

## 温经汤加味对EM肾虚血瘀证大鼠局部微环境Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin的影响

崔轶凡\*, 孙瑞英, 王志平, 曹娟  
(山西中医药大学, 山西 晋中 030619)

**[摘要]** 目的:探讨温经汤加味对子宫内位异位症(EM)肾虚血瘀证大鼠的干预作用及其机制研究。方法:SPF级雌性未孕大鼠随机选出正常组,其余大鼠采用“冰水浸泡+皮下注射盐酸肾上腺素法”进行肾虚血瘀证造模,造模结束后,仅开腹不进行内膜移植大鼠,设为假手术组,其余大鼠以自体内膜移植法进行EM造模,EM肾虚血瘀证造模成功大鼠随机分为阳性药组及温经汤加味(中药)低、中、高剂量组。中药低、中、高剂量组分别以5,10,20 g·kg<sup>-1</sup>灌胃,每日给药1次,连续4周;阳性药选取达那唑63 mg·kg<sup>-1</sup>灌胃,每日给药1次,连续4周。4周后,取各组大鼠内膜组织(异位、在位)进行苏木素-伊红(HE)染色,观察其组织病理学变化;免疫组化(IHC)法、蛋白质免疫印迹(Western blot)法检测半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(Caspase-8),基质金属蛋白酶-9(MMP-9),上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)及神经钙黏蛋白(N-cadherin)蛋白表达;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin mRNA表达。结果:经IHC法和Western blot法,与假手术组比较,EM肾虚血瘀证模型组大鼠在位、异位内膜组织中MMP-9, N-cadherin蛋白表达显著升高( $P<0.01$ ), Caspase-8, E-cadherin蛋白表达显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,达那唑组、中药低、中、高剂量组大鼠在位、异位内膜组织中MMP-9, N-cadherin蛋白明显降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Caspase-8, E-cadherin蛋白表达明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。经Real-time PCR法检测,与假手术组大鼠比较,模型组大鼠在位、异位内膜组织中MMP-9, N-cadherin mRNA表达显著升高( $P<0.01$ ), Caspase-8, E-cadherin mRNA表达显著降低( $P<0.01$ );与模型组大鼠在位内膜比较,达那唑组、中药高、中剂量组在位、异位内膜组织MMP-9, N-cadherin mRNA表达明显降低, Caspase-8, E-cadherin mRNA表达明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。结论:温经汤加味能够通过调节Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin等因子水平异常表达,改善EM肾虚血瘀证大鼠免疫抑制、阻断微血管新生,从而起到治疗EM的作用;以上微观指标的变化有望成为体现疾病(EM),证候(肾虚血瘀证)及病理机制(免疫抑制、微血管新生)的重要标志物。

**[关键词]** 子宫内位异位症(EM); 肾虚血瘀证; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(Caspase-8); 基质金属蛋白酶-9(MMP-9); 上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin); 神经钙黏蛋白(N-cadherin); 温经汤加味

**[中图分类号]** R2-0; R22; R285.5; R289; R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)11-0042-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211006

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210401.1108.003.html>

**[网络出版日期]** 2021-4-1 13:14

### Modified Wenjingtang Affects Caspase-8, MMP-9, N-cadherin and E-cadherin in Local Microenvironment of EM Rats with Kidney Deficiency and Blood Stasis

CUI Yi-fan\*, SUN Rui-ying, WANG Zhi-ping, CAO Juan  
(Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the therapeutic effect and mechanism of modified Wenjingtang on endometriosis (EM) rats with kidney deficiency and blood stasis. **Method:** Healthy non-pregnant female Sprague-Dawley (SD) rats of SPF grade were randomly divided into the blank group and experimental group.

**[收稿日期]** 20210223(009)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81774356);山西省科技厅面上项目(201901D111341);山西省卫生健康委员会科研项目(2017128);山西中医药大学中医妇科优势病种证治研究创新团队项目(2018TD-017)

**[通信作者]** \* 崔轶凡, 博士, 副教授, 从事中医妇科痛证的临床与基础研究, Tel: 0351-3179792, E-mail: cuiyf1120@163.com

After being modeled via soaking in ice water and subcutaneous injection of epinephrine hydrochloride, the ones in the experimental group were further divided into the sham operation group and EM model group, with the former only undergoing laparotomy and the latter further receiving autologous endometrial transplant for triggering EM. The successfully modeled rats with EM due to kidney deficiency and blood stasis were randomized into the positive drug (danazol,  $63 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) group and low- ( $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), medium- ( $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), and high-dose ( $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) modified Wenjingtang groups. The corresponding drugs were administered by gavage, once per day, for four weeks. Then the ectopic and eutopic endometrial tissues were stained with hematoxylin-eosin (HE) to observe the histopathological changes. The protein and mRNA expression levels of cysteinyl aspartate-specific proteinase-8 (Caspase-8), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), N-cadherin, and E-cadherin were detected by immunohistochemistry (IHC), Western blotting, and real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR), respectively. **Result:** The IHC and Western blot revealed that the protein expression levels of MMP-9 and N-cadherin in eutopic and ectopic endometrial tissues of the model group were significantly increased as compared with those in the sham operation group ( $P < 0.01$ ), while the levels of Caspase-8 and E-cadherin was significantly decreased ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the danazol and low-, medium-, and high-dose modified Wenjingtang groups exhibited obviously down-regulated MMP-9 and N-cadherin protein expression in eutopic and ectopic endometrial tissues ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), but up-regulated Caspase-8 and E-cadherin ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Real-time PCR uncovered that the mRNA expression levels of MMP-9 and N-cadherin in eutopic and ectopic endometrial tissues of the model group were significantly elevated as compared with those in the sham operation group ( $P < 0.01$ ), whereas the levels of Caspase-8 and E-cadherin significantly declined ( $P < 0.01$ ). The comparison with the eutopic endometrial tissue in the model group showed that the mRNA expression levels of MMP-9 and N-cadherin in the danazol group and high- and medium-dose modified Wenjingtang groups were significantly down-regulated, while those of Caspase-8 and E-cadherin were significantly up-regulated ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Modified Wenjingtang alleviates the immunosuppression and blocks the angiogenesis in EM rats with kidney deficiency and blood stasis syndrome by regulating the expression of such cytokines as Caspase-8, MMP-9, N-cadherin, and E-cadherin, thus exerting the therapeutic effect against EM. The above-mentioned micro-indicators are potential markers reflecting the disease (EM), syndrome (kidney deficiency and blood stasis), and pathological mechanisms (immunosuppression and angiogenesis).

**[Key words]** endometriosis (EM); kidney deficiency and blood stasis; cysteinyl aspartate-specific proteinase-8 (Caspase-8); matrix metalloproteinase-9 (MMP-9); E-cadherin; N-cadherin; modified Wenjingtang

子宫内膜异位症(EM)是指具有生长能力及功能的子宫内膜组织(腺体或间质)出现在子宫腔被覆内膜及宫体肌层以外的其他部位所致的疾病。多发生于育龄期女性,以慢性盆腔痛、不孕、月经不调以及盆腔包块等为主要临床表现,严重影响女性的身心健康。

前期实验研究发现,EM的基本病机可能是肾虚血瘀,属本虚(肾阳不足)而标实(瘀血阻滞),子宫内膜微环境的免疫抑制及微血新生既是内异症发生发展的必需过程,也可能是肾虚血瘀证的重要病理基础<sup>[1]</sup>。传统中医学并无EM病名,根据其症状将其归入痛经、不孕、月经失调、癥瘕等范

畴当中,依据临床观察及中医学“方证相应”理论,补肾化瘀法是中医妇科治疗EM常用治法,温经汤(《金匮要略》)则是补肾化瘀、温经散寒、养血调经的经典方剂。近年来,不同研究团队对该方剂从临床适用范围及针对病机等多方面展开了深入研究<sup>[2-5]</sup>,认为其在减轻痛经程度、减小异位包块、调整月经周期、促进妊娠等方面都有确切而肯定的临床疗效<sup>[6-7]</sup>,但具体药理机制如何目前仍未得到系统、完整的阐释。结合目前国内外研究成果及团队前期研究基础,本研究在原方中加入了杜仲、桑寄生,以肉桂代桂枝,在温经养血活血的基础上加强其补肾温阳的力量<sup>[8]</sup>,选取在机体免疫抑制、微血管新生

重要而活跃的细胞因子,如半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(Caspase-8),基质金属蛋白酶-9(MMP-9),上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)及神经钙黏蛋白(N-cadherin)为切入点,研究、分析以上指标在EM肾虚血瘀证大鼠异位病灶局部微环境的表达水平,旨在探讨温经汤加味调整免疫抑制、阻断微血管新生的作用过程与靶点,从而为阐明本方治疗EM肾虚血瘀证的作用机制提供更全面、扎实的依据。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF级雌性未孕健康SD大鼠105只,7周龄,体质量(200±20)g,合格证号SCXK(京)2019-0010,北京斯贝福实验动物有限公司,动物实验经山西中医药大学医学伦理委员会批准(批准号2020DW121)。

**1.2 药材** 吴茱萸9g,肉桂6g,续断9g,杜仲12g,桑寄生12g,白芍6g,川芎6g,当归6g,牡丹皮(去心)6g,人参6g,阿胶6g,半夏6g,炙甘草6g。以上中药由山西中医药大学附属医院药剂科提供,由山西中医药大学中药与食品工程学院韩毅丽副教授鉴定均为正品。按如下方法进行制备:药材冷水浸泡0.5h,置于煎药砂锅内武火沸腾后以文火煎煮1h,3层纱布过滤取汁;加水再进行第2次、第3次煎煮,武火沸腾后以文火煎煮0.5h,3层纱布过滤取汁。合并3次药液,用旋转蒸发器将合并药液浓缩为1.0g·mL<sup>-1</sup>的标准药液,常温下待药液冷却,置于4℃冰箱内保存备用。

**1.3 药品与试剂** 羟基脲片(齐鲁制药有限公司,批号8M0843D05);达那唑胶囊(江苏联环药业股份有限公司,批号H32022729);苏木素-伊红(HE)染色液、免疫染色封闭液/一抗稀释液,DAB免疫组织化学显色试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司,批号分别为E607318-0200,E674004-0100,E670033-1000];Caspase-8,MMP-9,E-cadherin,N-cadherin, $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体(英国Abcam公司,批号分别为ab108333,ab96003,ab76055,ab76011,Ab8277);羊抗兔辣根过氧化物酶(HRP)二抗、羊抗鼠HRP二抗(碧云天生物技术研究所,批号分别为A0208,A0216);DAB浓缩型试剂盒(上海长岛生物技术有限公司,批号分别为D-3004,FL-6001);盐酸肾上腺素注射液(天津金耀药业有限公司,批号1903091);trizol试剂(美国英杰生命技术有限公司,批号1596-026);RIPA组织细胞快速裂解液(美国Wksubio公司,批号YC0020);BCA蛋白定量试剂盒,SYBR Green聚合酶链式反应(PCR)试剂盒

(美国Thermo公司,批号分别为PICPI23223,#K0223);逆转录试剂盒(加拿大Fermentas公司,批号#K1622)。

**1.4 仪器** BX53型显微镜(日本Olympus公司);RM2125RT型石蜡切片机(德国Leica公司);Himac CR 22F型低温离心机(日本Hitachi公司);PPTHK-21B型组织摊片机(德国Leica公司);TE77XP型电转仪(美国Hofer公司);Mini Protean 3 cell型电泳仪(美国Bio-Rad公司);ABI-7300型实时荧光定量PCR(Real-time PCR)检测仪(美国应用生物系统公司);MK3型酶标仪(芬兰Labsystems公司)。

## 2 方法

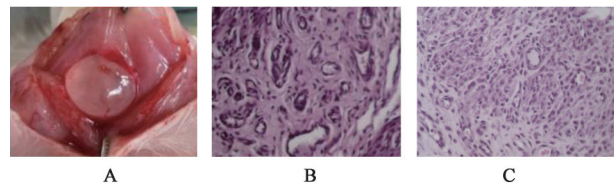
### 2.1 动物模型制备

**2.1.1 肾虚血瘀证候造模方法** 适应性饲养1周后,随机选取10只大鼠设为正常组。除正常组外,其余大鼠均采用“冰水浸泡+皮下注射盐酸肾上腺素法”造模<sup>[9-10]</sup>,给予大鼠羟基脲片(450mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)连续灌胃10d;将大鼠放入冰水混合物中浸泡8min,给予盐酸肾上腺素0.3mg·kg<sup>-1</sup>皮下注射,连续7d。在证候造模(肾虚血瘀证)结束后,随机选取10只大鼠仅开腹,不进行内膜移植,设为假手术组。

**2.1.2 EM疾病造模方法** 除正常组外,其余大鼠参照VERNON等<sup>[11]</sup>的方法进行自体内膜移植,建立EM疾病模型,大鼠灌服己烯雌酚0.02mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,连续5d;麻醉大鼠,常规消毒,在尿道口上约1cm处切长1.5~2cm的纵形切口进腹,结扎局部子宫血管及需切除的子宫下端,切下左侧子宫长约1~2cm,纵向切开宫腔,切取5mm×5mm的片段,内膜层反向对着种植部位,用5-0号丝线缝在右侧腹壁血运较丰富处,令其内膜面紧贴腹壁。术后第1天肌注射青霉素钠水溶液,每天1次,连续5d。术后第10天,灌服己烯雌酚0.02mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,连续5d。

**2.2 动物模型评价标准** 造模后,大鼠逐渐出现体质量下降,背弓毛枯,蜷缩少动,反应较迟钝,食少、便溏,爪甲、耳缘舌色紫暗等宏观表征,认为较为符合肾虚血瘀证模型表现。造模3周后,开腹观察造模大鼠移植生长状况,计算其异位灶体积(长度×宽度×高度,单位mm<sup>3</sup>)。肉眼可见移植呈隆起的透明或水泡样结构,包囊内充满透明或淡黄色浆液;包囊表面出现新生结缔组织、血管(图1A);病检镜下可见异位内膜(图1B)表面上皮呈柱状,基质呈少许纤维化,多量微血管形成,与正常组大鼠在位膜(图1C)有明显差异。结合以上病理变化,并且异

位灶体积 $>25\text{ mm}^3$ , 认为造模成功<sup>[12]</sup>。



A. 肉眼观察子宫内位; B. 异位内位; C. 在位内位

图1 大鼠子宫内膜异位灶肉眼观察、异位内位、在位内位组织学观察(HE,  $\times 200$ )

Fig. 1 Gross observation and histological observation of endometriosis in rats (HE,  $\times 200$ )

**2.3 分组及给药** 按照以上动物造模标准, 从符合EM肾虚血瘀证造模成功要求的大鼠中选取50只, 随机分为模型组与治疗组(即达那唑组及温经汤加味低、中、高剂量组), 每组10只。各治疗组用药量按 $100\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 计算, 按《药理实验方法学》<sup>[13]</sup>人与大鼠体表面积折算的等效剂量比值计算后, 其折算系数为0.018, 达那唑组剂量为 $63\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 相当于人等效剂量; 温经汤加味低、中、高剂量分别为5, 10,  $20\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 相当于人等效剂量的0.5, 1, 2倍, 连续灌胃21 d, 正常组、假手术组与模型组大鼠分别给予等体积生理盐水, 连续灌胃21 d。

**2.4 标本采集与处理** 达那唑组、中药各剂量组以药物干预4周, 4周后各组大鼠经腹主动脉采血后处死。正常组、假手术组取子宫内位组织; 模型组、达那唑组以及中药各剂量组取在位内位、异位内位组织备用, 4%多聚甲醛溶液保存拟进行HE染色、免疫组化检测;  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存拟进行蛋白免疫印迹法(Western blot), Real-time PCR检测。

**2.4.1 HE染色观察组织病理学变化** 在位内位、异位内位组织标本经固定、脱水、透明、石蜡包埋后,  $4\sim 7\text{ }\mu\text{m}$ 连续切片, HE染色, 封片、镜检、拍照, 采集分析样本。

**2.4.2 免疫组化(IHC)法测定Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin积分吸光度(IA)表达** 切片常规脱蜡水化, 抗原修复, 置 $0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸盐缓冲溶液(PBS)中高压修复20~30 min。微波过程中避免溶液沸腾, 自然冷却。 $0.02\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  PBS洗3 min $\times 3$ 次; 3%过氧化氢阻断内源性氧化酶, 湿盒孵育10 min,  $0.02\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  PBS洗3 min $\times 3$ 次; 甩去PBS, 加非免疫、正常羊血清封闭非特异性抗原进行封闭,  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 湿盒孵育30 min; PBS洗3次, 每次3 min, 滴加一抗(Caspase-8, E-cadherin, N-cadherin稀释倍数为1:100; MMP-9稀释倍数为1:1000);

$4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。取出室温放置40 min, PBS洗3次, 每次3 min。加HRP标记二抗(兔抗) $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育60 min; PBS洗3次, 每次3 min; DAB染色, 自来水冲洗, 苏木精复染, 0.1%盐酸乙醇分化, 显微镜下观察, 控制染色程度; 常规脱水, 透明, 封片。

**2.4.3 Western blot测定Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin蛋白表达** 将组织剪碎, 按比例加入裂解液(每20 mg组织加150~250  $\mu\text{L}$ 裂解液), 匀浆机匀浆直至完全裂解, 样品于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$   $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min(离心半径12 cm), 取上清, 蛋白质定量后冰箱( $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ )保存。准确上样, 聚丙烯酰胺凝胶电泳, 120 V恒压转膜, 室温封闭3 h, 稀释一抗( $\beta$ -actin, 1:1000; Caspase-8, 1:1000; MMP-9, 1:1000; E-cadherin, 1:100; N-cadherin, 1:5000); 冰箱( $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ )孵育过夜, TBST进行3次洗膜(摇床10 min/次); 二抗稀释1000倍, 室温孵育2 h, TBST进行3次洗膜(摇床10 min/次)。化学发光显影后以Quantity one进行扫描分析, 以目的蛋白与 $\beta$ -actin灰度比值表示各目的蛋白的相对表达量进行数据分析(Image J)。

**2.4.4 Real-time PCR法检测Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin mRNA表达** 各组内位组织于700  $\mu\text{L}$ 的trizol的匀浆管中, 匀浆机冰上操作, 匀浆30 s。超净台中裂解15 min,  $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 离心15 min(离心半径12 cm); 吸上清, 将其置于新的离心管中, 加入三氯甲烷200  $\mu\text{L}$ , 摇匀; 室温静置5 min,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 离心15 min(离心半径12 cm); 吸上清, 置于新的离心管中, 加入等体积异丙醇, 混合均匀, 室温静置15 min,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 离心15 min(离心半径12 cm), 弃上清; 加入75%无水乙醇(750  $\mu\text{L}$ 无水乙醇+250  $\mu\text{L}$  DEPC水)1 mL漂洗沉淀,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 离心5 min(离心半径12 cm), 弃上清; 加入1 mL无水乙醇, 漂洗沉淀,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 进行离心5 min(离心半径12 cm), 弃上清, 室温干燥5 min; 加入DEPC水20  $\mu\text{L}$ 溶解RNA,  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。PCR扩增条件为 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  10 min( $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 s,  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  45 s), 40个循环,  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 min,  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  1 min,  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 s,  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 s。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算mRNA相对表达量, 引物由上海捷瑞生物工程有限公司提供。引物序列见表1。

**2.5 统计学方法** SPSS 20.0软件处理数据, 计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间均数比较用 $t$ 检验, 多组间差异比较采用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有

表 1 PCR 引物序列

Table 1 Primer sequence of PCR

引物	序列	长度/bp
Caspase-8	上游 5'-CTATCAAAGCAAGGACCACAAG-3'	134
	下游 5'-AGCCAGTGAAGTAAGATGTCAG-3'	
MMP-9	上游 5'-TCTCTACTGGGCATTAGGG-3'	236
	下游 5'-GTGTCCGAGGAAGATACTTG-3'	
E-cadherin	上游 5'-TCCTCCTGCTCCTACTGTTTC-3'	119
	下游 5'-TTCTTCTCCACCTCCCTCTTC-3'	
N-cadherin	上游 5'-GGGCATCTTCATCATCAAC-3'	209
	下游 5'-GAACAGACCCATTCCAAAC-3'	
$\beta$ -actin	上游 5'-CGGTCAGGTCATCACTATC-3'	229
	下游 5'-CAGGGCAGTAATCTCCTTC-3'	

统计学意义。

### 3 结果

**3.1 一般情况** 如前所述,EM 肾虚血瘀证各组大鼠皮毛、体态、神态、动作、反应等较为符合肾虚血瘀证特征,用药后(包括达那唑、温经汤加味各剂量组)均有不同程度恢复,如毛色趋向整齐、有光泽,体质量增加,神态灵活,反应灵敏等,其他情况变化

不明显,无明显不良反应。

**3.2 对在位内膜及异位内膜组织中 Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin IA 表达水平的影响** 与正常组、假手术组比较,模型组大鼠在位内膜及异位内膜组织中 MMP-9, N-cadherin IA 表达显著升高( $P<0.01$ ), Caspase-8, E-cadherin IA 表达显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,达那唑组、温经汤加味中、高剂量组大鼠在位子宫内膜及异位内膜组织中 N-cadherin IA 显著降低( $P<0.01$ ), Caspase-8 IA 表达显著升高( $P<0.01$ )。见表 2, 3, 图 2~5。

**3.3 对在位内膜及异位内膜组织中 Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin 蛋白表达水平的影响** 与正常组、假手术组比较,模型组大鼠在位内膜及异位内膜组织中 MMP-9, N-cadherin 蛋白表达显著升高( $P<0.01$ ), Caspase-8, E-cadherin 蛋白表达显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,达那唑组、温经汤加味低、中、高剂量组在位内膜及异位内膜组织中 MMP-9, N-cadherin 蛋白表达明显降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Caspase-8, E-cadherin 蛋白表达明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。见表 4, 5, 图 6。

表 2 温经汤加味对在位内膜组织中 Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin IA 表达水平的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 2 Effect of modified Wenjingtang on expression of Caspase-8, MMP-9, E-cadherin and N-cadherin IA expression in endometrial tissues of rats in each group ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

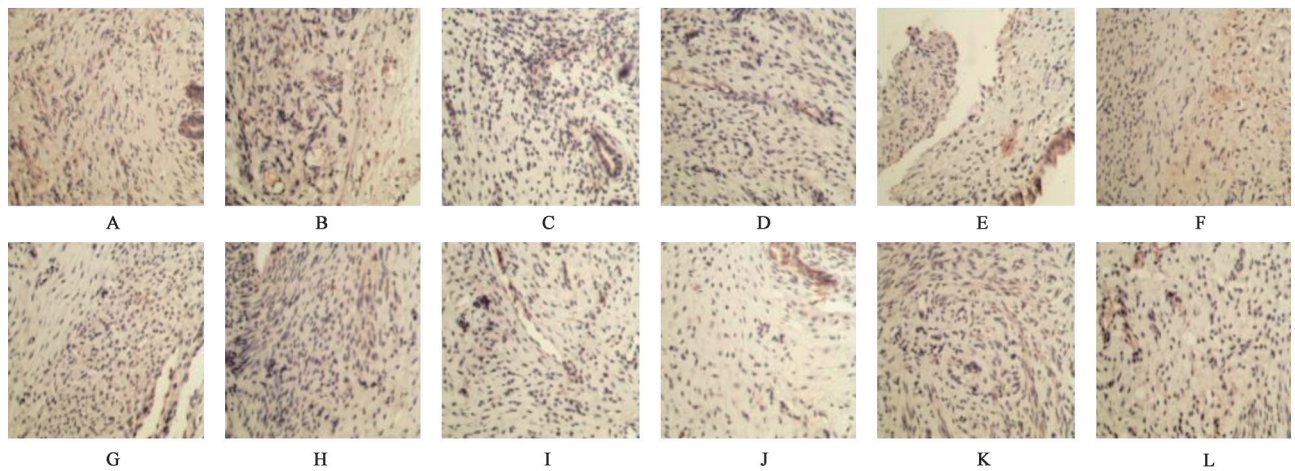
组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	Caspase-8	MMP-9	E-cadherin	N-cadherin
正常		0.306±0.030	0.217±0.024	0.318±0.019	0.194±0.028
假手术		0.286±0.012	0.194±0.016	0.286±0.024	0.183±0.015
模型		0.202±0.015 <sup>1)</sup>	0.313±0.028 <sup>1)</sup>	0.216±0.026 <sup>1)</sup>	0.298±0.021 <sup>1)</sup>
达那唑	0.063	0.300±0.030 <sup>3)</sup>	0.235±0.016 <sup>3)</sup>	0.301±0.019 <sup>3)</sup>	0.210±0.023 <sup>3)</sup>
温经汤加味	5	0.225±0.027	0.260±0.033 <sup>3)</sup>	0.243±0.025 <sup>2)</sup>	0.283±0.024
	10	0.290±0.023 <sup>3)</sup>	0.254±0.022 <sup>3)</sup>	0.277±0.022 <sup>3)</sup>	0.261±0.032 <sup>2)</sup>
	20	0.318±0.029 <sup>3)</sup>	0.237±0.023 <sup>3)</sup>	0.297±0.018 <sup>3)</sup>	0.224±0.025 <sup>3)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P<0.05$ ,<sup>3)</sup> $P<0.01$ (表 3, 5~7 同)。

表 3 温经汤加味对异位内膜组织中 Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin IA 表达水平的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 3 Effect of modified Wenjingtang on expression of Caspase-8, MMP-9, E-cadherin and N-cadherin IA expression in ectopic endometrium of rats in each group ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	内膜组织	Caspase-8	MMP-9	E-cadherin	N-cadherin
正常		在位	0.306±0.030	0.217±0.024	0.318±0.019	0.194±0.028
假手术		在位	0.286±0.012	0.194±0.016	0.286±0.024	0.183±0.015
模型		异位	0.189±0.029 <sup>1)</sup>	0.318±0.025 <sup>1)</sup>	0.200±0.018 <sup>1)</sup>	0.305±0.027 <sup>1)</sup>
达那唑	0.063	异位	0.289±0.033 <sup>3)</sup>	0.231±0.014 <sup>3)</sup>	0.295±0.021 <sup>3)</sup>	0.250±0.024 <sup>3)</sup>
温经汤加味	5	异位	0.213±0.245	0.296±0.028	0.222±0.023	0.296±0.022
	10	异位	0.234±0.031 <sup>3)</sup>	0.274±0.022 <sup>3)</sup>	0.239±0.025 <sup>3)</sup>	0.263±0.035 <sup>2)</sup>
	20	异位	0.301±0.011 <sup>3)</sup>	0.211±0.023 <sup>3)</sup>	0.273±0.020 <sup>3)</sup>	0.248±0.026 <sup>3)</sup>



A. 正常组; B. 假手术组; C. 模型组异位内膜; D. 模型组在位内膜; E. 达那唑组异位内膜; F. 达那唑组在位内膜; G. 温经汤加味低剂量组异位内膜; H. 温经汤加味低剂量组在位内膜; I. 温经汤加味中剂量组异位内膜; J. 温经汤加味中剂量组在位内膜; K. 温经汤加味高剂量组异位内膜; L. 温经汤加味高剂量组在位内膜(图3~5同)

图2 温经汤加味对大鼠子宫内膜组织中Caspase-8表达的影响(免疫组化, ×200)

Fig. 2 Effect of modified Wenjingtang on expression of Caspase-8 in rat endometrial tissue (IHC, ×200)

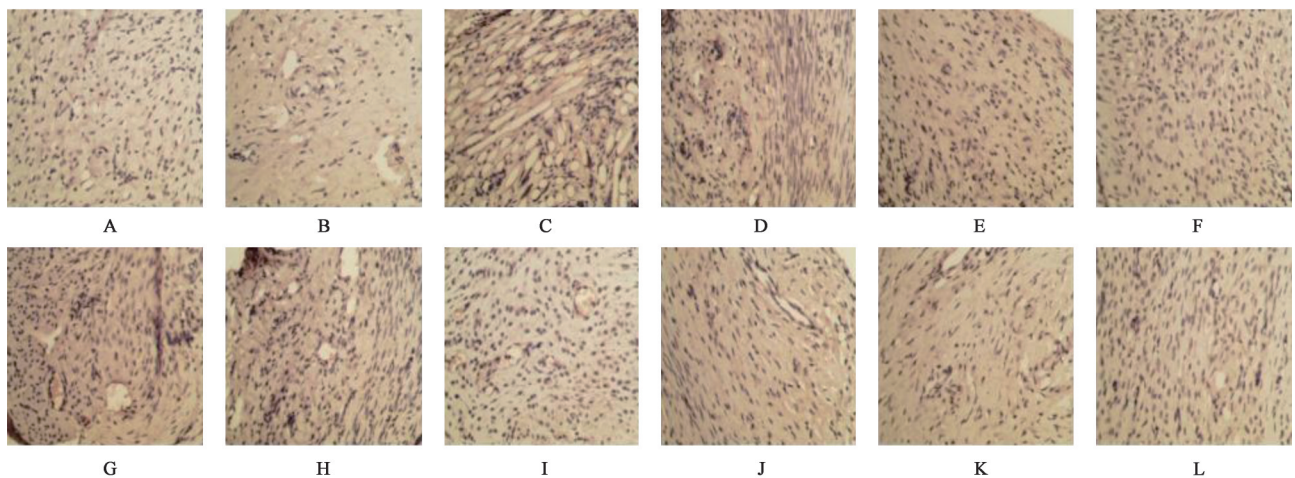


图3 温经汤加味对大鼠子宫内膜组织中MMP-9表达的影响(免疫组化, ×200)

Fig. 3 Effect of modified Wenjingtang on expression of MMP-9 in rat endometrial tissue (IHC, ×200)

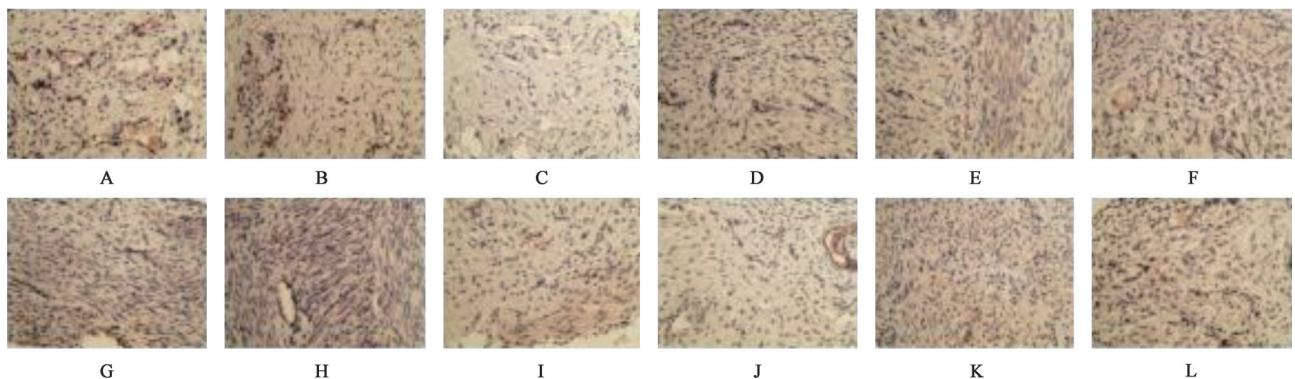


图4 温经汤加味对大鼠子宫内膜组织中E-cadherin在各组大鼠内膜组织中的表达(免疫组化, ×200)

Fig. 4 Effect of modified Wenjingtang on expression of E-cadherin in rat endometrial tissue (IHC, ×200)

3.4 对在位内膜及异位内膜组织Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin mRNA表达的影响 与正常组、假手术组比较, 模型组在位内膜及异位内膜组

织中MMP-9, N-cadherin mRNA表达显著升高( $P < 0.01$ ), Caspase-8, E-cadherin mRNA表达显著降低( $P < 0.01$ ); 与模型组在位内膜比较, 达那唑组、温

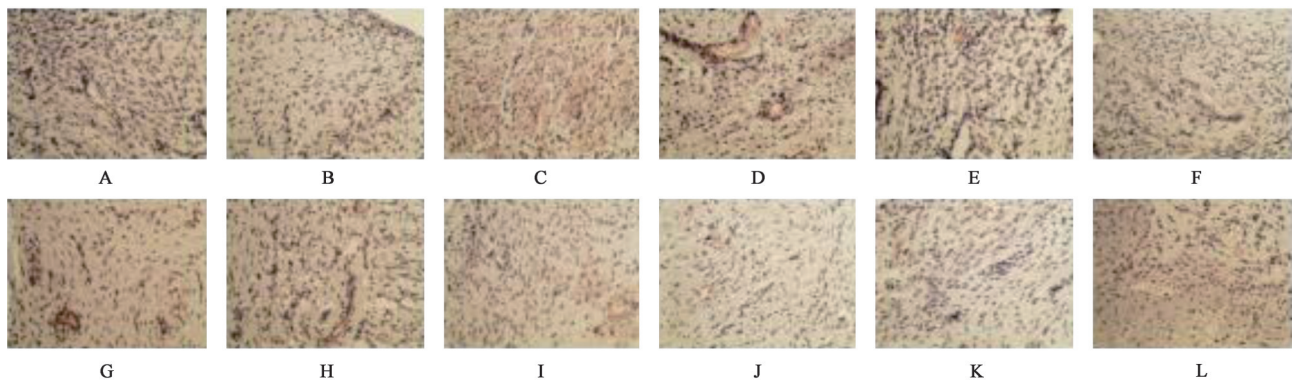


图5 温经汤加味对大鼠子宫内膜组织中N-cadherin在各组大鼠内膜组织中的表达(免疫组化,×200)

Fig. 5 Effect of modified Wenjingtang on expression of N-cadherin in rat endometrial tissue (IHC, ×200)

表4 温经汤加味对在位内膜组织中Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin蛋白表达水平的影响( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 4 Effect of modified Wenjingtang on expression of caspase-8, MMP-9, E-cadherin and N-cadherin in eutopic endometrium of rats in each group ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	Caspase-8/ $\beta$ -actin	MMP-9/ $\beta$ -actin	E-cadherin/ $\beta$ -actin	N-cadherin/ $\beta$ -actin
正常		0.964±0.114	0.290±0.024	1.023±0.149	0.121±0.006
假手术		0.909±0.071	0.245±0.010	1.116±0.018	0.136±0.009
模型		0.402±0.063 <sup>1)</sup>	1.122±0.037 <sup>1)</sup>	0.373±0.010 <sup>1)</sup>	0.594±0.016 <sup>1)</sup>
达那唑	0.063	0.903±0.040 <sup>2)</sup>	0.245±0.025 <sup>2)</sup>	0.760±0.009 <sup>2)</sup>	0.165±0.014 <sup>2)</sup>
温经汤加味	5	0.592±0.016 <sup>2)</sup>	0.891±0.025 <sup>2)</sup>	0.672±0.014 <sup>2)</sup>	0.278±0.013 <sup>2)</sup>
	10	0.677±0.060 <sup>2)</sup>	0.727±0.021 <sup>2)</sup>	0.734±0.019 <sup>2)</sup>	0.164±0.008 <sup>2)</sup>
	20	1.026±0.062 <sup>2)</sup>	0.383±0.004 <sup>2)</sup>	0.946±0.027 <sup>2)</sup>	0.100±0.025 <sup>2)</sup>

注:与正常组、假手术组比较<sup>1)</sup>P<0.01;与模型组比较<sup>2)</sup>P<0.01。

表5 温经汤加味对异位内膜组织中Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin蛋白表达水平的影响( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 5 Effect of modified Wenjingtang on expression of Caspase-8, MMP-9, E-cadherin and N-cadherin protein expression in ectopic endometrium of rats in each group ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

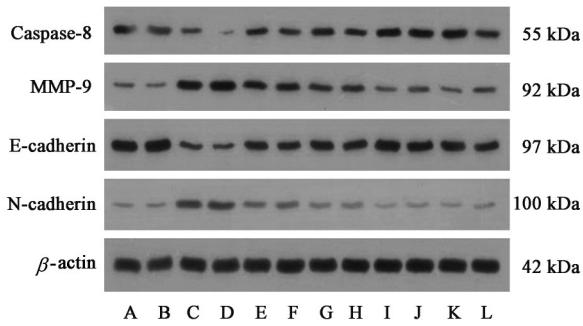
组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	内膜组织	Caspase-8/ $\beta$ -actin	MMP-9/ $\beta$ -actin	E-cadherin/ $\beta$ -actin	N-cadherin/ $\beta$ -actin
正常		在位	0.964±0.114	0.290±0.024	1.023±0.149	0.121±0.006
假手术		在位	0.909±0.071	0.245±0.010	1.116±0.018	0.136±0.009
模型		异位	0.116±0.030 <sup>1)</sup>	1.390±0.031 <sup>1)</sup>	0.324±0.016 <sup>1)</sup>	0.647±0.018 <sup>1)</sup>
达那唑	0.063	异位	0.669±0.050 <sup>3)</sup>	0.416±0.012 <sup>3)</sup>	0.654±0.015 <sup>2)</sup>	0.267±0.004 <sup>2)</sup>
温经汤加味	5	异位	0.508±0.058 <sup>3)</sup>	0.978±0.007 <sup>3)</sup>	0.573±0.016 <sup>2)</sup>	0.298±0.012 <sup>2)</sup>
	10	异位	0.541±0.079 <sup>3)</sup>	0.706±0.048 <sup>3)</sup>	0.647±0.008 <sup>2)</sup>	0.163±0.013 <sup>2)</sup>
	20	异位	0.910±0.043 <sup>3)</sup>	0.389±0.002 <sup>3)</sup>	0.888±0.023 <sup>2)</sup>	0.140±0.017 <sup>2)</sup>

经汤加味高剂量组在位内膜及异位内膜组织中MMP-9, N-cadherin mRNA表达明显降低( $P<0.05, P<0.01$ ); Caspase-8, E-cadherin mRNA表达显著升高( $P<0.01$ )。见表6, 7。

#### 4 讨论

目前, Caspase蛋白激酶家族被认为是多种免疫过程的中心环节和执行者, 机体的免疫抑制状态可能引起Caspase-8的低表达。有研究指出, Caspase-8在宫颈癌中的表达明显低于正常宫颈上皮及慢性

宫颈炎, 且与宫颈癌患者的年龄、临床分期及组织学类别无关, 癌细胞可能通过抑制癌灶局部的免疫环境, 导致Caspase-8低表达, 从而逃避机体免疫监视以促使肿瘤发生发展及转移<sup>[14]</sup>。本研究发现, Caspase-8在EM肾虚血瘀证大鼠在位内膜与异位内膜的表达低于正常组、假手术组子宫内膜的表达, 推测其病理变化可能是: 异位病灶在种植、黏附的过程中, EM肾虚血瘀证大鼠异位灶微环境形成免疫抑制, 异位内膜细胞逃脱免疫监视和清除, 最



A. 正常组; B. 假手术组; C. 模型组在位内膜; D. 模型组异位内膜; E. 温经汤加味低剂量组在位内膜; F. 温经汤加味低剂量组异位内膜; G. 温经汤加味中剂量组在位内膜; H. 温经汤加味中剂量组异位内膜; I. 温经汤加味高剂量组在位内膜; J. 温经汤加味高剂量组异位内膜; K. 达那唑组在位内膜; L. 达那唑组异位内膜

图6 各组大鼠内膜组织 Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin 蛋白表达电泳

Fig. 6 Electrophoresis of Caspase-8, MMP-9, E-cadherin and N-cadherin protein expression in intimal tissue of rats in each group

终导致异位内膜种植、浸润、生长、转移的病理过程。

近年来以郎景和院士为核心的研究团队提出异位的内膜在盆腹腔能够成为病变,必须经过黏附、侵袭和血管形成的“三部曲”<sup>[15]</sup>,其他多个研究

团队证实, MMPs 与子宫内膜在宫腔外的“三部曲”过程密切相关,因此 MMPs 与 EM 的研究日益受到关注,甚至被提到疾病标志性产物的高度予以论述<sup>[16-17]</sup>。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中分子量最大、活性最强的成员之一,研究表明,EM 患者 MMP-9 基因表达水平较正常者增高,并且可通过血液及腹腔液中 MMP-9 的水平评估 EM 的严重程度<sup>[18]</sup>。与除肾虚血瘀证外, MMPs 与气滞血瘀证、寒凝血瘀证以及气虚血瘀证等证候类型也存在着非常密切的关系<sup>[19-21]</sup>,也就是说 MMPs 与血瘀证密切相关。目前,“血瘀证是 EM 基本病机变化”得到了中医界认同,本研究也证实 EM 模型组异位内膜 MMP-9 水平显著高于正常组与假手术组,经过温经汤加味干预后,其 MMP-9 水平也呈明显降低的趋势。

研究认为, E-cadherin, N-cadherin 具有广泛的免疫调节、炎症诱导及诱发肿瘤等作用, E-cadherin 在维持上皮细胞形态及组织结构完整中发挥重要作用, N-cadherin 蛋白阳性表达可能使癌细胞更容易获得运动及浸润的能力。机体免疫功能降低情况下, E-cadherin 蛋白丢失的同时常伴 N-cadherin 蛋

表6 温经汤加味对在位内膜组织 Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 6 Effect of modified Wenjingtang on expression of caspase-8, MMP-9, E-cadherin and N-cadherin mRNA in eutopic endometrium ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	Caspase-8	MMP-9	E-cadherin	N-cadherin
正常		0.070±0.005	0.047±0.018	0.088±0.013	0.019±0.002
假手术		0.058±0.012	0.033±0.003	0.067±0.005	0.017±0.006
模型		0.014±0.002 <sup>1)</sup>	0.258±0.035 <sup>1)</sup>	0.016±0.009 <sup>1)</sup>	0.039±0.004 <sup>1)</sup>
达那唑	0.063	0.042±0.005 <sup>3)</sup>	0.056±0.004 <sup>3)</sup>	0.050±0.023 <sup>3)</sup>	0.017±0.008 <sup>3)</sup>
温经汤加味	20	0.028±0.001 <sup>3)</sup>	0.068±0.006 <sup>3)</sup>	0.057±0.016 <sup>3)</sup>	0.020±0.011 <sup>3)</sup>
	10	0.024±0.004 <sup>2)</sup>	0.098±0.023 <sup>3)</sup>	0.034±0.014 <sup>2)</sup>	0.026±0.010 <sup>2)</sup>
	5	0.016±0.002	0.195±0.050 <sup>2)</sup>	0.027±0.012	0.035±0.007

表7 温经汤加味对异位内膜组织 Caspase-8, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 7 Effect of modified Wenjingtang on expression of Caspase-8, MMP-9, E-cadherin and N-cadherin mRNA in eutopic endometrium ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	内膜组织	Caspase-8	MMP-9	E-cadherin	N-cadherin
正常		在位	0.070±0.006	0.048±0.017	0.088±0.013	0.019±0.002
假手术		在位	0.059±0.011	0.035±0.004	0.067±0.005	0.017±0.006
模型		异位	0.013±0.004 <sup>1)</sup>	0.315±0.286 <sup>1)</sup>	0.019±0.008 <sup>1)</sup>	0.058±0.015 <sup>1)</sup>
达那唑	0.063	异位	0.046±0.002 <sup>3)</sup>	0.090±0.013 <sup>3)</sup>	0.061±0.009 <sup>3)</sup>	0.029±0.013 <sup>2)</sup>
温经汤加味	20	异位	0.040±0.003 <sup>3)</sup>	0.067±0.011 <sup>3)</sup>	0.062±0.013 <sup>3)</sup>	0.028±0.007 <sup>2)</sup>
	10	异位	0.029±0.006 <sup>2)</sup>	0.156±0.042 <sup>3)</sup>	0.047±0.014 <sup>2)</sup>	0.032±0.004 <sup>2)</sup>
	5	异位	0.021±0.004	0.215±0.021 <sup>3)</sup>	0.016±0.002	0.048±0.011

白的表达上调,此时机体可能会上调细胞内血管内皮生长因子(VEGF)水平,参与内皮细胞增殖,促进内皮细胞血管大量新生,这一过程恰恰于EM的基本病理机制是一致的。近年来,无论是EM临床研究还是动物实验研究均证实,E-cadherin,N-cadherin的表达异常在异位内膜、腹腔液、血清当均存在<sup>[22-24]</sup>,可能会增加EM基质细胞对腹膜间皮细胞的黏附性,诱发异位内膜间质细胞的增殖,促进异位组织的持续种植与生长。

本研究选用的温经汤见于《金匱要略·妇人杂病脉证并治》,原方以吴茱萸、桂枝温经散寒、通利血脉,为君药;当归、川芎、芍药祛瘀养血调经,丹皮祛瘀,兼退虚热,共为臣药;阿胶、麦冬滋阴清热润燥,阿胶并能止血,人参、甘草益气健脾,半夏降胃气而散结,生姜温胃而化饮,共为佐药,甘草亦能调和诸经,兼为使药。本研究针对内异症肾虚血瘀的病机,在温经汤当中加入杜仲、桑寄生,以肉桂易桂枝,加强其温肾助阳、化瘀通经的力量。据文献报道,温经汤能够缓解痛经症状,降低EM患者痛经评分、缩短痛经时间;提高子宫内膜容受性、促进改善黄体功能恢复、提高受孕率,从而促进妊娠;促进卵泡成熟、诱发排卵,调节孕酮分泌,纠正月经周期紊乱;能够促进盆腔包块的吸收与减小<sup>[25-27]</sup>。本研究发现,温经汤加味能够上调EM肾虚血瘀证大鼠内膜组织中Caspase-8、E-cadherin的表达,下调MMP-9和N-cadherin的表达,尤以温经汤加味高剂量组作用显著,其作用效果与达那唑组相当且无明显不良反应。说明该方对异位内膜产生作用的过程中,可能解除了免疫抑制、阻断了异位内膜组织种植生长,抑制了微血管新生,表现为Caspase-8、E-cadherin表达显著上升,MMP-9和N-cadherin表达显著降低。

综上,通过分析Caspase-8、MMP-9、E-cadherin、N-cadherin参与了异位内膜种植、黏附、生长的过程及其变化特征,进一步明确了免疫抑制与微血管新生是EM的基本病理基础,以温经汤加味干预EM肾虚血瘀证大鼠模型,观察其调整免疫抑制状态、阻断微血管新生的作用,为阐明温经汤加味治疗作用提供了一定的基础研究思路与方法;另外,在中医学“方证相应”(补肾化瘀法针对肾虚血瘀证)的原则指导下,为进一步寻找温经汤加味治疗EM的作用机制提供了更丰富的实验依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 崔轶凡,刘宏奇.基于子宫内膜异位症与恶性肿瘤的相关性探析补肾化瘀法作用机制及中医理论依据[J].世界科学技术—中医药现代化,2020,22(2):441-445.
- [2] 王红宇,冀成玉,常娜.桃核承气汤对子宫内膜异位症患者临床疗效及可能作用机制研究[J].世界中医药,2020,15(11):1598-1602.
- [3] 张小会,李彦玲,刘艳,等.经典名方温经汤的处方考证和临床应用研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(23):44-55.
- [4] 张春艳,李柳香,吉冬梅.金匱温经汤结合口服地屈孕酮治疗黄体功能不全致不孕不育的临床观察[J].世界中医药,2016,11(12):2616-2618,2622.
- [5] 徐显富,王倩,由凤鸣,等.温经汤论治肿瘤病证[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(78):221-222.
- [6] 赵淑英.温经汤联合地屈孕酮治疗肾虚血瘀型原发性痛经51例[J].光明中医,2017,32(17):2491-2493.
- [7] 江志扬.温经汤加减治疗月经不调肾虚血瘀型临床观察[J].新中医,2010,42(10):57-58.
- [8] 孙瑞英,崔轶凡,曹娟,等.温经汤加味对EM肾虚血瘀型大鼠JAK2/STAT3信号通路及其下游因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(5):41-51.
- [9] 林继红,杨海英.雌性大鼠肾虚模型初探[J].中国比较医学杂志,2010,20(10):78.
- [10] 冯倩怡,何东杰,许丽绵.肾虚血瘀-子宫内膜容受性不良模型大鼠的建立[J].河南中医,2014,34(4):618-621.
- [11] VERNON M W, WILSON E A. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat[J]. Fertil Steril, 1985,44(5):684.
- [12] ZULFIKAROGLU E, ISLIMYE M, AYDIN M, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy on endometriosis in an experimental rat model[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011,283(4):799-780.
- [13] 徐淑云.实验药理方法学[M].北京:人民卫生出版社,2002:238.
- [14] HONGJ Y, CHUNG K S, SHIN J S, et al. The anti-proliferative activity of the hybrid TMS-TMF-4f compound against human cervical cancer involves apoptosis mediated by STAT3 inactivation [J]. Cancers, 2019,11(12):1927.
- [15] 郎景和.对子宫内膜异位症认识的历史、现状与发展[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(3):193-196.
- [16] 李寒宇,戴泽琦,赵瑞华.赵瑞华教授中药辅助子宫内膜异位症体外受精-胚胎移植经验[J].世界中医药,2020,15(8):1200-1204.
- [17] 陈欣,刘海元,郎景和.子宫内膜异位症尿蛋白标志物研究进展[J].中华妇产科杂志,2018,53(12):874-877.

- [18] 马艳鸽,申爱荣,李灿宇,等. siRNA靶向沉默COX-2基因对子宫内膜异位症在位、异位子宫内膜间质细胞VEGF和MMP-9表达、COX-2活性及细胞凋亡的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 770-776.
- [19] 樊琼,韦玉娜,尹玲,等. 大黄庶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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 121-126.
- [20] 丁海霞,彭凤娣,张小花,等. 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 142-147.
- [21] 刘文武,薛宪骏,罗显元,等. 冠心丹参滴丸对老年冠心病不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者血小板活化的影响——双盲安慰剂对照试验[J]. 中医杂志, 2020, 61(15): 1339-1343.
- [22] 朱小琳,韩亚光,包蕾,等. 内异止痛方对子宫内膜异位症大鼠相关mRNA E-cadherin、mRNA  $\beta$ -catenin的影响[J]. 天津中医药, 2019, 36(2): 185-187.
- [23] 罗碧云,李莉. 罗氏内异方对子宫内膜异位症模型大鼠E钙黏蛋白表达的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(10): 955-958.
- [24] 杨秀儿,邵华江. 子宫内膜异位症中上皮型钙粘蛋白表达及其意义[J]. 生殖医学杂志, 2011, 20(05): 374-376.
- [25] 祝敏捷,孙莲芳,杨静. 温经汤治疗子宫内膜异位症的疗效及对机体免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(2): 148-151.
- [26] 张思浓,张也,徐丁洁. 金匱温经汤的临床及实验研究进展[J]. 中医临床研究, 2019, 11(6): 142-144.
- [27] 徐丁洁,张相杰,徐洪,等惠兰. 金匱温经汤对妇科虚寒证模型大鼠子宫、卵巢GRP78、Nrf-2表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(9): 1964-1967, 2015.

[责任编辑 周冰冰]

·书讯·

## 晚期肿瘤护理中优质护理的临床效果 ——评《肿瘤护理学》

《肿瘤护理学》由强万敏、姜永亲主编,天津科技翻译出版有限公司2016年7月出版,ISBN:9787543335127,定价:240元。该书全面介绍了当前肿瘤医学的新理念、新技术与实践经验,可作为肿瘤护理人员的教科书与参考书。全书资料整理得非常充分,语言比较简练,内容易理解,体现了肿瘤护理的专业性,具有极强的指导性。

全书分为五篇二十九章,五篇内容分别为绪论、肿瘤诊治及护理、肿瘤患者的症状护理、肿瘤患者多维度护理、肿瘤疾病护理。第一篇是对全书的前述,介绍了肿瘤护理概述与肿瘤护理伦理。在这篇内容中,读者可以对肿瘤护理的发展历史与现状、护理伦理学有脉络清晰的理解。第二篇介绍了肿瘤预防及生物学特征、肿瘤的诊断检查、肿瘤外科治疗的护理、肿瘤化学治疗的护理等内容。本篇在全书中占篇幅颇大,详尽地介绍了如何诊治肿瘤及多种治疗手段下的护理方法。第三篇介绍了疼痛、其他症状、肿瘤急症。这些内容都是肿瘤患者患病时的症状,全面了解这些症状,有助于护理人员掌握患者状态,提高护理质量。第四篇介绍了支持性护理、姑息护理与临终关怀。这几种护理方式更加强调了肿瘤护理过程中的人文关怀,除了减轻患者的物理性疼痛,也应在必要时对患者给予心理、情感上的支持。第五篇介绍了头颈部肿瘤的护理及其他部位如胸部、乳腺、腹部罹患肿瘤后的护理等内容。这篇内容对不同肿瘤的护理方式进行了分类。前四篇内容注重全面性,第五篇内容则重点突破,方便护理人员学习对不同患者的护理方法。

基于晚期肿瘤护理中优质护理的临床效果分析角度来评价《肿瘤护理学》一书,首先可以从晚期肿瘤护理的重要性进行分析。晚期肿瘤患者不仅面对着器官衰竭带来的身体上的痛苦,也面临着长期病痛折磨下的精神衰弱,对死亡的恐惧及与亲人、世界进行告别的心理压力。这一时期,医学护理就显得尤为重要。在晚期肿瘤患者生命走向终点的过程中,临终关怀是优质护理的重要组成部分。《肿瘤护理学》一书也对临终关怀进行了详尽的介绍。要做好临终关怀,就要做好对疼痛的控制。癌痛是在晚期肿瘤表现出来的症状之一,为患者带来了长期、持续性的痛苦。晚期肿瘤患者往往治愈成功的可能性较小,在治疗方法不奏效的情况下,减轻患者癌痛是急需采取的人道主义措施。另外,晚期肿瘤患者还可能在进食上出现问题,比如无法吞咽食物、不想进食、进食后无法消化又将食物吐出的情况。对症进行优质护理,可显著改善晚期肿瘤患者的日常身体状态,提高生活质量。在精神层面,临终关怀还包含心理护理与死亡教育。晚期癌症患者常产生孤独、痛苦、悲观、绝望等心情,正如书中所言,护理人员尤其应对患者在心理问题上进行疏导,晚期肿瘤患者的情绪变化会比较频繁,这些情绪中,消极情绪会比较多。当患者表现得比较消极时,护理人员应多与患者交流,并对他们的情绪进行疏解。此外,护理人员应对晚期肿瘤患者开展一定的死亡教育。对患者的死亡教育有助于减轻患者的心理恐惧。

《肿瘤护理学》在编写过程中,不仅有对临床护理理念的梳理,也介绍了大量实践经验。这加强了这本书的实操性。通过阅读、学习此书,方便肿瘤护理人员解决在一线遇到的护理难题。晚期肿瘤阶段的护理,相较于其他阶段,难度更大,该书对支持性护理、姑息护理与临终关怀均有介绍,其中提供的实战经验,都可以作为肿瘤护理人员的一手资料,帮助其打造晚期肿瘤优质护理。

《肿瘤护理学》是一本理论介绍完备且兼有实践经验介绍的著作,可以使肿瘤护理人员更好地理解不同类型肿瘤在不同治疗手段下的护理方法。对肿瘤患者而言,他们将获得护理人员更为优质的护理,在身体和心理上,他们承受的痛苦与压力会减少。由此可见,《肿瘤护理学》有着较高的理论指导与实践指导意义,对一线肿瘤护理人员有着非常大的参考价值。

(作者胡露,徐雅琴,湖北省肿瘤医院,武汉 430000)