

Specialist Prescription of Chinese Medicine for Treatment of EMT Dysmenorrhea and Related Experimental Research Analysis

Chun-Wang Yip^{1,2*}, Hei Wan^{1,2*}, Kar-Ho Lam^{1,2}, Chun-Hei Cheung^{1,2}, Kwun-Hung Liu^{1,2}, Hei-Yi Man^{1,2}, Ming-Ngai Lau^{1,2}, Lik-Hang Wong^{1,2}, Nan-Sun Zhu^{1,3}, Kai-Fai Lee⁴, Kalin Yan-Bo Zhang^{1,2}, Jun Shi², Jia Zhao², Hai-Yong Chen², Zhang-Jin Zhang², Li-Xing Lao^{2#}, Wei Meng^{1,2#}

¹Hong Kong Branch of Zhu's School of Gynecology of Chinese Medicine from Shanghai Workstation of Zhu Nansun, National Master of Chinese Medicine, School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

²School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

³Department of Obstetrics and Gynecology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, LKS Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong
Email: u3517901@hku.hk, jack_wan88@hotmail.com, ckflee@hku.hk, ybzhang@hku.hk, zhangzj@hku.hk, #lxiao1@hku.hk, #bmeng@hku.hk

Received: Jun. 24th, 2019; accepted: Jul. 9th, 2019; published: Jul. 16th, 2019

Abstract

Endometriosis (EMT) refers to a common gynecological disease in women formed by the active endometrial cells planted outside the endometrium. EMT can cause menstrual disorders in women, and even severe cases can lead to female infertility. This paper analyzes the literature published in recent years, from the special prescription treatment, the understanding of TCM on endometriosis-type dysmenorrhea, clinical research and basic mechanisms, immunoinflammatory factors research, prostaglandin (PG) research, histomorphology and genetic research to summarize the latest research progress of EMT-type dysmenorrhea and provide guidance for clinical treatment.

Keywords

Dysmenorrhea, Endometriosis, Specialist Prescription, Clinical Trial

中医临床专方治疗子宫内膜异位症型痛经及相关实验研究分析

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 叶俊宏, 温熙, 林嘉豪, 张俊曦, 廖冠雄, 文曦儿, 刘明艺, 黄历恒, 朱南孙, 李启辉, 张艳波, 石军, 赵佳, 陈海勇, 张樟进, 劳力行, 孟炜. 中医临床专方治疗子宫内膜异位症型痛经及相关实验研究分析[J]. 中医学, 2019, 8(4): 254-261. DOI: 10.12677/tcm.2019.84043

叶俊宏^{1,2*}, 温 熙^{1,2*}, 林嘉豪^{1,2}, 张俊曦^{1,2}, 廖冠雄^{1,2}, 文曦儿^{1,2}, 刘明艺^{1,2}, 黄历恒^{1,2},
朱南孙^{1,3}, 李启辉⁴, 张艳波^{1,2}, 石 军², 赵 佳², 陈海勇², 张樟进², 劳力行^{2#}, 孟 炜^{1,2#}

¹香港大学, 中医药学院, 朱南孙国医大师传承工作站, 香港

²香港大学中医药学院, 香港

³上海中医药大学, 曙光医院妇科, 上海

⁴香港大学, 李嘉诚医学院, 妇产科系, 香港

Email: u3517901@hku.hk, jack_wan88@hotmail.com, ckflee@hku.hk, ybzhang@hku.hk, zhangzj@hku.hk,
#lxiao1@hku.hk, #bmeng@hku.hk

收稿日期: 2019年6月24日; 录用日期: 2019年7月9日; 发布日期: 2019年7月16日

摘 要

子宫内膜异位症(endometriosis)是指有活性的内膜细胞种植在子宫内以外的位置而形成的一种女性常见妇科疾病。子宫内膜异位症会导致女性月经紊乱, 或女性不孕不育。本文通过整理研究近年发表文献, 从专方治疗角度, 分析中医对子宫内膜异位症型痛经的认识, 中医专方临床与基础研究包括血液流变学、内分泌调节、血管生成抑制、免疫炎症因子、前列腺素、及组织形态学与基因研究, 免疫炎症因子研究, 前列腺素(PG)研究, 组织形态学及基因方面研究, 归纳总结子宫内膜异位症型痛经最新研究进展, 为临床治疗提供指导。

关键词

痛经, 子宫内膜异位症, 临床专方, 实验研究

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是子宫内膜组织(腺体或间质)生长在子宫腔被覆内膜和宫体肌层以外的部位, 受周期性卵巢激素的影响出现反复出血、增生、炎症[1]。EMT 主要症状有痛经、慢性盆腔痛、性交痛、月经失调、不孕等, 而痛经表现为继发性、渐进性加重; 深部性交痛, 特别以月经来潮前疼痛明显[2]。报导指出有盆腔疼痛和不孕症状的育龄期妇女中患有 EMT 者高达 35%~50%, 更有 48% 的青春 EMT 患者, 表现为焦虑、抑郁等心理障碍[3]。中医药治疗 EMT 痛经效果明显, 绝大多数不会引起如肝功损害、抑制性腺轴、体重增加等副作用。因此从中医专方入手, 研究 EMT 的中医药治疗, 有助于理清中医对本病认识的思想脉络。现就中医专方治疗 EMT 型痛经及临床研究进展分析如下。

2. 中医对子宫内膜异位症痛经的认识

子宫内膜异位症一词并无载于中医古文献中, 但按症状可归属为月经不调、经行腹痛、不孕、症瘕等范畴[4]。痛经则首见于《金匱要略·妇人杂病脉证并治》“带下经水不利, 少腹满痛, 经一月再见”。

痛经主因为经期冲任气血失调,瘀血阻络,不通则痛,而致痛经。因 EMT 患者局部异位病灶发生周期性出血或病变,故当先责“离经之血”之不行瘀滞。而血瘀又可与气滞、邪热、湿热、肝郁、寒凝、肾虚等因素相互影响衍生多证[5]。而成因多因患者经期产后房事不节,致使败精浊血相混;又有因人工流产、剖腹产得手术损伤,使冲任及胞宫受伤,瘀血因而留滞;或因外邪侵袭胞宫,寒热湿邪瘀阻不去[6]。近年,子宫内膜异位症痛经基本分为 4 种类型治疗:1) 气滞血瘀型,主要表现经前下腹两侧胀痛,乳胀,肛坠,经行则下腹疼痛剧烈,拒按,腰骶酸痛,大腿内侧隐痛,经血或少或多,或不孕。治疗多用血府逐瘀汤加减;2) 瘀热互结型,临床症状为行经发热,小腹剧痛,泛恶纳少,大便秘结,腰骶酸胀,经量增多,色黯有块,或不孕,治疗常用大黄牡丹皮汤加减;3) 寒凝血瘀型,经前下腹冷痛,喜暖,大便不实,腰骶酸坠,经期腰腹疼痛加剧,四肢逆冷,经血紫黯伴血块,盆腔内有结节或包块,治疗多选用少腹逐瘀汤加减;4) 肾虚血瘀,经行下腹疼痛,量少不畅,淋漓不净,腰骶酸楚,头晕耳鸣,倦怠乏力,婚久不孕,治疗用归肾丸合失笑散加减。子宫内膜异位症痛经是以月经不调,症瘕,不孕为主要临床表现,属于中医血瘀证。中医学认为“瘀血内阻冲任、胞宫,不通则痛”为其基本病机。而肾阳乃一身阳气之根本,冲任之本在于肾,肾阳虚失于温煦,致冲任胞宫虚寒,气血运行不畅,经血瘀滞不通,不通则痛。胞脉瘀滞日久,阳气无以宣通,又可加重肾阳虚衰,冲任失调而出现月经失调、不孕等证候。因此,在上述四种类型中,以肾虚血瘀为本,治以温肾化瘀为大法,应贯穿于各类型治疗始终。

3. 中医专方临床与基础研究

中医临床专方在 EMT 痛经的临床研究有改善血液黏度及流动、调节血液激素分泌、抑制异位内膜血管生成、降低炎症因子及前列腺素水平、改变异位内膜组织形态及基因表达促使细胞凋亡等方面[7] [8]。

3.1. 血液流变学研究

EMT 患者的血液有浓度高、黏稠、凝聚等特点,故其病机核心在“血瘀”。中药透过降低患者的全身血液黏度,免除因为局部器官组织粘连、缺血缺氧、血液循环不佳等情况,缓解子宫动脉痉挛状态,而舒缓患者疼痛感。詹瑾等[9]以加味没竭片治疗 60 例 EMT 痛经患者并观察其临床疗效,治疗组总有效率为 95%,痛经程度评分大幅降低($P < 0.05$);中医证候评分总有效率 95%;CA125 水平明显降低($P < 0.05$)。加味没竭片为国医大师朱南孙教授专治痛经经验方,以失笑散为君,配通瘀煎、血竭散加减化裁而成,治以行气活血,化瘀散膜,理气止痛。方中生蒲黄、龙血竭,破气行滞,活血化瘀共为君药;乳香辛温香窜,没药散瘀活血,调气活血定痛;三棱、莪术破血行气,消积止痛,共为臣药;土鳖虫、地龙走窜破瘀血为佐;赤芍清热凉血活血为使。实验研究证明[10],方中相关中药可使血管扩张、增加血流量,促进瘀血消散,并能降低血黏度,改善子宫的血液循环及调节前列腺素消炎止痛。

妇痛宁颗粒经临床观察[11] 308 例,总有效率达 91.6%。妇痛宁由丹参、三棱、莪术、鳖甲、海藻、薏苡仁、皂角刺等配伍而成,能活血化瘀、软坚散结。实验室结果显示 EMT 患者治疗后的血液流变、甲皱微循环及血清前列腺素的异常情况有明显改善。动物实验亦表明“妇痛宁颗粒”可令 EMT 病灶生长受到明显抑制,令异位内膜萎缩。另外妇痛宁颗粒可以作用 EMT 神经-内分泌-免疫系统,进行整体调节。刘双萍等[12]以少腹逐瘀汤合药组方治疗 29 例 EMT 痛经患者,并观察 3 个月治疗后疗效。结果为治疗组总有效率 93.1%,与对照组治愈率 55.17%,止痛能力明显较优($P < 0.05$)。研究由少腹逐瘀汤基础上加入紫石英(先煎) 20 g、三棱 9 g、莪术 15 g、土鳖虫 10 g 等破血行气、活血化瘀之品,共奏活血化瘀散寒止痛之功。研究举为例,药理研究证明土鳖虫可抗凝血,溶解静脉血栓,血小板聚集降低继而止痛;紫石英可保持血管壁弹性使血液畅通止痛。柴华等[13]以膈下逐瘀汤加减治疗气滞血瘀型子宫内膜异位症痛经 37 例,治疗组总有效率 89.19%,治疗后血清 CA125、血浆黏度,和血沉较治疗前明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);相关水平均明显低于对照组(口服益母草颗粒)。

3.2. 内分泌调节研究

EMT 痛经受周期性激素分泌影响密切,而中药可以调节患者体内催乳素(PRL)、孕激素(P)和雌激素(E2)等激素水平,作用性腺轴的下丘脑-垂体-卵巢及异位子宫内膜,双向调节性激素水平,促使异位内膜变性、萎缩并止痛。国医大师夏桂成倡导补肾调周法为顺应妇女月经周期的演变规律调整月经,而主张治疗结合月经各期的生理病理特点,分行经期、经后期、经间期、经前期各有不同则重[14][15]。孙萃等[16]宗夏桂成之法,以补肾序贯结合活血化瘀方治疗 EMT 痛经患者 50 例,月经期间予活血化瘀方,药物组成包括炒当归 10 g、益母草 15 g、泽兰 10 g、赤芍 10 g、川牛膝 10 g、五灵脂 10 g、制香附 10 g、生山楂 10 g、延胡索 10 g、茯苓 10 g; 月经结束至月经第 15 天,或排卵前予滋阴方合活血化瘀方有白芍 10 g、枸杞子 10 g、黄精 10 g、山茱萸 10 g、山药 15 g、生地黄 15 g、菟丝子 10 g、五灵脂 10 g、鬼箭羽 10 g 等加减; 排卵期后予补阳方合活血化瘀方,药物有炒当归 10 g、巴戟天 10 g、淫羊藿 10 g、仙茅 10 g、角片 10 g 等加减,结果显示总有效率为 96%,痛经程度及兼症评分均有改善,血清 CA125、PGF2 α 、催产素(OT)(含量均较治疗前明显下降($P < 0.05$)).补肾序贯中药应具有免疫调控机制,能够改善痛经患者内分泌环境,减少异位内膜的黏附及侵袭。

杨慧君[17]等以孕三烯酮基础上加藏红花加温胆汤治疗 EMT37 例,结果显示雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P)及黄体生成素(luteotropic hormone, LH)水平降低, MMP-9 及 TIMP-1 水平升高, MMP-9/TIMP-1 及 CA125 水平降低,盆腔包块最大径线减少,痛经、盆腔痛及性交痛 VAS 评分降低($P < 0.01$)。该研究还显示局部高浓度雌激素抑制,延阻逆流入盆、腹腔的内膜细胞易侵袭,形成新生血管,再分裂增殖,最终形成病灶盆腔包块、发生痛经及盆腔痛。车玲玲等[18]以参皂九味汤联合西药治疗 EMT50 例,痛经评分,囊肿体积,雌二醇(E2)、孕酮(P)、卵泡生成激素(FSH)、人附睾分泌蛋白 4 (HE4)、EMA β 和 CA125 水平均较治疗前明显降低。参皂九味汤由生化汤化裁而来,组方药物包括党参 12 g,生蒲黄 15 g(包煎),炮姜 3 g,败酱草 9 g,益母草 9 g,续断 12 g,皂角刺 9 g,怀牛膝 9 g,香附 9 g 疏肝解郁、镇痛化瘀散结。

EMT 由于卵巢颗粒细胞在激素合成过程中存在缺陷,影响卵巢的成熟和发育,导致卵泡发育过程异常,黄体功能不健全,未破裂卵泡黄素化综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUF S)和高泌乳素血症等,进而引起一系列内分泌变化。目前多数学者认为,对于中、中度 EMT 患者,引起不孕的主要机理可能是盆腹腔组织脏器的黏连,或梗阻引起的解剖结构异常,但对于轻度 EMT,更重要的影响可能是免疫功能异常和内分泌紊乱。

3.3. 血管生成抑制研究

异位内膜产生会伴随周围血管生成,形成内膜细胞增殖病位。血管内皮生长因子(VEGF)是重要血管生成因子,EMT 患者体内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)具有重要诊断意义。肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)可诱导炎症因子释放,引起异位细胞增殖、促使病灶内膜的血管生长、盆腔粘连等[19]。刘晔等[20]以丹莪妇康煎膏予 87 例 EMT 患者,并观察临床总有效率为 93.10%,在痛经程度评分、主观量表及 TNF- α 、CA125 和 IL-6 水平皆有明显改善。丹莪妇康煎膏的疗效评分及指标明显优于对照组(单纯米非司酮)($P < 0.05$)。丹莪妇康煎膏是由紫丹参、莪术、竹叶、柴胡、三七、赤芍、当归、三棱、香附、延胡索、甘草组方。方中丹参、莪术和三棱可活血化瘀,而赤芍更养血调经,延胡索行气化瘀,三七可抗炎、抑制血栓。全方可消退异位内膜、减少粘连、调节机体免疫功能。

刘颖等[21]以消症止痛汤合孕三烯酮(中药组),与孕三烯酮(对照组)治疗气滞血瘀型 EM76 例。中药组总有效率治疗组为 92.11%; 两组血清 TNF- α 、IL-6 水平降低($P < 0.01$); 而治疗组水平均低于对照组($P <$

0.01)。研究显示消症止痛汤较单纯激素治疗有效。消症止痛汤以木香、丁香各 15 g, 三棱、莪术各 12 g, 枳壳、青皮、川楝子、茴香、桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、赤芍各 10 g 组成, 此方由《重订严氏济生方》香棱丸合《金匱要略》桂枝茯苓丸化裁而成, 以行气活血、祛瘀止痛。杜文霞等[22]以消症饮加孕三烯酮治疗子宫内膜异位症(EMT)疼痛 55 例, 以散结镇痛胶囊加孕三烯酮作对照组。结果显示, 观察组痛经相关评分均显著低于对照组($P < 0.01$); 观察组 CA125 和 CA199 水平明显低于对照组($P < 0.05$); 观察组血清 MMP-3、MMP-9、VEGF 及 TNF- α 水平明显低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗后观察组生存质量量表评分显著低于对照组($P < 0.01$); 观察组临床疗效总有效率高于对照组($P < 0.05$)。消症饮抑制 VEGF, TNF- α 表达, 抑制新生血管的形成, 从而抑制异位病灶的继续生长和发展, 使异位内膜因为没有血液的供应而逐渐萎缩。近年来对 EMT 发病机制的研究表明, 异位病灶的发生与发展必须有新生血管的建立才能得以维持。血管紧张素也被认为是促进生理性及病理性血管生成的重要因子, 主要通过 AT1、AT2 结合, 发挥生理作用, 但血管紧张素对 EMT 型痛经影响尚未见报道。

3.4. 免疫炎症因子研究

EMT 痛经患者体内免疫因子数量异常, 主要表现为血清中白细胞介素(IL6、IL-8 及 IL-10)、NK 细胞等比例失衡。因为促炎症因子水平上升, 诱导局部发生非细菌性炎症, 并增加异位内膜黏附力, 种植、黏附增殖及维持等参与, 促进盆腔粘连、纤维化形成[23] [24]。龚文婧等[25]以活血内异方颗粒剂治疗 30 例 EMT 痛经, 并以氧孕烯炔雌醇片作对照, 观察并比对两者临床疗效及对 IL-6 和 PGF2a 的影响。结果显示, 治疗后只有活血内异方组 IL-6 和 PGF2a 水平均显著降低($P < 0.05$)。活血内异方(由葛根 30 g, 黄芪、党参各 15 g, 三棱、莪术、延胡索各 10 g, 甘草 6 g, 血竭、水蛭、三七、蒲黄、五灵脂各 5 g 组成)可参与降低炎症因子释放, 而减少子宫强烈收缩, 阻止因局部缺血缺氧, 而出现炎症反应, 组织坏死等导致的痛经。

李佶等[26]以内异 1+号(党参 15 g、黄芪 15 g、大黄 1 g、鳖甲 3 g 等)治疗 EMT 患者 30 例, 进行临床观察。中药组患者外周血清 NK 细胞活性升高($P < 0.01$), CD4 降低($P < 0.01$), CD8 升高($P < 0.01$), CD4/CD8 比值下降($P < 0.01$), 临床总有效率为 90%。中医治则方面则以扶正祛邪为本, 治以益气活血、化瘀通腑。另外, 动物实验结果显示, 内异 1+号能明显缩小大鼠异位病灶, 令内膜腺体萎缩, 并使增加其 NK 细胞活性; 而对其肝功能、器官组织如卵巢、在位内膜、心脏、肝脏和肾脏无影响; 对照组使用 Tamoxifen 对大鼠的肝功能有明显的损害。中药可以调整患者 T 淋巴细胞功能紊乱, 增加 NK 细胞活性, 以改善相关细胞因子分泌异常。

3.5. 前列腺素研究

异位子宫内膜会增加体内前列腺素(PG)合成, 主要有前列腺素 E2 (PGE2)、前列腺素 F2 α (PGF2 α)、血栓素 2a (TXA2a)及代谢产物血栓素 B2 (TXB2)和 6 酮前列腺素 F1 α (6-Keto-PGF1 α)等。以 PGF2 α 为例, 它可以使血管、输卵管平滑肌强烈收缩, 发生痉挛, 并诱发局部炎症, 导致痛经。中药以降低血清 PG 水平, 缓解相关的痉挛和收缩, 改善盆腔血液循环, 减轻疼痛[27]。许明会等[28]以消症方为 42 例 EMT 患者进行治疗, 结果显示消症方能改善 EMT 患者痛经 VSA 评分及 B&B 多维量表评; 明显降低血清 PGF2 α 、PGE2。消症方由三棱丸、少腹逐瘀汤与二仙汤加减而成, 治以活血化瘀, 消症散结, 其止痛与抑制前列腺素生成、抗炎镇痛有关, 并可以改善全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原等血液流变指标。

蔡氏妇科的“周期疗法”重视“急则治其标, 缓则治其本”。经期期间以控制症状、减轻痛楚为要, 治宜化瘀定痛; 经净后则消除病灶, 缩小症痕, 治宜化瘀散结。而基本治疗大法为“活血化瘀消症”, 配合患者禀赋差异、受邪性质、病机转归、症状特点进行辨证施治[29]。付金荣等[30]临床观察 74 例 EMT 合

并痛经患者,蔡氏 EMT 方治疗组 40 例,总有效率为 92.5%;患者月经周期完结后开始服内异 III 方(云茯苓、桂枝、皂角刺、石见穿、莪术、水蛭等)。月经来临前 3 日改服内异 I 方(当归、川芎、丹参、川牛膝、制香附、赤芍、五灵脂等)直至月经结束。若伴月经过多的患者则改服内异 II 方(当归、生地、丹参、白芍、香附、生蒲黄、花蕊石、熟军炭等)治疗。随症加减:腹痛胀甚者,加乳香;痛甚呕吐者,加淡吴萸;痛甚畏冷肢清者,加桂枝;口干者,加天花粉;便秘者,加生大黄;大便溏薄者,加炮姜炭。临床结果显示内异系列方在改善中医证候方面疗效优于西药对照组,且能显著降低 $\text{PGF1}\alpha$ 、 TXB2 的水平($P < 0.05$),使协调前列腺素比例,缓解痉挛的子宫动脉,协调舒缩功能缓解痛经。医学研究证明原发痛经患者的子宫内膜及月经血中的前列腺素 $\text{F2}\alpha$ 浓度,平均比正常人明显增高。前列腺素 $\text{F2}\alpha$ 能使子宫肌肉收缩的频率与幅度增加,故过多的前列腺素 $\text{F2}\alpha$ 会使子宫收缩作用过强,血管受挤压,子宫肌遂缺血缺氧,而引起疼痛。

3.6. 组织形态学与基因研究

中药参与异位细胞凋亡,可能是影响基因表达使异位结节萎缩。故间接改善 EMT 痛经情况。陈静等[31]以胡国华教授验方痛经宁给予气滞血瘀型 EMT 痛经患者,结果证明痛经宁能有效改 EMT、痛经患者的临床症状、体征,降低血黏度、CA125 水平,具有良好的镇痛作用。痛经宁是由朱氏验方“加味没竭汤”合“蒲丁藤酱汤”化裁而成,包括生蒲黄(包) 18 g,大红藤 30 g,制乳香 3 g,制没药 3 g,田三七粉(冲服) 2 g,威灵仙 18 g,柴胡 9 g,延胡索 9 g,刘寄奴 9 g,胡芦巴 18 g,以“通盛冲任、宣畅气机、分期论治、攻补兼施”为治疗思路。叶妮等基础研究证明,痛经宁可下调子宫内膜异位症大鼠在位及异位内膜中 ICAM-1、MMP-9 及 VEGF 及 mRNA 表达,控制 EMT 发展[32]。更可以通过上调 PTEN 蛋白及 mRNA 的表达而起效,可使异位内膜大鼠出现凋亡性病理改变,而不影响在位内膜的病理结构[33]。李晶晶[34]以罗氏 EMT 方治疗 EMT 痛经 30 例,罗氏组总有效率为 86.68%,罗氏组疼痛性 EMT 治疗前后疼痛积分改善,有显著性差异($P < 0.05$)。全国名老中医罗元恺针对 EMT 自拟效方,治以活血化瘀为主,兼行气止痛,软坚散结。在药理实验中,观察罗氏内异方对子宫内膜异位症大鼠 Bcl-2、Bax 表达及内膜组织形态的影响,结果显示罗氏 EMT 方可通过明显下调内膜细胞 Bcl-2 表达,又能上调 Bax 表达,加速内膜细胞的凋亡而治疗 EMT [35]。

研究中药治疗 EMT 的药理作用大多是多靶点、多方位的调节,在不同的环节上起着相互协调,相互促进的作用。但在实验研究方面,虽已能够复制动物模型,但复制 EMT 模型的成功率问题和实验性 EMT 模型与人类 EMT 之间存的差异问题等,均须持久深入地研究下去。

3.7. 其他

基质金属蛋白酶(MMPS)参与子宫内膜细胞异位种植,以促进内膜细胞异位黏附、降解细胞外基质,从而使内膜细胞穿透基底膜而种植。TIMP-1 是 MMP-9 的特异性抑制因子,正常机体状态下,比例为 1:1,EMT 患者则表现比例失衡。桂玉然等[36]以益气化瘀方治疗保守性手术后复发 EMT 患者 23 例,治疗后血清 CA125、MMP-9 水平下降、TIMP-1 水平上升、MMP-9/TIMP-1 比值下降。

NGF (Nerve growth factor)作为介质因子参与调控外周性疼痛,高浓度的 NGF 可以增加异位内膜病灶神经纤维的植入。NGF 亦促进患者 PGE2 和 $\text{PGF2}\alpha$ 释放而刺激子宫收缩,降低子宫血流量,造成子宫缺氧、缺血,诱发痛经;还可激活并介导外周敏感神经元兴奋,诱导神经肽 P 物质表达,降低钙素相关蛋白分泌,增加子宫内膜雌激素分泌,引起患者子宫收缩产生疼痛。王晓彤等[37]自拟温经消痛饮联合达那唑治疗寒凝血瘀证子宫内膜异位症痛经,疼痛评分,血清中 NGF、ICAM-1、 $\text{PGF2}\alpha$ 、 PG E2 水平较治疗前及对照组显著降低($P < 0.05$);减少神经因子分泌,缓解平滑肌痉挛以发挥镇痛作用,患者子宫体积较对照组显著减小($P < 0.05$),促进子宫体的恢复。

COX2 是催化花生四烯酸转化为 PGE2 的诱导酶, 具有刺激细胞增殖、抑制凋亡、参与细胞侵袭、远处转移和促进血管生成的作用。裸鼠研究表[38]明伴有盆腔痛症状的 EMT 患者异位病灶 COX2、PGE2 表达水平明显升。中、高剂量化瘀散结中药妇痛宁治疗后 EMT 模型病灶中 VEGF 表达和 MVD 减少, 且 COX2、PGE2 和 VEGF mRNA 表达降低, 提示妇痛宁可降低异位病灶血管生成能力, 使之血液供应减少。

另外有大鼠模型实验表明[39], 血清缓激肽(BK)及 PGF2 α 在 EMT 痛经的产生中发挥重要作用。BK 是一种炎症介质, 通过与缓激肽受体结合而发挥作用。BK 参与平滑肌收缩、腺体分泌、引发炎症反应, 还增敏感觉神经元, 在痛觉产生过程中发挥重要作用。实验以补肾温阳化瘀方(炮附片 6 g、肉桂、川芎、川牛膝各 10 g、延胡索 15 g 等), 可下调大鼠激肽 B1 受体(BKB1R)蛋白及 BKB1R mRNA 的表达, 减少 BK 与其受体结合, 阻断 BK 介导的炎性反应从而止痛。气血是支持生命活动的基本物质, 而经络则是人体内用以运行气血、联系脏腑肢体以至全身不同部位的重要通道, 假若外邪侵袭人体, 就会阻碍经络, 以致气血运行不畅, 造成“不通则痛”、“不荣则痛”, “不通”和“不荣”的疼痛既会互为因果, 亦可同时并存, 造成虚实夹杂、缠绵难愈的痛症。

4. 结论与展望

综上所述, 中药专方在 EMT 痛经的临床疗效明显, 同时借助现代科技阐明中医专方疗效的基础内涵, 其相关临床研究多集中在血液流变学、内分泌学、免疫学、分子生物学、基因学、药理学等学科方面, 通过一系列基础研究提供实验数据佐证中医药疗效。中医药治疗 EMT 痛经具备个体化优势, 有兼顾诸症、随症加减, 尚可按病患体质、主诉、年龄(青春期、生育期、围绝经期)之不同因人施治[40]。

然而, 由于 EMT 引致的痛经并未有确切的发病机制解释, 故制定规范而统一的诊断及治疗标准挑战性大。另外, 针对 EMT 痛经所进行的大样本研究并不足够, 有部分名医专方研究缺乏随机对照分组, 疗效评价没有统一标准。所以, 中医防治 EMT 痛经的研究需要制定相应客观而受认可的指标与治疗方法, 以进行大样本、多中心、前瞻性研究, 从而提高中医专方认受性, 并有助揭示 EMT 痛经发病机制。

参考文献

- [1] 华克勤, 丰有吉. 实用妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 621.
- [2] 马宝璋, 齐聪. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 331-332.
- [3] 阿米娜古丽·买买提托合提, 米娜瓦尔·麦丁, 高桂芹. 青春期内膜异位症临床特点及诊治进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(2): 170-176.
- [4] 陈思, 樊耀华, 赵颖. 从罗氏内异方浅析罗元恺教授治疗 EMT 经验[J]. 中医临床研究, 2016, 8(32): 105-106.
- [5] 何珏, 胡国华. 子宫内膜异位症(子宫腺肌病)痛经的中医治疗方法研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2017(3): 692-695.
- [6] 金毓莉, 白秀庆, 周翠珍. 蔡小荪治疗子宫内膜异位症痛经经验[J]. 河北中医, 2013(11): 1606-1607.
- [7] 侯永莲, 韦丽君. 中医药治疗子宫内膜异位症研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(6): 55-56.
- [8] 俞而慨, 曹玲仙. 中医药治疗子宫内膜异位症作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(2): 76-80.
- [9] 詹瑾, 王婷婷, 须义贞, 赵莉. 加味没竭片治疗子宫内膜异位痛经[J]. 吉林中医药, 2015, 35(4): 384-386.
- [10] 吴中恺, 曹阳, 许传荃, 赵莉. 朱南孙治疗子宫内膜异位症痛经经验[J]. 中医文献杂志, 2018, 36(3): 47-48.
- [11] 张继雯, 宋殿荣. 韩冰教授从气血瘀立论治疗子宫内膜异位症[J]. 吉林中医药, 2014, 34(7): 679-681.
- [12] 刘双萍, 权海霞, 王磊, 张小花, 武权生. 少腹逐瘀汤合药组方治疗子宫内膜异位症痛经 58 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2017, 9(10): 98-99.
- [13] 柴华, 王嘉梅. 理气活血法治疗气滞血瘀型子宫内膜异位症痛经 73 例的临床效果[J]. 中国医药导报, 2015, 12(19): 89-92.
- [14] 贾丽平, 赵可宁. 夏桂成论治子宫内膜异位症痛经[J]. 吉林中医药, 2016, 36(12): 1208-1220.

- [15] 胡荣魁, 谈勇. 夏桂成国医大师调治子宫内膜异位症经验探赜[J]. 江苏中医药, 2015(7): 1-4.
- [16] 孙萃, 魏郁清, 王淼, 张志斌, 汤加, 周亚红, 杨艳琳. 补肾序贯结合活血化瘀方治疗子宫内膜异位症所致痛经的临床疗效及对 CA125、PGF_{2α}、OT 的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2263-2270.
- [17] 杨慧君, 赵鲜. 藏红花加温胆汤对子宫内膜异位症患者外周血基质金属蛋白酶 9 水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(9): 104-107.
- [18] 车玲玲, 张延荃, 马瑜宏. 参皂九味汤治疗子宫内膜异位症的疗效及对 HE4、EMAb 和 CA125 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(5): 502-505.
- [19] 邓霁辉. 血清炎性生物标记物在子宫内膜异位症患者血清中的表达及意义[J]. 河北医药, 2016, 38(24): 3685-3694.
- [20] 刘晔, 钟一村. 丹莪妇康煎膏对子宫内膜异位症患者生活质量及炎症因子水平影响的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(11): 52-54.
- [21] 刘颖, 陈仁. 消症止痛汤治疗气滞血瘀型子宫内膜异位症痛经疗效分析[J]. 新中医, 2016, 48(5): 174-176.
- [22] 杜文霞, 曹俊红, 邱方. 消症饮治疗子宫内膜异位症临床观察及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 126-130.
- [23] 李妞妞, 郭广玲, 王铁延. 子宫内膜异位症与免疫炎症、氧化应激及血管生成的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(4): 468-471.
- [24] 杜靖然, 王妍, 杨永秀. 子宫内膜异位症与白细胞介素 16 关系的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(2): 180-183.
- [25] 龚文婧, 邵超, 梁婧. 活血内异方对子宫内膜异位症痛经患者白细胞介素 6 及前列腺素 F2 α 的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(5): 15-18.
- [26] 李佶, 郑锦, 王大增. 子宫内膜异位症的临床和实验研究[J]. 上海中医药大学学报, 1999, 13(2): 26-30.
- [27] 周宇平, 彭晓竹, 兰婧, 玉丽丽. 前列腺素水平对子宫内膜异位症患者痛经强度影响分析[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(3): 680-682.
- [28] 许明会, 江玉. 消症方治疗子宫内膜异位症 42 例临床观察[J]. 河南中医, 2014, 34(1): 112-114.
- [29] 连伟清, 张婷婷, 徐梅, 严培绮, 徐莲薇, 曹阳, 翁雪松, 史杨. 蔡小荪“求因为主, 止痛为辅”诊治痛经的经验[J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(2): 53-55.
- [30] 付金荣, 詹如纹, 张俊洁, 翁雪松, 蔡小荪. 内异系列方治疗子宫内膜异位症痛经的临床疗效观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(29): 4-6.
- [31] 陈静, 叶妮, 郭慧宁, 张亚楠, 胡国华. 痛经宁治疗气滞血瘀型子宫内膜异位症及子宫腺肌病痛经的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1): 127-132.
- [32] 叶妮, 张敏, 杨红, 陈静, 胡国华. 痛经宁对子宫内膜异位症大鼠在位及异位内膜中 ICAM-1、MMP-9 及 VEGF 表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(2): 75-81.
- [33] 叶妮, 张敏, 陈静. 痛经宁对子宫内膜异位症大鼠在位与异位内膜中抑癌基因 PTEN 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 850-854.
- [34] 李晶晶. 罗氏内异方治疗疼痛性 EMT 的疗效观察[C]//第十六次全国中医妇科学术年会论文集. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 288-291.
- [35] 陈思, 樊耀华, 赵颖, 李婧, 张芝桐, 黎子莹. 罗氏内异方对子宫内膜异位症大鼠 Bcl-2、Bax 表达及内膜组织形态的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(9): 2103-2108.
- [36] 桂玉然, 马迎红. 益气化瘀方治疗保守性手术后复发子宫内膜异位症的临床研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(4): 84-87.
- [37] 王晓彤, 李欣媛. 自拟温经消痛饮联合达那唑治疗寒凝血瘀型子宫内膜异位症痛经患者 43 例[J]. 环球中医药, 2019, 12(2): 293-296.
- [38] 苏晓华, 宋殿荣, 张崑, 郭洁, 王雅楠. 妇痛宁对子宫内膜异位症 COX2-PGE2 作用途径的影响[J]. 天津中医药, 2016, 33(8): 481-486.
- [39] 陈景伟, 仝瑞晓, 李清雪, 田茜华, 杜惠兰. 补肾温阳化瘀方对子宫内膜异位症模型痛经的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(5): 113-116.
- [40] 濮凌云, 柴嵩岩. 柴嵩岩治疗子宫内膜异位症病理理论及遣方用药[J]. 北京中医药, 2018, 37(4): 300-301.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网首页：<http://cnki.net/>，点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”，跳转至：<http://scholar.cnki.net/new>，搜索框内直接输入文章标题，即可查询；
或点击“高级检索”，下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2166-6067，即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版：<http://www.cnki.net/old/>，左侧选择“国际文献总库”进入，搜索框直接输入文章标题，即可查询。

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：tcm@hanspub.org