

• 临床研究 •

金匱溫經湯對虛寒證原发性痛經患者微炎症狀態的影響*

徐丁洁¹, 張碧潔¹, 杜晨光¹, 董玉山¹, 徐 洪²

(1. 華北理工大學中醫學院, 河北 唐山 063000; 2. 華北理工大學醫學實驗研究中心, 河北 唐山 063000)

摘要: **目的** 探討金匱溫經湯對虛寒證原发性痛經患者血清炎症因子的影響, 完善金匱溫經湯治療本病的的作用機制。**方法** 收集 45 例虛寒證原发性痛經患者, 給予金匱溫經湯連續治療 3 個月經周期; 45 例正常女性作為對照組。比較治療前後, 痛經患者血清炎症相關因子高敏 C 反應蛋白(Hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、單核細胞趨化蛋白-1(MCP-1)、高遷移率族蛋白 1(HMGB1)的變化。**結果** 痛經組治療前, 血清 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MCP-1 和 HMGB1 均顯著升高, 與正常組比較, 差異具有統計學意義($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治療後上述指標均有不同程度降低, 與治療前比較, 差異具有統計學意義($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 且治療後 IL-6、MCP-1 和 HMGB1, 與正常組比較, 差異具有統計學意義($P<0.05$); 治療後 Hs-CRP 和 TNF- α , 與正常組比較, 差異無統計學意義($P>0.05$)。**結論** 虛寒證原发性痛經患者存在微炎症狀態, 金匱溫經湯能夠減輕機體的微炎症反應程度, 有效治療虛寒證原发性痛經。

关键词: 虛寒證; 原发性痛經; 金匱溫經湯; 微炎症

中圖分類號: R271.11+3

文獻標志碼: A

文章編號: 1000-2723(2016)03-0064-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.03.016

寒證為八綱之一, 其主要病因是寒邪, 臨床寒邪引起的疾病較多見, 尤其是女性經、帶、胎、產、雜諸疾。流調顯示, 人群中虛寒證患病率較高^[1], 其中虛寒證原发性痛經(primary dysmenorrhea, PD)是臨床常見病及多發病, 西醫治療以非甾體抗炎藥、避孕藥、鈣離子通道阻滯劑等為主; 中醫根據辨證論治原則, 依據“寒則熱之, 虛則補之, 通則不痛”的治則, 採用暖宮祛瘀、養血溫通的治法, 以金匱溫經湯化裁, 效果顯著。現代實驗研究顯示, 原发性痛經患者存在免疫失調^[2], 而炎症相關細胞因子是機體重要的免疫因子, 在疼痛等應激情況下直接產生并瞬間升高^[3], 使全身或局部靶器官處於微炎症狀態。對於虛寒證原发性痛經與微炎症的關係, 目前關注較少。本研究從此角度進行臨床觀察, 并給予金匱溫經湯治療, 以期挖掘虛寒證原发性痛經的病理過程及完善經方的作用機制。

1 資料

1.1 一般資料

痛經組 45 例, 選自 2015 年 1 月-2015 年 12 月在華北理工大學附屬醫院婦科門診就診的原发性痛經患者證屬虛寒者, 平均年齡(30.4±5.11)歲。對照組 45 例, 選擇無心腦血管疾病, 肝腎疾病, 腎上腺、甲狀腺、垂體等其他內分泌疾病, 無神經-精神系統疾病及血液病等疾病, 年齡在 25~35 歲之間的正常健康女性, 平均(29.1±4.22)歲。2 組年齡比較, 差異無統計學意義($P>0.05$)。

1.2 診斷標準

虛寒證原发性痛經: 參照《婦產科學》、《中醫病證治法術語》及《中醫婦科學》等擬定^[2]。

主症: 行經前後或經期小腹疼痛, 喜溫喜按, 得熱痛減。

次症: 月經後期或經血量少; 經色淡, 質稀或夾小血塊; 下腹墜脹或腰骶冷痛; 面色淡白, 畏寒肢冷; 尿清便溏, 或尿少浮腫; 舌淡胖, 苔白, 脈沉遲無力。

以上主症必備, 次症兼有 2 項或 2 項以上者,

* 基金項目: 國家自然科學基金(81503451); 河北省自然科學基金(H2014209172); 河北省中醫藥管理局項目(2014186)

收稿日期: 2016-04-22

作者簡介: 徐丁潔(1984-), 女, 博士, 講師, 研究方向: 婦科寒證。E-mail: xudingjie@163.com

结合舌脉且妇科检查、B超正常者,即可诊断虚寒证原发性痛经。

1.3 痛经程度分级标准

症状积分参照《中药治疗痛经的临床研究指导原则》^[4]。见表1。

表1 痛经症状积分表

症状	分值	症状	分值
经期及经行前后小腹痛	5分	腹痛明显	0.5分
面色淡白	0.5分	肛门坠胀	0.5分
恶心呕吐	0.5分	腹痛难忍	1分
一般止痛措施可缓解	0.5分	坐卧不宁	1分
伴腰部酸痛	0.5分	四肢厥冷	1分
需卧床休息	1分	影响工作学习	1分
一般止痛措施不暂缓	1分	休克	2分
冷汗淋漓	1分		

注:疼痛在1天以内0.5分(每增加1天加0.5分)

根据上述痛经程度评分标准将痛经程度分为3度。轻度:痛经程度积分在8分以下;中度:痛经程度积分在8~14分;重度:痛经程度积分在14分以上者。

1.4 纳入标准

符合诊断标准者;痛经程度为中度;年龄25~35岁;志愿参加试验者;近期无受孕要求。

1.5 排除标准

生理性闭经及月经周期、经期不规律者;生殖器官器质性病变者;3个月内服用过激素类药物者;神经-精神系统疾病者;心、脑、肝肾等出现功能性或器质性病变者;依从性较差者。

2 方法

2.1 治疗方法

金匱温经汤组成:吴茱萸12g,当归9g,白芍

12g,川芎9g,人参9g,桂皮9g,阿胶12g,丹皮9g,麦冬9g,半夏6g,生姜6g,甘草9g,购于北京同仁堂药业。人参单煎,阿胶烱化,其余药物一起水煎。经前7d开始服药,日1剂,分2次服,至月经来潮停药,连续用药3个月经周期。

正常组与痛经组(用药前及用药后),均于月经周期第5天,清晨空腹,肘静脉采血5mL,统一备检。

2.2 观察指标

炎症相关因子:高敏C反应蛋白(Hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、高迁移率族蛋白1(HMGB1)。

Hs-CRP采用胶乳增强免疫比浊法,IL-6、TNF- α 、MCP-1和HMGB1测定采用ELISA法检测,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,均按试剂盒说明由专人操作。

2.3 统计学方法

采用SPSS16.0统计软件进行统计处理,所有结果均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,对用药前后测定结果进行正态性及方差齐性检验,组间比较用单因素方差分析,检验以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

痛经组治疗前,血清Hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MCP-1和HMGB1均显著升高,与正常组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后上述指标均有不同程度降低,与治疗前比较,差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后IL-6、MCP-1和HMGB1,与正常组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后Hs-CRP和TNF- α ,与正常组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 炎症相关因子比较($\bar{x}\pm s$, $n=45$)

组别		Hs-CRP(mg/L)	IL-6(μ g/L)	TNF- α (μ g/L)	MCP-1(pg/mL)	HMGB1(mg/L)
痛经组	治疗前	2.84 $\pm$ 0.78**	51.22 $\pm$ 14.95**	61.07 $\pm$ 11.51**	219.1 $\pm$ 58.14*	19.55 $\pm$ 5.48*
	治疗后	1.46 $\pm$ 0.47#	33.18 $\pm$ 9.01#	26.85 $\pm$ 8.61#	168.2 $\pm$ 46.01#	11.02 $\pm$ 2.87#
正常组		1.25 $\pm$ 0.35	10.82 $\pm$ 2.41	19.47 $\pm$ 5.21	104.1 $\pm$ 32.7	6.68 $\pm$ 1.35

注:与治疗前比较: * $P<0.05$, # $P<0.01$;与正常组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

4 讨论

微炎症反应是一种由非病原微生物感染引起

的非显性炎症状态,患者没有全身或局部急性临床感染征象,但存在低水平、持续的炎症状态,其实质

是免疫性状态^[5-6],主要表现为全身循环中急性时相反应蛋白的变化及炎症性细胞因子活化^[7]。微炎症反应最早在慢性肾衰竭的研究中提出^[8],是独立存在的临床综合征,具有持续性及相对隐匿性,有明确病因的急性感染性炎症及慢性感染不在本概念范畴内^[9]。目前多以炎症因子如 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、白介素-6(interleukin,IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor,TNF- α)作为反应微炎症状态的客观、敏感的有效指标,其水平持续超过正常范围的上限时即可诊断为微炎症状态^[10-12]。

CRP 是在炎症刺激下由肝脏合成急性时相蛋白,可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用,从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞,参与全身或局部的炎症反应,在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用,是公认的非特异性炎症反应状态最敏感的指标。超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)也是系统性低水平炎症反应综合征的敏感性高的客观性指标^[13-14]。IL-6 主要由单核巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等多种细胞产生,可调节多种细胞的生长与分化,具有致炎和抗炎的双向功能,是一种多功能炎性细胞因子,通过检测血清的含量,反应机体炎症程度^[15-16]。TNF- α 是一种由巨噬细胞对细菌感染或其他免疫源反应自然产生的典型时相蛋白,具有促进炎症反应的作用,是临床反映炎症急性期的敏感标志物之一^[17-18]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1),属于 C-C 亚族(β 亚族)成员,与受体结合后可以吸附并趋化单核细胞,调节单核细胞重组及炎症因子产生^[19-20]。高迁移率族蛋白 1(high mobility group protein, HMGB1)是一种非组蛋白染色体蛋白,作为炎症性疾病的重要“晚期”炎性因子,参与炎症反应对局部组织的损伤过程,在炎症级联反应发生中发挥重要作用^[21-22]。故本实验选用 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MCP-1、HMGB1 指标反映机体的微炎症状态。

金匱温经汤原文见于《金匱要略》,原文云:“妇人年五十所,病下利数十日不止,暮即发热,少腹里急,腹满,手掌烦热,唇口干燥,当以温经汤主之。”

组方吴茱萸、桂枝、当归、川芎、阿胶、麦冬、芍药、丹皮、人参、甘草、生姜、半夏,治以暖宫祛瘀、养血温通,临证凡属“冲任虚寒,瘀血阻滞”者皆可加减应用。药理研究显示^[23],方中多味药物通过扩张血管,加速血流,改善局部组织的血供,减少炎性渗出和促进渗出的吸收,但整方对于抗炎的机制研究颇少。

本实验结果显示:虚寒证原发性痛经患者炎症因子 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MCP-1 和 HMGB1 均显著升高,提示虚寒证原发性痛经患者存在微炎症反应,微炎症引发的损伤是相对缓慢而延续的,以致机体处于低水平、持续的炎症状态,破坏内环境的平衡而致病。经金匱温经汤治疗后,虚寒证原发性痛经患者血清 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MCP-1 和 HMGB1 均有不同程度下降,且 Hs-CRP 和 TNF- α 恢复至正常水平。表明金匱温经汤能够减轻机体的微炎症反应程度,有效治疗虚寒证原发性痛经,但其具体作用机制需深入研究。本试验主要从微炎症方面,揭示了虚寒证原发性痛经发生的生物学机制,完善了金匱温经汤治疗虚寒证妇科疾病的机制。

参考文献:

- [1] 陈冬梅,杜惠兰,苏健,等. 虚寒证病因学的流行病学调查[J]. 第四军医大学学报,2007,28(17):1618-1620.
- [2] 徐丁洁. 妇科实寒证与虚寒证代谢组学及证候形成过程中相关网络调控的比较研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2012.
- [3] Glaser R,Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction:implications for health [J]. Nat Rev Immunol, 2005,5(3):243-251.
- [4] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药治疗痛经的临床研究指导原则[J]. 中国医药学报,1989,4(2):70-72.
- [5] 秦超师,李晓艳,蒋学俊,等. 微炎症反应状态与钙化[J]. 中国组织工程研究,2015,19(29):4721-4725.
- [6] 王怀庆. 血液透析联合血液灌流对维持性血液透析患者微炎症状态的影响 [J]. 临床荟萃,2012,27(21):1887-1888.
- [7] Coaccioli S,Standoli ML,Biondi R,et al. Assessment of the oxidative stress markers in patients with chronic renal insufficiency undergoing dialysis treatment [J]. Clin Ter, 2010,161(5):441-444

- [8] Riella M. Malnutrition in dialysis; malnourishment or uremic inflammatory response [J]. *Kidney International*, 2000, 57 (3): 1211-1232.
- [9] 段明亮, 张琳琪. 中医药治疗慢性肾衰竭微炎症状态简况用[J]. *实用中医内科杂志*, 2016, 30(3): 102-103.
- [10] 车恒林. 小剂量阿托伐他汀联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. *中国社区医师*, 2015, 31(21): 28-29.
- [11] 邱宁, 李锦华, 黄雯静. 阿托伐他汀对 2 型糖尿病肾病患者血管功能及脂质代谢状态的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(8): 814-817.
- [12] 张瑶, 汪力, 高芳, 等. 阿托伐他汀对糖尿病肾病微炎症状态的影响[J]. *西部医学*, 2016, 28(2): 215-217.
- [13] 黄志敏, 吴金玉, 唐宇俊, 等. 慢性肾脏疾病微炎症状态的研究进展[J]. *广西医学*, 2015, 37(9): 1302-1304.
- [14] 杨胜利, 何秉贤. C-反应蛋白与冠心病[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(3): 187-188.
- [15] 丛军, 高弼虎. 维持性血液透析对尿毒症患者氧化应激及免疫功能的影响 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(3): 209-211.
- [16] 林丽艳, 张慧云, 何韶衡. IL-6 及其受体与炎症性疾病关系的新进展[J]. *中国热带医学*, 2008, 8(4): 680-682.
- [17] 丛也彤, 亓波, 金龙哲, 等. 64 排螺旋 CT 检测冠心病患者冠状动脉斑块分型的分布特点与其血清 IL-6、TNF- α 含量的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(19): 2446-2448.
- [18] 刘晓云. 左卡尼汀联合百令胶囊对腹膜透析患者残余肾功能、微炎症状态及营养状况的影响[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(7): 860-864.
- [19] 张筠英. 单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)在骨髓中的免疫组化研究[D]. 长春: 吉林大学, 2005.
- [20] 曾钧. 单核细胞趋化蛋白-1 与炎症疾病的研究现状[J]. *第一军医大学学报*, 2001, 21(12): 84-87.
- [21] Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis [J]. *J Intern Med*, 2004, 255 (3): 320-331.
- [22] 刘峰, 姚咏明. 高迁移率族蛋白 1——新的“晚期”促炎性细胞因子[J]. *国际病理科学与临床杂志*. 2005, 25(5): 377-379.
- [23] 高冲, 刘璐, 胡爱菊, 等. 活血化瘀中药的药理作用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2013, 36(1): 64-68.

(编辑: 徐建平)

Effect of Jingui Wenjing Decoction to Micro-inflammatory State in Asthenia-cold Syndrome of Primary Dysmenorrhea

XU Dingjie¹, ZHANG Biwei¹, DU Chenguang¹, DONG Yushang¹, XU Hong²

(1. College of Traditional Chinese Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China;

2. Research Center of Medical Experiment, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China)

ABSTRACT: Objective To discuss the effect of Jingui Wenjing decoction to serum inflammatory factors in asthenia-cold syndrome of primary dysmenorrhea, and complete the interventional mechanism of Jingui Wenjing decoction to curing the disease. **Methods** Collected 45 cases with asthenia-cold syndrome of primary dysmenorrhea, curing with Jingui Wenjing decoction. Collected 45 cases of normal women as control group. Compared the changes of serum inflammatory factors (Hs-CRP, IL-6, TNF- α , MCP-1 and HMGB1) between before and after treatment. **Results** Dysmenorrhea patients before treatment, the serum Hs-CRP, IL-6, TNF- α , MCP-1 and HMGB1 were significantly increased, compared with normal group, the difference statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, all indices were decreased, compared with before treatment, statistically significant difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); IL-6, MCP-1 and HMGB1 after treatment compared with normal group, were statistically significant difference ($P < 0.05$); Hs-CRP and TNF- α after treatment compared with normal group, there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Asthenia-cold syndrome of primary dysmenorrhea have micro-inflammatory state; Jingui Wenjing decoction can effectively treat the asthenia-cold syndrome of primary dysmenorrhea by alleviating micro-inflammatory state.

KEY WORDS: asthenia-cold syndrome; primary dysmenorrhea; Jingui Wenjing decoction; micro-inflammatory