

中医药治疗子宫内膜异位症术后复发的机理研究概况

杨红 齐聪* 周华

(上海中医药大学附属曙光医院妇科, 上海市卢湾区普安路 185 号, 200021)

* 通讯作者: qicongxyz@yahoo.com.cn, (021) 53821650 转 67407

[摘要] 复发性子宫内膜异位症属中医的“痛经”、“癥瘕”、“月经不调”、“不孕”等范畴。中医药防治子宫内膜异位症术后复发具有良好的临床疗效, 并且具有副作用小、复发率低的优点。对中医药在抗炎镇痛、改善血液循环、调节内分泌功能、对雌激素受体(ER)与孕激素受体(PR)的研究、调节免疫功能、促进异位内膜的凋亡、抗黏附、抗侵袭、抗血管生成等方面防治内异症术后复发进行综述。

[关键词] 中医药; 子宫内膜异位症术后复发; 机理研究

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT) 目前以手术和药物治疗为主, 但其治疗后仍存在着较高的复发率, 有资料统计, 其 5 年复发率约为 36%^[1]。现就中医药治疗复发性 EMT 的可能作用机理概述如下。

1 抗炎镇痛

痛经是内异症复发的症状之一, 目前研究认为, EMT 的疼痛可能与前列腺素(PGE₂、PGI₂、PGF₂α、TXA₂)、神经激素(β内啡肽、血管加压素)、甾体激素以及免疫因素有关^[2]。中药可降低 PGE₂, 升高 PGF_{1a}, 抑制血小板聚集, 提高下丘脑血管加压素(AVP)水平, 降低血浆 AVP 水平, 使血管收缩减轻, 缓解疼痛^[2-3]。黄洁明等^[4]发现, 罗氏内异方可使大鼠血清血栓烷素 B₂(TXB₂) 水平和 T/K 值降低, 且效果优于内美通。许丽芬等^[5]观察妇痛宁煎剂对 EMT 大鼠模型的影响, 妇痛宁能使大鼠垂体、下丘脑、异位内膜组织中 β内啡肽(βEP)、强啡肽、血清中内皮素-1、神经肽 Y、肾上腺皮质激素、皮质醇含量各项指标明显高于其他组。史淑红等^[6]采用化浊解毒活血方治疗 EMT 疼痛组, 比较治疗前后血浆强啡肽(OFQ)、前列腺素(PGF_{2a}、PGE₂)含量的变化, 结果治疗后, OFQ、PGF_{2a}、PGE₂ 含量显著下降, 6-keto-PGF_{1a} 水平显著升高(P<0.05)。吴凡等^[7]观察异位散对家兔 EMT 模型的影响, 实验表明, 异位散可降低催产素所致的 EMT 家兔模型子宫收缩的频率、幅度、活动力, 解除子宫痉挛, 缓解疼痛。

2 改善血液循环

中医认为, EMT 发病机理为“血瘀”所致, 血瘀的本质又可归结为血液流变学异常、血液循环障碍

和微循环障碍以及血流动力学异常。血瘀证血液流变性的改变有共同的特征, 主要为血液流变性皆呈“浓”、“黏”、“凝”、“聚”状态, 现代研究也证实, 这些血液理化性质的改变是血瘀证发生的主要生化基础。中医学从活血化瘀角度进行了很多研究。杨鉴冰等^[8]研究表明, 祛异康能够改变 EMS 大鼠血液流变学及全身和局部微循环, 具有促使病灶吸收、减轻疼痛、抑制异位内膜生长的治疗作用。陈桂红等^[9]观察到血府逐瘀胶囊能降低 EMT 患者全血高切、中切、低切的血黏度; 其治疗前后 TC、LDL 和 TG 均有显著降低(P<0.01), HDL 明显提高(P<0.05)。杨洪艳^[10]从血液流变学角度探讨中药治疗 EMT 的作用机制以及丹那唑不良反应的产生机制, 表明丹那唑能显著影响实验性大鼠模型的血液流变性, 产生高黏滞状态, 而中药无该不良反应, 且可改善血液的高黏滞状态。因此, 中药可通过改善异常血液流变, 调整血液循环, 促进异位内膜萎缩及局部炎症的吸收, 减低西药的副反应。

3 调节内分泌功能

EMT 很少见于青春期行经前与绝经后, 常见于原因不明的不孕妇女中, 是一种雌激素依赖性妇科疾病。中药治疗可调整体内内分泌激素的含量水平, 从而作用于子宫内膜, 最终使异位内膜萎缩变性, 达到治疗目的。李傲等^[11]通过实验证明加味三棱丸可降低 EMT 在位内膜细胞分泌雌二醇(E₂)的水平, 与其抑制 SF-1 和 17-βHSD1, 增强 COUP-TF 和 17-βHSD2 的表达密切相关。卢翠云等^[12]通过实验探讨内分泌激素在内异症发病中的作用及异位灵对 EMT 大鼠神经-内分泌-免疫网络功能的影响, 结果发现, 模型组中 E₂ 水平显著高于正常组, P、

ACTH、Cr 水平显著低于正常组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。异位灵降调了 E_2 水平,升调了P、Cr 水平 ($P < 0.01$)。西药组只对 E_2 、P 有降、升调作用 ($P < 0.05$),对Cr 的升调作用没有统计学意义。两组对ACTH 虽有升调作用,但没有统计学意义。认为内分泌功能紊乱在EMT 发病中占有重要作用,异位灵治疗EMT 的疗效优于西药组,其机理可能是通过调节机体神经-内分泌-免疫网络功能而发挥作用的。王梅等^[13]用石见穿及西药对照组治疗大鼠EMT 模型,研究结果显示,石见穿治疗组增生期FSH 值显著低于模型组 ($P < 0.05$);西药对照组表现出明显的对FSH 分泌的抑制作用,石见穿治疗组增生期LH 值显著低于模型组 ($P < 0.05$),石见穿治疗组 E_2 值显著低于模型对照组,二者有统计学意义 ($P < 0.05$),也显著低于正常对照组 ($P < 0.05$)。提示石见穿对 E_2 降低程度远不及西药,防止了雌激素过度低下带来的一系列副作用。由此可见,中药可以通过对EMT 机体内分泌进行调节,而达到治疗目的。

4 对雌激素受体(ER)与孕激素受体(PR)的研究

异位子宫内膜的生长和维持,依赖于周期性卵巢激素的刺激,同样需通过雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)发挥作用。胡越成等^[14]发现,消异康显著降低EMT 模型大鼠异位内膜中高表达的ER 和PR。杨洪艳等^[15]用活血化瘀中药及丹那唑治疗EMT 大鼠,发现中药在无显著性降低血清雌激素水平基础上,可选择性的降调在位、异位内膜的雌孕激素受体,提示中药可通过多途径治疗子宫内膜异位,而无丹那唑的副作用。而郑辉等^[16]报道,EMT 大鼠异位内膜ER、PRmRNAs 表达水平明显低于在位内膜和正常子宫内膜ER、PRmRNAs 的表达,但异位内膜ER/PRmRNAs 比值确较在位内膜及正常子宫内膜ER/PRmRNAs 比值升高。提示异位内膜上绝对或相对减少的PR 可能导致其降低或失去对雌激素控制的反应性,而相对较高的ER 可能导致雌激素为主的环境,在EMT 的发展中起作用。因此,可考虑相对增加PR 含量来限制异位内膜的生长。

5 调节免疫功能

EMT 患者处于一种免疫功能降低状态,逆流入盆腹腔的内膜碎片不能被正常清除,并在雌激素、细胞因子酶的作用下,形成异位病灶。免疫功能在内异症的复发中有着不可忽视的作用,细胞免疫或体液免疫参与了EMT 的发生及发展,而T 淋巴细胞异

常、自然杀伤(NK) 细胞活性降低、巨噬细胞功能异常在EMT 的发病中参与重要作用。研究表明,EMT 患者外周血T 淋巴细胞亚群可见CD3 水平、CD4/CD8 比值明显低于正常生育期妇女,并且CD4 活性下降,患者血清及腹腔液中IL-6 水平均明显升高,IL-2/IL-6 比值均明显降低^[17-18]。而中药可通过升高EMT 患者C3、C4 水平,提高NK 细胞活性,降低IL-6 的分泌,阻止异位内膜的生长,而达到预防复发的目的。陈英群等^[19]通过动物实验表明中药复方妇痛宁能降低血清IgG、IgA、IgM;提高了CD4 比例;降低腹腔液巨噬细胞吞噬率、IL-1、TNF 分泌水平。曹立幸等^[20]比较莪术胶囊与对照组防治卵巢子宫内膜异位囊肿(EMA) 术后复发的作用及其免疫学作用机理,治疗后CD3、CD4 明显升高,CD8 含量低于对照组,治疗后比较,中药治疗组EMAb 转阴率高于对照组。提示手术前后连续化瘀消癥散结法应用可能通过对机体免疫功能(细胞免疫和体液免疫)的调节改善整体功能,从而达到防治EMA 术后复发的目的。连方等^[21]祛瘀解毒方和丹那唑治疗EMT,观察治疗3 个月前后症状、体征、妊娠率及IL-1、IL-6 及血清抗子宫内膜抗体(EMAb) 的变化。治疗组治疗后痛经、月经不调积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$),与对照组治疗后比较,差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。中药与丹那唑治疗后均显著降低IL-1、IL-6 含量和EMAb 的阳性率。综上所述,中药可通过调节EMT 患者免疫功能,防止复发。

6 促进异位内膜的凋亡

在雌孕激素的作用下,育龄期妇女子宫内膜经历增殖期、分泌期及月经期3 个阶段的周期性变化,内膜细胞的凋亡率也呈周期性变化,分泌晚期与月经期内膜细胞凋亡率明显增高,与增殖期和分泌早期相比,差异有统计学意义。推测子宫内膜在雌孕激素的调节下,增殖期内膜以细胞增生为主,凋亡发生减少,有利于内膜修复和功能恢复;而在分泌晚期及经期,内膜组织通过细胞凋亡清除功能层衰老细胞,导致内膜组织的周期性剥脱。EMT 患者的在位内膜的细胞凋亡率低于正常妇女的子宫内膜,其异位内膜细胞凋亡率较相应的在位内膜更低。王梅等^[22]在用石见穿组及丙氨瑞林组治疗EMT 大鼠模型,发现模型组异位内膜、在位内膜组织细胞凋亡率均明显低于正常对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而异位内膜细胞凋亡率低于在位内膜,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);石见穿治疗组在位内膜、

异位内膜细胞凋亡率均高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。周华等^[23]检测补肾活血治疗前后模型大鼠异位子宫内膜的病理形态学、凋亡细胞的阳性率及凋亡调控蛋白bcl-2、bax的阳性表达。结果表明,中药合并组的异位内膜组织发生凋亡的改变最为明显,凋亡指数最高,并可明显下调bcl-2蛋白的阳性表达和提升bax蛋白阳性的表达,从而使bcl-2/bax比值下降,其次为中药组、西药组和模型组。马文光等^[24]通过研究中药异位宁治疗模型大鼠,结果发现,治疗后异位宁高、低剂量组以及西药对照组Fas、FasL表达增多,染色较深,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论是异位宁具有诱导Fas、FasL基因表达,提高异位内膜凋亡能力,使异位病灶得以萎缩、消失的作用。中药能促进异位内膜细胞发生凋亡,使异位病灶萎缩、消退细胞。

7 抗黏附、抗侵袭、抗血管生成

EMT的病因中“经血逆流学说”被广泛接受,近来研究表明,内膜要成功地异位种植,黏附、侵袭和血管新生是3个必不可少的环节。而内膜组织异位生长的首要步骤是通过一系列位于细胞表面的细胞黏附分子所介导内膜细胞与种植部位的黏附,俞而慨等^[25]通过动物实验得出软坚散结中药在EMT模型小鼠异位内膜的早期黏附中,通过降低异位内膜组织CD44、ICAM-1的表达及诱导异位内膜组织的凋亡,明显降低了异位内膜的黏附和生长。近年来的研究表明,EMT发生中异位内膜的种植过程离不开侵袭周围组织,引起细胞外基质崩溃和重建的过程,基质金属蛋白酶及其组织抑制剂与EMT病理机制密切相关。MMP-2、MMP-7是MMPs家族的重要成员。曹立幸等^[26-27]将手术治疗的术前分为中药组及对照组,术后分为中药组及西药组。术中采取在位、异位内膜组织,应用免疫组化方法检测MMP-2、MMP-7、TIMP-1、MMP-9表达,结果表明,中药莪术胶囊能明显降低异位内膜组织MMP-2和MMP-7的含量,可增加在位、异位内膜组织中TIMP-1含量,降低异位内膜MMP-9含量,从而可能通过抑制异位内膜组织的侵袭能力达到治疗及防止复发的目的。当脱落的子宫内膜附着在腹膜或其他着床部位时,其生长和发展需要大量的新生血管。VEGF为重要的促血管生成因子。TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的细胞因子,它与EMS中的炎症反应、血管生成和不孕密切相关。它可引起异位细胞增

殖、盆腔粘连、促进血管生长和抑制生育。陈怡等^[28]观察三棱丸对EMT大鼠的影响。结果发现,三棱丸能有效降低MVD,抑制异位内膜组织中VEGF、TNF- α 蛋白和mRNA的水平,提示三棱丸具有良好的抗EMS血管生成作用,其作用机制与抑制血管生成因子VEGF、TNF- α 的水平有关。曹阳等^[29]研究表明,中药红藤颗粒剂可通过抑制异位内膜VEGF及其受体Flk-1的表达,阻止新血管的生成,抑制大鼠异位子宫内膜的生长并使其萎缩。因此,中药可通过干涉黏附、侵袭和血管新生这3个内膜异位种植必不可少的环节达到防治初发或复发性EMT。

近年来中医药在治疗EMT中显示出重要的作用,能有效地消除病灶和缓解症候群,明显降低其复发率,且长期使用副反应少,治疗途径也多种多样,对解决EMT的复发有着良好的发展前景。但中医药治疗复发性EMT尚处于起步阶段,还存在以下问题,如临床尚缺乏有效之方药;课题设计缺乏或未真正做到大样本对照;疗效评价缺乏客观性或客观性不足,对中药治疗的长期疗效尚缺乏系统的研究;实验、药理方面的研究仍感薄弱,今后应利用当前所掌握的动物模型与离体子宫内膜细胞培养技术,根据EMT复发的病理生理特点与血瘀证在本病的中医辨证特点结合起来,不仅从简单的抗炎镇痛、血液流变学的变化,而且从内分泌学、免疫学、分子生物学及基因蛋白质组学等多个角度,探讨了中医药防治EMT复发的作用机理,为中医药防治EMT复发提供科学的理论依据。

参考文献

- [1] Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2004, 16(4): 299-303.
- [2] 和平,王玉. 中医药治疗子宫内膜异位症疼痛的研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2008, 29(1): 38-39.
- [3] 付金荣,李祥云,董肇杨. 血管加压素与子宫内膜异位症疼痛的关系及中药对其的影响[J]. 上海中医药杂志, 2000, (10): 10-11.
- [4] 黄洁明,欧阳惠卿,许丽绵,等. 子宫内膜异位症本质探讨及罗氏内异方对其血管内环境的影响[J]. 河南中医, 2006, 26(10): 23-251.
- [5] 许丽芬,韩冰,李同玺. 活血化瘀、软坚散结法(妇痛宁)对子宫内膜异位症神经内分泌影响的实验研究[J]. 天津中医, 2002, 19(1): 61-621.
- [6] 史淑红,李佃贵,孟宪鑫. 化油解毒活血方对子宫内膜异位症患者血浆孤啡肽及前列腺素的影响[J]. 中成药, 2007, 29(6): 788-790.

[7] 吴凡, 吴曼翔, 李波, 等. 异位散对家兔离体子宫平滑肌收缩的影响[J]. 湖北中医学院学报, 2003, 5(2): 21-22.

[8] 杨鉴冰, 杜艳玲. 祛异康对子宫内膜异位症大鼠血液流变学的影响[J]. 现代中医药, 2009, 29(1): 48-49.

[9] 陈桂红, 黄常青, 刘杰. 血府逐瘀胶囊对子宫内膜异位症患者血液流变学及血脂的影响[J]. 现代医院, 2009, 9(2): 18-19.

[10] 杨洪艳. 丹那唑、罗氏内异方对实验性子宫内膜异位症大鼠血液流变性影响[J]. 安徽中医学院学报, 2001, 20(2): 45-47.

[11] 李傲, 徐晓玉, 王慧, 等. 加味三棱丸抗子宫内膜异位症内膜细胞雌二醇生成机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(6): 686-690.

[12] 卢翠云, 齐荣义, 卢翠敏. 异位灵对子宫内膜异位症内分泌激素水平影响的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(3): 225-226.

[13] 王梅, 于波, 田颖, 等. 石见穿对大鼠子宫内膜异位症模型内分泌的影响[J]. 中医药学报, 2006, 34(2): 55-57.

[14] 胡越成, 刘持年, 程丽芳, 等. 消异康对子宫内膜异位症模型鼠异位子宫内膜雌激素、孕激素受体的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2005, 29(6): 470-471.

[15] 杨洪艳, 欧阳惠卿, 罗颂平, 等. 中药对实验性子宫内膜异位症血清内分泌激素及激素受体的影响[J]. 新中医, 2001, 33(6): 76-77.

[16] 郑辉. 子宫内膜异位症模型大鼠子宫内膜雌、孕激素受体表达的变化[J]. 基础医学与临床, 2004, 24(2): 192-195.

[17] Hill JA, Ahclerson DJ. Lymphocyte activity in the presence of peritoneal fluid from fertile women and infertile women with and without endometriosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1989, 161(4): 861-864.

[18] 李建霞, 戴淑真, 刘红, 等. 子宫内膜异位症患者辅助性T细胞亚群免疫状态的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(1): 17-20.

[19] 陈英群, 韩冰, 李同玺. 妇痛宁对子宫内膜异位症免疫功能影响的实验研究[J]. 天津中医, 2001, 18(3): 40-41.

[20] 曹立幸, 司徒仪. 化瘀消症散结法防治卵巢子宫内膜异位囊肿术后复发对免疫功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(3): 357-359.

[21] 连方, 刘海萍, 王云霞, 等. 祛瘀解毒法治疗瘀毒型子宫内膜异位症的机理探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(2): 110-113.

[22] 王梅, 王秀霞. 石见穿对大鼠子宫内膜异位症模型局部组织细胞凋亡的影响[J]. 中医药信息, 2008, 25(3): 19-21.

[23] 周华, 齐聪. 补肾活血法对子宫内膜异位症模型大鼠细胞凋亡的影响[J]. 中医杂志, 2009, 50(2): 165-168.

[24] 马文光, 徐晓宇, 谭文华, 等. 中药异位宁对子宫内膜异位症模型大鼠 Fas/FasL 基因表达影响的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2007, 12(22): 879-880.

[25] 俞而慨, 程明军, 王宜生, 等. 软坚散结中药对子宫内膜异位症模型小鼠内膜黏附因子的影响[J]. 中医杂志, 2009, 50(1): 69-72.

[26] 曹立幸, 司徒仪, 黄健玲, 等. 棱莪胶囊防治卵巢子宫内膜异位囊肿术后复发及对在位、异位内膜组织 MMP-9 mRNA 和 TIMP-1 mRNA 作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(6): 541-544.

[27] 曹立幸, 司徒仪, 黄健玲, 等. 化瘀消症散结法对 EMA 异位内膜 MMP-2、MMP-7 表达影响的研究[J]. 中成药, 2008, 30(2): 173-175.

[28] 陈怡, 徐晓玉, 叶兰, 等. 三棱丸抑制大鼠子宫内膜异位症血管生成及 VEGF、TNF- α 表达的研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(3): 979-980.

[29] 曹阳, 张婷婷, 谢淑武, 等. 红藤颗粒剂对大鼠异位子宫内膜血管内皮生长因子及其受体胎肝激酶-1 表达的影响[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(4): 360-365.

(收稿日期: 2010-05-16; 修回日期: 2010-09-15)

[编辑: 李 巍]

中华中医药学会

第九届全国中医难治病学术研讨会征文通知

为了深入探讨和交流中医药在防治各种难治病方面的新经验、新方法、新思路, 由中华中医药学会主办、北京聚医杰医药科学研究院承办的“第九届全国中医难治病学术研讨会”定于2011年8月中旬在贵州省贵阳市召开, 现将征文通知如下。

1. **征稿内容:** (1) 中医难治病的概念(定义)、研究范畴、病种; (2) 中医难治病分病种治疗方案; (3) 中医治疗难治病有哪些优势和特色疗法; (4) 建立中医难治病研究专家协作组的方案或工作建议; (5) 中医药在防治肿瘤、心脑血管病、糖尿病、肝病、肾病、脾胃病、痛风、风湿类风湿、失眠重症、不孕不育证等难治病重点病种方面的经验和民间疗法; (6) 其他方面。2. **征文要求:** 文稿在3000字左右, 须打印并附500字文摘和200字以内的作者简介, 每位作者限投一稿。同时将文稿的电子版发送至Email: 100036-98@163.com。3. **其他:** (1) 本次论文将评选“全国中医药防治难治病优秀学术论文”, 由中华中医药学会颁发优秀论文证书, 优秀论文优先推荐在相关杂志上发表; (2) 为了使中医药防治难治病研究工作能有计划、有目标、有责任地长期开展下去, 会期将成立分病种的难治病研究专家协作组, 请各级中医医疗机构推荐参加的专家人选或热心参加者自荐参加; (3) 会议结束后, 经考核合格者将授予国家级继续教育I类学分。4. **投稿日期:** 请在2011年6月30日前将参会报名表、报名费200元、交流论文、个人技术简介、参加专家协作组的报名申请书、2寸彩色登记像片4张邮寄至北京100036-98信箱“第九届难治病学术研讨会”会务组江淑安收, 邮编100036, 会议报到通知将在7月中旬发出。联系电话: 010-63772031、13391695320。详情登录 www.cacm.org.cn 或 www.zgtsyl.com

http://www.cnki.net