

少腹逐瘀汤加减联合郑氏“热补针法”治疗 子宫腺肌病相关疼痛的临床观察

丁海霞¹, 彭凤娣^{2*}, 张小花², 王玉泉³

(1. 甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730020; 2. 甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000;
3. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

[摘要] **目的:** 观察少腹逐瘀汤加减联合郑氏“热补针法”治疗子宫腺肌病(AM)相关疼痛(寒凝血瘀证)的疗效及对血管内皮生长因子(VEGF), 基质金属蛋白酶-9(MMP-9), 基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1), 前列腺素等因子的影响。**方法:** 将140例符合要求的患者随机分为对照组和观察组各70例。对照组口服去氧孕烯炔雌醇片, 1粒/次, 1次/d, 于月经来潮第1天开始服药, 连续服用21 d, 停药7 d; 并给予郑氏“热补针法”, 1次/d, 每月经周期连续10 d。观察组在对照组治疗的基础上, 加用少腹逐瘀汤加减, 1剂/d。疗程为3个月经周期。进行治疗前后COX痛经症状评分量表(CMSS), 痛经视觉模拟(VAS)评分和慢性盆腔痛评分; 进行治疗前后月经量评分(PBAC)和寒凝血瘀证评分; 采用B超评价治疗前后子宫体积和子宫内膜厚度; 检测治疗前后VEGF, MMP-9, TIMP-1, 前列腺素E₂(PGE₂), 前列腺素F_{2α}(PGF_{2α})和癌抗原125(CA125)水平。**结果:** 观察组临床疗效优于对照组($Z=2.445, P<0.05$); 治疗后观察组患者痛经VAS, COX痛经时间, COX痛经程度和慢性盆腔痛评分均低于对照组($P<0.01$); 治疗后观察组患者PBAC评分和寒凝血瘀证评分均低于对照组($P<0.01$), 子宫体积和子宫内膜厚度小于对照组($P<0.01$), 治疗后观察组患者血清VEGF, MMP-9水平均低于对照组($P<0.01$), TIMP-1水平高于对照组($P<0.01$), MMP-9/TIMP-1低于对照组($P<0.01$); 治疗后观察组患者血清PGF_{2α}和CA125水平均低于对照组($P<0.01$), PGE₂高于对照组($P<0.01$)。**结论:** 在去氧孕烯炔雌醇片联合郑氏“热补针法”治疗的基础上, 采用少腹逐瘀汤加减治疗AM寒凝血瘀证患者, 可进一步的减轻疼痛等相关症状, 减少月经量, 提高临床疗效, 其作用机制可能与调节VEGF, MMP-9, TIMP-1和前列腺素等因子表达有关。

[关键词] 子宫腺肌病; 寒凝血瘀证; 郑氏“热补针法”; 少腹逐瘀汤; 疼痛

[中图分类号] R25; R289; R273; R734 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)15-0142-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191235

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190130.1635.006.html>

[网络出版时间] 2019-01-31 13:11

Clinical Efficacy of Modified Shaofu Zhuyutang Combined with Zheng's Rebuszhen Therapy on Pain Caused by Adenomyosis

DING Hai-xia¹, PENG Feng-di^{2*}, ZHANG Xiao-hua², WANG Yu-quan³

(1. The Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730020, China;
2. The Clinical College of TCM, Gansu University of TCM,
Lanzhou 730000, China; 3 Gansu Provincial Chinese Medicine Hospital, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of modified Shaofu Zhuyutang combined with Zheng's Rebuszhen therapy on pain caused by adenomyosis (cold coagulation and blood stasis syndrome) and levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinases-9 (MMP-9), tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP-1) and prostaglandin. **Method:** One hundred and twenty-eight patients were randomly

[收稿日期] 20190103(101)

[基金项目] 甘肃省中医药管理局科研项目(GZK-2018-1)

[第一作者] 丁海霞, 主治医师, 从事针灸结合中药治疗妇科疾病的研究, E-mail:1362382303@qq.com

[通信作者] *彭凤娣, 副主任医师, 副教授, 从事中医妇科血瘀证的研究, E-mail:651400911@qq.com

divided into control group (63 cases) and observation group (65 cases) by random number table. Patients in control group got desogestrel and ethinylestradiol tablets since the first day of menstruation for consecutive 21 days, 1 granule/time, 1 time/day, and Zheng's Rebuszhen therapy for consecutive 10 days during the menstruation, 1 time/day. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given Shaofu Zhuyutang, 1 dose/day. A course of treatment was 3 menstrual cycles. Before and after treatment, cox menstrual symptom scale (CMSS) of COX, visual simulation of dysmenorrheal (VAS), chronic pelvic pain, pictorial blood loss assessment chart (PBAC) and cold coagulation and blood stasis syndrome were scored. And uterine volume and endometrial thickness were evaluated by B-mode ultrasonography. And levels of VEGF, MMP-9, TIMP-1, prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) and cancer antigen were detected. **Result:** After treatment, the clinical efficacy in observation group was superior to that in control group ($Z = 2.445, P < 0.05$). After treatment, scores of VAS, dysmenorrhea time of COX, dysmenorrheal of COX, chronic pelvic pain, PBAC and cold coagulation and blood stasis syndrome were lower than those in control group ($P < 0.01$). And uterine volume and endometrial thickness were lower than those in control group ($P < 0.01$). And levels of VEGF, MMP-9, MMP-9/TIMP-1, PGF_{2α} and CA125 were lower than those in control group ($P < 0.01$), while levels of TIMP-1 and PGE₂ were higher than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** In addition to desogestrel and ethinylestradiol tablets combined with Zheng's Rebuszhen therapy, modified Shaofu Zhuyutang can relieve pain and hemorrhage and improve the clinical efficacy. The mechanism may be correlated with the regulation of expression levels of VEGF, MMP-9, TIMP-1 and prostaglandin.

[**Key words**] adenomyosis; cold coagulation and blood stasis syndrome; Zheng's Rebuszhen therapy; Shaofu Zhuyutang; pain

子宫腺肌病(adenomyosis, AM) 以月经量过多、经期延长、继发性进行性痛经为主要临床表现,最典型症状是进行性痛经,是导致患者就诊的主要原因,周而复始的进行性难以控制的痛经是患者需要解决最主要诉求^[1]。AM 是因子宫内膜腺体及间质侵入子宫肌层引起的性激素依赖的良性病变,好发于 30~50 岁的妇女,发病率为 8.1%~31%,传统治疗方法以手术为主,但不适合年轻有生育要求的患者,且对于病灶弥漫,无明显边界者,手术难以完全清除病灶,保守治疗仍是目前临床的重要治疗手段^[1-2]。AM 除痛经外,还包括慢性盆腔痛、排卵期疼痛、性交痛和肛门坠痛等,对患者的日常工作和生活质量造成重大影响^[3],疼痛除与病灶中局部雌激素增加有关,还与病灶局部神经生长因子及前列腺素等因子对子宫收缩的调节有关^[4]。现代医学采用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)或孕三烯酮等治疗,但长期使用 GnRH-a 等药物会出现低雌激素症状、围绝经期症状、骨密度下降及停药后复发等不足^[5]。

AM 属于中医“癥瘕”“痛经”“月经过多”等范畴,AM 相关疼痛主要病机为瘀血阻滞冲任、胞宫,不通则痛,临床以活血化瘀来达到镇痛之法^[3,6]。中医药治疗 AM 有辨证论治、周期疗法、专方治疗

等,还有灌肠、针灸、中药外敷等治疗方式,能有效改善临床症状,且具有毒副作用低、创伤性小的特点,易于被患者接受^[7]。郑氏“热补针法”是我国著名的针灸学家郑魁山教授特色创新手法,用于阳虚寒凝血瘀型痛经有较好的临床疗效^[8]。少腹逐瘀汤出自王清任的《医林改错》,全方活血祛瘀、温经止痛,治疗痛经有较好的疗效。药理研究显示能升高子宫组织中 NO 水平、降低钙离子水平,抑制环氧化酶-2,改善血液流变学指标,调节前列腺素和机体免疫功能等,起到缓解痛经的作用^[9]。冯辉等^[10]的临床观察显示少腹逐瘀汤可显著缓解 AM 痛经症状,改善患者中医证候,并能调节血清炎性因子。为提高 AM 疼痛的缓解效果,本研究以少腹逐瘀汤加减联合郑氏“热补针法”治疗 AM 相关疼痛(寒凝血瘀证),在临床上起到了明显的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经甘肃中医药大学附属医院伦理委员会批准(GZY20160612)。共纳入 2016 年 8 月至 2018 年 4 月本院妇科的 140 例 AM 患者作为研究对象,依据随机分组按数字表法分为对照组和观察组各 70 例。对照组年龄 23~49 岁,平均(37.19±13.57)岁;病程 2~11 年,平均(4.58±3.37)年;有孕产史者 21 例,不孕年限(3.75±0.93)年;体质量指数

(BMI) $(24.77 \pm 2.82) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。观察组年龄24~50岁,平均 (38.33 ± 12.94) 岁;病程2~10年,平均 (4.76 ± 3.55) 年;有孕产史24例,不孕年限 (3.92 ± 1.05) 年;BMI $(24.62 \pm 2.79) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。试验期间对照组脱落、失访7例,完成63例;观察组脱落、失访5例,完成65例。两组患者年龄、病程、孕产史、不孕年限和BMI等基本资料组间比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中华妇产科学》^[11]制定标准。①典型的进行性痛经,有月经过多、不孕病史;②妇科检查子宫呈均匀性增大或有局限生结节隆起,质硬,可有压痛;③B超检查子宫体积增大,肌层光点粗大,后壁增厚和内膜线前移;或经CT或核磁共振成像(MRI)证实为AM;④癌抗原125(CA125) $> 35 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.2.2 寒凝血瘀证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。小腹冷痛,经行疼痛加剧,得温痛减,月经推迟,经量可增多,色暗或夹有血块,面色青白,形寒肢冷,带下量多,色白,大便稀。舌暗红或有瘀点,苔薄白,脉沉紧。

1.3 纳入标准 ①符合AM诊断标准;②符合寒凝血瘀证诊断标准;③有典型痛经表现,伴有或不伴有慢性盆腔痛、排卵期疼痛、性交痛等症状;④年龄20~50岁,月经周期规律,未绝经;⑤患者同意保守治疗3个月以上,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①证实为子宫内膜异位症、子宫肌瘤或妇科肿瘤患者;②合并盆腔急、慢性炎症者,慢性盆腔炎症性疼痛者;③哺乳期或妊娠期妇女;④近1个月采用激素类药物治疗者;⑤合并心、脑、肝、肾、内分泌、血液、消化和呼吸等系统严重疾病者,精神病,肿瘤患者;⑥同期采用其他中医药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 ①口服去氧孕烯炔雌醇片(南京欧加农制药有限公司, H20170258), 1粒/次, 1次/d,于月经来潮第1天开始服药,连续服用21d,停药7d。②郑氏“热补针法”^[8,12],取关元、水道、地机(双侧)、次髎(双侧)、腰阳关、肾俞、三阴交(双侧),采用热补针法,术者左手揣穴,右手进针,得气后,左手加重压力,右手拇指向前连续捻按3~5次,候针下沉紧,连续重插轻提3~5次;拇指再向前连续捻按3~5次,针尖顶着产生感觉的部位守气,使针下继续沉紧,产生热感。留针30min,缓慢

出针,急按针穴;1次/d。经期第1天起,连续10次为1个疗程。共治疗3个月经周期。

1.5.2 观察组 在对照组治疗的基础上,给予少腹逐瘀汤加减内服。药物组成有延胡索15g,醋没药10g,当归10g,川芎10g,肉桂5g,生蒲黄10g,五灵脂10g,炮姜10g,淫羊藿15g,小茴香10g,制鳖甲20g^(先煎),甘草片5g;随证加减,疼痛剧烈者加醋乳香10g;经量多者去生蒲黄、炮姜,加蒲黄炭和炮姜炭各10g;伴乳房胀痛者加香附、王不留行各10g;肿块明显者加莪术、三棱各10g;冷痛明显者加艾叶15g。1剂/d,饮片由医院中药房统一提供,常规水煎煮2次,混合药液至400mL,分早晚2次温服;经期不停用。两组疗程均治疗3个月经周期;疗程结束后对所有患者进行3个月经周期的随访。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①痛经情况采用COX痛经症状评分量表(CMSS)^[13]和痛经视觉模拟(VAS)评分^[3]。CMSS量表共18个因子,每项分以持续时间(0~4分)和严重程度(0~4分)分别进行评分。于治疗前后评价1次。②慢性盆腔痛,包括子宫活动受限、压痛,附件增厚、压痛,宫骶韧带的增粗,变硬,有触痛,后穹隆可及结节触痛等,参照《中药新药临床研究指导原则》按无、轻、中、重度分别记0~3分。于治疗前后评价1次。

1.6.2 次要疗效指标 ①月经情况采用月经量评分(PBAC)^[14],患者采用统一品牌的日用型卫生巾。每张卫生巾的血染程度可分为三度,轻度见血染面积占整个卫生巾面积的1/3;中度见血染面积占整个卫生巾面积的1/3~3/5;重度见血染面积基本为整个卫生巾;评分标准以轻度、中度和重度分为1,5,20分;遗失的血块大小,<1元硬币为小血块,计1分,>硬币为大血块,计5分。②子宫体积和子宫内膜厚度,采用B超于月经周期第14天测量,记录长径(a),横径(b),前后径(c)和子宫内膜厚度。子宫体积 $= 0.523 \times a \times b \times c (\text{cm}^3)$ 。③中医证候评分参照《中药新药临床研究指导原则》按无(0分)、轻(1分)、中(2分)、重(3分)进行分级记分。于治疗前后评价1次。

1.6.3 机制研究 检测治疗前后血管内皮生长因子(VEGF),基质金属蛋白酶-9(MMP-9),基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1),前列腺素E₂(PGE₂),前列腺素F_{2 α} (PGF_{2 α})和CA125水平。VEGF,MMP-9和TIMP-1采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(武汉汉博生物科技公司,批号分别为

2018B0212, 2017H1204, 2017H1261); PGE₂, PGF_{2α} 采用放射免疫法检测,试剂盒(上海艾睿生物科技有限公司,批号 201711068,201710043);CA125 采用化学发光法检测,试剂盒(Siemens 公司,批号 CN09017)。于治疗前后各评价 1 次。

1.7 疗效评判标准 参照《中药新药临床研究指导原则》标准。痊愈见痛经症状消失,慢性盆腔痛消失,且随访 3 个月未复发;显效见痛经评分减少 > 70%,慢性盆腔痛明显减轻;有效见痛经评分减少 > 40%,慢性盆腔痛等其他症状明显改善;无效见痛经评分减少 < 30%,慢性盆腔痛等症状改善不明显。

1.8 统计学方法 数据管理采用 SPSS 22.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效优

于对照组,经秩和检验比较,差异有统计学意义 ($Z = 2.445, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	63	17	20	15	11
观察	65	28	23	10	4

2.2 两组患者治疗前后痛经 VAS, CMSS 量表和慢性盆腔痛评分比较 治疗前两组患者痛经 VAS, CMSS 量表和慢性盆腔痛评分比较,差异无统计学意义;与治疗前相比较,治疗后两组患者痛经 VAS, CMSS 量表(COX 痛经时间评分,COX 痛经程度评分)和慢性盆腔痛评分均明显下降;治疗后,观察组患者痛经 VAS, COX 痛经时间, COX 痛经程度和慢性盆腔痛评分均低于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后痛经 VAS, CMSS 量表和慢性盆腔痛评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	痛经 VAS	慢性盆腔痛	COX 痛经时间	COX 痛经程度
对照	63	治疗前	6.36 ± 1.14	13.79 ± 2.42	26.79 ± 4.45	28.13 ± 4.77
		治疗后	2.56 ± 0.73 ¹⁾	6.94 ± 1.87 ¹⁾	10.18 ± 2.63 ¹⁾	11.47 ± 2.58 ¹⁾
观察	65	治疗前	6.45 ± 1.21	14.03 ± 2.68	26.22 ± 4.71	28.65 ± 4.80
		治疗后	1.66 ± 0.68 ^{1,2)}	4.51 ± 1.49 ^{1,2)}	6.67 ± 1.55 ^{1,2)}	7.01 ± 1.73 ^{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 3 ~ 5 同)。

2.3 两组患者治疗前后 PBAC, 寒凝血瘀证评分、子宫体积和子宫内膜厚度比较 治疗前两组患者 PBAC, 寒凝血瘀证评分、子宫体积和子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义;与治疗前相比较,治疗后两组患者 PBAC 和寒凝血瘀证评分均明显降低

($P < 0.01$),子宫体积明显缩小($P < 0.01$),子宫内膜厚度变薄($P < 0.01$);治疗后,观察组患者 PBAC 和寒凝血瘀证评分均低于对照组($P < 0.01$),子宫体积和子宫内膜厚度小于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 PBAC, 寒凝血瘀证评分、子宫体积和子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PBAC/分	寒凝血瘀证/分	子宫体积/cm ³	子宫内膜厚度/mm
对照	63	治疗前	124.65 ± 23.15	22.76 ± 3.19	171.05 ± 28.61	11.26 ± 2.36
		治疗后	60.86 ± 11.47 ¹⁾	9.82 ± 2.03 ¹⁾	130.16 ± 17.23 ¹⁾	8.27 ± 1.35 ¹⁾
观察	65	治疗前	123.07 ± 24.46	23.14 ± 3.37	169.62 ± 27.46	11.18 ± 2.25
		治疗后	48.25 ± 10.73 ^{1,2)}	6.54 ± 1.49 ^{1,2)}	106.83 ± 13.52 ^{1,2)}	6.70 ± 1.14 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后血清 VEGF, MMP-9, TIMP-1 水平比较 治疗前两组血清 VEGF, MMP-9, TIMP-1 水平比较,差异无统计学意义;与治疗前相比较,治疗

后,两组患者 VEGF, MMP-9 水平, MMP-9/TIMP-1 均有下降($P < 0.01$),TIMP-1 水平升高($P < 0.01$);治疗后,观察组血清 VEGF, MMP-9 水平,

MMP-9/TIMP-1均低于对照组 ($P < 0.01$), TIMP-1 水平高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 VEGF, MMP-9, TIMP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of VEGF, MMP-9 and TIMP-1 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VEGF/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-9/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TIMP-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-9/TIMP-1
对照	63	治疗前	178.35 ± 24.86	269.15 ± 38.64	102.79 ± 15.53	2.61 ± 0.57
		治疗后	134.51 ± 18.47 ¹⁾	180.43 ± 25.77 ¹⁾	138.86 ± 21.62 ¹⁾	1.24 ± 0.32 ¹⁾
观察	65	治疗前	181.26 ± 25.69	264.83 ± 40.06	105.14 ± 16.25	2.54 ± 0.55
		治疗后	112.17 ± 15.38 ^{1,2)}	153.37 ± 19.84 ^{1,2)}	155.43 ± 22.76 ^{1,2)}	0.97 ± 0.23 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后血清 PGE₂, PGF_{2α} 和 CA125 水平变化情况比较 治疗前两组血清 PGE₂, PGF_{2α} 和 CA125 水平比较, 差异无统计学意义; 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 PGF_{2α} 和 CA125 水平

均明显降低, PGE₂ 显著升高 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者血清 PGF_{2α} 和 CA125 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), PGE₂ 高于对照组, 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 PGE₂, PGF_{2α} 和 CA125 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes of PGE₂, PGF_{2α} and CA125 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PGE ₂ / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	PGF _{2α} / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	CA125/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	63	治疗前	195.20 ± 33.47	317.95 ± 42.68	85.47 ± 19.07
		治疗后	326.63 ± 42.68	237.77 ± 31.95 ¹⁾	28.18 ± 7.32 ¹⁾
观察	65	治疗前	192.44 ± 31.26	321.14 ± 45.04	88.05 ± 21.16
		治疗后	390.59 ± 53.92 ^{1,2)}	168.03 ± 28.15 ^{1,2)}	20.63 ± 5.44 ^{1,2)}

3 讨论

AM 患者治疗目的为缓解疼痛, 减少出血量和促进生育。随着对保留生育和生理功能要求的增加, 及患者对手术风险和合并症的考虑等, 多采取保守性的药物和 (或) 手术治疗^[15]。AM 具有性激素依赖的特点, 能降低雌激素的药物可以抑制异位病灶, 缩小子宫, 缓解疼痛; 同时异位病灶会产生高浓度的前列腺素及炎性因子, 导致子宫痉挛性收缩性痛经, 因此, 拮抗前列腺素及其他炎性因子可有效缓解疼痛^[16]。去氧孕烯炔雌醇片可缓解痛经和减少月经量, 通过抑制排卵缓解痛经^[16]。

AM 病理变化是指子宫肌层内出现子宫内膜腺体和间质, 在激素的影响下发生出血、肌纤维结缔组织增生, 持续积聚, 刺激周围组织产生炎症反应, 日久肌化形成弥漫性病变或局限性病变^[3, 15]。中医认为 AM 的病机关键在于瘀血留滞, 病因可为寒、虚和气滞, 如《医学入门》所言“血滞瘀积于中, 与血相搏, 则为疼痛”^[17], “离经之血, 留聚下焦, 瘀滞日久成癥”; 而素体肾阳不足, 冲任胞脉气血运行不畅, 气血积而成块或阳虚复感寒邪, “寒独留、留则血凝泣、凝泣则脉不通”, 又如《妇人大全良方》所载: “妇人经来腹痛, 由风冷客于胞络冲任……”^[3], 因此,

针对寒凝血瘀之证, 除了散瘀通脉、行气止痛之外, 还要注意温阳散寒。少腹逐瘀汤是治疗寒凝血瘀型痛经的代表方, 方中小茴香温经理气、散寒止痛, 肉桂散寒止痛、温经通脉、补肾助阳, 炮姜温经止血、温中止痛, 淫羊藿补肾壮阳, 延胡索、川芎行气化瘀、通络止痛; 当归养血活血、生蒲黄、五灵脂活血化瘀止痛, 醋没药散瘀定痛, 制鳖甲软坚散结, 甘草片调和诸药。全方共奏活血散瘀、温经散寒、理气止痛之功。文献总结显示少腹逐瘀汤对离体、在体家兔、大鼠子宫痉挛性收缩有明显的拮抗作用, 能有效缓解子宫剧烈收缩导致的疼痛^[18]; 少腹逐瘀汤能改善寒凝血瘀痛经模型的血液流变性、微循环障碍和局部血液动力学, 起到减轻痛经的效果。本研究采用郑氏“热补针法”之热补针法, 是基于针法“烧山火”, 具有温阳散寒补气、活血祛瘀止痛之功。热可祛寒, 补可温阳, 可使下焦胞宫之阴寒得以散, 冲任之经脉瘀阻得以通, 从而起到缓解痛经的效果^[8]。本组资料显示, 治疗后观察组患者痛经 VAS, COX 痛经时间, COX 痛经程度和慢性盆腔痛评分均低于对照组, 治疗后观察组患者 PBAC 和寒凝血瘀证评分均低于对照组, 子宫体积和子宫内膜厚度均小于对照组, 观察组临床疗效优于对照组, 可见在去氧孕烯炔

雌二醇片联合郑氏“热补针法”治疗的基础上,给予少腹逐瘀汤加减内服可进一步的减轻 AM 寒凝血瘀证患者痛经等相关疼痛症状,减少月经量,缩小子宫体积,提高了临床疗效。

血管生成是子宫腺肌病发生、发展的重要因素, VEGF 在血管的增殖、迁移过程发挥重要作用, VEGF 在 AM 患者表达增高,并与月经过多和疼痛程度显著相关^[5]。子宫内膜向肌层侵袭生长是 AM 的发病基础, MMP-9 能降解细胞外基质,是促进子宫内膜的侵袭和生长主要因子,并能促进血管内皮细胞的出芽、血管管腔形成,导致异位内膜的二次脱落和再种植,从而引起并加剧痛经的发生,也可引起子宫平滑肌痉挛性收缩而引起痛经,而 TIMP-1 为 MMP-9 的特异性抑制因子,二者的失衡是 AM 发生、发展重要机制^[5,19]。前列腺素是重要的致痛物质, PGF_{2α} 是一种血管收缩物质,其异常增高能引起子宫平滑肌及血管收缩、缺血,致痉挛性疼痛而发生痛经, PGE₂ 为舒张血管物质,二者作用相反^[20]。本研究显示治疗后观察组血清 CA125, VEGF, MMP-9, PGF_{2α} 水平和 MMP-9/TIMP-1 均低于对照组, TIMP-1, PGE₂ 水平均高于对照组 ($P < 0.01$), 可见少腹逐瘀汤加减内服可起到调节血管生成、内膜细胞侵袭与增殖因子和前列腺素等炎性因子表达,从而起到抑制 AM 病情进展,减轻痛经等相关症状的作用。

综上,在去氧孕烯炔雌醇片联合郑氏“热补针法”治疗的基础上,内服少腹逐瘀汤加减 AM 寒凝血瘀证患者,可进一步的减轻疼痛等相关症状,减少月经量,提高临床疗效,其机制可能与调节 VEGF, MMP-9, TIMP-1 和前列腺素等因子表达有关。

[参考文献]

[1] 霍智锋,段慧,陈春林,等. 子宫动脉栓塞术治疗子宫腺肌病痛经疗效评判时间点的研究[J]. 中国微创外科杂志, 2015, 15(5): 421-424.

[2] 霍智锋,陈春林,刘萍,等. 子宫动脉栓塞术治疗子宫腺肌病痛经疗效的相关影响因素及疗效预测模型的构建与验证[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(9): 650-656.

[3] 李伟华,赵瑞华,张永嘉,等. 温阳活血汤加减治疗子宫腺肌病相关疼痛的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5267-5270.

[4] 许琳娜,张绍芬,胡卫国,等. 神经生长因子在子宫腺

肌病痛经患者血清和病灶内膜中的表达[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(1): 59-63.

[5] 蔡仕彬,何佳. 子宫腺肌病发病机制及治疗研究进展[J]. 川北医学院学报, 2014, 29(3): 305-309.

[6] 赵玉,郑颖,张斌,等. 消异方改善子宫腺肌病患者疼痛症状及胞饮突的研究[J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 69-72.

[7] 蒋勇军,桂涛,黄美华,等. 子宫腺肌病中医药治疗新进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(4): 585-586.

[8] 李广琦,王利军. 郑氏“热补针法”治疗阳虚寒凝型原发性痛经 60 例[J]. 中医临床研究, 2016, 8(22): 38-39, 42.

[9] 张小玲,张诗军,徐成康. 加味少腹逐瘀汤联合灸法治疗原发性痛经 55 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 192-195.

[10] 冯辉,藏莉,张德重. 少腹逐瘀汤加减治疗子宫腺肌病痛经的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(2): 114-117.

[11] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 1377-1378.

[12] 方晓丽,王芬,郑俊江. 郑魁山教授创新针法“热补”法与“凉泻”法[J]. 中国针灸, 2012, 32(1): 35-38.

[13] Cox D J, Meyer R G. Behavioral treatment parameters with primary dysmenorrhea[J]. J Behav Med, 1978, 1(3): 297-310.

[14] 冯力民,夏恩兰,从捷,等. 应用月经失血图评估月经血量[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(1): 51.

[15] 郎景和. 子宫腺肌病的若干问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(2): 129-133.

[16] 周应芳. 子宫腺肌病药物治疗原则及注意事项[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(2): 33-36.

[17] 杨舫,赵红. 子宫腺肌病的中医研究及进展[J]. 中日友好医院学报, 2018, 32(2): 8-11.

[18] 符泽美,李丽娟,王爱丽. 加味少腹逐瘀汤治疗盆腔炎性疾病后遗症-慢性盆腔痛寒湿凝滞证的临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10): 200-205.

[19] 艾志刚,管洁. MMP-9 及 TIMP-1 在子宫腺肌病中的表达及临床意义[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(5): 388-391.

[20] 关永格,李坤寅,宋阳. 化瘀止痛方对子宫腺肌病病灶细胞 PGF_{2α}, PGE₂ 分泌的影响[J]. 新中医, 2014, 46(1): 175-177.

[责任编辑 何希荣]