

本文引用:王 剑,曹 敏.定坤丹对宫腔粘连患者宫腔镜术后再粘连的预防及相关细胞因子的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(8):913-916.

定坤丹对宫腔粘连患者宫腔镜术后再粘连的预防及 相关细胞因子的影响

王 剑¹,曹 敏²

(1.湖南中医药大学第一附属医院妇产科,湖南 长沙 410007;2.湖南中医药大学研究生院,湖南 长沙 410007)

〔摘要〕目的 观察定坤丹对宫腔粘连患者宫腔镜术后再粘连预防的疗效及相关细胞因子的影响。方法 将120例宫腔粘连患者宫腔镜术后随机分为中药组、西药组、空白组各40例,西药组术后予常规西药口服,中药组术后予定坤丹口服,疗程均为3个月;空白组术后无特殊药物治疗。观察治疗前后3组患者宫腔粘连程度及子宫内膜组织转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)及纤溶酶原激活剂抑制因子(PAI-1)的变化。结果 (1)中药组治疗后总有效率显著高于空白组($P<0.05$);中药组与西药组治疗后总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$);(2)治疗前3组子宫内膜组织TGF- β 1及PAI-1的表达比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后中药组和西药组子宫内膜组织TGF- β 1及PAI-1的表达均明显低于空白组($P<0.05$),中药组和西药组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 定坤丹对宫腔粘连患者宫腔镜术后再粘连预防有一定疗效,其作用机制可能与抑制子宫内膜组织TGF- β 1、PAI-1的表达相关。

〔关键词〕 宫腔粘连复发;宫腔粘连分离术;定坤丹;转化生长因子- β 1;纤溶酶原激活剂抑制因子

〔中图分类号〕 R271.1;R711.3

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.08.017

Effect of Dingkundan in Prevention of Recurrence After Hysteroscopic Surgery in Patients with Intrauterine Adhesions and Its Influence on Related Cytokines

WANG Jian¹, CAO Min²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the effect of Dingkundan in the prevention of recurrence after hysteroscopic surgery in patients with intrauterine adhesions and its influence on related cytokines. Methods A total of 120 patients with intrauterine adhesions were equally and randomly divided into three groups after hysteroscopic surgery: traditional Chinese medicine (TCM) group, Western medicine group, and blank group. After surgery, the Western medicine group was given oral administration of conventional Western medicine, while the TCM group was given oral administration of Dingkundan. The course of the treatment was 3 months in both groups. However, the blank group was not given any medicine after surgery. The degree of intrauterine adhesions and the expression of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in the endometrium were observed before and after treatment. Results After treatment, the TCM group had a significantly higher overall response rate than the blank group ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the overall response rate between the TCM group and the Western medicine group ($P>0.05$). There was no significant difference in the expression of TGF- β 1 and PAI-1 in the endometrium between the three groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the expression of TGF- β 1 and PAI-1 in the endometrium in the TCM group and the Western medicine group was significantly lower than that in the blank group ($P<0.05$). However, there

〔收稿日期〕2018-03-24

〔基金项目〕湖南省自然科学基金课题(2015JJ3096);湖南省教育厅课题(13c695)。

〔作者简介〕王 剑,女,副主任医师,硕士,主要从事妇产科临床工作,E-mail:345911563@qq.com。

was no significant difference in the expression of TGF- β 1 and PAI-1 in the endometrium between the TCM group and the Western medicine group ($P>0.05$). **Conclusion** Dingkundan has a certain effect in preventing the recurrence after hysteroscopic surgery in patients with intrauterine adhesions. The mechanism may be related to the inhibition of TGF- β 1 and PAI-1 expression in the endometrium.

〔**Keywords**〕 recurrence of intrauterine adhesions; transcervical resection of adhesion; Dingkundan; TGF- β 1; PAI-1

宫腔粘连是指因各种原因造成的宫腔前后壁粘连、变形甚至宫腔闭锁。近年来,随着宫腔粘连的发病率和检出率的上升,其对女性的身心健康和生育能力造成了严重的影响。目前对宫腔粘连形成的分子机制的研究越来越多,经学者研究发现转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)及纤溶酶原激活剂抑制因子(PAI-1)可能在宫腔粘连纤维化的形成中起到了一定的作用。虽然宫腔镜下宫腔粘连分离术(TCRA)是治疗宫腔粘连的最佳方法和标准术式,但是TCRA术后子宫内膜的修复需要一定的时间,并且由于基底层的暴露、出血等原因二次粘连仍有可能发生,再粘连的发生率为3.1%~23.5%,故如何采取有效的方法预防宫腔粘连的复发成为一个新的问题。本研究从细胞分子机制方面探讨中成药定坤丹对TCRA术后再粘连的预防作用,拟探讨更合理的治疗方案,为预防宫腔再次粘连提供临床实验依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013年1月~2017年3月湖南中医药大学第一附属医院住院部及门诊宫腔粘连病例共120例,年龄20~40岁。所有病例行宫腔镜下宫腔粘连分离术,术中取子宫内膜组织测定TGF- β 1、PAI-1。按照医学伦理学要求,将研究过程中患者可能的受益及可能出现的药物过敏、无效及其他可能的副作用交代清楚,和患者签署知情同意书。采取数据库数字编号随机单盲原则进行分组,分为中药组、西药组、空白组,每组40例。中药组年龄(31.2 \pm 4.3)岁,宫腔粘连程度轻度12例,中度14例,重度14例;西药组年龄(30.4 \pm 5.0)岁,宫腔粘连轻度13例,中度13例,重度14例;空白组年龄(31.9 \pm 2.3)岁,宫腔粘连轻度14例,中度12例,重度14例。3组年龄、宫腔粘连程度、内膜组织中TGF- β 1及PAI-1表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 西医诊断标准 (1)有宫腔操作、宫腔感染、反复自然流产、过期流产病史;(2)临床表现:月经减少、月经过少、继发性闭经,周期性腹痛,不孕;(3)宫腔镜检查提示宫腔粘连。

1.2.2 分型标准 根据欧洲妇科内镜协会(ESGE)标准^[1]将宫腔镜下所见的粘连分为I~V度。I度:宫

腔多处纤维膜样粘连带,两侧宫角及输卵管开口正常;II度:子宫前后壁间有致密的纤维粘连,两侧宫角及输卵管开口可见;III度:纤维素状粘连致部分宫腔及一侧宫角闭锁;IV度:纤维素状粘连致部分宫腔及两侧宫角闭锁;V度:粘连带瘢痕化致宫腔极度变形或狭窄,粘连带致宫腔完全消失。I度为轻度,II度、III度为中度,IV度、V度则为重度。

1.2.3 中医肾虚血瘀证诊断标准^[2] 主症:(1)月经量少;(2)月经停闭;(3)反复自然流产、过期流产病史;(4)正常性生活、未避孕,同居1年未孕;(5)周期性下腹疼痛。次症:月经质稀色黯,月经夹血块,腰膝酸软,头晕耳鸣,精神疲倦,足跟痛;小腹胀痛;夜尿频多。舌脉:舌质淡或夹瘀点瘀斑,苔薄白,脉沉弱或沉涩。以上主症1项必备,兼见其他次症1项、结合舌脉即可诊断。

1.2.4 纳入标准 (1)符合女性宫腔粘连的诊断标准;(2)符合中医肾虚血瘀证诊断标准;(3)有性生活史;(4)年龄20~40岁之间;(5)3个月内无生育要求;(6)3个月内无其他同类药物使用史,未参加其他药物临床实验;(7)经宫腔镜检查确诊为宫腔粘连者;(8)签署患者知情同意书,愿意参加该研究。

1.2.5 排除标准 (1)妊娠、哺乳等生理性闭经;(2)生殖系统先天性缺陷和畸形;(3)其他原因如排卵障碍、输卵管不通、男方因素等引起的不孕;(4)其他原因如内分泌紊乱、子宫内膜结核引起的月经异常;(5)合并内科重大疾病如高血压、冠心病、肾脏疾病、血液系统疾病如血小板减少、血友病、精神病等;(6)合并有生殖道感染者;(7)对本药物过敏者;(8)不符合纳入标准,或未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效及安全性判断者。

1.3 治疗方法

1.3.1 手术方法 3组患者宫腔镜下明确宫腔粘连的部位、范围、性质,判断粘连的程度后行TCRA术,术毕上宫形节育器1枚。手术过程在B超监护下进行,术后抗生素预防感染治疗。术中所有病例均取粘连表面子宫内膜组织,生理盐水冲洗后10%福尔马林液固定,常规石蜡包埋、切片,备免疫组化检测用。

1.3.2 术后服药方法 西药组TCRA术后第2天开始口服戊酸雌二醇片(国药准字J20130009,拜耳医药保健有限公司广州分公司,1 mg/片),6 mg/d,连续服用3个月,经期不需要停药,最后10 d加服甲羟孕酮片(安宫黄体酮,国药准字H33020715,浙

江仙璐制药股份有限公司,2 mg/片),10 mg/d。中药组于 TCRA 术后第 2 天开始口服中成药定坤丹(国药准字 Z14020656,山西广誉远国药,7 g/粒),2 粒/d,连续口服 3 个月,经期不需要停药。空白组 TCRA 术后无特殊药物治疗。

1.4 观察指标及方法

所有病例均于 3 个月后再次行宫腔镜检查,判断宫腔再次粘连情况与程度,进行疗效评估及统计。并在宫腔镜术中取适量子宫内组织,生理盐水冲洗后 10%福尔马林液固定,常规石蜡包埋、切片,备免疫组化检测用。TGF- β 1、PAI-1 试剂使用北京中杉金桥生物技术有限公司试剂盒说明书进行操作。阴性对照用 PBS 代替一抗进行反应。在显微镜下如观察到背景中有边界清楚的棕黄色或棕褐色颗粒即为免疫组化的阳性结果。图像分析采用德国 OLYMPUS 图像采集系统采集图像,Image Pro Plus 图像分析系统进行图像测量分析,每张图片随机选择 10 个高倍镜视野($\times 400$),分别测定阳性 IOD 值,以阳性区平均积分光密度值作为测定值。

1.5 疗效评价标准

参照《妇科内镜学》^[3]和《中医临床病症诊断疗效标准》^[4]。(1)痊愈:月经恢复,由无到有,由少到多;宫腔镜下见宫腔形态正常,内膜表面光滑,未见粘连,双侧宫角及输卵管开口清晰可见。(2)有效:月经量增多,但经量仍较正常少;宫腔镜下见宫腔形态基本正常,粘连程度及范围较术前明显减轻,但仍可见部分粘连。(3)无效:月经未恢复,月经量无改善,宫腔镜下见粘连复发与分离前无变化。

1.6 统计学方法

所有实验数据结果均采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析处理,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,各组治疗前后比较采用 Wilcoxon 秩和检验;若符合正态分布及满足方差齐性,多组间均数比较采用单因素方差分析(AVOVA),若方差不齐时,多组间采用 Kruskal-Wallis H 检验,组间两两比较采用 Wilcoxon 秩和检验。等级资料,多组间采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间采用 Wilcoxon 秩和检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床疗效比较

中药组、西药组治疗后总有效率高于空白组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);中药组与西药组治疗后总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组临床疗效比较 (例)

组别	n	痊愈	有效	无效	总有效率/%
中药组	40	25	13	2	95 ^{△*}
西药组	40	22	14	4	90 [▽]
空白组	40	12	19	9	77.5

注:与空白组比较, $\Delta Z = -3.155, P = 0.002 < 0.05$; $\nabla Z = -2.350, P = 0.019 < 0.05$;与西药组比较, $*Z = -0.796, P = 0.426$ 。

2.2 3 组治疗前后子宫内膜组织 PAI-1、TGF- β 1 免疫组化 IOD 值比较

3 组治疗前子宫内膜组织 PAI-1 值、TGF- β 1 值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 3 组 PAI-1 值、TGF- β 1 值较治疗前均明显降低($P < 0.05$);治疗后中药组、西药组 PAI-1 值及 TGF- β 1 值降低较空白组显著($P < 0.05$),中药组、西药组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组治疗前后子宫内膜组织 PAI-1、TGF- β 1

免疫组化 IOD 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAI-1	TGF- β 1
空白组	40 治疗前	110352.700 \pm 19406.772	80336.251 \pm 8223.221
	40 治疗后	46356.289 \pm 13272.634	53622.031 \pm 3351.832
	Z/P	-5.551/0.000	-5.556/0.000
西药组	40 治疗前	105678.839 \pm 21292.817	83256.745 \pm 8181.379
	40 治疗后	30021.003 \pm 6158.917 [△]	26195.421 \pm 5675.822 [△]
	Z/P	-5.526/0.000	-5.561/0.000
中药组	40 治疗前	112110.302 \pm 17680.571	81458.674 \pm 8409.925
	40 治疗后	29543.072 \pm 6642.401 [△]	27110.224 \pm 7311.185 [△]
	Z/P	-5.561/0.000	-5.527/0.000

注:与空白组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3 讨论

宫腔粘连的病因主要是宫腔手术操作创伤和宫腔感染,子宫内膜修复障碍和低雌激素状态也是导致宫腔粘连的重要因素,继发性生殖器结核亦是引起宫腔粘连的高发因素。虽然导致宫腔粘连的因素很多,但是其确切的发病机制目前尚不明了。TGF- β 是一组蛋白超家族,多种细胞包括血小板、上皮细胞及成纤维细胞、纤维母细胞、内皮细胞等均可分泌产生 TGF- β 。TGF- β 是一类强效的致纤维化因子,在器官纤维化中发挥着重要的作用,其中以 TGF- β 1 活性最强,对细胞外基质(ECM)的产生有明显促进作用,主要参与组织的纤维化作用。成九梅等^[5]研究发现宫腔粘连组(观察组)子宫内膜组织中 TGF- β 1 表达明显高于非宫腔粘连组(对照组),且宫腔粘连程度与 TGF- β 1 表达成正相关。陈芳等^[6]进行动物实验研究,发现雌兔血清 TGF- β 1 水平与宫腔粘连程

度及子宫内膜纤维化程度呈正相关关系。杨峥莉^[7]、赵刚^[8]、吴玺玺^[9]、孙聪聪等^[10]研究均报道子宫粘连患者 TGF- β 表达明显高于对照组。PAI-1 是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族成员之一。手术损伤和局部感染都可能使腹膜组织中 PAI-1 含量增高而引起腹腔粘连^[11]。Ivarsson 等^[12]的研究发现,广泛腹腔粘连患者的粘连组织及腹腔器官中 PAI-1 水平显著高于无粘连患者,孙聪聪等^[10]、李刚等^[13]报道宫腔粘连组子宫内膜中 PAI-1 的表达高于非粘连组。从以上研究报道表明 TGF- β 1、PAI-1 可以促进宫腔粘连的形成,为临床使用药物抑制 TGF- β 1 及 PAI-1 活性来预防宫腔粘连术后复发的形成提供了研究依据。

中医学并没有“宫腔粘连”的病名,根据其症状可归属于中医“月经过少”“闭经”“断绪”“无子”的范畴。先天肾气不足或房劳多产,加之宫腔操作耗伤肾之精血均可致肾虚,冲任亏虚,血海不能按时满盈而致月经过少、闭经;人流等手术金器作用于子宫导致子宫直接受损,同时手术损伤胞宫导致瘀血内停,加上术后余血未净,邪气乘虚入侵与血搏结,凝结成瘀,阻滞胞宫,气血运行不畅而致经血不通、闭经、不孕。故宫腔粘连的发生以肾虚为本,以血瘀为标,属本虚标实之证,肾虚兼血瘀,血瘀加重肾虚,二者互相影响,共同导致本病的发生。定坤丹是清代名药,始创于乾隆年间,被列为“宫闱专用圣药”,坤是指女子,定坤意为女子子宫得到安宁,是补血养血调经治疗月经不调的经典药丸。定坤丹由人参、鹿茸、藏红花、鸡血藤膏、三七、白芍、熟地黄、当归、白术、枸杞子、黄芩、香附、菟藟子、川芎、鹿角霜、阿胶、延胡索、肉桂、甘草、砂仁等药物组成,方中人参、白术健脾补气,鹿茸、鹿角霜、枸杞子补肾壮阳,干姜温通经脉,当归、熟地黄、白芍、阿胶、枸杞子补血滋阴补肾,川芎、西红花、鸡血藤、五灵脂、延胡索、三七行气活血化瘀,香附、乌药、砂仁、柴胡、延胡索、黄芩理气止痛,兼解郁清热,全方寓补于行,补而不滞,既补肾益精、滋补气血,又活血行气化瘀,切合宫腔粘连“肾虚血瘀”的病机。

本研究表明中药组宫腔镜术后服用定坤丹 3 个月,再次宫腔镜检查总有效率明显高于空白组 ($P < 0.05$),提示定坤丹对宫腔粘连的复发有预防作用;且中药组子宫内膜组织 TGF- β 1、PAI-1 的表达明

显低于空白组 ($P < 0.05$),提示定坤丹的作用机制可能为通过抑制子宫内膜 TGF- β 1、PAI-1 的表达而起到预防宫腔粘连复发的作用。本研究从细胞因子水平探讨中医中药对宫腔粘连的影响,为研究中药对宫腔粘连复发的预防提供了有效的临床实验依据和研究方向。但目前研究的样本量尚不足,还需临床工作者的进一步探索。本研究中药组与西药组治疗后总有效率比较、治疗后子宫内膜 TGF- β 1、PAI-1 的表达比较差异均无统计学意义,提示单用中药定坤丹在预防宫腔镜术后再次粘连的作用并不强于西药,是否为样本量不足亦或中成药定坤丹疗效并不强于西药,目前无临床依据,尚需进一步大样本的研究。

参考文献:

- [1] WAMSTEKER K, DE BLOCK S. Diagnostic hysteroscopy. technique and documentation. In: Sutton C, Diamond M, eds. Endoscopic surgery for gynecologists[M]. London: WB Saunders, 1998: 511-524.
- [2] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 92-96.
- [3] 夏恩兰. 妇科内窥镜[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 103-107.
- [4] 王净净, 龙俊杰. 中医临床病症诊断疗效标准[M]. 长沙: 湖南科技出版社, 1993: 85-89.
- [5] 成九梅, 夏恩兰, 段 华. 宫腔镜治疗结核引起的重度宫腔粘连 14 例分析[J]. 中国内镜杂志, 2005, 11(2): 148-150.
- [6] 陈 芳, 段 华, 张 颖, 等. 不同水平雌激素在宫腔粘连形成中的作用及相关机制[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(12): 917-920.
- [7] 杨峥莉, 朱少锋, 梁 艳, 等. PDGF、TGF- β 在宫腔粘连患者子宫内膜中的表达[J]. 河北医药, 2013, 35(16): 2460-2461.
- [8] 赵 刚, 谢秀英, 薛 翔. 宫腔粘连和子宫纵隔的宫腔镜手术预后与 TGF- β 1 的关系[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(4): 389-393.
- [9] 吴玺玺, 周 勤, 胡建国, 等. TGF- β 1 和 MM9 在宫腔粘连子宫内膜组织中表达上调[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(4): 394-400.
- [10] 孙聪聪, 王 佳, 明 雪, 等. 宫腔粘连患者子宫内膜组织中 uPA、PAI-1、TGF- β 1 的表达及相关系性研究[J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(7): 690-693.
- [11] 刘洪斌, 李东华. 腹腔粘连形成机制及治疗研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2005, 11(1): 84-86.
- [12] IVARSSON ML, BERGSTROM M, FRIKSSON E, et al. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions[J]. Br J Surg, 1998, 85(11): 1549.
- [13] 李 刚, 申爱荣. 宫腔粘连子宫内膜中 tPA、PAI-1 变化的研究[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(5): 1-2.

(本文编辑 马 薇)