

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.01.012

祛瘀解毒方治疗血瘀蕴毒型子宫内膜异位症 30 例临床观察

连 方^{*}, 赵文晓², 齐英华¹, 蒋 帅²

(1. 山东中医药大学附属医院, 山东省济南市历下区文化西路 42 号, 250011; 2. 山东中医药大学第一临床学院)

摘要 目的 观察祛瘀解毒方治疗子宫内膜异位症 (EM) 的临床疗效及作用机制。方法 将 EM 血瘀蕴毒型患者 60 例随机分为治疗组和对照组各 30 例, 治疗组予祛瘀解毒方 (膏方), 对照组予丹莪妇康煎膏, 两组均于经期结束后开始服用, 连服 20 天, 治疗 3 个月经周期。观察两组患者治疗前后中医证候积分、痛经积分, 检测血清白细胞介素 6 (IL-6)、可溶性细胞黏附因子-1 (sICAM-1) 及在位内膜细胞黏附因子-1 (ICAM-1) 的表达情况, 并判定临床疗效。结果 治疗组临床疗效总有效率 83.33%, 对照组为 60.00%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后较治疗前中医证候积分、痛经积分明显降低, 血清 IL-6、sICAM-1 水平降低, 在位内膜 ICAM-1 表达升高 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后上述指标均较对照组改善明显 ($P < 0.05$)。结论 祛瘀解毒方治疗血瘀蕴毒型 EM 疗效显著, 其作用机制可能与下调血清 IL-6、sICAM-1 表达、上调在位内膜 ICAM-1 表达有关。

关键词 子宫内膜异位症; 祛瘀解毒方; 瘀毒; 黏附因子

子宫内膜异位症 (endometriosis, EM) 是指具有活性的子宫内膜组织 (腺体和间质) 出现在子宫内位以外部位时所引起的一种疾病^[1]。观察发现, 瘀毒是本病的病理基础, 黏附是本病发生的第一步。本研究通过观察 EM 患者血清及在位内膜黏附分子的表达, 探讨祛瘀解毒方治疗 EM 的可能作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组颁布的《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》^[2]。1) 症状: 疼痛 (痛经、慢性盆腔痛、性交痛等)、不孕; 2) 妇科及辅助检查: 盆腔检查发现、影像学检查发现病灶, 血清糖链抗体 125 (CA125) 水平轻、中度升高; 3) 腹腔镜检查。诊断的依据主要基于腹腔镜下病灶的形态, 但不一定全部经病理学检查证实。

中医血瘀蕴毒证诊断及辨证标准参照《实用中医妇科学》^[3] 及《子宫内膜异位症、妊娠高血压

综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准》^[4]。

主症: 经行腹痛, 逐渐加重; 月经紊乱, 经行不畅, 量多色黯有块。次症: 不孕; 腰骶酸痛, 逐渐加重; 平时腹痛, 或经期低热; 性交痛或经期直肠刺激症状。舌脉: 舌紫黯, 舌体瘀斑、瘀点, 苔薄黄, 脉涩、结或代。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 中医辨证属血瘀蕴毒证; 年龄 20~45 岁; 近 3 个月未服用激素类药物; 患者知情同意。

1.3 排除标准

合并有严重心脑血管疾病、肝肾功能不全、其他内分泌及免疫代谢性疾病; 患有精神病及生活不能自理者; 合并子宫肌瘤或其他生殖系统肿瘤、盆腔感染等妇科疾病; 患有其他局部或全身性恶性肿瘤; 近 1 周患急性感染性疾病者; 对研究药物或对照药物过敏者; 正在参加其他临床试验研究者。

1.4 一般资料

60 例 EM 患者均来自 2013 年 2~11 月山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组年龄 23~39 岁, 平均 (30.13 ± 3.72) 岁;

基金项目: 山东省中医药科技发展计划 (2011-033)

* 通讯作者: f_lian@163.com, (0531) 68617980

病程 6 ~ 80 个月, 平均 (37.77 ± 18.31) 个月。对照组年龄 23 ~ 43 岁, 平均 (31.07 ± 4.56) 岁; 病程 8 ~ 78 个月, 平均 (36.83 ± 17.29) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组: 给予祛瘀解毒方 (膏剂, 每袋约 20 g, 由山东中医药大学附属医院制剂室提供), 药物组成: 红藤 15 g, 玫瑰花 6 g, 金银花 10 g, 连翘 10 g, 丹参 10 g, 赤芍 10 g, 牡丹皮 10 g。经期结束后开始服用, 每日两次, 每次 1 袋, 温水送服。

对照组: 给予丹莪妇康煎膏 (膏剂, 每瓶 150 g, 昆明滇虹药业有限公司, 国药准字 Z20025253), 药物组成: 紫丹参、莪术、竹叶柴胡、三七、赤芍、当归、三棱、香附、延胡索、甘草。经期结束后开始服用, 每日两次, 每次 15 g, 温水送服。

两组均连续治疗 20 天, 连用 3 个月经周期。两组患者治疗期间未联合其他治疗方法。

2.2 观察指标及方法

观察两组患者治疗前后中医证候积分^[9]、痛经积分^[9]; 治疗前后于月经周期 2 ~ 4 天采用 ELISA 法测定血清白细胞介素-6 (IL-6)、可溶性细胞黏附因子-1 (sICAM-1) 表达; 治疗前后于黄体中期 (月经 21 天左右) 微创法取内膜组织少许, 采用 Western blot 法测定在位内膜细胞黏附因子-1 (ICAM-1) 表达。

2.3 疗效判定标准

参照《子宫内膜异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准》^[10] 制定。痊愈: 症状消失, 盆腔包块等局部体征基本消失。显效: 症状基本消失, 盆腔包块缩小。有效: 症状减轻, 盆腔包块无增大或略缩小。无效: 主要症状无

变化或恶化, 局部病变有加重趋势。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 所有数据均进行正态性和方差齐性检验, 采用 t 检验、 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组 30 例, 痊愈 9 例 (30.00%), 显效 9 例 (30.00%), 有效 7 例 (23.33%), 无效 5 例 (16.67%), 总有效率 83.33%; 对照组 30 例, 痊愈 3 例 (10.00%), 显效 7 例 (23.33%), 有效 8 例 (26.67%), 无效 12 例 (40.00%), 总有效率 60.00%。治疗组总有效率明显优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后中医证候积分、痛经积分比较

表 1 示, 两组患者治疗后中医证候积分、痛经积分较治疗前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后两项积分均较对照组降低明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后血清 IL-6、sICAM-1 表达比较

表 1 示, 两组患者治疗后血清 IL-6、sICAM-1 水平明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组治疗后较对照组降低明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后在位内膜 ICAM-1 表达比较

表 1 示, 两组患者治疗后在位内膜 ICAM-1 的表达较治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 治疗组治疗后较对照组升高明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

4 讨论

EM 可归属于中医学“痛经”“无子”“癥瘕”等病证范畴, 现代医家一致认为血瘀是本病的根本病机^[6-8]。雷燕等^[8]提出炎性介质和血管活性物质

表 1 两组子宫内膜异位症患者治疗前后各观察指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候评分 (分)	痛经积分 (分)	IL-6 (pg/ml)	sICAM-1 (ng/L)	ICAM-1
治疗组	治疗前	30	17.17 ± 4.13	12.72 ± 3.10	29.73 ± 8.57	245.47 ± 15.63	1.21 ± 0.45
	治疗后	30	9.00 ± 4.20 ^{*△}	6.57 ± 2.89 ^{*△}	16.50 ± 4.64 ^{*△}	197.72 ± 27.46 ^{*△}	1.70 ± 0.68 ^{*△}
对照组	治疗前	30	16.87 ± 3.62	12.30 ± 2.57	28.49 ± 8.59	246.49 ± 20.31	1.21 ± 0.50
	治疗后	30	11.73 ± 3.34 [*]	8.32 ± 2.98 [*]	20.88 ± 6.07 [*]	222.16 ± 25.64 [*]	1.50 ± 0.57 [*]

注: IL-6, 白细胞介素 6; sICAM-1, 可溶性细胞黏附因子-1; ICAM-1, 细胞黏附因子-1。与本组治疗前比较, $* P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

的过度释放等均可看成是中医的毒邪,黏附因子、炎性因子等蕴积于体内介导炎症损伤,与中医学的瘀毒致病相关。

根据 EM 病程长、病情缠绵难愈、复发率高等特点,我们提出其病机是血瘀日久蕴毒,转化为瘀毒,瘀毒伤络,共同构成对机体的损害^[4]。其病理基础是“瘀毒”,治宜祛其瘀,解其毒,通其络,止其痛。据此,创立祛瘀解毒、通络止痛之祛瘀解毒方。方中红藤、玫瑰花为主药。红藤,性味苦平,有清热解毒、活血散结、通络止痛的作用,现代药理学记载其有抗菌消炎、消肿散结、理气活血、祛风杀虫等功效,可治疗阑尾炎、月经不调、崩漏、经闭腹痛等^[1],在治疗 EM 方面有较好的疗效^[2]。玫瑰花性味酸、涩、平,行气解郁、和血散瘀兼能解毒。两药合用可活血化瘀、清热解毒,共同消除久留之瘀血、解除所蕴之毒邪。血瘀日久化热,蕴而成毒,方用金银花、连翘可清热解毒、消痛散结。丹参性味苦、微寒,有活血化瘀、凉血消痛通络作用,现代研究表明其具有改善血液流变性、改善血流动力学、改善微循环、抗菌消炎止痛、抗肿瘤等作用^[3]。牡丹皮、赤芍有清热解毒、凉血活血散瘀之效。牡丹皮性味苦、辛、微寒,功效清热凉血、活血化瘀,现代药理研究表明其具有抗菌消炎、抑制血小板聚集、抗肿瘤、增强细胞免疫的作用^[4]。赤芍性味苦、微寒,功效清热凉血、散瘀止痛,能清血分实热,散瘀血留滞。诸药合用,共奏祛瘀解毒、通络止痛之功效,使久瘀得消、蕴毒得解,络通则痛止。

既往研究表明^[5-17], sICAM-1 在 EM 患者血清及腹腔液中的表达均明显升高,且与 EM 的期别及种植灶成正相关。EM 患者在位内膜 ICAM-1 呈低表达,说明 EM 患者的子宫内膜已发生变化,可能致细胞解聚^[6,18]。在位内膜 ICAM-1 低表达致内膜组织易于脱落,当其逆流入腹腔后,受某些炎症因子影响(如肿瘤坏死因子、白细胞介素等)激活内膜碎片的 ICAM-1,导致腹腔液中 sICAM-1 升高,与自然杀伤细胞(NK 细胞)表面的 LAF-1 结合,抑制 NK 细胞或细胞毒性 T 细胞与异位内膜细胞结合,免疫细胞的识别及异感性降低,从而使进入盆腔的内膜逃脱 NK 细胞和 T 淋巴细胞的监视、清除,其对异位组织成功侵入腹膜、卵巢等起促进作用^[9]。

本研究结果表明,祛瘀解毒方治疗 EM 临床疗效显著。治疗后两组患者血清 IL-6 水平、sICAM-1

表达显著下降,治疗组下降幅度明显高于对照组;治疗后在位内膜 ICAM-1 的表达上升,且治疗组上升幅度高于对照组。提示祛瘀解毒方可能是通过下调 IL-6、sICAM-1 水平,上调在位内膜 ICAM-1 水平,加强在位内膜的稳定性、减少内膜脱落、干扰异位内膜的黏附,从而抑制其在盆腔内黏附种植生长,达到抑制 EM 发生发展的目的。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 325.
- [2] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊断与治疗规范 [J]. 中国妇产科杂志, 2007, 42(9): 645-648.
- [3] 罗元凯. 实用中医妇科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 278.
- [4] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 子宫内膜异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准 [J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(6): 376-379.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑) [M]. 1993: 267-271.
- [6] 王琦. 9 种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据 [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(4): 1-9.
- [7] 钱静. 子宫内膜异位症病机证治初探 [J]. 江苏中医, 1991, 12(2): 31-32.
- [8] 王莉, 何裕民. 男女体质特点及其异同的研究: 附 2967 例流调资料的模糊识别分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(2): 7-9.
- [9] 雷燕, 黄启福, 王永炎. 论瘀毒阻络是络病形成的病理基础 [J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(2): 8-10.
- [10] 连方, 王希波, 张建伟, 等. 中医治疗子宫内膜异位症的思路与方法 [J]. 中医杂志, 2002, 43(7): 545-546.
- [11] 陆连英. 《本草纲目》中红藤草本考证 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(2): 170.
- [12] 束兰娣, 叶伟成, 宋知理, 等. 红藤方对子宫内膜异位症纤溶酶原的影响 [J]. 中国现代临床医药杂志, 2001, 2(2): 46-47.
- [13] 温薇. 丹参的药理作用及临床应用 [J]. 中医药信息, 2007, 24(4): 54-55.
- [14] 张虹, 丁安伟, 张丽. 中药牡丹皮的研究进展 [J]. 江苏中医药, 2007, 39(9): 75-77.
- [15] Wu MH, Yang BC, Lee YC, et al. The differential expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and regulation by interferon-gamma during the pathogenesis of endometriosis [J]. Am J Reprod Immunol, 2004, 51(5): 373-380.
- [16] Vigano P, Somigliana E, Gaffuri B, et al. Endometrial

release of soluble intercellular adhesion molecule 1 and endometriosis: relationship to the extent of the disease [J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(1): 115-118.

- [7] Calhaz-Jorge C, Costa AP, Santos MC, et al. Soluble intercellular adhesion molecule 1 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis correlates with the extension of peritoneal implants [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod

Biol, 2003, 106(2): 170-174.

- [8] 伍俊萍, 张俊慧, 刘银坤, 等. 整合素 β_3 和细胞内黏附分子在子宫内膜异位症在位与异位内膜组织中的表达 [J]. 中华妇产科杂志, 1999, 34(4): 204-206.
- [9] Yin Z, Jiang G, Fung JJ, et al. ICAM-1 expressed on hepatic stellate cells plays an important role in immune regulation [J]. Microsurgery, 2007, 27(4): 328-332.

Clinical Observation on *Quyú Jiedu Formula* in the Treatment of 30 Cases of Endometriosis with Blood Stasis and Toxin Accumulation Syndrome

LIAN Fang¹, ZHAO Wenxiao², QI Yinghua¹, JIANG Shuai²

(1. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Province, 250011; 2. First Clinical Medical School, Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and discuss the mechanism of *Quyú Jiedu Formula* (Formula for removing stasis and toxins) in the treatment of endometriosis (EM). **Methods** Totally 60 EM patients with blood stasis and toxin accumulation syndrome were randomly divided into treatment group and control group, with 30 cases each. The treatment group was given *Quyú Jiedu Formula* in herbal paste, while the control group was given Dan'e Fukang Decocted Extract. The treatments started after the end of menstrual period and lasted for 20 days. Treatment course was 3 menstrual periods. The symptom scores, dysmenorrhea scores were recorded and the expression of interleukin-6 (IL-6), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and eutopic endometrial cells' intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) was detected before and after treatments, so as to determine the clinical efficacy. **Results** The overall effective rate was 83.33% in the treatment group and 60.00% in the control group, the results in the treatment group was superior ($P < 0.05$). The symptom scores, dysmenorrhea scores were significantly lower after treatments and the expression of IL-6, sICAM-1 in serum was reduced and eutopic endometrial cells' ICAM-1 was increased with statistical significance ($P < 0.05$). Also all indexes from above in the treatment group were improved in a larger scale than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Quyú Jiedu Formula* was effective in EM patients with blood stasis and toxin accumulation syndrome. The mechanism could be the down-regulated expression of serum IL-6 and sICAM-1, as well as up-regulated expression of eutopic endometrial cells' ICAM-1.

Keywords endometriosis; *Quyú Jiedu Formula*; stasis and toxins; adhesion factor

(收稿日期: 2014-04-08; 修回日期: 2014-05-16)

编辑: 叶 晨

欢迎邮购《*酩一选方治验实录*》

在浩瀚的中医典籍中,有方名的古方数以十万计。为了汰芜存菁,借鉴古今医家的经验,为现代临床服务,作者在长期从事中医方药文献研究和临床诊疗工作的基础上,在完成“中医古方筛选方案和利用研究”课题研究的基础上,经过深入发掘,编纂完成《酩一选方治验实录》(上下册)。本书以有验案资证作为筛选古方的重要条件,结合古方其他价值特征,从近 10 万首方剂中,筛选出 583 首古方及其相关验案 5500 余则。这些优选出的古方,既不乏传世名方,也有相当一部分以往未被方剂学教材或方剂选本收录过的“新面孔”。从 10 万首方中最终优选出 500 余首方,其比例约为 200 选 1;又鉴于治验记录是本书的主要内容,故名为《酩一选方治验实录》。全书分上、下两册,上册收录汉唐方(张仲景方、晋唐方),下册收录宋元明清方(宋元方、明清方),编次以方为纲,医案为目,每一方剂又分方源记载和治验实录(分为中医病证医案、西医病症医案)两部分。书末附有方名索引、中医病证索引、西医病症索引和引用书目,方便读者检索。本书汇集古今文献,资料丰富,拥有本书,就如同跟随古今名医侍诊,通过品读古方所附的具体病例,领悟出该方的适应证和用法秘诀,可大大提高中医治疗的疗效。本书是中医各科临床医生提高临床疗效必备的案头书,又可为各中药生产厂家研发新药提供借鉴。

《酩一选方治验实录》(上下册),为 16 开精装本,1584 页,已由人民卫生出版社于 2011 年 1 月出版。上册定价 99 元,下册定价 108 元,全套 207 元。邮购汇款地址:北京市东直门内小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店;邮政编码:100700;联系电话:(010) 64013162, (010) 64014411 转 3053。请在汇款附言中注明所购书名、上下册或全套及数量,邮购单册需加邮费 10 元,全套及 2 册以上免邮费。欢迎邮购。