

大黄蛭虫丸治疗子宫内膜异位症盆腔疼痛 气滞血瘀证的临床观察

樊琼¹, 韦玉娜^{2*}, 尹玲¹, 陈旭³

(1. 攀枝花市第二人民医院, 四川 攀枝花 617068; 2. 广西中医药大学, 南宁 530200;
3. 四川省妇幼保健院, 成都 610045)

[摘要] **目的:**探讨大黄蛭虫丸治疗子宫内膜异位症盆腔疼痛(气滞血瘀证)的临床效果和其作用机制。**方法:**将126名患者经区组随机分为对照组64例和观察组62例。两组患者均口服地屈孕酮片,月经周期的第5~25天,1片/次,2次/d。对照组口服散结镇痛胶囊,4粒/次,3次/d,于月经来潮第1天开始服药,经期不停用;观察组口服大黄蛭虫丸,3g/次,2次/d,经期不停用。两组患者疗程均为连续治疗3个月经周期。痛经情况采用疼痛视觉模拟评分(VAS),分别于治疗前和治疗后1,2,3个月经周期各评价1次;进行治疗前后症状及体征评分、气滞血瘀证和子宫内膜异位症的专用生存质量评价量表(EHP-5)评分;进行治疗前后血液流变学检测;检测治疗前后基质金属蛋白酶-2(MMP-2),MMP-9,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1(IL-1),前列腺素E₂(PGE₂),前列腺素F_{2 α} (PGF_{2 α})和P物质(SP)水平。**结果:**经秩和检验,观察组疾病疗效优于对照组($Z=2.198, P<0.05$);观察组在治疗后1,2,3个月经周期VAS评分均低于对照组($P<0.01$);治疗后观察组症状、体征评分、气滞血瘀证评分和EHP-5评分均低于对照组($P<0.01$);观察组血液流变学指标[全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞沉降率和血小板聚集率]的改善均优于对照组($P<0.01$);观察组患者血清MMP-2, MMP-9, TNF- α , IL-1, PGF_{2 α} 和SP水平均低于对照组, PGE₂高于对照组($P<0.01$)。**结论:**在孕激素治疗的基础上,采用大黄蛭虫丸治疗内膜异位症盆腔疼痛(气滞血瘀证)患者可进一步的减轻盆腔疼痛相关症状,提高了患者生活质量和临床疗效,并具有调节前列腺素、基质金属蛋白酶及促炎因子水平等作用。

[关键词] 子宫内膜异位症; 盆腔疼痛; 气滞血瘀证; 大黄蛭虫丸; 前列腺素; 炎症因子; 基质金属蛋白酶

[中图分类号] R71;R289;R271;R271.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)12-0121-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191231

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190119.1155.002.html>

[网络出版时间] 2019-01-22 13:12

Clinical Effect of Dahuang Zhechong Wan on Pelvic Pain Caused by Endometriosis with Qi Stagnation and Blood Stasis Syndrome

FAN Qiong¹, WEI Yu-na^{2*}, YIN Ling¹, CHEN Xu³

(1. Panzhihua Second People's Hospital, Panzhihua 617068, China;
2. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China;
3. Sichuan Maternal and Child Health Hospital, Chengdu 610045, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical effect of Dahuang Zhechong Wan on pelvic pain caused by endometriosis with Qi stagnation and blood stasis syndrome and study the mechanism of action. **Method:** One hundred and twenty-six patients were randomly divided into control group (64 cases) and observation group (62 cases) by random number table. Both groups' patients got Duphaston from the 5th to 25th days of menstrual cycle, 1 tablet/day, 2 times/days. Patients in control group got Sanjie Zhentong Jiaonang at the first day of menstruation,

[收稿日期] 20181207(152)

[基金项目] 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会基金项目(GZLC16-18)

[第一作者] 樊琼,副主任医师,从事妇产科疾病的临床诊疗工作, E-mail:2591777968@qq.com

[通信作者] *韦玉娜,副教授,从事经方的临床研究工作, E-mail:18644330@qq.com

4 grains/time, 3 times/days. Patients in observation group got Dahuang Zhechong Wan, 3 g/time, 2 times/days. The treatment in two groups continued for 3 menstrual cycles. Before treatment and at the first, second and third menstrual cycles after the treatment, visual analogue score (VAS) of pain was used for dysmenorrheal. Before AND after the treatment, scores of symptoms, signs, Qi stagnation and blood stasis syndrome and endometriosis were scored by endometriosis health profile-5 (EHP-5). And hemorheology was detected, and levels of matrix metalloproteinases-2 (MMP-2), MMP-9, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin F_{2 α} (PGF_{2 α}) and substance P (SP) were detected. **Result:** By rank sum test, the clinical effect of disease in observation group was better than that in control group ($Z = 2.198, P < 0.05$). At the first, second and third menstrual cycles, score of VAS was lower than that in control group ($P < 0.01$). After treatment, scores of symptoms, signs, Qi stagnation and blood stasis syndrome and EHP-5 were lower than those in control group ($P < 0.01$). And the ameliorate of hemorheological indices, such as the whole blood viscosity (high shear and low shear), plasma viscosity, erythrocyte sedimentation rate and platelet aggregation rate, were all better than those in control group ($P < 0.01$). And levels of MMP-2, MMP-9, TNF- α , IL-1, PGF_{2 α} and SP were lower than those in control group ($P < 0.01$), whereas level of PGE₂ was higher than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** In addition to treatment of progestogen, Dahuang Zhechong Wan can relieve pelvic pain, improve quality of life and clinical effect, and regulate levels of prostaglandins, matrix metalloproteinases and proinflammatory factors.

[**Key words**] endometriosis; pelvic pain; Qi stagnation and blood stasis syndrome; Dahuang Zhechong Wan; prostaglandin; proinflammatory factors; matrix metalloproteinases

盆腔疼痛是子宫内膜异位症(endometriosis, Ems, 简称内异症)最主要症状之一,表现为痛经、慢性盆腔痛、非周期性下腹痛、腰背部疼痛、性交痛等,发生率达 70% ~ 80%, 给患者的生活质量造成严重的影响^[1]。局部炎症反应、神经内分泌调节在内异症疼痛中发挥主要作用,同时也与解剖(盆腔黏连和浸润深度)、心理(焦虑、抑郁)有关^[1]。疼痛引起一系列伴随症状如恶心、呕吐、便秘、腹泻、精神紧张、沮丧、易怒、失眠、性恐惧等,容易引起误诊,加重了生活质量的影响^[2]。Ems 作为一种慢性疾病,需要制定终身管理方案,有效地控制和缓解疼痛,是妇科医生面临的挑战;腹腔镜手术是治疗内异症疼痛的有效方法,但复发率高,临床提倡内异症的管理以最大化药物治疗为目标,避免重复的外科手术^[3]。药物治疗适用于长期疼痛的管理,目前口服孕激素、非甾体类抗炎药、复方口服避孕药为一线治疗药物(CHCs),以分层和分级管理,选择药物进行治疗,但需面临效果不佳、不良反应大、停药后复发、深部 Ems 治疗困难等问题^[3-4]。

内异症盆腔疼痛可归为中医“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^[5]。瘀血是内异症的病理实质已经得到广泛认可,瘀血一则为经络血液运行不畅而瘀积停滞,一则为各种出血积

存于体内不能及时消散和排出,二者均符合 Ems 周期性出血所形成的囊肿、结节,和周围组织炎性反应引起的广泛充血、黏连的病理特点^[6]。因此中医常治以活血散瘀、消癥止痛之法。大黄蛰虫丸为张仲景《金匱要略》所创设,具有“润以濡其干,虫以动其瘀,通以去其闭”之功,广泛用于妇科癥瘕积聚、月经不调诸症^[7]。文玥等^[8]的实验研究显示大黄蛰虫丸可抑制气虚血瘀大鼠炎症因子的表达,改善血液流变学指标,发挥祛瘀补虚之功效。李富娟^[9]的临床观察显示大黄蛰虫胶囊改善 Ems 临床症状、体征,可通过调节前列腺素来缓解疼痛。本研究观察了大黄蛰虫丸治疗 Ems 盆腔疼痛气滞血瘀证的疗效与其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按 SAS 软件生成的区组随机数字表法,共选择攀枝花市第二人民医院(72 例)和四川省妇幼保健院(72 例)的 144 例患者作为研究对象。病例来源于 2016 年 6 月至 2017 年 12 月。其对照组和观察组各 72 例。对照组年龄 20 ~ 44 岁,平均(33.63 ± 11.28)岁;病程 6 个月 ~ 8 年,平均(3.15 ± 2.72)年;其中痛经 72 例,慢性盆腔疼痛 54 例,非周期性下腹痛 28 例,性交痛 25 例,其他疼痛 22 例。观察组年龄 21 ~ 45 岁,平均(32.47 ± 10.71)岁;病程 6 个月 ~ 7 年,平均(3.29 ± 2.53)

年;其中痛经 72 例,慢性盆腔疼痛 56 例,非周期性下腹痛 25 例,性交痛 29 例,其他疼痛 26 例。研究期间对照组脱落、失访 8 例,实际完成 64 例,观察组脱落、失访 10 例,实际完成 62 例。两组患者年龄、病程、盆腔疼痛情况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 异位证(Ems)诊断标准 采用中华医学会儿科学分会制定的《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》^[10]标准。①渐进性痛经、慢性盆腔疼痛、非周期性下腹痛、性交痛和不孕等临床表现;②妇科检查发现,子宫常为后位、活动度差;宫骶韧带、子宫直肠陷凹或后穹隆触痛结节;可同时存在附件囊性、不活动包块;③影像学检查,B 超检查典型的卵巢内异症,囊肿 B 超影像为附件区无回声包块,内有强光点;核磁共振成像(MRI)对卵巢内异症囊肿、盆腔外内异症以及深部浸润病灶的诊断和评估有意义;④实验室检查,血清癌抗原(CA)125 多为轻、中度升高($35 \sim 200 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$),抗子宫内膜抗体(EMAb)多为阳性。

1.2.2 气滞血瘀证诊断标准 参照中华中医药学会制定的《中医妇科常见病诊疗指南》^[11]制定标准。经前或经期小腹胀痛或刺痛,拒按;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,口干便结,舌紫暗,舌边有瘀点,脉弦涩。

1.3 纳入标准 ①经症状、体征、影像学 and 实验检查诊断为 Ems;②均有痛经表现,经期疼痛视觉模拟评分(VAS) ≥ 6 分;③符合气滞血瘀证辨证标准;④年龄 20~45 岁的非绝经期患者;⑤本研究经医院医学伦理委员会审查批准(批号 GZY2016120708);⑥取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并妇科肿瘤,子宫肌瘤,子宫腺肌症,急、慢性盆腔炎性疾病和盆腔炎症性包块患者;②经 B 超检查卵巢囊肿 $> 5 \text{ cm}$,需要经手术治疗者,或有其他手术指征者;③合并各种内分泌疾病者;④近 2 个月采用过各种激素类药物和避孕药物治疗者;⑤妊娠期、哺乳期或近 1 年内有生育要求者;⑥合并全身内、外科疾病需要紧急治疗者,精神病患者,恶性肿瘤患者;⑦同期采用其他中医药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 两组患者均口服地屈孕酮片(Abbott Biologicals B. V,批准文号 H20170221),月经周期的第 5~25 天,1 片/次,2 次/d。对照组口服

散结镇痛胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字 Z20030127),4 粒/次,3 次/d,于月经来潮第 1 天开始服药,经期不停用。观察组口服大黄蛰虫丸(杭州胡庆余堂药业有限公司,国药准字 Z33020185),3 g/次,2 次/d,于月经来潮第 1 天开始服药,经期不停用。两组患者疗程均为连续观察 3 个月经周期。

1.6 观察指标 ①痛经情况评分,见月经期间,每日进行 3 次 VAS 评分,评价痛经情况,取最高 3 次 VAS 评分,平均得分作为该经期的痛经评分,治疗前和治疗后 1,2,3 个月经周期各评价 1 次。②症状和体征评分^[5],见慢性盆腔疼痛,0 分见无疼痛与不适;1 分见偶有盆腔不适、经前疼痛;2 分见时有疼痛,可忍受;3 分见大多数周期均有疼痛,需要服用止痛药。性交疼痛,0 分,无;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。非周期性下腹痛,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。盆腔压痛,0 分,无压痛;1 分,轻度压痛;2 分,中度压痛;3 分,重度压痛。骶韧带触痛结节,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。③气滞血瘀证评分,对经期疼痛、坠胀欲便、盆腔有结节、心烦易怒、胸胁乳胀痛、口干便结等分别按无(0 分)、轻(1 分)、中(2 分)、重(3 分)进行分级记分;于治疗前后各评价 1 次。④子宫内膜异位症的专用生存质量评价量表(EHP-5)^[12],量表共有 11 个条目,评分 0~10 分,得分越高表示生活质量越差,治疗前后各评价 1 次。⑤血液流变学检查,检测治疗前后全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞沉降率和血小板聚集率等血液流变学指标。⑥机制研究,检测基质金属蛋白酶-2(MMP-2),MMP-9,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1(IL-1),前列腺素 E₂(PGE₂),前列腺素 F_{2 α} (PGF_{2 α})和 P 物质(SP)水平。MMP-2,MMP-9,TNF- α ,IL-1 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海百蕊生物科技有限公司,批号分别为 2017121004,2017B1217,20180142,20180161)。PGE₂,PGF_{2 α} 和 SP 采用放免法检测,试剂盒(上海基免生物科技有限公司,批号分别为 2017C1103,2017C1213,2018A0106);于治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效评判标准 参照《中药新药临床研究指导原则》评判。痊愈见症状均消失,盆腔包块、骶韧带触痛结节等局部体征基本消失,中医证候积分减少 $> 90\%$;显效见症状基本消失,盆腔包块缩小、

触痛结节缩小,70% ≤ 中医证候积分减少 < 90%; 有效见症状减轻,盆腔包块、触痛结节无增大,30% ≤ 中医证候积分减少 < 70%; 无效见盆腔疼痛无变化或恶化,触痛结节有加重趋势,中医证候积分减少 < 30%。

1.8 统计学方法 数据分析采用 SPSS 22.0 软件进行,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,VAS 评分经重复测量的方差分析,计量资料组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疾病疗效比较 经秩和检验,观察组疾病疗效优于对照组,组间比较差异有统计学意义 ($Z = 2.198, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者疾病疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	64	12	21	17	14
观察	62	18	26	12	6

2.2 两组患者痛经情况比较 经重复测量方差分析,两组患者在治疗后 3 个月经周期中 VAS 评分均明显下降;经组间比较,观察组在治疗后 1,2,3 个月经周期 VAS 评分均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者痛经情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后月经周期/分		
			第 1 个	第 2 个	第 3 个
对照	64	7.23 ± 1.57	6.02 ± 0.92	4.78 ± 0.85	3.95 ± 0.77
观察	62	7.18 ± 1.61	5.14 ± 0.83 ¹⁾	3.81 ± 0.72 ¹⁾	3.02 ± 0.66 ¹⁾

注:与同期对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后症状、体征、气滞血瘀证和 EHP-5 评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组

患者的症状、体征、气滞血瘀证和 EHP-5 评分均有降低 ($P < 0.01$);治疗后观察组症状、体征、气滞血瘀证和 EHP-5 评分均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后症状、体征、气滞血瘀证和 EHP-5 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of symptoms, signs, Qi stagnation and blood stasis syndrome and EHP-5 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	症状、体征	气滞血瘀证	EHP-5
对照	64	治疗前	12.71 ± 3.59	14.13 ± 3.55	84.19 ± 15.24
		治疗后	6.16 ± 1.87 ¹⁾	7.02 ± 1.94 ¹⁾	42.88 ± 9.13 ¹⁾
观察	62	治疗前	12.55 ± 3.31	14.46 ± 3.49	85.22 ± 14.86
		治疗后	4.28 ± 1.65 ^{1,2)}	4.74 ± 1.58 ^{1,2)}	31.73 ± 7.65 ^{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 ~ 6 同)。

2.4 两组患者治疗前后血液流变学指标变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者的血液流变学指标[全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞沉降率和血小板聚集率]均较治疗前有所改善 ($P < 0.01$);治疗后观察组上述血液流变学指标的改善均优于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后 MMP-2, MMP-9, TNF- α 和 IL-1 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 MMP-2, MMP-9, TNF- α 和 IL-1 水平均明显下降 ($P < 0.01$);治疗后观察组患者血清 MMP-2, MMP-9, TNF- α 和 IL-1 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 5。

2.6 两组患者治疗前后 PGE₂, PGF_{2 α} 和 SP 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 PGF_{2 α} 和 SP 水平均明显下降, PGE₂ 水平升高 ($P < 0.01$);治疗后观察组患者血清 PGF_{2 α} 和 SP 水平均低于对照组, PGE₂ 高于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 6。

表 4 两组患者治疗前后血液流变学指标变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of hemorheological indices in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	全血黏度/mPa·s		血浆黏度 /mPa·s	红细胞沉降率 /mm·h ⁻¹	血小板聚集率 /%
			200 s ⁻¹	30 s ⁻¹			
对照	治疗前	64	5.91 ± 0.89	12.13 ± 3.75	2.41 ± 0.72	24.85 ± 2.63	61.48 ± 7.29
	治疗后		5.02 ± 0.75 ¹⁾	9.26 ± 2.48 ¹⁾	1.85 ± 0.51 ¹⁾	19.40 ± 2.14 ¹⁾	53.14 ± 6.24 ¹⁾
观察	治疗前	62	5.95 ± 0.97	11.95 ± 3.67	2.38 ± 0.68	24.77 ± 2.56	62.07 ± 7.18
	治疗后		4.34 ± 0.67 ^{1,2)}	7.45 ± 2.01 ^{1,2)}	1.31 ± 0.42 ^{1,2)}	15.25 ± 1.86 ^{1,2)}	48.25 ± 5.66 ^{1,2)}

表 5 两组患者治疗前后 MMP-2, MMP-9, TNF- α 和 IL-1 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of MMP-2, MMP-9, TNF- α and IL-1 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	TNF- α	IL-1	MMP-2	MMP-9
对照	64	治疗前	24.62 \pm 3.15	31.02 \pm 3.63	214.52 \pm 36.75	248.65 \pm 47.36
		治疗后	19.41 \pm 2.55 ¹⁾	23.51 \pm 2.78 ¹⁾	143.81 \pm 29.48 ¹⁾	154.29 \pm 36.14 ¹⁾
观察	62	治疗前	25.14 \pm 3.29	30.94 \pm 3.87	209.69 \pm 34.57	251.07 \pm 45.85
		治疗后	15.65 \pm 2.18 ^{1,2)}	20.06 \pm 2.42 ^{1,2)}	110.23 \pm 24.17 ^{1,2)}	119.84 \pm 27.27 ^{1,2)}

表 6 两组患者治疗前后 PGE₂, PGF_{2 α} 和 SP 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of levels of PGE₂, PGF_{2 α} and SP in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) ng \cdot L⁻¹

组别	例数	时间	PGE ₂	PGF _{2α}	SP
对照	64	治疗前	211.49 \pm 37.66	334.62 \pm 57.92	265.47 \pm 48.39
		治疗后	365.87 \pm 54.15	218.46 \pm 36.78 ¹⁾	177.58 \pm 35.43 ¹⁾
观察	62	治疗前	202.65 \pm 34.47	328.54 \pm 55.27	248.15 \pm 45.36
		治疗后	431.24 \pm 68.52 ^{1,2)}	152.74 \pm 26.38 ^{1,2)}	124.33 \pm 28.14 ^{1,2)}

3 讨论

内异症疼痛具有形式多样且复杂,机制不清的特点,目前,尚无一个可以全面地描述内异症病灶特点、疼痛程度及二者相关性的分期系统,导致治疗困难性^[1]。基于内异症疼痛的病灶疼痛观,需要采取手术完全彻底切除内异症病灶,才能完全消除疼痛,但实际上内异症手术后有相当一部分患者仍然存在疼痛症状,且部分患者甚至疼痛加重,完全找到并彻底切除内异症病灶目前临床是非常困难的^[13]。为了保留生育,临床多采用保守性手术,但术后症状和病灶复发率逐年升高,术后 5 年的累计复发率可达 40% ~ 50%,术后药物辅助治疗极为重要^[14]。目前临床以药物保守治疗为首选措施,但目前针对内异症疼痛治疗的临床用药依然十分有限,且需要长期药物治疗,药物存在不良反应大、价格昂贵等缺点,使用前需根据患者需求、花费、可耐受性权衡利弊^[4]。

如前所述,瘀血是公认的内异症的核心病机,瘀阻不通是盆腔疼痛发生的核心原因,血瘀的特点也与 Ems 病理特点基本完全吻合^[6,15]。余焱薇等^[16]对内异症中医证候要素分布规律研究显示,病位在胞宫,与肝、肾、脾相关,病性虚实夹杂,主要证素为气滞、瘀血、寒、热、湿、痰等,气滞血瘀证为最主要证型。宋景艳等^[15]总结显示“血瘀证”与 TNF- α , IL-1, IL-2, IL-8, IL-4, IL-6 等多种促炎和抑炎因子密切相关,与血管生成异常相关因子如 MMP-2, VEGF 等有关,也与凝血机能调节相关因子如血栓素, PGE₂, PGF_{2 α} 等及性激素表达异常等密切相关,“血

瘀证”涉及内异症发生发展的各个环节,因此在中医药治疗时应考虑以上的作用靶点或作用机制。瘀血内阻作为基本病理,瘀血久积不散,留滞就会形成癥瘕包块,因此临床活血化瘀,散结消癥之法为治疗内异症疼痛的基本方法^[17]。中医采用活血化瘀为主的方法治疗内异症疼痛血瘀证患者,能明显缓解患者的疼痛症状^[5]。

大黄蛰虫丸中酒大黄逐瘀通经、泻火解毒,桃仁活血祛瘀,干漆活血搜络化瘀消积,土鳖虫、水蛭、虻虫、蛰螯 4 味虫类药物破血逐瘀、散瘀消癥,走窜力强,对沉痾痼疾具有特殊的治疗效果;苦杏仁理气消滞、条畅气机,黄芩片清郁热、解毒;白芍、生地黄滋阴养血补虚,祛瘀生新;甘草片、蜂蜜益气和,调和诸药。集活血、通血、破血于一体,组方精良,用药精妙,能活血破瘀、通经消癥,攻补兼施,破瘀而不忘扶正。现代药理认为其具有抗菌、抗凝、消炎、止痛、解痉等多种功效,主治遍及内外妇儿及皮肤、五官科等疾病^[7,9,18]。

本组资料显示观察组疾病疗效优于对照组,观察组在治疗后 1, 2, 3 个月经周期 VAS 评分均低于对照组,治疗后观察组症状、体征、气滞血瘀证和 EHP-5 评分均低于对照组,可见在孕激素治疗的基础上,大黄蛰虫丸的使用可显著缓解内异症盆腔疼痛的痛经、慢性盆腔痛等疼痛症状,改善气滞血瘀证候,提高了患者的生活质量。

研究显示 MMP-2, MMP-9 等基质金属蛋白酶可降解明胶、基底膜等胶原、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,与其侵袭的

深度、血管生成程度、盆腔粘连程度、痛经有密切关系^[17]。TNF- α 和IL-1是重要促炎因子,在内异症患者中表达增加,这些促炎因子促进了内异症病灶的形成,并且引起PGF_{2 α} ,类花生四烯酸类、活性氧中间产物等物质释放,导致外周神经损伤的炎症级联反应,活化外周的痛觉感受器,诱导了机体的痛觉过敏^[5,19]。PGE₂和PGF_{2 α} 作用相反,前者扩血管物质,后者为收缩血管的物质,后者增加可导致凝血机能增强及血管收缩或痉挛,引起疼痛^[15]。SP为引起疼痛的活性传导介质,与内异症疼痛程度呈正相关^[20]。本研究显示,治疗后观察组血液流变学指标的改善均优于对照组,MMP-2,MMP-9,TNF- α ,IL-1,PGF_{2 α} 和SP水平均低于对照组,PGE₂高于对照组,提示了大黄蛭虫丸抑制基质金属蛋白酶、促炎因子和致痛神经因子的表达,调节前列腺素等疼痛介质,改善血液流变,从而有利于Ems盆腔疼痛的减轻或缓解。

综上,在孕激素治疗的基础上,采用大黄蛭虫丸治疗Ems盆腔疼痛(气滞血瘀证)患者可进一步的减轻盆腔疼痛相关症状,提高了患者生活质量和临床疗效,并具有调节前列腺素、基质金属蛋白酶及促炎因子水平等作用。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 刘开江. 子宫内膜异位症疼痛的伴随症状与治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(9):650-652.

[3] 徐冰. 子宫内膜异位症疼痛长期药物治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(9):648-650.

[4] 李宛真,魏薇. 子宫内膜异位症疼痛的药物治疗现状[J]. 医学综述, 2017, 23(11):2230-2235.

[5] 刘洁云,郭洁,吴雅俊,等. 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017,23(17):205-210.

[6] 刘志霞,刘志宏. 子宫内膜异位症盆腔疼痛病机探讨[J]. 中医学报,2018,33(10):1962-1965.

[7] 冬梅,杨海厚. 大黄蛭虫丸异病同治举隅[J]. 新疆中医药,2009,27(5):81-83.

[8] 文玥,王政,齐晓峰,等. 大黄蛭虫丸对气虚血瘀大鼠TNF- α 和NF- κ B/I κ B- α 的影响[J]. 河北中医药学报, 2016, 31(3):1-4.

[9] 李富娟. 大黄蛭虫胶囊治疗子宫内膜异位症[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4):297-299.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Goshtasebi A, Nematollahzadeh M, Hariri F Z, et al. The short form endometriosis health profile (EHP-5): translation and validation study of the Iranian version [J]. J Ovarian Res, 2011, 4(1):11-15.

[13] 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.

[14] 孔东丽. 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.

[15] 宋景艳,孙振高,张兴兴,等. 子宫内膜异位症病机核心“血瘀证”本质的现代研究及进展[J]. 中国性科学, 2017, 26(11):81-84.

[16] 余焱薇,赵瑞华,张润顺,等. 子宫内膜异位症中医证候要素分布特点多元分析[J]. 环球中医药,2017,10(11):1242-1247.

[17] 周艳,刘明珠. 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017,23(21):200-205.

[18] 翁伟玲,傅杰英. 傅杰英从体质角度运用大黄蛭虫丸经验[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(2):232-234.

[19] 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.

[20] 刘芳,朱芝玲. 神经及其他因子在子宫内膜异位性疾病疼痛中作用的研究进展[J]. 复旦学报:医学版, 2014, 41(2):274-277.

[责任编辑 何希荣]