

丹莪合剂治疗子宫内膜异位症的临床及实验研究

蔡利珊¹ 舒 晔² 谢辉英¹ 孙 琰¹ 王文会¹ 毛先珍¹

杜 玲¹ 章小琴¹ 阎兆珍¹ 傅彩娥¹

内容提要 **目的:**寻找治疗子宫内膜异位症(内异症)既有效、副作用又少的药物。**方法:**应用纯中药制剂——丹莪合剂治疗内异症 189 例,观察治疗前后一些指标的变化,并且还观察了实验动物模型用丹莪合剂及丹那唑治疗后的情况。**结果:**内异症患者 189 例经丹莪合剂治疗 9 个月,临床痊愈 39 例占 20.6%;显效 67 例占 35.4%;有效 67 例占 35.4%;无效 16 例占 8.5%,总有效率为 91.5%。与丹那唑同疗程治疗内异症患者 160 例的总有效率 95.0% 比较,无显著性差异。动物实验结果也与临床相似。**结论:**丹莪合剂是治疗内异症的一种安全、有效的药物,值得进一步研究及开发,特别对该病的早期诊断、早期治疗及预防独具特色。

关键词 子宫内膜异位症 丹莪合剂 活血祛瘀 疏肝理气 软坚散结 免疫功能 抗子宫内膜抗体

Clinical and Experimental Study on the Treatment of Endometriosis with Dan'e Mixture Cai Lishan, Shu Ye, Xie Huiying, et al *The Second Affiliated Hospital, Kunming Medical College, Yunnan (650101)*

Objective: To find a medicine to treat endometriosis effectively with less side-effect. **Methods:** Dan'e mixture (DEM, consists of Radix Salviae Miltiorrhizae and Rhizoma Zedoariae) was used to treat 189 cases of endometriosis and the change of symptom and sign, the B ultrasonograph, the anti-endometrium antibody and endometriosis quantitative diagnostic index were observed, another 160 cases were treated with Danazol as control, also using animal model to treat with DEM and Danazol. **Results:** One hundred and eighty-nine cases were treated for 9 months. According to National Standards, 39 cases (20.6%) were cured, 67 cases (35.4%) were markedly effective, 67 cases (35.4%) were effective, and 16 cases (8.4%) were ineffective. Compared with 160 cases treated with Danazol for 9 months, the total effective rates were 95% and 91.5% respectively, the difference between them was insignificant. Animal experiments showed the similar results to the clinical ones. **Conclusion:** SZM is a safe and effective medicine to treat endometriosis, which deserves further study and development. It is particularly helpful for diagnosis, treatment and prevention of endometriosis in the early stage.

Key words Endometriosis, Dan'e mixture, activate blood circulation to remove stasis, Disperse stagnated Liver Qi, soften hard lumps and dispel nodes, immune functions, anti-endometrium antibody

从 1990 年 6 月~1996 年 6 月,我们制成了纯中药制剂——丹莪合剂,应用此合剂治疗子宫内膜异位症(内异症)患者 189 例(研究组),与丹那唑治疗内异症患者 160 例(对照组)比较,并行了动物实验,现将其临床及实验结果报告如下。

临 床 研 究

1 临床资料

1.1 一般资料 研究组年龄 20~51 岁,平均 34.8 岁;病程 0.5~30 年,平均 4.6 年;未婚 4 例;原发不孕 21 例,继发不孕 12 例;有足月产史者 170 例,

其中生育 1 胎者 150 例,2 胎者 16 例,3 胎以上者 4 例;有过人工流产或自然流产者 166 例,为总数的 87.8%,其中有 1 次流产史者 80 例,有 2 次流产史者 59 例,有 3 次以上流产史者 27 例。对照组 160 例平均年龄 36 岁,病程平均 4.8 年,其余情况与研究组近似。

1.2 症状及体征 研究组有痛经史者 173 例占 91.5%;经期腰骶部疼痛者 166 例;经期肛门坠胀者 163 例。子宫正常大小 96 例,子宫增大 93 例,其中 34 例经 B 超及手术病理检查为子宫腺肌瘤;骶韧带触痛性硬结者 118 例;附件发现单侧囊肿 59 例,双侧囊肿 8 例,粘连性包块 39 例,附件增厚增粗触痛 109 例。合并乳腺小叶增生者 76 例。对照组痛经者 147 例占

1. 昆明医学院第二附属医院(昆明 650101);2. 昆明医学院

91.9%;附件囊肿单侧 49 例,双侧 6 例;骶韧带触痛性硬结 87 例。

1.3 研究组病例中有 17 例做过卵巢巧克力囊肿剔除术;5 例子宫切除术,术后复发。9 例经腹腔镜检查确诊并行囊肿穿刺抽出巧克力液;3 例在 B 超引导下做阴道囊肿穿刺抽出巧克力液后注无水酒精。在病例中有 7 例用过丹那唑,4 例用三苯氧胺,5 例用安宫黄体酮,1 例用己酸孕酮,因效果不满意,停药复发或副作用明显,不能坚持治疗而改用中药治疗。

1.4 辅助诊断 (1)B 超检查:研究组子宫腺肌症 34 例;单侧卵巢巧克力囊肿 49 例,双侧 8 例;后穹窿积液 9 例,子宫附件未发现异常 7 例。总检查数 107 例占总数的 56.6%。对照组检查 93 例占总数的 58.1%,33 例腺肌症,单侧巧克力囊肿 38 例,双侧 7 例;后穹窿积液 8 例;未见异常 7 例。(2)抗子宫内膜抗体(EMAb)检测:用南京军区总院免疫科所制 Elisa 检测子宫内膜试剂盒,研究组测 EMAb79 例,其中阳性 46 例,阳性率为 58.2%。对照组未测。

1.5 分度 根据中西医结合妇科专业第三届会议制定的内异症诊断标准,用卫生部中医中药临床研究指导原则(1993 年第一辑)划分标准分为轻、中、重三度。研究组患者 189 例中,轻度 74 例,中度 97 例,重度 18 例。对照组 160 例中,轻度 64 例,中度 87 例,重度 9 例。

2 治疗方法 药物制作:丹莪合剂以丹参 12g 莪术 9g 柴胡 10g 元胡 6g 五灵脂 9g 三七 4g 甘草 6g 等,中药由云南省第二制剂室制成合剂,每瓶 250ml(含生药 122g)。用法:每次口服 40~60ml,每天 2~3 次,从月经第 10 天开始,每月服 20 天,月经期可以不停药,3 个月为 1 个疗程;用药 3 个疗程统计疗效。大多数为口服,加热后效果更好,少数患者胃不适,或肛门坠胀、盆腔痛较重,可睡前便后保留灌肠,每天 125ml。对照组用丹那唑 200mg 口服,每天 3 次,持续服药 9 个月。

3 结果

3.1 疗效标准 参照中国中西医结合妇产科学专业第三届学术会议制定的内异症疗效标准。临床痊愈:症状、体征基本消失或 3 年内妊娠者。显效:症状基本消失,包块缩小 1/2 以上。有效:症状、体征明显减轻,包块缩小 1/3 以上。无效:症状、体征较治疗前无明显变化。

3.2 结果 两组患者临床疗效比较:见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究	189	39(20.6)	67(35.4)	67(35.4)	16(8.5)	173(91.5)
对照	160	32(20.0)	58(36.3)	62(38.8)	8(5.0)	152(95.0)

注:两组比较, $P > 0.05$

从上表中可以看出,研究组 189 例总有效率为 91.5%。不孕患者 33 例中已怀孕有 9 例占 27.2%。在有效的 173 例中,病情为轻、中度者 160 例占 92.5%,而在治愈者 39 例中,轻、中度者 38 例占 97.4%。说明药物治疗主要对轻、中度病例有效,患者应早期诊断、早期治疗。

对照组总有效率为 95%。经统计学处理(χ^2 检验), $P > 0.05$,无显著性差异。

3.3 毒副作用 丹莪合剂应用 6 年以来,未发现明显的副作用;其中研究组 32 例用药 0.5 年以上复查肝、肾功能及血常规,未见异常改变。而丹那唑治疗中有 14 例肝功能 ALT 升高,停药 1~2 个月后恢复。10 例服药 3 个月以上出现水肿及体重增加,其中 1 例增加 10kg。

实验研究

1 材料与方法 用 SD 品系大鼠(1 级动物,由云南省白药集团股份有限公司研究所提供)。用大鼠子宫内膜移植法成功地复制了子宫内膜异位症病理模型。模型建立 4 周后将大鼠随机分成 4 组,每组 10 只,1 组给丹那唑 40mg/kg,2 组给丹莪合剂 40ml/kg(每毫升含生药 0.48g),3 组给丹莪合剂 10ml/kg,4 组为对照组,不给任何药。连续喂养 1.5 个月,先采血作肝、肾功能及血常规,然后处死动物,作大体解剖,观察病理变化,并取下异位内膜组织及原始子宫、心、肝、脾、肺、肾、肾上腺等脏器作光镜病理检查。

2 结果

2.1 大体解剖及光镜组织学检查 1 组动物异位子宫内膜缩小变薄,腺体萎缩,粘膜有散在点状坏死现象。2、3 组大鼠异位子宫内膜显示有萎缩、粘膜点状轻度坏死,此现象不如 1 组显著,在大体解剖时点状 2、3 组盆腔炎症表现比 1、4 组轻,粘连少,组织清洁。光镜检查各脏器除 1 组少数大鼠肾上腺束带状细胞有变性改变外,各组各脏器均未发现异常。

2.2 血液及肝、肾功能检查 实验动物经 45 天给药后,外周血白细胞、血红蛋白以及血浆蛋白、ALT、尿素氮、肌酐等检查结果显示,1、2、3 组动物的血常规及肝、肾功能均无明显变化。

讨论

1 内异症被国内外学者公认为一妇科常见多发病^[1,2]。本组临床研究中认为,诊断应着重在无创性的方法研究,首先,认真的病史收集及仔细的体检,特别是妇科双合诊及三合诊盆腔检查是很重要的,再给予

各型超声检查,多数典型患者可得基本诊断。

2 免疫学说的研究证实了内异症是一种自身免疫性疾病,异位的子宫内膜可使外周血和腹腔液中出现各种异性抗体,尤以 EMAb 在内异症的发病及不孕中有重要作用⁽³⁾,因此,EMAb 检测方法的建立,为内异症,尤其是为早期诊断提供了特异、敏感的非创伤性诊断方法⁽⁴⁾。本组结果显示,早期症状不重的病例阳性率高,此检测对早期诊断内异症有很大的意义。

3 根据临床经验及应用逐步回归分析方法⁽⁵⁾,采用电子计算机辅助诊断也可提高确诊率。应用杭州医科大学报告的 EMT 计量诊断指数表可作为早期诊断中一无创性易掌握的方法加以推广。

4 中医学认为:内异症的发病主要是七情所伤或风寒相搏,使瘀血阻滞,离经之血积聚日久成为癥瘕,气滞血瘀、气虚血瘀是主要的机制^(6,7)。治疗从机体整体出发,调理气血,平衡阴阳,根据活血化瘀、疏肝理气、软坚散结、调整免疫功能等治则,制成的纯中药制剂——丹莪合剂,其方中多数药入肝经,有调理气血的作用,有的药兼入肾经调理先天,另一些药兼入脾经调理后天。药性既不偏寒凉也不偏温热,全方重在疏肝解郁,行气止痛,活血止痛,祛瘀止痛,调经止痛,长于化瘀消癥。临床中用于治疗内异症收到与丹那唑疗效近似的作用,对轻、中度者效果较优,长期服用未见到副作用,未发现引起肝、肾功能的改变。对所制做的大鼠内异症模型观察到丹莪合剂及丹那唑两种药物作用

接近。丹莪合剂对缩小大鼠异位子宫内膜和腺体、内膜坏死等方面作用虽不如丹那唑明显,但消炎作用及整体调节作用较丹那唑为好。且该药对身体各重要器官无损伤及影响。所以该药是治疗内异症的一种安全、有效的药物,值得进一步研究及开发。用现代化的中西医结合方法研究诊治此既疑难又众多的疾病内异症,争取做到早期诊断、早期治疗,对有危险因素人群中的预防是很必要的,为达此目的,无毒副作用的中医中药独具特色。

参 考 文 献

1. 黄小愚. 汉方治疗妇产科疾病的临床经验. 国外医学中医中药分册 1995;17(6):3—6.
2. 石一复. 子宫内膜异位症的诊断与治疗现状. 中华妇产科杂志 1996; 31(10):577—581.
3. 江 森. 子宫内膜异位症研究的进展. 中华妇产科杂志 1994;29(10):624—626.
4. 黄邱朝, 武建国. 子宫内膜异位症的实验室及其临床意义. 实用妇产科杂志 1994; 10(4):206—207.
5. 张志华. 电子计算机辅助诊断盆腔子宫内膜异位症——附 339 例验证. 中华妇产科杂志 1983;18(2):85.
6. 刘 健, 李祥云. 子宫内膜异位症的中西医研究近况. 上海中医药杂志 1990;1:35—37.
7. 马敏珠. 血府逐瘀汤治疗子宫内膜异位症 83 例. 上海中医药杂志 1993; 2:16—17.

(收稿:1998-02-23 修回:1998-06-30)

全国中药研究开发与产业化学术讨论会征文通知

中国中西医结合学会中药专业委员会拟定于 1999 年 8 月召开中药研究开发与产业化学术讨论会。现将征文有关事项通知如下。

1 征文范围 (1)中药新剂型、新工艺新辅料的研究。(2)中药产业化关键技术探讨。(3)中药化学成分、有效及质量标准的研究。(4)中药现代药理学、毒理学研究及方法学探讨。(5)中药临床研究。(6)中药现代化发展战略、中药复方研究思路及方法学探讨。(7)中药文献综述及其他有关方面的研究。

2 征文要求 (1)来稿字数限 4000 字以内(包括参考文献),并另附 500~800 字摘要,无摘要者恕不录用。(2)来稿请打印或用 400 字稿纸抄写清楚。论文题目下按顺序写明作者姓名、工作单位、单位地址、邮政编码。(3)征文不论录用与否,一律不退稿,请作者自留底稿。(4)《中国实验方剂学杂志》将参与本次会议论文的审稿工作,符合该杂志稿约要求的论文,该杂志将优先录用。(5)征文截止日期:1999 年 5 月 31 日(以邮戳日期为准)。(6)征文寄交地点:北京市东直门内北新仓 18 号(邮政编码:100700),中国中医研究院中药研究所,蔡仲德同志。(7)会议的具体时间、地点另行通知。