

宫瘤消胶囊对子宫内膜异位症气滞血瘀证 血管生成机制的影响

周艳*, 刘明珠

(郑州大学第一附属医院, 郑州 450052)

[摘要] **目的:**探讨宫瘤消胶囊治疗子宫内膜异位症(EMs)气滞血瘀证的临床疗效及对血管内皮生长因子(VEGF),基质金属蛋白酶(MMP),碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促血管生成因子水平的影响。**方法:**将128符合EMs气滞血瘀证患者,采用SAS软件生成的,随机按数字表法分为对照组和观察组各64例。两组患者均服用孕三烯酮胶囊,2.5 mg/次,2次/周,于月经第1天开始,每周固定时间服药。观察组加服宫瘤消胶囊,4粒/次,3次/d。两组疗程均连续治疗6个月经周期。经期疼痛情况采用视觉模拟评分(VAS)评分,进行治疗前后非月经期的盆腔痛、性交疼痛、盆腔压痛、骶韧带触痛结节和气滞血瘀证评分;检测治疗前后血清癌抗原125(CA125),CA199,VEGF,MMP-2,MMP-9,bFGF,TGF- β_1 和TNF- α 水平。**结果:**观察组临床总有效率为91.67%,高于对照组的76.27%($\chi^2 = 5.255, P < 0.05$);观察组在第4,5,6个月经周期VAS评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组非月经期的盆腔痛、性交疼痛、盆腔压痛、骶韧带触痛结节评分均低于对照组($P < 0.01$),观察组气滞血瘀证评分低于对照组($P < 0.01$);观察组患者血清CA125和CA199水平均低于对照组($P < 0.01$);观察组患者血清VEGF,MMP-2,MMP-9,bFGF,TGF- β_1 和TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**宫瘤消胶囊治疗子宫内膜异位症气滞血瘀证患者,能显著缓解患者的疼痛相关症状,提高临床疗效,并能降低VEGF等促血管生成因子水平,从不同靶点抑制新生血管的形成,起到控制病情的作用。

[关键词] 子宫内膜异位症; 气滞血瘀证; 宫瘤消胶囊; 促血管生成因子; 血管生成

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)21-0200-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017210200

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1125.044.html>

[网络出版时间] 2017-08-09 11:25

Mechanism of Gongliuxiao Capsules on Angiogenesis in Patients with Endometriosis with Qi Stagnation and Blood Stasis Syndrome

ZHOU Yan*, LIU Ming-zhu

(The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Gongliuxiao capsules on endometriosis (EMs) with Qi stagnation and blood stasis syndrome and investigate their effect on levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinases (MMP), basic fibroblast growth factor (bFGF), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Method:** One hundred and twenty-eight patients with Ems were randomly divided into control group and observation group by random number table, 64 cases in each group. Two groups of patients were treated with Gestrinone capsules, 2.5 mg/ times, 2 times / week, first days after menstruation, weekly fixed time medication. Patients in observation group got Gongliuxiao capsules, 4 capsules/time, 3 times/day. 6 menstrual cycles were course of treatment in both groups. Menstrual pain was recorded by visual simulation score (VAS), and scores of non-menstrual pelvic pain, sexual intercourse pain,

[收稿日期] 20170420(112)

[基金项目] 河南省医药科技攻关项目(2016020103)

[通讯作者] *周艳, 硕士, 主治医师, 从事妇科临床与科研工作, Tel:15393702252, E-mail:zzgz5566@163.com

pelvic tenderness, sacral ligament tenderness nodules and blood stasis syndrome were graded before and after treatment. In addition, levels of carcinoembryonic antigen 125 (CA125), CA199, VEGF, MMP-2, MMP-9, bFGF, TGF- β_1 and TNF- α were detected before and after treatment. **Result:** The total effective rate was 91.67% in observation group, higher than 76.27% in control group ($\chi^2 = 5.255, P < 0.05$). At the 4th, 5th, 6th menstrual cycle, VAS in observation group was lower than that in control group ($P < 0.01$). Scores of non-menstrual pelvic pain, sexual intercourse pain, pelvic tenderness, sacral ligament tenderness nodules and blood stasis syndrome in observation group were all lower than those in control group after treatment ($P < 0.01$), and scores of CA125, CA199, VEGF, MMP-2, MMP-9, bFGF, TGF- β_1 and TNF- α were all lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Gongliuxiao capsules can ameliorate pain-related symptoms, improve clinical efficacy, reduce levels of proinflammatory cytokines such as VEGF, and promote the formation of neovascularization from different targets to control the condition.

[**Key words**] endometriosis; Qi stagnation and blood stasis syndrome; Gongliuxiao capsules; proinflammatory cytokines; angiogenesis

子宫内膜异位症(简称内异症)(endometriosis, EMs)是子宫内膜组织在宫腔以外的部位定植和生长导致的痛经、慢性盆腔痛、月经异常以及不孕等症状,好发于育龄期妇女,虽然为良性疾病,但具有侵袭、转移、复发等恶性表现,由于发病机制不清,是现代妇科常见疑难病症。EMs的发病机制以经血逆流学说为主导,雌激素及其受体、新生血管生成、免疫炎症反应等因素共同参与,涉及多条信号转导通路之间的相互协调,最终影响EMs异位内膜黏附、侵袭及血管生成^[1-2]。异位内膜定植和生长必须要有新生血管来提供血液,腹腔镜显示EMs病灶周围存在大量腹膜血管,典型病理特征为密集的血管化,可见新生血管在EMs形成的过程中起着重要的作用^[3]。EMs血管生成是一个复杂的网络,与多种促血管生成因子和抑制血管生成因子的失衡有关。若网络调节平衡机制被打破,血管内皮、平滑肌细胞受到损伤,这就启动了病理性血管生成过程。近来,抑制EMs新生血管形成成为临床研究的热点之一,抗血管生成成为EMs治疗带来新的希望,但大部分研究均处于试验研究阶段,中药具有多靶点效应,其抗血管生成的研究也成为临床热点之一^[3-4]。

中医将EMs归为“痛经”、“癥瘕”、“不孕”等范畴,瘀血内阻为其基本病理,离经之血,蓄积盆腔,瘀血阻滞胞脉、胞络,不通则痛,瘀血留滞作癥。瘀血的产生与肾虚、肝郁气滞、脾胃失调、感受寒湿、手术金刃损伤有关^[5],因此临床治疗以活血化瘀,散结消癥之法。宫瘤消胶囊具有活血化瘀、软坚散结之功,是治疗子宫肌瘤气滞血瘀中成药,根据异病同治的用药的原则,有学者研究发现宫瘤消胶囊能调控内异症模型大鼠异位内膜中凋亡基因 Bcl-2, Bax 蛋

白的表达,从而起到治疗内异症的作用^[6];临床研究也显示宫瘤消胶囊能有效减少子宫腺肌病患者的月经量,缓解痛经^[7]。研究还发现宫瘤消胶囊能抑制子宫肌瘤模型大鼠 VEGF 及其血管内皮生长因子受体(VEGFR1, VEGFR2)表达,改善子宫肌瘤细胞超微结构,从而达到抑瘤的作用^[8]。本研究观察了宫瘤消胶囊对内异症(气滞血瘀证)患者血管生成的影响,以探讨其抗血管生成的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共选择 128 例患者,均来源于 2012 年 10 月—2015 年 8 月郑州大学第一附属医院妇科门诊。采用 SAS 软件 1:1 生成的,随机按数字表法分为对照组和观察组各 64 例。对照组年龄 22~45 岁,平均(31.4±6.8)岁;病程 9~47 个月,平均(27.5±18.2)个月;内异症分期(r-AFS 法)^[9]为Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 33 例,Ⅳ期 14 例。观察组年龄 25~45 岁,平均(30.9±7.1)岁;病程 11~53 个月,平均(29.4±20.5)个月;内异症分期为Ⅱ期 16 例,Ⅲ期 35 例,Ⅳ期 13 例。除去脱落、失访对照组完成 59 例,观察组完成 60 例。两组患者年龄、病程、分期等基线资料组间比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 内异症诊断标准 采用中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组 2007 年制定的《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》^[9] 诊断标准。根据临床症状、体征表现疼痛、痛经、慢性盆腔痛、性交痛等,可进行初步的临床诊断,并以腹腔镜辅助检查进行确诊。

1.2.2 气滞血瘀证 参照《中医妇科常见病诊疗

指南》^[10]制定标准。主证为经前或经期小腹胀痛或刺痛,拒按;次证为前后阴坠胀欲便,经行量或多或少,色暗,有血块,盆腔有结节或包块,经前心烦易怒,胸胁乳胀痛,口干便秘,舌紫暗,舌边有瘀点,脉弦涩。主证必备+次证 3 项,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合内异症西医诊断标准;②符合气滞血瘀证辨证标准;③内异症分期为 II~IV 期者,并同意进行保守治疗的患者;④年龄 20~45 岁;⑤经本院医学伦理委员会审查批准,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并子宫腺肌症、子宫肌瘤者;②妊娠期、哺乳期、绝经期女性;③合并有盆腔炎或盆腔恶性肿瘤者;④卵巢巧克力囊肿 >5 cm,需要手术治疗者;⑤合并其他系统严重疾病,精神病或恶性肿瘤患者;⑥近 3 个月采用过避孕药、孕激素、雄激素衍生物等药物治疗者;⑦同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 两组患者均服用孕三烯酮胶囊(北京紫竹药业有限公司,国药准字 H19980020),2.5 mg/次,2 次/周,于月经第 1 天开始,每周固定时间服药。观察组加服宫瘤消胶囊(山东步长神州制药有限公司,国药准字 Z20055635),4 粒/次,3 次/d。两组疗程均为连续治疗 6 个月经周期。

1.6 观察指标 ①月经期疼痛情况,采用疼痛视觉模拟评分(VAS),用一条长 10 cm 的游动标尺,0 分端代表无痛,10 分端代表最剧烈的疼痛。患者依据所感受疼痛程度在直线上作记号,以表示疼痛强度。每月经周期均进行评价。②主要症状和体征评分,包括非月经期的盆腔痛、性交疼痛、盆腔压痛、骶韧带触痛结节,参照文献[11]分为无、轻、中、重 4 级,分别记录 0,1,2,3 分;治疗前后各评价 1 次。③气滞血瘀证评分,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;治疗前后各评价 1 次。④血清癌抗原 125(CA125)和 CA199 检测,清晨空腹抽取肘静脉血 2 mL,采用放射免疫法测定,试剂盒(德国罗氏公司,批号 20161233),按说明书操作;治疗前后各检测 1 次。⑤血管生成因子检测,包括血管内皮生长因子(VEGF),基质金属蛋白酶-2(MMP-2),MMP-9,碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,室温静置 10 min,以 3 000 r·min⁻¹,分离血清,放置离心管

中,于 -80 ℃ 的冰箱保存,待检测;采酶联免疫吸附剂测定法,仪器为 Bio-Rad 550 酶标仪,试剂盒(北京源德生物医学工程有限公司,批号 201611037);治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效评判标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中子宫内膜异位症的疗效评定标准。痊愈为症状全部消失,盆腔包块等局部体征基本消失,中医证候积分减少 $\geq 90\%$;显效为症状基本消失,盆腔包块缩小,中医证候积分减少 $\geq 70\%$;有效为症状减轻,盆腔包块无增大或略缩小,30% \leq 中医证候积分减少 < 70%;无效为主要症状无变化或恶化,局部变化有加重趋势,中医证候积分减少不到 30%。

1.8 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床总有效率为 91.67%,高于对照组的 76.27%,比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.255, P < 0.05$),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 | 痊愈 /例(%) | 显效 /例(%) | 有效 /例(%) | 无效 /例(%) | 总有效 率/% |
|----|----|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| 对照 | 59 | 10(16.95) | 17(28.81) | 18(30.50) | 14(23.73) | 76.27 |
| 观察 | 60 | 15(25.00) | 24(40.00) | 16(26.67) | 5(8.33) | 91.67 ¹⁾ |

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者不同月经周期痛经情况比较 两组患者治疗后月经周期 VAS 评分均逐渐下降($P < 0.01$);观察组在第 4,5,6 个月经周期 VAS 评分均低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后主要症状、体征评分比较 与治疗前相比较,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均明显下降($P < 0.01$);治疗后观察组上述症状、体征评分均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清 CA125 和 CA199 水平比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 CA125 和 CA199 水平均明显下降($P < 0.01$);治疗后观察组患者血清 CA125 和 CA199 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 2 两组患者不同月经周期痛经情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of dysmenorrhea situation at different menstrual cycles in two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 不同月经周期 | | | | | |
|----|----|-------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 对照 | 59 | 5.52 ± 1.17 | 4.83 ± 0.92 ¹⁾ | 3.92 ± 0.84 ¹⁾ | 3.25 ± 0.67 ¹⁾ | 2.83 ± 0.50 ¹⁾ | 2.42 ± 0.42 ¹⁾ |
| 观察 | 60 | 5.61 ± 1.10 | 4.72 ± 0.89 ¹⁾ | 3.69 ± 0.72 ¹⁾ | 2.82 ± 0.55 ^{1,2)} | 2.26 ± 0.45 ^{1,2)} | 1.59 ± 0.37 ^{1,2)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组同期比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者治疗后主要症状、体征评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of main symptoms and signs 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 |
|----|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 59 | 治疗前 | 2.29 ± 0.49 | 1.63 ± 0.48 | 1.89 ± 0.54 | 1.83 ± 0.45 |
| | | 治疗后 | 0.96 ± 0.42 ¹⁾ | 0.82 ± 0.37 ¹⁾ | 0.88 ± 0.43 ¹⁾ | 0.85 ± 0.36 ¹⁾ |
| 观察 | 60 | 治疗前 | 2.25 ± 0.51 | 1.65 ± 0.50 | 1.92 ± 0.56 | 1.81 ± 0.44 |
| | | 治疗后 | 0.58 ± 0.39 ^{1,2)} | 0.44 ± 0.28 ^{1,2)} | 0.43 ± 0.25 ^{1,2)} | 0.46 ± 0.27 ^{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 ~ 6 同)。

2.5 两组患者治疗前后气滞血瘀证评分比较 治 疗后两组患者气滞血瘀证评分均明显下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组患者气滞血瘀证评分低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 CA125, CA199 水平和气滞血瘀证评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of scores levels of CA125, CA199 and Qi stagnation and blood stasis syndrome in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | CA125/U·mL ⁻¹ | CA199/U·mL ⁻¹ | 气滞血瘀证/分 |
|----|----|-----|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 59 | 治疗前 | 58.42 ± 7.34 | 60.65 ± 7.24 | 21.85 ± 3.74 |
| | | 治疗后 | 33.62 ± 5.62 ¹⁾ | 32.77 ± 5.53 ¹⁾ | 9.85 ± 2.58 ¹⁾ |
| 观察 | 60 | 治疗前 | 59.95 ± 7.81 | 59.42 ± 7.45 | 22.05 ± 3.82 |
| | | 治疗后 | 26.47 ± 4.09 ^{1,2)} | 27.05 ± 4.26 ^{1,2)} | 6.57 ± 2.29 ^{1,2)} |

2.6 两组患者治疗前后血清 VEGF, MMP-2, MMP-9, bFGF, TGF- β_1 和 TNF- α 水平比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 VEGF, MMP-2, MMP-9, bFGF, TGF- β_1 和 TNF- α 水平均明显下降, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者血清 VEGF, MMP-2, MMP-9, bFGF, TGF- β_1 和 TNF- α 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 5 两组患者治疗前后血清 VEGF, MMP-2, MMP-9, bFGF, TGF- β_1 和 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of VEGF, MMP-2, MMP-9, bFGF, TGF- β_1 and TNF- α in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | TNF- α / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | VEGF/ng·L ⁻¹ | bFGF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | MMP-2/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | MMP-9/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | TGF- β_1 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ |
|----|----|-----|---|--------------------------------|---|--|--|--|
| 对照 | 59 | 治疗前 | 1.72 ± 0.43 | 451.62 ± 108.73 | 186.74 ± 32.16 | 236.46 ± 45.33 | 275.72 ± 50.95 | 57.87 ± 9.27 |
| | | 治疗后 | 1.31 ± 0.32 ¹⁾ | 214.51 ± 82.48 ¹⁾ | 134.49 ± 26.37 ¹⁾ | 152.57 ± 40.16 ¹⁾ | 168.67 ± 43.48 ¹⁾ | 45.65 ± 7.44 ¹⁾ |
| 观察 | 60 | 治疗前 | 1.74 ± 0.49 | 448.90 ± 110.07 | 193.09 ± 34.38 | 234.81 ± 41.92 | 280.25 ± 52.37 | 56.58 ± 9.11 |
| | | 治疗后 | 0.85 ± 0.28 ^{1,2)} | 149.46 ± 61.72 ^{1,2)} | 96.27 ± 22.36 ^{1,2)} | 106.68 ± 28.06 ^{1,2)} | 131.53 ± 31.28 ^{1,2)} | 36.28 ± 6.72 ^{1,2)} |

3 讨论

异位内膜只有经过黏附-侵袭-血管生成才能在腹腔内生长形成异位病灶, 血管生成是异位病灶种植和增殖的必要条件^[12]。血管生成的过程包括内

皮细胞的迁移、激活与增殖, 细胞外基底膜、基质降解、内皮细胞管道化分支形成血管环和形成新的基底膜^[3]。与内异症相关的血管生成非常复杂, VEGF 是血管生成的主要的调节因子, 具有高度特

异性地促血管内皮细胞生长的作用,其与血管内皮表面的特异性受体结合,促进血管内皮细胞的分化、增生、迁移,从而促进血管的形成,VEGF 水平反映了血管内皮细胞增殖、迁徙和血管构建的水平^[13]。研究显示内异症患者微血管密度增高的病灶程度与血清、腹腔液 VEGF 及 VEGF 受体表达上调有关^[14]。bFGF 可刺激内皮细胞分裂增殖、分化、迁移,诱导毛细血管胚芽生长,促进毛细血管官腔形成;bFGF 还可调节胶原酶、整合素等细胞外分子的表达,促进形成新毛细血管网^[15]。在内异症患者的血清、腹腔液中 bFGF 水平明显升高,其对内异症患者的血管形成具有促进作用^[16]。细胞外基质降解是新生血管生成的必要条件,基质金属蛋白酶是对细胞外基质降解起关键作用,MMP-2, MMP-9 可降解明胶、基底膜、IV 胶原以及其他类型胶原、纤维连接蛋白、层粘连蛋白,从而促使异位子宫内膜细胞植入,二者在 EMs 组血清中水平显著升高;在异位内膜组织中微血管计数与侵袭的深度,血管生成程度也与 MMP-2, MMP-9 表达有关^[17-18]。TGF- β_1 在细胞增殖、分化、血管生成等方面起着重要作用,TGF- β_1 作用于内皮细胞和促血管生成因子共同作用于机体,创造易于血管形成的环境,导致异位病灶微血管的形成,促进异位内膜种植在接受性增加,促进异位内膜的发生发展,TGF- β_1 参与了内异症侵袭、黏附和血管生成的每个环节^[19]。TNF- α 具有多种生物活性,能使内异症基质细胞对腹膜间皮细胞的黏附性增加,同时也能促进成纤维细胞增殖,甚至导致纤维蛋白原沉积,造成盆腔粘连^[20]。可见血管生成是多种因子参与、多种信号通路介导的过程,临床需要多靶点、多层次的干预以抑制血管生成。

手术可以分离粘连,切除异位病灶,恢复盆腔正常解剖结构,起到减轻疼痛,改善和促进生育的目的,是 EMs 的基本治疗手段之一。腹腔镜手术具有伤口小、创伤小、痛苦少、并发症少等优点,是治疗 EMs 的首选方法^[21]。手术不能完全解决 EMs 的形成,高复发率及再次手术率是困扰临床的难题,且手术可能增加组织粘连风险,导致卵巢功能受损甚至丧失。复发的原因为新生病灶产生及保守术后残留病灶继续生长引起^[22]。药物治疗主要是抑制垂体促性腺激素的分泌,降低雌激素的水平来有效地减轻内异症症状,解决生育要求或配合手术治疗以减少复发。

中医药治疗内异症具有较好的疗效与安全性,能改善 EMs 患者的血液流变学,抑制内膜“黏附、侵

袭及血管生成”的通路,调节内异症的免疫和内分泌功能,促进异位内膜细胞凋亡等,具有多效性、多靶点、双向调节的特点^[23]。中医药采用活血消癥法治疗 EMs 已得到公认,中药能调节促进血管生成因子、血管生成抑制因子,从而抑制内膜新生微血管,起到治疗 EMs 的作用^[24]。宫瘤消胶囊中三棱为血中气药,善破血中之气;莪术为气中血药,善破气中之血,相须为用,散瘀消癥。土鳖虫破血逐瘀,牡蛎软坚消癥散结,香附行气止痛,白花蛇舌草清热解毒、消痈散结,仙鹤草收敛止血、解毒,牡丹皮凉血止血,党参、白术健脾化湿固本,吴茱萸可温经散寒止痛;全方其奏活血化瘀、软坚散结、行气止痛之功。正投内异症气滞血瘀的病机特点。

本组资料显示治疗后两组患者不同月经周期 VAS 评分均逐渐下降,观察组在第 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均低于对照组,观察组患者气滞血瘀证评分低于对照组,观察组临床总有效率为 91.67%,高于对照组的 76.27%,提示了与孕三烯酮胶囊相比较,宫瘤消胶囊在改善内异症患者疼痛相关症状,提高临床疗效方面具有明显优势。研究显示三棱丸(由三棱、莪术组成)能抑制血管生成因子 VEGF 和 TNF- α , 具有良好的抗 EMs 血管生成作用^[25]。土鳖虫纤溶活性蛋白可抑制人微血管内皮细胞的增殖、诱导其凋亡,并可干扰人微血管内皮细胞的细胞周期,出现 S 期和 G2/M 期阻滞^[26]。

CA125 和 CA199 水平与内异症的病情程度明显相关,是疾病诊断和治疗效果的重要参考指标。本组资料显示治疗后观察组患者血清 CA125 和 CA199 水平均低于对照组,提示宫瘤消胶囊有效降低了内异症严重程度。

治疗后观察组患者血清 VEGF, MMP-2, MMP-9, bFGF, TGF- β_1 和 TNF- α 水平均低于对照组,提示了宫瘤消胶囊能作用于血管形成的多个靶点,抑制多种促血管生成因子的表达,起到了抑制内异症患者新生血管的形成,从而抑制了异位病灶生长、发展,起到缓解 EMs 症状,控制了其病情发展的作用。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 庄梦斐, 杨英, 曹阳, 等. 子宫内膜异位症病理机制相关信号通路的研究进展[J]. 生殖与避孕, 2016,

- 36(3):214-222.
- [3] 张美楠,梁瑞宁. 子宫内膜异位症血管生成相关因子及抗血管生成治疗进展[J]. 江西中医药, 2016, 47(11):78-80.
- [4] 董倩,邱晓红. 血管生成及抗血管生成与子宫内膜异位症关系研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012,28(3):235-237.
- [5] 崔轶凡,李培硕,郝世凤,等. 基于流行病学调查论子宫内膜异位症证候类型的特点[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014,20(11):1531-1533.
- [6] 肖新春,彭光霞. 宫瘤消胶囊对子宫内膜异位症大鼠异位内膜中 Bcl-2, Bax 蛋白表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016,30(5):74-78.
- [7] 费春香,吴江平,吴瑛,等. 宫瘤消胶囊联合散结镇痛胶囊对子宫腺肌病患者月经量、痛经的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015,24(35):3929-3931.
- [8] 李楠,贺丰杰,李小宁,等. 宫瘤消胶囊对子宫肌瘤大鼠子宫平滑肌血管内皮生长因子及其受体表达的影响[J]. 广西医学, 2015,37(9):1215-1218.
- [9] 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]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(9):645-648.
- [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] 王彦,郭维婵. 血管生成在子宫内膜异位症形成中的研究进展[J]. 医学综述, 2014,20(22):4111-4114.
- [13] Yilmaz N, Ozaksit G, Keskin R, et al. The effect of formoterol on peritoneal VEGF levels in rats with endometriosis[J]. Cytokine, 2012, 58(1):47-49.
- [14] Cho S, Choi Y S, Jeon Y E, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis. [J]. Microvasc Res, 2012, 83(2):237-342.
- [15] 李璐,钟惠珍. MMP-9, bFGF 在子宫内膜异位症患者血清与腹腔液中表达的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(34):63-64.
- [16] Bourlev V, Larsson A, Olovsson M. Elevated levels of fibroblast growth factor-2 in serum from women with endometriosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194(3):755-759.
- [17] 袁国平,陈俊杰,谢芳. MMP-2, MMP-9 及其组织抑制因子在子宫内膜异位症中的表达[J]. 中国卫生检验杂志, 2014,24(9):1267-1268.
- [18] Weigel M T, Krämer J, Schem C, et al. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and PCNA in endometriosis and endometrial carcinoma [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 160(1):74-78.
- [19] 周琪,杜洪灵,陆渊波. 单核细胞趋化蛋白-1 和转化生长因子- β_1 在子宫内膜异位症中的表达情况[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(15):2329-2330.
- [20] 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.
- [21] 韩晓佳,孔宪超,陈冲,等. 子宫内膜异位症的临床诊断及治疗新进展[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(2):388-391.
- [22] 潘宁萍,吴婷婷,胡长长,等. 复发子宫内膜异位症二次手术的临床特点[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(2):129-132.
- [23] 李杏杏,万贵平. 中药治疗子宫内膜异位症作用机制的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(2):210-213.
- [24] 吴正芳,时燕萍,许家莹. 中医药抗子宫内膜异位症血管生成的研究新进展[J]. 河北中医, 2015, 37(5):790-793.
- [25] 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):303-307.
- [26] 李兴暖,韩雅莉. 地鳖虫纤溶活性蛋白组分抑制血管的生成[J]. 动物学报, 2007, 53(1):135-142.

[责任编辑 何希荣]