

温化止痛方超声电导透入治疗子宫腺肌病疗效观察

张 磊 时燕萍

摘要 目的 观察温化止痛方超声电导药物透入法治疗子宫腺肌病(adenomyosis)疗效。**方法** 将子宫腺肌病肾虚血瘀证患者按照随机数字表法分为治疗组(经前 2 日至经期结束采用温化止痛方超声电导穴位药物透入治疗)和对照组(经期口服温化止痛方),每组 20 例。连续治疗 3 个月经周期。于治疗前后分别采用 SP 法免疫组织化学染色测定子宫内膜中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)及缩宫素受体(oxytocin receptor, OTR)表达,比较两组临床疗效,观察两组患者中医证候疗效、子宫体积、糖类抗原 125(CA125)含量。**结果** 两组临床总疗效比较差异无统计学意义($P=0.357$)。治疗组经行腹痛疗效及腰部酸痛改善率优于对照组($P<0.05$)。两组治疗后子宫体积均缩小,子宫内膜中 COX-2、OTR 水平及积分均降低($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 温化止痛方超声电导穴位药物透入途径与口服途径均可以有效地改善子宫腺肌病的肾虚血瘀证候,缩小子宫病灶,缓解疼痛。

关键词 温化止痛方;超声电导穴位透入;子宫腺肌病;子宫内膜中环氧化酶-2;缩宫素受体

Efficacy Observation of Ultrasonic Conductometric Acupoint Penetration of Wenhua Zhitong Recipe for Adenomyosis Patients ZHANG Lei and SHI Yan-ping Department of Gynecology, Jiangsu Provincial Hospital, Nanjing (210029)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of ultrasonic conductometric acupoint penetration of Wenhua Zhitong Recipe (WZR) in treating adenomyosis. **Methods** Totally 40 adenomyosis patients with Shen-deficiency blood stasis syndrome were randomly assigned to the treatment group and the control group, 20 in each group. Patients in the treatment group received ultrasonic conductometric acupoint penetration of WZR from the 2nd day before menstruation to the end of menstruation, while those in the control group took WZR. All patients received 3 consecutive menstrual cycles. Endometrial contents of cyclooxygenase-2 (COX-2) and oxytocin receptor (OTR) were determined using SP immunohistochemical staining method before and after treatment. Clinical effect, efficacy of Chinese medical syndrome, changes of uterus volume, and contents of carbohydrate antigen 125 (CA125) were observed before and after treatment. **Results** There was no statistical difference in the total clinical effect between the two groups ($P=0.357$). Efficacies for relieving abdominal pain and lumbar soreness during menstruation were better in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). Uterus volume, endometrial levels and integrals of COX-2 and OTR decreased in the two groups after treatment ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion** Ultrasonic conductometric acupoint penetration of WZR and oral administration of WZR both could effectively improve adenomyosis patients' symptoms such as Shen deficiency, and blood stasis, reduce the foci of uterus, and relieve the pain.

KEYWORDS Wenhua Zhitong Recipe; ultrasonic conductometric acupoint penetration; adenomyosis; cyclooxygenase-2; oxytocin receptor

子宫腺肌病(adenomyosis)是指子宫肌层内存在子宫内膜腺体和间质,在激素的影响下发生出血、结缔组织增生,形成弥漫病变或局限性病变,以痛经和月

经量增多为主要表现。该病多见于 30~50 岁的多产妇女,其症状个体差异很大,盆腔疼痛是其常见症状之一。临床治疗主要以药物保守治疗和手术治疗为主,本研究采用温化止痛方超声电导穴位药物透入法治疗子宫腺肌病,观察治疗前后痛经评分、子宫内膜中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)及缩宫素受体(oxytocin receptor, OTR)表达的变化,比较临床疗效,报道如下。

基金项目:江苏省中医药管理局康缘基金项目(No. HZ1012KY)

作者单位:江苏省中医院妇科(南京 210029)

通讯作者:张 磊, Tel: 18066067762, E-mail: yaoay827 @

sina.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 01. 0054

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 子宫腺肌病诊断标准根据《妇产科学》^[1]及《中国实用妇科与产科杂志》^[2]相关内容拟定。

(1) 临床表现及体征: ①渐进性痛经; ②经前或经后某一固定时间内下腹疼痛、腰骶不适进行性加剧; ③周期性直肠刺激症状, 进行性加剧; ④月经量多、经期延长; ⑤子宫均匀性增大或局限性隆起, 质地硬并压痛, 经期压痛更明显; ⑥子宫峡部触痛性结节。

(2) B 超: ①子宫呈均匀性增大, 轮廓线尚规则; ②子宫腔内膜回声线前移或居中, 厚度改变不大; ③子宫切面内回声不均匀, 有实质性低回声和强回声区, 有时可见小的无回声区, 这是由于小的囊状积血所致; ④子宫大小和内部回声, 月经前后比较常有变化。子宫腺肌病可在子宫切面内显示局限性回声异常区, 内有小的无回声区。肿块边缘欠规则, 无包膜回声, 子宫可呈局限性隆起, 呈非对称性增大, 且以后壁居多, 无明显声像衰减。

(3) 糖类抗原 125 (CA125) > 35 U/mL。

临床表现凡有(1)中①、②之一和③~⑥之一, 结合(2)和(3)之一即可确诊。

中医辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]中医肾虚血瘀证辨证标准。主症: 经行腹痛, 进行性加重, 月经量多或经期延长, 色紫暗或有血块。次症: 腰骶痠痛或腰膝痠软, 肛门坠痛, 头晕耳鸣, 神疲乏力, 带下量多, 面色晦暗, 不孕。舌脉: 舌质紫暗, 舌体瘀斑、瘀点, 脉沉细或涩。以上主症必备, 次症具备 3 项时, 可作为临床诊断。

2 纳入及排除标准 纳入标准: 符合子宫腺肌病诊断标准及肾虚血瘀证辨证标准; 年龄 20~45 岁; 愿意接受中药治疗, 已签署知情同意书。排除标准: 哺乳、妊娠或正准备妊娠的妇女; 合并子宫肌瘤或其他生殖系统肿瘤等; 宫体增大超过 2 个月妊娠子宫大小; 具有严重的原发性心、肝、肺、肾、血液或影响其生存的严重疾病; 过敏体质, 或已知对本药成分过敏; 正在参加其他药物临床试验。

3 一般资料 40 例均为 2008 年 9 月—2010 年 2 月江苏省中医院妇科门诊及住院子宫腺肌病肾虚血瘀证患者, 病史均为 3 年及以上, 按照随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组各 20 例。治疗组平均年龄为 (37±6) 岁, 对照组平均年龄为 (39±4) 岁, 两组年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 治疗方法 治疗组经前 2 天开始至经期结束

采用温化止痛方 (组成: 北细辛 3 g 肉桂 5 g 炙乳香 10 g 炙没药 10 g 玄胡索 15 g 炙甘草 6 g 五灵脂 10 g 全蝎 3 g, 浓煎 100 mL, 0.6 g 生药/mL) 超声电导穴位药物透入法治疗, 超声电导仪及超声电导凝胶贴片由北京诺亚同舟医疗技术有限公司提供。患者取仰卧位, 将耦合凝胶片固定在仪器的治疗发射头内, 取中药煎剂 2~5 mL 分别加入到两个耦合胶片上, 再将胶片连同治疗发射头固定在患者两侧子宫穴处 (脐中下四寸, 旁开三寸)。每天 1 次, 每次 30 min, 每次治疗结束后保留贴片 2 h。对照组经期口服温化止痛方。经前 2 日开始口服, 每日 1 剂, 分早、晚 2 次。两组均连续治疗 3 个月经周期。

5 观察指标及方法 于治疗前后经期第 1 天分别抽取少许子宫内膜, 分别采用 SP 免疫组织化学染色法分级定量测定子宫内膜中 COX-2 及 OTR 表达, 观察两组患者临床疗效^[4]、临床症状、体征改善情况^[4]、中医证候积分疗效^[3]、子宫体积及 CA125。

5.1 COX-2 及 OTR 表达 COX-2 及 OTR 表达阳性信号 (棕黄色/褐色颗粒) 主要位于腺体细胞的胞浆内及核周, 间质细胞基本不表达。用已知阳性片作阳性对照, PBS 代替一抗作阴性对照。参照 Ota H 等^[5]免疫组织化学评分标准, 由两个观察者对切片进行盲式阅片, 显微镜下随机择 5 个视野, 观察所选择的高倍镜视野中的所有细胞, 记录阳性染色细胞百分数 (%) 并记分。弱阳性 (+): 上皮或间质阳性细胞数 < 25%, 记 1 分; 阳性 (++) : 上皮或间质阳性细胞数 25%~50%, 记 2 分; 强阳性 (+++) : 上皮或间质阳性细胞数 > 50%, 记 3 分。细胞着色强度则以多数阳性细胞呈现的染色 (棕黄色) 记分: 着色和已知阳性片同样强为强着色, 记 3 分; 着色浅、但与阴性对照片有明显区别者为浅着色, 记 1 分; 着色强度在浅着色和强着色之间者为中等着色, 记 2 分。将阳性百分数记分和细胞染色记分相加即为 COX-2、OTR 积分。

5.2 临床疗效 临床疗效判定标准参照文献^[4]。痊愈: 临床症状消失, 子宫局部体征消失, 月经正常, 不孕症患者 3 年内受孕; 显效: 临床症状基本消失, 子宫缩小, 或局部体征存在但月经正常, 不孕症患者受孕; 有效: 症状减轻, 子宫无增大或略缩小, 停药 3 个月症状未加重; 无效: 主要症状无变化或恶化, 局部病变有加重趋势。

5.3 其他症状、体征改善情况 参照文献^[4]。观察两组其他症状、体征改善情况: 肛门坠胀、恶心呕吐、腰部痠痛、头晕乏力、舌质紫暗、舌有瘀点、脉沉细, 比较两组改善率。

5.4 中医证候积分 (主症) 经行腹痛: 正常, 0 分;

表 1 两组治疗前后子宫内膜 COX-2 表达比较 [例(分)]

组别	例数	时间	强阳性染色 3 分	中等阳性染色 2 分	弱阳性染色 1 分	强着色 3 分	中等着色 2 分	浅着色 1 分	COX-2 积分 (分,中位数)
对照	20	治疗前	10(30)	10(20)	0(0)	9(27)	9(24)	2(2)	5
		治疗后	2(6)	10(20)	8(8)	0(0)	6(12)	14(28)	3*
治疗	20	治疗前	14(42)	6(12)	0(0)	16(48)	4(8)	0(0)	6
		治疗后	4(12)	12(24)	4(8)	2(6)	8(16)	10(20)	3*

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后子宫内膜 OTR 表达比较 [例(分)]

组别	例数	时间	强阳性染色 (+++)3 分	中等阳性染色 (++)2 分	弱阳性染色 (+)1 分	强着色 3 分	中等着色 2 分	浅着色 1 分	OTR 积分 (分,中位数)
对照	20	治疗前	10(30)	6(12)	4(4)	6(18)	8(16)	6(6)	4.5
		治疗后	2(6)	10(20)	8(8)	3(9)	8(16)	9(9)	3.5*
治疗	20	治疗前	16(48)	4(8)	0(0)	10(30)	10(20)	0(0)	5
		治疗后	4(12)	10(20)	6(6)	2(6)	3(6)	15(15)	3**

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

轻度,3 分,虽有疼痛但可忍受,并能正常生活,睡眠不受干扰;中度,6 分,疼痛明显,不能忍受,要求使用镇痛药,睡眠受干扰;重度,9 分,疼痛剧烈不能忍受,必须受用镇痛药物,睡眠受到严重干扰,可伴有植物神经功能紊乱表现或被动体位。(次症) 血色:正常,0 分;轻度,1 分,淡紫;中度,2 分,色黯;重度,3 分,色黯黑。血质:正常,0 分;轻度,1 分,有少量血块;中度,2 分,血块量介于轻重之间;重度,3 分,如黑豆汁,有大量血块,行经不畅:无,0 分;有,1 分。经前乳胀:无,0 分;有,1 分。胸闷不舒:无,0 分;有,1 分。疗效判定标准参照文献[3]:痊愈:服药后积分恢复至 0 分,腹痛及其他症状消失,停药后 3 个月经周期未复发者;显效:治疗后积分降低至治疗前积分的 1/2 以下,腹痛明显减轻,其余症状好转,不服止痛药能坚持工作;有效:治疗后积分降低至治疗前积分的 1/2 ~ 3/4,腹痛减轻,其余症状好转,服止痛药能坚持工作;无效:腹痛及其他症状无改变。比较两组经行腹痛、血色证候疗效及综合中医证候疗效。

5.5 子宫体积 两组治疗前后均行妇科 B 超检查,测量子宫三维径线,按不规则椭球体体积计算公式($4/3\pi abc$)计算子宫的体积(a 、 b 、 c 分别表示子宫三维界面中三个切面的半径值)。

5.6 CA125 测定 分别于治疗前后采患者静脉血,采用酶联免疫法检测 CA125。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后子宫内膜 COX-2 表达比较(表

1) 与本组治疗前比较,两组治疗后 COX-2 积分均降低($P < 0.01$)。

2 两组治疗前后子宫内膜 OTR 表达比较(表 2) 与本组治疗前比较,两组治疗后 OTR 积分均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 两组临床疗效比较(表 3) 两组疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 两组其他症状、体征改善情况比较(表 4) 治疗组腰部痠痛改善率优于对照组($P < 0.05$)。

5 两组经行腹痛、血色证候疗效比较(表 5) 治疗组经行腹痛、血色证候疗效优于对照组($P < 0.05$)。

6 两组综合中医证候疗效比较(表 6) 两组中医证候疗效比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

7 两组治疗前后子宫体积比较(表 7) 与本组治疗前比较,两组治疗后子宫体积均缩小($P < 0.05$)。

表 3 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照	20	0(0)	4(20.0)	12(60.0)	4(20.0)	16(80.0)
治疗	20	2(10.0)	6(30.0)	10(50.0)	2(10.0)	18(90.0)

表 4 两组其他症状、体征改善情况比较

症状	治疗组(20 例)			对照组(20 例)		
	改善 (例)	未改善 (例)	改善率 (%)	改善 (例)	未改善 (例)	改善率 (%)
肛门坠胀	6	4	60.0	2	6	25.0
恶心呕吐	2	2	50.0	0	2	0
腰部痠痛	16	4	80.0*	4	16	20.0
头晕乏力	6	6	50.0	8	2	80.0
舌质紫暗	10	6	62.5	12	4	75.0
舌有瘀点	12	8	60.0	12	4	75.0
脉沉细	10	2	83.3	6	10	37.5

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

表 5 两组经行腹痛、血色证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	经行腹痛					例数	血色				
		痊愈	显效	有效	无效	总有效		痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照	20	0(0)	2(10.0)	14(70.0)	4(20.0)	16(80.0) *	14	0(0)	4(28.0)	8(57.1)	2(14.3)	12(85.7)
治疗	20	10(50.0)	4(20.0)	4(20.0)	2(10.0)	18(90.0)	16	6(37.5)	2(12.5)	4(25.0)	4(25.0)	12(75.0)

注:与对照组比较,*P<0.05

表 6 两组综合中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效	P
对照	20	4(20.0)	8(40.0)	6(30.0)	2(10.0)	18(90.0)	0.176
治疗	20	0(0)	4(20.0)	12(60.0)	4(20.0)	16(80.0)	

表 7 两组治疗前后子宫体积比较 (cm³, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	子宫体积		
		治疗前	治疗后	平均缩小率(%)
对照	20	123±61	105±41 *	10.1
治疗	20	88±32	75±33 *	14.7

注:与本组治疗前比较,*P<0.05

8 两组治疗前后血清 CA125 比较(表 8) 两组治疗前后血清 CA125 比较,差异均无统计学意义(P>0.05)

表 8 两组治疗前后血清 CA125 比较 (U/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血清 CA125
对照	20	治疗前	60±24
		治疗后	51±16
治疗	20	治疗前	55±56
		治疗后	55±66

9 不良反应 治疗组 2 例在治疗过程中(第 1 个疗程)出现敷贴部位皮肤红疹,其中 1 例出现灼伤样小水泡。予对症处理后 1 周治愈,均顺利完成治疗过程。

讨 论

近年来,由于子宫腺肌病的发病率不断上升,子宫腺肌病疼痛成为研究的热点和治疗难点,主要表现为其疼痛机制的复杂,疼痛评估的方法尚不完善,治疗后复发率高等。多数学者从人类及动物模型研究中发现子宫壁受损、炎症所致薄弱,宫腔压力的升高使子宫内膜侵入肌层是组织学基础^[6]。而雌激素与它的发生发展有着密切的关系,雌激素为子宫内膜致分裂源,且异位病灶上皮细胞内有雌激素受体表达,促使异位病灶组织在肌层内种植、生长、发展,周期性变化导致局部出血灶,使子宫增大,出现痛经,这是子宫腺肌症疼痛的形态学基础^[7]。

雌激素参与子宫腺肌病痛经机制主要为:雌激素、环氧合酶、前列腺素、芳香化酶、雌激素途径。经研究

发现子宫内膜异位症病灶中存在一种自主分泌的正反馈机制,即芳香化酶在子宫腺肌病患者中高表达,促进 C19 类固醇转化为雌激素,雌激素刺激 COX-2 使前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 增加,而后者是芳香化酶活性强有力的诱导剂,这种机制使雌激素及 PGE₂ 在子宫腺肌病患者局部组织中持续存在,导致局部雌激素及 PG 水平增加^[8]。现有研究证明在腺肌病患者血浆中 PGE₂、TXB₂ 显著高于肌瘤组且与痛经正相关。子宫内膜是合成前列腺素的重要部位,PGF_{2α} 是一种强烈的血管收缩物质,造成子宫肌肉缺血、缺氧,导致子宫痉挛性疼痛。PGE₂ 局部聚集也是一种致痛物质,并能增强组织胺和缓激肽的炎性作用而致痛。同时 OT 通过与 OTR 的结合,可通过 Ca²⁺ 等多种信号转导途径使子宫平滑肌收缩而致痛^[9]。而且 OT 与内膜 OTR 结合后,诱导内膜上皮细胞产生 PGF_{2α},以旁分泌方式刺激平滑肌收缩。PGF_{2α} 能增加 OT 的释放而不影响其合成,两者具有协同作用,共同导致子宫收缩,导致痛经。

本研究结果表明温化止痛方经超声电导药物透入的治疗途径与口服同样具有较好的疗效,两组临床总疗效差异无统计学意义(P>0.05),但超声电导药物透入疗法在改善经行腹痛、腰部痠痛的症状及子宫体积的大小方面优于口服途径。温化止痛方的这两种治疗途径虽具有降低 CA125 的作用,但疗效不明显,CA125 可作为腺肌病的诊断指标,但作为疗效指标缺少特异性。本研究表明,两组治疗后的子宫内膜中 COX-2、OTR 含量较治疗前均有所下降,说明超声电导穴位药物透入治疗通过使药物局部高浓度聚集及相关穴位的药物渗透,可有效发挥温化止痛方药效,因此推测温化止痛方的超声电导穴位药物透入可能通过抑制 COX-2 及 OTR 蛋白的表达,导致了 PGE₂、PGF_{2α} 含量下降,减少了炎性致痛物质的聚集并且使过度收缩的子宫肌层舒张达到镇痛的目的。

温化止痛方治疗子宫腺肌病,尤其在改善经行腹痛方面具有较好的疗效,但较多患者反映药物口服气味难闻,难以长期坚持服用,有些患者存在胃肠道反应。在本次的临床研究中,将其治疗途径改为

药物的定点穴位透入治疗,上述比较已证明温化止痛方超声电导药物透入法在临床疗效上与口服途径并无显著性差异,对治疗子宫腺肌病均有较好的疗效,并且在改善继发性腹痛及伴随腰部痠痛的症状上要明显优于后者。同时相比口服治疗避免了胃肠道反应的缺点。为中医药外治法治疗子宫腺肌病提供了一条新的路径,减轻患者的临床症状,提高生活质量。但该课题样本量较少,研究存在局限性,同时对于本课题临床作用的机制部分,由于缺乏系统而严谨对理疗外用的单味中草药的离子、离子化合物成分以及渗透和促渗药物成分的基础性实验研究,存在有效成分不明确,治疗功能和作用表述不严谨的问题。且此治疗方法是否还通过其他机制治疗子宫腺肌病,还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 谢辛,苟文丽主编. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:268-274.
- [2] 李亚里,张淑兰. 子宫内膜异位症专题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(3): 131-172.

- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,1993:263-265.
- [4] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 中国中西医结合学会妇产科专业委员会第三届学术会议修订标准[J]. 中国中西医结合杂志,1991,11(6): 376.
- [5] Ota H, Igarashi S, Sasaki M, et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis [J]. Hum Reprod, 2001, 16(3): 561-566.
- [6] Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis[J]. Hum Reprod Update, 1998, 4(4): 312-322.
- [7] 张卓梅,关铮. 子宫腺肌病疼痛机制研究进展[J]. 国外医学·妇产科学分册, 2007, 34(2): 92-94.
- [8] Bulun SE, Fang Z, Imir G, et al. Aromatase and endometriosis[J]. Semin Reprod Med, 2004, 22(1): 45-50.
- [9] Shmygol A, Gullam J, Blanks A, et al. Multiple mechanisms involved in oxytocin-induced modulation of myometrial contractility[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(7): 827-832.

(收稿:2013-06-22 修回:2014-12-15)

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号,可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息,同时可查看两本期刊的全文信息,欢迎广大读者订阅。

