

# 蠲痛饮加减方通过抑制子宫内膜抗体对抗子宫内膜异位症痛经的观察

肖 鸥<sup>1</sup> 阙朝锦<sup>2</sup>

(1 四川省彭州市中医医院妇科,彭州,611930; 2 四川省彭州市人民医院,彭州,611930)

**摘要** 目的:探讨蠲痛饮加减方治疗子宫内膜异位症痛经的临床疗效及部分机制。方法:将本院2011年4月至2013年11月50例子宫内膜异位症痛经纳入研究,根据入院先后顺序分为观察组和对照组,各25例。对照组予口服孕三烯酮,自月经当天起开始服用,口服2次/周,2.5 mg/次,连续服用12周。观察组在对照组治疗方案的基础上再予口服蠲痛饮加减方,自月经结束第2日起开始服用,2次/d,每次100 mL温服,连续服用12周。2组患者治疗期间均无服用其他药物。疗程结束后观察2组患者的肝肾功能、痛经程度积分、子宫内膜中子宫内膜抗体(EmAb)的浓度。结果:1)经过药物干预后痛经积分均有所下降,其中观察组下降的幅度更明显( $P < 0.05$ );2)蛋白印迹法(Western Blotting)、酶联免疫吸附试验(Elisa)检测EmAb水平,发现2组患者子宫内膜的EmAb水平均下降,其中观察组患者血清中EmAb浓度下降趋势较对照组明显( $P < 0.05$ );3)2组均无肝肾功能损害发生。结论:EmAb升高能够诱发子宫内膜异位症痛经,而蠲痛饮加减方能够通过降低EmAb浓度达到治疗子宫内膜异位症痛经的目的。

**关键词** 子宫内膜异位症;痛经;蠲痛饮加减;EmAb

## Observation on Modified Juantong Decoction Against Endometriosis Dysmenorrhea by Inhibiting Emab

Xiao Ou<sup>1</sup>, Que Zhaojin<sup>2</sup>

(1 Department of Gynecology, Pengzhou Chinese Medicine Hospital, Sichuan 611930, China;

2 Pengzhou People's Hospital, Sichuan 611930, China)

**Abstract Objective:** To discuss the clinical curative effect and part of its mechanism of modified Juantong decoction for the treatment of endometriosis dysmenorrhea. **Methods:** Fifty cases of patients with endometriosis dysmenorrhea treated in our hospital during April 2011 to November 2013 were included in the study and divided into observation group and control group according to admission order, with 25 cases in each group. Patients in control group received oral gestrinone from the first day of their menstruation, 2 times per week, 2.5 mg/time, continuously for 12 weeks. The observation group had warm modified Juantong decoction apart from the same treatment as the control group, though from the second day after the menstruation ends, 2 times/day, 100 mL per time, continuously for 12 weeks. No other drugs were applied during treatment in both groups. hepatic and renal function, degree of dysmenorrhea score, endometrial antibody (EmAb) concentration of endometrial of the two groups of the patients after the treatment were observed. **Results:** 1) after the drug intervention, dysmenorrhea score decreased, the decrease of observation group was more obvious ( $P < 0.05$ ); 2) through Western blotting and Elisa detection of EmAb level, it was found that endometrial EmAb level decreased in both of the two groups of patients, the down trend of EmAb serum concentration in the observation group was more significant than the control group ( $P < 0.05$ ); 3) both groups had no hepatic and renal function lesion. **Conclusion:** The increase of EmAb can induce endometriosis dysmenorrhea, and modified Juantong decoction can reduce EmAb concentration to treat endometriosis dysmenorrhea.

**Key Words** Endometriosis; Dysmenorrhea; Modified Juantong decoction; EmAb

中图分类号:R271.1;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.06.016

子宫内膜异位症(Endometriosis)虽然属于妇科良性浸润性疾病,但其具有类似恶性肿瘤的局部种植、浸润生长及远处转移能力,故仍被认为是属妇科疑难病症之一。虽然腹腔镜是子宫内膜异位症诊断的金标准,但其有创性和价格昂贵性导致其无法作为子宫内膜异位症的常规检查手段。近年来针对子

宫内膜异位症的发生机制国内外学者进行了大量的研究,不断更新和补充,然而具体的机制相当复杂和未明确。但是有证据表明,子宫内膜抗体(Endometrial Antibody, EmAb)在子宫内膜异位症患者外周血清中往往表现高表达<sup>[1-2]</sup>。而EMAb浓度变化被认为与子宫内膜异位症发生发展及消退具有正相关关

系。EmAb 在异位子宫内膜中形成复合物刺激补体系统,导致炎症因子的释放,引起继发性痛经。于是我们假设,如果能够通过药物干预来对抗子宫内膜异位症患者血清中 EmAb 的上升,那么很可能可以改善子宫内膜异位症患者的继发性痛经症状。

由于各类西药都产生不同程度的不良反应使患者较难耐受,所以,探寻更安全有效的子宫内膜异位症痛经治疗方案尤其重要,中药汤药的治疗价值逐渐受到重视。蠲痛饮是有古至今治疗妇科月经病的经典名方,经过临床药理研究证实其具有明显抗炎、抗肿瘤作用。其中在抗炎方面,蠲痛饮是一种多靶位多通路干预的抗炎中药组方,对 IL-1、IL-6 等的表达均有抑制作用,那么我们假想,EmAb 升高可导致炎症因子分泌增多,而蠲痛饮却能抑制炎症因子的释放,那么蠲痛饮治疗子宫内膜异位症痛经是否是通过抑制 EmAb 实现的?因此本研究通过检测患者血清中 EmAb 的表达变化,以探讨蠲痛饮加减方治疗子宫内膜异位症痛经的机制,以丰富治疗疾病的理论,为同类研究提供可靠的理论依据。

## 1 临床资料和方法

1.1 一般资料 研究对象为本院 2011 年 4 月至 2013 年 11 月收治的 50 例子宫内膜异位症患者,所有患者诊断参照 2007 年中华医学会颁发的《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》中的诊断标准<sup>[3]</sup>。将 50 例患者根据入院先后顺序随机分为对照组和观察组,观察组 25 例,年龄 23~42 岁,平均(37.5±3.9)岁,病程 6 个月至 11 年,平均(3.5±1.7)年。对照组 25 例,年龄 22~41 岁,平均(36.9±3.2)岁,病程 7.5 个月至 10 年,平均(3.2±1.8)年。所有患者均存在渐进性痛经,2 组患者在年龄分布、病程等一般临床资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具可比性。具体见表 1。

1.2 病例排除标准<sup>[4]</sup> 具备以下任何一项的患者均被排除本研究:1)合并心、脑、肾等重大脏器疾病患者;2)合并活动性肝炎或者肝脏疾病患者;3)妊娠期、哺乳期妇女;4)精神异常/认知功能障碍患者;5)近 3 个月内服用过激素类药物;6)不予签署知情同意书患者。

1.3 治疗方法 对照组予口服孕三烯酮(北京紫竹药业有限公司,国药准字 H19980020),第 1 次于月经第 1 天服用,3 d 后服用第 2 次,以后每周相同时间服用,2.5 mg/次,连续服用 12 周。观察组在对照组治疗方案的基础上再予口服蠲痛饮加减方,自月经结束第 2 日起开始服用,2 次/d,100 mL/次温服,

连续服用 12 周。具体方药如下:丹参 15 g,鸡血藤 20 g,当归 10 g,赤芍 10 g,补骨脂 10 g,白术 10 g,土茯苓 20 g,泽兰 10 g,川芎 6 g,龙血竭 6 g,田七 10 g,炙甘草 6 g,水煎药方 200 mL,1 剂/d(早晚分服)。

## 1.4 观察指标

1.4.1 痛经程度评分 痛经程度的评分根据 2010 年出版的《实用中医妇科学》中的相关标准进行评估,具体如下:腹痛难忍 2 分,腹痛明显 1 分,坐卧不宁 2 分,休克 4 分,面色苍白 1 分,冷汗淋漓 2 分,四肢厥冷 2 分,需卧床休息 2 分,影响工作学习 2 分,伴腰部酸痛 1 分,伴恶心呕吐 1 分,伴肛门腹胀 1 分。

## 1.4.2 EmAb 浓度的检测

1.4.2.1 Western blotting 2 组患者治疗前利用宫腔镜取分泌中期子宫内膜,治疗 12 周后在利用宫腔镜取分泌中期子宫内膜,且所有患者均经过 B 超证实未妊娠。将所取子宫内膜加入一定比例的裂解液,4 ℃进行匀浆,15 000r/min 离心后取上清液,取 25 μL 上清液进行 BCA 法测定浓度并计算上样量。将上清液和上样缓冲液按照 4:1 比例混匀后置于 100 ℃的金属浴中变性 7 min。电泳(6%浓缩胶,12%分离胶,60 V,145 min)结束后将凝胶取出,进行转印(100 V,2 h)之后将 PVDF 膜取出,用丽春红对 PVDF 膜上的蛋白质进行预染,以证实蛋白质确实转移到膜上。使用 TBST 配置而成的 5% 脱脂奶粉进行封闭 2 h,TBST 洗 3 次,10 min/次,分别加入相应抗体,4 ℃环境孵育过夜后 TBST 洗 3 次,5 min/次,再用碱性磷酸酶标记羊抗兔的二抗 IgG(1:1000)室温 1 h,TBST 洗 3 次,5 min/次。将 PVDF 膜放入显影仪器平板中,滴入 ECL 化学显影剂反应 1 min 后显影,计算机扫描,数据处理。

1.4.2.2 Elisa 研究对象空腹,无菌情况下用无肝素真空采血管采集肘静脉血 5 mL,1 h 内,用 3 000 r/min 转速离心 10 min,分离并吸取上层血清,溶血样本弃用,即刻检测或 4 ℃保存 3 d 内检测。检测前样本恢复至室温,不可反复复温。ELISA 法试剂盒由广州达安基因股份有限公司提供,酶标仪、洗板机由上海沪峰生物科技有限公司提供。根据说明书进行上样、孵育、洗涤、加酶标抗体、显色、数据读取、统计分析。在 ELISA 检测仪上,于 450 nm(若以 ABTS 显色,则 410 nm)处,以空白对照孔调零后测各孔 OD 值,若大于规定的阴性对照 OD 值的 2.1 倍,即为阳性。操作方法严格按照试剂盒说明书操作。

1.5 治疗安全性 检查 2 组患者治疗前后肝肾功

能、三大常规(血常规 + 尿常规 + 大便常规)的变化。

1.6 统计学处理 计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,且均符合正态性。采用 SPSS 软件统计分析。两独立样本均数间比较采用  $t$ -test,随机分组设计资料采用单因素方差分析,方差分析前使用 Levene 检验方差齐性。 $P < 0.05$  时具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 薏苡仁汤加减方能够明显降低患者的痛经程度

通过表 3 我们发现:治疗前 2 组治疗前痛经程度差异无统计学意义( $P = 0.812$ ),说明 2 组治疗前痛经程度相当,具有可比性。经过 1 个疗程治疗 2 组患者的痛经程度均有所下降,和治疗前比较  $P = 0.047$ 、 $P = 0.031$ ,说明两种治疗方法均发挥效果,但是我们发现薏苡仁汤加减方在降低患者痛经程度上较对照组明显( $P = 0.038$ )。

2.2 薏苡仁汤加减方能够明显降低患者子宫内膜中 EmAb 浓度 对不同组患者子宫内膜进行 Western blotting 检测后结果显示:治疗前 2 组治疗前 EmAb 灰度值差异无统计学意义( $P = 0.736$ ),说明 2 组治疗前 EmAb 浓度无差别,具有可比性。经过 1 个疗程治疗 2 组患者的 EmAb 灰度值均有所下降,和治疗前比较  $P = 0.035$ ,说明两种治疗方法均能够达到降低 EmAb 浓度的目的,但是我们发现薏苡仁汤加减方降低 EmAb 浓度的趋势更为明显  $P = 0.012$ 。具体见表 3 及图 1。

表 1 2 组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄/岁	病程/年
对照组	36.9 ± 3.2	3.2 ± 1.8
观察组	37.5 ± 3.9	3.5 ± 1.7
<i>P</i>	0.242	0.372
<i>t</i>	2.52	2.14

表 2 2 组痛经程度评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后	<i>P</i>	<i>t</i>
对照组	11.9 ± 1.2	7.2 ± 1.4	0.047	6.52
观察组	12.1 ± 1.0	6.5 ± 1.2	0.031	4.66
<i>P</i>	0.812	0.038		
<i>t</i>	6.45	2.29		

表 3 2 组 EmAb 灰度值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后	<i>P</i>	<i>t</i>
对照组	1 322.79 ± 545.76	1 011.75 ± 462.44	0.036	7.13
观察组	1 412.81 ± 492.11	984.62 ± 483.32	0.025	7.92
<i>P</i>	0.736	0.012		
<i>t</i>	6.18	4.37		

表 4 2 组 Elisa 检测 EmAb 浓度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后	<i>P</i>	<i>t</i>
对照组	2.79 ± 0.76	1.75 ± 0.44	0.044	7.91
观察组	2.81 ± 0.71	1.22 ± 0.32	0.023	7.71
<i>P</i>	0.691	0.023		
<i>t</i>	6.54	4.63		

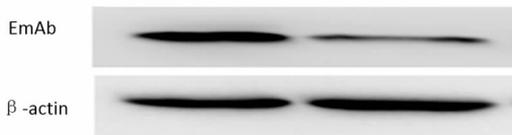


图 1 2 组治疗后 Western - blotting 结果比较

2.3 通过 Logistic 分析方法可知子宫内膜 EmAb 与血清 EmAb 浓度具有正相关关系,具体见表 5。

表 5 Logistic 回归分析结果

	回归系数	SE	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
子宫内膜 EmAb	0.408	0.074	29.86	0.018	1.54	1.2 ~ 1.75
血清 EmAb	0.743	0.083	31.86	0.000	1.95	1.2 ~ 1.76

2.4 安全性分析 2 组患者治疗后均无 1 例发生肝肾功能损害,三大常规指标均无异常体现,但观察组 2 例患者出现面部痤疮,对照组 1 例患者出现面部痤疮,1 例出现月经周期缩短。

## 3 讨论

子宫内膜异位真最常见的症状之一即是继发性痛经,痛经程度随着子宫内膜局部病变的恶化而加重,但有文献证实疼痛程度与子宫内膜的病灶大小无正相关关系<sup>[5-6]</sup>。EmAb 属于以子宫内膜腺上皮为靶原的蛋白,Mathur 于 1982 年正式提出子宫内膜异位患者其血清及子宫内膜的具有特异性抗体,该抗体的出现与子宫内膜异位症的发病有密切关联。施晓<sup>[7]</sup>等通过对子宫内膜异位症患者血清 EmAb 后发现,与健康对照组患者比较,子宫内膜异位症患者血清及腹腔液的 EmAb 浓度明显升高( $P < 0.05$ ),且患者的痛经程度评分随着 EmAb 浓度的升高而增加,这一结果与本研究所得结论基本一致。笔者认为,正常机体对子宫并不存在抗原性,子宫内膜异位症患者子宫作为异物对机体的补体系统进行刺激,导致大量炎症递质的产生,免疫系统平衡被破坏,引起了痛经,故我们认为对 EMAb 的检测可作为子宫内膜异位症的辅助手段。在诸多国内外文献<sup>[8-12]</sup>中,EMAb 的检测来源既有血清又有子宫内膜,其说法众说纷纭,我们同时对血清及子宫内膜的 EMAb 进行检测发现,两种方法均可发现子宫内膜异位症患者的 EMAb 浓度升高,且血清中 EMAb 与

子宫内膜中的 EMAb 的变化具有一致性,故笔者大胆突出结论:血清途径可准确体现子宫内膜异位症患者 EMAb 的变化,减少患者接受腹腔镜在生理上及心理上的负担,不失为一种简单、快捷、准确、安全的措施。

中医学认为子宫内膜异位症属于“痛经”“月经病”“不孕”等范畴,其病因主要有以下几点<sup>[13-15]</sup>:

1) 冲任伏热,真阴不足;2) 阴虚火旺,不能摄精血;3) 湿痰闭塞子宫;4) 血瘀积血闭塞子宫。其发病与肝肾脾三脏密切相关。本研究使用蠲痛饮加减方进行治疗,发现加用中药治疗的观察组患者在缓解月经疼痛、降低 EMAb 方面均具有较为明显的优势,方中当归、赤芍、川芎、田七、赤芍共奏活血化瘀、通经止痛的功效,鸡血藤入肝肾两经,在辅助活血药化瘀作用的同时起到补血作用,龙血竭活血散瘀,定痛止血,使用于本方可达到活血兼止痛的目的。茯苓、白术、泽泻联合使用起到健脾泄热化瘀的作用,炙甘草具有缓急止痛,调节诸药的作用。纵观方中各类药物在承接了古典方蠲痛饮活血化瘀止痛的基础上又强化了化瘀健脾、温肾行气的功效,将健脾祛湿和活血化瘀止痛药灵活应用。现代药理学研究发现,蠲痛饮具有抗炎、镇痛、促排卵的作用,所以笔者相信,本方不但可以缓解子宫内膜异位症患者的痛经症状,其在治疗该病导致的不孕亦存在效果。在研究过程中,观察组和对照组均有轻微不良反应发生,笔者发现上述不良反应均属于孕三烯酮所引起的不良反应,所以蠲痛饮加减方仍应属于一种安全性高的治疗手段。

综上所述,子宫内膜异位症继发性痛经的发病机制与 EmAb 密切相关,而蠲痛饮加减方可以部分逆转该疾病的发展,从而改善患者预后。考虑可能此次入选样本量较小有关,随访时间不长等,故有待于增加样本量,进一步扩大研究予以证实蠲痛饮对

于改善子宫内膜异位症继发性痛经患者的预后及确切机制,为指导临床治疗提供参考价值。

参考文献

[1] Wang Z, Nie Z, Chen W, et al. RNF115/BCA2 E3 ubiquitin ligase promotes breast cancer cell proliferation through targeting p21 (Waf1/Cip1) for ubiquitin-mediated degradation [J]. Neoplasia, 2013, 15 (9):1028-1035.

[2] 罗元恺. 实用中医妇科学[M]. 7版. 上海:上海科学技术出版社, 2010:53.

[3] 段清珍, 江希萍. 加减薏苡附子败酱汤合抵当汤治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 四川中医, 2012, 11(10):23.

[4] 许丽华. EmAb、CA-12、TNF-α与子宫内膜异位症的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(28):51.

[5] 朱小凤, 蒋凤艳. 血清 CA125、EmAb 在子宫内膜异位症中的作用[J]. 中外医疗, 2010, 18(10):1-4.

[6] 张治宁, 丁永慧, 于黎明. 子宫内膜异位症患者血清及联合测定的诊断价值[J]. 宁夏医学院学报, 2011, 23(3):188-190.

[7] 施晓, 章波儿, 唐禹馨, 等. 血清 CA125 与抗子宫内膜抗体联合检测诊断子宫内膜异位症[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 9(6):346-347.

[8] 王静雯. 子宫内膜异位症患者细胞免疫功能测定及其发病因素探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 11(2):49-50.

[9] 朱小凤, 蒋凤艳. 血清 CA125、EMAb 在子宫内膜异位症中的作用[J]. 中外医疗, 2010, 29(18):1.

[10] 董跃兰, 李丰良, 袁涛, 等. EMAb、CA125、TNF、ACL 与子宫内膜异位症相关性研究[J]. 医学研究通讯, 2013, 32(8):33.

[11] 马小兰, 徐正安. 血清 EMAb 和 CA125 水平对子宫内膜异位症诊断价值的探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(11):20.

[12] 杜海燕, 宋芳, 张琳. TNF-α及 VEGF 在子宫内膜异位症中的表达研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2010, 21(6):756.

[13] 刘朵朵. 子宫内膜异位症患者腹腔液及血清 VEGF、TNF 测定临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2010, 39(4):448.

[14] 刘桂兰, 赵铭宇, 韩丽, 等. 从《内经·养生篇》理论分析子宫内膜异位症免疫下调的病因病机[J]. 中国医学创新, 2014, 7(2):109-110.

[15] 陈文萍, 黄晓东, 付清梅. 血清与腹腔液 CA125 测定对子宫内膜异位症的诊断价值[J]. 广东医学, 2009, 30(1):103.

(2014-09-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 864 页)

[4] Gordon KB, McCormick TS. Evolution of biologic therapies for the treatment of psoriasis[J]. Skinned, 2003 Sep-Oct, 2(5):286-94.

[5] Braddock M. Editorial: bio-markers as tools for discovery of new psoriasis therapies[J]. Curr Drug Discov Technol, 2012 Mar, 9(1):1.

[6] 韩义香, 杨毅, 章圣辉, 等. 银屑病外周血 T 细胞亚群及 B7/CD28 的表达. 中国麻风皮肤病杂志, 2007, 23(10):908-909.

[7] Ferenczi K, Burack L, Pope M, et al. CD69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin; blood and skin comparisons by flow cytometry [J]. J Autoimmun, 2000 Feb, 14(1):63-78.

[8] Nickoloff B J, Mitra R S, Lee K et al. Discordant expression of CD28 ligands, BB-1 and B7 on keratinocytes in vitro and psoriatic; cells in vivo. Am J Pathol, 1993 Apr; 142(4):1029-40.

[9] Gottlieb AB, Lebwohl M, Totoritis MC, et al. Clinical and histologic response to single-dose treatment of moderate to severe psoriasis with an anti-CD80 monoclonal antibody. J Am Acad Dermatol. 2002 Nov, 47(5):692-700.

[10] 瞿幸, 张晓红. 消银解毒饮治疗银屑病血热证 85 例临床研究[J]. 中医杂志, 2001, 42(2):103-104.

[11] 段行武. 消银解毒饮治疗寻常型银屑病的细胞生物学研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2007.

(2014-11-04 收稿 责任编辑:徐颖)