚证(表 2)　将肾阴虚证患者赋值为

1,非肾阴虚证患者赋值为 0,自变量为患者性激素的各项观测值,将应变量及自变量引入二元 *Logistic* 回归模型,进入多元回归方程的各变量的回归参数(B)、*Wald* 检验统计量的概率 *P* 值(sig.)、发生比 Exp(B)及发生比的 95% 的可信区间 EXP(B)的 95% CI,结果肾阴虚证与 FSH 呈正相关性($P<0.05$),发生比为 1.327,即:FSH 每升高 1 个单位,则患肾阴虚证的可能性是非肾阴虚证的 1.327 倍。余各项性激素与肾阴虚证均无相关性。

3.3 脾肾两虚证(表 3) 应变量为脾肾两虚证患者,并将脾肾两虚证患者赋值为 1,非脾肾两虚证患者赋值为 0,自变量为所有患者性激素的各项观测值,将应变量及自变量引入二元 *Logistic* 回归模型,结果脾肾两虚证与 LH 呈正相关性($P<0.05$),发生比为 1.342,即:LH 每升高 1 个单位,则患脾肾两虚证的可能性是非脾肾两虚证的 1.342 倍。余各项性激素与脾肾两虚证均无显著的相关性。

3.4 其他证型 将其他证型的应变量及自变量引入二元 *Logistic* 回归模型,其证型与各项性激素均无显著的相关性($P>0.05$)。

讨 论

下丘脑—垂体—卵巢轴生殖内分泌功能失调引起的异常子宫出血是功血发生的主要病理生理学基础[1],通过测定性激素水平可以了解女性内分泌功能和诊断与内分泌失调相关的疾病[3]。本研究结果显示,功血不同中医证型的患者其性激素变化水平不同,并体现出一定的规律性。

PRL 是腺垂体催乳素细胞分泌的一种多肽蛋白激素,其主要功能是促进乳房发育及泌乳[1]。生理状态下,PRL 通过 FSH 及 LH 促进卵巢合成 P 及 E_2 以维持卵巢正常的性功能状态及排卵[7]。PRL 升高可引起下丘脑—垂体—卵巢轴功能失调,并改变雌激素对 LH 的正反馈调节作用,直接抑制卵巢分泌 E_2 及 P,

表 1 肝郁化热证与各项性激素水平的多元回归分析结果

项目	B	SE	*Wald*	df	*P*	Exp(B)	EXP(B)的 95% CI	
							下限	上限
FSH	0.027	0.154	0.030	1	0.863	1.027	0.759	1.389
LH	-0.126	0.169	0.554	1	0.457	0.882	0.633	1.228
E_2	0.014	0.009	2.400	1	0.121	1.014	0.996	1.031
PRL	0.110	0.055	4.022	1	0.045	1.117	1.003	1.244
T	-0.003	0.249	0.000	1	0.991	0.997	0.612	1.624
P	-4.472	3.802	1.383	1	0.240	0.011	0.000	19.693
常量	-3.696	1.918	3.713	1	0.054	0.025	—	—

表 2 肾阴虚证与各项性激素水平的多元回归分析结果

项目	B	SE	*Wald*	df	*P*	Exp(B)	EXP(B)的 95% CI	
							下限	上限
FSH	0.283	0.128	4.841	1	0.028	1.327	1.031	1.707
LH	0.134	0.176	0.579	1	0.447	1.144	0.809	1.616
E_2	0.008	0.016	0.264	1	0.607	1.008	0.978	1.039
PRL	0.085	0.081	1.086	1	0.297	1.088	0.928	1.276
T	-1.157	2.927	0.156	1	0.693	0.314	0.001	97.448
P	-5.252	6.306	0.694	1	0.405	0.005	0.000	1221.044
常量	-6.331	3.505	3.263	1	0.071	0.002	—	—

表 3 脾肾两虚证与各项性激素水平的多元回归分析结果

项目	B	SE	*Wald*	df	*P*	Exp(B)	EXP(B)的 95% CI	
							下限	上限
FSH	-0.125	0.196	0.406	1	0.524	0.882	0.600	1.297
LH	0.294	0.137	4.597	1	0.032	1.342	1.026	1.755
E_2	-0.006	0.026	0.050	1	0.823	0.994	0.946	1.045
PRL	-0.023	0.030	0.586	1	0.444	0.978	0.923	1.036
T	-2.454	1.972	1.548	1	0.213	0.086	0.002	4.104
P	0.112	0.342	0.108	1	0.743	1.119	0.572	2.188
常量	-1.720	1.688	1.037	1	0.308	0.179	—	—

中国中西医结合杂志

降低卵巢对促性腺激素释放激素(GnRH)的反应性,导致不排卵、月经失调、溢乳、闭经、不孕、子宫萎缩等[8]。乳房为胃经所过,足厥阴肝经过乳头,妇女情志抑郁,郁久化火,火盛则令肝之疏泄太过,迫乳外溢。肝主疏泄,藏血,肝气郁结,气机不畅,气郁化火,迫血妄行,血不循常道则有月经不调,血不归经,气血逆乱,下行则月经失调,上逆乳房化为乳汁则有溢乳。陈丽霞等[9]亦认为愤怒伤肝或情志抑郁,可致肝之疏泄失常、气血紊乱,气血反随肝气上逆乳房变为乳汁,血不循常道下注血海则为月水。由上可知,PRL 与肝郁化热证成正相关。本研究表明,PRL 与肝郁化热证呈正相关,发生比为 1.117,即 PRL 升高 1 个单位,则患肝郁化热证的可能性是非肝郁化热证的 1.117 倍。

FSH 是腺垂体促性腺激素细胞分泌的糖蛋白激素,在血中与 α2、β 球蛋白结合,受下丘脑 GnRH、卵巢激素和抑制素的调节,FSH 的生理作用主要是促进卵泡成熟及分泌雌激素[1]。FSH 水平升高多与卵巢的储备功能降低有关[10],这是由于垂体对卵巢反应不良的适应性反应;GnRH 代偿增高,继而引起 FSH 增高。中医学认为,肾主生殖,与女性卵巢的功能密切相关。肾藏精,内寓元阴元阳。说明月经以及胎儿的孕育都与肾主生殖有着密切的关系。余丽梅等[11]认为女性一生以阴血为用,卵泡的发育和月经的正常与否,均依赖"阴精"的重要物质基础。卵泡的发育依赖 FSH 的作用,而卵泡的物质基础为有形之阴液,为肾精之所化。若肾阴亏虚,阴虚则内热,热迫血妄行,则月经失调出现功血。本研究表明,FSH 与肾阴虚证呈正相关,发生比为 1.327,即:FSH 每升高 1 个单位,则患肾阴虚证的可能性是非肾阴虚证的 1.327 倍。

LH 是垂体前叶嗜碱性细胞分泌的一种糖原蛋白激素。主要功能是促进排卵,形成黄体分泌激素[1],有类似中医学的"阳气"的激发和温煦作用。中医学理论认为,月经是女性生殖生理过程中肾阴阳消长、气血盈亏规律性变化的体现。经后期血海空虚,肾阴增长,阴中有阳,表现为"藏而不泻";经间期,是肾之阴精发展到重阴转阳的转化时期;经前期,是肾阳增长,阳中有阴,阳气渐趋充旺时期;行经期,"重阳则开",在阳气的转化下推动经血的排出,子宫表现为"泻而不藏"。因此,经后期应以滋阴养血为主,经前期则以补肾阳为主。而西医学的卵泡期为行经期及经后期,黄体期为经前期。由上可推知,FSH 在经后期发挥着重要作用,且以滋阴养血为主;LH 在经前期发挥着重要作用,主要是需要脾肾阳气的温煦气化作用。而脾统血,肾藏精,由于脾肾阳虚,脾不统血,肾不藏精血,血液封藏失职,故经血非时而下。故 LH 升高与脾肾两虚有正相关性。LH 与脾肾两虚证呈正相关,发生比为 1.342,即:LH 每升高 1 个单位,则患脾肾两虚证的可能性是非脾肾两虚证的 1.342 倍。

功血是临床常见、多发妇科疾病。中医药个体化的辨证论治对功血有独特的疗效和独特的优势。在中医学理论的指导下,采用现代科学的检查方法,本课题组通过病证结合研究发现功血中医证候与性激素的改变有着相关性,说明功血不同中医证型可能存在着相关客观指标的特异性,功血的中医病机理论与性激素水平变化之间存在着某些共同的、客观的、量化的物质基础,其结论对功血的临床诊治有一定的指导意义以及功血的中医证候标准研究提供参考依据。因研究样本量相对较少,下一步将通过大样本、多中心的临床流行病学调查研究,使研究结果更有说服力。

参 考 文 献

[1] 谢幸,苟文丽主编. 妇产科学[M].北京:人民卫生出版社, 2013:344-352,422.

[2] 张玉珍主编. 中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社, 2002:116-120,88.

[3] 薛薇,孙爱军. 性激素在围绝经期异常子宫出血中的作用机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(10): 742-744.

[4] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:239-243.

[5] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·证候部分[M].北京:中国标准出版社, 1997:2-36.

[6] 李雪清,马慧荣,尤昭玲,等. 1016 例功能失调性子宫出血患者发病年龄的调查[J]. 陕西中医, 2009, 30(11): 1450-1452.

[7] 杨光,巴颖,杜建玲,等. 高泌乳素血症的病因分类及治疗转归——附 149 例回顾性分析[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(11): 973-975.

[8] 陈绍玲,朱小芳. 调冲任方治疗高泌乳素血症的疗效观察及护理[J]. 现代临床护理, 2005, 4(2): 25-26.

[9] 陈丽霞,张玉珍. 高泌乳素血症的研究概况[J]. 中医杂志, 2004, 45(1): 69-71.

[10] 杨冬梓,杨炜敏. 卵巢储备功能的检测方法[J]. 实用妇产科杂志, 2003, 19(4): 196.

[11] 余丽梅,陈爱妮,陈慧依. 自拟滋阴清热育卵方治疗卵巢储备功能下降 44 例[J]. 广西中医药, 2013, 36(2): 25-26.

(收稿:2015-02-24　修回:2016-06-10)

中国中西医结合杂志