

子宫内膜异位症中药治疗的机理研究近况*

王伟, 谈勇[△]

(南京中医药大学, 江苏南京 210000)

〔摘要〕子宫内膜异位症(EM)是临床疑难病症,目前临床上还没有根治EMS的疗法,但相对于西药治疗副作用大,复发率高之弊,中药多途径、多靶点的治疗优势日益突出。总结了近年来中药治疗EMS机理研究的概况。

〔关键词〕子宫内膜异位症(EM); 中药治疗; 综述

中图分类号: R271.11 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2010)05—0066—05

子宫内膜异位症(EM, 以下简称内异症)是指具有生长功能的子宫内膜出现在子宫腔以外的地方,在育龄妇女中有10%~15%的发病率,且有明显上升趋势,已成为影响中青年妇女健康及生活质量的多发病、常见病。内异症发病机制复杂,病变广泛,极具侵袭,近来又提出内异症的类肿瘤特性^[1],其恶变问题也得到重视。目前西医治疗方法多采用激素和手术治疗,但有副作用大、复发率高之弊。近年来中医药对本病的研究迅速发展。中医药治疗充分利用现代科学技术,从临床经验总结方式转向疗效机理探讨。笔者就近年来中药治疗本病的作用机理从组织形态学,微循环,内分泌学,免疫学,分子基因学角度综述如下:

1 抑制子宫内膜的生长

1.1 大体观察

赵芳等^[2]观察大黄蛰虫丸对内异症模型鼠作用,发现:大黄蛰虫丸对EM鼠异位内膜生长具有明显抑制作用,量效关系呈正相关,而对在位内膜则无明显作用,其低剂量同丹那唑,高剂量优于丹那唑。张婷婷等^[3]探讨了中药“红藤方”对子宫内膜异位症模型大鼠异位内膜的形态学影响,电子卡尺测异位子宫内膜体积,红藤合剂各组异位子宫内膜体积均显著低于空白对照组,且高剂量组效果优于达那唑组。

1.2 光镜下观察

王梅等^[4]发现石见穿治疗组在位内膜组织腺腔形态改变,但腺体结构完整,腺上皮排列整齐,间质致密;异位内膜组织呈缝隙状改变,表面上皮短立方状,上皮细胞排列紊乱,内膜腺体减少,腺上皮萎缩,表面血管减少。丙氨瑞林治疗组在位内膜组织腺体形态改变,上皮细胞不完整;异位内膜组织上皮细胞变性、坏死,囊肿囊腔缩小,囊壁变薄,腺体数目减少,腺腔小,腺上皮略有萎缩。连方等^[5]运用祛瘀解毒法治疗瘀毒型子宫内膜异位症,并用丹那唑作为对照组,对大鼠异位内膜腺上皮组织学评分显示治疗组及对照组与空白组比较,差异均有显著性意义($P < 0.01$),治疗组与对照组比较,差异无显著性意义($P > 0.05$)。在位内膜组织学及子宫肌层组织学评分显示,空白组与治疗组之间比较,差异无显著性意义($P > 0.05$);空白组与对照组、治疗组与对照组比较,差异均有显著性意义($P < 0.01$)。魏绍斌^[6]发现内异康复栓可明显缩小EM大鼠异位内膜被覆上皮面积,减少腺体数目,但对在位内膜无明显影响。

上述研究提示中药和西药在治疗子宫内膜异位症方面均有较好的疗效,有助于异位内膜的萎缩。但西药可能同时作用于异位内膜和在位内膜、子宫肌层组织细胞,而中药则可能对在位内膜及子宫肌层细胞的影响不大。

1.3 电镜下观察

* 收稿日期: 2010—08—24

作者简介: 王伟(1986~),女,江苏人,硕士研究生在读,主要研究方向:子宫内膜异位症。△通讯作者: 谈勇,南京中医药大学博、硕士生导师。通讯地址: 江苏省中医院生殖中心。

王梅等^[3]也发现石见穿组、丙氨瑞林组异位内膜均可见腺体萎缩,腺体缩小或消失,微绒毛稀疏或消失,几乎见不到纤毛,细胞界限不清,细胞固缩,核膜皱缩,胞核形态极不规则,异染色质浓缩边集,可见凋亡小体。胞浆减少,线粒体数目减少,线粒体膜不完整,粗面内质网扩张。对于在位内膜的影响,石见穿和丙氨瑞林则有所不同,石见穿组在位内膜仅表现为线粒体数目减少,轻度扩张,而丙氨瑞林可导致在位内膜线粒体数目减少,线粒体肿胀,空泡变性,高尔基体数量减少,分泌颗粒数量减少,由此可见,石见穿对异位内膜的影响较在位内膜更加明显。

上述研究结果提示:中药可以影响子宫内膜微细胞结构,导致内膜组织、细胞的破坏、坏死,从而达到抑制子宫内膜生长的目的,且可能对异位内膜的作用强于在位内膜。

2 改善血管内环境

内异症患者的血液具有浓、粘、稠、聚的特点。中药能纠正血瘀状态,保护血管内皮细胞,改善盆腔微循环,是中药治疗内异症有效途径之一。

黄洁明等^[7]运用罗氏内异方治疗内异症血瘀证大鼠,发现TXB2明显下降,T/K下调,而内美通组TXB2及T/K比值皆明显升高。说明内美通加重血管损伤,使血液粘稠度增加,微血栓形成机率增加,加重血瘀状态。而中药可以减少血小板聚集、粘附,降低血液粘滞性,防止血栓形成;保护血管内皮,稳定血管内环境,改善机体的血瘀状态,体现了应用中药治疗的优势。雷侠等^[8]运用内异消瘀汤也得到了上述类似的结果。史淑红等^[9]研究化浊解毒活血中药发现其可降低月经期血浆PGE及PGF,并提高6-Keto-PGF2水平,调整6-Keto-PGF2与TXB2比值从而调整PGI与TXA比例,从而改善血瘀。

中药可能通过对内异症患者血管内环境的调节,对患者的一系列“血瘀”症状(例如痛经)有明显的改善作用。改善血管内环境可能成为中药对比于西药治疗EMS的优势之一,值得进一步研究探讨。

3 调节内分泌功能

对雌激素的依赖性内异症的生物学特性,又有大量研究报道内异症患者腹腔液或血清中PRL水平,Velasce首先提出“催乳素-子宫内膜异位

症”概念。丹那唑能显著降低大鼠血清E2和PRL水平,但不能明显升高P水平;大黄蛰虫丸能在降低E2和PRL的同时升高P,此双向调节作用可改善EM大鼠失调的内分泌状态,而不抑制卵巢功能^[2]。王梅等^[10]研究发现,石见穿和丙氨瑞林都具有降低FSH、LH、E2的作用,但石见穿的作用没有丙氨瑞林那么强烈,它可使FSH、LH降至正常水平,这样并不影响大鼠的排卵,防止了雌激素过度低下带来的一系列副作用,保持稳定的内分泌功能。王瑞霞等^[11]运用内异方治疗本病,结果发现治疗前内异症大鼠下丘脑GnRH的水平显著低于假手术组,而E2、PRL明显增高。治疗后内异症大鼠垂体PRL和血E2的水平下降,下丘脑GnRH的含量提高。因此,说明内异方可通过多个环节来调节内异症下丘脑—垂体—卵巢生殖内分泌轴,改善卵巢功能。具春花等^[12]研究提示补肾活血方也可调节下丘脑—垂体—卵巢轴的功能,改善高PRL状态,促卵泡发育和成熟并顺利排出,达到提高妊娠率的目的,疗效显著优于西药治疗者。

激素的抑制一直是西药治疗EMS的一大手段,研究表明中药也具有明显的激素抑制作用,且中药治疗机制可能并不是单纯的抑制使用,可能更趋向于调节,调节各激素之间的动态平衡,维持各生殖器官的正常功能,相对于西药,中药的治疗副作用可能更小。

4 调节免疫功能

大量研究表明,内异症患者既有细胞免疫功能的缺陷,又可有体液免疫应答反应的增强。

4.1 增强受抑的细胞免疫

EMS患者细胞免疫抑制主要表现在巨噬细胞,自然杀伤(NK)细胞,杀伤性T淋巴细胞对异位内膜细胞的杀伤活性降低,单核细胞则对异位内膜细胞的增殖有促进作用,Th1细胞受损,Th1和Th2细胞之间的平衡发生改变,偏向Th2。

王燕^[13]等发现桂附胶囊能够降低子宫内膜异位症大鼠外周血中E、R水平($P<0.01$);降低异位内膜ER、PR的含量($P<0.05$);提高NK细胞活性($P<0.05$)。NK细胞免疫活性的提高有助于对异位内膜的识别和清除,效果与对照药丹那唑相近。张宝文等^[14]研究提示:补肾祛瘀汤可降低子宫内膜异位症大鼠IL-12P40水平,从而激活NK细胞,加强NK细胞对自身子宫内膜外周淋巴

细胞的细胞毒作用。杨敏等^[15]发现,补肾活血法治疗的内膜异位大鼠腹腔液中的 Th1 属的 IFN - r, IL - 2 明显增加 ($P < 0.01$), 而 Th2 属的 IL - 10 则明显降低 ($P < 0.01$), 使发生向 Th2 偏移的 Th1/Th2 细胞平衡恢复。而活血化瘀、单纯补肾法治疗则无 IFN - r、IL - 2 及 IL - 10 的同时变化。曲凡等^[17]发现异位宁也有类似的作用结果。

4.2 抑制异常的体液免疫

EMs 患者体内存在 B 细胞活性的改变, 并有高频率的自身抗体出现及某些补体成分的沉积。

刘海智等^[17]采用桂枝茯苓流浸膏治疗前, EMT 模型组大鼠的外周血 IgG、IgA、IgM 均要高于正常对照组, 治疗后 IgG、IgM、IgA 含量降低, 差异有极显著性意义 ($P < 0.01$)。约 40% ~ 60% 内异症患者外周血和腹腔液中出现多种高效价的非器官特异性抗体及器官特异性抗体 (如 Em-Ab)^[18]。具春花等^[12]用补肾活血方治疗内异症合并 LUFs 患者发现中药有较好的 EmAb 转阴作用, 增强内膜的受容性, 从而达到调经助孕的目的。连方等^[5]运用祛瘀解毒法也发现相似的 EmAb 转阴效果。

无论是细胞免疫还是体液免疫, 中药均有较好的调节作用, 抑强扶弱, 从而调节免疫系统至平衡状态。正常的免疫功能是预防、治疗 EMS, EMS 康复的关键。

5 调节相关分子和基因的表达

5.1 对细胞凋亡相关因素的调节

Merseman^[19]等运用 TUNEL 技术监测发现, 内异症患者在位内膜凋亡率明显低于非内异症子宫内, 且与经期无关。Harada^[20]等发现, 内异症患者在位及异位内膜对凋亡的敏感性均明显下降, 异位者较在位者下降更明显。马文光等^[21]实验研究结果显示, 异位宁高、低剂量组及西药丹那唑对照组异位内膜 Fas、FasL 的蛋白表达均高于模型对照组。提示异位宁可以通过上调促凋亡基因 Fas/FasL 蛋白表达, 提高异位内膜的凋亡能力, 诱导异位内膜细胞的凋亡, 从而使异位病灶得以萎缩、消失。

余晓辉等^[22]研究发现, 异位症的发生发展与抗凋亡蛋白 Bcl - 2 的上调有关, 活血化瘀中药能显著降低异位病灶 Bcl - 2 的表达, 促使细胞内膜细胞凋亡。杨鉴冰^[23]等对活血化瘀中药的研究也有类似的结果, 发现其还可上调 bax 蛋白表达。周

华^[24]等对补肾活血中药的研究也有类似的发现。曲凡等^[25]实验结果显示: 在异位宁作用下 Bcl - 2 蛋白, Bcl - 2 mRNA 阳性表达率显著降低, 而 Bax 蛋白, Bax mRNA 的阳性表达率显著升高, 增强了异位内膜细胞的凋亡能力, 使得异位内膜细胞在宫腔外的种植与存活受到限制进而使病灶萎缩。

5.2 对“3A”途径的干预

内异症形成“三部曲”: 黏附、侵袭和血管形成, 可将其称为“3A”程序 (attachment - aggregation - angiogenesis)^[11]。其过程中涉及大量的相关因子的介导和作用。

目前已有大量研究显示, MMPs 在月经发生、排卵、新血管发生、肿瘤的侵袭和转移、EM 的发生等过程中都有重要的作用^[26]。近年来发现体内天然存在的 TIMPs 可抑制 MMPs 活性。程维良^[27]等发现: 随着内异症的加重, 有 MMP - 9 升高, TIMP - 1 降低, MMP - 9/TIMP - 1 比值升高的趋势, 具有诊断价值。曹立幸等^[28]研究发现莪术胶囊可增加在位、异位内膜组织中 TIMP - 1 含量, 降低异位内膜 MMP - 9 含量, 可能通过调节 MMP - TIMP 平衡降低内膜组织的侵袭性。黄艳辉等^[29]从 MMP - 7/TIMP 角度也得到了关于莪术胶囊相似的结论。

作为调节细胞间粘附的重要因子, 有研究提示^[30], ICAM - 1 在异位内膜种植初期, 使异位病灶逃避免疫监视中起重要作用。在腹膜子宫内异位症中, 表现看似无异常的腹膜细胞中存在着 ICAM - 1 的高表达^[31]。俞而慨等^[32]研究健脾益气中药与丹那唑比较, 两者均可显著降低 ICAM 蛋白和 mRNA 的表达 ($P < 0.01$), 且中药效果更优。软坚散结中药也有相似的作用机制^[33]。

VEGF 是血管生长的重要因子, 具有增加微血管通透性、促进不同来源的内皮细胞分裂增殖和血管的构建、促使内皮细胞的迁移等多种作用, 其介导的新生血管的形成可能成为内异症发病的主要机制之一。张旭宾等^[34]则发现罗氏内异方能够降低模型大鼠异位内膜 VEGF 表达强度和染色指数, 陈玉蓉^[35]对三七总甙的研究也得到类似的结果。王艳萍等^[36]实验结果表明, 异位宁可降低异位内膜 VEGF mRNA 表达 ($P < 0.01$), 高剂量异位内膜 VEGF mRNA 的表达低于西药治疗 ($P < 0.05$), 减少异位内膜组织 VEGF mRNA 表达水平, 改善内异

症患者盆腔内环境,减少异位灶血管生长的作用,从而抑制异位内膜组织的生长。

从分子基因水平的探讨是中药研究的一大飞跃,上述各种研究提示:中药可以诱导异位内膜的凋亡,改善异位内膜的低凋亡水平;对各种与子宫内膜“黏附—侵袭—血管化”的种植过程有关的分子也有明显的调节作用。进一步推进分子基因水平的研究,更好地阐述中药治疗 EMS 的机理,这方面的研究有很好的前景。

6 展望

综上所述,中医学研究内异症已经越来越深入。不仅通过临床疗效观察,而且进行动物实验研究,充分利用西医学先进的研究手段:酶联免疫法、免疫组化法、免疫荧光法、离体细胞培养等,从组织形态学,血液微循环,内分泌学,免疫学,分子基因学等角度进行机理的探讨。关于内异症发病机制近年来提出内膜黏附—侵袭—血管形成(“3A 程序”)的论述,这一过程的完成是以不同的在位内膜的不同生物学特性,甚至基因差异为基础的,可以认为是“在位内膜决定论”,故近年的治疗机制研究中也已经针对其内膜黏附、侵袭、血管形成的病理模式,采用抗黏附、抗侵袭、抗血管形成的系统研究,“在位内膜决定论”也使我们的治疗目标集中到了对子宫在位内膜的干预,此两者可称为“源头治疗”,与中医“治未病”“治病求本”的思想相吻合。将各种西医学先进的研究手段贯穿其中,将中药治疗的研究系统化,完整化,更清晰,更准确地阐述中医药治疗的机制,充分发挥中医药治疗多靶点,多途径的优势,在 EMS 的治疗中,为中医药开拓一片天地。

【参考文献】

[1] 郎景和. 关于子宫内膜异位症的在认识及其意义 [J]. 中国工程科学, 2009, 11 (10): 137-142.

[2] 赵芳. 大黄蛰虫丸对实验性子宫内膜异位症大鼠性激素的影响 [J]. 中医研究, 2008, 9 (21): 50-52.

[3] 王梅, 韦小芳, 杨艳琪, 等. 石见穿对大鼠子宫内膜异位症模型形态及结构的影响 [J]. 中医药学报, 2006, 34 (1): 18-22.

[4] 张婷婷, 陈麒, 朱抗美, 等. 中药“红藤方”对子宫内膜异位症模型大鼠异位内膜的形态学影响 [J]. 生殖与避孕, 2005, 25 (12): 716-719.

[5] 连方, 刘海萍, 王云霞, 等. 祛瘀解毒法治疗瘀毒型子宫内膜异位症的机理探讨 [J]. 中国中西医结合杂

志, 2006, 26 (2): 110-113.

[6] 魏绍斌. 内异康复栓对子宫内膜异位症异位和在位内膜组织形态学的影响 [J]. 四川中医, 2008, 26 (12): 91-93.

[7] 黄洁明, 欧阳惠卿, 许丽绵, 等. 子宫内膜异位症血瘀证本质探讨及罗氏内异方对其血管内环境的影响 [J]. 河南中医, 2006, 26 (10): 23-25.

[8] 雷侠, 胡云峰. 内异消瘀汤对大鼠子宫内膜异位症模型 TXB2 和 6-keto-PGF2 及其比值的影响 [J]. 中国社区医师, 2007, 9 (15): 13-14.

[9] 史淑红, 李佃贵, 孟宪鑫. 化浊解毒活血方对子宫内膜异位症患者血浆孤啡肽及前列腺素的影响 [J]. 中成药, 2007, 29 (6): 788-790.

[10] 王梅, 于波, 田颖, 等. 石见穿对大鼠子宫内膜异位症模型内分泌的影响 [J]. 中医药学报, 2006, 34 (2): 55-57.

[11] 王瑞霞, 俞超芹, 俞瑾, 等. 内异方对子宫内膜异位症生殖内分泌调节的实验研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21 (4): 231-233.

[12] 具春花, 金钟大, 司徒仪. 补肾活血方对内异症合并 LUFS 患者 EmAb, CA125, PRL 的影响 [J]. 江苏中医药, 2007, 39 (9): 22-23.

[13] 王燕, 陈双厚, 刘瑞华. 桂附胶囊治疗子宫内膜异位症实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22 (11): 801-804.

[14] 张宝文, 弓瑞飞, 于敏. 补肾祛瘀汤对子宫内膜异位症大鼠 IL-12P40 和 VEGF 的影响 [J]. 中国中医药科技, 2010, 3 (17): 104-106.

[15] 杨敏, 孟君. 补肾活血法对子宫内膜异位大鼠腹腔液细胞因子变化的影响 [J]. 实用全科医学, 2006, 4 (4): 375-376.

[16] 曲凡, 马文光, 杨东霞, 等. 异位宁对子宫内膜异位症大鼠血清白介素 2 及白介素 10 作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17 (11): 2153-2154.

[17] 刘海智, 乔福元, 陈素华, 等. 桂枝茯苓流浸膏对子宫内膜异位症大鼠免疫功能的影响 [J]. 医药导报, 2005, 24 (7): 567-568.

[18] DanL, MichaelD, RobertN. Immunobiology of Endometriosis [J]. Fertil teril, 2001, 75 (1): 1.

[19] Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, et al. Apoptosis and eexpressionof Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2000, 74 (4): 760-766.

[20] Harada T, Kaponis A, lwabe T, et al. Apoptosis in human endometrium and endometriosis [J]. Hum Repord Update, 2004, 10 (1): 29-38.

- [21] 马文光, 徐晓宇, 谭文华, 等. 中药异位宁对子宫内膜异位症模型大鼠 Fas/FasL 基因表达影响的实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22 (12): 879-881.
- [22] 余晓辉, 何珍, 张雯娟. 活血化瘀中药对大鼠异位子宫内膜组织细胞凋亡的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13 (6): 433-434.
- [23] 杨鉴冰. 祛异康对子宫内膜异位症型大鼠 bax 及 bcl-2 细胞凋亡因子表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37 (3): 563-565.
- [24] 周华, 齐聪. 补肾活血法对子宫内膜异位症模型大鼠细胞凋亡的影响 [J]. 中医杂志, 2009, 2 (50): 165-166.
- [25] 曲凡, 马文光, 杨东霞. 中药异位宁对子宫内膜异位症模型大鼠相关凋亡基因作用的实验研究 [J]. 四川中医, 2006, 24 (12): 9-11.
- [26] Collen A, Hanemaaijer R, Lupu F, et al. Membrane-type matrix metalloproteinase -, ediated angiogenesis in a fibrin - collagen matrix [J]. Blood, 2003, 101 (5): 1810-1817.
- [27] 程维良. 基质金属蛋白酶-9 及其组织抑制物-1 与子宫内膜异位症的相关性研究 [J]. 苏州大学学报 (医学版), 2008, 28 (4): 678-679.
- [28] 曹立幸, 司徒仪. 莪棱胶囊防治子宫内膜异位囊肿术后复发及对在位、异位内膜的 MMP-9mRNA 和 TIMP-1mRNA 作用的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 6 (28): 541.
- [29] 黄艳辉, 曹立幸, 司徒仪. 莪棱胶囊对子宫内膜异位症的 MMP-7/TIMP-1 表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35 (5): 658.
- [30] Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis [J]. Fertil Steril, 2001, 75 (1): 1-10.
- [31] Wu MH, Yang BC, Lee YC, et al. The differential expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and regulation by interferon-gamma during the pathogenesis of endometriosis [J]. Am J Reprod Immunol, 2004, 51 (5): 373-380.
- [32] 俞而慨. 健脾益气中药对小鼠异位内膜黏附因子的干预作用 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42 (7): 74-76.
- [33] 俞而慨, 徐丛剑. 软坚散结中药对子宫内膜异位模型大鼠内膜粘附因子的影响 [J]. 中医杂志, 2009, (01): 48.
- [34] 张旭宾, 赵广兴, 欧阳惠卿. 活血化瘀中药对大鼠实验性子宫内膜异位症异位内膜 VEGF 的作用 [J]. 中医药学刊, 2006, 24 (9): 1725-1726.
- [35] 陈玉蓉. 三七总皂苷对子宫内膜异位症内膜 VEGF 及其受体 KDR 表达的影响 [J]. 第四军医大学学报 [J]. 2008, 29 (16): 1527-1528.
- [36] 王艳萍, 刘迎辉, 马宝璋. 异位宁对实验性大鼠子宫内膜异位症 VEGF2mRNA 的影响 [J]. 中国实用医药, 2009, 12 (4): 24.

(编辑: 左媛媛)

《国医论坛》2011 年征订启事

《国医论坛》是面向国内外公开发行的中医药学术期刊, 国际连续出版物号 ISSN1002-1078, 国内统一刊号 CN41-1110/R, 国内邮发代号 36-100, 国际邮发代号 BM4417。本刊创刊 25 年来, 一直把张仲景学说研究作为办刊特色, 常设栏目有张仲景学说研究、经方实验录、老中医经验、学术探讨、研究生论坛、临床研究、临床报道、中西医结合、实验研究、中药天地、医学护理、医苑百花、文献综述、医著评析等, 是从事中医药临床、教学、科研人员及中医大中专院校学生的良师益友。

本刊为大 16 开, 56 页, 双月刊, 每册定价 5.00 元。欢迎广大新老读者及时到当地邮局 (所) 订阅, 错过订期者可直接向本刊编辑部索购。地址: 河南省南阳市卧龙路 1439 号; 邮编: 473061; 电话: 0377-63529058; 电子邮箱: gylt1986@126.com。