

化瘀散结法对子宫内膜息肉患者雌孕激素及其受体表达的影响

蒋婴¹, 钱旭武², 张宜群¹

1. 宁波市中医院妇科, 浙江 宁波 315000; 2. 浙江医药高等专科学校, 浙江 宁波 315000

摘要:目的 子宫内膜息肉(endometrial polyp, EP)是妇科常见疾病,宫腔镜下子宫内膜息肉切除术(transcervical resection of polyps, TCRP)能有效治疗子宫内膜息肉,但其术后复发率较高,因此,如何预防子宫内膜息肉复发是本课题研究的重点。本课题通过不同治疗方案对 TCRP 术后患者进行治疗,观察治疗前后患者血清雌二醇(E2)、孕酮(P)及子宫内膜中子宫内膜雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)表达的变化,从而探讨化瘀散结法治疗子宫内膜息肉的可能作用机制。**方法** 选择2015年6月—2016年6月在宁波市中医院妇科住院符合血瘀型诊断、宫腔镜及病理确诊为子宫内膜息肉的患者147例,随机分为中药组、西药组、对照组,每组49例,行TCRP后分别给予中药化瘀散结法、西药妈富隆及术后不予用药3种治疗方法,疗程3个月,比较治疗前后各组患者血清E2、P及子宫内膜中ER、PR表达的变化及差异。**结果** 治疗后,3组患者血清E2、P及子宫内膜ER无明显变化,中药组及西药组均可上调患者子宫内膜中PR表达,中药组PR表达上调最明显($P < 0.05$)。**结论** 化瘀散结法可能通过改善子宫内膜血流情况,调控PR在子宫内膜的分布均衡,有效上调子宫内膜息肉患者内膜中PR的表达,促进内膜周期性完整脱落,从而抑制子宫内膜息肉复发。

关键词: 化瘀散结法; 子宫内膜息肉; 雌激素受体; 孕激素受体

中图分类号: R711.74 R271.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)07-1188-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.07.029

Effects of Huayu Sanjie therapy on the expression of E2, P, ER and PR in patients with endometrial polyp

JIANG Ying, QIAN Xu-wu, ZHANG Yi-qun. Department of Gynaecology, Ningbo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ningbo, Zhejiang 315000, China

Abstract: Objective Endometrial polyp is a common gynecological disease. Transcervical resection of polyps (TCRP) is an effective treatment for endometrial polyp; however, the recurrence rate was higher. Therefore, how to prevent the recurrence of endometrial polyp was the purpose of this research. The aim of this paper is to investigate the changes of E2 and P levels in blood, and ER and PR in endometrium before and after the Huayu Sanjie therapy in patients with endometrial polyp after TCRP. **Methods** Total 147 cases of endometrial polyp (blood stasis type by TCM, confirmed by hysteroscopy and histopathologic examination) undergoing TCRP in our hospital between June, 2015 and June, 2016 were randomly divided into traditional Chinese medicine group, western medicine group and control group with 49 cases in each group. The traditional Chinese medicine group received Huayu Sanjie therapy and the western medicine group received Marvelon therapy for 3 months. The changes of E2 and P levels in blood, and ER and PR levels in endometrium before and after treatment were compared. **Results** There was no obvious change in the levels of E2, P and ER in all three groups after the treatment. The expression of PR was up-regulated both in the Chinese medicine group and the western medicine group, and especially obvious in the Chinese medicine treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huayu Sanjie therapy may improve the endometrial blood flow, and regulate the distribution of PR in endometrium, and up-regulate the expression of PR in patients with endometrial polyp, promote the uterine lining to shed completely and periodically, then to inhibit the recurrence of endometrial polyp.

Key words: Huayu Sanjie therapy; Endometrial polyp; Estrogen receptor; Progesterone receptor

子宫内膜息肉(endometrial polyp, EP)是由子宫内膜腺体、间质及厚壁血管组成,突出于子宫内膜上有蒂或无蒂的赘生物,是妇科常见的疾病之一,也是引起异常子宫出血的常见原因^[1],其临床表现为月经过多、经间期出血、经期前后出血、月经不规则、绝经后出血或不孕等。宫腔镜下子宫内膜息肉切除术(transcervical resection of polyps, TCRP)能有效治疗子宫内膜息肉,

但其术后复发率较高,有研究认为 TCRP 术后复发率高达 13.3%^[2]。因此,如何减少 TCRP 术后复发是目前研究的热点。本课题通过不同治疗方案对 TCRP 术后患者进行治疗,从而探讨预防子宫内膜息肉复发的有效方法及可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2015年6月—2016年6月在本院妇科住院符合血瘀型诊断、宫腔镜及病理确诊为子宫内膜息肉的患者147例,按随机单盲法分为3组:中药组49例,平均年龄(34.39 ± 6.57)岁,平均病程

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2015ZB101);宁波市中医学重点学科中西医结合妇科学(2016-Z03)

通信作者:张宜群, E-mail: 1254500810@qq.com

(18.24 ± 10.80)个月;西药组49例,平均年龄(33.41 ± 7.25)岁,平均病程(14.82 ± 8.52)个月;对照组49例,平均年龄(35.02 ± 6.56)岁,平均病程(17.53 ± 10.83)个月。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经宁波市中医院伦理委员会审查通过,所有患者知情同意。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《妇科内镜学》(2001年版)^[3]、《妇产科病理学》(2013年版)^[4]有关内容制定如下:①临床表现:主要表现为月经过多、经期延长、经间期出血、经期前后出血、月经不规则或不孕等。②阴道超声检查提示宫内混合性回声、高回声或不均质回声。③宫腔镜下所见:子宫内膜表面突出的赘生物,外表呈现细长的圆锥形或卵圆形,光滑,表面有血管,可为单发或多发,大小不一。④病理:a.巨检:一般直径约2~3 cm,表面灰红,顶端常有出血及糜烂。b.镜检:表面为立方或低柱状上皮,间质水肿,腺体或多或少,毛细血管增生,有纤维母细胞及炎性细胞。间质常纤维化、胶原化,并有成簇的厚壁血管。息肉内腺体与内膜腺体可同步也可不同步出现周期性变化。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002年版)^[5]、《中医妇科学》(新世纪第2版)^[6]制定相关标准如下:①主症:经来量多,或多时不净,或经漏淋漓不绝,或骤然暴下,色暗或黑,有血块,或伴小腹刺痛拒按、痛有定处。②次症:经行腹痛,经间期出血,月经前后出血,口干不欲饮等。③舌脉:舌质紫暗或有瘀点、瘀斑,脉细涩或弦涩。具备以上主症及次症2项者,结合舌脉,可诊断为该病血瘀型。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合上述中西医诊断标准;②TCRP术后病理组织学检查确诊为子宫内膜息肉;③近3个月内无生育要求;④年龄介于20~50岁之间,未绝经;⑤进入本研究前3个月内未进行同类中药或激素治疗;⑥志愿受试,同意接受各组治疗方案,并如实回答研究者问题。

1.3.2 排除标准 ①TCRP术后经病理组织学检查诊断排除子宫内膜息肉;②合并有心脑血管、肝、肾及造血系统等严重疾病者;③严重失语、认知障碍、精神障碍等;④合并严重的生殖系统炎症或发生癌变者;⑤3个月内有生育要求的;⑥治疗期间接受其他治疗方案;⑦未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效及安全性判断者。

1.4 治疗方法 治疗前3组患者均于月经周期的第7天行阴道超声检测子宫内膜情况;经净后3~7 d行TCRP(采用奥林派斯等离子宫腔镜操作系统)。

中药组:术后第2天开始服用中药,按化瘀散结法分期治疗。方药组成:经期方:当归12 g、生地12 g、炒白芍12 g、川芎6 g、益母草20 g、炒蒲黄10 g、丹参10 g、鸡血藤20 g、茜草10 g、续断10 g,随症加减。非经期方:口服方:桂枝5 g、茯苓10 g、赤芍10 g、丹皮10 g、丹参10 g、三棱10 g、莪术10 g、石见穿15 g、鬼箭羽12 g、鳖甲10 g、海藻10 g、半枝莲12 g,随症加减。外敷方消癥散:透骨草20 g、三棱10 g、莪术10 g、路路通10 g、刘寄奴12 g、海藻10 g、昆布10 g、赤芍12 g、红藤20 g,随症加减。以上方药由本院中药房统一制备包装。口服方浓煎取汁,早晚分服。外敷方将诸药袋装,隔水蒸20~30 min,加入白酒20 g,待温度适宜后置于下腹正中热敷至变凉,以少腹微出汗为佳,1次/d。

西药组:术后第2天开始服用妈富隆(南京欧加农制药有限公司,每片含30 μg 炔雌醇、150 μg 地索高诺酮),1片/d,连服21 d。停药后,待撤退出血第5天又开始第2疗程。

对照组:术后不予任何药物治疗。

疗程:3组患者均连续用药3个月后再行超声检测子宫内膜情况,并用内膜取样管取同期子宫内膜送病检。

1.5 观察指标 治疗前后均抽检3组患者血清,由宁波中医院检验科进行血清雌二醇(E2)、孕酮(P)检测。治疗前后3组患者子宫内膜均送病理,委托宁波病理诊断中心进行子宫内膜雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)免疫组化检测,并由专门、固定的病理医师出具报告。

结果判断及等级评定:ER、PR根据阳性细胞的百分率分别给予1~4分:1分:阳性率1%~25%;2分:阳性率26%~50%;3分:阳性率51%~75%;4分:阳性率76%~100%。依据染色强弱分别记为0分(弱)、1分(弱阳)、2分(强)。上述2项评分相加后将总评分分为3个等级:0~2分为1级,3~4分为2级,5~6分为3级。

1.6 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行统计学检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后组内比较用配对样本 t 检验,3组间均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),差异有统计学意义后行多重比较,采用SNK- q 检验的两两比较,3组疗效比较采用Ridit分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗前后血清E2、P表达比较 治疗前3组患者血清E2表达比较, $F = 0.014$, $P = 0.986$,治疗前3组患者血清P表达比较, $F = 0.015$, $P = 0.985$,3组患者治疗前血清E2、P表达差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后3组患者血清E2表达比较 $F = 0.045$,

$P=0.956$, 治疗后3组患者血清P表达比较, $F=0.097$, $P=0.908$, 3组患者治疗后血清E2、P表达差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗前后分别进

行t检验, 血清E2、P差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 见表1。

表1 3组子宫内膜息肉患者治疗前后血清E2、P表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	E2 (pg/ml)		t 值	P 值	P (ng/ml)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
中药组	49	47.71 ± 21.85	46.53 ± 20.00	1.846	0.071	1.00 ± 0.54	0.92 ± 0.50	1.412	0.164
西药组	49	46.98 ± 22.11	46.88 ± 18.93	0.031	0.975	1.01 ± 0.51	0.95 ± 0.47	1.753	0.086
对照组	49	47.20 ± 23.24	45.73 ± 19.31	0.538	0.593	1.00 ± 0.47	0.96 ± 0.41	1.934	0.059
F 值		0.014	0.045			0.015	0.097		
P 值		0.986	0.956			0.985	0.908		

2.2 3组患者治疗前后子宫内膜ER表达比较 治疗前3组患者子宫内膜ER表达比较, $\chi^2=1.241$, $P=0.538$, 3组患者具有可比性; 治疗后3组患者ER比较无明显差异($\chi^2=0.861$, $P=0.650$), 见表2。

表2 3组子宫内膜息肉患者治疗前后子宫内膜ER表达比较(例)

组别	例数	治疗前			治疗后		
		1级	2级	3级	1级	2级	3级
中药组	49	8	15	26	7	16	26
西药组	49	6	16	27	6	15	28
对照组	49	9	18	22	7	19	23
χ^2 值		1.241			0.861		
P 值		0.538			0.650		

2.3 3组患者治疗前后子宫内膜PR表达比较 治疗前3组患者子宫内膜PR表达比较, $\chi^2=0.331$, $P=0.847$, 3组患者具有可比性($P>0.05$); 治疗后3组患者比较, $\chi^2=11.835$, $P=0.003$ ($P<0.05$), 中药组与西药组PR表达明显上调。治疗后3组进行两两比较, 经Ridit分析中药组PR表达上调最明显, 西药组与对照组无明显差异, 因此中药组疗效优于其他2组, 见表3。

表3 3组子宫内膜息肉患者治疗前后子宫内膜PR表达比较(例)

组别	例数	治疗前			治疗后		
		1级	2级	3级	1级	2级	3级
中药组	49	5	14	30	1	3	45
西药组	49	7	14	28	4	9	36
对照组	49	9	11	29	9	9	31
χ^2 值		0.331			11.835		
P 值		0.847			0.003		

注: 治疗后中药组与西药组比较, $P=0.033$; 治疗后中药组与对照组比较, $P=0.001$; 治疗后西药组与对照组比较, $P=0.168$ 。

3 讨论

子宫内膜息肉(endometrial polyp, EP)为妇科常见疾病之一, 随着近年来检查手段的进步, EP的检出率亦增加, 其发病率约为24%~25%左右^[7], 在育龄期及绝经期妇女中均可发生。EP多为良性病变, 在育龄期女性中恶变率较低, 但其恶变率随年龄增长而升高, 绝经期妇女恶变率可达10%^[8]。宫腔镜是诊断及治疗EP的金标准, 宫腔镜下子宫内膜息肉切除术(trans-

cervical resection of polyps, TCRP)具有手术安全、创伤小的优点, 被患者广泛接受^[9], 能有效治疗子宫内膜息肉, 但其术后复发率仍较高, 因此, 探究EP形成原因, 并通过有效手段抑制其复发是本课题研究的重要目的。

EP的发生机制复杂, 其病因目前尚无定论, 可能发生机制有: 遗传因素、炎症刺激、雌/孕激素受体分布不平衡、细胞增殖/凋亡失衡、蛋白表达异常、药物影响等^[7]。子宫是复杂的器官, 受血清中雌孕激素影响, ER和PR广泛分布在子宫内膜中, 雌孕激素作用于子宫内膜相应受体后使子宫内膜产生周期性变化。雌激素作用于子宫内膜, 使子宫内膜增生; 孕激素在雌激素作用基础上使子宫内膜由增生期转为分泌期, 促进子宫内膜的周期性脱落。研究表明, 子宫内膜息肉中ER、PR分布不均, 其表达不平衡, 导致子宫内膜对雌、孕激素反应不一致, 进而使子宫内膜各个部位增生不平衡, ER表达较高的子宫内膜可在雌激素的刺激下过度增生, 而PR的表达处于低水平或相对缺乏的状态, 使子宫内膜脱落不完全, 局部组织异常增生而形成息肉^[11]。而子宫内膜息肉患者血清性激素水平往往在正常范围之内, 但由于其相对应的靶器官缺乏相应受体或受体分布不平衡, 导致性激素无法发挥正常生理作用, 而导致息肉发生^[10]。因此, 调节子宫内膜上ER、PR的不均衡状态, 可抑制子宫内膜息肉复发。本课题由此切入, 通过研究TRCP术后患者治疗前后血清中E2、P及子宫内膜中ER、PR的变化, 从而探讨化瘀散结法治疗子宫内膜息肉的作用机制。

中医古籍中并无“子宫内膜息肉”之名, 根据其临床症状、体征, 可将其归属于“经期延长”“月经过多”“崩漏”“癥瘕”“不孕”等范畴^[11]。依据其症状及临床特征, 大多数医家都认为, 瘀血是EP的病机所在。郭慧梅等^[12]研究认为, 对血瘀型子宫内膜息肉, 应用宫腔镜电切术后联合妈富隆及生化汤治疗可减少术后复发。由此可见, 治疗应以活血化瘀、消癥散结为基本原则。本研究据此为依据, 依据中医学理论分期治疗, 非经期则以桂枝茯苓丸化裁, 佐以三棱、莪术、石见穿、鬼箭羽、鳖甲、海藻、半枝莲等, 活血化瘀、软坚散结。经

期以益母四物汤为主,佐以鸡血藤、丹参等之品顺势而为,促进瘀血排出。同时消癥散外敷(透骨草、三棱、莪术等),内外并举,共奏化瘀散结之功。现代药理研究表明,活血化瘀中药可以改善血流动力学及微循环,抑制组织异常增生,促进增生的组织分解转化和吸收^[13]。魏焕^[14]研究表明,活血化瘀中药可明显改善血液流变性,从而改善“血瘀”的病理状态,使子宫局部的微循环恢复正常,促进子宫内膜的剥脱与修复,从而达到防治EP复发的目的。本研究除用药上以活血化瘀、消癥散结为原则外,更注重顺应女性月经特点分期用药,内外兼顾,进而达到预防EP复发的目的。

通过研究表明,治疗前后3组患者血清中E2、P及子宫内膜ER无明显改变,而治疗后中药组及西药组子宫内膜PR表达明显上调,且中药组更优于西药组。由此可见,化瘀散结法可能通过改善子宫内膜血流情况调控PR在子宫内膜的分布均衡,进而促进子宫内膜周期性完整脱落,从而减少或抑制子宫内膜异常增生反应,抑制息肉复发,因此化瘀散结法对子宫内膜息肉复发有一定的治疗作用。

参考文献

- [1] 封意兰, 谌小卫. 雌激素受体、孕激素受体和细胞增殖核抗原在绝经前子宫内膜息肉中的表达及其临床意义[J]. 新医学, 2015, 46(4): 236-239.
- [2] Paradisi R, Rossi S, Scifo MC, et al. Recurrence of endometrial polyps [J]. Gynecol Obstet Invest, 2014, 78(1): 26-32.
- [3] 夏恩兰. 妇科内镜学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 558-561.
- [4] 陈忠平. 妇产科病理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1982: 105-125.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239-243, 383-385.
- [6] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 新世纪2版. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 87-92, 96-116.
- [7] 黄丽华, 向梅. 子宫内膜息肉研究新进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(1): 43-46.
- [8] Litta P, Di Giuseppe J, Moriconi L, et al. Predictors of malignancy in endometrial polyps: a multi-institutional cohort study[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2014, 35(4): 382-386.
- [9] 陶跃平, 吴晓杰. 子宫内膜息肉术后放置左炔诺孕酮宫内释放系统对IGF-1的影响研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(15): 31-33.
- [10] 蔺军敏, 陈燕如, 刘连连, 等. 子宫内膜息肉发病的相关因素研究进展及与不孕关系的相关研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(14): 2978-2980.
- [11] 鲁改娟, 夏亲华. 子宫内膜息肉中西医研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(1): 219-222.
- [12] 郭慧梅, 高希焕, 陆颖仪, 等. 宫腔镜电切术后联合妈富隆及生化汤治疗子宫内膜息肉临床研究[J]. 河北医学, 2014, 20(5): 711-714.
- [13] 王日生. 活血化瘀中药药理作用探析[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(4): 74-75.
- [14] 魏焕. 散结清瘀汤防治瘀热型子宫内膜息肉宫腔镜术后复发的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014: 18.

(本文编辑: 代莹莹)

收稿日期: 2016-07-05

(上接第1177页)

医生的重视,可以及早通过饮食控制以及运动或调整血脂等来预防NALFD的发生。

参考文献

- [1] 范建高, 施军平. 2011年非酒精性脂肪性肝病流行病学与无创诊断研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(2): 81-83.
- [2] Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, et al. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes, meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e52036.
- [3] 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- [4] 周建英, 胡红心. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者代谢指标分析[J]. 山东医药, 2015, 55(21): 52-53, 62.
- [5] 米国莲, 王翠坤, 王春艳, 等. 健康体检人群体重指数与脂肪肝关系的调查分析[J]. 河北医药, 2013, 35(17): 2671-2672.
- [6] 张艳敏, 蒋晓忠, 常延河, 等. 尿酸水平对2型糖尿病患者发生非酒精性脂肪肝风险的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(1): 31-33.
- [7] Pacifico L, Bonci E, Andreoli G, et al. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(7): 737-743.
- [8] Yunke Z, Guoping L, Zhenyue C. Triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: Predictive value for CHD severity and new-onset heart failure[J]. Herz, 2014, 39(1): 105-110.
- [9] Mostafa SA, Davies MJ, Morris DH, et al. The association of the triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with insulin resistance in White European and South Asian men and women [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e50931.
- [10] 胡德峰, 令狐颖, 苗燕, 等. 3079例体检人群非酒精性脂肪肝与代谢综合征相关分析[J]. 贵州医药, 2014, 38(3): 274-275.
- [11] 于帅, 王斌, 杜娜, 等. 非酒精性脂肪肝患者并发2型糖尿病的风险分析[J]. 山东医药, 2015, 55(3): 50-52.
- [12] Krishan S. Correlation between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dyslipidemia in type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(2 Suppl 1): S77-81.
- [13] Anurag L, Aniket S, Shalik J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence and associated risk factors-A study from rural sector of Maharashtra [J]. Trop Gastroenterol, 2015, 36(1): 25-30.
- [14] Fan X, Liu EY, Poole Hoffman V, et al. Triglyceride/high density lipoprotein cholesterol ratio: a surrogate to predict insulin resistance and low-density lipoprotein cholesterol particle size in nondiabetic patients with schizophrenia [J]. J Clin Psychiatry, 2011, 72(6): 806-812.
- [15] 申甜, 喻明, 徐碧林, 等. 新诊断2型糖尿病患者肝酶水平与糖脂代谢的关系[J]. 山东医药, 2014, 54(16): 47-48.
- [16] Kälsch J, Bechmann LP, Heider D, et al. Normal liver enzymes are correlated with severity of metabolic syndrome in a large population based cohort [J]. Sci Rep, 2015, 5: 13058.

(本文编辑: 陈子康)

收稿日期: 2016-01-03