

• 临床论著 •

内异II号对子宫内膜异位症 β -内啡肽、强啡肽的影响

第二军医大学长海医院(上海 200433) 俞超芹

上海中医学院龙华医院 王大增 王祖倩

内容提要 检测正常妇女及子宫内膜异位症患者经期血浆 β -内啡肽、强啡肽水平及其动物模型下丘脑、垂体 β -内啡肽、强啡肽水平。结果表明: 子宫内膜异位症患者 β -内啡肽、强啡肽水平低于正常妇女, 可能是痛经的原因之一, 内异II号缓解痛经的作用, 有部分可能是通过提高外周血及下丘脑 β -内啡肽水平; 子宫内膜异位症动物模型下丘脑、垂体 β -内啡肽、强啡肽水平与正常对照组相比有明显的不同。

关键词 β -内啡肽 强啡肽 子宫内膜异位症 内异II号

子宫内膜异位症(简称内异症)的显著症状之一是继发性、渐进性痛经。 β -内啡肽(β -EP)、强啡肽(DynA₁₋₁₃)为内源性阿片肽, 以下丘脑、垂体含量最高。 β -EP及DynA₁₋₁₃生理功能广泛, 最经典的是内源性镇痛作用。近来人们发现 β -EP与女性生殖内分泌有明显的关系。本文通过临床及动物实验以了解: β -EP、DynA₁₋₁₃与内异症的关系及用内异II号治疗后 β -EP、DynA₁₋₁₃的变化。

临床研究

一、临床资料

内异症患者37例, 均来源于1990年1月~1991年2月上海中医学院龙华医院妇科子宫内膜异位症专科门诊。年龄: 26~44岁, 平均35.73岁。病程: 3个月~14年, 平均4.9年。要求: 近半年内未服用过丹那唑等西药; 治疗满1个疗程以上; 具有前后对照。

健康妇女14名, 来源于上海中医学院88、89级研究生; 年龄: 24~33岁, 平均27岁。

二、治疗方法

内异II号组成: 生大黄、桃仁霜、鳖甲、琥珀, 以2:2:2:1比例组成, 醋浸, 烘干, 研末成丸。每日7g, 分2次服用, 连续服用3个月经周期为1个疗程。治疗期间不用任何

激素类药物。患者于治疗前后经期同一天抽血。用塑料注射器采集外周血2ml, 迅速注入含有抑肽酶的肝素抗凝管中, 混匀, 立即离心, 3000r/min, 10min, 取血浆, 置-20℃低温冰箱待测。采用第二军医大学神经生物教研室提供的放免药盒。统计学处理分别采用近似法t检验、配对资料t检验。

三、结果

1. 临床疗效: 根据中西医结合研究会妇产科专业委员会第二届学术会议制订的疗效标准^[1], 结果: 痊愈4例, 显效9例, 有效17例, 无效7例, 总有效率81.08%。痛经缓解率89.36%。

2. 内异症患者治疗前后及健康妇女 β -EP、DynA₁₋₁₃含量测定: 见表1。

表1 各组治疗前后 β -EP、DynA₁₋₁₃水平比较
(pg/ml, $\bar{x} \pm S$)

组别	β -EP	DynA ₁₋₁₃
健康	51.90 $\pm$ 24.68* (14)	319.21 $\pm$ 95.98* (13)
治前	33.10 $\pm$ 28.77 (37)	198.59 $\pm$ 59.44 (35)
治后	52.65 $\pm$ 41.42* (37)	208.97 $\pm$ 51.73 (35)

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$; ()内为例数

从表1看出, 内异症患者经期血浆 β -EP、DynA₁₋₁₃水平均显著低于健康妇女; 治疗后血

浆 β -EP水平显著升高,而DynA₁₋₁₃无明显变化。

实验研究

一、材料及方法

成熟未交配过的雌性新西兰大白兔18只,体重为2.5~3.5kg。参考D. Won Hahn的方法^(2,3)建立动物模型。

子宫内膜异位症动物模型:用20%乌拉坦以5ml/kg量静脉麻醉。开腹找到子宫,切下右侧子宫长约3cm,行端端吻合术。剥离切下部分的内膜组织,再将内膜组织切成3×3×1mm,缝在左侧卵巢附近、左侧输卵管正中外侧、左侧子宫输卵管连接处的系膜上。剩余内膜组织送组织学检查,以证实植入物为子宫内膜。缝合切口。制模6周后,将其随机分为治疗组和非治疗组。每组动物均为6只。

正常对照组动物模型(为了比较内异症动物模型与正常动物在 β -EP、DynA₁₋₁₃方面的差异,同时为了排除手术本身对 β -EP、

DynA₁₋₁₃的影响,对正常动物进行脂肪移植手术),用20%乌拉坦以5ml/kg量静脉麻醉,开腹找到子宫,切下右侧子宫长约3cm,行端端吻合术。剪下肠系膜上的脂肪组织,将其切成3×3×1mm,缝在与制内异症动物模型所缝的相同部位。

制模6周后,治疗组动物每日灌服内异Ⅱ号煎剂250ml,含生药14g,相当于成人剂量的30倍。正常对照组、非治疗组不给药。3组均于4周后处死。迅速取出全脑、垂体,置于100℃生理盐水中煮沸5min,取出后分离下丘脑。垂体、下丘脑电子天平称重后,置于玻璃匀浆器内,加入0.1N HCl 1ml制成匀浆,放置100min后加入0.1N NaOH 1ml,摇匀,离心3000r/min, 20min,取上清液,置于-20℃低温冰箱中待测。采用第二军医大学神经生物教研室提供的放免药盒测定。

二、实验结果

3组垂体、下丘脑 β -EP、DynA₁₋₁₃含量的测定,结果见表2。

表2 3组垂体、下丘脑 β -EP、DynA₁₋₁₃测定结果 (pg/ml, $\bar{x} \pm S$)

组别	β -EP		DynA ₁₋₁₃	
	垂体	下丘脑	垂体	下丘脑
正常对照	786.55±83.83*(5)	37.91±12.50*(4)	52.99±53.43**(6)	11.37±2.59**(5)
非治疗	1594.05±483.99(5)	66.63±14.29(5)	117.53±53.27(6)	19.56±7.88(6)
治疗	426.64±107.84*(5)	108.35±35.58**(5)	46.29±20.39*(5)	23.60±8.22**(5)

注:与非治疗组比* $P < 0.05$, ** $P > 0.05$; ()内为动物数

从表2中看出:非治疗组垂体、下丘脑 β -EP水平显著高于正常对照组;非治疗组垂体DynA₁₋₁₃水平显著高于正常对照组,治疗组垂体 β -EP、DynA₁₋₁₃显著低于非治疗组;治疗组下丘脑 β -EP绝对值明显高于非治疗组,但无统计学意义。

讨论

一、内异Ⅱ号的临床疗效

内异症的本质是血瘀,病变部位在下焦,由于离经之血蓄积于下焦,影响下焦脏腑功能,而致下焦腑气失畅。下焦腑气失畅又反过来影响下焦各脏腑气血的运行,促进病变的发展。

所以在治疗时除活血化瘀外,还须通腑,两者相辅相成,从而达到更好的治疗目的。根据此治则创立由生大黄、桃仁霜、鳖甲、琥珀等药组成的内异Ⅱ号。内异Ⅱ号在治疗内异症的过程中,不仅显著地减轻了内异症患者痛经等症状。而且改善了内异症患者的体征。

二、 β -EP、DynA₁₋₁₃与痛经

β -EP、DynA₁₋₁₃最经典的功能是内源性镇痛作用。本文实验结果提示:内异症患者 β -EP、DynA₁₋₁₃水平低于正常可能是痛经的原因之一;内异Ⅱ号缓解痛经的作用可能是通过提高 β -EP水平达到的。其作用途径有以下两个可能性。

1. 中枢性镇痛作用: 内异Ⅱ号有提高下丘脑 β -EP水平的趋势(非治疗组 66.63 ± 14.29 、治疗组 108.35 ± 35.58), 而 β -EP的内源性镇痛部位主要在下丘脑。由此可认为内异Ⅱ号通过提高下丘脑 β -EP水平而取得中枢镇痛作用。

2. 外周镇痛作用: 子宫是 β -EP的靶器官。用PAP染色, 发现 β -EP定位于内膜间质、腺上皮、肌间神经纤维, 故认为 β -EP参与了子宫功能的调节⁽⁴⁾。内异Ⅱ号通过提高外周 β -EP水平, 使子宫功能活动趋于正常, 从而使痛经得以缓解。

三、 β -EP、 DynA_{1-13} 与内异症的生殖内分泌紊乱

内异症患者往往伴有黄体功能不足和黄体化卵泡不破裂综合征(LUFs)等内分泌障碍, 而发生内分泌障碍的机理, 有以下可能性:

(1) 催乳素(PRL)升高: PRL升高通过多巴胺影响卵巢功能, 也可能影响卵巢黄体生成素(LH)受体的合成和使卵泡对LH反应迟钝而影响排卵和黄体形成。另外PRL有直接抑制孕酮和 $17\text{-}\beta$ 雌二醇分泌的作用而影响黄体功能。

(2) 卵泡刺激素(FSH)、LH分泌异常: 有人认为由于早期卵泡期FSH绝对或相对不足影响卵泡成熟而致黄体功能不足。中枢性LH释放不足是导致LUFs的原因⁽⁵⁾。 β -EP对下丘脑—垂体系统及生殖激素(GnRH-GnH)呈抑制调节作用, 影响其脉冲释放节律及阻抑排卵。脑垂体 β -EP与PRL呈正相关, 与LH呈负相关。高PRL血症、闭经—溢乳症时 β -EP呈高值⁽⁴⁾。本文的实验结果: 非治疗组无论垂体、下丘脑其 β -EP水平均显著高于正常对照组。由此认为内异症的内分泌紊乱可能与垂体、下丘脑的高 β -EP水平有关。

本文实验还发现垂体 DynA_{1-13} 水平非治疗组显著高于正常对照组。 DynA_{1-13} 是否参与生殖内分泌的调节还有待于进一步的研究和探讨。

四、中枢 β -EP、 DynA_{1-13} 与外周 β -EP、 DynA_{1-13} 的关系

临床内异症患者血浆 β -EP、 DynA_{1-13} 水平显著低于正常妇女, 而动物实验是非治疗组垂体 β -EP、 DynA_{1-13} 及下丘脑 β -EP水平显著高于正常对照组。这可能与 β -EP、 DynA_{1-13} 合成途径不尽相同有关。WILLI⁽⁶⁾等报道子宫 β -EP的分泌受卵巢激素的影响, 孕酮能显著提高 β -EP的分泌, 而雌二醇却抑制孕酮对 β -EP的作用。内异症患者由于存在黄体功能不足, 以致孕酮与雌二醇之间的平衡失调, 从而使 β -EP水平下降。

由于下丘脑、垂体的 β -EP、 DynA_{1-13} 的合成途径不同, 所以内异Ⅱ号对它们的作用结果亦不同, 即内异Ⅱ号提高下丘脑 β -EP水平, 却降低了垂体 β -EP、 DynA_{1-13} 水平。

参 考 文 献

1. 子宫内膜异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准。中西医结合杂志 1987; 7(5):317.
2. Hahn Dw, et al. Development of an animal model for quantitatively evaluating effects of drugs on endometriosis. Fertil Steril 1985; 44(3):410.
3. Hahn Dw, et al. Experimental evidence for failure to implant as mechanism of infertility associated with endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1986; 155(5):1109.
4. 李继俊. 妇产科领域中的 β -内肽。实用妇科与产科杂志 1990; 6(3):155.
5. 韩美玲. 子宫内膜异位症的病理生理研究进展。国外医学妇产科分册 1989; 16(2):89.
6. WILLI, et al. β -Endorphin in uterine secretions of pseudopregnant and ovariectomized, ovarian steroid-treated gilts. Endocrinology 1987; 121:1111.

• 书 讯 •

由苏州医学院附属第一医院中西医结合免疫肾病研究室主任卢君健教授等编著的《结缔组织病中西医诊治学》一书, 999千字, 精装, 定价36.50元, 已于1992年8月出版。作者继1987年编著出版国内第一本结缔组织疾病专著——《实用结缔组织病学》后的姐妹篇。87年版本以西医为主, 而本书则以中西医结合为主。适宜中西医医师及临床免疫病专科医师阅读, 中医科、内科、小儿科、骨科、风湿病科、肾脏病科医师均宜阅读。欲购者请与作者联系。

Abstracts of Original Articles

Effect of Endometriosis Pill No. 2 on β -Endorphin and Dynorphin of Endometriosis

Yu Chao-qin (俞超芹), Wang Da-zeng (王大增)*, Wang Zu-qian (王祖倩)*, et al

Changhai Hospital, The Second Military Medical College, Shanghai (200433)

**Longhua Hospital, Shanghai*

In order to explore the correlation between endometriosis and β -Endorphin, Dynorphin, the β -Endorphin and Dynorphin levels in menstrual blood of normal women and patients with endometriosis, and the pituitary-hypothalamic β -Endorphin and Dynorphin levels in animal models were determined. The results indicated: (1) The plasma β -Endorphin and Dynorphin levels in patients with endometriosis were significantly lower than those in normal women ($P < 0.05$); the plasma β -Endorphin levels in patients with endometriosis were significantly higher after treatment of Endometriosis Pill No. 2 ($P < 0.05$). (2) The pituitary and hypothalamic β -Endorphin levels in untreated group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the hypothalamic β -Endorphin in treated group were obviously higher than those in untreated group (108.35 ± 35.38 and 66.63 ± 14.29 respectively). The above-mentioned results presented evidence that the low β -Endorphin and Dynorphin levels in endometriotic patients play a role in dysmenorrhea; the effect of Endometriosis Pill No.2 in relieving dysmenorrhea was realized through an increase of plasma and hypothalamic β -Endorphin levels. (3) The Pituitary and hypothalamic β -Endorphin levels were significantly different between the animal models of endometriosis and normal control groups.

Key words β -Endorphin, Dynorphin, Endometriosis Pill No.2, endometriosis

(Original article on page 7)

Clinical and Basic Studies on Sanpin (三品) Therapy for Chronic Cervical Diseases

Xiong Nan-hua (熊楠华), Liao Cai-sen (廖彩森)

Jianxi Provincial Gynecological and Obstetrical Hospital, Nanchang (330006)

Chronic cervical diseases belong to the category of precancerous diseases whose treatment is important in preventing cervical cancer. 135 cases were treated with Sanpin preparations therapy after exclusion of heart, liver, kidney and cancerous diseases. After the treatment of 2-3 months, 133 cases were cured. Two cases have not finished their treatment courses and so have been excluded from the study. Among them, 110 have been followed up for 1 to 11 years. All of the patients with pretreatment hypertrophic cervixes had normal sizes after the treatment. The cure rate of cervical erosion was 83.81% and the cure rate of cervical neoplasms was 91.84%. The basic studies of toxicology, pharmacology, pharmacochimistry and genetic toxicology of the Sanpin pills and rods have been done. Results showed that this therapy was safe so long as its indications and contraindications were handled correctly and the drug was given routinely. This therapy is simple, economical, safe and effective. After short training, it can be applied in county and township hospitals.

Key words Sanpin pills and rods, chronic cervical diseases, chronic hypertrophic cervicitis, cervical neoplasms, cervical polypus

(Original article on page 10)