

中药治疗子宫内膜异位症的研究进展

江 珍¹ 李佩双¹ 梁瑞宁²

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指具有生长功能的子宫内膜组织出现在子宫腔被覆黏膜以外部位的一种持续性病变疾病^[1]。EMs 在育龄期妇女的发病率约为 10%~15%,伴有盆腔疼痛达 80%,合并不育者 50%,严重影响女性健康^[2,3]。内异症被认为是一种免疫缺陷病^[4],而免疫缺陷引起免疫细胞的数量和活性的异常。细胞因子是由免疫细胞和免疫相关细胞产生的小分子多肽,具有调节细胞功能,对细胞间的相互作用、细胞的生长和分化、免疫应答等有重要调节作用。近年研究表明,中医药有效治疗 EMs 可能与其调节细胞因子的水平及活性有关^[5]。

1 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF 是一种血管内皮细胞高度特异丝裂原,强效的新生血管刺激因子,具有诱导血管内皮细胞增殖、促进血管构建、诱导新生血管形成等生物学作用^[6]。“黏附—侵袭—血管生成”被认为是内异灶形成的病理生理过程,内异病灶的发生有赖于血管的生成^[7]。张敏等^[8]给予 EMs 模型大鼠灌服复方莪术散(药物组成:三棱、莪术、淫羊藿、黄芪、延胡索),分为低、中、高剂量组,每日灌胃 1 次,连续 28 天后测定异位子宫内膜组织中基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和 VEGF 的表达水平,结果显示复方莪术散在一定剂量关系上明显抑制异位组织生长,缩小异位病灶体积,抑制 MMP-2 和 VEGF 表达。陈景伟等^[9]研究发现,补肾温阳化瘀方(药物组成:炮附子、肉桂、小茴香、延胡索、制没药等)可明显降低 EMs 患者血清 VEGF 及糖链抗原 125(CA125)含量,阻断内异症的血管生成,调节患者紊乱的免疫功能,而有效治疗子宫内膜异位症。

2 肿瘤坏死因子(TNF) TNF 根据其来源和结构可分为 TNF- α 和 TNF- β 。近年来研究发现, TNF- α 与 EMs 的发生关系密切^[10]。TNF- α 具有抗感染、抗肿瘤和免疫调节等多种生物学活性,还具有潜在的诱

导新生血管形成。郭永红等^[11]研究发现,丹赤胶囊高剂量组能明显降低 EMs 模型大鼠腹腔液中 TNF- α 水平,抑制子宫内膜细胞黏附、种植及进一步生长。刘丹彤^[12]研究本事琥珀散(药物组成:三棱、莪术、赤芍、刘寄奴、丹皮、肉桂、熟地、当归、乌药、元胡)及其拆方对 EMs 模型大鼠免疫相关细胞因子的影响,结果发现该药可降低 EMs 大鼠外周血 TNF- α 水平,改善免疫功能。李卫红等^[13]探讨蠲痛饮(药物组成:鸡血藤、丹参、当归、川芎、赤芍、补骨脂、白术、土茯苓、泽兰、龙血竭、田七、炙甘草)对 EMs 模型大鼠血清和腹腔液中细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 及细胞间黏附分子-1(inter-cellular adhesion molecule-1, ICAM-1)表达的影响,结果显示,蠲痛饮能抑制 TNF- α 、IL-1 β 及 ICAM-1 的分泌,改善全身和局部免疫水平,抑制异位子宫内膜的黏附。

3 白细胞介素族细胞因子 白细胞介素 2(IL-2)是参与免疫应答的重要细胞因子,与炎症反应、抗肿瘤效应和移植排斥反应有密切关系^[14]。研究显示,EMs 或合并不孕患者腹腔液中 IL-2 和淋巴细胞活性均有所增高^[15],故认为增多的 IL-2 诱导并促进多种细胞毒细胞的活性,增强机体免疫应答,从而导致炎症、疼痛和不孕。IL-6 是介导免疫和炎症反应的多元性细胞因子,促进多种细胞因子和生长因子的分泌,促进异位内膜的种植和生长,诱导 VEGF 表达等多重功效^[16]。IL-8 是具有强生血管活性的细胞因子,通过促进新生血管的形成,使盆腔异位内膜基底部毛细血管的数量和面积均显著增多,异位病灶得以种植^[17]。Carmona F 等^[18]研究发现,卵巢型内异症患者血清 IL-6 和 IL-8 水平明显高于浸润型内异症者,测定其血清水平可能有助于卵巢型内异症的诊断。周华等^[19]研究益气活血中药(药物组成:黄芪、党参、白术、三棱、莪术等)对大鼠异位子宫内膜组织的影响,发现其可调节异位子宫内膜组织中 IL-2、IL-6 含量,干扰异位内膜的生长。丹赤胶囊中、高剂量组能明显降低 EMs 模型大鼠腹腔液中 IL-8 水平^[11]。内异方^[20](药物组成:云茯苓、桂枝、皂角刺、石见穿、莪术、水蛭等)和异位宁^[21](药物组成:赤芍、柴胡、蓬莪术、延胡索、蜈蚣、黄芩、金银花、薏苡仁、秦艽、牡蛎等)也能调整 EMs 大鼠模型血清 IL-2、IL-6 水平,改善全身和局部

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81160477)

作者单位:1.江西中医药大学临床医学院(南昌 330006);2.江西中医药大学第二附属医院妇产科(南昌 330006)

通讯作者:梁瑞宁, Tel:13367002131, E-mail:jack169.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 10. 1278

免疫水平,协调免疫平衡而减少异位病灶的发生、发展。

4 ICAM 细胞黏附分子是调节细胞黏附过程的重要因子。黏附是异位病灶存活的第一步,是 EMs 形成和发展的基础。异位内膜种植初期,ICAM-1 使异位病灶逃避免疫监视。有研究提示,ICAM-1 在内异症形成的早期阶段对逆流子宫内膜细胞的黏附和种植有着重要作用^[22]。俞而慨等^[23]观察软坚散结中药(药物组成:血竭、三七、薏苡仁等)对 EMs 模型小鼠异位内膜黏附的影响,结果显示,该方降低异位内膜组织 CD44、ICAM-1 的表达,降低异位内膜的黏附能力。

5 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) MMPs 是细胞外基质降解过程中最主要的蛋白水解酶,能够降解细胞外基质,调节细胞间黏附,还参与新生血管形成和内皮细胞的选择性扩张^[24]。细胞外基质的降解与重建是异位内膜侵袭并种植于腹腔的关键。研究表明,补肾序贯方(药物组成:女贞子、生地、山药、白芍、当归、川断、淫羊藿、巴戟天、紫石英等)结合软坚化瘀方(即散结镇痛胶囊)可抑制 EMs 大鼠异位内膜组织中 MMP-2 的活性,降低异位内膜的“侵袭”能力,继而不利于异位内膜的血管生成并种植^[25]。赵瑞华等^[26]观察了活血消异方(丹参、赤芍、莪术等)对 ICAM-1、MMP-9、VEGF 在异位内膜的表达具有长远的降调作用,抑制异位内膜的黏附、侵袭和局部新生血管的形成,最终抑制 EMs 的形成。

6 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1) HIF-1 是缺氧微环境中的细胞进行适应性反应的一种关键性转录调控因子。缺氧作为 EMs 早期的微环境,促进了 HIF-1 的表达,继而促进新生血管的生成,从而利于异位子宫内膜的种植和存活,导致 EMs 的发生。采用疏肝理气温阳化瘀法(制香附、红花、丹参、柴胡、全蝎等)可以降低内异症子宫内膜组织中升高的 HIF-1、VEGF 水平,改善内异症缺氧微环境,抑制了 EMs 的发展^[27]。

7 巨噬细胞移动抑制因子(MIF, macrophage migration inhibitory factor) MIF 是一种免疫炎症性因子,通过限制巨噬细胞移动,使腹腔内及异位灶处巨噬细胞增多,增强巨噬细胞分泌生长因子和血管生成因子能力,从而有利于异位内膜的维持和生长。本事琥珀散及其拆方也能降低 EMs 模型大鼠外周血 MIF 水平,抑制血管生成,缓解局部炎症反应,调整 EMs 患者的免疫状态^[12]。

8 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemo-

tactic protein 1, MCP-1) MCP-1 是对单核细胞具有特异性趋化及激活活性的细胞因子。Kharfi A 等^[28]研究发现 MCP-1 在 EMs 患者腹腔液中含明显升高,以初期最甚,且 MCP-1 与巨噬细胞及 IL-1、TNF- α 等细胞因子之间相互促进的恶性循环加重了腹腔炎症反应,有利于 EMs 的发生发展。赵玉等^[29]研究表明,消异方(药物组成:红藤、败酱草、水蛭、炒鸡内金、皂角刺、炒王不留行、薏苡仁、茯苓、肉桂、醋香附、菟丝子、肉苁蓉、三七、炮穿山甲)能降低 EMs 患者血清 MCP-1 含量,降低巨噬细胞的趋化作用。

综上所述,中药有效治疗 EMs 可能与其调控人体细胞因子的分泌水平有关,目前以细胞因子为靶标的中药治疗 EMs 机制研究颇多,而其中以 VEGF 较多。细胞因子种类繁多,众多细胞因子在体内通过旁分泌、自分泌等多种方式发挥作用,具有多效性、重叠性、拮抗性和协同性等多种生理功能,形成了十分复杂的细胞因子调节网络。因此,中药对 EMs 的治疗作用并非通过单纯调节某一细胞因子,而是调节整个细胞因子分泌网络,有必要采用分子生物学手段和现代统计学方法研究中药对 EMs 患者整个细胞因子分泌网络的影响。这不但可以进一步阐述中药治疗 EMs 的机制,还能研究以细胞因子作为诊断 EMs 的生物标志物,为用细胞因子作为中药治疗 EMs 的疗效评价指标奠定一定的理论基础。

参 考 文 献

- [1] 郎景和. 子宫内膜异位症研究的理论和实践: 发病、诊断和治疗的“三化”[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(11): 801-802.
- [2] Giudice LC. Endometriosis[J]. New Engl J Med, 2010, 362(25): 2389-2398.
- [3] 郎景和. 子宫内膜异位症研究的任务与展望(之二)[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(10): 649-651.
- [4] Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis[J]. Minerva Gynecol, 2005, 57(3): 237-248.
- [5] 伍海鹰, 史云, 谢蓬蓬. 罗氏内异方对子宫内膜异位症并不孕患者腹腔液细胞 ICAM-1 与 IL-8 含量的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(3): 114-116.
- [6] 王春红, 魏静波, 曲银娥, 等. 血管内皮生长因子及其受体在子宫内膜异位症中的表达和意义[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(6): 605-609.
- [7] Cho SH, Oh YJ, Nam A, et al. Evaluation of serum and urinary angiogenic factors in patients with endometriosis[J]. Am J Reprod Immunol, 2007, 58(6): 497-504.
- [8] 张敏, 曹保利. 复方莪术散对子宫内膜异位症大鼠异位

- 内膜组织基质金属蛋白酶 2 和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(14): 1225-1228.
- [9] 陈锦伟, 杜慧兰, 杨剑, 等. 补肾温阳化瘀方对子宫内膜异位症血管生成的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(9): 1715-1717.
- [10] 许丽华. EMAB、CA125、TNF- α 与子宫内膜异位症的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(28): 4336-4337.
- [11] 郭永红, 李光荣. 丹赤胶囊对子宫内膜异位症模型大鼠腹腔液中 IL-8 和 TNF- α 水平的影响[J]. 天津中医药, 2009, 26(5): 419-421.
- [12] 刘丹彤. 本事琥珀散及其拆方对子宫内膜异位症大鼠模型免疫相关细胞因子的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [13] 李卫红, 谭文举, 李莉. 蜀痛饮对大鼠子宫内膜异位症 IL-1 β 、TNF- α 和 ICAM-1 的影响[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(24): 4029-4032.
- [14] 郎景和. 关于子宫内膜异位症的再认识及其意义[J]. 中国工程科学, 2009, 11(10): 137-142.
- [15] 邵雪峰, 李琳琳, 邵骏. 子宫内膜异位症患者治疗前后血清 IL-2、SIL-2R 和 TNF- α 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(3): 204-206.
- [16] 徐洪云, 曹玉民, 李建霞, 等. IL-6 与子宫内膜异位症发病关系的研究[J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(1): 57-59.
- [17] Malhotra N, Karmakar D, Tripathi V, et al. Correlation of angiogenic cytokines-leptin and IL-8 in stage, type and presentation of endometriosis [J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(3): 224-227.
- [18] Carmona F, Chapron C, Martinez-Zamora MA, et al. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin-6[J]. J Reprod Immunol, 2012, 95(1-2): 80-86.
- [19] 周华, 齐聪, 杨红, 等. 益气活血中药对大鼠异位子宫内膜组织 IL-2、IL-6 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(6): 76-78.
- [20] 付金荣, 郑锦, 王芳, 等. 内异方对子宫内膜异位症模型大鼠血清及腹腔液 IL-2、TNF- α 的影响作用[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(5): 76-78.
- [21] 王艳萍, 马文光, 马宝璋. 异位宁对实验性大鼠子宫内膜异位症 IL-6 mRNA 影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(9): 537-538.
- [22] 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.
- [23] 俞而慨, 程明军, 王宜生, 等. 软坚散结中药对子宫内膜异位症模型小鼠内膜黏附因子的影响[J]. 中医杂志, 2009, 50(1): 69-72.
- [24] 车建华, 潘文婧, 刘倩, 等. MMP-2、MMP-9 及 EMM-PRIN 在子宫内膜异位症中的表达及临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(12): 19-20.
- [25] 魏郁青, 齐丹, 谈勇, 等. 补肾序贯方结合软坚化瘀方对子宫内膜异位症大鼠基质金属蛋白酶-2 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1394-1397.
- [26] 赵瑞华, 杨艳环, 李敏, 等. 活血消异方对子宫内膜异位症大鼠 ICAM-1、MMP-9 及 VEGF 的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 12(35): 826-828.
- [27] 刘桂蕾. HIF-1、VEGF 在实验性大鼠子宫内膜异位症的表达及疏肝理气温阳化瘀法对其影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [28] Kharfi A, Akoum A. Soluble interleukin-1 receptor type II blocks monocyte chemotactic protein-1 secretion by U937 cells in response to peripheral blood serum of women with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2002, 78(4): 836-842.
- [29] 赵玉, 孙伟, 崔薇. 消异方对子宫内膜异位症患者血清 MCP-1 和 IL-6 含量的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(5): 418-419.

(收稿: 2014-07-28 修回: 2016-06-08)