

# 益肾软坚法治疗子宫内腺囊型 增生性功能失调性子宫出血临床研究<sup>※</sup>

□ 张吉金\* 夏 阳 哈孝廉 金季玲 罗美玉 张 菁 王惠津

(天津中医学院第一附属医院 天津 300193)

**摘 要** 目的:探讨子宫内腺囊型增生性功能失调性子宫出血发病机理及中药二甲丸作用机理。方法:采用益肾软坚之二甲丸治疗本病,并采用激素放免分析技术,SP免疫组化半定量检测技术和电镜对本病患者进行了治疗前后系统的分析和观察。结果:中药组50例,痊愈28例,显效11例,有效8例,无效3例,显愈率78%,总有效率94%;西药组40例,痊愈5例,显效21例,有效10例,无效4例,显愈率65%,总有效率90%。两组疗效经Ridit检验,二者有显著差异( $P < 0.05$ )。中药组40岁以上37例中出现排卵者17例,其中BBT双相,同时经前诊刮见到分泌期内膜12例,BBT双相,未做诊刮,月经规律5例。西药组40岁以上患者均无排卵现象。结论:中药组疗效明显优于西药组。证实具有益肾软坚功效的中药二甲丸的作用机制为:(1)调节子宫内腺ER、PR含量,抑制内腺增生;(2)改善子宫内腺局部血循环状态。

**关键词** 子宫内腺囊型增生 功能失调性子宫出血 益肾软坚 二甲丸

子宫内腺囊型增生是无排卵型功能失调性子宫出血(下称功血)中常见的病理类型,由于异常大量子宫出血常导致贫血,并且可发展成癌前病变,属妇科疑难重症。笔者进行本课题研究,是继承和发展了已故名老中医哈

荔田教授的学术思想及临床经验,经多年临床实践证实而提出的。笔者采取益肾软坚之二甲丸治疗功血,获得显著疗效。为探讨本病发病机理及中药作用机制,笔者采用激素放免分析技术,SP免疫组化半定量检测技术和电镜对

本病患者进行了治疗前后系统的分析和观察,现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断标准

#### 1.1.1 西医诊断标准

临床诊断:月经周期失去正常规律,经量过多,经期延长,甚至不规则阴道出血。经检查排除内外生殖器的器质性病变,异

**※基金项目** 本课题为国家中医药管理局科研基金项目(NO:95A2314)。

**\*作者简介** 张吉金,女,天津中医学院教授、主任医师,哈氏医学传人。

常妊娠及妊娠并发症，全身出血性疾病。

病理诊断：子宫内膜呈腺囊样增生，光镜下可见腺体及间质明显增生，腺腔大多有不同程度的囊性扩张。

### 1.1.2 中医辨证诊断标准

根据《中医妇科学》的有关内容制订。主症：月经妄行，非时而下，或量多如注，或淋漓不断，或崩闭交替，色紫暗有块，或质粘稠，或小腹痛，舌质黯或有瘀斑，脉涩或弦；兼症：或伴肢冷畏寒，腰膝酸软，脉细涩；或伴头晕耳鸣，五心烦热，脉细数。此为肾虚血瘀型辨证依据。

### 1.2 病例选择及分组

同时符合西医诊断标准和中医辨证诊断标准，治疗前2个月内未用过激素类药物，且接受治疗满3个月经周期者为纳入标准。共选择符合上述标准患者90例，根据来诊先后，简单随机分为中药组50例、西药组40例。

### 1.3 一般资料

#### 1.3.1 年龄分布

中药组50例，年龄30~53岁，平均43.9岁，西药组40例，年龄28~51岁，平均42.5岁。

#### 1.3.2 病程

中药组病程3个月~6年，平均10.47个月；西药组病程2个月~5年，平均11.69个月。

#### 1.3.3 出血时间

中药组出血时间最短10天，最长6个月，平均29.67天，西药组出血时间最短10天，最长5个月，平均28.74天。

### 1.3.4 贫血状况

中药组血色素最低46g/L，平均90.78g/L；西药组血色素最低50g/L，平均91g/L。

上述两组在年龄、病程、病情程度等方面情况相仿，具有可比性( $P > 0.05$ )。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 基础体温测定

#### 1.4.2 妇科检查

#### 1.4.3 B超监测子宫内膜厚度

1.4.4 诊断性刮宫 初诊时近期未行诊刮术者行全面刮宫，全部在出血时诊刮。测子宫内膜雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)，并做光镜、电镜检测。治疗3个月后，月经见血6h之内，同法取子宫内膜测定上述指标。于刮宫当日采血测定性激素6项。另测10例月经正常，年龄40~46岁因子宫肌瘤行手术切除子宫的正常增殖期子宫内膜ER、PR值为正常对照组。

1.4.5 血清性激素6项测定 包括促卵泡激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、雌二醇(E)、孕酮(P)、催乳素(PRL)、睾酮(T)均采用放射免疫法进行定量测定。

1.4.6 子宫内膜ER、PR测定 采用免疫组化染色SP法。

1.4.7 光镜检测 子宫内膜组织学诊断依据《诊断病理学》。

#### 1.4.8 电镜检测

### 1.5 治疗方法

1.5.1 中药组 益肾软坚散结，药用二甲丸[院内制剂，由本院制剂室提供，每丸10g，批准文号(201)津药制(10)G试第17-6

-11号]，每次1丸，每日2次口服，3个月经周期为1疗程，出血期停药。

1.5.2 西药组 40岁以上出血量多者于月经周期第20天，口服安宫黄体酮10mg，每日2次，维持至止血后3周停药，更年期患者加服甲基睾丸素5mg，1日2次；出血量少者于月经周期第20天，口服安宫黄体酮4mg，日2次，连服7天。40岁以下患者于月经第5天口服克罗米芬50mg，每日1次，连服5天，3个月为1疗程。

### 1.6 数据处理

临床疗效对比采用Ridit分析；治疗前后子宫内膜厚度、ER、PR及性激素六项变化用t检验。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效判断标准

2.1.1 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，能恢复正常排卵，黄体期不少于12天；或更年期妇女止血后绝经者，子宫内膜病理由腺囊型增生转为分泌期子宫内膜、更年期妇女转为增殖期子宫内膜。

2.1.2 显效 控制出血后，月经周期、血量基本正常，但经期仍较长(7~10天)，自觉症状基本消失，子宫内膜病理转为增殖期子宫内膜。

2.1.3 有效 月经周期、经期部分自觉症状得到明显改善，血量减少，子宫内膜病理转为增殖期子宫内膜，可有增生现象。

2.1.4 无效 以上各项均无明显改善者。

## 2.2 临床疗效比较

中药组 50 例,痊愈 28 例,显效 11 例,有效 8 例,无效 3 例,显愈率 78%,总有效率 94%。西药组 40 例,痊愈 5 例,显效 21 例,有效 10 例,无效 4 例,显愈率 65%,总有效率 90%。治疗后两组临床疗效经 Ridit 检验,  $P < 0.05$ , 中药组明显优于西药组。中药组 40 岁以上 37 例中出现排卵者 17 例,其中 BBT 双相,同时经前诊刮见到分泌期内膜 12 例;BBT 双相,未做诊刮,月经规律 5 例。西药组 40 岁以上患者均无排卵现象。

## 2.3 子宫内膜组织学改变

中药组 50 例患者治疗前均进行子宫内膜病理诊断,其组织学表现可见腺体及间质明显增生,腺腔大多有不同程度的囊性扩张,治疗后有 30 例接受内膜病理复查,其中分泌期子宫内膜 12 例,增殖期子宫内膜 9 例,增殖期子宫内膜有增生现象 8 例,腺囊型增生 1 例。其余 20 例以 BBT 提示排卵与否。

## 2.4 B 超监测子宫内膜厚度变化

对 20 例未排卵患者进行了中药治疗前后子宫内膜厚度连续观察,取治疗后第三次月经期第 1 天或月经前 1~3 天的内膜厚度同治疗前进行比较,其观察结果为:治疗前子宫内膜厚度  $1.262 \pm 0.536$  cm,治疗后为  $0.577 \pm 0.237$  cm,二者比较有非常显著差异 ( $P < 0.01$ )。

## 2.5 血清性激素六项改变

治疗前后检测 ER、PR 的同时,测定了血清性激素六项,经 t

检验治疗前后 6 项激素水平无显著差异。

## 2.6 治疗前后子宫内膜 ER、PR 及 ER/PR 比值变化

对 19 例治疗后月经量及经期基本正常但无排卵的患者做了治疗前后子宫内膜 ER、PR 及 ER/PR 比值的比较,并将治疗前后上述指标同 10 例正常增殖期内膜(正常对照组)进行比较,结果显示:治疗前 ER 与正常对照组比较显著增高,PR 显著降低,ER/PR 比值显著增大,治疗后 ER 明显下降,PR 明显上升,ER/PR 比值趋于正常。

## 2.7 子宫内膜超微结果变化

治疗前腺上皮细胞胞核增大,核仁多个,核异染色质增多聚集成团,多聚核糖体增多;间质血管内皮细胞损害及血管内凝血。治疗后,细胞核内染色质呈均匀较小的分散颗粒,间质血管腔变大,腔内纤维明显减少。

## 3 讨论

### 3.1 益肾软坚法的提出

子宫内膜腺囊型增生性功血属于祖国医学“崩漏”范畴,但由于其子宫内膜异常增厚,“症者,有物可征也”,笔者认为此病也属于“症瘕”的范畴。肾为先天之本,主月经,主封藏,肾虚,冲任不固,则致崩中漏下之疾。故肾虚乃本病主要病机,由于失血日久,气随血脱,气虚运血无力,或素有瘀,或久病入络而成瘀,均可导致瘀血停留,积于胞中,日久成症,新血不得归经而加重出血。肾虚为本,瘀血成症为标,本

虚标实、虚实夹杂。基于此,确立扶正与祛邪兼顾的益肾软坚散结治疗大法,结合临床经验用药,研制成二甲丸。该方主要由炙鳖甲、山甲、山慈姑、黄药子、菟丝子、仙灵脾、山萸肉、莪术、党参等组成,诸药共奏益肾软坚散结之功。该方寄补于消之中,则祛邪而不伤正,补肾与软坚散结并用,俾肾气旺盛,冲任调和,瘀结消散,则经水自调。

### 3.2 益肾软坚法临床疗效评价

从治疗结果看,中药组疗效明显好于西药组,尤其是 40 岁以上患者,西药组排卵率为 0,中药组排卵率 46%。这是由于西药对本病治疗有其局限性。例如,西医对 40 岁以上更年期功血的治疗不要求排卵,只以按期有月经样出血为目的,克罗米芬对 40 岁以上患者促排卵效果不理想,而中药通过调节机体整体机能,有相当的病例可以恢复排卵,这是一可喜的结果,有排卵则标志着下丘脑-垂体-卵巢功能恢复,疗效可以相对更持久,西药黄体酮周期性用药虽可收一时之功,但停药后往往短期复发,不能起到治本的作用,而这一点却正是中药之所长。

### 3.3 益肾软坚法作用机制探讨

子宫内膜腺囊型增生是无排卵型功血中常见的病理类型,是由于下丘脑-垂体-卵巢轴调节失常,卵巢失去周期性排卵功能、子宫内膜长期受雌激素作用,而无孕激素对抗,由于雌激素波动,内膜出现不规则脱落而出血。但不排卵并不一定都发生功血,也常导致闭经,

月经稀发, 月经过少及无排卵性月经, 特别是对 39 例患者血清激素水平进行测定, 发现  $E_2 < 50\text{Pg/ml}$  者有 11 例, 将近 1/3, 有的甚至在  $2 \sim 15\text{Pg/ml}$  左右, 这种雌激素水平如在闭经中出现, 能达到 II° 闭经 (黄体酮撤退出血阴性)。因此, 子宫内膜腺囊型增生性功血应有特殊的发病机制, 除了体内  $E_2$  水平波动外, 子宫内膜局部改变可能起了更关键作用。基于这种设想, 笔者对子宫内膜受体及超微结构进行了检测, 旨在进一步探讨本病病因及中药作用机制。

**3.3.1 调节子宫内膜 ER、PR 含量, 抑制内膜增生** 目前已经明确, 在正常妇女的月经周期中, 子宫内膜 ER、PR 呈周期性变化: 在增生期雌激素促进子宫内膜 ER、PR 的合成, ER、PR 含量逐渐增加, 至晚期增生期达高峰; 在分泌期, 由于孕激素抑制子宫内膜 ER、PR 的合成, 子宫内膜 ER、PR 含量均下降, 但无论是增生期还是分泌期, 其中 PR 值始终高于 ER 值。笔者对 19 名患者治疗前子宫内膜 ER、PR 检测发现治疗前 ER 较正常增殖期内膜 ER 显著增加, 而 PR 显著减少, ER/PR 比值显著升高。通过中药治疗, 异常升高的子宫内膜 ER 显著下降, PR 显著回升, ER/PR 得到显著改善, 趋于正常, 二甲丸可能是促进 PR 合成来抑制 ER, 达到调节作用的。由于 ER 的下降, 子宫内膜腺体对血清雌激素的反应下降, 故细胞代谢降低、内膜增生受到抑制、显微镜下可见腺囊型增生的现象消失, 代

之以增殖期宫内膜表现。

**3.3.2 改善子宫内膜局部血循环状态** 电镜观察发现治疗前子宫内膜有显著的血管内皮细胞损害及血管内凝血。治疗后电镜下可见血管

腔变大, 血管腔内纤凝明显变少, 说明二甲丸可以改善子宫内膜血循环, 抑制血凝, 其作用可能与二甲丸的活血化瘀、软坚散结作用有关。

## 国家圈定生物及医药产业 高技术产业化重点领域

国家计委和科技部近日共同发布了《当前优先发展的高技术产业化重点领域指南》, 确定了当前应优先发展的十个产业的 141 个高技术产业化重点领域。现将生物及医药产业的优先发展领域中与中医药有关的内容摘要如下:

**现代中药** 近期产业化的重点是: 参照国际认可的标准规范, 优先开发用于治疗肿瘤、肝病、心脑血管疾病、免疫功能性疾病、病毒性疾病、糖尿病和老年性疾病等的疗效确切、毒副作用小、质量稳定可控、具有自主知识产权并能进入国际市场的中药一、二类新药; 加快发展作用机理明确、技术含量高、具有显著中医药特色与优势的复方药物; 加强地道中药材优良品种的规范化、规模化种植生产, 以及濒危稀缺中药材的人工种源繁育; 推进特色民族药物现代化, 如藏药、蒙药和云药等。

**创新药物** 近期产业化的重点是: 开发具有我国自主知识产权、预防和临床治疗迫切需要且疗效突出的新型药物 (化学合成、抗生素等) 及作用新靶点的天然药物和贵金属药物等。

**重大疾病防治药物** 近期产业化的重点是: 治疗心脑血管病的溶栓药物, 抗艾滋病药物, 免疫活素, 抗感染药物 (包括抗细菌、抗真菌、抗病毒药物), 降糖药物, 抗肝炎类药的换代产品和老年性疾病防治药物, 镇痛、戒毒类新产品等。

**医药新剂型** 近期产业化的重点是: 加大缓释、控释、透皮吸收以及口服蛋白或多肽类药物制剂的产业化进程, 力争在几年内将适用品种中的传统制剂改造成缓释、控释、透皮吸收以及蛋白或多肽类药物口服制剂; 积极发展中药注射剂等新剂型。

**中药制剂先进生产工艺及成套设备** 近期产业化的重点是: 超微粉碎技术、二氧化碳超临界萃取技术、新型吸附分离纯化及膜分离技术等在中药制药中的规范化应用; 引进消化吸收与整合适用、先进、成熟的单元制药技术及其配套设备, 建设提取、浓缩、纯化、干燥、灭菌、制剂成型、包装及物料传送等生产过程组装式自动化流水线; 加快中药制药工艺参数在线检测和自动化控制系统及其装备的产业化开发与应用; 建立中药制药过程质量监控技术体系。