

益肾散结祛瘀方治疗肾虚血瘀证子宫腺肌病的临床研究

王慧玲, 刘珊珊, 杨君* (新乡医学院第一附属医院, 河南 卫辉 453100)

摘要:目的 探讨益肾散结祛瘀方治疗肾虚血瘀证子宫腺肌病的临床疗效。方法 选取我院 2014 年 6 月—2016 年 6 月收治的中医辨证分型为肾虚血瘀证子宫腺肌病患者 102 例, 将其按照随机数字法随机分为观察组和对照组, 每组 51 例, 对照组给予散结镇痛胶囊治疗, 观察组给予益肾散结祛瘀方治疗, 观察治疗前后 2 组痛经症状及中医证候改善情况、子宫体积、CA125 值、免疫学指标的变化。结果 治疗后 2 组痛经积分和中医证候积分均显著下降 ($P < 0.01$), 但观察组下降更为明显 ($P < 0.01$)。治疗后观察组总有效率为 96.1%, 显著高于对照组的 78.4% ($P < 0.01$)。治疗后观察组中医证候总有效率为 94.1%, 显著高于对照组的 78.4% ($P < 0.05$)。治疗后 2 组子宫体积及 CA125 值均较治疗前显著降低 ($P < 0.01$), 但观察组降低更为明显 ($P < 0.01$)。治疗后 2 组 Th17 细胞比率、Th17/Treg 均较治疗前显著下降, Treg 细胞比率较治疗前显著上升 ($P < 0.01$), 但观察组 Th17 细胞比率、Th17/Treg 下降更为明显, Treg 细胞比率上升更为明显 ($P < 0.01$)。治疗后 2 组 IL-6、IL-10、IL-17、TGF 均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$), 但观察组下降更为明显 ($P < 0.01$)。结论 益肾散结祛瘀方可显著改善肾虚血瘀证子宫腺肌病患者痛经症状及中医证候, 临床疗效好, 安全性高, 其作用机制可能与改善机体的 Th17/Treg 细胞免疫失衡状态有关。

关键词: 益肾散结祛瘀方; 肾虚血瘀证; 子宫腺肌病; 免疫学指标

中图分类号: R271.11⁺3 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2017)02-0129-04

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0129

Clinical Study of Yishen Sanjie Quyu Decoction in the Treatment of Adenomyosis Caused by Kidney Deficiency and Blood Stasis

WANG Hui-ling, LIU Shan-shan, YANG Jun*

(The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui, 453100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical curative effects of Yishen Sanjie Quyu decoction in the treatment of adenomyosis caused by kidney deficiency and blood stasis. **METHODS** 102 patients in our hospital who were diagnosed as adenomyosis caused by kidney deficiency and blood stasis from June, 2014 to June 2016 were randomly divided into the observation group and the control group according to random number method, with 51 cases in each group. The control group was treated by Sanjie Zhen tong Capsule, and the observation group was given Yishen Sanjie Quyu Decoction. Symptoms of dysmenorrhea, TCM syndrome improvements, uterine volume changes, CA125 value changes and immunological indexes of the two groups were compared before and after treatment. **RESULTS** Dysmenorrhea scores and TCM syndrome scores of the two groups were decreased significantly after the treatment ($P < 0.01$), but the observation group decreased more significantly ($P < 0.01$). After the treatment, the total effective rate of the observation group was 96.1%, which was significantly higher than 78.4% of the control group ($P < 0.01$). After treatment, TCM syndrome total effective rate of the observation group was 94.1% which was significantly higher than 78.4% of the control group ($P < 0.05$). After the treatment, uterine volumes and CA125 values of two groups were both decreased significantly than that of the pre-treatment ($P < 0.01$), but the observation group decreased more significantly ($P < 0.01$). After the treatment, Th17 cell ratios and Th17/Treg of two groups were both decreased significantly than that of the pre-treatment, Treg cell ratio increased significantly than that of the pre-treatment ($P < 0.01$), but Th17 cell ratio and Th17/Treg of the observation group decreased more significantly, and Treg cell ratio of the observation group increased more significantly ($P < 0.01$). After the treatment, IL-6, IL-10, IL-17 and TGF of two groups were decreased significantly than pre-treatment ($P < 0.01$), but the observation group decreased more significantly ($P < 0.01$). **CONCLUSION** Yishen Sanjie Quyu decoction can significantly improve the dysmenorrhea symptoms and TCM syndromes of patients with adenomyosis caused by kidney deficiency and blood stasis. It has good clinical effects and high safety, and its action mechanism may correlate with improving the imbalance of Th17/Treg cells which can strengthen the body.

KEY WORDS: Yishen Sanjie Quyu Decoction; kidney deficiency and blood stasis type; adenomyosis; immunological index

收稿日期: 2016-09-30; 修稿日期: 2016-11-11

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201403141)

作者简介: 王慧玲(1981—), 女, 河南卫辉人, 新乡医学院第一附属医院主治医师。* 通信作者: yangjun1237891@163.com

子宫腺肌病(Adenomyosis, AM)是子宫内膜腺体及间质存在于子宫肌层中,伴随着周围肌层细胞的代偿性增生和肥大^[1]。多发生于 30~50 岁经产妇,但近年来呈不断年轻化趋势,临床主要表现为进行性加重的痛经、月经量多、经期延长及不孕,严重影响女性身心健康和生活质量^[2]。西医主要采用药物治疗和手术治疗,药物治疗主要采用激素类药物,副反应高,仅限于短期应用,远期效果不明显;手术治疗常采用手术切除局部病灶、子宫全切术或次全子宫切除术,不仅创伤大,费用高,且对年轻有生育要求的妇女不是首选。本研究采用益肾散结祛瘀方治疗肾虚血瘀证子宫腺肌病患者,取得良好的疗效,现报告如下。

1 临床资料

选取我院 2014 年 6 月—2016 年 6 月收治的中医辨证分型为肾虚血瘀证子宫腺肌病患者 102 例,所有患者均符合乐杰主编的《妇产科学》^[3]中子宫腺肌病的诊断标准,且符合《中医妇科学》^[4]中痛经、月经过多、癥瘕的诊断标准,符合《中药新药临床研究指导原则》^[5]中关于肾虚血瘀证的诊断标准。纳入标准:符合上述中西医诊断标准及辨证分型标准;年龄 20~50 岁;近 3 月内未服用过激素类药物;对本研究知情,并签署知情同意书。排除标准:合并严重心、肝、肾功能不全及造血系统异常者;合并精神疾病者;妊娠及哺乳期妇女;合并内分泌、免疫代谢异常疾病者;合并子宫肌瘤或原发性痛经者;子宫腺肌病患者符合手术指征,准备手术治疗者;子宫体积增大超过 8 周妊娠子宫大小者;正在参与其它临床研究者。将其按照随机数字法分为观察组和对照组,每组 51 例。对照组:年龄 23~48 岁,平均年龄(35.8±5.8)岁;病程 0.5~8 a,平均(4.5±1.1)a;孕次 0~3 次,平均(1.9±0.8)次;产次 0~2 次,平均(0.9±0.5)次;根据痛经证候积分划分疾病严重程度:其中轻型 7 例,中型 25 例,重型 19 例。观察组:年龄 25~49 岁,平均年龄(36.1±6.2)岁;病程 0.5~9 a,平均(4.7±1.3) a;孕次 0~3 次,平均(1.8±0.7)次;产次 0~2 次,平均(0.9±0.4)次;根据痛经证候积分划分疾病严重程度:其中轻型 8 例,中型 25 例,重型 18 例。2 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。本研究得到我院医学管理委员会批准。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予散结镇痛胶囊(江苏康缘药业股份有限公司生产),4 粒/次,每日 3 次,于月经前 1 周开始服药,经期不停药。连服 3 个月经周期。观察组给予益肾散结祛瘀方进行治疗,组成:菟丝子 30 g,当归 15 g,川牛膝 15 g,熟地 24 g,川芎 12 g,赤芍 12 g,延胡索 12 g,三棱 12 g,香附 12 g,莪术 12 g,乳香 9 g,没药 9 g,地鳖虫 6 g,炙甘草 6 g。每日 1 剂,水煎服,早晚分 2 次温服,月经前 1 周开始服药,经期不停药。连服 3 个月经周期。

2.2 观察指标及方法

1)治疗前后痛经症状改善情况,痛经评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》拟定^[5],其中根据痛经评分分为轻、中、重度,8 分以下为轻度,8~14 分为中度,14 分以上为重度。

2)治疗前后中医证候变化。中医证候评分参照《中药新药临床研究指导原则》拟定^[5]。其中主症:经行或经前腹痛,进行性加重;腰脊酸楚;经色紫黯或夹有血块。次症:月经量多;经期延长;肛门坠痛;头晕目眩;耳鸣耳聋;神疲乏力;舌质紫黯或有瘀斑、瘀点,脉沉细而涩。根据症状有无及轻、中、重情况分别计 0、1、2、3 分。

3)子宫体积变化:治疗前后分别采用 B 超进行检查和测量,子宫体积= $\pi \times 4/3 \times$ 长径 \times 前后径 \times 横径(按不规则椭圆体体积计算公式)。

4)采用化学发光法测定治疗前后血清糖类抗原 CA125 水平。

5)免疫学指标:采用流式细胞术方法检测治疗前后全血 Th17 细胞、Treg 细胞;采用酶联免疫吸附法测定治疗前后 Th17 细胞、Treg 细胞相关因子 IL-6、IL-10、IL-17、TGF。

6)安全性指标:分别在治疗期间监测血、尿常规及心、肝、肾功能,对其安全性进行评估。

2.3 疗效评估标准

总体疗效判定标准^[6]:痊愈:临床症状基本消失,子宫大小接近正常,痛经程度积分降至 0;显效:临床症状明显减轻,子宫较前缩小,痛经程度积分降低 1/2 以下;有效:临床症状略减轻,子宫略缩小或无增大,痛经程度积分降低 1/2~3/4;无效:临床症状及体征无变化,局部病变有加重趋势。中医证候疗效判定标准^[7]:疗效指数(N)=[(治疗前积分—

治疗后积分)/治疗前积 $\times 100\%$;痊愈: $N \geq 90\%$;显效: $90\% > N \geq 66.67\%$;有效: $66.67\% > N \geq 33.33\%$;无效: $N < 33.33\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件处理资料,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 代表差异有显著统计学意义。

3 结果

3.1 2组治疗前后痛经积分、中医证候积分比较

结果见表 1。

表 1 2组治疗前后痛经积分、中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	痛经积分	中医证候积分
观察组	治疗前	51	11.02 \pm 2.11	19.33 \pm 2.35
	治疗后	51	6.01 \pm 1.67 *	5.34 \pm 1.46 *
对照组	治疗前	51	11.24 \pm 2.03	20.35 \pm 2.30
	治疗后	51	8.01 \pm 1.80 *	11.21 \pm 2.01 *

注:与治疗前相比, $^{*} P < 0.01$;与对照组相比, $^{*} P < 0.01$ 。

3.2 2组总体疗效比较

结果见表 2。

表 2 2组总体疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/ $\%$
观察组	51	2	20	27	2	96.1 *
对照组	51	0	11	29	11	78.4

注:与对照组相比, $\chi^2 = 7.141$, $^{*} P < 0.01$ 。

3.3 2组中医证候疗效比较

结果见表 3。

3.4 2组治疗前后子宫体积及 CA125 值比较

结果见表 4。

表 5 2组治疗前后 T 细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Th17 细胞比率	Treg 细胞比率	Th17/Treg
观察组	治疗前	51	1.43 \pm 0.35	3.28 \pm 0.70	0.44 \pm 0.11
	治疗后	51	0.66 \pm 0.21 *	4.69 \pm 0.81 *	0.14 \pm 0.07 *
对照组	治疗前	51	1.45 \pm 0.33	3.25 \pm 0.55	0.45 \pm 0.10
	治疗后	51	0.79 \pm 0.27 *	3.75 \pm 0.54 *	0.21 \pm 0.08 *

注:与治疗前相比, $^{*} P < 0.01$;与对照组相比, $^{*} P < 0.01$ 。

表 6 2组治疗前后细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg \cdot mL $^{-1}$)

组别	时间	例数	IL-6	IL-10	IL-17	TGF
观察组	治疗前	51	121.23 \pm 12.10	192.21 \pm 20.74	118.67 \pm 16.78	449.35 \pm 33.76
	治疗后	51	50.46 \pm 8.22 *	104.49 \pm 21.11 *	60.34 \pm 11.29 *	355.60 \pm 31.09 *
对照组	治疗前	51	122.34 \pm 11.37	193.25 \pm 21.55	120.35 \pm 13.46	447.80 \pm 35.89
	治疗后	51	83.71 \pm 7.25 *	143.75 \pm 19.56 *	87.34 \pm 14.12 *	390.35 \pm 32.21 *

注:与治疗前相比, $^{*} P < 0.01$;与对照组相比, $^{*} P < 0.01$ 。

Treg 细胞是一类 T 淋巴细胞,分泌多种具有免疫调节功能的细胞因子,对效应 T 淋巴细胞具有抑

表 3 2组中医证候疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/ $\%$
观察组	51	3	18	27	3	94.1 *
对照组	51	1	9	30	11	78.4

注:与对照组相比, $\chi^2 = 5.299$, $^{*} P < 0.05$ 。

表 4 2组治疗前后子宫体积及 CA125 值比较($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

组别	时间	子宫体积/cm 3	CA125/(U \cdot mL $^{-1}$)
观察组	治疗前	127.14 \pm 5.01	126.45 \pm 4.66
	治疗后	95.46 \pm 3.21 *	70.08 \pm 3.81 *
对照组	治疗前	126.87 \pm 4.98	127.30 \pm 4.46
	治疗后	105.44 \pm 4.23 *	101.21 \pm 3.54 *

注:与治疗前相比, $^{*} P < 0.01$;与对照组相比, $^{*} P < 0.01$ 。

3.5 2组治疗前后免疫学指标比较

结果见表 5、表 6。

3.6 安全性评估

治疗期间 2 组患者的心、肝、肾功能及血、尿常规均在正常范围内,未发现明显的不良反应。

4 讨论

子宫腺肌病的病因及发病机制尚缺乏统一认识,主要认为与妊娠分娩、多次宫腔操作致子宫壁损伤、基底膜内陷、内分泌失调、免疫失衡及细胞凋亡等有关^[8]。其中子宫腺肌病患者局部存在一系列的免疫紊乱越来越受到人们的重视,并被认为是一种免疫性疾病。Th17 细胞是近年来受关注的辅助性 T 细胞亚群,能分泌 IL-17 等多种炎症相关细胞因子,其在介导慢性炎症、自身免疫病及肿瘤等过程中发挥重要作用^[9]。

制作用,与多种免疫性疾病的发病机制或免疫状态密切相关,在维持自体免疫稳态、调控免疫应答方面

起重要作用^[10]。据研究报道在子宫腺肌病患者全血 T 细胞亚群中, Th17 细胞较正常人明显升高, Treg 细胞较正常人明显降低, Th17/Treg 比值较正常人明显升高, 故外周血 Th17/Treg 细胞免疫平衡的失调可能与 AM 的发生发展有关^[11]。

中医认为子宫腺肌病的病理关键是瘀血阻滞, 化瘀消癥是治疗该病的基本原则。临床上以肾虚血瘀证最为多见, 肾为先天之本, 肾藏精, 主生殖, 为人体生长发育生殖的根本, 肾阳虚, 阳气不能外达, 瘀浊内结, 脉络不畅, 血液运行迟滞, 凝滞血液而成瘀血, 瘀血留结于下腹, 日久形成癥瘕, 影响冲任胞宫的功能而发病, 体内瘀血又可损伤人体正气, 加重肾阳的不足, 形成恶性循环。因此治疗上应益肾温阳, 活血化瘀, 补肾可益精气、调冲任, 活血可祛瘀散结, 消除离经之血, 起到标本兼治的作用。

中药复方益肾散结祛瘀方中菟丝子、当归补肾活血养血共为君药, 三棱、莪术、乳香、没药、地鳖虫活血祛瘀, 消癥止痛共为臣药, 熟地、川芎、赤芍、香附、延胡索活血行气, 调经止痛共为佐药, 与君药相配伍, 共奏补肾活血之功, 甘草补中益气, 调和众药, 诸药合用共奏益肾壮阳, 活血化瘀, 消癥散结之功。

本研究结果显示采用益肾散结祛瘀方治疗肾虚血瘀证子宫腺肌病患者, 其痛经评分和中医证候积分均显著下降, 且低于常用软坚散结, 化瘀定痛妇科中药散结镇痛胶囊, 其总体有效率和中医证候疗效高达 96.1%、94.1%。同时子宫体积及作为腺肌病的诊断指标的 CA125 值也显著下降且低于散结镇痛胶囊, 患者长期服用无明显不良反应, 提示益肾散结祛瘀方可显著改善肾虚血瘀证子宫腺肌病患者临床症状和体征, 临床疗效好, 安全性高。同时研究发现 Treg 细胞比率显著升高, Th17 细胞比率及 Th17/Treg 比值显著下降, 推测其作用机制可能与改善机体的 Th17/Treg 细胞免疫失衡状态实现的, 但具体的作用机制有待进一步研究。

综上所述, 益肾散结祛瘀方可显著改善肾虚血瘀证子宫腺肌病患者痛经症状及中医证候, 临床疗效好, 安全性高, 其作用机制可能是通过改善机体的 Th17/Treg 细胞免疫失衡状态实现的。

参考文献:

[1] 叶青, 侯晓, 张福霞, 等. 子宫腺肌病发病相关因素及中医证候探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(2): 139-141.

- YE Q, HOU X, ZHANG FX, et al. Study on the related disease factors and TCM syndromes of adenomyosis[J]. J Basic Chin Med, 2012, 18(2):139-141.
- [2] 李雷, 冷金花. 子宫腺肌病对生育影响及治疗研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(12): 953-955.
- LI L, LENG JH. Research progress of effects of adenomyosis on fertility and its treatment[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2012, 28(12):953-955.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 331.
- LE J. Obstetrics and Gynecology[M]. Beijing: People's medical publishing house, 2008: 331.
- [4] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 137-138.
- ZHANG YZ. Gynecology of Traditional Chinese Medicine[M]. Beijing: China press of traditional Chinese medicine, 2002: 137-138.
- [5] 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 240-241.
- Clinical Guideline of New Drugs of Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: Chinese Medical Science Press, 2001: 240-241.
- [6] 李蔚. 补肾祛瘀方治疗肾虚血瘀型子宫腺肌病的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- LI W. Clinical Research on Method of Tonifying Kidney and Removing Blood Stasis for Treating Adenomyosis of Kidney Deficiency and Blood Stasis Type[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2013.
- [7] 邱群. 小腹逐瘀汤治疗寒凝血瘀型子宫腺肌病痛经的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- QIU Q. Clinical Study of Shaofu Zhuyu Decoction in the Treatment of Adenomyosis Caused by Cold Coagulation and Blood Stasis[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2012.
- [8] 董泗霞. 化瘀消癥方联合米非司酮治疗围绝经期子宫腺肌病的临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- DONG SX. Clinical Observation of the Combination of Huayu Xiaozheng Decoction and Mifepristone in the Treatment of Perimenopausal Adenomyosis[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2012.
- [9] 乔伟振, 李另另, 邹健, 等. Treg 细胞和 Th17 细胞在 1 型糖尿病中的表达及相互作用[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 205-208.
- QIAO WZ, LI LL, ZOU J, et al. Expression and interaction of treg cells and Th17 cells in type 1 diabetes[J]. J Clin Med Pract, 2016, 20(7): 205-208.
- [10] 周晓艳, 卫华. Th17 细胞及细胞因子与男性重症肌无力伴胸腺瘤患者相关性分析[J]. 牡丹江医学院学报, 2013, 34(5): 29-30.
- ZHOU XY, WEI H. Correlation analysis of Th17 cells and cytokines with male myasthenia gravis accompanied by thymoma [J]. J Mudanjiang Med Univ, 2013, 34(5): 29-30.
- [11] 齐璐. 益肾化瘀法治疗肾虚血瘀型子宫腺肌病的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- QI L. Clinical Study of Yishen Huayu Therapy in the Treatment of Adenomyosis Caused by Kidney Deficiency and Blood Stasis[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2014.

(编辑: 周建英)