

祛瘀解毒方治疗血瘀蕴毒型子宫内膜异位症患者 35 例临床观察

连 方^{1*} 韩春艳²

(1. 山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心, 山东省济南市文化西路 42 号, 250011;

2. 山东中医药大学)

基金项目: 山东省医药卫生科研项目(1999—42)

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

[摘要] 目的 观察祛瘀解毒方对血瘀蕴毒型子宫内膜异位症(EM)的临床疗效及机制。方法 将 70 例 EM 患者随机分为祛瘀解毒方组、散结镇痛胶囊组各 35 例,另取 35 例同期在我院因输卵管阻塞行腹腔镜治疗的患者作为对照组。祛瘀解毒方组予祛瘀解毒方免煎冲剂口服,每日 1 剂,分 2 次口服。散结镇痛胶囊组给予散结镇痛胶囊,每次 4 片,每日 3 次口服。观察 EM 患者治疗前后症状、体征判定临床疗效,检测治疗前后患者血清中雌二醇(E_2)、孕酮(P)、催乳激素(PRL)及血管内皮生长因子(VEGF)的变化,检测治疗后腹腔液 VEGF 水平,并统计 EM 患者 1 年内的妊娠率。结果 祛瘀解毒方组总有效率 82.86% 高于散结镇痛胶囊组的 77.14% ($P < 0.05$)。两组患者治疗前血清 E_2 、P、PRL、VEGF 与对照组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后痛经积分、血清 E_2 、PRL、VEGF 与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。祛瘀解毒方组 P 较治疗前明显升高 ($P < 0.01$)。治疗后两组间比较,痛经积分、血清 P、VEGF 水平、腹腔液 VEGF 浓度差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后散结镇痛胶囊组血清 VEGF 水平及腹腔液 VEGF 浓度与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后 1 年后的妊娠率的比较,祛瘀解毒方组不孕症患者 15 例,妊娠 11 例占 73.33%;散结镇痛胶囊组不孕症患者 18 例,妊娠 5 例占 27.78%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 祛瘀解毒方治疗血瘀蕴毒型 EM 患者疗效肯定,其作用机理可能是通过改善盆腔局部血液循环,改善女性激素的分泌功能,降低血清及腹腔液 VEGF 的水平以减少异位病灶的形成而实现的。

[关键词] 子宫内膜异位症;祛瘀解毒方;血瘀蕴毒型;血管内皮生长因子

Clinical Observation on Quyu Jiedu Formula in the Treatment of 35 Endometriosis Cases in TCM Syndrome of Blood Stasis with Toxin Retention

LIAN Fang¹, HAN Chunyan²

(1. The Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250011; 2. Shandong University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Quyu Jiedu Formula (Formula for removing stasis and toxins) on endometriosis (EM) patients of blood stasis with toxin retention in TCM syndrome, and to study the possible mechanism. **Methods** Totally 70 EM patients were randomized into two groups, namely Quyu Jiedu Formula group and Sanjie Zhentong Capsule (Capsule for removing masses and stopping pain) group with 35 in each. And 35 patients treated simultaneously in our hospital accepting abdominoscope therapy for obstruction of oviduct were taken as the control group. The Quyu Jiedu Formula group was administered Quyu Jiedu Formula granules for oral taking, one dose per day and taken in two times. The Sanjie Zhentong Capsule group was given Sanjie Zhentong Capsule for oral taking, 4 capsules each time, 3 times a day. The improvement of symptoms and signs after treatment and the changes in estradiol (E_2), progesterone (P), prolactin (PRL), and the serum vascular endothelial growing factor (VEGF) were observed, the VEGF level of peritoneal fluid was determined, and the pregnancy rate of each group within one year was statistically calculated. **Results** The total effective rate in the Quyu Jiedu Formula group was 82.86%, while that in the Sanjie Zhentong Capsule group was 77.14%. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was significant difference in serum E_2 , P, PRL and VEGF between the two treatment groups and the control group. After treatment, the change in the scores of dysmenorrhea serum E_2 , PRL and VEGF of two groups were significant ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). In the Quyu Jiedu Formula group, the P level was significantly increased after treatment ($P < 0.01$). And after treatment, there was significant difference in scores of dysmenorrhea, serum P and VEGF, and peritoneal fluid VEGF between Quyu Jiedu Formula group and Sanjie Zhentong Capsule group ($P < 0.05$). After treatment, VEGF in serum and peritoneal fluid of Sanjie Zhentong Capsule group showed statistical difference as compared with the control group ($P < 0.05$). The comparison of pregnancy rate within one year showed that, there were 15 cases of infertility in the Quyu Jiedu Formula group, 11 cases were pregnant, being 73.33%; there were 18 cases of infertility in the Sanjie Zhentong

Capsule group, 5 cases were pregnant, being 27.78%. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Quyu Jiedu Formula is an effective prescription for endometriosis patients in TCM syndrome of blood stasis with toxin retention, the possible mechanism is that it reduces the ectopic foci through improving the pelvic blood circulation, promoting the female hormone secretion, and decreasing the VEGF level of serum and abdominal fluid.

Key Words endometriosis; Quyu Jiedu Formula (Formula for removing stasis and toxins); blood stasis with toxin retention; vascular endothelial growing factor (VEGF)

子宫内膜异位症(EM)是指具有活性的子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫内膜以外部位,是一种以盆腔疼痛和不孕为特点的持续性病变。近年来发病率明显上升,以痛经、不孕为其主要临床表现,不孕率为 25%~67%,因不孕而行腹腔镜检患者中 12%~48%有 EM 存在^[1],且难以根治,其 5 年临床复发率为 40%^[2]。我们采用祛瘀解毒方治疗血瘀蕴毒型 EM 患者 35 例,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准:参照《妇产科学》^[3]有关标准。包括临床诊断、B 超及腹腔镜诊断标准。临床诊断:①渐进性痛经;②经期少腹、腰骶部不适,进行性加剧;③周期性直肠刺激症状进行性加剧;④后穹窿、子宫骶韧带或子宫峡部触痛性结节;⑤附件粘连包块伴包膜结节感,输卵管通畅;⑥月经前后附件上述肿块有明显大小之变化(未用抗炎治疗)。凡有以上①、②、③点之一和④、⑤、⑥点之一,两者共存时可作为临床拟诊。

B 超:①在子宫角旁或在子宫直肠窝处探及边界模糊、壁较厚的无回声囊性包块,肿块一般与子宫有明显的分界;②囊肿呈圆形或椭圆形,囊内有点状细小回声,中央有衰减;③囊肿的大小随月经周期而变化;④囊肿非常固定。

腹腔镜诊断标准:①子宫直肠窝、后腹膜见多个紫蓝色小点,伴腹腔液增多(常为血性);②子宫骶骨韧带增粗、灰白色结节,伴有疏松粘连,输卵管多数通畅;③卵巢包膜增厚、表面不平、粘连并常见表面有褐色陈旧性出血斑块,卵巢穿刺抽出巧克力样陈旧血;④卵巢有粘连,而输卵管大多通畅。

中医诊断标准:参照《实用中医妇科学》^[4]。主症:经行腹痛,逐渐加重,月经紊乱,经行不畅。次症:腰骶酸痛,不孕,或平时腹痛,性交痛,经期低热,经期直肠刺激症状。舌脉:舌紫暗舌体瘀斑、瘀点,苔薄黄,脉涩、结或代。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合本病诊断标准;属血瘀蕴毒型

EM 患者;年龄 23~48 岁;知情同意者。

排除标准:原发性痛经,盆腔炎,陈旧性宫外孕,子宫腺肌病、子宫肌瘤或其他生殖系统肿瘤,盆腔瘀血症,阑尾炎,未按时服药,近 3 个月接受激素类药物治疗,有严重心脑血管疾病及肾功能不全者,同时接受多项其他治疗及对本药物过敏者。

1.3 一般资料

病例来自山东中医药大学附属医院生殖中心门诊 2009 年 12 月至 2010 年 9 月就诊的血瘀蕴毒型 EM 患者 70 例。采用随机数字表法分为两组,祛瘀解毒方组 35 例,散结镇痛胶囊组 35 例,另取 35 例同期在我院因输卵管阻塞行腹腔镜治疗的患者作为对照组。祛瘀解毒方组患者平均年龄(30.85 ± 5.61)岁,平均病程(4.85 ± 2.73)年。散结镇痛胶囊组患者平均年龄(31.68 ± 4.36)岁,平均病程(5.34 ± 2.58)年。两组一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

祛瘀解毒方组予祛瘀解毒方免煎冲剂(江苏江阴天江药业有限公司提供),药物组成为红藤 15g,玫瑰花 15g,金银花 9g,连翘 9g,丹参 6g,赤芍 6g,牡丹皮 6g 等,水冲服,每日 1 剂,分 2 次口服。散结镇痛胶囊组给予散结镇痛胶囊(江苏康缘药业股份有限公司生产。药物组成为龙血竭、三七、浙贝母、薏苡仁。国药准字 Z20030127),每次 4 片,每日 3 次。

两组均于每月月经结束后开始服用,连用 20 天,均治疗 3 个月。

2.2 观测指标及方法

于月经周期 22~25 天测定血清雌二醇(E_2)、孕酮(P)、催乳激素(PRL)、血管内皮生长因子(VEGF)的变化情况,服药 3 个月后腹腔液中的 VEGF 浓度及 1 年内的妊娠情况。以上观测指标用酶联免疫吸附测定法、化学发光法测定,均在山东中医药大学附属医院生殖与遗传中心检测。

2.3 临床疗效判定标准

参照文献^[5]方法。临床痊愈:临床症状消失,

盆腔包块等局部体征基本消失,不孕症患者在 1 年内妊娠或生育。显效:症状基本消失,盆腔包块缩小,或虽局部体征存在,但不孕患者得以受孕。有效:症状减轻,盆腔包块无增大或略缩小,停药 3 个月症状无加重。无效:主要症状无变化或加重,局部病变有加重趋势。

疗效指数(n)=(疗前积分-疗后积分)/疗前积分×100%。临床痊愈:n≥90.00%,显效:90.00%>n≥66.67%,有效:66.67%>n≥33.33%,无效:n<33.33%。

2.4 痛经疗效判断标准

根据积分法判定证候疗效,参照文献[5]制定。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计,计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,所有数据均进行正态性检验和方差齐性检验,采用 t 检验、 χ^2 检验

3 结果

3.1 两组 EM 患者临床疗效比较

祛瘀解毒方组 35 例患者临床痊愈 12 例(34.29%),显效 8 例(22.86%),有效 9 例(25.71%),无效 6 例(17.14%),显愈率 57.15%,总有效率 82.86%。散结镇痛胶囊组 35 例患者临床痊愈 3 例(8.57%),显效 16 例(45.71%),有效 8 例(22.86%),无效 8 例(22.86%),显愈率 54.28%,总有效率 77.14%。祛瘀解毒方组总有效率优于散结镇痛胶囊组($P<0.05$)。

3.2 两组 EM 患者痛经改善情况比较

表 1 示,两组患者治疗后痛经积分均比治疗前

表 1 两组 EM 患者治疗前后痛经积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	痛经积分
祛瘀解毒方组	35	治疗前	4.35±1.26
	35	治疗后	2.33±1.68*△
散结镇痛胶囊组	35	治疗前	4.17±1.34
	35	治疗后	3.62±1.25*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与散结镇痛胶囊组治疗后比较,△ $P<0.05$

差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后两组患者痛经积分比较,祛瘀解毒方组优于散结镇痛胶囊组($P<0.05$)。

3.3 两组 EM 患者治疗前后血清 E₂、P、PRL 及 VEGF 比较

表 2 示,两组患者治疗前各指标与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组 E₂、PRL 及 VEGF 均较治疗前明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后祛瘀解毒方组 P 较治疗前明显升高($P<0.01$),散结镇痛胶囊组 P 治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组 P、VEGF 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。散结镇痛胶囊组血清 VEGF 水平较对照组明显升高($P<0.05$)。

3.4 两组 EM 患者治疗后腹腔液 VEGF 浓度比较

表 3 示,祛瘀解毒方组治疗后腹腔液 VEGF 浓度低于散结镇痛胶囊组($P<0.05$)。散结镇痛胶囊组高于对照组($P<0.05$),祛瘀解毒方组与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组 EM 患者治疗后腹腔液 VEGF 浓度比较(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VEGF 浓度
祛瘀解毒方组	35	256.7±34.8*
散结镇痛胶囊组	35	923.1±83.5△
对照组	35	241.5±39.7

注:与散结镇痛胶囊组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,△ $P<0.05$

3.5 两组 EM 患者 1 年后妊娠率比较

祛瘀解毒方组不孕症患者 15 例,妊娠 11 例占 73.33%,散结镇痛胶囊组不孕症患者 18 例,妊娠 5 例占 27.78%,两组治疗后 1 年妊娠率比较,祛瘀解毒方组优于散结镇痛胶囊组($P<0.05$)。

4 讨论

EM 依据其相关症状如痛经、性交疼痛、月经不调、不孕、盆腔肿块等,应属于中医学“痛经”、“月经不调”、“无子”、“癥瘕”、“经行发热”等范畴。由于本病之病理特点是异位灶的周期性出血,中医学认为

表 2 两组 EM 患者治疗前后血清 E₂、P、PRL 及 VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	E ₂ (pg/ml)	P(ng/ml)	PRL(ng/ml)	VEGF(pg/ml)
祛瘀解毒方组	治疗前	35	163.72±30.27▲	8.56±3.25▲	26.87±10.32▲	271.3±30.2▲
	治疗后	35	112.49±14.37**	14.36±3.27**△	15.20±7.23*	152.8±10.5**△
散结镇痛胶囊组	治疗前	35	158.33±28.96▲	9.43±3.82▲	23.58±11.49▲	289.5±33.5▲
	治疗后	35	125.15±10.08**	12.06±2.14	17.14±5.08*	185.4±13.6**
对照组		35	120.45±36.38	15.27±3.49	10.29±3.22	109.2±36.2△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与散结镇痛胶囊组治疗后比较,△ $P<0.05$;与对照组比较,▲ $P<0.05$

属于“离经之血”，所以其病理基础是瘀血已得到公认。连方教授根据数年临床经验提出 EM 的发病机理为瘀血、恶血壅阻于胞宫、胞脉，日久蕴而化毒，转化为瘀毒，主张用祛瘀解毒方治疗本病。具体药物有红藤、玫瑰花、金银花、连翘、丹参、赤芍、牡丹皮等，红藤性味苦平，归大肠经，有清热解毒、活血止痛之功效。《本草图经》云其：“行血，治气块。”玫瑰花性味甘、微苦、温，归肝、脾经，行气解郁、活血止痛散瘀，《药性考》：“行血破积，损伤瘀痛。”两药协同共达散瘀、解毒、止痛之效，共为君药。金银花、连翘清热解毒、疏散风热，且连翘能消痈散结，散气血积聚。金银花，《本草拾遗》曰“主热毒、血痢、水痢”，《重庆堂随笔》“清络中风火实热，解温疫秽恶浊邪。”连翘，《本草正义》称本品“能散结而泄化络脉之热。”《日华子本草》载“治疮疖止痛”。金银花、连翘在本方中应用尚有另一层意义，即温病学中屡屡应用的“透法”，此病乃热在营血，叶天士谓“入营犹可透热转气也。”金银花、连翘以透达营分之热毒。丹参性味苦、微寒，归心、肝经，功效活血调经，凉血消痈，《妇人明理论》有“一味丹参散，功同四物汤”之说。牡丹皮为凉血化瘀止痛，《神农本草经》谓本品“除坚癥瘀血留舍肠胃。”《药性论》谓本品能“治女子经脉不通，血沥腰痛。”赤芍味苦，微寒，归肝经，有活血化瘀止痛之功。《名医别录》载“通畅血脉，缓中，散恶血，逐贼血，去水气。”《滇南本草》谓之：“泻脾火，降气，行血，破瘀，散血块、止腹痛、攻痛疮”。诸药合用，共奏祛瘀解毒、通络止痛之功效。

本研究结果表明，EM 患者血清 PRL 水平明显高于正常值，提示 PRL 可能为本病发病的重要因素之一，治疗后明显下降，说明祛瘀解毒方可能通过下丘脑—垂体—卵巢轴来改善黄体功能不足和高泌乳素血症等内分泌失调症状。

近年来有学者关于 EM 的发病机制方面提出了“在位内膜决定论”，认为子宫内膜细胞能够在腹膜表面植入并生长，血管发生是其重要因素之一，逆流进入腹腔内的功能性子宫内膜黏附、种植和浸润性生长均依赖于局部新生毛细血管的形成，即“黏附—侵袭—血管生成”3 个过程。而血管生成是一个包括血管内皮细胞增殖、迁移及细胞外基质降解等多步骤的复杂过程，有多种细胞因子和生长因子、性激素等参与了血管生成的调控，其中 VEGF 是目前公认的最关键的促血管形成因子。McLaren 等^[6]报道 EM 患者腹腔液中 VEGF 浓度较对照组明显

升高，Fasciani 等^[7]检测内膜异位囊肿囊内液及患者血清的 VEGF 水平，并与滤泡囊肿囊内液及患者的血清 VEGF 水平相比较，发现前者囊内液及血清 VEGF 水平明显升高。本研究结果显示，EM 患者在血清和腹腔液中 VEGF 水平较对照组明显增高，这也支持“在位内膜决定论”学说。

综上所述，祛瘀解毒中药可能通过改善盆腔局部血液循环，调节卵巢—垂体—性腺轴功能，改善女性激素的分泌功能，调节其紊乱的细胞免疫功能，改善腹腔液局部微环境来降低 VEGF 水平，并能干扰、控制 EM 患者异位内膜的生物学活性，降低其在异地种植、侵袭和生长能力，调节机体免疫内分泌功能，从而达到治疗 EM 的目的。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 387.
- [2] 郎景和. 子宫内膜异位症的基础与临床研究的几个问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(3): 129—130.
- [3] 丰有吉. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 352.
- [4] 罗元恺. 实用中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 278.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗临床研究指导原则[M]. 第一辑. 1993: 267—271.
- [6] McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis[J]. Hum Reprod, 1996, 11(1): 220—223.
- [7] Fasciani A, D'Ambrogio G, Bocci G, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian cystic pathology [J]. Fertil Steril, 2001, 75(6): 1218—1221.

(收稿日期: 2011-02-21; 修回日期: 2011-06-10)

[编辑: 叶晨]

欢迎邮购医学 VCD

四大经典 VCD《黄帝内经》、《伤寒论》、《金匱要略》、《温病学》全套 2500 元, 其中《金匱要略》单套 800 元, 其余每套 600 元。四大基础 VCD《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》全套 2700 元, 单套 700 元。

“全国名老中医专家临床经验高级讲习班”自 1999 年以来举办多期, 得到了 60 多位全国名老中医和专家的积极响应和大力支持。授课内容为全国名老中医和专家个人几十年临床经验的宝贵结晶。现已制作成光盘, 可作为中医医疗、教育和研究机构收藏以及开展继续教育的培训教材, 也可供中医医务工作者临床自学。第一期 1500 元(22DVD), 第二期 1500 元(20 DVD), 第三期 1130 元(16 DVD), 第四期 980 元(16 DVD), 第五期 1330 元(23 DVD), 第六期 1050 元(16 DVD), 第七期 710 元(13 DVD), 第八期 700 元(11 DVD), 第九期 850 元(10 DVD), 第十期 680 元(10 DVD), 第十一期 540 元(10 DVD)。总价 10970 元。汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社; 收款人: 北京医海林音像书店收, 邮编: 100700, 联系人: 叶晨, 电话: (010)64013162, 64014411—3045。