

引用:冯乐,李晓倩,李媛,等.宣郁通经汤加减联合米非司酮对子宫内膜异位症患者性激素水平、体液免疫功能的调节研究[J].现代中医药,2024,44(1):84-88.

宣郁通经汤加减联合米非司酮对子宫内膜异位症患者性激素水平、体液免疫功能的调节研究^{*}

冯乐¹ 李晓倩¹ 李媛¹ 折晚州¹ 陈孝萍^{2**}

(1.榆林市中医医院,陕西 榆林 719000;2.靖边县人民医院,陕西 榆林 718500)

摘要:目的 观察宣郁通经汤加减联合米非司酮对子宫内膜异位症患者性激素及体液免疫功能的影响。方法 纳入2017年2月—2022年2月子宫内膜异位症患者80例,随机分为治疗组(40例,米非司酮+宣郁通经汤加减)、对照组(40例,米非司酮),评估临床疗效,测量两组患者性激素水平及体液免疫功能指标水平,记录给药期间不良反应。结果 治疗总有效率对比,治疗组显著高于对照组($P<0.05$);治疗后治疗组血清卵泡刺激素(serum follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(serum estradiol, E2)及黄体生成素(luteinizing hormone, LH)均显著低于对照组($P<0.05$);治疗后治疗组免疫球蛋白(Ig)M、IgA、IgG水平均显著低于对照组($P<0.05$);治疗组与对照组不良反应对比无显著差异($P>0.05$)。结论 给予子宫内膜异位症患者宣郁通经汤加减联合米非司酮治疗可显著改善患者性激素水平,调节其体液免疫功能,整体疗效显著,且给药安全性高。

关键词:宣郁通经汤;米非司酮;子宫内膜异位症;性激素水平;体液免疫;随机对照

中图分类号:R271.1

文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)01-0084-05

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2024.01.018

子宫内膜异位症为育龄期女性常见疾病,患者以痛经、不孕、盆腔疼痛等症状为主要表现,生活质量受影响较大^[1]。目前子宫内膜异位症可采取手术治疗与药物治疗,药物治疗中米非司酮为常用药物之一,本品为甾体类药物,可促进子宫内膜萎缩,抑制异位内膜细胞生长^[2-3]。不过,既往实践表明,单一给予米非司酮疗效仍有局限,需探讨更多治疗方案。中医认为子宫内膜异位症属于“癥瘕”范畴,气滞、气虚、湿寒等均可致病,其中又以肝气郁结所致气滞多见,针对此类患者宜用疏肝清热之法治疗^[4-5]。宣郁通经汤为治疗妇科疾病常用方剂之一,既往已有报道证实该方可显著改善子宫内膜异位症患者的临床症状,提高临床疗效^[6]。本次为探究宣郁通经汤加减联合米非司酮对子宫内膜异位症患者性激素水平、体液免疫

功能的影响,收集我院80例患者开展如下研究。

1 资料及方法

1.1 一般资料 收集2017年2月—2022年2月在我院接受治疗的子宫内膜异位症患者80,按随机数字表法分组,治疗组与对照组各40例,治疗组年龄23~44岁,平均(30.56±5.04)岁;病程1~7年,平均(3.64±0.78)年;囊肿直径4.1~8.5 cm,平均(5.96±1.25) cm;囊肿分布:单侧24例,双侧16例。对照组年龄22~42岁,平均(30.15±5.17)岁;病程1~6年,平均(3.53±0.75)年;囊肿直径4.3~8.2 cm,平均(5.94±1.31) cm;囊肿分布:单侧25例,双侧15例。比较治疗组与对照组囊肿分布、囊肿直径等一般资料无显著差异($P>0.05$),此次研究已经过伦理委员会批准(批号:201702-21)。

* 基金项目:陕西省中医药管理局科研课题(2017-GJ-JC112)

** 通讯作者:陈孝萍,副主任医师。E-mail:710664542@qq.com

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 符合《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》^[7]中有关诊断标准:①抗子宫内膜抗体阳性;②有月经不调、痛经、不孕等典型症状;③经腹腔镜检查确诊。

1.2.2 中医诊断 符合《中医病证诊断疗效标准》^[8]中相关诊断标准,辨证分型为肝气郁结证,主症:胸闷、癥瘕积聚、痛经、腹胀;次症:食欲不振、月经不调、乳房胀痛、舌紫暗、脉弦。符合上述 2 项主症或次症诊断为肝气郁结。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②近期未接受激素类药物治疗;③既往无药物过敏史;④知情研究,已签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①既往有人工流产、药物流产史;②肾功能、肝功能不全;③合并其他可能影响性激素水平、体液免疫功能的妇科疾病;④认知功能障碍。

1.4 治疗方法 对照组给予米非司酮(广州朗圣药业有限公司,国药准字 H20113480,规格:25 mg×6 片),12.5 mg·次⁻¹,1 次·d⁻¹,持续服药 6 个月。治疗组在对照组米非司酮治疗方案基础上给予宣郁通经汤加减治疗,组方:土鳖虫 15 g,山梔子 9 g,酒白芍 15 g,黄芩 3 g,炒白芥子 9 g,当归 15 g,徐长卿 9 g,丹皮 15 g,川郁金 3 g,吴茱萸 3 g,延胡索 9 g,柴胡 3 g,炙甘草 3 g,香附 3 g。辨证加减,气虚者去柴胡、香附,加党参、炙绵芪,痛经者加皂角、川牛膝;月经量大者加益母草、刘寄奴。取 800 mL 清水煎煮,剩余 200~300 mL 药液,1 剂·d⁻¹,两次服用,持续治疗 6 个月。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效评估 参考《子宫内膜异位症的中西医结合研究和诊疗标准》^[9]进行疗效评估:显效:

治疗后月经不调、痛经等症状消失,B 超检查盆腔见肿块消失;有效:治疗后痛经、月经不调等症状显著改善,B 超检查见盆腔肿块明显缩小;无效:治疗后痛经、月经不调等症状无显著改善,B 超检查见盆腔肿块无明显缩小。总有效率计算方法:(显效+有效)/总例数×100%。

1.5.2 性激素及体液免疫功能指标 于治疗前、治疗后采集患者静脉血(空腹)4 mL,离心(4000 r·min⁻¹,8 min)获取血清,通过酶联免疫吸附试验测量两组患者血清性激素(E2、LH、FSH)及体液免疫功能指标(IgM、IgA、IgG)水平。

1.5.3 不良反应 记录给药期间患者头痛、阴道出血、皮疹等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 使用 SPSS24.0 软件处理数据, $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料,性激素、体液免疫功能指标均符合正态分布,组间比较独立 *t* 检验, $[n(\%)]$ 表示计数资料, χ^2 检验,*P*<0.05 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组总有效率为 95.50%,对照组为 75.00%,两组比较,治疗组显著高于对照组(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组疗效对比[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	无效	有效	显效	总有效
对照组	40	10(25.00)	14(35.00)	16(40.00)	30(75.00)
治疗组	40	3(7.50)	15(37.50)	22(55.00)	37(92.50)
χ^2					4.501
<i>P</i>					0.034

2.2 两组性激素水平比较 治疗前治疗组与对照组血清 E2、FSH、LH 水平对比无显著差异(*P*>0.05),治疗后两组患者血清 E2、FSH、LH 水平均显著下降(*P*<0.05),且治疗组显著低于对照组(*P*<0.05),表 2。

表 2 两组血清 E2、FSH、LH 水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	E2(pmol·L ⁻¹)		FSH(IU·L ⁻¹)		LH(IU·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	163.98±18.25	136.31±14.82 *	6.23±0.85	5.06±0.69 *	6.85±0.89	5.11±0.62 *
治疗组	40	165.36±18.34	117.36±12.54 *	6.36±0.89	4.11±0.56 *	6.91±0.92	4.08±0.57 *
<i>t</i>		0.337	6.174	0.668	6.761	0.297	7.735
<i>P</i>		0.737	0.000	0.506	0.000	0.768	0.000

注:本组治疗后同治疗前对比,**P*<0.05

2.3 两组体液免疫功能指标对比 治疗前两组患者 IgM、IgA、IgG 水平无显著差异 ($P>0.05$), 治疗后治疗组及对照组 IgM、IgA、IgG 水平均显著下

降 ($P<0.05$), 且治疗组显著高于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组体液免疫功能指标对比($\bar{x}\pm s, g \cdot L^{-1}$)

组别	n	IgM		IgA		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	1.57±0.24	1.29±0.21 *	1.78±0.27	1.54±0.22 *	6.41±0.87	5.33±0.66 *
治疗组	40	1.55±0.25	1.11±0.18 *	1.76±0.28	1.35±0.19 *	6.27±0.89	4.18±0.57 *
t		0.365	4.116	0.325	4.134	5.793	8.340
P		0.716	0.000	0.745	0.000	0.000	0.000

注:本组治疗后同治疗前对比,* $P<0.05$

2.4 两组不良反应对比 治疗期间两组患者均未出现严重不良反应,治疗组不良反应发生率为

15.00%,对照组为 10.00%,组间不良反应发生率对比无显著差异 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 两组不良反应对比[$n(\%)$]

组别	n	头痛	阴道出血	性欲降低	皮疹	不良反应发生
对照组	40	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	0(0.00)	4(10.00)
治疗组	40	3(7.50)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	6(15.00)
χ^2						0.457
P						0.499

3 讨论

中医认为子宫内膜异位症属于“癥瘕”“痛经”等病范畴,其病因复杂,肾虚、气虚、寒湿、气滞、湿热、痰瘀等均可引起本病,临床以气滞致病者多见^[10-11]。《傅青主女科》记载:“经欲行而肝不应,则拂其气而痛生。”阐明肝气郁结可诱发痛经^[12]。育龄期女性情志内伤后肝气郁结,气机阻滞,气不畅则血行不畅,久则成瘀,瘀血停留于胞宫,致血不下行,不通则痛,引起痛经、月经不调等一系列症状^[13-14]。针对肝气郁结的患者治疗应以疏肝清热、养血柔肝为主。

宣郁通经汤出自《傅青主女科》,既往在盆腔炎、痛经、子宫肌瘤等多种妇科疾病治疗中均取得良好疗效^[15-17]。张先锋等^[18]将宣郁通经汤用于子宫内膜异位症的治疗,结果表明该方可显著改善子宫内膜异位症患者卵巢功能,提高临床疗效,证实宣郁通经汤治疗子宫内膜异位症也有显著疗效。宣郁通经汤组方中当归、酒白芍可平抑肝阳、养血补血、柔肝敛阴,为本方君药;柴胡疏肝解郁,山栀子泻火除烦,丹皮清热凉血、活血化瘀,香附调经止痛、宽中理气,四药合为臣药,可助君药疏

肝解郁;炒白芥子散结通络,土鳖虫消癥化痞,延胡索行气止痛,徐长卿温经通络,黄芩清热燥湿,川郁金行气解郁,吴茱萸开郁化滞,七药合为佐药;炙甘草可滋阴养血,也可调和诸药,为本方使药^[19]。君臣佐使配伍,可疏肝解郁、清热泻火、调经止痛,符合子宫内膜异位症患者的治疗需求。现代药理学表明,延胡索、土鳖虫中有效成分可镇痛抗炎,改善患者血液循环^[20-21];白芍中芍药苷、芍药内酯苷具有抗抑郁、抗血栓、保肝等多种作用,可降低子宫内膜异位症患者性激素水平,控制病情进展^[22-23];柴胡中柴胡皂苷、柴胡多糖可促进肝细胞再生,增强自然杀伤细胞吞噬功能,提高淋巴细胞转化率,改善患者免疫力^[24-26]。此次观察中治疗组总有效率高于对照组 ($P<0.05$),初步证实宣郁通经汤加减联合米非司酮治疗子宫内膜异位症具有显著疗效。

现代研究认为,子宫内膜异位症的发生与免疫、内分泌、遗传等多种原因有关,其中卵巢内功能分泌失调的直接表现为性激素水平紊乱。此次观察中治疗组治疗后血清 FSH、LH、E2 水平低于对照组 ($P<0.05$),说明宣郁通经汤可纠正子宫内

膜异位症患者性激素紊乱情况,改善其卵巢分泌功能。B 淋巴细胞是体液免疫主要细胞,可产生 Ig 及补体 C3,子宫内膜异位症患者普遍存在 B 淋巴细胞活性异常及淋巴细胞浸润,补体 C3 及免疫球蛋白水平上升,促使白细胞趋化,刺激组胺释放,诱使子宫内膜异位症患者发生盆腔粘连^[27-28]。体液免疫功能紊乱作为子宫内膜异位症患者主要表现之一,既往研究已证实 IgM、IgA、IgG 水平与患者病情严重程度具有相关性^[29-30]。此次观察中治疗组治疗后 IgM、IgA、IgG 水平低于对照组 ($P<0.05$),说明宣郁通经汤加减联合米非司酮可调节子宫内膜异位症患者体液免疫功能,降低血内 IgM、IgA、IgG 水平,纠正患者对异位内膜种植的排斥异常,发挥正常免疫抑制作用,从而控制子宫内膜异位症进展,缓解患者痛经、月经不调等症状。在不良反应发生率观察中,治疗组与对照组不良反应无显著差异 ($P>0.05$),提示联合治疗与单一米非司酮治疗安全性相似,不明显增加患者不良反应。本次研究从性激素水平、体液免疫功能探讨了宣郁通经汤加减联合米非司酮治疗子宫内膜异位症的有效性,但受限于病例较少,数据结果可能存在偏差,需在今后扩增病例进行完善。

综上所述,宣郁通经汤加减联合米非司酮治疗子宫内膜异位症可调节患者体液免疫功能,纠正性激素水平紊乱,提高临床疗效,且安全性较高。

参考文献

[1] Saavalainen L, Lassus H, But A, et al. Incidence of extraovarian clear cell cancers in women with surgically diagnosed endometriosis: a cohort study [J]. PLoS One, 2021, 16(6): e0253270.

[2] 卢艺, 朱燕, 吴冰玲. 从“肝”浅谈不孕证治 [J]. 现代中医药, 2016, 36(6): 77-79.

[3] 姜虹, 贺丰杰, 朱虹丽, 等. 宫瘤消胶囊对子宫内膜异位症大鼠异位内膜组织病理学的影响 [J]. 现代中医药, 2018, 38(2): 87-89, 92.

[4] 肖新春, 王世琪, 齐巧霞, 等. 桂枝茯苓胶囊对 EMs 大鼠异位内膜 AQPI、2、5 的影响 [J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(5): 35-38, 54.

[5] 曹阳, 李宛璇, 须义贞, 等. 加味没竭片治疗子宫内膜异

位症气滞血瘀型痛经 30 例 [J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(2): 94-98.

[6] 魏玲, 王军, 张宗敏. 宣郁通经汤与血府逐瘀胶囊治疗子宫内膜异位症痛经疗效观察 [J]. 四川中医, 2017, 35(12): 173-175.

[7] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊断与治疗规范 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(9): 645-648.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准: ZY/T001. 1-001. 9-94 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 29-34.

[9] 王曼. 子宫内膜异位症的中西医结合研究和诊疗标准 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(5): 265-267.

[10] 范新雨, 卫爱武. 中西医结合治疗子宫内膜异位症进展 [J]. 中医学报, 2020, 35(5): 989-993.

[11] 武梅, 刘德慧, 俞超芹. 子宫内膜异位症中医证候初探 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(5): 32-38.

[12] 傅山. 傅青主女科 [M]. 欧阳兵, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 21-25.

[13] 章恒端, 向琚, 舒运录, 等. 当归四逆汤对寒凝血瘀型子宫内膜异位症患者疼痛症状与生活质量的影响 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(31): 143-145, 150.

[14] 刘叶, 赵亚芹. 活血通络解毒汤治疗子宫内膜异位症疗效及对患者卵巢功能的影响 [J]. 陕西中医, 2022, 43(4): 450-452, 468.

[15] 曾艺文, 刘耀崇. 乌梅汤合宣郁通经汤加减治疗子宫腺肌症痛经的临床观察 [J]. 中医药导报, 2018, 24(5): 92-94.

[16] 姚睿祺, 杨德爽, 李玲玲, 等. 浅谈《傅青主女科》化裁应用逍遥散的特色和规律 [J]. 环球中医药, 2022, 15(1): 69-71.

[17] 袁杰. 宣郁通经汤加减联合布洛芬治疗子宫腺肌症痛经临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54(4): 10-12.

[18] 张先锋, 黄烁, 王岩. 宣郁通经汤加味对子宫内膜异位术后卵巢功能及血清 EMAb、MMP-9 水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(17): 1901-1904.

[19] 孙倩, 李楠, 陈梅, 等. 《傅青主女科》从肝论治痛经 [J]. 中医学报, 2020, 35(12): 2517-2520.

[20] 陈斯. 延胡索化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2021, 38(7): 78-82.

[21] 王少平, 赵一幕, 李盼盼, 等. 基于网络药理学的土鳖虫破血逐瘀作用机制研究 [J]. 中国现代中药, 2021,

23(3):457-463,469.

[22]王晨,刘傲蕾,吴和珍,等. 延胡索及金铃子散镇痛的药效学和网络药理学比对研究[J]. 科学技术与工程, 2023,23(4):1447-1459.

[23]张燕丽,田园,付起凤,等. 白芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(2):104-109.

[24]征征,郁悦,刘庭秀,等. 基于网络药理学及分子对接探讨“白芍-牡蛎”药对治疗多囊卵巢综合征的作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023,23(11):1288-1293.

[25]李月阳,雷根平,董盛,等. 柴胡的现代药理作用研究进展[J]. 海南医学院学报,2022,28(22):1748-1754.

[26]兰宝恒,吴泽青. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2023,40(2):174-180.

[27]杜愿,转黎,李云秀,等. 淋巴细胞相关免疫微环境在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. 重庆医学,2022,51(19):3379-3384.

[28]Riccio LGC,Jeljeli M,Santulli P,et al. B lymphocytes in-activation by Ibrutinib limits endometriosis progression in mice[J]. Human Reproduction,2019,34(7):1225-1234.

[29]胡婷婷,程静,董利平. 加味桂枝茯苓汤联合 GnRHa 治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者性激素及体液免疫功能的影响[J]. 海南医学,2022,33(8):1016-1019.

[30]武芳,罗珉. 补肾调经汤内服加活血散结栓塞胚对子宫内膜异位症体液免疫及异位子宫内膜的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(20):2234-2236,2271.

(修回日期:2023-06-06 编辑:杨芳艳)