

归肾活血汤对原因不明月经过少患者 基质金属蛋白酶水平及血液流变学的影响*

张文艳, 黄光荣, 袁媛, 陈莉
深圳市宝安区中医院, 广东 深圳 518100

[摘要] 目的:探讨归肾活血汤对原因不明月经过少患者基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinases 2, MMP-2)、MMP-9水平及血液流变学的影响。方法:选取96例原因不明月经过少患者,按随机数字表法将其分为对照组和观察组,各48例。对照组采取常规西药治疗,观察组在此基础上服用归肾活血汤治疗。两组均连续治疗3个月经周期。比较两组临床疗效、血液流变学指标值、基质金属蛋白酶水平、中医证候积分、月经量积分。结果:观察组临床总有效率[93.75%(45/48)]高于对照组[75.00%(36/48)]($P<0.05$);治疗后两组患者MMP-2、MMP-9水平均明显高于治疗前($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$);治疗后两组月经量积分、中医证候积分、红细胞聚集指数、高切全血黏度、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$)。结论:归肾活血汤治疗原因不明月经过少患者具有较好的疗效,能够有效调节患者机体性激素水平,并有利于提升子宫内膜中血管的生成活性。

[关键词] 月经过少;归肾活血汤;基质金属蛋白酶;性激素;临床疗效

[中图分类号] R271.11 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2025)03-0118-04

Effects of Guishen Huoxue Tang on MMP-2 Levels and Blood Rheology in Patients with Hypomenorrhea of Unknown Aetiology

ZHANG Wenyan, HUANG Guangrong, YUAN Yuan, CHEN Li
Baoan District Hospital of TCM, Shenzhen 518100, China

Abstract Objective: To discuss the effects of Guishen Huoxue Tang on the levels of MMP-2 and MMP-9, blood rheology in patients with hypomenorrhea of unknown aetiology. Methods: All 96 patients were chosen and allocated to the control group and the observation group according to random number table method with 48 cases in each group. The control group was treated with conventional Western medicine, and the observation group took Guishen Huoxue Tang, both groups were treated for three menstrual cycles consecutively. To compare clinical effects the indexes of blood rheology the levels of matrix metalloproteinases, TCM syndrome integrals, and the integration of menstrual flow, between both groups. Results: Clinical total effective rate of the observation group was [93.75%(45/48)], higher than [75.00%(36/48)] of the control group ($P<0.05$); after the treatment, the levels of MMP-2 and MMP-9 in the two groups were obviously higher than these before the treatment ($P<0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$); after the treatment, the integration of menstrual flow, TCM syndrome integrals, erythrocyte aggregation index, high-shear whole blood viscosity and the levels of Fib were lower than these before the treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). Conclusion: The decoction could gain better clinical effects in the treatment of hypomenorrhea of unknown aetiology, it could effectively regulate the levels of sex hormone and facilitate the enhancement of angiogenic activity in the endometrium.

Keywords hypomenorrhea; Guishen Huoxue Tang; matrix metalloproteinases; sex hormone; clinical effects

月经过少在临床中较为常见和多发^[1]。子宫内膜炎、人工流产刮宫过深、子宫内膜粘连、瘢痕形成等均是月经过少的主要发病原因,但上述病因并非全部月经过少患者的发病原因^[2]。在临床上,部分患者经宫腔镜检查并未发现明确的子宫内膜损伤史,性激素检查也正常,但月经量逐渐减少,通过给予性激素进行替代治疗,效果也不甚理想,西医学称之为原因不明月经过少^[3]。目前,国内外尚无原因不明月经过少导致反复流产、不孕

不育等现象的明确报道。中医学认为该疾病多虚实夹杂,主要以肾虚为本,血瘀为标,根本病机是肾虚精血亏少,与脾肝相关,兼血瘀、痰湿,治疗时宜遵循“调经之本在于肾”进行辨证施治,以补肾填精,养血活血为根本大法,兼顾调理肝脾,同时注重中西医结合,针灸并用,周期调经,使阴阳调和,冲任血海按时满溢,经量正常^[4]。基于此,本研究应用“归肾活血汤”治疗原因不明月经过少患者48例,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2019年5月至2021年5月在深圳市宝安区中医院妇科就诊的96例原因不明月经过少患者为研究对象,本研究样本量估算参照《临床试验样本量含量的计算》和《医学统计学》中的相关内容。为了减少偏倚,本研究对患者、医生及统计分析人员实施了盲法,确保治疗方案的隐匿性。观察组和对照组的中药及对照治疗均由医院中药房按随机分配序列编号并统一包装,标注患者姓名后发放,研究过程中,病情评估和检测医师直到临床研究结束后才被告知患者分组情况,以确保研究的科学性和公正性。根据预实验结果和相关文献,设定 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$,采用双侧检验,假设观察组与对照组之间的主要结局指标(如MMP-2水平)存在显著性差异,效应量为0.8,计算得到两组所需样本量为48例。由于样本量和资源的限制,本研究实际纳入96例患者,随机分为观察组和对照组,每组48例。观察组年龄19~41岁,平均 (32.67 ± 6.48) 岁;病程4个月至8年,平均 (3.87 ± 1.05) 年;未婚15例,人流术后14例,带环避孕19例。对照组年龄20~40岁,平均 (32.08 ± 6.39) 岁;病程3个月至7年,平均 (3.96 ± 1.03) 年;未婚16例,人流术后12例,带环避孕20例。两组患者年龄、病程等一般资料比较,具有可比性($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准(批号:KY-2019-004-01)。

1.2 纳入标准 1)符合《中医妇科学》中月经过少诊断标准^[5],且中医辨证为肾虚血瘀证者;2)月经周期正常者;3)经妇科系列检查未发现生殖器官病变及性激素六项、甲状腺功能基本正常者;4)符合知情同意原则并签署知情同意书者。

1.3 排除标准 1)合并心、肝、肺、肾等原发性疾病或其他先天性疾病者;2)患有宫腔粘连或子宫内膜严重损伤者;3)对本研究所用药物过敏者;4)近半年服用过含有激素类药物者。

1.4 治疗方法 给予对照组常规西药治疗:于患者月经来潮第5天给予戊酸雌二醇片(法国LPHARM Lille S.A.S.生产,拜耳医药保健有限公司广州分公司包装,批号:2023B09L12,规格:1 mg/片)口服,每次1 mg,每日1次,连续服用1个疗程(21天);月经第19天给予地屈孕酮片(荷兰Abbott Healthcare Products B.V.生产,批号:23C04M08,进口药物注册证号:H20170221,规格:10 mg/片)口服,每次10 mg,每日2次,连续口服7天。连续治疗3个月经周期。观察组在常规西医治疗的基础上服用归肾活血汤。归肾活血汤

药物组成:熟地黄20 g,山萸肉15 g,山药15 g,白芍15 g,黄芪30 g,当归10 g,菟丝子30 g,枸杞子15 g,丹参20 g,鸡血藤30 g,川芎10 g,女贞子20 g。每日1剂,于非经期时水煎分服,连续治疗3个月经周期。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]评定临床疗效。治愈:月经量完全恢复正常,临床症状消失;显效:月经量较治疗前增多30%以上,但停药后稍微减少,临床症状大部分消失;有效:月经量稍有增加,停药后显著减少,临床症状较治疗前有所改善;无效:症状改善未达到以上任何标准。

1.5.2 血清指标 于治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血5 mL测定血清基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinases-2, MMP-2)、MMP-9水平。试剂盒均由上海心语有限公司提供。

1.5.3 月经量积分和中医证候积分 月经量积分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]评定月经量积分:月经总量 ≥ 30 mL为0分;月经总量减少1/2以上,但 $20\text{ mL}<\text{月经总量}<30\text{ mL}$ 为2分;月经总量 $\leq 20\text{ mL}$ 为4分。中医证候积分:参照文献^[7]对患者中医证候进行评分,分为主症与次症。主症:重度6分,中度4分,轻度2分,无0分;次症:重度3分,中度2分,轻度1分,无0分。

1.5.4 血液流变学指标 于治疗前后使用日本Sysmex CS5100血凝仪对两组患者红细胞聚集指数、高切全血黏度及纤维蛋白原(fibrin-ogen, Fib)进行测定并比较。

1.5.5 不良反应发生情况 观察两组不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0软件对此次实验数据进行分析,其中计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;若不呈正态分布,采用非参数秩和检验;临床疗效采用率和构成比等描述,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组痊愈14例,显效18例,有效13例,无效3例,总有效率93.75%(45/48);对照组痊愈12例,显效13例,有效11例,无效12例,总有效率75.00%(36/48)。两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 血清MMP-2、MMP-9表达水平 治疗前两组血清MMP-2、MMP-9水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组均高于治疗前($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后血清MMP-2、MMP-9表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	MMP-2(μg/L)	MMP-9(ng/L)
观察组	48	治疗前	1108.34 ± 137.28	201.67 ± 23.30
		治疗后	1456.27 ± 141.29 ^{*△}	271.38 ± 24.01 [△]
		<i>t</i>	6.387	6.917
<i>P</i>			0.004	0.005
对照组	48	治疗前	1105.31 ± 138.09	200.39 ± 23.29
		治疗后	1387.29 ± 140.37 [*]	249.38 ± 23.41 [*]
		<i>t</i>	4.846	4.714
<i>P</i>			0.033	0.030

注:*表示与同组治疗前比较, $P<0.05$;△表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.3 月经量积分及中医证候积分 治疗前两组月经量积分及中医证候积分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组均低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.4 血液流变学指标 治疗前两组红细胞聚集指数、高切全血黏度和Fib水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组均显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组均低于对照组($P<0.05$),见表3。

表2 两组治疗前后 月经量积分及中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)					分
组别	例数	时间	月经量积分	中医证候积分	
观察组	48	治疗前	3.32±0.38	18.47±3.76	
		治疗后	0.91±0.29 ^{*△}	6.02±3.89 ^{*△}	
		<i>t</i>	6.528	6.148	
		<i>P</i>	0.002	0.003	
对照组	48	治疗前	3.35±0.31	18.33±3.82	
		治疗后	1.85±0.28 [*]	9.69±3.78 [*]	
		<i>t</i>	4.937	4.028	
		<i>P</i>	0.012	0.024	

注:*表示与同组治疗前比较, $P<0.05$;△表示与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后血液流变学指标($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	红细胞聚集指数	高切全血黏度(mPa·s)	Fib(g/L)
观察组	48	治疗前	5.65±1.10	9.69±1.23	5.60±1.10
		治疗后	3.76±0.75* [△]	6.35±1.19* [△]	4.48±1.09* [△]
<i>t</i>			7.006	6.981	6.429
<i>P</i>			0.002	0.005	0.003
对照组	48	治疗前	5.70±1.06	9.78±1.58	5.71±1.05
		治疗后	5.01±0.95*	8.68±1.39*	4.96±0.75*
<i>t</i>			3.624	3.750	4.024
<i>P</i>			0.015	0.018	0.021

注:*表示与同组治疗前比较, $P<0.05$;△表示与对照组治疗比较, $P<0.05$

2.5 不良反应 观察组共有6例(12.50%)患者出现不良反应,对照组共有8例(16.70%)患者出现不良反应。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

原因不明的月经过少在临床上较为常见,且发病机制较为复杂。西医学认为,造成月经过少的因素有子宫内膜损伤、感染引起内膜基底层受损等。此外,垂体、下丘脑功能异常、卵巢功能早衰等卵巢内分泌原因,先天性子宫发育不良、合并内科疾病等因素也可引起月经过少^[8-9]。

中医学认为,精亏血少、血海不盈是导致月经过少的主要原因^[10]。该疾病会严重影响女性患者的身体健康和生活质量,若不能及时、有效地进行治疗,会引发各类并发症,患者会出现更为严重的妇科疾病^[11-12]。现如今,对原因不明的月经过少

的深入研究已成为医疗界需要迫切解决的难题。

归肾活血汤由归肾丸加丹参、鸡血藤加减而来,用于治疗月经过少,疗效满意。归肾丸出自《景岳全书·卷之五十一德集·新方八阵》,书中记载:“归肾丸治肾水真阴不足,精衰血少,腰酸脚软,形容憔悴,遗泄阳衰等证。”全方重用菟丝子、熟地黄二药,补肾气、滋肾填精共为君药。熟地黄味甘性微温,滋阴填精养血,《本草纲目》云:“填骨髓,长肌肉,生精血,补五脏内伤不足,通血脉。”菟丝子补肾固精,用之入肾,善补而不峻,益阴而固阳。山萸肉、枸杞子、白芍、女贞子滋肾养肝,肝肾同源,可加强补肾之功效;山药、黄芪健脾,以后天养先天,健脾以补肾;当归养血调经,可增强补肾填精力度;丹参、鸡血藤可养血活血。上药共为臣药。“血中气药”川芎行气活血为使药。全方以补肾气、益精血、活血为法,肾气得充,化源充足,冲

任得养,血海渐盈,则月经可复^[13-14]。研究表明,补肾中药具有多环节、多靶点的调节性腺生殖轴的作用,不但可以改善卵巢的储备,提高患者体内雌激素水平,同时还可提升内膜上雌激素受体的含量,改善血液供应,促进组织的修复,加快局部血液的吸收^[15-16]。因此,本研究采用西医激素替代疗法和归肾活血汤内服治疗原因不明月经过少患者,结果显示,观察组中医证候积分显著低于对照组,临床总有效率明显高于对照组,提示归肾活血汤能够减轻患者临床症状,疗效确切。此外,治疗后观察组月经量积分低于对照组;治疗后观察组MMP-2、MMP-9均高于对照组,说明归肾活血汤可有效降低月经量积分,提高MMP-2、MMP-9水平,可增加患者月经量并提高子宫内中血管的生成活性。推测原因可能是丹参、鸡血藤、川芎等具有一定的行气活血作用,可以使MMP-2、MMP-9分解细胞外基质,提升子宫内中血管的生成活性,促使子宫内膜的功能层发生脱落,增加子宫内膜血流量与月经血量,从而改善症状^[17]。另一方面,本研究中观察组治疗后红细胞聚集指数、高切全血黏度和Fib水平均显著低于对照组,表明归肾活血汤可以有效改善患者血液流变学指标。可能是由于脾为气血之源,归肾活血汤中,黄芪能补气升阳,当归有补血、养血、活血之效,诸药共用,可达气助血行,祛瘀活血之目的^[18]。

综上所述,归肾活血汤治疗原因不明月经过少患者具有较好的疗效,能够有效调节患者血液流变学指标,并有利于提升子宫内中血管的生成活性。

参考文献

- [1] 孟丽燕,邓继红,张雯,等. ER、VEGF在子宫内膜刺激治疗不明原因月经过少患者的作用分析[J]. 中外医疗,2019,38(2): 5-8,15.
- [2] CRITCHLEY O D, MAYBINJ A, ARMSTRONG M, et al. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(3): 1149-1179.
- [3] 胡雨欣. 月经过少的病因及治疗研究进展[J]. 中国保健营养, 2019, 17(17): 27-28.
- [4] 何美燕. 益肾活血汤治疗人工流产后月经过少的治疗效果观察[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2019, 3(21): 23-25.
- [5] 张玉珍. 中医妇科学[J]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 137.
- [6] 郑筱萸. 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: 224-225.
- [7] 王净净, 龙俊杰. 中医临床病证诊断疗效标准[M]. 湖南科学技术出版社, 1993: 171.
- [8] FINDLAYR J, MACRAEE H R, WHYTEI Y, et al. How the menstrual cycle and menstruation affect sporting performance: experiences and perceptions of elite female rugby players[J]. *Br J Sports Med*, 2020, 54(18): 1108-1113.
- [9] TANG Z, HONG M, HE F, et al. Effect of endometrial injury during menstruation on clinical outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized control trial[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(3): 451-458.
- [10] 王美霞, 胡慧娟, 滕依丽. 滋肾活血汤治疗人流术后血虚型月经过少临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 431-434.
- [11] 丁美丽. 参术养血汤在治疗月经过少患者中的应用研究[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(10): 23-24.
- [12] 陈婷玉, 丛培玮, 吴兆利. 《四圣心源》中桂枝在妇科疾病中的应用探析[J]. 西部中医药, 2023, 36(2): 33-36.
- [13] 张倩. 血府逐瘀汤加減治疗月经过少临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(12): 1517-1518.
- [14] 李时雨, 莫蕙, 许家莹, 等. 基于卵巢颗粒细胞功能探讨调周法治疗卵巢储备功能减退的临床研究[J]. 西部中医药, 2024, 37(1): 150-153.
- [15] 秦丹. 基于“经水出诸肾”理论治疗人工流产后月经过少临床观察[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2022, 34(2): 191-194.
- [16] 邓星佑, 林忆平, 吴向农, 等. 疏调气机法联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的疗效及其对血清TGF- β_1 , TSGF的影响[J]. 西部中医药, 2024, 37(1): 139-144.
- [17] 林淑霞. 雌激素序贯联合补肾疏肝活血汤治疗人流术后月经过少疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(1): 59-60.
- [18] 古衡芳, 肖雁冰, 赵菁, 等. 宫腔中放置LNG-IUS联合桂枝茯苓丸对年轻子宫内中息肉切除术后患者的影响[J]. 西部中医药, 2023, 36(9): 115-119.

收稿日期: 2024-07-18

*基金项目: 深圳市科技计划项目(JCYJ20220530141403008)。

作者简介: 张文艳(1982—), 女, 硕士学位, 副主任医师。研究方向: 生殖内分泌疾病的中医药诊治。Email: sds20220701@163.com。