

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.20.006

基于肝主疏泄探讨子宫内膜异位症与良性乳腺结节、甲状腺结节发病机制的相关性

时光¹, 孙文杰², 赵瑞华^{1✉}

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053; 2. 北京中医药大学

[摘要] 子宫内膜异位症是育龄期女性的常见病、多发病, 子宫内膜异位症患者常合并良性乳腺疾病、甲状腺结节。认为子宫内膜异位症、良性乳腺疾病、甲状腺结节三者均可归属于中医学“癥瘕”范畴, 肝失疏泄为其共同主要病机, 现代医学研究亦证实局部雌激素表达异常为其发病的共同因素。从肝主疏泄理论入手, 探讨子宫内膜异位症与乳腺结节、甲状腺结节的发病机制, 主张临证治疗以疏肝解郁为主, 辅以化痰活血、消癥散结, 体现中医异病同治的观点。

[关键词] 子宫内膜异位症; 乳腺结节; 甲状腺结节; 癥瘕; 疏肝解郁; 消癥散结

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)为妇科常见病、多发病, 育龄期妇女发病率10%~15%^[1], 以疼痛、不孕、盆腔包块为主要临床表现, 发病机制不明确。既往研究^[2]表明, 子宫内膜异位症与良性乳腺疾病具有明显的相关性, 与单纯的甲状腺肿亦具有明显相关性。我们临床发现, 子宫内膜异位症患者常合并乳腺结节、甲状腺结节。本文拟从肝主疏泄理论入手, 从疾病的发生与治疗探讨子宫内膜异位症与乳腺结节、甲状腺结节的相关性, 为相关疾病的中西医治疗提供思路。

1 子宫内膜异位症与乳腺结节、甲状腺结节均属“癥瘕”范畴

根据临床表现将子宫内膜异位症归属于中医学“癥瘕”“不孕”“痛经”等范畴^[3]。《诸病源候论》云:“八瘕者, 皆胞胎生产, 经血往来, 血脉经气不调至所生也, ……因生积聚, 如怀胎状……岁月久, 即不复生子也。”^[4]古代文献将乳腺结节归属于“乳痞”“乳癖”“乳中结核”范畴^[5], 如《外科正宗》曰:“乳癖乃为乳中结核, 形如丸卵, 或坠痛作痛或不痛, 皮色不变, 其核随喜怒消长”^[6]。甲状腺结节属于“瘰癧”范畴^[5], 《三因极一病证方论·瘰癧证治》按瘰癧之形、色不同分为气、血、筋、肉、石5种, 其中“坚硬不可移者, 名曰石瘰; 皮色不变, 即名肉瘰; 筋脉露结者, 名筋瘰; 赤脉交错

者, 名血瘰; 随忧愁消长者, 名气瘰。”^[7]我们认为, 子宫内膜异位症、乳腺结节、甲状腺结节虽病位不同, 但均属“癥瘕”“积聚”范畴。《诸病源候论·癥瘕病诸侯》曰:“癥瘕者, ……病不动者, 直名为癥。若病虽有结瘕, 而可推移者, 名为瘕。瘕者, 假也, 谓虚假可动也。”^[4]由上可见, 从疾病概念的描述而言, 三者疾病范畴一致, 均表现为有形结块, 且多数为推之可动, 良性较为多见。

2 肝失疏泄为子宫内膜异位症、乳腺结节、甲状腺结节共同主要病机

肝主疏泄是指肝对全身气机、血液、津液等具有疏通、畅达的作用, 主要表现在调畅全身气机、促进血液与津液的运行输布、促进脾胃的运化功能和胆汁的分泌排泄、调畅情志、疏泄男子精液与女子月经五个方面^[8]。肝疏泄功能正常是保持肝脏本身的功能以及其他脏腑功能协调有序的重要条件。肝主疏泄功能失常则气机郁滞不畅, 气火太过上逆则出现血液运行失常、精神情志异常、水液代谢障碍等。《景岳全书·妇人规·血瘕》云:“瘀血留滞作瘕, 唯妇人有之, 其证或由经期, 或由产后, 凡内伤生冷, 或外受风寒, 或郁怒伤肝, 气逆而血留, 或忧思伤脾, 气虚而血滞, 或积劳积弱, 气弱而不行, 总由血动之时, 余血未尽, 而一有所逆, 则留滞日积而以成瘕矣”^[9], 指出郁怒伤肝、气机

逆乱而致血瘀是子宫内膜异位（癥瘕）的病机。《医宗金鉴·外科心法要诀》言：“乳中结核梅李形，按之不移，色不红，时时隐痛劳岩渐，证由肝脾郁结成”^[10]，表明乳腺结节的发生与进展均与情绪密切相关，多为肝脾郁结所致。《诸病源候论》载：“癭者，由忧恚气结所生”^[4]，《济生方·癭瘤论治》言：“夫癭瘤者，多由喜怒不节，忧思过度，而成斯疾焉”^[11]，均提示忧思过度，悲愤气结，喜怒失常可导致甲状腺结节的产生。古代医家对三种疾病的描述，都强调了情绪异常在疾病发生与发展中的作用。

叶桂在《临证指南医案》中指出“女子以肝为先天”，提示肝在女性生理与病理过程中起重要作用。女性多忧善疑，易致肝气郁滞。正如《圣济总录》中癭病的相关记载“妇人多有之，缘忧恚有甚于男子也”^[12]，故甲状腺结节女性发病率高于男性，其原因主要是忧虑、愤怒情绪较男性明显。肝气郁滞导致疏泄功能失常，气机失调，郁滞于肝及其经脉，足厥阴肝经循行涉及小腹、少腹、胸胁、颈部、脑等部位，故可出现胁肋、乳房、少腹胀痛^[13]。肝气郁滞日久，气滞及血，血行不畅会引起癥积肿块；气滞水停，水液代谢障碍，聚而为痰，痰气互结，形成癭瘤。因此，子宫内膜异位症、乳腺结节、甲状腺结节发病均可由不良情绪导致肝失疏泄，肝郁气滞为始动病机。

3 局部雌激素表达异常是子宫内膜异位症、乳腺结节、甲状腺结节发病的共同因素

现代研究显示，乳腺、卵巢、甲状腺均为腺体组织，其中卵巢、甲状腺是内分泌器官，具有分泌激素的作用，乳腺、子宫均为激素反应性器官，受下丘脑-垂体-腺体轴调控，下丘脑-垂体轴的变化可影响到多个腺体，腺体或下游器官分泌的激素也可通过正/负反馈作用于垂体或其他腺体/器官，导致腺体共病^[14]。卵巢为女性的性腺，可分泌雌激素、孕激素和少量雄激素；甲状腺细胞可分泌三碘甲状腺原氨酸（T3）、甲状腺素（T4），而雌激素、孕激素、T3、T4均可通过反馈作用于腺垂体。子宫内膜与乳腺均为雌激素表达的靶器官，故局部雌激素表达增加会导致子宫内膜增生与乳腺结节的发生。

甲状腺结节是指各种原因导致的甲状腺内出现一个或多个结构异常的团块^[15-16]，常伴有甲状腺功能的异常。临床上多种甲状腺疾病，如甲状腺退行性病变、炎症、自身免疫及新生物等都可表现为结节。研究表明，甲状腺结节的发病率为 20%~

76%^[17]，而雌激素水平、脂代谢紊乱是发病的危险因素^[18]。雌激素通过多种机制促进甲状腺肿瘤细胞增殖，从而促进甲状腺结节的发生^[19]。甲状腺激素可以促进乳腺的发育和分化，异常的甲状腺激素正是甲状腺结节发生的关键病因^[20]。因此，甲状腺激素、雌激素和碘等因素是乳腺疾病与甲状腺疾病相同的内源性致病因素^[21]。

子宫内膜异位症作为雌激素依赖性疾病，其发病与乳腺良性疾病（包括乳腺纤维腺瘤、纤维上皮性肿瘤等）相关^[22]，而乳腺良性疾病患者的雌激素水平较正常女性升高^[23]。对良性乳腺疾病的亚型评估时发现，子宫内膜异位症与增生性、非增生性良性乳腺疾病相关性中度增加，不孕妇女子宫内膜异位症和增生性良性乳腺疾病之间的相关性最强^[24]。子宫内膜异位症患者盆腔环境存在激素与炎症的改变^[25]。因内膜组织依靠循环的雌激素生长与维持，故雌激素被认为在子宫内膜异位症发病中起重要作用^[26]。子宫内膜异位症与乳腺良性疾病（包括乳腺结节）可能受到相同的激素调控，故子宫内膜异位症的发生与发展与乳腺良性疾病具有相关性。另外，良性乳腺疾病是乳腺癌的高危因素^[27-28]，经手术证实的子宫内膜异位症患者<40岁时患乳腺癌的风险增加^[29]。

另有研究表明，甲状腺参与子宫内膜与卵巢生理过程^[30-31]，并认为甲状腺疾病与不孕、流产、早产等妇产科疾病密切相关^[32]。促甲状腺激素（TSH）与黄体生成素（LH）存在结构上的相似性与交叉反应，TSH受体与LH受体均在子宫、卵巢上表达，并且对子宫内膜病灶生长具有重要作用^[33]。健康女性的子宫内膜上存在甲状腺激素，促甲状腺激素受体及来源于甲状腺激素代谢酶的表达^[34]。子宫内膜上的甲状腺素合成及激活与米非司酮摄入及孕激素抵抗相关^[35]。中度与重度子宫内膜异位症的微阵列分析结果表明，甲状腺激素稳态与代谢可能参与子宫内膜异位症病理过程中^[36]。异位内膜中促甲状腺激素受体（TSHR）过度表达，可能因此对TSH变化敏感。甲状腺激素直接刺激子宫内膜细胞上的雌激素受体，导致细胞增殖，表明甲状腺激素和雌激素之间存在相互作用^[37]。甲状腺激素有利于异位子宫内膜细胞产生活性氧，参与子宫内膜异位症炎症反应的同时，活性氧簇（ROS）通过细胞外调节蛋白激酶（ERK）激活直接或旁分泌效应诱导增殖^[38]。另外，碘缺乏被认为是导致TSH分泌或应答提高而引起甲状腺肿的原

因。同时碘缺乏通过增加雌激素活性导致良性乳腺疾病^[39-40]。子宫内膜异位症作为雌激素依赖性疾病，碘缺乏作为良性乳腺疾病与甲状腺疾病的关键因素，未来研究可着眼于碘缺乏如何通过影响TSH分泌，增加雌激素活性，进而影响子宫内膜异位症的发生与发展。

4 治疗均以疏肝为主，辅以消癥散结、化痰活血

子宫内膜异位症、乳腺结节、甲状腺结节发病均与肝失疏泄相关，病机基础是肝气郁滞，故治疗均以疏肝解郁为主。子宫内膜异位症病机为瘀血阻滞冲任胞宫。前期研究^[14]结果显示，气滞血瘀证是子宫内膜异位症常见证型。因此，我们提出从“郁”论治子宫内膜异位症，因“郁”致“瘀”，将子宫内膜异位症病机关口前移，并创制解郁活血法治子宫内膜异位症的代表方剂活血消异方。乳腺结节治疗以调畅气机为主，佐以化痰散结。《明医指掌》记载瘰癧：“但当破气豁痰，咸剂以软其坚结，自然消散”^[41]，在治疗甲状腺结节时除重视疏肝理气，同时要豁痰，软坚散结，体现中医“异病同治”的观点。

5 结语

综上所述，子宫内膜异位症、乳腺结节、甲状腺结节均属中医学“癥瘕”范畴，肝失疏泄、肝郁气滞为疾病的始动病机。中医治疗当切中病机，治以疏肝解郁为主，辅以消癥散结、化痰活血。局部雌激素表达异常为子宫内膜异位症、乳腺结节、甲状腺结节三种疾病发病的共同因素。目前三种疾病间相关性的大样本临床研究与基础研究仍缺乏，以期进一步进行大样本的临床研究以明确三者之间的相关性，并验证其具体发病机制。

参考文献

- [1]郎景和. 子宫内膜异位症的研究与设想[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8): 478-480.
- [2]LEE JH, KWON SY, CHANG J, et al. Machine learning approach to find the relation between endometriosis, benign breast disease, cystitis and non-toxic goiter [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 5410-5417.
- [3]张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 137-138.
- [4]巢元方. 诸病源候论[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2015: 267.
- [5]陈红风. 中医外科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 138.
- [6]陈实功. 外科正宗[M]. 北京: 华夏出版社, 1997: 436.
- [7]陈言. 三因极一病症方论[M]. 北京: 人民卫生出版社,

- 1983: 206.
- [8]曹洪欣. 中医基础理论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004: 39-40.
- [9]张景岳. 景岳全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 848.
- [10]吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1995: 800.
- [11]严用和. 济生方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 188.
- [12]赵佶. 圣济总录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 2108.
- [13]汪涛, 马晔琳, 钱晓玲, 等. 从足厥阴肝论治甲状腺结节、乳腺结节、子宫肌瘤[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(3): 368-372.
- [14]余焱薇, 赵瑞华, 张润顺, 等. 子宫内膜异位症中医证候要素分布特点多元分析[J]. 环球中医药, 2017, 10(11): 1342-1347.
- [15]刘元君, 黄菲, 王旭. 良性甲状腺结节的中西医研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(3): 444-448.
- [16]宋立稳, 王小龙, 程丽霞. 甲状腺结节的规范化诊疗[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(17): 32-35.
- [17]中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10): 779-797.
- [18]CHEN HX, SHARON E. IGF-1R as an anti-cancer target: trials and tribulations [J]. Chin J Cancer, 2013, 32(5): 242-252.
- [19]苏凤连, 查文章, 范仁根, 等. 体质量指数和雌激素受体与甲状腺乳头状癌转移和复发相关性的meta分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(2): 173-181.
- [20]范雪, 唐钰姣, 巴妍·谢开, 等. 健康体检人群超声检查乳腺结节与甲状腺结节发病率的相关性[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(12): 129-131.
- [21]THOMAS E, ZEPPS N, RIGBY P, et al. Primary mammary epithelial cells from the lactating epithelium have distinct growth and differentiation capacity [J]. Differentiation, 2010, 80(3): 26.
- [22]FARLAND LV, TAMIMI RM, ELIASSEN AH, et al. A prospective study of endometriosis and risk of benign breast disease [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 159(3): 545-552.
- [23]SAMOLI E, TRICHOPOULOS D, LAGIOU A, et al. The hormonal profile of benign breast disease [J]. Br J Cancer, 2013, 108(1): 199-204.
- [24]BRUNER-TRAN KL, HERINGTON JL, DULEBAN AJ, et al. Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology [J]. Minerva Ginecol, 2013, 65(2): 199-213.
- [25]GOLDMAN MB, CRAMER DW. The epidemiology of

- endometriosis[J]. Pro Clin Biol Res, 1990, 323: 15–31. PMID: 2406743.
- [26] PARENTE BARBOSA C, BENTES DE SOUZA AM, BIANCO B, et al. The effect of hormones on endometriosis development[J]. Minerva Ginecol, 2011, 63 (4): 375–386.
- [27] HARTMANN LC, SELLERS TA, FROST MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(3): 229–237.
- [28] CASTELLS X, DOMINGO L, COROMINAS JM, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 149 (1): 237–244.
- [29] SAAVALAINEN L, LASSUS H, BUT A, et al. A cohort study of 49 933 women with surgically verified endometriosis: Increased incidence of breast cancer below the age of 40 [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019, 98 (9): 1113–1119.
- [30] AGHAJANOVA L, LINDEBERG M, CARLSSON IB, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue [J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18(3): 337–347.
- [31] AGHAJANOVA L, STAVREUS-EVERS A, LINDEBERG M, et al. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology[J]. Fertil Steril, 2011, 95(1): 230–237.
- [32] MICHALAKIS KG, MESEN TB, BRAYBOY LM, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes [J]. Fertil Steril, 2011, 95(8): 2634–2637.
- [33] KOSUGI S, SUGAWA H, MORI T. TSH receptor and LH receptor, 1996 [J]. Endocr J, 1996, 43 (6): 595–604.
- [34] PEYNEAU M, KAVIAN N, CHOUZENOUX S, et al. Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116 (24): 11894–11899.
- [35] CATALANO RD, CRITCHLEY HO, HEIKINHEIMO O, et al. Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium [J]. Mol Hum Reprod, 2007, 13(9): 641–654.
- [36] AGHAJANOVA L, GIUDICE LC. Molecular evidence for differences in endometrium in severe versus mild endometriosis [J]. Reprod Sci, 2011, 18(3): 229–251.
- [37] MOUSA SA, O'CONNOR LJ, BERGH JJ, et al. The pro-angiogenic action of thyroid hormone analogue GC-1 is initiated at an integrin [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 46(3): 356–360.
- [38] NGÔ C, CHÉREAU C, NICCO C, et al. Reactive oxygen species controls endometriosis progression [J]. Am J Pathol, 2009, 175(1): 225–234.
- [39] SMYTH PP, SMITH DF, MCDERMOTT EW, et al. A direct relationship between thyroid enlargement and breast cancer [J]. J Clin Endocrinol Metabol, 1996, 81 (3): 937–941.
- [40] STODDARD FR, BROOKS AD, ESKIN BA, et al. Iodine alters gene expression in the MCF7 breast cancer cell line: evidence for an anti-estrogen effect of iodine [J]. Int J Med Sci, 2008, 54(4): 189–196.
- [41] 皇甫中. 明医指掌[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 247–248.

Discussion on Correlation of Mechanism of Endometriosis, Breast Nodules and Thyroid Nodules based on the Theory of “The Liver Governs the Free Flow of Qi”

SHI Guang¹, SUN Wenjie², ZHAO Ruihua¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Endometriosis is a common endocrine disorder in the women of childbearing age, and is often complicated with benign breast diseases and thyroid nodules. It is believed that endometriosis, benign breast diseases, and thyroid nodules are all ascribed to the category of “concretions and conglomerations”, for which “liver failing to govern the free flow of qi” is the common pathogenesis, and abnormal local estrogen expression is approved to be the common cause by modern researches. This paper explores the disease mechanism of endometriosis, breast nodules and thyroid nodules from the perspective of “the liver governs the free flow of qi”, and suggests soothing the liver and resolving constraint in clinical practice; simultaneously, methods of dissolving phlegm and invigorating blood, dispersing concretions and dissipating masses can be used, reflecting the point of treating many different diseases in the same way in traditional Chinese medicine.

Keywords endometriosis; breast nodules; thyroid nodules; the liver governs the free flow of qi; concretions and conglomerations; soothing the liver resolving constrain

(收稿日期: 2021-04-03; 修回日期: 2021-07-20)

[编辑: 邓媛]