

罗氏内异方联合腹腔镜手术对轻型子宫内膜异位症不孕患者血清 MMP-9、TIMP-1 的影响

★ 陶莉莉¹ 陈小平² 吴彤¹ 史云¹ 曾诚¹ 谢蓬蓬¹ (1. 广州中医药大学第一附属医院 广州 510405; 2. 广东省第二中医院 广州 510095)

摘要:目的:观察中药罗氏内异方联合腹腔镜手术对轻型子宫内膜异位症不孕患者的临床疗效及对血清 MMP-9、TIMP-1 及 MMP-9/TIMP-1 的影响。方法:将 39 例不孕且经腹腔镜证实为轻型子宫内膜异位症患者随机分为 2 组,治疗组 20 例,予腹腔镜术后联合口服罗氏内异方;对照组 19 例,腹腔镜术后未追加药物治疗。同时对入组的病人都行 B 超监测排卵,在排卵前后指导同房。观察 2 组患者术后 3 个月临床症状改善情况;术后 3 个月、随访 6 个月的受孕情况;同时检测 2 组患者术前及术后 3 个月血清 MMP-9、TIMP-1 的水平,计算 MMP-9/TIMP-1 值。结果:(1)术后 3 个月,痛经、肛门坠胀感、性交痛、下腹痛症状在 2 组均有改善,其疗效在治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。 (2)治疗组受孕者共 14 例,受孕率 70.0%,流产 1 例;对照组受孕者 6 例,受孕率 31.6%,流产 3 例。2 组患者受孕率经统计学比较有显著性差异($P < 0.05$)。 (3)术后 3 个月 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 值在 2 组均较治疗前明显下降($P < 0.05$),在治疗组明显低于对照组($P < 0.05$);术后 3 个月 TIMP-1 在 2 组均较治疗前明显升高($P < 0.05$),在治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。结论:罗氏内异方联合腹腔镜手术是治疗轻型子宫内膜异位症不孕的有效方法,能明显改善患者的主要临床症状,并提高受孕率,其疗效机理可能与降低 MMP-9、提高 TIMP-1 的表达,平衡 MMP-9/TIMP-1 的水平,抑制子宫内膜的侵袭、种植有关。

关键词:子宫内膜异位症;腹腔镜;罗氏内异方;MMP-9;TIMP-1;不孕症

中图分类号:R 271.14 **文献标识码:**A

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs, 以下简称内异症)是生育年龄妇女常见的疾病之一。该病临床表现多种多样,常引起患者痛经、性交痛、不孕等。据统计,内异症患者中约有 50% 伴发不孕,严重地影响了广大妇女的健康甚至家庭的稳定。我们将轻型子宫内膜异位症的不孕患者分为治疗组(腹腔镜联合中药治疗)及对照组(单纯腹腔镜)治疗,并籍以从免疫学角度探讨罗氏内异方联合腹腔镜治疗内异症的作用机理,并指导临床。

1 临床资料

1.1 基线资料

所收集病例为 2008 年 1 月~2008 年 10 月在广州中医药大学第一附属医院二妇科住院经腹腔镜证实为轻型子宫内膜异位症患者 39 例,随机分为 2 组,治疗组 21 例,对照组 19 例。发病年龄介于 21~36 岁之间,继发性不孕共 21 例、原发性不孕 18 例,不孕病史在 1~13 年,月经周期正常。2 组患者年龄、不孕病史、月经周期、子宫内膜异位症临床评分等无显著差异。2 组患者的年龄、临床症状、不孕情况(包括不孕病史及原发不孕、继发不孕比例),术前血清 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 值经统计学比较均无显著性差异($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 子宫内膜异位症腹腔镜检查诊断标准^[1]

包括腹腔镜下、病理及中医的诊断标准)。

1.2.2 不孕症的诊断标准^[2] 有正常性生活,未经避孕一年未妊娠者。

1.2.3 症状疗效标准 (1)痊愈:症状完全消失。(2)好转:症状减轻,仍有轻微不适;(3)无效:症状无明显发送甚或加重。

1.3 纳入标准

符合不孕症诊断标准,年龄介于 20~40 岁,经腹腔镜证实为轻型子宫内膜异位症者。

1.4 排除标准

排除具有以下任何一种情况者:(1)不符合诊断标准和纳入标准者;(2)原发性痛经,或由其他原因导致的痛经或盆腔包块、结节者;(3)生殖器官肿瘤,或其他局部或全身性恶性肿瘤者;(4)合并子宫肌瘤或子宫腺肌病、子宫腺肌瘤者;(5)排卵障碍、输卵管阻塞、男方精液异常、免疫因素、生殖器发育异常等导致的不孕;(6)患有心脑血管、肝、肾或造血系统等严重疾病或精神疾患者;(7)近 3 个月用过激素类药物者;(8)中、重度子宫内膜异位症不孕患者;(9)符合纳入标准,对医嘱的依从性差或者不能按期随诊者,以致无法判断疗效或资料不全无法进行疗效评价者。

2 研究方法

2.1 治疗方法

不孕症患者选择在月经干净后的 3~7 天实施腹腔镜手术,全部采用静脉吸入联合麻醉,用标准的三孔操作方法,术中全面检查盆腔并进行临床分期,根据内异灶累及情况选择粘连分解、电凝内异灶、输卵管整形、子宫圆韧带悬吊、输卵管美蓝通液术(术后双侧输卵管均通畅)、清除腹腔液(充分清洗腹腔)及术后应用低分子右旋糖酐等预防粘连,术后应用抗生素预防感染。

2.1.1 治疗组 手术+中药治疗,腹腔镜术后用罗氏内异方治疗,由广州中医药大学第一附属医院制剂室提供。组方:益母草、桃仁、土鳖虫、川芎、山楂、丹参、延胡索、台乌、牡蛎、海藻、浙贝、蒲黄、五灵脂、乌梅等(组方剂量保密)。服用方法:术后第 1 天即开始服用罗氏内异方,每日三次,每次 30 mL,连续服用 3 个月。治疗期间受试者妊娠立即停服罗氏内异方,不进行抽血。

2.1.2 对照组 单纯手术治疗:腹腔镜术后未予追加药物治疗。

2 组患者均从腹腔镜术后第 1 个月经周期的第 10 天开始,B 超监测卵泡发育及排卵情况,并指导同房。

2.2 观察指标

(1) 2 组患者术后 3 个月临床症状改善情况;(2) 术后 3 个月、随访 6 个月的受孕情况。(3) 血清 MMP-9、TIMP-1 检测:术前、术后 3 个月抽取静脉血 3~5 mL,离心收集血清,-20℃ 保存(所有不孕患者均于术前抽取静脉血 3~5 mL 保存,术后经腹腔镜证实为轻型子宫内膜异位症者则检测 MMP-9、TIMP-1)。采用 ELISA 法检测 MMP-9、TIMP-1 水平,用美国 BioTech 公司 ELX-800 型酶标仪检测。试剂盒购自深圳科润达生物有限公司,具体批号为 0904141,0904142,具体操作按试剂盒内说明进行。

2.3 统计方法

应用 SPSS 10.0 统计软件包进行数据分析,计量单位以“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义,表示有显著差异。

3 结果

3.1 2 组患者术后 3 个月临床症状改善情况

见表 1。

3.2 2 组患者受孕情况比较

治疗组受孕者共 14 例,4 例在术后 3 个月内怀孕,未发生流产;其余 10 例在术后 3~6 个月怀孕,其中 1 例在孕 5 月自然流产。对照组受孕者 6 例,其中 1 例在术后 3 个月内怀孕,未发生流产;其余 5

例在术后 3~6 个月内怀孕,其中 2 例患者孕 1 月余流产。见表 2。

表 1 2 组内异症患者治疗后临床症状改善情况 例

组别	n	症状	例数	消失	好转	无效	有效率 (%)
治疗组	20	痛经	17	9	7	1	94.1*
		腰骶不适	11	6	3	2	81.8
		肛门坠胀感	13	7	4	2	84.6*
		性交痛	11	6	3	2	81.8*
		下腹痛	10	7	2	1	90.0*
对照组	19	痛经	16	5	4	7	56.2
		腰骶不适	12	4	3	5	58.3
		肛门坠胀感	11	3	1	7	36.3
		性交痛	10	1	2	7	30.0
		下腹痛	11	2	2	7	36.4

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 2 组患者治疗后受孕情况比较

组别	n	妊娠	流产
治疗组	20	14(70.0)*	1(7.1)
对照组	19	6(31.6)	2(33.3)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3.3 2 组患者术后 3 个月 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 的水平比较

见表 3。

表 3 2 组术后 3 个月血清

MMP-9、TIMP-1 水平比较($\bar{x} \pm s$) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$

组别	n	MMP-9	TIMP-1	MMP-9/TIMP-1
治疗组	20	253.80 ± 187.82	23.75 ± 6.49	12.28 ± 7.04
	16	49.16 ± 26.61*#	45.35 ± 10.92*#	1.32 ± 1.09*#
对照组	19	272.45 ± 188.99	25.31 ± 8.60	13.16 ± 9.97
	18	120.34 ± 88.53*	30.92 ± 8.70*	4.98 ± 5.15*

注:*与治疗前比较 $P < 0.05$,#与对照组比较 $P < 0.05$ 。

4 讨论

4.1 MMP-9、TIMP-1 与子宫内膜异位症

国内外^[4,6]许多学者研究均报道并证明 MMP-9、TIMP-1 参与了子宫内膜异位症的发生与发展。TIMP-1 是 MMP-9 的天然抑制剂。TIMP-1 广泛存在于体内,对体内 MMP-9 有强抑制作用。TIMP-1 可与活化的 MMP-9 形成 1:1 的复合物而抑制其活性,二者比值趋于 1 才能保证细胞外基质(extracellular matrix, ECM)新陈代谢的正常进行,从而减低 MMP-9 对 ECM 的降解。子宫内膜异位症患者的 MMP-9/TIMP-1 失调,在子宫内膜异位种植过程中发挥作用。

国内李氏等^[5]临床研究认为,MMP-9 和 TIMP-1 参与了内异症的发生和发展,并认为血清检测方面易行,因而 MMP-9 和 TIMP-1 为子宫内膜异位症的临床诊断和治疗检测提供新的指标。

4.2 内异症导致不孕症机制的探讨

子宫内膜异位症患者中有 30%~50% 伴发不

孕。轻度子宫内膜异位症引起不孕的机制可能是患者腹腔液中巨噬细胞活性增强以及前列腺素水平升高,影响拾卵等生殖过程而引起不孕^[6]。越来越多的试验性研究发现,内异症患者腹腔液中细胞成分和细胞因子等物质含量的改变可引起不孕^[7]。林氏等^[8]发现 I 期或 II 期内异症患者,采用切除内异症病灶及清除腹腔液的措施,提高了患者的生育能力。提示内异症病灶及腹腔液中细胞的各种有害因子是内异症引起不孕的生物学机制。另外还与免疫功能异常导致抗子宫内膜抗体增加而破坏子宫内膜正常代谢及生理功能、卵巢功能异常导致排卵障碍和黄体形成不良等有关。中、重度患者可因卵巢、输卵管周围粘连而影响受精卵运输导致不孕。

4.3 腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症性不孕的疗效及机理探讨

目前大多数认为,腹腔镜手术是目前治疗子宫内膜异位症的首选,且是越早期效果越好。腹腔镜手术在检查病因后同时可行治疗性手术,首先解除了内膜异位症的病灶,其次将卵巢输卵管的解剖关系恢复正常,解除了盆腔的粘连,清除腹腔液,改善了盆腔内环境,从而能减轻、消除患者症状,提高生育力^[9]。腹腔镜应用于子宫内膜异位症性不孕,术中出血量少,术后恢复快,粘连少,病人住院时间短,是一种可靠、安全、简便的手段。但子宫内膜异位症是一种容易复发的雌激素依赖性疾,保守性手术只能去除肉眼能够辨认的子宫内膜异位病灶,而处于腹膜后、镜下才可见的微小病灶、非典型的病损及侵袭组织较深的病变术中往往无法辨认或不便处理而被残留,严重粘连也影响病灶的彻底去除,一旦受激素的影响可继续增殖而导致复发。因此我们用腹腔镜手术治疗轻型子宫内膜异位症不孕患者,以期能更明显地改善患者的临床症状,提高受孕率。

4.4 罗氏内异方的功效

子宫内膜异位症根据临床表现和体征,归属为“癥瘕”、“痛经”、“不孕”、“月经不调”等疾病范畴。病因病机多责之于“瘀”,罗氏内异方是我校已故著名中医妇科专家罗元恺教授据临证多年总结经验而得验方。该方由益母草、桃仁、土鳖虫、川芎、山楂、丹参、延胡索、台乌、牡蛎、海藻、浙贝、蒲黄、五灵脂、乌梅等药物组成,具有活血化瘀、行气止痛、软坚散结的功效,在临床应用对消除或抑制残存的病灶及防止复发疗效显著。前期实验及临床研究表明^[10,11]:罗氏内异方可调节机体免疫平衡。不仅不干扰月经,而且可调整月经周期,促使受孕,降低早期流产率。

4.5 罗氏内异方联合腹腔镜手术对轻型子宫内膜异位症不孕患者的作用

我们的研究结果表明通过腹腔镜手术治疗能改善轻型子宫内膜异位症不孕患者的临床症状,并提高受孕率。但用罗氏内异方联合腹腔镜手术治疗后,患者临床症状改善更为明显,受孕率明显提高,血清 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 的改变更为显著。由此我们认为罗氏内异方联合腹腔镜手术治疗轻型子宫内膜异位症患者的疗效机制可能是:一方面以腹腔镜术中通过电灼异位灶,解除盆腔粘连,恢复输卵管的正常解剖结构,术毕反复冲洗盆腔,改善盆腔内环境,抑制腹腔液中巨噬细胞的活性增强及前列腺素的升高,改善输卵管拾卵功能;另一方面腹腔镜术后服用罗氏内异方活血化瘀、行气止痛、软坚散结的作用来改善内异症患者血液循环中的高粘滞状态,改变体内细胞学上的超微结构、调节了整个机体的体液免疫及内分泌系统。这两方面都可能参与了降低 MMP-9 的过表达,提高 TIMP-1 的表达,使 MMP-9/TIMP-1 趋向于平衡,使 MMP-9 蛋白水解能力降低,抑制其降解局部的 ECM,抑制子宫内膜对局部的侵袭及种植,转移作用,从而最终达到其缓解临床症状,提高受孕率的效果。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 267-271.
- [2] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社. 2006: 394-401.
- [3] American Fertility Society. Revised American fertility society classification of endometriosis [J]. Fertil Steril 1985, 43: 351-354.
- [4] Collette T, Bellehumeur C, Kats R, et al. Evidence for an increased release of proteolytic activity by the eutopic endometrial tissue in women with endometriosis and for involvement of matrix metalloproteinase-9 [J]. Hum Reprod, 2004, 19(6): 1257-1264.
- [5] 李艳, 朗景和. 基质金属蛋白9及其组织抑制剂1在子宫内膜异位症组织中的表达[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(1): 30-33.
- [6] 满冬梅, 孔灵玲, 王靖雯, 等. 子宫内膜异位症中金属蛋白酶-9及其特异性阻滞抑制因子的表达及临床意义[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21(10): 758-762.
- [7] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility [J]. Fertil Steril, 2004, 81(7): 1441-1446.
- [8] 林金芳, 孙翠翔, 华克勤. 应用腹腔镜诊断和治疗子宫内膜异位症及不孕症的疗效[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(1): 9-12.
- [9] 于月成, 李红梅, 辛晓燕. 子宫内膜异位症伴不孕几种治疗方法疗效的比较[J]. 现代妇产科进展, 2004, 13(5): 340-341.
- [10] 王俊玲, 罗元恺, 欧阳惠卿, 等. 罗氏内异方治疗子宫内膜异位症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(4): 238-239.
- [11] 杨红艳, 欧阳惠卿, 罗颂平, 等. 中药对实验性子宫内膜异位症血清内分泌激素及激素受体的影响[J]. 新中医, 2001, 33(6): 75-77.

(收稿日期: 2010-01-10 责任编辑: 曹征)