

# 活血化瘀中药联合腹腔镜对轻型子宫内膜异位症 不孕患者血清 MCP-1, RANTES 的影响

陈小平\*, 陈靓芬, 黄丽萍  
(广东省第二中医院, 广州 510095)

**[摘要]** **目的:**观察活血化瘀中药联合腹腔镜对轻型子宫内膜异位症不孕患者血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、活化调节因子(RANTES)的影响。**方法:**将 50 例不孕且经腹腔镜证实为轻型子宫内膜异位症患者随机分为两组,治疗组 25 例,腹腔镜术后排卵前用丹术消异方治疗,排卵后口服助孕 3 号丸;对照组 25 例,腹腔镜术后不予药物治疗。所有患者均于术后 B 超监测排卵,并指导同房。观察 2 组患者术后 3,6 个月的受孕情况;术后 6 个月复发情况;术后 3 个月 MCP-1, RANTES 的变化。**结果:**①两组患者术后 3,6 个月妊娠率,流产率经统计学比较,有显著性差异( $P < 0.05$ );②术后 6 个月,两组患者术后复发率,经统计学比较,有显著性差异( $P < 0.05$ );③术后 3 个月, MCP-1, RANTES 在治疗组、对照组治疗后均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ );治疗后治疗组明显低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**丹术消异方联合腹腔镜手术治疗轻型子宫内膜异位症不孕可提高受孕率,减少复发,其作用机制可能与调节机体免疫,降低血清 MCP-1, RANTES 水平有关。

**[关键词]** 子宫内膜异位症;腹腔镜;丹术消异方

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0319-04

## Influence of Promoting Blood Circulation to Remove Blood Stasis Combined with Laparoscopy on Serum MCP-1, RANTES in Infertile Patients with Mild Endometriosis

CHEN Xiao-ping\*, CHEN Jing-fen, HUANG Li-ping

(Second Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong, Guangzhou 510095, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the influence of promoting blood circulation to remove blood stasis combined with laparoscopy on serum monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), activation of regulatory factor (RANTES) in infertile patients with mild endometriosis. **Method:** Fifty patients were divided into two groups, the treatment group was given traditional Chinese medicine after laparoscope, while the control group was only accepted laparoscopy. The pregnancy rate, recurrence rate, serum MCP-1 and RANTES were observed. **Result:** The effect in the treatment group was better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Danzhu

**[收稿日期]** 20120811(006)

**[基金项目]** 广东省科技厅项目(2010B060900066)

**[通讯作者]** \* 陈小平,在读博士,副主任医师,从事妇科生殖内分泌、不孕症、宫颈病研究, Tel:13711197059, E-mail: chenxp002@163.com

- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:19.
- [6] 潘集阳. 睡眠障碍临床诊疗[M]. 广州:华南理工大学出版社,2001:271.
- [7] 胡斌. 甘草泻心汤治疗运动员赛前失眠[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(13):243.
- [8] 游秋云,王平. 酸枣仁汤对老年血亏阴虚失眠证候模型大鼠脑组织谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸及  $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(14):119.
- [9] 徐萍,张学兰,吴畅灏. 半夏的研究进展[J]. 中国药业,2003,12(3):76.
- [10] 余兴华,戴琳. 茯苓菌核不同部分的临床应用[J]. 海峡药学,2003,15(4):83.
- [责任编辑 邹晓翠]

Xiaoyi decoction combined with laparoscopy in the treatment of mild endometriosis infertility may improve the pregnancy rate, reduce recurrence rate, its mechanism may be related to the regulation of the immune, and decrease serum MCP-1 and RANTES.

[ **Key words** ] endometriosis; laparoscope; Danzhu Xiaoyi decoction

子宫内膜异位症是妇科领域的难治之症,以慢性盆腔痛、痛经及不孕为主要症状,发病率逐年上升。趋化因子是一类对白细胞具有趋化及激活作用的细胞因子,它参与子宫内膜异位种植过程,在趋化、黏附、植入及异位组织生长各个环节中起重要作用。本文将探讨丹术消异方联合腹腔镜手术对轻型子宫内膜异位症不孕患者血清单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、活化调节因子(RANTES)的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2010 年 9 月 - 2011 年 12 月在广东省第二中医院妇科及广州中医药大学第一附属医院二妇科住院经腹腔镜诊断为轻度子宫内膜异位症不孕患者 50 例,随机分为两组。治疗组 25 例,平均年龄(30.28 ± 3.169)岁,原发性不孕 16 例,继发性不孕 9 例,不孕年限(2.76 ± 0.333)年;对照组 25 例,平均年龄(31.080 ± 3.546)岁,原发性不孕 15 例,继发性不孕 10 例,不孕年限(2.600 ± 0.341)年。两组患者的年龄、临床症状、不孕情况(包括不孕年限及原发不孕、继发不孕比例)经统计学比较均无显著性差异。

### 1.2 诊断标准

#### 1.2.1 子宫内膜异位症腹腔镜检查诊断标准<sup>[1]</sup>

参照中药新药治疗盆腔子宫内膜异位症的临床研究指导原则:包括腹腔镜下、病理及中医的诊断标准。

**1.2.2 不孕症的诊断标准<sup>[2]</sup>** 根据丰有吉主编的《妇产科学》第 7 版,有正常性生活,未经避孕 1 年未妊娠者。

#### 1.2.3 子宫内膜异位症的病变程度划分标准<sup>[3]</sup>

采用美国生育协会(AFS)1985 年修订子宫内膜异位症的评分标准:Ⅰ期(微小)1~5 分,Ⅱ期(轻)6~15 分,Ⅲ期(中)16~40 分,Ⅳ期(重)>40 分(Ⅰ,Ⅱ期即为轻度子宫内膜异位症)。

**1.2.4 子宫内膜异位症复发判断标准<sup>[4]</sup>** 经手术或手术和规范药物治疗,病灶缩小或消失及症状缓解后,再次出现痛经、非周期性疼痛、腰骶部疼痛及性交痛中的任何 1 项,或妇科检查发现后穹窿触痛结节及 B 超发现盆腔子宫内膜异位囊肿即为复发。

**1.3 纳入标准** 符合不孕症诊断标准,年龄介于 20~40 岁,经腹腔镜证实为轻型子宫内膜异位

症者。

**1.4 排除标准** 排除具有以下任何一种情况者:

- ①不符合诊断标准和纳入标准者;
- ②原发性痛经,或由其他原因导致的痛经或盆腔包块、结节者;
- ③生殖器官肿瘤,或其他局部或全身性恶性肿瘤者;
- ④合并子宫肌瘤或子宫腺肌病、子宫腺肌瘤者;
- ⑤排卵障碍、输卵管阻塞、男方精液异常、免疫因素、生殖器发育异常等导致的不孕;
- ⑥患有心脑血管、肝、肾或造血系统等严重疾病或精神疾病者;
- ⑦近 3 个月用过激素类药物者;
- ⑧中、重度子宫内膜异位症不孕患者;
- ⑨符合纳入标准,对医嘱的依从性差或者不能按期随诊者,以致无法判断疗效或资料不全无法进行疗效评价者。

## 2 研究方法

**2.1 治疗方法** 不孕症患者选择在月经干净后的 3~7 d 实施腹腔镜手术,全部采用静脉吸入联合麻醉,用标准的三孔操作方法,术中全面检查盆腔并进行临床分期,根据内异灶累及情况选择粘连分解、电凝内异灶、输卵管整形、子宫圆韧带悬吊、输卵管美蓝通液术(术后双侧输卵管均通畅)、清除腹腔液(充分清洗腹腔)及术后应用低分子右旋糖苷等预防粘连,术后应用抗生素预防感染。

**2.2 分组方案** 术后将符合纳入标准的患者随机分为两组。治疗组手术 + 中药治疗中药序贯治疗:经净后排卵前用丹术消异方治疗,排卵后口服助孕 3 号丸。丹术消异方组方:丹参 15 g,莪术 10 g,三棱 10 g,柴胡 10 g,蒲黄 1 g,五灵脂 10 g,鸡血藤 15 g,益母草 15 g,香附 10 g,延胡索 10 g,海藻 10 g,浙贝母 10 g。助孕 3 号丸:菟丝子、桑寄生、续断、桑寄生、党参等,由广州中医药大学第一附属医院制剂室制成。经净后即开始服用丹术消异方至排卵前,日 1 剂,水煎服,2 次/d;排卵后服助孕 3 号丸,6 g/次,3 次/d,连续服用 3 个月经周期。治疗期间妊娠者立即停药丹术消异方。对照组单纯手术治疗:腹腔镜术后未予追加药物治疗。

两组患者均从腹腔镜术后第 1 个月经周期的第 10 天开始,B 超监测卵泡发育及排卵情况,并指导同房。

## 2.3 观察指标

**2.3.1** 两组患者术后 3,6 个月的受孕情况。两组患者均从腹腔镜术后第 1 个月经周期的第 10 天开始, B 超监测卵泡发育及排卵情况, 并指导同房, 术后每个月随访 1 次, 统计两组患者的受孕情况, 计算其受孕率及流产率。

**2.3.2** 两组患者术后 6 个月复发率比较。

**2.3.3** 血清 MCP-1, RANTES 检测 术前、术后 3 个月于月经净后第 2~5 天空腹抽取静脉血 3~5 mL, 离心收集血清, -20℃ 保存(所有不孕患者均于术前抽取静脉血 3~5 mL 保存, 术后经腹腔镜证实为轻型子宫内膜异位症者则检测), 检测血清 MCP-1, RANTES。

**2.4** 统计学处理 应用 SPSS 10.0 统计软件包进行数据分析, 计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。取  $\alpha = 0.05$  为显著性水平。

## 3 结果

**3.1** 两组患者治疗后妊娠、流产情况比较 术后 6 个月, 治疗组妊娠者 12 例, 妊娠率 48.0% (12/25), 其中 8 例在术后 3 个月内妊娠, 妊娠率 32.0% (8/25), 其中 1 例在孕 2 月自然流产, 流产率 8.30% (1/12); 对照组妊娠者 5 例, 妊娠率 20.0% (5/25), 其中 2 例在术后 3 个月内妊娠, 妊娠率 8.0% (2/25), 其中 1 例在孕 1 月余自然流产, 流产率 20.0% (1/5)。两组患者术后 3,6 个月妊娠率、流产率经统计学比较, 有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。治疗组妊娠者平均年龄 ( $29.28 \pm 2.25$ ) 岁, 对照组妊娠者平均年龄 ( $28.56 \pm 1.98$ ) 岁, 经统计学比较无显著性差异。

**3.2** 两组患者术后 6 个月复发情况比较 术后 6 个月, 治疗组复发 1 例, 对照组复发 4 例, 两组患者术后复发率, 经统计学比较, 有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者术后 6 个月复发情况比较

组别	例数	疼痛 /例	触痛结节 /例	卵巢囊肿 /例	复发率 /%
治疗	25	1	0	0	1(4.0) <sup>1)</sup>
对照	25	2	1	1	4(16.0)

注: 与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.3** 两组患者术后 3 个月 MCP-1, RANTES 比较 术后 3 个月, MCP-1, RANTES 在治疗组、对照组治疗后均较治疗前明显降低, 经统计学比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); 治疗后在治疗组明显低于对照组,

经统计学比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。

表 3 两组患者术后 3 个月 MCP-1, RANTES 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	MCP-1/ng·L <sup>-1</sup>	RANTES/μg·L <sup>-1</sup>
治疗	治疗前	25	207.266 ± 55.24	727.26 ± 152.85
	治疗后	17	141.336 ± 42.62 <sup>1,2)</sup>	235.18 ± 90.39 <sup>1)</sup>
对照	治疗前	25	206.74 ± 51.49	744.06 ± 164.74
	治疗后	23	177.37 ± 48.79 <sup>2)</sup>	411.67 ± 130.96 <sup>2)</sup>

注: 与对照组治疗后比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与本组治疗前比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

## 4 讨论

趋化因子作为免疫炎症性因子, 可能通过多种机制参与子宫内膜异位症发病。多项研究均证实, 在子宫内膜异位症患者腹腔液与血液中多种趋化因子水平均升高并与疾病严重程度呈正比, 其异常表达通过促进细胞因子和生长因子分泌引发盆腹腔神经-内分泌-免疫网络进一步紊乱, 使局部微环境更适于异位灶侵袭、种植及生长, 从而导致疾病恶性循环<sup>[5]</sup>。

MCP-1 是一种单核细胞和巨噬细胞特异性的化学趋化和激活因子, 是吸引单核细胞和纤维母细胞浸润到异位灶的有效介质, 尤其特异性作用于单核细胞, 使细胞内  $Ca^{2+}$  浓度增加和呼吸爆发, 产生并释放超氧阴离子, 释放溶酶体酶, 最终活化成为巨噬细胞。证实 MCP-1 是腹腔内巨噬细胞增多的始动因素之一。有文献报道 MCP-1 可能参与了盆腔粘连的形成<sup>[6]</sup>, 进一步的研究显示 MCP-1 可趋化单核细胞及成纤维细胞, 分泌多种生长因子, 修复局部创面, 导致盆腔粘连。蔡雪婷等<sup>[7]</sup>研究表明子宫内膜异位症模型大鼠异位内膜组织中 MCP-1 mRNA 水平明显升高。

RANTES 是单核巨噬细胞系统最强的趋化因子, 它可作用于其他的白细胞, 参与大量的炎性病理过程, 如同种异体移植排斥反应、动脉硬化、哮喘、肾小球肾炎、子宫内膜异位症等, 是一种全能的趋化因子<sup>[8]</sup>。RANTES 参与单核巨噬细胞、T 细胞及嗜酸性粒细胞的趋化和激活作用, 并且可募集各种细胞产生和分泌多种生长因子与细胞因子, 如表皮生长因子 (EGF)、转化生长因子 (TGF), TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$ , 具有多重调节和免疫叠加作用, 形成复杂的细胞因子级联效应, 导致子宫内膜异位症恶性循环<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示: 两组患者术后 3,6 个月妊娠率, 流产率经统计学比较, 有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。术后 6 个月, 两组患者术后复发率经统计学

比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。术后 3 个月, MCP-1, RANTES 在治疗组、对照组治疗后均较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后在治疗组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。表明通过腹腔镜手术能提高受孕率。但用活血化瘀中药联合腹腔镜手术治疗患者受孕率明显提高, 复发率明显减少, 血清 MCP-1, RANTES 改变更为显著。

分析其原因可能为: 腹腔镜是目前诊断子宫内膜异位症的金标准和首选的治疗手段, 可较彻底地清除微小病灶, 分离粘连, 恢复盆腔正常解剖结构, 术中使用大量生理盐水冲洗、可改善盆腔内环境, 减少术后粘连形成, 去除盆腔局部对精子、卵巢及受精卵有毒性作用的免疫因素, 有效地改善内异症不孕患者的妊娠结局<sup>[10]</sup>。由于子宫内膜异位症是一种容易复发的雌激素依赖性疾病, 保守性手术只能去除肉眼能够辨认的子宫内膜异位病灶, 而处于腹膜后、镜下才可见的微小病灶、非典型的病损及侵袭组织较深的病变术中往往无法辨认或不便处理而被残留, 严重粘连也影响病灶的彻底去除, 一旦受激素的影响可继续增殖而导致复发。再者腹腔镜手术虽能改善盆腔解剖结构, 但并不能改善子宫内膜容受性、宫腔内环境、盆腔内分泌变化等因素<sup>[11]</sup>。

本研究针对腹腔镜术后患者, 在排卵期前选用活血化瘀、软坚散结的丹毒消异方口服, 其意在于腹腔镜术后, 通过口服中药, 从整体上活血化瘀, 加速腹腔渗液吸收, 进一步改善局部的盆腔环境, 促进输卵管的功能恢复, 并抑制结缔组织增生, 预防术后再粘连及子宫内膜异位症的复发。崔轶凡<sup>[12]</sup>也认为, 临床上治疗子宫内膜异位症应抓住“瘀血”这个关键病机, 将活血化瘀贯穿于本病的治疗过程。助孕 3 号丸具有补肾健脾、固冲助胎之功, 排卵后用助孕 3 号丸, 若此时已成功受精, 则可通过调节免疫平衡, 促进黄体功能, 利于胚胎发育, 减少流产。中药阶段性分期用药, 药力迭进, 共同达到激发冲任督经气, 宣通胞脉血络, 邪祛正安, 痛除带止, 癥消积散, 摄精成孕, 全方面发挥中医整体调节的特色。腹腔镜术后中药治疗, 可消除或抑制残存的病灶, 改善盆腔脏器功能, 恢复卵巢的排卵功能, 改善输卵管功能, 同时也改变宫腔的环境, 利于受精卵着床, 从而提高受孕率, 降低复发率。而且中药在腹腔镜作用的基础上进一步降低了血清 MCP-1, RANTES 的含

量, 改善盆腔环境, 调节机体免疫, 抑制 MCP-1, RANTES 的趋化作用、调节黏附作用等, 通过神经-内分泌-免疫调节网络的整体调节作用而最终达到治疗子宫内膜异位症, 预防复发, 提高受孕率的效果。

#### [参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 267.
- [2] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 394.
- [3] America Fertility Society. Revised American fertility society classification of endometriosis [J]. Fertil Steril, 1985, 43: 351.
- [4] Eskenazi B, Water M. Epidemiology of endometriosis [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 1997, 24: 235.
- [5] Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2007, 33(4): 490.
- [6] Zeyneloglu H B, Sentruk L M, Seli E. The role of monocyte chemotactic protein-1 in intraperitoneal adhesion formation [J]. Hum Reprod, 1998, 13(5): 1194.
- [7] 蔡雪婷, 胡春萍, 胡婷婷, 等. 桂枝茯苓胶囊对大鼠子宫内膜异位症异位内膜组织中 MCP-1 和 ICAM-1 mRNA 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 202.
- [8] Victor A, Sarah L. Rantes; a versatile and controversial chemokine [J]. Trends Immunol, 2001, 22(2): 83.
- [9] 吴亚玲. 趋化因子在子宫内膜异位症发病机制中的作用 [J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36(5): 352.
- [10] Rickes D, Nick el I, Kropf S, et al. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin releasing hormone analogs in patients with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2007, 78: 757.
- [11] Gilaber-Esteles J, Ramon L A, Espana F, et al. Expression of angiogenic factors in endometriosis: Relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems [J]. Hum Reprod, 2007, 22(8): 2120.
- [12] 崔轶凡. 子宫内膜异位症中医证治用药规律 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 289.

[责任编辑 邹晓翠]