

妇痛宁治疗子宫内膜异位症临床和实验研究

常 暖¹ 韩 冰² 李同玺² 王乙忠³ 辛随成⁴

摘要 用妇痛宁治疗子宫内膜异位症 54 例,观察用药前后主要症状和体征的变化。结果治疗后痛经、月经不调、卵巢囊肿、盆腔包块等症状和体征均得到显著改善($P < 0.01$),痊愈显效率 53.7%,总有效率 90.7%。动物实验结果表明,妇痛宁能抑制异位内膜细胞的代谢活动而使异位内膜萎缩,且作用具有一定的选择性。

主题词 子宫内膜异位症/中医药疗法 @ 妇痛宁

近年来,我们采用具有活血化瘀、软坚散结作用的妇痛宁治疗子宫内膜异位症(以下简称内异症),取得较好疗效。有报道证实,活血化瘀类药物能纠正内异症病程中部分系统的功能失常^[1~3],但活血化瘀类药物对异位内膜的直接作用如何,目前尚无确切的结论。本研究重点观察了内异症患者治疗前后症状和体征的改善情况,并借助动物模型,观察了妇痛宁对异位内膜组织形态和组织化学的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料:本组 54 例患者全部来自 1991 年 9 月~1993 年 4 月天津中医学院第二附属医院内异症专科门诊,均经过妇科及 B 超检查,其中 8 例并行腹腔镜检查加活检,符合第二届全国中西医结合妇产科学术会议制定的诊断标准^[4]。年龄 22~47 岁,平均 35.7 岁。全部已婚。病程 5 个月~12 年,平均 3.6 年。其中有人流史者 23 例,剖腹产史 3 例。接受本法治疗 6 个月前曾用激素治疗者 14 例,11 例为手术剥离或病理切除后复发。

1.2 临床症状及体征:痛经 44 例,慢性盆腔痛 26 例,肛门坠痛 25 例,月经不调 28 例,不孕 8 例。34 例患者于子宫表面、后穹窿、宫颈后上

方、子宫后壁、宫骶韧带等处可触及大小不等的触痛性结节,表面紫蓝色。8 例子宫增大,后倾固定,活动受限,质稍硬。25 例查有卵巢巧克力囊肿,其中双侧囊肿 8 例,囊肿最大者三径之和为 18.7cm。15 例查有盆腔包块共 21 个。包块大多位于子宫直肠窝处,最大者三径之和为 16.7cm。

2 治疗与观察方法

该方由血竭、莪术、三棱、穿山甲、丹参、鳖甲、皂角刺、海藻、薏苡仁组成。提取药物浸膏(血竭除外)制成颗粒冲剂,每服 20g,每日 3 次,饭后冲服,经期不停药。3 个月为一疗程。全部病例治疗均在 2 个疗程以上,其中满 3 个疗程者 14 例,4 个疗程者 3 例,平均治疗 7+ 个月。

重点观察治疗前后痛经、月经不调、卵巢巧克力囊肿及盆腔包块的改善情况。将痛经、月经不调按症状程度分为三型。痛经分型:经期及其前后明显腹痛,局限于下腹部,能够忍受者为轻型;腹痛难忍,和/或向肛门、大腿根部放射,尚能勉强工作者为中型;腹痛剧烈,和/或伴有恶心呕吐,冷汗淋漓,痛甚昏厥,难以坚持工作,需卧床休息者为重型。月经不调分型:月经周期、经期、经量三项之中,单项异常者为轻型;两项异常者为中型;三项均严重失常者为重型。

治疗后痛经或月经不调完全缓解为消失;经期小腹偶感隐痛,或偶尔发生轻型痛经 1 次、或偶尔 1 次月经期、量单项失常者为基本消失。分别对有卵巢囊肿及盆腔包块患者于治疗前后月经周期的同时做 B 超检查,依据 B 超检查结果计算三径乘积求出体积。

3 结果

3.1 临床疗效:按第二届全国中西医结合妇产科学术会议制定标准^[4]。痊愈 5 例,显效 24 例,有效 20 例,无效 5 例。痊愈显效率 53.7%,总有效率 90.7%。其中痛经、月经不调、肛门坠

1 大同医学专科学校,山西省大同市医卫街 4 号 (037008)

2 天津中医学院第二附属医院

3 航天部中心医院

4 武警总医院

收稿日期:1997-01-02;修回日期:1997-04-25

痛、慢性盆腔痛的有效率分别为 93.2%、89.3%、92.0%、88.5%。8 例并发不孕者有 4 例妊娠,占 50.0%。卵巢囊肿、盆腔包块、盆腔结节缩小有效率分别为 84.8%、85.7%、91.2%。

3.2 主要症状和体征的改善情况:从表 1、2 可见,治疗后痛经、月经不调、卵巢囊肿、盆腔包块等主要症状和体征均有明显变化,与治疗前比较差异十分显著($P < 0.01$)。说明妇痛宁能有效消除症状,明显改善体征。

表 1 妇痛宁治疗前后痛经、月经不调情况比较

项 目	例数	消失	基本消失	症状程度分型		
				轻型	中型	重型
痛经						
治前	44	0	0	10	28	6
治后	44	21	15	5	2	1
月经不调						
治前	28	0	0	12	13	3
治后	28	14	7	5	2	0

表 2 妇痛宁治疗前后卵巢囊肿、盆腔包块体积的比较($\bar{X} \pm S$)

项 目	治疗前(cm^3)	治疗后(cm^3)
卵巢囊肿	114.4 $\pm$ 52.8	68.8 $\pm$ 46.1 *
盆腔包块	85.7 $\pm$ 40.3	46.6 $\pm$ 41.5 *

* 与治疗前比较 $P < 0.01$

4 实验研究

4.1 材料和方法:雌性 SD 大鼠 50 只,体重 200~240g,平均 224 $\pm$ 13g。随机取 40 只,参考 Jones 手术移植法建立动物模型^[5]。移植的子宫内膜均取自右侧子宫角,将 5mm $\times$ 5mm $\times$ 5mm 子宫内膜移植于腹腔内左侧腹壁上,令其表面上皮对着腹壁。为方便内膜的剥离并促使移植植物成活,手术选在大鼠动情期。术后 4 周,动物在麻醉状态下剖腹,观察移植植物生长情况。移植成活标准是其中有液体积聚,40 只手术大鼠中有 34 只显示积液,造模成功率为 85.0%。用双脚规测量移植物的积液高度,取其中 $\geq 2\text{mm}$ 者共 30 只,按包块大小顺序随机分为模型组和治疗组各 15 只。另以未手术动物 10 只做正常对照组。分组后次日,治疗组开始灌服妇痛宁

冲剂,日剂量按体重计为成人量的 25 倍,分 2 次灌入,连续 8 周。每 2 周休息 1 天。

给药 8 周后全部动物择动情期处死,剖腹观察移植植物外观并测量移植植物积液高度。将移植植物外观情况分为 4 级:移植植物缩小或伴有颜色泛黄,或仅见移植植物存在但无液体积聚者为萎缩或未生长;移植植物中仅有少量液体者为低度生长;移植植物积液高度 $< 2\text{mm}$ 者为中度生长;移植植物积液高度 $\geq 2\text{mm}$ 者为生长良好。同时取异位内膜包块及健侧子宫角中段,分别作 HE 及电镜制片、染色,并用 PAS 及甲基绿—派若宁染色法显示糖原和 RNA。组化观察根据各自的化学反应强度,采用等级评分法记录观察结果。统计学处理采用 Ridit 分析及 U 检验。

4.2 结果

4.2.1 移植植物外观情况观察:动物处死时,模型组移植植物多与 4 周时相似,呈隆起透亮的小包状,表面血管清晰可见,内部充满积液。治疗组移植植物,体积大多明显缩小,个别移植植物颜色泛黄,呈现萎缩相。比较两组移植植物的生长情况,差异十分显著($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 治疗组与模型组移植植物生长情况比较

组别	鼠数(只)	萎缩或未生长	低度生长	中度生长	高度生长
模型组	13	0	1	1	11
治疗组	13	6	3	1	3

4.2.2 组织形态观察:光镜下模型组移植植物纵切面异位内膜呈子宫腔状或环形锯齿状封闭式结构,有囊肿形成。个别内膜较正常内膜薄,表面上皮柱状,增生现象明显,并向间质生长呈假腺体改变。治疗组移植植物纵切面异位内膜呈裂隙状、个别呈环状封闭式结构,多无囊肿形成。子宫内膜极薄,表面上皮矮立方状,未见明显增生及假腺体改变。间质极其致密,间质细胞小而稀疏。

电镜下,模型组异位内膜分泌细胞微绒毛发达,丝状附着物丰富。胞浆中有丰富的核糖体、糖原颗粒、粗面内质网和小泡,并可见线粒体和脂滴,与正常子宫内膜分泌细胞的超微结构基本相同。治疗组异位内膜分泌细胞,细胞腔

面显著突于腔中,微绒毛近乎消失。胞核大,外形不规则,周边出现大量深浅不等的切迹。胞浆少,胞浆中糖原颗粒、线粒体数量明显减少,粗面内质网扩张并有脱颗粒现象。说明妇痛宁在一定程度上影响异位内膜上皮细胞的代谢活动和分泌功能,使异位内膜上皮细胞萎缩。

光镜及电镜下,两组在位内膜均与正常内膜相似。说明妇痛宁对在位内膜无明显影响。

4.2.3 组织化学观察:间质中糖原、RNA 含量,三组大鼠不同子宫内膜间没有明显差异。表面上皮的糖原、RNA 含量,治疗组异位内膜明显低于模型组异位内膜($P<0.01$),也低于本组在位内膜($P<0.05$)。见表4、5。

表4 各组大鼠在位、异位及正常子宫内膜糖原含量比较

组 别	鼠数 (只)	表面上皮				间 质			
		±	+	++	+++	±	+	++	+++
正常组内膜	10	0	0	10	0	4	6	0	0
模型组									
在位内膜	11	0	6	4	1	5	4	1	1
异位内膜	11	0	9	1	1	6	3	2	0
治疗组									
在位内膜	9	0	7	2	0	5	4	0	0
异位内膜	10	8	2	0	0	8	2	0	0

表5 各组大鼠在位、异位及正常子宫内膜
RNA 含量比较

组 别	鼠数 (只)	表面上皮				间 质		
		±	+	++	+++	±	+	++
正常组内膜	10	0	0	4	6	0	1	9
模型组								
在位内膜	11	0	4	7	0	4	6	1
异位内膜	11	0	4	6	1	5	5	1
治疗组								
在位内膜	9	0	3	6	0	5	4	0
异位内膜	10	5	4	1	0	5	5	0

5 讨论

在内异症的治疗上,以前我们曾单用活血化瘀法,虽有一定疗效,但远期疗效欠佳,体征改善亦不理想。受现代医学启发,我们认识到,异位内膜的周期性增殖、分泌、脱落、出血以及

周围组织的增生和纤维化等基本病理变化,从中医的角度来分析,仅仅责之于瘀血是不够的。在内异症的病理过程中,瘀血内停是其病理基础,湿浊继生和症瘕形成是病理过程中的重要环节。是故治疗内异症,在活血化瘀的同时,必须重视除湿化浊和软坚散结,三者不可偏废。妇痛宁正是遵循这个原则,以血竭、莪术、三棱、山甲、丹参、皂刺化瘀通经为主,佐以薏苡仁之渗湿,海藻、鳖甲之软坚,使瘀血、湿浊、症瘕等有形之物,缓缓消融于无形之中。

实验结果表明,妇痛宁能直接抑制大鼠异位内膜细胞,尤其是上皮细胞的代谢活动而使异位内膜萎缩,且其作用具有一定的选择性,从而为妇痛宁治疗内异症提供了形态学依据。已知人类内异症患者,其异位内膜的代谢活动低于在位内膜^[6]。在对模型的研究中我们也发现,模型大鼠同样存在类似情况,表现为异位内膜血管较少,部分酶活性存在一定异常,表面上皮糖原含量明显低于在位内膜。因而我们推测,异位内膜本身代谢功能较弱,可能是促成药物选择性作用的机制之一。

6 参考文献

- 王大增,等. 化瘀通腑法治疗子宫内位异位症临床及实验研究. 中西医结合杂志 1991;11(9):524.
- 朱文新,程晓安. 活血化瘀法治疗子宫内位异位症的临床研究. 中国中西医结合杂志 1993;13(1):16.
- 俞超芹,等. 内异II号对子宫内位异位症β-内啡肽、强啡肽的影响. 中国中西医结合杂志 1993;13(1):7.
- 中国中西医结合研究会妇产科专业委员会. 子宫内位异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准. 中西医结合杂志 1987;7(5):317.
- Jones RC. The effect of a Luteinizing hormone releasing hormone (LRH) agonist (Wy-40,972),levonorgestrel, danazol and ovariectomy on experimental endometriosis in the rat. Acta Endocrinol 1984;106:282.
- 徐乐凤,等. 子宫内位异位症患者的异位内膜和在位内膜的组织化学及超微细胞化学观察. 中华妇产科杂志 1989;25(5):297.

注:本研究为“活血化瘀,软坚散结法治疗子宫内位异位症临床与实验研究”的一部分,该课题获1995年国家中医药管理局科技进步二等奖