

水肿可消。妇人水与血俱结在血室的杂病,可用大黄甘遂汤以攻瘀逐水,攻逐水血之结。妇人得癥瘕之疾,用桂枝茯苓丸治疗,方中用茯苓、丹皮等药也体现了仲景治血兼治水的用药特点。

4 结语

张仲景对由于水液代谢失常引起的痰饮水湿类疾病提出了很多治疗原则和方法,如“诸有水者,腰以下肿,当利小便,腰以上肿,当发汗乃愈”、“病水腹大,小便不利,其脉沉绝者,有水,可下之”、“病痰饮者,当以温药和之”、“若治风湿者,但微微似欲汗出者,风湿俱去也”。张仲景对水液代谢障碍类疾病的治疗可用“因势利导”来概括,不仅重视发

汗、利小便、攻下逐水的治标方法,而且非常重视调理脏腑功能的治本方法,在很多具体的方药运用中体现标本兼顾的原则。学习张仲景治疗痰饮水湿类疾病的治疗,对临床具有重要的指导作用。

参 考 文 献

- [1] 黄帝内经素问[M]. 田代华,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:45.
- [2] 清·魏荔彤. 金匱要略方论本义[M]. 杜雨茂,赵天才,薛生易,等,点校. 北京:人民卫生出版社,1997:163.

(收稿日期:2014-02-12)

(本文编辑:黄凡)

· 临床报道 ·

益肾宁坤方治疗醋酸亮丙瑞林所致围绝经期症状的临床研究

夏爱军 韩克 翁时秋

【摘要】 目的 观察益肾宁坤方对子宫内膜异位症术后加用醋酸亮丙瑞林所致肝肾阴虚型围绝经期症状的疗效并探讨其机理。方法 所有患者为腹腔镜下卵巢巧克力囊肿剥除术,术后加用醋酸亮丙瑞林药物治疗,共6针24周,使用12周后出现符合肝肾阴虚型围绝经期症状的病例共90例,按随机数字表法分成三组治疗12周,其中对照组30例,单用醋酸亮丙瑞林,反向添加组30例同时每日加用替勃龙片(1.25mg/d)反向添加,口服中药组30例同时每日口服中药益肾宁坤方。治疗后比较三组患者潮热出汗、失眠、易激动、疲乏、骨关节肌肉痛、性生活障碍各项症状的改良Kupperman评分,并检测血清雌二醇(estradiol, E₂)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平。观察三组患者盆腔超声及血清CA125情况。**结果** 各项症状的评分比较,对照组和反向添加组、对照组和口服中药组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。反向添加组和口服中药组,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。血清E₂、FSH水平的比较,对照组和反向添加组、对照组和口服中药组在统计学上有显著性差异($P < 0.05$),反向添加组和口服中药组无显著性差异($P > 0.05$),三组复查均无复发病例。**结论** 子宫内膜异位症术后加用促性腺激素释放激素类似物(gonadotrophin-releasing hormone agonist, GnRH-a)时,口服中药益肾宁坤方,不仅不影响其疗效,而且可以明显减轻GnRH-a所致的围绝经期症状。

【关键词】 益肾宁坤方; 中药; 子宫内膜异位症术后; 促性腺激素释放激素类似物; 围绝经期症状

【中图分类号】 R711.71 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.10.019

基金项目:南京市医学科技发展项目(ZKX10010)

作者单位:210008 南京中医药大学中西医结合临床医学院(南京市鼓楼医院)[夏爱军(硕士研究生)];南京大学医学院附属鼓楼医院(韩克);南京中医药大学昆山附属医院(昆山市中医医院)(夏爱军、翁时秋)

作者简介:夏爱军(1979-),2013级在职硕士研究生,主治医师。研究方向:中西医结合妇科内分泌。E-mail:xiaaijun@163.com

通讯作者:韩克(1955-),博士,主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:妇科肿瘤、内分泌。E-mail:kehan1001@163.com

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT或EMs),是育龄期女性的常见疾病,目前认为腹腔镜确诊、手术+药物为EMT的金标准治疗^[1],促性腺激素释放激素类似物(gonadotrophin-releasing hormone agonist, GnRH-a)治疗EMT疗效确切,但GnRH-a有围绝经期症状的副作用,主要表现为潮热出汗、失眠、易激动、疲乏、骨关节肌肉痛、性生活障碍等,西医多采用反向添加来治疗。本课题组自拟中药益肾宁坤方,在临床上取得了满意的疗效,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

病例来自 2011 年 1 月至 2013 年 6 月在南京中医药大学昆山附属医院(昆山市中医医院)行腹腔镜下卵巢巧克力囊肿剥除术且术后选择使用 GnRH-a 类药物醋酸亮丙瑞林药物治疗,在使用 12 周后出现符合肝肾阴虚型围绝经期症状^[2]的病例 90 例,

1.2 诊断标准

所有病例均根据腹腔镜探查及术后病理检查确诊符合西医《妇产科学》第 8 版^[1] EMT 的诊断标准,术中根据美国生育学会提出的修正子宫内膜异位症分期法,均分为Ⅲ~Ⅳ期。

1.3 纳入标准

(1) EMT 术后加用醋酸亮丙瑞林 12 周出现符合中医围绝经期综合症之肝肾阴虚证诊断标准^[2]者:症见烘热汗出,头晕耳鸣,腰膝酸软,或足跟痛,少寐多梦,大便干燥,或皮肤瘙痒,阴部干涩,舌红少苔,脉细;(2)符合西医 EMT 诊断标准;(3)生育年龄的妇女,月经周期正常,术前月经第三天检测血清 E₂、FSH、LH 均正常, EMT 术后加用醋酸亮丙瑞林 12 周出现低雌激素水平。(4)对治疗方案知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)术前 3 个月内接受激素类抗 EMT 药物治疗者;(3)患有自身免疫性疾病、肝脏疾病、糖尿病、甲亢或恶性肿瘤者;(4)已确诊或疑有激素依赖性肿瘤者;(5)患有心脑血管疾病者。

1.5 分组与基线比较

患者按随机数字表法分成对照组、反向添加组、口服中药组 3 组,各 30 例。对照组年龄(30.9±3.8)岁,体重指数(20.9±1.6)kg/m²,月经周期(29.9±2.4)天,经期(6.0±0.9)天,Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 9 例,反向添加组年龄(31.5±3.8)岁,体重指数(21.1±3.1)kg/m²,月经周期(30.4±2.2)天,经期(6.1±0.6)天,Ⅲ期 22 例,Ⅳ期 8 例,口服中药组年龄(31.7±4.1)岁,体重指数(20.9±2.4)kg/m²,月经周期(30.5±2.0)天,经期(6.2±0.8)天,Ⅲ期 19 例,Ⅳ期 11 例。三组一般资料及 EMT 分期,采用非参数统计,均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。醋酸亮丙瑞林用药 12 周即入组前三组围绝经期症状的改良 Kupperman 评分、血清 E₂、FSH 水平组间比较均无显著差异($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.6 治疗方法

注射用醋酸亮丙瑞林微球(商品名贝依,上海丽珠制药有限公司,国药准字 H20093852)每支 3.75 mg,术后月经来潮第一天皮下注射第 1 次,以后每隔 28 天用药一次,每次 1 支,共 6 针 24 周。醋酸亮丙瑞林用药 12 周后按随机数字表法分成三组开始治疗,对照组患者继续服用醋酸亮丙瑞林 12 周,至疗程结束。

反向添加组应用醋酸亮丙瑞林同时反向添加治疗,每天固定时间口服替勃龙片(商品名利维爱,南京欧加农公司,国药准字 H20051085)1.25mg,用药 12 周结束治疗。

口服中药组应用醋酸亮丙瑞林同时加用益肾宁坤方治疗,用药 12 周治疗结束。益肾宁坤方具有益肾清肝调冲任作用,药物组成:熟地黄 10 g、山茱萸 10 g、牡丹皮 10 g、生葛根 20 g、炒知母 10 g、炒黄柏 10 g、炒钩藤 15 g、淫羊藿 10 g、白蒺藜 10 g、覆盆子 10 g、山药 10 g、炒桑寄生 15 g。每天 1 剂,水煎服 400ml,早晚分服。

1.7 观察指标

1.7.1 改良 Kupperman 评分 所有患者术后门诊定期随访,醋酸亮丙瑞林用药 12 周及 24 周分别对三组患者各项围绝经期症状进行改良 Kupperman 评分^[3],该评分是国内外普遍采用的测定围绝经期妇女低雌激素状态所致症状严重程度的量表,分别计算潮热出汗、失眠、易激动、疲乏、骨关节肌肉痛、性生活障碍 6 项症状的评分。各项症状的评分=症状程度乘以症状指数,各项症状程度评分为 0~3 分,0 分表示无相关症状,1 分表示轻度,2 分表示中度,3 分表示重度,症状指数:潮热出汗是 4,失眠、易激动、性生活障碍是 2,疲乏、骨关节肌肉痛是 1。计算各项症状评分,评分越高则表示症状越明显。

1.7.2 血清 E₂、FSH 水平 醋酸亮丙瑞林用药 12 周及 24 周分别测血清 E₂、FSH 水平。

1.7.3 复发情况 醋酸亮丙瑞林用药 12 周及 24 周分别复查三组患者血清 CA125 及盆腔超声。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 20 统计软件分析数据,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各指标数据符合正态分布和方差齐性,采用 one way ANOVA 分析,三组两两比较采用 SNK 法进行比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围绝经期症状评分比较

治疗 12 周反向添加组、口服中药组围绝经期症状的改良 Kupperman 评分均较对照组明显降低,见表 1。各症状积分数据符合正态分布、方差齐性,采用 one way ANOVA 分析,潮热出汗:总体 F 值 15.941,总体 P 值 0.000;失眠:总体 F 值 12.724,总体 P 值 0.000;易激动:总体 F 值 8.161,总体 P 值 0.001;疲乏:总体 F 值 13.065,总体 P 值 0.000;骨关节肌肉痛:总体 F 值 9.023,总体 P 值 0.000;性生活障:总体 F 值 8.238,总体 P 值 0.001,三组各症状积分数据两两比较采用 SNK 法:对照组和反向添加组、对照组和口服中药组,各症状积分数据差异均有统计学意义($P<0.05$),反向添加组和口服中药组,各症状积分数据差异均无统计学意义($P>0.05$),口服中药组和反向添加组围绝经期症状明显缓解,口服益肾宁坤方与反向添加的临床疗效相当。

2.2 血清 E₂ 和 FSH 水平的比较

反向添加组和口服中药组的血清 E₂ 水平较对照组有明

表 1 治疗后三组围绝经期症状的评分($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	潮热出汗	失眠	易激动	疲乏	骨关节肌肉痛	性生活障碍
对照组	6.27 ± 2.50	2.20 ± 1.32	2.13 ± 1.57	1.50 ± 0.86	0.90 ± 0.76	1.60 ± 1.52
反向添加组	3.07 ± 2.50	0.80 ± 1.13	0.87 ± 1.14	0.67 ± 0.61	0.27 ± 0.52	0.47 ± 1.01
口服中药组	3.20 ± 2.44	1.00 ± 1.02	1.00 ± 1.26	0.70 ± 0.65	0.37 ± 0.56	0.53 ± 1.04

显上升,见表 2。各组数据正态分布、方差齐,采用 one way ANOVA 分析,总体 F 值 57.861,总体 P 值 0.000,两两比较采用 SNK 法,结果对照组和反向添加组、对照组和口服中药组在统计学上有显著性差异($P < 0.05$),反向添加组和口服中药组比较($P > 0.05$),无显著性差异,口服中药益肾宁坤方与反向添加有明显提高血清 E_2 水平的相同作用。

反向添加组和口服中药组的血清 FSH 水平较对照组有下降,见表 2。数据正态分布、方差齐,采用 one way ANOVA 分析,总体 F 值 4.858,总体 P 值 0.010,两两比较采用 SNK 法,结果对照组和反向添加组、对照组和口服中药组在统计学上有显著性差异($P < 0.05$),口服中药组与反向添加组比较, P 值为 0.839($P > 1.000$),无显著性差异,口服中药益肾宁坤方和反向添加对血清 FSH 水平的作用相近。

表 2 治疗后三组血清 E_2 、FSH 水平($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	E_2 (pg/ml)	FSH (mIU/ml)
对照组	19.48 ± 4.47	11.29 ± 1.85
反向添加组	30.94 ± 4.79 ^a	9.76 ± 2.62 ^a
口服中药组	30.04 ± 4.50 ^{ab}	9.77 ± 2.04 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,与反向添加组比较,^b $P > 0.05$ 。

2.3 术后复发情况

术后复查 CA125 及盆腔超声,三组均无阳性病例,不能说明益肾宁坤方有增加子宫内膜异位症复发的风险。

3 讨论

GnRH-a 是目前治疗 EMT 最常用的药物^[4-5],但 GnRH-a 长期或重复大剂量应用对垂体—卵巢轴起降调节作用,可抑制卵巢功能,使血清 E_2 降至绝经期水平而引起潮热出汗、失眠、烦躁、阴道干燥等一系列围绝经期综合症的症状。中医学认为肾乃先天之本,藏精,主生殖,为天癸之源、冲任之本、气血之根,为五脏阴阳之本,《景岳全书·命门余义》“命门为精血之海……为元气之根……五脏之阴气非此不能滋,五脏之阳气非此不能发”^[6]。肾气渐虚则冲任二脉虚衰,天癸竭,阴精不足,心肝失养,心肝气火上扰,故潮热出汗、心烦失眠;肝主筋,肾主骨,阴精不足,肝肾失于濡养,故肌肉骨节酸痛、乏力;阴液不足,无以润泽阴道,故见阴道干涩、性欲低下等性生活障碍症状,故肾虚是根本病因。

反向添加的基础理论是 Barbieri^[7] 提出的雌激素安全窗假说, E_2 水平在 30 ~ 45 pg/ml 时,既不刺激内异灶生长,又

能减少 GnRH-a 类药物出现副反应。反向添加治疗 GnRH-a 的副反应,即性激素替代与 GnRH-a 联合应用,能够不降低疗效的同时减少副反应。虽然疗效肯定,但其阴道出血、乳房胀痛等不良反应及中远期致子宫内膜癌、乳腺癌等副作用明显^[8],应用受到限制。中医药治疗围绝经期症状有其独特优势,能明显改善临床症状而且副作用少。杨桂云等^[9] 等研究发现,补肾中药具有类似内分泌激素样作用,可以提高垂体的反应性,调节卵巢内分泌激素水平,从而改善下丘脑—垂体—卵巢轴的调节功能。益肾宁坤方在益肾清肝调冲任的治则下组方用药,方中熟地黄、山茱萸、山药滋肾养阴,治肾虚癸水不足之根本;淫羊藿、桑寄生温补肾阳,以“阳中求阴”;覆盆子酸甘敛阴、益肾肝;钩藤清心肝而安神魄;牡丹皮、黄柏、知母、葛根清肝泻火,制山茱萸、淫羊藿之温;白蒺藜平肝疏肝,合钩藤平肝潜阳,全方共奏益肾清肝调冲任之功。本研究证实中药益肾宁坤方不仅不影响 GnRH-a 治疗 EMT 的疗效,而且可以明显减轻 GnRH-a 所致的围绝经期症状,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:272-274.
- [2] 邵丽黎,贾彩凤. 女病诊疗全书[M]. 北京:中国医药科技出版社,2000:671.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:2281.
- [4] Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies [J]. Ann NY Acad Sci, 2003, 997(3): 229-239.
- [5] Donnez J. Today's treatments: medical, surgical and in partnership [J]. Int J Gynaecol Obstet, 1999, 64(Suppl 1): S5-S13.
- [6] 李志庸. 张景岳医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:907.
- [7] Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis [J]. Am J Obstet Gynecol, 1992, 16(6): 740-745.
- [8] 邵敬於. 雌激素的临床应用[M]. 上海:复旦大学出版社,2003:377-381.
- [9] 杨桂云,王佩娟,贾晓斌,等. “补肾活血汤”对小鼠早期胚胎发育的作用[J]. 江苏中医, 2000, 21(1): 50-51.

(收稿日期:2014-04-28)

(本文编辑:董历华)