

子宫内膜异位症性不孕症中西医研究进展

郑凤娇¹, 王英²

(1.福建中医药大学第一临床医学院, 福建 福州 350122; 2.南平市人民医院, 福建 南平 353000)

子宫内膜异位症(Endometriosis, EM, 内异症)多表现为经期腹痛、性交痛、慢性盆腔痛、不孕等症状。是临床多发病、疑难病, 多见于30~40岁的育龄期妇女, 表现为细胞的增生、浸润及复发, 其发病率高达10%~15%^[1]。

1 子宫内膜异位症引起不孕的因素

目前认为有以下几种因素引起子宫内膜异位症性不孕。盆腔结构因素: 子宫内膜异位症改变患者子宫、输卵管及卵巢的解剖位置及结构, 影响拾卵和运输受精卵的过程^[2-3]; 自身免疫因素: 有研究表明, EM患者体内免疫抗体阳性率高于非EM患者, 免疫抗体影响精卵结合、受精卵的着床、黄体功能和抑制雌激素的产生^[4]。内分泌紊乱因素: 现代研究表明EM患者体内黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、泌乳素(PRL)、孕酮(P)、前列腺F2a水平紊乱, 影响卵泡发育、抑制排卵、导致子宫内膜病变而引起不孕^[2-5]。基因因素: HOXA10基因对子宫内膜容受性建立、子宫内膜分泌和增殖起很重要的影响因素, 有研究发现EM患者体内HOXA10基因呈低分化状态, 影响胚胎种植从而影响怀孕^[6]。

2 西医治疗方案

2.1 期待治疗

根据2015年子宫内膜异位症诊疗指南^[7], 腹腔镜术中诊断子宫内膜异位症伴不孕行宫腹腔镜检查后确认为分型I、II期内异症、EFI评分 ≥ 6 且男方精液无异常患者行期待治疗3~6个月。张璇等^[8]进行轻度子宫内膜异位症伴不孕腹腔镜术后6个月内用注射用醋酸曲普瑞林(GnRH- α)治疗组妊娠率(26.67%)与期待组妊娠率(33.33%)比较, 两组无显著性差异($P>0.05$)。郭延红^[9]对内异症I~II期患者采用期待治疗, 3年妊娠率为41.4%。

2.2 手术治疗

手术治疗方式选择上, 腹腔镜逐渐成为临床第一选择, 腹腔镜检查是诊断子宫内膜异位症的金标准。王莉^[10]研究发现腹腔镜手术方式较传统手术的术中出血更少, 对脏器损失更少, 恢复更快。腹腔镜手术1年的妊娠率为77.50%, 明显高于传统手术方式(55.00%)。腹腔镜下剥除子宫内膜异位症囊肿后有电凝止血和缝合止血两种方式中缝合止血更有利于保护卵巢功能及降低痛经复发率, 电凝止血可缩短手术时间, 缝合治疗有利于保护卵巢功能^[11]。目前, 临床上较多使用腹腔镜下卵巢囊肿剥离术, 剥离后行缝合止血, 对于小病灶行电凝止血, 术中应用生理盐水反复冲洗盆腔, 防止术后粘连^[12]。

2.3 腹腔镜检查联合药物

临床上的治疗主要以手术治疗为主, 盆腔解剖恢复必须依靠腹腔镜手术, 但腹腔镜手术不能切除微小病灶, 术后复发率高达50%。术后联合应用药物以抗雌激素治疗, 可促进微小病灶的吸收, 目前联合应用的药物主要有孕三烯酮、GnRH- α 、米非司酮等。周燕^[13]等研究发现内异症合并不孕患者术后应用GnRH- α 可使得微小病灶萎缩, 使临床盆腔疼痛缓解率升高, 妊娠率提高, 复发率降低。甄宗慧^[14]做了一系列研究, 发现术后应用孕三烯酮治疗子宫内膜异位症合并不孕, 可有效抑制患者雌激素或孕激素分泌过高, 降低TIMP-1、白细胞介素(IL)-4、TNF- β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子的表达水平, 最终改善患者妊娠结局, 临

床疗效显著。王慧玲^[15]观察子宫内膜异位症伴不孕患者术后应用米非司酮治疗,发现其总有效率、妊娠率高于对照组,排卵恢复时间显著缩短,术后应用米非司酮能够有效提高治疗的效果和患者的妊娠率,缩短术后排卵恢复时间。

2.4 辅助生殖技术

辅助生殖技术包括体外受精-胚胎移植、人工授精。目前辅助生殖技术成为子宫内膜异位症伴不孕术后2年仍不孕的患者主要治疗方式。有研究发现辅助生殖技术科提高妊娠率,降低复发率^[16]。

3 中医治疗

3.1 中医认识

中医学认为“瘀血”为本病的发病基础,《景岳全书·妇人规》中云:“瘀血留滞作痛,惟妇人有之,其证则或由经期,或由产后,凡内伤生冷,或外受风寒,或恚怒伤肝,气逆而血留,或忧思伤脾,气虚而滞,或积劳积弱,气弱而不行。总由动血之时,余血未净,而一有所逆,则留滞日积而渐以成癥矣。”,详细的阐述淤血的由来,“不通则痛,不荣则痛”,月经前、后,生产前、后或生产时正气亏虚,外感内伤,瘀血内停,积久成癥瘕;瘀血阻滞,影响经血溢泻,或阻滞于经脉,导致气血运行不畅,则出现痛经^[17]。瘀血积于下焦,阻滞胞脉,则两精不能相合,发为不孕。正如《医宗金鉴》云:“因宿血积于胞中,新血不能成孕”^[20]。子宫内膜异位症实为本虚标实之症,临床上分为:肾虚血瘀、气滞血瘀、气虚血瘀、寒凝血瘀、湿瘀互结等证型^[18]。

3.2 辨证论治

3.2.1 肾虚血瘀

马小娜等^[19]应用加味琥珀散从补肾阳、祛寒湿、益气血、散淤血方面治疗肾虚血瘀型子宫内膜异位症伴不孕,标本兼治,改善临床症状、减低CA12-5水平。李潇等^[20]补肾活血方44例治疗子宫内膜异位症伴不孕,其有效率为90.91%,明显高于对照组予桂枝茯苓丸治疗(有效率72.73%),表明补肾活血方有效减轻患者临床症状、局部炎症反应,提高临床疗效,改善子宫内膜容受性,以提高妊娠率。

3.2.2 气虚血瘀

杨岗等^[21]等应用内异消癥汤口服内异消癥汤以益气扶正、活血化瘀,术后6个月的妊娠率高于对照组,复发率低于对照组,该研究表明内异消癥汤可调节腹腔局部免疫状态,抑制黏附因子的趋化作用,提高异位灶局部的CD4+/CD8+比值,疗效显著。

3.2.3 寒凝血瘀

孙博等^[22]以痛愈舒颗粒治疗寒凝血瘀型子宫内膜异位症,治疗后治疗组子宫动脉血流高于对照组,治疗组妊娠率(46.87%)高于对照组(22.58%),研究表明痛愈舒颗粒可改善子宫动脉血流,改善子宫内膜容受性以提高妊娠率。潘芳等^[23]主张以补肾温阳、活血消癥治疗寒凝血瘀型子宫内膜异位症伴不孕,研究发现以温肾活血方治疗为观察组的BBT情况明显改善,FSH、FSH/LH、PRL水平明显降低,且治疗组患者的LH水平高于对照组,研究表明温肾活血汤可改善卵巢功能,提高妊娠率。

3.2.4 气滞血瘀

徐冰^[24]应用金铃子散合四逆散治疗子宫内膜异位症伴不孕24周后痛经积分、乳房胀痛积分、月经血块积分、E2、卵泡刺激素(FSH)及LH低于对照组,表明金铃子散合四逆散加减可有效的改善气滞血瘀型子宫内膜异位症所致不孕症患者的临床治疗效果。

3.2.5 痰瘀互结

刘晓杰^[25]选用化痰汤治疗子宫内膜异位症,其有效率为93.33%,与对照组相比差异显著,表明化痰汤具有改善血流动力学,降低血清CA12-5水平及血清抗子宫内膜抗体(EmAb)阳性率的作用,以纠正血瘀状态,改善调整机体免疫力。

3.2.6 周期疗法

赵丽明^[26]应用补肾活血周期疗法治疗子宫内膜异位症伴不孕,即排卵前予理气活血化瘀,排卵后补肾益精,一年内中药组妊娠率明显高于对照组(34.38%)。张蔚苓等^[27]以治疗上选用熟地黄、鳖甲、丹参、生蒲黄、牡丹皮作为基本方滋肾凉血活血,并结合中药周期治疗,顺应月经周期的阴阳气血的节律性变化,将此法贯穿于月经周期始终。治疗3个月经周期后中药组妊娠率明显高于对照组,血清血管内皮生长因子(VEGF)明显降低。鲜恩英等^[28]以归芍地黄汤加入黄芪为基础方,以达到益气补肾、滋阴养血之功。经后期在方中加入活血化瘀,平补肾阳之品,有助于消散宫内瘀结,促进阴阳转化;经间期归基础方之上,又加入鹿角片、淫羊藿、桂枝、丹参,推动气血运行,加强卵巢功能,方可促使卵泡发育及排出;经前期是在基本方中加入白术、炒党参、鹿角片、制香附,达到温阳化瘀的效果。该治疗组临床有效率为91.4%,明显高于对照组73.5%,可显著改善LH、P和E2水平。

3.3 中医外治

3.3.1 保留灌肠 蔡文秦^[29]应用莪棱内异汤保留灌肠以活血散瘀、行气止痛、软坚散结治疗子宫内膜异位症伴不孕,发现莪棱内异汤保留灌肠降低了降低血清基质金属蛋白酶-9

(MMP-9)水平及血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平/基质金属蛋白酶抑制剂-1

(MMP-9/TIMP-1值),使MMP-9/TIMP-1趋于平衡,术后灌肠组妊娠率与米非司酮组相当,表明灌肠组可明显改变子宫内膜异位症的临床症状提高妊娠率,且副作用较米非司酮不明显。

邹丽云^[30]应用内异消保留灌肠治疗3个月,有效率为95.24%,明显高于西药组(71.43%),表明内异消灌肠可改善子宫内膜异位症的临床症状,提高妊娠率。

3.3.2 中药离子导入 中药离子导入是利用电流将中药汤剂通过皮肤作用于人体,为新型的中医外治方式。姚春梅^[31]应用中药离子导入液,以清热利湿,化瘀散结,益气扶正治疗单侧巧克力囊肿,其中治愈率为95%。刘伟^[32]发表了其导师王建玲多年来的经验,王师认为本病以肾虚血瘀为病机关键,治疗应分期进行,重视周期疗法。其主张同时应用中药离子导入与中药口服配合使用,共同达到活血化瘀止痛,散结消癥之效,瘀得消,经可调,乃可受孕。

3.3.3 针灸治疗 李芳原等^[33]以中药口服联合针刺主穴取关元、子宫、足三里、三阴交、血海、阴陵泉等穴位为治疗组,单用中药口服为对照组,治疗组的临床总有效率高于对照组(<0.05);两组治疗后的CA-125水平值、EMAb阳性率均明显降低、1年内妊娠率均明显上升,流产率均明显下降(均 <0.05),但治疗组的改善效果更明显。

4 结论

手术治疗子宫内膜异位症可改善当前症状,短期内提高妊娠率,但术后随着时间推移复发率是逐年增高,妊娠率是逐年降低。西药治疗目的为体内低雌激素水平,控制疾病发展,西药治疗临床疗效显著,但无明显改善卵巢功能作用以提高妊娠率,副作用也较为显著。中医药多途径治疗可以改善子宫内膜异位症患者的卵巢功能异常、调节自身免疫、提高子宫内膜容受性,充分发挥中医药多靶点的治疗特点。现临床多行腹腔镜检查联合中医综合治疗,临床疗效显著,为子宫内膜异位症伴不孕治疗提供了广阔的前景。

参考文献:

- [1] 郎景和,谭先杰. 第七届国际子宫内膜异位症会议纪要[J]. 国外医学. 妇产科学册, 2001, 28(1): 40-43.
- [2] 于蕾. 子宫内膜异位症致不孕的原因分析及处理[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(31): 4712-4714.
- [3] 香钰婷, 白文佩. 子宫内膜异位症对输卵管的损伤[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(01): 64-67.
- [4] ANTONY M, SLANGEN T, VAN HERENDEAL B J. Salpingoscopy is an important part of the infertility work-up[J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 1996, 3(3): 369-374.
- [5] 钟晓阳, 朱恩恩, 范丽静. 子宫内膜异位症合并不孕妇女内分泌临床治疗[J]. 系统医学, 2018, 3(22): 117-119.

- [6]季菲,曼热帕·吐尔逊,刘艳佳,等. 子宫内膜异位症内膜组织中 HOXA10 基因异常 DNA 甲基化与意义研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(15): 1604-1607.
- [7]中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(2): 161-169.
- [8]张璇,舒慧芳,赵翠柳. 轻度子宫内膜异位症伴不孕腹腔镜术后辅助治疗对妊娠的影响[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(14): 1905-1906.
- [9]郭延红. 子宫内膜异位症伴不孕患者腹腔镜术后不同治疗方法对妊娠率的临床影响研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(S1): 69-70.
- [10]王莉. 子宫内膜异位症伴不孕腹腔镜手术的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(31): 45-46.
- [11]王晓莉,张玉成. 腹腔镜不同术式治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的临床观察[J]. 当代医学, 2018, 24(28): 72-73.
- [12]赵莹,宋静. 子宫内膜异位症应用腹腔镜治疗的价值分析[J]. 中国实用医药, 2018, 13(35): 60-61.
- [13]周燕,樊丽萍,刘秋霞. 腹腔镜术后联合GnRH- α 治疗对子宫内膜异位症合并不孕患者组织ILKAP表达及EFI的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(23): 5618-5621.
- [14]甄宗慧. 腹腔镜手术联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症合并不孕对基质金属蛋白酶及炎症因子的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 2373-2376.
- [15]王慧玲. 腹腔镜联合药物治疗子宫内膜异位症(EM)合并不孕的临床价值研究[J]. 当代医学, 2016, 22(4): 136-137.
- [16]韩飞蝶. 腹腔镜手术联合辅助生殖技术治疗子宫内膜异位症不孕的临床效果[J]. 河南医学研究, 2018(22): 4104-4105.
- [17]江颖,周霞. 丹红汤熏蒸关元穴治疗慢性盆腔炎46例[J]. 福建中医药, 2015, 46(3): 28-29.
- [18]马堃,陈燕霞,李敏. 补肾活血法治疗子宫内膜异位症不孕的临床经验[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(06): 1094-1098.
- [19]马小娜,任国辉,张洪丽,等. 加味琥珀散治疗肾虚血瘀型子宫内膜异位症患者疗效观察[J]. 河北医药, 2018, 40(23): 3616-3618.
- [20]李潇,周艳艳. 补肾活血方对肾虚血瘀型子宫内膜异位症不孕患者子宫内膜容受性的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(3): 341-344.
- [21]杨岢,杨丽娟. 内异消癥汤联合腹腔镜治疗 I ~ II 期子宫内膜异位症合并不孕的疗效观察[J]. 中医药导报, 2018, 24(6): 56-59.
- [22]孙博,赵春波,邵含,等. 痛愈舒颗粒治疗子宫内膜异位症性不孕[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(1): 105-108.
- [23]潘芳,杨优洲,王继波. 温肾活血方治疗寒凝血瘀型子宫内膜异位症不孕患者的临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(1): 46-50.
- [24]徐冰. 金铃子散合四逆散加减治疗子宫内膜异位症致不孕临床研究[J]. 陕西中医, 2017, 38(5): 627-629.
- [25]刘晓杰. 消癥汤治疗痰瘀互结型子宫内膜异位症的临床研究[J]. 山东中医, 2011. 49.
- [26]赵丽明. 补肾活血周期疗法治疗子宫内膜异位症不孕的疗效分析[J]. 中外医疗, 2018, 37(24): 169-171.
- [27]张蔚苓,赵珊琼. 滋肾凉血调周法治疗子宫内膜异位症合并不孕患者的疗效及对血清VEGF的影响[J]. 中华全科医学, 2018, 16(11): 1897-1900.
- [28]鲜恩英,李雪琴,黄莉莉. 益气补肾化瘀法周期性治疗子宫内膜异位症伴不孕的临床疗效[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1471-1474.
- [29]秦文敏. 腹腔镜联合宫腔镜保留灌肠治疗子宫内膜异位症不孕临床观察[J]. 新中医, 2017, 49(10): 97-100.
- [30]邹丽云. 内异消保灌肠治疗子宫内膜异位症的临床疗效分析[J]. 基层医学论

坛, 2017, 21(5):541-542.

[31]姚春梅. 中药离子导入液治疗子宫内膜异位[J]. 中国药物经济学, 2013, 8(2):108.

[32]李芳园, 张迎春, 李艳波. 活血化瘀中药联合针灸对子宫内膜异位症合并不孕患者血清CA-125水平、EMAb与妊娠结局的影响研究[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(12):15-18.

[33]刘伟, 王建玲. 王建玲治疗EMs合并不孕症临床经验[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(4):130-132.