

琥珀散加减辨治子宫内膜异位症疼痛 (血瘀证)的疗效作用机制

刘洁云¹, 郭洁¹, 吴雅俊², 王军涛^{3*}

(1. 潍坊市益都中心医院, 山东 潍坊 262500; 2. 南昌大学医学院, 南昌 330031;
3. 山东省医学科学院附属医院, 济南 250021)

[摘要] **目的:**探讨琥珀散加减辨治子宫内膜异位症(EMs)疼痛(血瘀证)的临床疗效及对致炎细胞因子水平的影响。**方法:**将138例符合要求的EMs疼痛患者,采用随机区组分化,按数字表法分为对照组和观察组各69例。对照组采用口服米非司酮片治疗,12.5 mg/次,1次/d。观察组采用琥珀散加减辨证治疗,1剂/d。两组疗程均为连续治疗6个月。经期疼痛情况采用视觉模拟评分(VAS)评分,并对非经期的盆腔痛、性交疼痛、盆腔压痛、骶韧带触痛结节和血瘀证进行治疗前后评分;检测治疗前后血清血栓素B₂(TXB₂),6-酮前列腺素F_{1 α} (6-Keto-PGF_{1 α}),癌抗原125(CA125),雌激素(E₂),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8)水平。**结果:**观察组临床总有效率为95.38%,对照组为81.25%,观察组高于对照组($\chi^2 = 6.269, P < 0.05$);经重复测量的方差分析,两组患者在6个月经周期的治疗过程VAS评分均呈下降趋势($F_{\text{对照组}} = 6.903, F_{\text{观察组}} = 7.632, P < 0.05$),经配对 t 检验,观察组在第3,4,5,6个月经周期VAS评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组非经期的盆腔痛、性交疼痛、盆腔压痛、骶韧带触痛结节评分和血瘀证评分均低于对照组($P < 0.01$);观察组患者血清CA125, E₂, TXB₂和6-Keto-PGF_{1 α} 水平均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血清TNF- α , IL-6, IL-8水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**采用琥珀散加减辨证治疗EMs疼痛(血瘀证)患者,能明显缓解患者的疼痛症状,并能降低雌激素、前列腺素和血清TNF- α , IL-6, IL-8等因子水平,起到改善EMs病情的作用。

[关键词] 子宫内膜异位症; 疼痛; 血瘀证; 琥珀散; 辨证治疗; 炎症因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)17-0205-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170205

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170612.0943.006.html>

[网络出版时间] 2017-06-12 9:43

Effect and Mechanism of Add and Subtract Dialectics of Huposan on Endometriosis with Blood Stasis Syndrome

LIU Jie-yun¹, GUO Jie¹, WU Ya-jun², WANG Jun-tao^{3*}

(1. Weifang City Yidu Central Hospital, Weifang 262500, China;

2. School of Medicine Nanchang University, Nanchang 330031, China;

3. Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250021, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of add and subtract dialectics of Huposan on endometriosis (EMs) with blood stasis syndrome and investigate its effect on inflammation factors. **Method:** One hundred and thirty-eight patients with EMs were randomly divided into control group 69 cases and observation group 69 cases by random number table. The control group adopted mifepristone, 12.5 mg/time, 1 time/day. In observation group, the patients received add and subtract dialectics of Huposan, 1 dose/day. The treatment course

[收稿日期] 20170417(111)

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(2013-206)

[第一作者] 刘洁云,住院医师,从事中西医结合妇科病的临床工作, Tel:15006640053, E-mail:yanyunsiqi@163.com

[通讯作者] *王军涛,博士,副主任医师,从事妇科疾病临床与科研工作, Tel:13853140831, E-mail:Wangjuntao666@163.com

was 6 months in both groups. Score of pain in menstrual period was graded by visual simulation score (VAS), and scores of pelvic pain, sexual intercourse pain, pelvic tenderness, sacral ligament tenderness nodules and blood stasis syndrome were graded at non-menstrual period both before and after treatment. In addition, the levels of serum thromboxane-2 (TXB₂), 6-Keto prostaglandins F_{1α} (6-Keto-PGF_{1α}), cancer antigen 125 (CA125), estrogen (E₂), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-8 (IL-8) were detected both before and after treatment. **Result:** The total effective rate was 95.38% in observation group, higher than 81.25% in control group ($\chi^2 = 6.269, P < 0.05$). In the variance analysis of repeated measurements, during 6 menstrual cycles, scores of VAS were decreased ($F_{\text{control}} = 6.903, F_{\text{observation}} = 7.632, P < 0.05$). In paired *t*-test, at the 3th, 4th, 5th and 6th menstrual cycles, scores of VAS in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, scores of pelvic pain, pain in intercourse, pelvic tenderness, tenderness of the sacral ligament, and blood stasis scores, and levels of CA125, E₂, TXB₂ and 6-Keto-PGF_{1α}, TNF-α, IL-6, and IL-8 in observation group were all lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Add and subtract dialectics of Huposan can ameliorate pain and decrease levels of estrogen, TNF-α, IL-6, and IL-8 to ameliorate conditions in patients with endometriosis pain (blood stasis syndrome).

[**Key words**] endometriosis; pain; blood stasis syndrome; Huposan; dialectical treatment; inflammatory factors

子宫内膜异位症 (Endometriosis, EMs) 是妇科常见疑难病, 主要表现为盆腔疼痛、包块和不孕。盆腔疼痛是 EMs 最主要的症状, 表现为痛经、慢性盆腔痛、非周期性下腹痛、腰背部疼痛、性交痛和排便/排尿痛及放射至部分内脏及肢体的疼痛等等, 严重影响妇女的生理、心理和身体健康, 也是导致患者就诊的首要原因, 缓解和解除患者的盆腔疼痛是医患双方最关心、最迫切期望^[1-2]。与疼痛密切相关主要是腹膜型和深部浸润型 (DIE), 但卵巢型内异症形成盆腔的粘连也会导致盆腔疼痛。目前对 EMs 疼痛的机制仍然不清, 可能与炎症反应、神经纤维损伤再生、神经内分泌调节、雌激素及心理认识等有关^[2-3]。对于 EMs 疼痛的解除包括手术和药物保守治疗。手术以保守手术为主, 主要是在腹腔镜下清除肉眼可见的异位病灶, 但术后复发率逐年升高^[4]。而子宫及子宫双附件切除术只适合无生育要求的女性, 临床适应范围小。药物保守疗法仍是临床首选, 一般在药物控制不佳才考虑手术治疗, 且手术后药物辅助治疗可以降低疾病复发率; 且药物治疗的有效性, 手术治疗的必要性和安全性仍有待进一步的评价^[5]。

EMs 疼痛可归为中医“痛经”、“癥瘕”、“妇人腹痛”等范畴, 病机核心为瘀血内阻, 阻于胞宫、胞脉、卵巢, 致使胞脉不通, 不通则痛, 与肾虚冲任不足、寒邪、湿邪、风邪、情志内伤关系密切, 中医以化瘀为基础, 采用中药内服、灌肠、针刺、敷贴法及中西医结合等手段治疗 EMs 疼痛, 取得了较好的疗效, 复发率

低, 且安全^[6-7]。琥珀散载于《普济本事方》, 具有逐瘀止痛之功, 主治经前腹痛, 痛经, 痛过于胀, 腹痛如刺, 属血滞碍气者, 正投 EMs 疼痛患者的病机特点。前期研究琥珀散加减治疗 EMs 收效明显, 研究显示琥珀散能抑制异位内膜对基底膜的侵袭, 配合温经药物能发挥更好的疗效^[8]。本研究更进一步观察了琥珀散加减辨证治疗血瘀证 EMs 疼痛的临床疗效及对致炎细胞因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共选择 2014 年 8 月—2016 年 5 月潍坊市益都中心医院和山东省医学科学院附属医院妇科收治的, 符合要求的 EMs 疼痛患者 138 例。采用分层随机抽样的方式区组分化, 按数字表法分为观察组和对照组各 69 例。对照组年龄 25~44 岁, 平均 (30.5 ± 7.2) 岁; 病程 1~5.5 年, 平均 (2.7 ± 0.8) 年; 美国生育协会 (r-AFS) 分期^[9]: II 期 19 例, III 期 32 例, IV 期 18 例; 有卵巢巧克力囊肿者 28 例; 已婚 47 例, 未婚 22 例; 有人流史 17 例; 腹腔镜术后复发 24 例。观察组年龄 23~45 岁, 平均 (31.2 ± 7.7) 岁; 病程 1~6 年, 平均 (2.6 ± 0.8) 年; r-AFS 分期: II 期 21 例, III 期 29 例, IV 期 19 例; 有卵巢巧克力囊肿者 30 例; 已婚 50 例, 未婚 19 例; 有人流史 21 例; 腹腔镜术后复发 22 例。两组患者上述基线资料和资料组间比较, 差异均无统计学意义, 两组具有齐同可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《妇产科学》^[9] 标准制

定。①有疼痛,如痛经、慢性盆腔痛、性交痛表现,不孕,月经异常;②妇科检查阴道后穹窿、子宫骶骨韧带或子宫峡部触痛性结节,一侧或双侧附件触及囊性或囊实性包块,或与周围组织粘连;③可伴随月经周期的直肠刺激症状,且呈进行性加重;④影像学检查提示子宫内膜异位病灶;⑤血清癌抗原 125 (CA125) $> 35 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$;⑥腹腔镜检查证实为子宫内膜异位症,此项为金标准。

1.2.2 中医诊断标准 血瘀证参照《中医妇科常见病诊疗指南》^[10] 标准制定。主证,经期或经前腹部疼痛,或腰骶部疼痛;次证,盆腔有结节或包块,不孕,非月经期腹部疼痛,经期延长,经量或多或少,色暗,有血块;舌紫暗,舌边有瘀点,脉涩。

1.3 纳入标准 ①符合 EMs 的西医诊断标准,均经腹腔镜明确诊断;并且符合中医血瘀证辨证者;②疼痛视觉模拟评分 (VAS) > 3 分;③美国生育协会 (r-AFS) 分期为 II, III, IV 期患者;④年龄 20 ~ 45 岁;⑤研究经各自医院医学伦理委员会审查批准,均取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①子宫肌瘤、子宫腺肌症、盆腔炎症、盆腔肿瘤患者;②合并下丘脑-垂体-卵巢轴异常、先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、糖尿病、甲状腺疾病等内分泌疾病者;③原发性痛经患者;④卵巢巧克力囊肿 $> 5 \text{ cm}$ 者,或有其他手术指征者;⑤妊娠期、哺乳期、绝经期女性;⑥对本研究已知药物成分过敏者;⑦合并心、脑、肝、肾、造血、消化系统严重疾病或精神病患者。

1.5 剔除、脱落和终止标准 入选后服用对本方案疗效判断有影响的药物的患者;入组信息资料不全者均作剔除处理;中途退出者,作失访、脱落处理;自觉疗效不佳或依从性差,不按要求配合治疗,或受试者病情持续恶化或发生严重不良事件或个人意愿主动退出作中止处理;试验过程中出现严重并发症者作终止处理。

1.6 治疗方法 对照组患者单纯西药治疗,均采用米非司酮片 (上海新华制药有限公司,国药准字 H10950203), $12.5 \text{ mg} / \text{次}$, $1 \text{ 次} / \text{d}$, 于月经第 1 天开始服用。观察组采用琥珀散加减,药物组成:三棱 10 g,莪术 10 g,赤芍 15 g,刘寄奴 15 g,牡丹皮 12 g,肉桂 6 g,乌药 10 g,熟地黄 30 g,蒲黄 10 g^(包煎),当归 10 g,川牛膝 15 g,延胡索 10 g,甘草 6 g。随证加减:疼痛为胀痛、刺痛,伴心烦易怒、胸胁乳胀者为气滞血瘀,加川芎、柴胡、香附各 10 g;冷痛或绞痛,得温痛减,伴形寒肢冷为寒凝血瘀,加小茴香 10 g,

干姜 6 g;伴肛门坠胀不适,神疲乏力,少气懒言为气虚血瘀,加人参 10 g,黄芪 30 g,白术 15 g;伴腰膝酸软、神疲肢倦为肾虚血瘀,加山茱萸 10 g,菟丝子 15 g,杜仲 10 g;肿块明显,伴形体肥胖,胸闷纳呆,肢体沉重等为痰瘀互结,加法半夏、茯苓、陈皮各 15 g。饮片均由各自医院中药房统一提供,每剂药物均由医院煎药室煎煮 2 次,混合药液至 400 mL, 200 mL/次,分早晚 2 次服用,1 剂/d。两组均连续治疗 6 个月经周期。

1.7 观察指标

1.7.1 疼痛程度 参照《中医妇科常见病诊疗指南》^[11] 标准制定。①经期疼痛情况,采用 VAS 评分法,于月经前和月经期每天进行 VAS 评分,取最高 3 d VAS 均值作为该月经期的 VAS 分值,连续评价 6 个月经周期。②非经期的盆腔痛为 0 分,无疼痛;1 分,偶尔疼痛;2 分,明显疼痛;3 分,严重疼痛,需要服用止痛药。③性交疼痛为 0 分,无不适;1 分,能忍受的不适;2 分,因疼痛中断性交;3 分,因疼痛无法性交。④盆腔压痛为 0 分,无压痛;1 分,轻度压痛;2 分,中度压痛;3 分,重度压痛。⑤骶韧带触痛结节为 0 分,无触痛结节;1 分,轻度触痛;2 分,中度触痛;3 分,重度触痛。

1.7.2 中医证候评分 血瘀证及相关伴随症参照《中药新药临床研究指导原则》,分为无、轻、中、重 4 级,主证分别记 0, 2, 4, 6 分,次证分别记 0, 1, 2, 3 分;治疗前后各检测 1 次。

1.7.3 机制研究 ①前列腺素检测,血清血栓素 B_2 (TXB₂) 和 6-酮前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-Keto-PGF_{1 α}) 水平,采用放免法检测,试剂盒 (南京建成生物工程有限公司,批号 201611041)。②癌抗原 125 (CA125) 水平和雌激素 (E_2) 水平,CA125 采用酶联免疫分析,试剂盒 (上海研升生物科技有限公司,批号均为 20161253)。③肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-6 (IL-6), 白细胞介素-8 (IL-8), 采用酶联免疫吸附剂测定法,试剂盒 (上海索莱宝生物科技有限公司,批号均为 20170215)。以上指标治疗前后各检测 1 次。

1.8 疗效评判标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定标准。临床痊愈为临床症状全部消失, VAS 评分为 0 分;显效为临床症状基本消失,疼痛明显减轻, VAS 评分下降 70% 以上;有效为临床症状减轻,疼痛减轻, VAS 评分下降 30% 以上;无效为主要症状无变化或恶化, VAS 评分下降不足 30%。

1.9 统计学方法 数据采用 SPSS 19.0 统计分析软件包, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者试验完成情况比较 对照组剔除

1 例, 脱落 2 例, 中止 2 例, 完成 64 例; 观察组剔除 1 例, 脱落 2 例, 中止 1 例, 完成 65 例。

2.2 两组患者临床疗效比较 观察组总有效率为 95.38%, 对照组为 81.25%, 观察组高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.269, P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	临床痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
对照	64	24(37.50)	18(28.13)	10(15.62)	12(18.75)	81.25
观察	65	35(53.85)	20(30.77)	7(10.76)	3(4.62)	95.38 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者疼痛程度情况比较 经重复测量的方差分析, 两组患者在 6 个月经周期的治疗过程中 VAS 评分均随着时间的增加呈下降趋势 ($F_{\text{对照组}} = 6.903, F_{\text{观察组}} = 7.632, P < 0.05$); 经配对 t 检验, 观察组在第 3, 4, 5, 6 个月经周期 VAS 评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

治疗后两组患者的非月经期的盆腔痛、性交疼痛、盆腔压痛、骶韧带触痛结节评分和血瘀证评分均明显下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组非月经期的盆腔痛、性交疼痛、盆腔压痛、骶韧带触痛结节评分和血瘀证评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 2 两组患者不同月经周期 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of VAS between two groups at different menstrual cycles ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	月经周期/月					
		第 1 个	第 2 个	第 3 个	第 4 个	第 5 个	第 6 个
对照	64	5.83 ± 1.04	5.12 ± 0.87	4.06 ± 0.83	3.77 ± 0.71	3.23 ± 0.61	2.58 ± 0.64
观察	65	5.88 ± 1.07	4.96 ± 0.88	3.23 ± 0.75 ¹⁾	3.23 ± 0.62 ¹⁾	2.58 ± 0.55 ¹⁾	1.53 ± 0.41 ¹⁾

注: 与对照组同期比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者治疗前后疼痛情况评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of pain conditions in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	非经期的盆腔痛	性交疼痛	盆腔压痛	骶韧带触痛结节	血瘀证
对照	64	治疗前	2.13 ± 0.42	1.55 ± 0.43	1.93 ± 0.58	1.78 ± 0.46	18.47 ± 3.16
		治疗后	0.85 ± 0.31 ¹⁾	0.75 ± 0.32 ¹⁾	0.81 ± 0.40 ¹⁾	0.81 ± 0.35 ¹⁾	7.45 ± 2.05 ¹⁾
观察	65	治疗前	2.11 ± 0.45	1.57 ± 0.48	1.97 ± 0.53	1.75 ± 0.42	19.07 ± 3.81
		治疗后	0.53 ± 0.30 ^{1,2)}	0.39 ± 0.22 ^{1,2)}	0.48 ± 0.29 ^{1,2)}	0.45 ± 0.26 ^{1,2)}	3.62 ± 1.17 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4, 5 同)。

2.4 两组患者治疗前后血清 CA125, E₂, TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1α} 水平比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 CA125, E₂ 和 TXB₂ 水平均明显下降 ($P < 0.01$), 6-Keto-PGF_{1α} 水平升高 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者血清 CA125, E₂ 和 TXB₂ 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 6-Keto-PGF_{1α} 水平高于对照组, 比较差异均有统计学意义

($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗前后血清 TNF-α, IL-6, IL-8 水平比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 TNF-α, IL-6, IL-8 水平均明显下降, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗后观察组血清 TNF-α, IL-6, IL-8 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 4 两组患者治疗前后血清 CA125, E₂, TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1α} 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of CA125, E₂, TXB₂ and 6-Keto-PGF_{1α} in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CA125/U·mL ⁻¹	E ₂ /ng·L ⁻¹	6-Keto-PGF _{1α} /ng·L ⁻¹	TXB ₂ /ng·L ⁻¹
对照	64	治疗前	66.83 ± 9.18	80.45 ± 12.36	104.25 ± 13.66	55.62 ± 7.93
		治疗后	38.44 ± 5.15 ¹⁾	35.73 ± 8.15 ¹⁾	129.48 ± 16.73 ¹⁾	29.05 ± 6.13 ¹⁾
观察	65	治疗前	67.02 ± 8.87	81.69 ± 12.04	106.58 ± 14.37	57.37 ± 8.11
		治疗后	32.75 ± 4.52 ^{1,2)}	28.43 ± 7.21 ^{1,2)}	145.73 ± 19.49 ^{1,2)}	22.41 ± 5.79 ^{1,2)}

表 5 两组患者治疗前后血清 TNF-α, IL-6, IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of TNF-α, IL-6 and IL-8 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF-α/μg·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-8/ng·L ⁻¹
对照	64	治疗前	1.57 ± 0.35	141.62 ± 19.58	64.35 ± 7.83
		治疗后	1.23 ± 0.29 ¹⁾	126.48 ± 15.71 ¹⁾	55.68 ± 6.44 ¹⁾
观察	65	治疗前	1.54 ± 0.33	150.36 ± 20.87	66.39 ± 8.26
		治疗后	0.96 ± 0.25 ^{1,2)}	109.39 ± 14.64 ^{1,2)}	47.05 ± 5.63 ^{1,2)}

3 讨论

EMs 是指具有生长功能的子宫内膜组织异位生长、浸润于子宫腔以外的其他部位引起相应的病症改变及临床表现,是多因素影响的、雌激素依赖的、慢性良性疾病。近来研究发现 EMs 异症病灶周期性出血,产生大量含铁血黄素的巨噬细胞导致无菌性慢性炎症反应,引起盆腔疼痛;同时巨噬细胞、肥大细胞、异位内膜组织分泌神经生长因子(NGF),TNF-α 等,使前列腺素、氧化酶 2 增加,这些疼痛刺激因子刺激神经末梢从而引起疼痛;在炎症因子刺激下感觉神经分泌 P 物质、降钙素基因相关肽等疼痛调节因子,共同组成疼痛介质网络,相互作用,直接或者间接地刺激神经末梢,或者调解神经末梢的敏感性,引起神经纤维足够的去极化引发动作电位,或者降低阈值触诱发痛;病灶神经出芽生长导致外周和中枢神经敏化致内异症患者痛觉过敏也是疼痛发生机制^[12-13]。DIE 常引起严重的盆腔疼痛,特别是深部骶韧带结节、阴道直肠隔结节、直肠子宫陷凹的病灶等与更严重的痛经、性交痛以及排便痛都有密切的关系^[2]。

中医认为 EMs 疼痛的关键在于“瘀”,是最基本的证候要素,瘀阻冲任、胞宫,经行失畅则为痛经;瘀血阻滞胞脉、胞络,不通则痛,则可出现下腹痛、腰背部疼痛、性交痛和排便/排尿痛等诸痛;胞脉瘀阻,血不归经或瘀伤脉络,络伤血溢,则出现月经过多、经期延长、甚者崩漏等。导致血瘀不通则痛的发病机制有情志不畅,肝气郁结或胞脉虚弱,感受寒湿,寒凝血脉;或气虚无力行血,血行迟滞;或肾气亏虚,血

脉凝涩;气郁津不畅或脾虚湿聚,均可致湿浊痰凝,痰瘀互结为癥^[6-7]。因此临床均治以活血化瘀,祛瘀止痛之法。琥珀散加减方中三棱、莪术破血行气、消积止痛;刘寄奴破血通经、止血;赤芍、牡丹皮清热凉血、活血祛瘀;乌药、肉桂行气止痛、温肾散寒,与牡丹皮、赤芍寒热平调;当归、熟地黄养血活血调经,攻补兼施;蒲黄化瘀、止血;延胡索活血、行气、止痛;川牛膝逐瘀通经,并引药下行;甘草调和诸药。全方共奏逐瘀行气、活血止痛之功。研究显示琥珀散除能抑制异位内膜对基底膜的侵袭,还可改变气滞血瘀型子宫内膜异位症大鼠 Th2 偏移状态从而达到治疗 EMs 作用^[14],琥珀散能调节组织金属蛋白酶抑制因子-2 和质金属蛋白酶-2,从而缓解 EMs 病情的发展^[15];能降低 EMs 异位内膜血管内皮生长因子蛋白含量,抑制异位内膜新生血管形成,起到治疗 EMs 作用^[16]。

本组资料显示,治疗后两组患者在 6 个月经周期的治疗过程 VAS 评分均呈下降趋势,观察组在第 3,4,5,6 个月经周期 VAS 评分均低于对照组,治疗后观察组非经期的盆腔痛、性交疼痛、盆腔压痛、骶韧带触痛结节评分和血瘀证评分均低于对照组,观察组总有效率为 95.38%,高于对照组的 81.25%,均提示了琥珀散加减辨治 EMs 疼痛,能显著缓解患者的痛经等各种疼痛症状。

CA125 水平与内异症的严重程度有关,内异症 r-AFS 分期越高,CA125 水平也越高,对 EMs 的诊断有很高的准确性和敏感性。本研究显示治疗后观察组患者血清 CA125, E₂ 和 TXB₂ 水平均低于对照组,

6-Keto-PGF_{1α}水平高于对照组,提示了琥珀散加减辨治EMs能调节患者雌激素和前列腺素水平,从而起到改善疼痛的作用。

EMs发病的炎症免疫因素密切相关,促炎细胞因子如TNF-α在EMs患者的腹腔液和血清中均高表达,TNF-α可促进纤维粘连蛋白、胶原蛋白等异位子宫内膜间质与周围的粘连,有利于异位病灶的形成^[17];TNF-α也可促进IL-6,IL-8,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子,MCP-1的释放,提高基质金属蛋白酶水平,从而导致异位病灶的进展^[18]。本组资料显示治疗后观察组血清TNF-α,IL-6,IL-8水平均低于对照组,提示了琥珀散加减辨证治疗EMs能下调患者的TNF-α,IL-6,IL-8等促炎因子水平,从而对EMs病情具有改善作用。

[参考文献]

[1] Tekin Y B, Dilbaz B, Altinbas S K, et al. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue [J]. Fertil Steril, 2011, 95(2):492-496.

[2] 孔东丽,段华. 子宫内膜异位症病灶与盆腔疼痛的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(9):641-642.

[3] 张鹏,姚吉龙. 子宫内膜异位症相关疼痛发病机制的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2015, 28(3):179-182.

[4] 孔东丽,郭红燕. 子宫内膜异位症保守性手术后长期用药预防复发的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1):19-22.

[5] 王静,罗小琼,陈升才. 子宫内膜异位症疼痛治疗的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(1):83-85.

[6] 王舒婷,赵瑞华. 子宫内膜异位症疼痛的中医治疗[J]. 吉林中医药, 2013, 33(6):580-582.

[7] 詹瑾,须义贞. 子宫内膜异位症中西医治疗进展

[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(12):124-127.

[8] 刘丹彤,张小勇,马小娜,等. 本事琥珀散拆方及其协同作用对子宫内膜异位症大鼠异位内膜侵袭机制影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(9):33-35.

[9] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:272-274.

[10] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:120-123.

[11] LING F W. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis[J]. Obstet Gynecol, 1999, 99(1):51-55.

[12] 朱丽波,张信美. 子宫内膜异位症疼痛发病机制及目前治疗问题探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(1):11-14.

[13] 顾永忠,孙湛博. 子宫内膜异位症相关疼痛机制研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(10):801-804.

[14] 马小娜,刘丹彤,闫军堂,等. 琥珀散对气滞血瘀型子宫内膜异位症大鼠Th1/Th2免疫失衡的影响研究[J]. 中医药学报, 2012, 40(4):15-17.

[15] 马小娜,刘丹彤,闫军堂,等. 琥珀散对子宫内膜异位症大鼠MMP-2, TIMP-2的影响[J]. 中医药学报, 2013, 41(2):46-49.

[16] 刘丹彤,张小勇,马小娜,等. 本事琥珀散对子宫内膜异位症大鼠模型子宫内膜VEGF蛋白含量的影响[J]. 云南中医学院学报, 2012, 35(3):28-31.

[17] 吴佩蔚. 子宫内膜异位症不孕患者血清IL-6及TNF-α水平变化研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(10):1644-1646.

[18] 周洋,吴玉仙,金志军. 子宫内膜异位症发病机制的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(1):103-107.

[责任编辑 何希荣]