

[17] 吴莹, 张建遼, 王建华, 等. 辽宁省本溪市溪湖区药用植物资源调查与 AHP 评价[J]. 中药材, 2021, 44(5): 1075-1080.

[18] 杨志鹏, 许嘉巍, 冯兴华, 等. 基于 InVEST 模型的东北地区土地利用变化对生境的影响研究[J]. 生态科学, 2018, 37(6): 139-147.

[19] 梁晓瑶, 袁丽华, 宁立新, 等. 基于 InVEST 模型的黑龙

生境质量空间格局及其影响因素[J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2020, 56(6): 864-872.

[20] 张大智, 孙小银, 袁兴中, 等. 南四湖流域 1980-2015 年土地利用变化及其对流域生境质量的影响[J]. 湖泊科学, 2018, 30(2): 349-357.

[21] 高锐. 依安县水土流失治理模式与科技发展对策[J]. 现代农业科技, 2017(4): 228; 232.

左归丸加减联合地屈孕酮对肾阴虚证生育期排卵障碍异常子宫出血患者的临床疗效

贺晓霞
(西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000)

摘要: **目的** 探讨左归丸加减联合地屈孕酮对肾阴虚证生育期排卵障碍异常子宫出血患者的临床疗效。**方法** 100 例患者随机分为对照组 (45 例) 和观察组 (48 例), 对照组给予地屈孕酮, 观察组在对照组基础上加用左归丸加减, 疗程 3 个月经周期。检测临床疗效、中医证候评分、FSH、LH、T、E₂、P、基础体温双相占比率、妊娠率、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分、卵泡期 FSH、LH、T 降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 观察组黄体期 E₂、P、基础体温双相占比率、妊娠率水平高于对照组 ($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 左归丸加减联合地屈孕酮可安全有效地改善生育期排卵障碍异常子宫出血肾阴虚证临床症状, 恢复自发排卵。

关键词: 左归丸; 地屈孕酮; 异常子宫出血; 排卵障碍; 生育期; 肾阴虚

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)07-2481-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.07.059

异常子宫出血指月经周期频率、规律性、经期长度及出血量中任何一项不符合且源自于宫腔内的异常出血, 临床就诊率达到 70%^[1-3], 由于排卵障碍性导致的异常子宫出血约占 50%, 其临床症状为月经频发、月经量多、经期延长、淋漓不尽等, 归属于中医的月经先期、月经过多、经期延长、崩漏疾病, 病机特点为虚、热、瘀^[4-5]。异常子宫出血与雌激素受体的表达部位有关, 当雌激素受体水平异常升高时, 子宫内膜增殖异常, 进而凝血机制不能正常启动, 纤溶过程异常增高, 导致月经量增多、经期延长、异常子宫出血发生^[6]。长时间异常子宫出血易使患者出现贫血、生殖系统感染、不孕等疾病, 目前临床对该病治疗原则是止血, 或减少出血量、缩短持续出血时间, 现阶段多采用药物治疗, 但是研究发现单一药物治疗效果不佳, 不能有效调节内分泌紊乱^[7-8]。

基于排卵障碍性异常子宫出血中医疾病的病机特点, 本研究对左归丸进行化裁, 加入化瘀止血之品, 左归丸加减处方具有滋肾益阴、化瘀止血、调经助孕之功。本研究观察左归丸加减联合地屈孕酮治疗肾阴虚证生育期排卵障

碍性异常子宫出血的临床疗效, 探求排卵障碍性异常子宫出血生育期患者性腺轴有序化建立与病机特点同步治疗的中西医结合治疗方案, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2020 年 6 月至 2022 年 6 月收治于西南医科大学附属中医医院门诊的 100 例肾阴虚证生育期排卵障碍性异常子宫出血患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 50 例, 研究过程中分别脱落 5 例 (2 例依从性差, 3 例因出现不良反应而退出)、2 例 (1 例依从性差, 1 例因出现不良反应而退出), 最终分别纳入 45、48 例。其中, 对照组年龄 22~37 岁, 平均年龄 (25.12±4.95) 岁; 身高 1.58~1.66 m, 平均身高 (1.61±0.09) m; 体质量 52.45~63.59 kg, 平均体质量 (58.25±7.92) kg; 病程 0.9~1.3 年, 平均病程 (0.98±0.38) 年, 而观察组年龄 21~38 岁, 平均年龄 (26.78±5.71) 岁; 身高 1.54~1.68 m, 平均身高 (1.65±0.12) m; 体质量 50.21~67.89 kg, 平均体质量 (59.67±8.25) kg; 病程 0.8~1.5 年, 平均病程 (1.02±0.43) 年, 2 组一般资料比较, 差异无统计学意

收稿日期: 2023-12-21
基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (2021MS466, 2023MS155)
作者简介: 贺晓霞 (1977—), 女, 博士, 副主任医师, 从事中医药治疗妇科疾病研究。Tel: 17360589182

义 ($P>0.05$), 具有可比性。研究经医院伦理委员会批准 (BY2023018)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医 (生育期排卵障碍异常子宫出血) 参照 2014 年中华医学会妇产科学分会《异常子宫出血诊断与治疗指南》^[9], ①与正常月经的周期频率、规律性、经期长度、经期出血量任何 1 项不符的、源自子宫腔的异常出血, 为异常子宫出血; ②诊断前必须排除外生殖道或全身器质性病变, 基础体温呈单相型改变, 为排卵障碍性异常子宫出血。

1.2.2 中医 (肾阴虚证) 参照《中医妇科常见病诊疗指南》^[10], 主证经血非时而下量多或淋漓不净, 次证①头晕耳鸣; ②腰膝酸软; ③五心烦热; ④色鲜红; ⑤质稠, 舌质红, 苔少, 脉细数。主证必备, 次证符合 2 项加舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 ①符合“1.2”项下诊断标准; ②年龄 21~38 岁的已婚女性, 并且有生育需求; ③配偶生殖功能正常; ④血红蛋白水平 ≥ 80 g/L; ⑤患者了解本研究, 签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①存在严重肝肾功能异常及心脑血管、血液方面疾病; ②存在恶性肿瘤、生殖系统器质性疾病; ③存在精神方面疾病; ④过敏体质; ⑤近 3 个月内服用过与本研究同类药物。

1.5 脱落标准 ①依从性差, 未按研究方案治疗; ②自行退出或用药过程中出现不良反应。

1.6 治疗手段 对照组采用地屈孕酮片 (荷兰 Abbott 公司, 批文号 H20130110, 10 mg/片), 出血期开始服用, 每天 2 次, 每次 10 mg, 共 10 d, 血止后不服药, 至第 15 天再服用 10 d (血止后开始用药为 1 个周期); 观察组在对照组基础上加用左归丸加减, 组方药材熟地黄 20 g、山药 12 g、山萸肉 12 g、枸杞子 12 g、菟丝子 12 g、龟胶 10 g、鹿胶 10 g、女贞子 12 g、墨旱莲 12 g、茜草 10 g、乌贼骨 30 g、仙鹤草 30 g、五味子 6 g, 为四川新绿色药业科技发展股份有限公司生产的中药免煎配方颗粒 (批文号 00120S30481R0L/5100), 每次 1 格, 100 mL 开水冲服, 每天 3 次, 共 10 d, 血止后处方去乌贼骨、茜草、仙鹤草, 连服 14 d, 至第 15 天再服用地屈孕酮片 10 d (血止后开始用药为 1 个周期)。2 组疗程均为 3 个月经周期。

1.7 指标检测

1.7.1 中医证候评分 参考《中医病证诊断疗效标准 (2012 年版)》^[11], 主证包括出血天数、出血量、月经周期, 按无、轻度、中度、重度分别计 0、2、4、6 分, 其中出血天数 <7 d、出血量 60~80 mL、月经周期 21~35 d 为 0 分, 出血天数 8~14 d、出血量 80~100 mL、月经周期 36~42 d 为 2 分, 出血天数 15~21 d、出血量 100~120 mL、月经周期 43~49 d 为 4 分, 出血天数 >21 d、出血量 >120 mL、月经紊乱无周期为 6 分; 次证包括头晕耳鸣, 腰膝酸软,

五心烦热, 色鲜红、质稠, 按无、轻度、中度、重度分别计 0、1、2、3 分, 其中无次证为 0 分, 次证偶尔出现、夜间偶尔微微发热、经血偶有色鲜红质稠为 1 分, 次证有时出现、休息后缓解、手足心发热、经血有时出现色鲜红质稠为 2 分, 次证经常出现、休息后未改善、五心烦热明显、常见经血色鲜红质稠为 3 分, 舌脉象不计分。

1.7.2 性激素水平 采用 AU5800 型化学发光免疫分析仪 (美国 Beckman 公司) 检测血浆卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2)、孕酮 (P)、睾酮 (T) 水平。

1.7.3 基础体温双相占比率、妊娠率 治疗期间, 记录 2 组每天基础体温, 统计妊娠率。

1.8 临床疗效 参考《中药新药临床研究指导原则》(2002 年版)^[12], ①显效, 出血时间 3~5 d, 临床症状消失, 月经周期、经期、经量 3 个月经周期均正常, P 水平 >3.3 ng/mL 提示有排卵, 基础体温双相, 占比率 $>90\%$; ②有效, 出血时间 6~8 d, 临床症状基本消失, 血止后月经周期、经期、经量得到一定程度改善, P 水平 >3.3 ng/mL 提示有排卵, 基础体温双相, 占比率 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$; ③无效, 出血时间超过 14 d 仍未止, 其余各项症状均未改善, 占比率 $<30\%$ 。总有效率 = [(显效例数 + 有效例数) / 总例数] $\times 100\%$ 。

1.9 不良反应发生率 治疗期间, 检测 2 组血常规、肝肾功能, 记录不良反应发生情况, 计算其发生率。

1.10 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数/例	显效	有效	无效	总有效
对照组	45	22(48.89)	13(28.89)	10(22.22)	35(77.78)
观察组	48	34(70.83)	12(25.00)	2(4.17)	46(95.83)*

注: 与对照组比较, * $P<0.05$ 。

2.2 中医证候评分 治疗后, 观察组中医证候评分降低 ($P<0.05$), 并比对照组更明显 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 性激素水平 治疗后, 2 组卵泡期 FSH、LH、T 水平降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$); 2 组 E_2 、P 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

治疗后, 观察组黄体期 E_2 、P 水平高于对照组 ($P<0.05$); 2 组 LH 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

2.4 基础体温双相占比率、妊娠率 观察组基础体温双相占比率、妊娠率高于对照组 ($P<0.05$), 见表 5。

2.5 不良反应发生率 对照组有 1 例腹痛腹泻、1 例纳差、2 例其他不良事件, 观察组有 1 例腹痛腹泻、1 例恶心

表 2 2 组中医证候评分比较（分， $\bar{x}\pm s$ ）

组别	例数/例	时间	出血天数	出血量	月经周期	头晕耳鸣	腰膝酸软	五心烦热	色鲜红质稠
对照组	45	治疗前	4.98±2.01	3.27±1.25	2.49±1.25	1.69±0.81	1.36±0.80	2.07±0.84	2.11±0.98
		治疗后	2.21±0.96 [*]	2.01±0.47 [*]	2.19±0.96	1.23±0.82	1.29±0.92	1.96±0.92	1.91±0.89
观察组	48	治疗前	5.26±1.24	3.62±1.74	2.68±1.27	1.76±0.72	1.49±0.69	2.16±0.78	2.08±0.96
		治疗后	1.53±0.79 ^{*#}	1.58±0.23 ^{*#}	0.72±0.21 ^{*#}	0.41±0.17 ^{*#}	0.28±0.19 ^{*#}	0.72±0.41 ^{*#}	0.69±0.24 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

表 3 2 组卵泡期性激素水平比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	例数/例	时间	FSH/(mIU·mL ⁻¹)	LH/(mIU·mL ⁻¹)	E ₂ /(pg·mL ⁻¹)	P/(ng·mL ⁻¹)	T/(ng·mL ⁻¹)
对照组	45	治疗前	8.16±2.38	19.75±5.08	42.56±12.65	0.32±0.19	1.09±0.87
		治疗后	5.07±1.27 [*]	10.18±3.29 [*]	35.58±11.96	0.39±0.21	0.79±0.35 [*]
观察组	48	治疗前	8.36±2.43	20.59±5.89	47.25±14.21	0.38±0.22	1.25±0.92
		治疗后	4.27±1.22 [*]	5.37±1.87 ^{*#}	36.96±12.79	0.42±0.17	0.49±0.23 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

表 4 2 组黄体期性激素水平比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	例数/例	LH/(mIU·mL ⁻¹)	E ₂ /(pg·mL ⁻¹)	P/(ng·mL ⁻¹)
对照组	45	4.36±2.31	50.19±19.25	4.37±2.59
观察组	48	3.22±1.59	79.27±25.43 [*]	10.89±4.56 [*]

注：与对照组比较，^{*} $P<0.05$ 。

表 5 2 组基础体温双相占比率、妊娠率比较〔例（%）〕

组别	例数/例	双相占比率	妊娠率
对照组	45	20(44.44)	10(22.22)
观察组	48	37(77.08) [*]	31(64.58) [*]

注：与对照组比较，^{*} $P<0.05$ 。

呕吐、1 例其他不良事件，不良反应发生率分别为 11.11%、6.25%，组间比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

3 讨论

异常子宫出血在古代医籍中没有明确阐述，结合排卵障碍性异常子宫出血临床表现，多将其归属于中医崩漏范畴^[13]。《兰室秘藏·妇人门》云：“妇人血崩，是肾水阴虚不能镇守胞络相火，故血走而崩也”。由于肾阴亏虚，阴虚失守，封藏失司，冲任不固，导致经血非时而下，经量时多时少，淋漓不净；阴虚内热，故经血色红质稠；阴血不足，则上不荣脑头晕耳鸣、外府不荣腰膝酸软；水火不济，则五心烦热。在生育期以止血（塞流）、调整月经周期（澄源），改善排卵为治疗核心（复旧）^[14]。

左归丸具有滋肾填精之功，由熟地黄、山药、山萸肉、菟丝子、鹿角胶、龟甲胶、枸杞子、川牛膝组成。方中君药熟地黄具有滋肾填精、峻补真阴肾水作用；枸杞子补肾益精，龟鹿二胶为血肉有情之品峻补精髓，菟丝子性平补肾，以上为补肾药组；佐以山萸肉养肝滋肾，山药补脾滋肾固精，共奏收涩固冲、止血益肾之功；牛膝具有益肝肾、活血作用。本研究方案以左归丸去川牛膝加二至丸（女贞子、墨旱莲）补益肝肾、滋阴止血，加茜草、仙鹤草收涩化瘀止血，加五味子养心安神，诸药合用滋肾益阴、止血调经。现代药理研究左归丸加减药物中熟地黄可促进红细胞生成改善贫血；山药、山萸肉、菟丝子、枸杞子有类似雌激素作用，促进雌孕激素分泌改善月经；鹿角胶、龟甲胶为血肉有情之品促进免疫调节和机体代谢改善体质；女贞子、墨旱莲、茜草、仙鹤草、五味子作用于凝血机制，

控制炎性介质的释放，减轻炎症达到止血作用^[15-18]。

地屈孕酮作为孕激素，其作用机制是减少雌激素增生，应用于内源性孕酮不足疾病当中，促进子宫内膜萎缩，使子宫内膜从增生期进入分泌期，借助负反馈作用在下丘脑降低 LH、E₂ 水平，进而抑制排卵，同时让没有增生的子宫内膜转化至正常分泌期，加快子宫内膜萎缩达到降低出血量和止血目的^[19-21]。本研究结果显示，治疗后观察组在出血天数、出血量、月经周期、头晕耳鸣、腰膝酸软、五心烦热、色鲜红质稠方面症状评分与治疗前相比均降低，表明观察组在澄源和复旧治疗阶段优于对照组。治疗后观察组卵泡期性激素水平 LH、T 两项数值与对照组相比降低，表明观察组优于对照组可改善性激素水平，缩短出血时间，转化子宫内膜，调节内分泌系统稳定性的作用。治疗后观察组黄体期性激素水平 E₂、P 均升高，表明左归丸加减可调节内分泌紊乱，对排卵节律有序性起着重要作用。

综上所述，左归丸加减不仅在出血期塞流、澄源兼顾治疗，而且血止后复旧固本可以改善中医主症及次症（澄源、复旧），左归丸加减联合地屈孕酮可以提高生育期排卵障碍性异常子宫出血肾阴虚证患者的澄源、复旧能力，促进生育期排卵障碍性异常子宫出血恢复自发排卵，达到生育愿望。

参考文献：

[1] 谢 幸,孔北华,段 涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 333-337.

[2] 排卵障碍性异常子宫出血诊治路径共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 排卵障碍性异常子宫出血诊治路径[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29 (6): 703-715.

[3] 郭午榕, 吴滢婷, 张漾莹, 等. 多囊卵巢综合征之异常子宫出血的中医诊治进展[J]. 光明中医, 2022, 37(5): 782-786.

[4] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 排卵障碍性异常子宫出血中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(4): 391-400.

[5] 陈 璐, 王 燕, 冯同富, 等. 门诊宫腔镜对 10565 例异

常子宫出血患者 PALM-CORIN 病因分类的应用[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(9): 641-645.

[6] Witkowski M, Friebe J, Tabaraie T, et al. Metformin is associated with reduced tissue factor procoagulant activity in patients with poorly controlled diabetes[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 35(4): 809-813.

[7] 刘源瀛. 中西医结合分期论治无排卵性功能失调性子宫出血[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 268-270.

[8] 李 燕, 张爱英, 臧学利, 等. 雌激素联合醋酸甲羟孕酮治疗功能失调性子宫出血患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3208-3211.

[9] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(11): 801-806.

[10] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 18-19.

[11] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 2012: 62-63.

[12] 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: 239-243.

[13] 杨怡雯. 无排卵型异常子宫出血(AUB-O)的发病因素及其中医证型与体质相关性的调查研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.

[14] 张诗宇. 崩漏的证素分析及患者抑郁情绪的相关性研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.

[15] 唐 锦. 左归丸防治宫腔粘连的实验研究及 MMP-9、DDR2 在宫腔粘连纤维化形成过程中的表达及功能研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.

[16] 黄欣怡, 曾文卓, 徐数理, 等. 基于转录组学分析研究左归丸对化疗损伤性颗粒细胞的保护机制[J]. 中医药导报, 2023, 29(3): 23-29.

[17] 范美玲, 崔晓萍, 杨 攀, 等. 过度瘦身对生殖功能的危害及左归丸的逆转效应[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(14): 1483-1487; 1493.

[18] 焦 存, 杨丽晓, 张 艳, 等. 左归丸靶向 C-X-C 趋化因子受体 4 对人脐带间充质干细胞体外迁移的影响[J]. 世界中医药, 2023, 18(19): 2746-2751.

[19] 李 燕, 王 娟, 张仁琦. 促性腺激素释放激素与地屈孕酮片预防子宫内膜息肉电切术后复发的临床对比研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(14): 86-89.

[20] 万妮娅, 徐宏仙, 孙洪东. 补气化瘀法联合常规治疗对药物流产后出血患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(3): 819-821.

[21] 陶小玲, 陈雪君, 赵军招, 等. 功能失调性子宫出血中医辨证规律及雌激素水平分析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 241-243.

活血骨复汤联合功能训练对膝关节单髁置换术后远期膝关节功能康复转归患者的临床疗效

周娃妮, 王耀臣, 张叶熙, 韩 冰, 孙晓燕*

[青岛大学附属青岛市海慈医院(青岛市中医医院) 针灸推拿康复科, 山东 青岛 266000]

摘要: 目的 探讨活血骨复汤联合功能训练对膝关节单髁置换术后远期膝关节功能康复转归患者的临床疗效。方法 82 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 41 例, 对照组给予功能训练, 观察组在对照组基础上加用活血骨复汤, 疗程 3 个月。检测临床疗效、中医证候评分、术后肿胀程度(膝下 10 cm、膝上 10 cm 周径差值)、术后疼痛程度(VAS 评分)、膝关节功能指标(ROM、HSS 评分)、骨代谢指标(MMP-13、COMP)、不良反应发生率变化。结果 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$), 不良反应发生率更低($P<0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分、术后肿胀程度、术后疼痛程度、膝关节功能指标、骨代谢指标降低($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$)。结论 活血骨复汤联合功能训练可安全有效地改善膝关节单髁置换术后患者临床症状、远期膝关节功能, 减轻术后肿胀、疼痛程度、炎症反应与软骨组织损伤。

关键词: 活血骨复汤; 功能训练; 膝关节单髁置换术; 膝关节功能; 康复转归

中图分类号: R287 文献标志码: B 文章编号: 1001-1528(2024)07-2484-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.07.060

收稿日期: 2024-01-26

基金项目: 山东省中医药科技项目(2021Q005)

作者简介: 周娃妮, 女, 主管技师, 研究方向为神经康复、骨科术后康复。Tel: 13780636732, E-mail: zhouwani1984@163.com

* 通信作者: 孙晓燕, 女, 主管技师, 研究方向为神经康复、作业疗法。Tel: 15966918753, E-mail: 173959017@qq.com