

昆明山海棠对育龄妇女卵巢功能的影响

徐成康, 赵云荷

(中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】通过观察昆明山海棠对育龄妇女卵巢功能的影响,初步了解影响的规律,探讨此药用于治疗雌激素依赖性疾病的可行性。【方法】将我院风湿科门诊无生育要求的类风湿关节炎患者按随机原则,选择一个研究组和一个对照组,每组 50 例。研究组给予昆明山海棠,对照组不给任何药物。分别于用药 3、6 个月结束及停药后 3、6 个月结束检查卵巢功能,包括月经表现、外周血生殖内分泌激素(雌二醇 E_2 , 孕酮 P 等)、及子宫内膜厚度。统计学方法采用 Kruskal-Wallis 分析。【结果】①月经的变化:研究组服药第 3 个月经周期延长有 33 例(66%),闭经 1 例(2%);第 6 个月经周期延长有 5 例(10%),闭经 45 例(90%)。对照组未出现月经改变。②外周血性激素水平的变化:研究组治疗 3 个月后, E_2 、P 水平均下降,至 6 个月时下降更为显著(治疗前后相比 $P < 0.01$),停药 3 个月后, E_2 、P 水平开始恢复,但未达治疗前水平,6 个月时基本恢复到治疗前水平;治疗 3 个月后 FSH、LH 显著升高,至 6 个月时上升更为显著(治疗前后相比 $P < 0.01$),停药 3 个月后,FSH、LH 也开始恢复,6 个月时基本恢复到治疗前水平;治疗后及停药后 PRL 和 T 无明显变化($P > 0.05$)。对照组治疗及停药后,PRL、FSH、LH、 E_2 、P、T 水平无明显变化($P > 0.05$)。③B 超检查所见:研究组治疗 3 个月后,内膜开始变薄,停药后 3 个月开始逐渐恢复到用药前大小,对照组无明显变化($P > 0.05$)。【结论】昆明山海棠用药时间越长,引起闭经的机会越大。药物通过直接作用抑制卵泡的发育,而不是通过降低促性腺激素水平来抑制卵泡发育。短期应用具有一定可恢复性。

关键词: 昆明山海棠; 卵巢功能; 育龄妇女

中图分类号: R714.21

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2008)02-0202-04

Influence of Tripterygium Hypoglaucom Hutch on Function of Ovary in Reproductive Age Women

XU Cheng-kang, ZHAO Yun-he

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】To investigate the feasibility of therapy of estrogen dependent disease with tripterygium hypoglaucom hutch by observing influence of tripterygium hypoglaucom hutch on the function of ovary in reproductive age women.【Method】One study group and one control group were chosen from reproductive age women with rheumatoid arthritis according to randomized design, each group has 50 cases. Study group were orally administrated with tripterygium hypoglaucom hutch, control group were vacant. Ovary function marks (include menses change, sex hormone level in periphery blood, endometrium thickness) were detected by the end of 3 and 6 months after therapy, then stop the administration and follow the study group, the same ovary function marks was detected by the end of 3 and 6 months after drug withdrawal. To analyze the result with Kruskal-Wallis Statistic methods.【Result】(1)change of menses: 33 cases appeared decrease of menstrual and one case appeared amenorrhea in study group by the end of third month administration, by the end of sixth month, there were 5 cases of menstrual blood volume decrease and 45 cases of amenorrhea. There was no change of menses in vacant control group. (2) change of sex hormone level in periphery blood: In the study group, the level of E_2 and P dropped but the level of FSH and LH stepped up from third month of treatment and recovered from the third month after drug withdrawal, there were no

收稿日期: 2007-09-25

基金项目: 广东省科委攻关基金项目(C306602)

作者简介: 徐成康(1963-),男,江苏兴化人,副教授,硕士生导师, E-mail: XCKGZ@126.com

change in the level of PRL and T. In control group, there were no change of sex hormone level in periphery blood. (3) B-scan ultrasound: endometrium began thin by the end of sixth month of treatment but recovered gradually from third month after drug withdrawal in study group, there was no significant change in control group. 【Conclusion】 The longer tripterygium hypoglaucum hutch was given, the higher probability of amenorrhea was shown. The results implied that the drug suppress the ovary follicle development through direct action on ovary other than indirect action on the secretion of gonadotrophin hormones, and this kind of ovary suppress after short term application was reversible.

Key words: tripterygium hypoglaucum hutch; function of ovary; reproductive age women

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2008, 29(2): 202-205]

近年的研究发现,在应用昆明山海棠治疗关节炎等疾病时,可使育龄女性患者月经减少甚至闭经^[1,2]。这种不良反应一直被归入毒副作用行列,近来却引起了妇科专家的关注。主要的兴趣是能否利用这种副作用作为治疗妇科激素依赖性疾病的的手段。为此本研究选择昆明山海棠治疗的关节炎患者作为研究对象,了解昆明山海棠对卵巢功能的影响规律,以探讨此药作为治疗雌激素依赖性疾病的可行性。

1 材料及方法

1.1 研究对象

自2005年5月至2006年5月,将本院风湿科门诊有正常月经周期无生育要求、知情同意参加研究的关节炎患者100例,按随机原则分为研究组和对照组。两组的年龄、月经状况、婚育状况、以往接受治疗情况无差异。研究组给予昆明山海棠治疗(用药前详细交代其副作用并征得患者同意),年龄30~45岁,平均33.5岁($S=6.5$),共50例;对照组不给任何药物,年龄分别为31~44岁,平均32岁($S=4$),50例。

1.2 用药方案

研究组口服昆明山海棠片(江苏泰州制药厂生产)每次2片,每天3次,连续服用6个月为1个疗程。

1.3 卵巢功能检测指标及检测方法

(1)月经的变化:分3级(月经不变、周期延长及闭经)。(2)外周血性激素水平的变化:在治疗前于月经周期的第15~28天和治疗后第3、6个月的相应时间及停药后第3、6个月的相应时间分别从肘正中静脉采血,用放射免疫法(radioimmunoassay, RIA)测血清垂体催乳素^[3](plasma prolactin, PRL)、促卵泡素(follicle-

stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E_2)、孕酮(progesterone, P)和睾酮(testosterone, T)水平(药盒均为美国DPC公司生产)。(3)月经周期的第15~28天或相应时间用B超检查子宫内膜厚度。

1.4 统计学方法

χ^2 检验及 Kruskal-Wallis 分析法。

2 结果

2.1 月经的变化

研究组服药第3个月经周期延长的有33例(66%),闭经1例(2%);第6个月经周期延长的有5例(10%),闭经45例(90%)。对照组未出现月经改变。提示用药时间越长,引起闭经的机会越大,停药后可以逐渐恢复(表1)。

表1 月经的变化

Table 1 Change of menses

Group	Case	Normal	Abnormal	χ^2	P
Study group	50				
Medication 3 month		16	34	51.515	< 0.0001
Medication 6 month		0	50	100	< 0.0001
Withdrawal 3 month		4	46	85.185	< 0.0001
Withdrawal 6 month		10	40	66.667	< 0.0001
Control group	50	50	0		

2.2 外周血性激素水平的变化

研究组治疗3个月, E_2 、P水平均显著下降,至6个月时下降更为显著(治疗前后相比 $P < 0.01$),停药3个月, E_2 、P水平开始恢复,但未达治疗前水平,6个月时基本恢复到治疗前水平见图1、图2;治疗3个月,FSH、LH显著升高,至6个月时上升更为显著(治疗前后相比 $P < 0.01$),停药

3 个月后,FSH、LH 也开始恢复,6 个月时基本恢复到治疗前水平;治疗后及停药后 PRL 和 T 无明显变化 ($P > 0.05$, 图 3)。对照组无明显变化 ($P > 0.05$),见表 2 及走势图。

2.3 B 超检查子宫内膜厚度

研究组治疗 3 个月后,子宫内膜开始变薄,停

药后 3 个月后开始逐渐恢复到用药前大小,对照组无明显变化($P > 0.05$),见表 2 及走势图(图 3)。结果提示昆明山海棠可抑制卵泡发育而引起闭经,是通过直接抑制卵巢功能而不是通过降低促性腺激素水平起作用,但停药后可以逐渐恢复,因此短期应用不会造成卵巢功能的永久损害。

表 2 月经周期的第 15~28 天外周血性激素水平及内膜的厚度变化

Table 2 Change of gonadal hormone and intimal thickness during menstrual cycle 15-28 days $M(Q)$

Group	PRL	FSH	LH	E ₂	P	T	Endometrium
Study group (n=50)							
Before-medication	16.58(9.61)	2.70(1.70)	4.00(4.50)	139.5(73.5)	11.1(9.85)	0.70(0.44)	1.20(0.20)
After medication							
3-mon.	13.91(7.65)	4.26(3.87) ^{1),2)}	4.22(4.42)	93.0(109.0) ^{1),2)}	12.50(12.71) ^{1),2)}	0.79(0.26)	0.70(0.24)
6-mon.	12.01(6.83)	6.36(40.47) ^{1),2)}	7.33(24.37) ^{1),2)}	28.0(76.0) ^{1),2)}	11.20(4.50) ^{1),2)}	0.70(0.45)	0.30(0.40) ^{1),2)}
Drug withdrawal							
3-mon.	11.80(5.98)	3.77(27.12) ^{1),2)}	4.77(25.41) ^{1),2)}	66.0(94.5) ^{1),2)}	11.03(11.30) ^{1),2)}	0.65(0.47)	0.90(1.00) ^{1),2)}
6-mon.	12.90(4.83)	3.23(1.85)	4.12(2.31)	105.0(67.5) ^{1),2)}	9.95(9.75) ^{1),2)}	0.69(0.31)	1.10(0.60)
Control group (n=50)							
Before-medication	16.51(10.25)	3.31(3.41)	4.46(5.45)	138.5(47.0)	14.2(8.62)	0.74(0.5)	1.30(0.20)
After medication							
3-mon.	16.55(9.18)	3.31(2.36)	4.20(2.60)	133.5(60.0)	10.05(10.20)	0.73(0.32)	1.10(0.50)
6-mon.	16.25(6.49)	2.53(1.24)	3.15(1.77)	135.0(48.5)	10.46(10.85)	0.67(0.30)	1.02(0.40)
Drug withdrawal							
3-mon.	12.80(9.40)	3.42(1.04)	4.45(3.36)	135.5(48.0)	10.26(8.22)	0.76(0.24)	1.05(0.30)
6-mon.	13.94(8.82)	2.85(1.27)	4.40(2.10)	132.0(53.0)	11.03(6.10)	0.75(0.28)	1.18(0.20)

PRL: plasma prolactin; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; E₂:estradiol; P: progesterone; T: testosterone. 1) compared with before medication, $P < 0.05$; 2) compared with control group, $P < 0.05$

2.4 各变量走势图及解释

2.4.1 各变量走势 详见图 1、图 2、图 3。

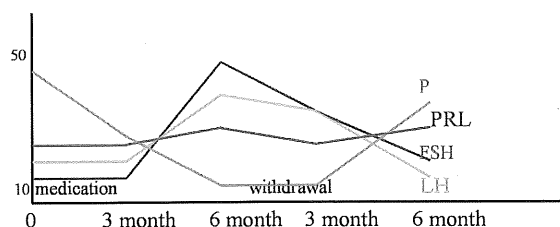


图 1 外周血激素水平变化趋势

Fig.1 Change of sex hormone level in periphery blood

P: progesterone; PRL: plasma prolactin; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone

2.4.2 对各变量走势的意义 ① 对于 E₂ 可见研究组随时间下降很快,如图 2。②对于 FSH 可见研究组上升幅度较大。③对于 LH 可见 LH 的变化趋势与 FSH 类似,见表 2。④对于 P 可见研究组

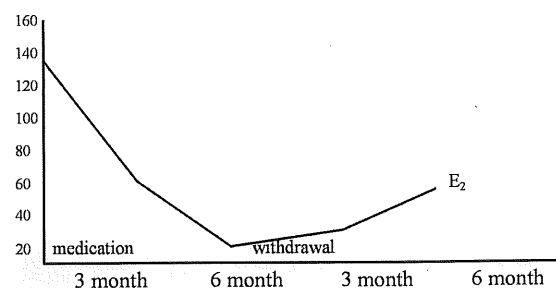


图 2 血雌二醇水平的变化

Fig.2 Change of the E2 level in periphery blood

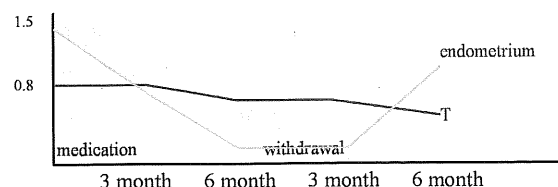


图 3 血睾酮改变和内膜厚度变化

Fig.3 Change of thickness of endometrium and blood testosterone change

下降很快,幅度也大。⑤对于PRL可见PRL在各组和各时间点的变化没有统计学意义。⑥对照组的T水平随时间增加下降,而研究组则下降比较多。⑦对于内膜厚度可见研究组的内膜厚度在用药后呈现下降趋势。且各组随时间点变化其内膜厚度变化也是不一样。

3 讨论

昆明山海棠属卫矛科雷公藤属,但毒性远比雷公藤小,属活血化瘀中药,现代药理研究显示雷公藤具有抗炎、免疫调节^[4]、抗生育、细胞毒烷化剂的作用^[5-7]。目前多数被用于风湿病及肾炎^[8]的患者。在临床观察到,大多数患者用药后出现闭经现象^[1]。这种副作用限制了临床的广泛应用,然而这种副作用引起了生殖专家的关注。大量动物实验研究证实可干扰雄性动物的正常生殖^[2,9],产生可逆性不育。国内已将其作为计划生育重点科研课题,研究的主要领域是在男性避孕方面^[10],而在女性避孕方面研究较少,其原因可能担心会造成永久性的卵巢功能早衰。然而在某些妇科疾病的治疗中恰恰需要卵巢功能的抑制,例如子宫腺肌症及子宫肌瘤的保守治疗。临床上已有学者^[11-13]将雷公藤多甙或昆明山海棠用于治疗子宫肌瘤及子宫内膜异位症取得满意效果。在动物实验中发现一定作用时间及剂量的雷公藤多甙对卵巢功能可产生可逆性损害;同样,在临床研究中发现,应用雷公藤达到一定时间后出现闭经,停药后可恢复。但临床上缺乏雷公藤类对卵巢功能影响的系统研究。

本研究拟初步了解雷公藤类对卵巢功能影响的时效关系。结果发现应用昆明山海棠的关节炎患者在一定剂量或一定时间后卵巢功能出现抑制,停药后逐渐恢复。这种结果提示此类药可用于治疗卵巢激素依赖性疾病(包括子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫内膜增殖症等),而在短期内不会对卵巢功能造成永久性的毁坏。长期应用值得进一步研究。由于本研究时间及病例数量有限,尚不能全面了解对卵巢功能影响情况。因此在选择治疗对象时应综合考虑患者的年龄、生育要求及临床症状的严重程度。对于有生育要求及年轻患者应慎用,而对没有生育要求、年龄较大的患者可考

虑使用,使用前须向患者交代清楚。

参考文献:

- [1] 周嘉陵,朱琦,杨晓凌,等.雷公藤制剂副作用的临床观察[J].中国中西医结合杂志,1999,19(2):77-79.
- [2] 王岚,叶惟三,惠玲,等.雷公藤内酯酮的雄性生殖作用及其作用机制[J].中国医学科学院学报,2000,22(3):223-226.
- [3] 徐成康,陈玉清,谢梅清,等.重组人催乳素对大鼠子宫内膜异位模型作用的初步研究[J].中山大学学报:医学科学版,2006,27(5):506-509.
- [4] 李贤光,何黎.复方昆明山海棠颗粒剂抗小鼠光变态反应的药效学研究[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2007,6(1):1-3.
- [5] Liang ZQ, Cao N, Song ZK, et al. In vitro porcine brain tubulin assembly inhibition by water extract from a Chinese medicinal herb, Tripterygium hypoglaucum Hutch [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(7):1133-1135.
- [6] 刘乐斌,刘胜学,胡孝贞,等.昆明山海棠总生物碱诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡与细胞周期改变[J].第三军医大学学报,2007,29(1):18-20.
- [7] 薛冰,矫健,张雷,等.雷公藤单体 T10 对过氧化氢所致 PC12 细胞损伤的保护作用及其机制的研究[J].中华神经医学杂志,2006,5(12):1194-1198.
- [8] Zeng H, Chang W. Effect of Colquhoumia root on the expression of transforming growth factor-beta in mesangial proliferation glomerulonephritis model [J]. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2005, 25(4):412-415.
- [9] 孙新,张素敏,田春华,等.雷公藤及其安全性[J].中国新药杂志,2001,10(7):539-542.
- [10] 周激文,潘汝能,刘黎闻,等.可能具有雄性促生育作用的昆明山海棠单体化合物[J].男科医学,2007,11(1):17-19.
- [11] 高玉平,陈德甫.雷公藤多甙治疗子宫肌瘤临床疗效观察及其机理研究[J].中华妇产科杂志,2000,35(7):430-432.
- [12] 顾江红,王永均,孙丽珍,等.雷公藤治疗子宫内膜异位症的实验研究[J].中国中医药科技,2001,8(4):244-245.
- [13] 张彦文,范云双,王晓东,等.昆明山海棠中具有免疫抑制活性的二萜化合物[J].中草药,2007,38(4):493-496.

(编辑 张思健)