

· 临床 ·

补肾活血汤治疗中重度宫腔粘连 TCRA 术后患者及对纤维化因子的影响

马本玲, 张晓红*, 李琳, 谭枚秀, 徐佳, 朱双全, 谭文波
(湖南中医药大学第二附属医院, 长沙 410005)

[摘要] 目的:评价补肾活血汤用于中重度宫腔粘连(IUA)宫腔镜宫腔粘连分离术(TCRA)术后恢复的效果及对纤维化因子的影响。方法:将110例患者随机分为观察组和对照组,各55例。两组均行TCRA治疗,术后给予戊酸雌二醇片+黄体酮胶囊。对照组口服金凤丸,10g/次,2次/d,饭前服用;观察组以补肾活血汤辨证治疗,1剂/d。疗程均为3个月,并进行6个月的随访。记录患者治疗前后月经量、经期和周期的情况;随访6个月,记录妊娠情况,宫外孕、流产情况;进行治疗前后宫腔镜检查 and 阴道彩色多普勒超声检查,测量子宫内膜厚度、宫腔容积、阻力指数(RI),搏动指数(PI)和血流指数(FI),并进行IUA评分;进行治疗前后肾虚血瘀证评分;记录治疗后6个月宫腔再粘连率;检测治疗前后转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),结缔组织生长因子(CTGF),基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1),血小板源性生长因子(PDGF),胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平;进行安全性评价。结果:观察组临床疗效总有效率为96.36%(53/55),高于对照组的83.64%(46/55)($\chi^2=4.959, P<0.05$);观察组患者月经量、经期和周期的恢复率分别为92.73%(51/55),90.91%(50/55),94.55%(52/55),分别高于对照组的72.73%(40/55),76.36%(42/55),76.36%(42/55)($\chi^2=7.698, \chi^2=4.245, \chi^2=7.313, P<0.05, P<0.01$);在进行6个月随访期间,观察组宫腔再粘连率为23.64%(13/55),低于对照组的43.64%(24/55)($\chi^2=4.927, P<0.05$);观察组妊娠率45.45%(25/55),高于对照组的25.45%(14/55)($\chi^2=4.807, P<0.05$);观察组患者肾虚血瘀证评分和IUA评分均低于对照组($P<0.01$);观察组子宫内膜厚度、宫腔容积和FI多于对照组,RI,PI低于对照组($P<0.01$);观察组TGF- β_1 ,CTGF,PDGF,IGF-1,TIMP-1水平低于对照组($P<0.01$),MMP-9水平高于对照组($P<0.01$);研究过程中未见与服用中药相关的不良反应。结论:采用补肾活血汤用于中重度宫腔粘连TCRA术后患者,能促进月经的恢复,增加子宫内膜厚度,改善子宫血液循环,并能调节体内纤维化因子表达,可起到防治宫腔粘连效果,从而降低了宫腔再粘连率,提高了妊娠率,有着较好的综合疗效,且临床使用安全。

[关键词] 宫腔粘连; 宫腔镜宫腔粘连分离术; 肾虚血瘀证; 补肾活血汤; 宫腔再粘连; 纤维化因子; 内膜修复; 妊娠结局

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2021)06-0062-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210324

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201215.1033.002.html>

[网络出版日期] 2020-12-15 10:45

Efficacy of Bushen Huoxue Decoction for Patients with Intra Uterine Adhesions After Trans Cervical Resection Adhesions Operation and Effect on Fibrotic Factors

MA Ben-ling, ZHANG Xiao-hong*, LI Lin, TAN Mei-xiu, XU Jia, ZHU Shuang-quan, TAN Wen-bo
(The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the efficacy of Bushen Huoxue decoction for recovery in patients with intra uterine adhesions (IUA) after trans cervical resection adhesions (TCRA) operation, and to investigate its effect on fibrosis factor. **Method:** The 110 patients were randomly divided into two groups by random number

[收稿日期] 20200917(006)

[基金项目] 湖南省中医药管理局科研计划项目(2017H1099)

[第一作者] 马本玲, 硕士, 主治医师, 从事妇科疾病诊疗工作, E-mail: 781000624@qq.com

[通信作者] * 张晓红, 硕士, 副主任医师, 从事妇科内分泌疾病研究, E-mail: 6386228@qq.com

table (55 cases for control group and 55 cases for observation group). The patients in both groups got TCRA, and after the operation, they got estradiol valerate tablets+progesterone capsules. The patients in control group additionally got Jinfengwan before meals, 10 g/time, 2 times/day. Patients in observation additionally got syndrome differentiation and treatment by Bushen Huoxuetang, 1 dose/day. The treatment course was 3 months in both groups, and 6 months' follow-up was recorded. Before and after treatment, menstrual volume, period and cycle were recorded. During the follow-up, pregnancy, ectopic pregnancy and abortion were also recorded. Endoscopy and vagina color Doppler ultrasound were conducted to detect endometrial thickness, uterine volume, resistance index (RI), pulsation index (PI) and blood flow index (FI). Scores of IUA and syndrome of kidney deficiency and blood stasis were graded. At the 6th months after treatment, rate of intrauterine re-adhesion was recorded. Levels of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), connective tissue growth factor (CTGF), matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1), platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) were detected, and safety was evaluated. **Result:** Total effective rate of clinical efficacy was 96.36% (53/55) in observation group, higher than 83.64% (46/55) in control group ($\chi^2=4.959, P<0.05$). Recovery rate of menstrual volume, period and cycle were 92.73% (51/55), 90.91% (50/55), and 94.55% (52/55) in observation group, higher than 72.73% (40/55), 76.36% (42/55), and 76.36% (42/55) in control group ($\chi^2=7.698, \chi^2=4.245, \chi^2=7.313, P<0.05, P<0.01$). During the follow-up, rate of intrauterine re-adhesions was 23.64% (13/55) in observation group, lower than 43.64% (24/55) in control group ($\chi^2=4.927, P<0.05$). Pregnancy rate was 45.45% (25/55), higher than 25.45% (14/55) in control group ($\chi^2=4.807, P<0.05$). Score of syndrome of kidney deficiency and blood stasis and IUA scores in observation group were lower than those in control group ($P<0.01$). Endometrial thickness, uterine volume, and FI were higher than those in control group ($P<0.01$). Levels of RI, PI, TGF- β_1 , CTGF, PDGF, IGF-1 and TIMP-1 were lower than those in control group ($P<0.01$), while level of MMP-9 was higher than that in control group ($P<0.01$). No adverse reactions related to traditional Chinese medicine were found. **Conclusion:** Bushen Huoxue decoction can promote the recovery of menstruation, increase the thickness of endometrium, improve the blood circulation of uterus, regulate the expression of fibrogenic factors *in vivo*, prevent and treat intrauterine adhesions, reduce the rate of intrauterine re-adhesions, and improve the rate of pregnancy, with a good comprehensive effect and high safety for clinical use.

[Key words] intra uterine adhesions; hysteroscopic separation of intra uterine adhesions; kidney deficiency and blood stasis syndrome; Bushen Huoxue decoction; intrauterine re-adhesions; fibrotic factors; endometrial repair; pregnancy outcome

宫腔粘连(IUA)是妇科常见,对生育功能严重危害并且治疗效果较差的妇科疾病,以腹痛、月经过少,闭经、不孕或反复流产为临床表现,多次人工流产、刮宫所致的IUA发生率高达25%~30%,目前无有效措施恢复生育功能和月经,宫腔镜宫腔粘连分离术(TCRA)是治疗本病主要方法,但术后再粘连率高达62.5%,妊娠成功率仅22.5%~33.3%,严重影响女性生殖生理及身心健康^[1-2]。根据不同表现IUA可归为“妇人腹痛”“月经过少”“不孕证”等病证范畴,乃金刃直接损伤胞宫,子宫内膜受损,胞宫瘀血邪气留滞,阻滞冲任气机,脉道不通,经血不得下行,或病久耗损肾精,冲任失养,经量减少,日久致胞脉闭塞,粘连形成,病机特点为肾虚血瘀,为本虚

标实之证,因此治以攻补兼施之法^[3-5]。尤昭玲教授为国家名中医学术继承工作指导老师,对IUA妇科疑难杂症有独特见解与治疗措施,基于对IUA肾虚血瘀,创补肾活血之法防治IUA,临床分期、分类论治IUA,收到了显著的效果^[4]。补肾活血汤是尤教授基于五子衍宗丸和桃红四物汤加减而成,前期初步的临床观察显示补肾活血方用于IUA术后患者可增加子宫内膜厚度,增加月经量,改善宫腔粘连^[6]。实验研究显示补肾活血方可抑制宫腔粘连子宫内转化生长因子- β_1 (TGF- β_1), Smad3蛋白表达,上调Smad7蛋白,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达,具有抗子宫内膜细胞纤维化效果,从而起到防止宫腔粘连的形成^[7-8]。IUA形成机制仍不明

确,其病理表现为子宫内膜的纤维化改变,抗纤维化是防治 TCRA 术后再粘连重要策略,基于前期的研究,本研究拟进一步观察补肾活血汤用于中重度 IUA 术后恢复的效果及对纤维化因子的影响,以评价其对再粘连形成的防治作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究获得湖南中医药大学第二

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$) /岁	病程($\bar{x}\pm s$) /年	宫腔粘连程度/例		宫腔操作数($\bar{x}\pm s$) /次	孕次($\bar{x}\pm s$) /次
				中度	重度		
对照	66	62.93±7.05	1.83±0.20	30	36	2.54±0.21	2.79±0.25
观察	65	63.14±6.97	1.91±0.23	28	37	2.63±0.24	2.82±0.26

1.2 诊断标准 ①西医诊断标准^[1],有宫腔操作史或(和)宫腔感染病史;临床有下腹疼痛,月经量逐月减少,继发性闭经、不孕,妊娠结局不良等表现;经宫腔镜检查证实中、重度宫腔粘连,可确诊为 IUA。②肾虚血瘀证诊断标准,参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]制定。主证为月经量少,月经后期,色黯或有瘀血块,数月不行或甚至闭经;少腹胀痛或酸痛。次证为头晕耳鸣;下腹坠胀;腰骶酸痛;神疲乏力;性欲减退;畏寒肢冷;经前乳胀;面色晦暗或萎黄。舌脉为舌淡黯、或有瘀斑,脉沉细涩或沉迟。具备主证1项,次证3项,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 IUA 诊断标准,且为中、重度宫腔粘连者(IUA 评分^[1]≥9分);②符合肾虚血瘀证诊断标准;③有性生活史,年龄20~45岁;④符合手术指征,同意行 TCRA 治疗;⑤既往月经周期、经期、经量均规律;⑥患者签署书面知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并子宫腺肌症、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫内膜结核等疾病者;②生理性闭经或下丘脑-垂体-卵巢病变导致的月经病者;③合并库欣综合征、糖尿病、甲状腺功能亢进、高泌乳素血症等内分泌疾病者;④合并生殖系统先天性畸形及缺陷者或生殖系统肿瘤者;⑤合并心血管、脑血管、呼吸、消化、血液系统等严重疾病者,肝、肾功能严重不全者。

1.5 脱落、失访和剔除标准 患者失访,因疗效不佳或严重不良事件,受试者主动提出要求退出研究者作脱落/失访处理;误纳入患者、违背方案用药者、没有按临床试验方案用药者,作剔除处理。

1.6 治疗方法 基础治疗措施,两组均行 TCRA,术后放置宫腔支持球囊5~7 d,给予抗生素常规治疗

附属医院伦理委员审批,批号2017HNZYKY10025-03。共筛选了409例患者,其中符合纳入、排除标准者共131例,均来源于2017年10月至2019年8月该院妇科住院部。根据随机数字表为对照组66例(脱落3例,剔除8例,完成55例)和观察组65例(脱落6例,剔除4例,完成55例)。两组患者基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。见表1。

1周,避孕3个月,戊酸雌二醇片(拜耳医药保健公司,国药准字J20171038),3 mg/次,2次/d,连续服用,经期不停用,第21天加黄体酮胶囊(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20041902),100 mg/次,1次/d,共10 d。中药治疗措施,对照组口服金凤丸(同溢堂药业有限公司,国药准字Z20064400),10 g/次,2次/d,饭前服用。观察组,补肾活血汤内服,药物组成:菟丝子15 g,淫羊藿10 g,枸杞子10 g,覆盆子10 g,鸡血藤20 g,大血藤15 g,桃仁10 g,当归10 g,土茯苓15 g,丹参15 g,川芎10 g,川牛膝15 g,熟地黄20 g,虎杖10 g,路路通10 g。加减变化,腰骶酸痛,头晕耳鸣加杜仲10 g,桑寄生30 g;瘀血重加地龙,土鳖虫各10 g;神疲乏力、下腹坠胀加黄芪30 g,党参15 g;子宫内膜偏薄加紫河车5 g,醋鳖甲15 g^(先煎);畏寒肢冷加补骨脂15 g;经前乳胀加香附、柴胡各10 g。饮片由湖南中医药大学第二附属医院中药房提供,经谭文波主管中药师鉴定为正品。1剂/d。常规水煎2次,取药液400 mL,分早、晚2次服用。两组连续治疗3个月,随访6个月。

1.7 观察指标

1.7.1 主要疗效指标 ①宫腔镜检查,于月经干净后禁性生活3~5 d进行检查,记录粘连范围、粘连性质、输卵管开口状态等情况,治疗前后各评价1次。②阴道彩色多普勒超声检查,治疗前后于月经第14天进行检查,测量子宫内膜厚度、宫腔容积、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)和血流指数(FI)。并结合宫腔镜检查结果及病史情况,进行治疗前后 IUA 评分^[1],IUA 分级与评分标准,包括粘连范围(<1/3, 1/3~2/3, >2/3),粘连性质(膜性、纤维性、肌性),输卵管开口状态(单侧开口不可见,双侧开口

不可见,桶状宫腔、双侧宫角消失),子宫内膜厚度(增殖晚期)(≥ 7 mm, 4~6 mm, ≤ 3 mm)、月经状态(经量 $\leq 1/2$ 平时量,点滴状,闭经),既往妊娠史(自然流产1次,复发性流产,不孕)和既往刮宫史(人工流产,早孕期清宫,中晚孕期清宫)7项,每项根据程度记1,2,4分。轻度,总分0~8分;中度,总分9~18分;重度,总分19~28分。③随访6个月,记录宫腔再粘连率。

1.7.2 次要疗效指标 ①月经恢复情况,记录患者治疗前后月经经量、经期和周期的情况。月经量30~50 mL,经期 ≤ 7 d,周期21~35 d,视为正常。②肾虚血瘀证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]对月经周期、经期、经量、色质、下腹痛按无、轻、中、重分别记0,2,4,6分,其他症状分别记0,1,2,3分,治疗前后各评价1次。③妊娠情况,随访6个月,记录妊娠情况,宫外孕、流产情况。

1.7.3 抗纤维化作用机制 采用酶联免疫吸附法检测治疗前后 TGF- β_1 , 结缔组织生长因子(CTGF), 基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1), 血小板源性生长因子(PDGF), 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,试剂盒由上海森雄生物科技公司提供,批号分别为201901623, 201901479, 201906542, 2019060925, 201903401 和 2019040727。

1.7.4 安全性评价 记录不良事件,检测治疗前后肝、肾功能,心电图和血、尿常规等安全指标。

1.8 疗效标准 治疗后3个月进行评价,参照美国生殖协会标准并结合临床制定^[10]。治愈,镜下内膜表面光滑,双侧宫角和输卵管开口清晰可见,宫腔无粘连,IUA评分减少 $\geq 90\%$;显效,镜下宫腔形态基本正常,但仍部分粘连,IUA评分减少 $\geq 70\%$, $< 90\%$;有效,宫腔粘连有所改善,IUA评分减少 $\geq 30\%$, $< 70\%$;无效,宫腔粘连情况同前,甚或加重,IUA评分减少 $< 30\%$ 。IUA评分减少=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计数资料采用率表示,比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组治愈24例,显效21例,有效8例,无效2例,对照组分别为17例,19例,10例和9例,观察组患者临床疗效总有效率为96.36%(53/55),高于对照组的83.64%

(46/55)($\chi^2=4.949, P < 0.05$)。

2.2 两组患者月经恢复情况比较 治疗后3个月,两组患者的月经经量、经期和周期的恢复情况均明显改善,治疗后观察组患者月经经量、经期和周期的恢复率均高于对照组($\chi^2=7.698, \chi^2=4.245, \chi^2=7.313, P < 0.05, P < 0.01$)。见表2。

表2 两组患者月经恢复情况比较($\bar{x} \pm s, n=55$)

Table 2 Comparison of menstrual recovery in two groups ($\bar{x} \pm s, n=55$) 例(%)

组别	时间	经量正常	经期正常	周期正常
对照	治疗前	6(10.91)	9(16.36)	10(18.18)
	治疗后	40(72.73)	42(76.36)	42(76.36)
观察	治疗前	5(9.09)	10(18.18)	7(12.73)
	治疗后	51(92.73) ²⁾	50(90.91) ¹⁾	52(94.55) ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表3同)。

2.3 两组患者妊娠情况和宫腔再粘连率比较 在进行6个月随访期间,观察组患者宫腔再粘连率低于对照组($\chi^2=4.927, P < 0.05$);观察组患者妊娠率高于对照组($\chi^2=4.807, P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者妊娠情况和宫腔再粘连率比较($\bar{x} \pm s, n=55$)

Table 3 Comparison of pregnancy and rate of intrauterine re-adhesions in two groups ($\bar{x} \pm s, n=55$) 例(%)

组别	宫腔再粘连	妊娠	宫外	流产
对照	24/55(43.64)	14/55(25.45)	2/14(14.29)	3/14(21.43)
观察	13/55(23.64) ¹⁾	25/55(45.45) ¹⁾	2/25(8.00)	4/25(16.00)

2.4 两组患者治疗前后肾虚血瘀证评分和IUA评分比较 与本组治疗前比较,两组患者肾虚血瘀证评分和IUA评分均显著下降($P < 0.01$),治疗后与对照组比较,观察组患者肾虚血瘀证评分和IUA评分均显著降低($P < 0.01$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后肾虚血瘀证和IUA评分比较($\bar{x} \pm s, n=55$)

Table 4 Comparison of scores with syndrome of kidney deficiency and blood stasis and IUA in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=55$) 分

组别	时间	肾虚血瘀证评分	IUA评分
对照	治疗前	31.56 \pm 3.56	23.71 \pm 2.39
	治疗后	12.43 \pm 1.82 ¹⁾	6.01 \pm 0.57 ¹⁾
观察	治疗前	32.11 \pm 3.47	24.15 \pm 2.47
	治疗后	6.18 \pm 0.79 ^{1,2)}	3.98 \pm 0.51 ^{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5,6同)。

2.5 两组患者子宫内膜厚度,宫腔容积,RI,PI和FI变化比较 与本组治疗前比较,两组患者子宫内

膜厚度,宫腔容积和FI增加,RI,PI降低($P<0.01$);
治疗后与对照组比较,观察组患者子宫内膜厚度、

宫腔容积和FI增加,RI,PI降低($P<0.01$).
见表5。

表5 两组患者治疗前后子宫内膜厚度,宫腔容积,RI,PI和FI水平比较($\bar{x}\pm s, n=55$)

Table 5 Comparison of changes of endometrial thickness, uterine volume, RI, PI and FI in two groups ($\bar{x}\pm s, n=55$)

组别	时间	子宫内膜厚度/mm	宫腔容积/mL	RI	PI	FI
对照	治疗前	3.66±0.49	32.51±4.37	0.97±0.10	1.90±0.21	19.37±2.25
	治疗后	7.73±0.68 ¹⁾	38.69±4.75 ¹⁾	0.59±0.07 ¹⁾	1.47±0.14 ¹⁾	24.81±2.76 ¹⁾
观察	治疗前	3.71±0.45	32.79±4.25	0.95±0.09	1.89±0.20	19.05±2.32
	治疗后	8.93±0.74 ^{1,2)}	41.93±4.84 ^{1,2)}	0.46±0.05 ^{1,2)}	1.31±0.12 ^{1,2)}	28.82±3.04 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后TGF- β_1 , CTGF, PDGF, IGF-1, TIMP-1和MMP-9水平比较 与本组治疗前比较,两组患者TGF- β_1 , CTGF, PDGF, IGF-1和TIMP-1水平明显下降,MMP-9水平显著升高,差异

有统计学意义($P<0.01$),治疗后与对照组比较,观察组患者TGF- β_1 , CTGF, PDGF, IGF-1和TIMP-1水平下降,MMP-9水平升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表6。

表6 两组患者治疗前后TGF- β_1 , CTGF, PDGF, IGF-1, TIMP-1和MMP-9水平比较($\bar{x}\pm s, n=55$)

Table 6 Comparison of changes of TGF- β_1 , CTGF, PDGF, IGF-1, TIMP-1 and MMP-9 levels in two groups ($\bar{x}\pm s, n=55$)

组别	时间	TGF- β_1 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	CTGF / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	IGF-1 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	PDGF / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	TIMP-1 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	MMP-9 / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	3.76±0.31	25.72±2.96	18.38±1.89	14.29±1.74	136.92±14.65	10.51±1.16
	治疗后	2.82±0.26 ¹⁾	16.19±2.11 ¹⁾	13.17±1.50 ¹⁾	11.57±1.33 ¹⁾	120.17±12.48 ¹⁾	14.82±1.69 ¹⁾
观察	治疗前	3.81±0.32	26.09±2.87	18.12±1.76	14.66±1.81	137.28±14.50	10.37±1.09
	治疗后	1.94±0.21 ^{1,2)}	11.31±1.24 ^{1,2)}	9.06±1.11 ^{1,2)}	9.39±1.02 ^{1,2)}	101.36±11.29 ^{1,2)}	18.43±1.96 ^{1,2)}

2.7 安全性分析 术后对照组患者有4例出现乳房胀痛,3例出现阴道反复出血,5例出现阴道分泌物增多,观察组患者分别有3例,4例和2例,均经对症处理后消失,继续治疗。研究过程中未见与服用中药相关的不良反应。

3 讨论

IUA治疗目的是控制相关症状,预防再粘连形成,促进子宫内膜再生修复,恢复生育能力,TCRA可恢复宫腔解剖学形态及宫腔容积,但因残存的子宫内膜较少,使得月经和生育能力恢复的疗效较差,无法满足临床患者的诉求,预防TCRA术后再粘连形成也是一个重大挑战,尽管有目前有诸多预防复发性粘连的措施,但均存在各种不足,中重度IUA患者复发率仍较高,仍是目前临床的难题^[3]。术后损伤的修复过程复杂,涉及多个环节,大面积损伤的内膜仍不能完全再生修复,术后普遍采用雌激素治疗,以促进残留子宫内膜细胞增殖,恢复月经,但雌激素发挥作用必须在足够残留内膜的基础之上,在重度宫腔粘连子宫内膜大面积损伤的情况下,雌激素很难达到有效的治疗作用,预防再粘连形成、促进子宫内膜再生修复和改善生殖预后仍是目前面临的难题^[3,11]。

中医认为TCRA可直接损伤胞宫胞脉、使内膜受损,冲任失调,打乱了肾-天癸-冲任-胞宫的正常生理功能,且金刃伤及气血,邪气可乘虚侵入,与血搏结成瘀,气滞血瘀阻碍胞宫,而病程持久,又使肾中元气精血耗伤,冲任血海空虚^[4,12],因此,尤教授指出其病位在于子宫,为“脏器本虚,邪气阻隔”的虚实夹杂之证,病机为“虚”“瘀”“热”,因此治以攻补兼施之法,并创补肾活血方治疗本病^[4,6-8]。

补肾活血汤中菟丝子温补肾阳、填补肾精,淫羊藿温补肾阳,枸杞子、熟地黄补血滋阴、填精益髓,覆盆子补肾固精,桃仁活血化瘀,当归补血活血,鸡血藤补血活血、调经止痛,丹参、川芎、路路通活血通经止痛,川牛膝逐瘀通经、并载药下行,大血藤解热解毒、活血止痛,虎杖、土茯苓清热除湿解毒。全方共奏补肾活血、化瘀解毒之功,能使精血足,冲任充,瘀去新生,邪去正强,血海自能满溢,月经如期而至。药理显示菟丝子具有抗氧化、清除自由基,起到减轻生殖损伤,通过调节滋养细胞的增殖与凋亡而起到保胎的作用^[12]。淫羊藿能增强免疫功能、抗氧化、抗炎、改善血液流变学,并具有性激素样作用,起到改善生殖的效果^[13]。当归多糖及小分子提取物能抑制TGF- β_1 诱导的人胚肺成纤维

细胞(HELFL)增殖,下调 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),组织生长因子(CTGF)表达,调节维持MMP-9/TIMP-1之间的平衡有关,具有抗纤维化效应^[14]。丹参具有改善微循环、抗凝血、抗血栓、抗炎、抗氧化及抗纤维化等药理作用^[15]。川芎具有抗血小板聚集及抗血栓形成、抗氧化、抗炎、止痛等作用^[16]。

本组资料显示治疗后观察组患者月经经量、经期和周期的恢复率均高于对照组,观察组患者肾虚血瘀证评分和IUA评分均低于对照组,观察组子宫内膜厚度、宫腔容积和FI多于对照组,RI,PI低于对照组,观察组临床疗效总有效率高于对照组,结果提示了补肾活血汤的使用可促进IUA术后患者月经的恢复,增加子宫内膜厚度,改善子宫血液循环和宫腔容积,减轻宫腔粘连和临床症状,为受孕创造了条件,体现较好的综合治疗效应。随访6个月显示观察组宫腔再粘连率低于对照组;观察组妊娠率高于对照组,可见补肾活血汤降低了宫腔再粘连率,提高了妊娠率。

IUA病理变化在于子宫内膜基底层被破坏,功能层增生修复能力下降,局部纤维细胞活性增强,促使大量纤维细胞增生,细胞外基质(ECM)过度沉积,纤维组织部分甚至完全取代内膜组织,结缔组织增生,瘢痕形成,从而形成了IUA^[17-18]。TGF- β_1 是最强的纤维化因子,能刺激间质细胞生长,促进ECM合成,抑制MMP-9,可趋化成纤维细胞、中性粒细胞,并可触发下游一系列信号通路,促进纤维化发生^[19]。CTGF是TGF- β_1 下游因子,可刺激成纤维细胞的增值,促进胶原的表达,也可使ECM沉积和结缔组织增生^[20]。PDGF在IUA子宫内膜组织和外周血呈高表达,也具有促进纤维细胞和结缔组织的增生的效应^[21]。IGF-1在粘连组织高表达,可促进ECM合成与分泌,增加成纤维细胞活性,还可抑制MMP-9活性,减少ECM降解,从而加重了纤维化的形成^[22]。MMP-9可降解ECM,使纤维蛋白水解,TIMP-1是MMP-9抑制因子,IUA患者存在MMP-9低表达,TIMP-1高表达的现象,ECM过度沉积,使纤维组织、结缔组织最终替代内膜组织^[23]。本组资料显示治疗后观察组TGF- β_1 ,CTGF,PDGF,IGF-1和TIMP-1水平低于对照组,MMP-9水平高于对照组,提示了补肾活血汤内服可调节TCRA术后患者纤维化相关因子的表达,抑制子宫内膜纤维发生、发展,可起到预防宫腔再粘连的效果。

综上所述,采用补肾活血汤用于中重度宫腔粘

连TCRA术后患者,能促进月经的恢复,增加子宫内膜厚度,改善子宫血液循环,并能调节体内纤维化因子表达,可起到防治宫腔粘连效果,从而降低宫腔再粘连率,提高了妊娠率,有着较好的综合疗效,且临床使用安全。但研究为单中心、小样本的随机对照研究,临床仍然需要多中心、大样本的数据提供更科学的证据。

[参考文献]

- [1] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887.
- [2] SALAZAR C A, ISAACSON K, MORRIS S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017, 29(4):249-256.
- [3] 张红红, 李文. 宫腔粘连的治疗策略及进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(3):248-251.
- [4] 刘文娥, 游卉, 张婉妮, 等. 尤昭玲治疗宫腔粘连经验[J]. 中医杂志, 2015, 56(5):369-371.
- [5] 陈星蓓, 杨华娣. 裘氏妇科治疗宫腔粘连临床经验浅析[J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(3):192.
- [6] 张晓红, 徐佳, 匡继林. 自拟补肾活血汤联合西药治疗宫腔粘连术后临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(3):329-331.
- [7] 邹芝香, 罗翔祎, 谈珍瑜, 等. 补肾化瘀方对宫腔粘连家兔子宫内膜细胞TGF- β_1 及相关Smad蛋白的影响研究[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(6):163-165.
- [8] 王静, 邹芝香, 谈珍瑜, 等. 补肾化瘀方对宫腔粘连子宫内膜细胞生长周期及MMP-9的影响[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(11):161-164.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002:239-242.
- [10] COCCIA M E, BECATTINI C, BRACCO G L, et al. Pressure lavage under ultrasound guidance: a new approach for outpatient treatment of intrauterine adhesions[J]. Fertil Steril, 2001, 75(3):601-606.
- [11] 段华, 甘露. 宫腔粘连的诊疗现状与进展[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(4):373-377.
- [12] 张博, 苏杭, 任献青, 等. 基于高通量转录组测序的菟丝子黄酮改善雷公藤多苷片致大鼠生殖损伤的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16):3478-3485.
- [13] 路宇仁, 陈映冰, 崔元璐, 等. 淫羊藿苷药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17):209-220.
- [14] 骆亚莉, 安方玉, 李能莲, 等. 当归多糖及小分子提

- 取物对 TGF- β_1 诱导的 HELF 表达 α -SMA、CTGF 的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3):73-78.
- [15] 孙宁远,朱雪林,陈君. 丹参化学成分抗纤维化药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22):201-208.
- [16] 李海刚,胡晒平,周意,等. 川芎主要药理活性成分药理研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(11):1302-1308.
- [17] ZHU H Y, GE T X, PAN Y B, et al. Advanced role of hippo signaling in endometrial fibrosis: implications for intrauterine adhesion [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(22):2732-2737.
- [18] SALMA U, XUE M, ALI SHEIKH M S, et al. Role of transforming growth factor- β_1 and Smads signaling pathway in intrauterine adhesion [J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016:4158287.
- [19] 徐新亚,张科群. 补肾逐瘀汤对宫腔粘连分离术后肾虚血瘀证患者的疗效及对 TGF- β_1 、PAI-1、MMP-9 水平的影响[J]. 中药材, 2019, 42(1):222-225.
- [20] LI J, DU S, SHENG X, et al. microRNA-29b inhibits endometrial fibrosis by regulating the Sp1-TGF- β_1 /Smad-CTGF axis in a rat model [J]. Reprod Sci, 2016, 23(3):386-394.
- [21] WANG X, BAO H, LIU X, et al. Effects of endometrial stem cell transplantation combined with estrogen in the repair of endometrial injury [J]. Oncol Lett, 2018, 16(1):1115-1122.
- [22] ZHENG S X, WANG J, WANG X L, et al. Feasibility analysis of treating severe intrauterine adhesions by transplanting menstrual blood-derived stem cells [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(4):2201-2212.
- [23] BAYHAN Z, ZEREN S, KOCAK F E, et al. Antiadhesive and anti-inflammatory effects of pirfenidone in postoperative intra-abdominal adhesion in an experimental rat model [J]. J Surg Res, 2016, 201(2):348-355.

[责任编辑 张丰丰]