

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.05.011

• 文献综述 •

活血化瘀方剂治疗子宫内膜异位症作用机制研究进展*

吴笑¹ 周俪珊² 许啸虎^{1△}

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院中医科,武汉 430030

²华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)中医妇科,武汉 430016

关键词 子宫内膜异位症;活血化瘀;作用机制;综述

中图分类号 R271.9 **文献标志码** A

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指子宫内组织在子宫腔被覆内膜及子宫以外的部位出现并生长、浸润,导致反复出血,继而痛经、不孕及结节或包块等的病症。EMs 的发病率据报道为 10%~15%,近年来呈现出上升趋势^[1]。尽管当前关于 EMs 发病机制的研究取得了一些进展,但 EMs 治疗效果不够理想、术后复发率高仍然是困扰临床的“瓶颈”问题。中医认为 EMs 的发生与血瘀密切相关。EMs 的基本病理变化在于异位内膜组织的周期性出血,中医称之为“离经之血”,即为血瘀,如唐容川在《血证论》中描述:“既是离经之血,虽清血、鲜血,亦是瘀血。”月经产生的余血流于子宫、冲任之外,久之积聚于体内形成瘀血,不通则痛,故 EMs 患者常常表现为痛经。瘀滞日久,气血凝滞经脉,则成癥瘕、积聚,即类似于现代医学的盆腔包块。而瘀血内停,阻滞冲任、胞宫,不能摄精成孕,故婚久不孕。临床上,运用活血化瘀方剂治疗 EMs 取得了不错疗效,且近年来关于其作用机制的研究也日益增多,这为活血化瘀法则治疗 EMs 提供了科学依据。本文通过检索中国学术期刊全文数据库(中国知网),查阅近年来活血化瘀方剂治疗 EMs 作用机制的相关报道,选取了几种研究较为系统、深入且具有代表性的活血化瘀方剂作用机制作一概述,希望对临床工作提供帮助,现报道如下。

1 桂枝茯苓丸

桂枝茯苓丸首载于东汉张仲景所著的《金匮要略》中。此方由桂枝、茯苓、牡丹皮、白芍、桃仁 5 味中

药组成,具有活血化瘀、缓消癥块的功效。临床上桂枝茯苓丸常运用于 EMs 的治疗,现代研究表明其具有抗炎、免疫调节、抗血管生成和抗内膜增殖作用。

它的抗炎作用主要通过降低 EMs 患者血清中 IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-17 的含量,减少机体的炎症反应^[2-4]。桂枝茯苓丸对 EMs 还具有免疫调节作用,能够降低 EMs 模型大鼠血清中 IgG、IgA、IgM 水平,影响异位内膜生长的微环境,进而改善 EMs^[5]。

其次,桂枝茯苓丸还具有抗新生血管形成作用,主要是通过抑制异位内膜中增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和血小板内皮细胞黏附分子(platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31)的表达,下调缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达,降低腹腔液和异位内膜的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平而完成^[6]。这一点在临床研究中也得到了验证:使用桂枝茯苓丸连续治疗 1 个月后,EMs 患者异位和在位内膜组织 HIF-1 α 和 VEGF 蛋白水平均明显下降,并且 VEGF 蛋白下降与 HIF-1 α 表达水平呈正相关;说明下调异位内膜组织中 HIF-1 α 和 VEGF 水平,抑制异位病灶的血管生成,从而抑制 EMs 的发展,可能是桂枝茯苓丸治疗 EMs 的作用之一^[7]。此外,桂枝茯苓丸还能抑制大鼠异位内膜雌二醇(estradiol, E₂)和雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)的表达,并通过 ER 途径调节 VEGF 的表达,抑制 EMs 大鼠 IL-8 及 PCNA 表达,说明桂枝茯苓丸能够减少雌激素暴露对异位内膜血管生长的影响^[8]。

另外,桂枝茯苓丸还具有抗内膜侵袭和增殖作用。钙黏蛋白是一类介导细胞之间黏附的钙依赖性跨膜糖蛋白,与多种子宫内膜相关疾病有关,其在 EMs 患者中的表达明显升高。有研究显示,经过桂枝

* 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No. 国中医药人教函[2019]41 号);第六届中国科协青年人才托举工程项目(No. YESS20200255)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: xuxiaohu@tjh. tjmu. edu. cn

茯苓丸治疗后 EMs 患者血清中丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 水平降低, 伴随血清 VEGF、T-钙黏蛋白 (T-cadherin, T-cad)、宫颈上皮钙黏蛋白 (vagina epithelial cadherin, VE-cad) 水平降低, 提示桂枝茯苓丸可能通过 MAPK/ERK 通路降低钙黏蛋白表达, 抑制异位内膜细胞的黏附作用, 从而抑制子宫内膜细胞的增殖与分化^[9]。另有与细胞黏附和迁移能力有关的跨膜蛋白——水通道蛋白 (aquaporin, AQP), 其中 AQP1 在子宫异常内膜上的表达升高, 而 AQP2、5 表达下降; 它们在内膜细胞迁移、血管生成中发挥重要的作用。桂枝茯苓丸治疗后 EMs 大鼠异位内膜 AQP1 mRNA 表达下降, 而 AQP2、5 mRNA 表达上升, 说明桂枝茯苓丸可能通过调节内膜组织 AQP 的表达发挥抑制异位内膜迁徙和血管生长的作用^[10]。碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 是由巨噬细胞、内皮细胞等分泌的多肽, 能促进细胞分裂、增殖和血管形成, 在 EMs 患者体中呈高表达。而经桂枝茯苓丸干预治疗的 EMs 大鼠血清中 bFGF 降低, 这可能也是桂枝茯苓丸抑制内膜细胞增殖的机制之一^[11]。

2 散结镇痛胶囊

散结镇痛胶囊由三七、薏苡仁、龙血竭、浙贝母 4 味中药组成, 具有化瘀镇痛、软坚散结功效, 主要用于治疗辨证为痰瘀互结兼气滞证 EMs。现代研究认为散结镇痛胶囊具有镇痛、抗炎作用, 同时还能够改善盆腔微循环、促进血肿、包块吸收、抑制异位内膜增生等作用^[12]。

就其解痉镇痛作用来说, 临床中就发现散结镇痛胶囊能有效缓解 EMs 和子宫腺肌病患者的痛经症状, 这种镇痛的机制可能与改善经期血浆前列腺素 (prostaglandin, PG)F_{2α} 水平有关^[13-14]。散结镇痛胶囊还具有较好的抗炎作用, 它能够明显缩小 EMs 大鼠异位内膜体积, 抑制异位内膜 VEGF 及肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor, TNF-α) 的表达^[15]。对 EMs 患者腹腔镜术后给予散结镇痛胶囊可以明显降低血清 CA125 水平^[16], 同时还可以降低子宫动脉搏动指数、阻力指数, 提高最大血流速度, 提示其具有改善子宫血液循环的作用^[17]。除此之外, 散结镇痛片能够调节 EMs 大鼠性激素分泌, 提高排卵数和活胎数, 进而改善其妊娠功能和妊娠结局^[18]。1 项荟萃分析结果显示, 散结镇痛胶囊相对于单纯激素治疗, 其临

床有效率和妊娠率更高^[19]。而运用网络药理学分析发现散结镇痛胶囊主要有 6 个活性成分能够与 EMs、子宫腺肌症及继发性痛经相关的靶点相互作用, 并通过对蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)、MAPKs 和钙离子通道等多条信号通路的调节来发挥改善子宫内膜的血液循环和血管形成、抑制平滑肌收缩、调节免疫炎症反应和性激素分泌的作用^[20]。

3 丹莪妇康煎膏

丹莪妇康煎膏由紫丹参、莪术、三棱、香附、延胡索等药物组成, 具有活血化瘀、疏肝理气、调经止痛、软坚化积之功效。相关研究显示其具有镇痛、解痉、抗炎、抗血管生成、抑制异位内膜增生等作用。

其解痉镇痛作用表现为对于血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂) 和前列环素 I₂ (prostacyclin, PGI₂) 的调节上。TXA₂ 为血管收缩剂, 能造成血小板聚集性增强和血管痉挛, 而 PGI₂ 具有抗血小板聚集和扩张血管的作用。TXA₂ 升高和 PGI₂ 的降低能够引起 EMs 患者盆腔疼痛, 而 TXB₂、6-酮前列腺素 F_{1α} (6-keto-prostaglandin, 6-Keto-PGF_{1α}) 分别为它们的代谢产物。对 EMs 痛经患者给予丹莪妇康煎膏治疗后, 其血浆 TXB₂ 降低, 6-Keto-PGF_{1α} 升高, 进而改善血管收缩、血小板聚集和子宫平滑肌血管痉挛, 缓解盆腔疼痛^[21]。

新生血管形成是内膜异位种植的决定因素, 免疫细胞释放相关炎症因子诱导局部炎症发生, 进而刺激新生血管形成, 导致子宫内膜异位病灶种植生长。多项研究表明丹莪妇康煎膏具有一定的抗炎作用, 能够抑制 TNF-α、CA125 和 IL-6、IL-17、IL-23 等炎症因子的释放, 从而达到抑制炎症发展的作用^[22-25]。丹莪妇康煎膏还能够抑制异位内膜 CD31 表达, 提高在位内膜 CD31 表达, 降低其 VEGF 表达, 说明其还具有抗内膜血管生成作用^[26]。

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 是降解细胞外基质最重要的酶类之一, 能促进新生血管形成, 引起 EMs 异位内膜生长; 丹莪妇康煎膏治疗能够降低子宫腺肌病小鼠异位子宫内膜 MMP-2 的高表达^[27]。而基质金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs) 则能抑制 MMP 的活性, MMPs/TIMPs 在 EMs 的发生、发展过程中具有重要作用。丹莪妇康煎膏能抑制 EMs 大鼠内膜 MMP-9 mRNA 的表达, 升高 TIMP-1 mRNA 的

表达, TIMP-1 通过与 MMP-9 形成复合物而抑制其活性, 进而抑制细胞外基质的降解和新生血管形成, 说明丹莪妇康煎膏具有一定抗异位内膜侵袭和增殖的作用^[28]。

转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是免疫抑制因子, 能够抑制 T 细胞及巨噬细胞的活化和增殖, 还可以活化血管生长因子, 与异位内膜免疫逃逸和局部种植、粘连等机制有关。在给予 EMs 大鼠丹莪妇康煎膏治疗后, TGF- β 的表达明显降低, 说明丹莪妇康煎膏还具有免疫调节作用, 可能通过调节局部免疫功能来抑制异位内膜的种植生长^[29]。

除此之外, 对进行体外受精-胚胎移植的 EMs 患者给予丹莪妇康煎膏治疗后, 其卵巢颗粒细胞中生长分化因子-9 (growth differentiation factor-9, GDF-9) 表达明显升高^[30]。而 GDF-9 主要表达于卵母细胞, 与垂体卵巢激素相互调节, 在卵泡的发育、成熟、排卵及受精过程中发挥关键作用, 可以作为预测卵子质量和胚胎发育潜能的指标, 说明丹莪妇康煎膏还能够改善 EMs 患者卵子质量和生殖功能。

4 内异方

内异方是由俞超芹教授在继承俞瑾教授临床经验基础上创制, 主要药物包括生大黄、桃仁、桂枝、三棱、莪术、鳖甲、夏枯草等, 具有化瘀通腑、软坚散结的功效。一系列研究显示内异方具有免疫调节、抑制血管生长、抗内膜增殖等作用。

对 EMs 患者给予内异方治疗后, 其盆腔痛症状得到缓解, 其原因可能是通过提高血清 β 内啡肽水平及 IL-2 活性, 间接地增强 NK 细胞的活性来发挥其免疫调节作用^[31]。内异方还能够降低 EMs 腹腔液巨噬细胞数量, 抑制巨噬细胞 IL-6 合成并促进 IL-10 分泌, 从而阻止异位内膜组织的生长^[32]。此外, EMs 患者红细胞免疫黏附功能低下, 伴随着 NK 细胞活性下降, 导致免疫监视机制未能成功地清除异位内膜, 致使腹腔内活性的子宫内膜细胞散播、种植。内异方能够使 EMs 大鼠红细胞 C3b 受体花环率及血清红细胞免疫黏附促进率提高、红细胞免疫黏附抑制率降低, 推测中药内异方还可以通过增强红细胞免疫黏附功能发挥免疫调节作用^[33]。

内异方还具有抗内膜血管生成作用, 它可以降低内膜周围阳性血管面积, 显著抑制异位内膜 VEGF mRNA 的过度表达, 减少其新生血管生成, 进而抑制异位内膜组织的生长^[34]。

内异方还能够抑制 EMs 在位内膜、异位内膜组织移植灶中 MMP-9 的表达, 改善 MMP-9/TIMP-1 比例, 降低在位子宫内膜组织的侵袭能力, 减少异位子宫内膜增殖能力, 说明其还具有一定的抗异位内膜侵袭和增殖作用^[35]。

在改善生殖能力方面, 与孕三烯酮相比, 采用内异方干预的小鼠始基卵泡、窦前卵泡和窦状卵泡的构成比增加, 闭锁卵泡构成比降低, 内异灶体积缩小、数量减少, 盆腔粘连评分降低, 小鼠腹腔液中 IL-2、IL-6、IL-10 水平得到改善, 这说明内异方通过调节盆腔微环境, 改善卵泡发育和生殖功能^[36]。此外, 氧化应激损伤可能是影响卵母细胞发育的原因, 体现在 EMs 患者卵泡液中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平升高。内异方能够明显提高卵母细胞成熟率, 降低 EMs 患者卵母细胞内卵泡液的 ROS 水平, 但差异不明显, 其是否通过减少卵泡液的氧化应激来改善卵母细胞发育值得进一步研究^[37]。

5 内异止痛汤

内异止痛汤由龙江韩氏妇科主要传人韩延华教授创立。韩教授认为 EMs 病因复杂, 其产生发展的根本病因是瘀血^[38], 故在治疗上以活血化瘀为基本原则, 自拟经验方内异止痛汤。其由当归、白芍、三棱、莪术、丹参、桃仁、连翘、五灵脂、延胡索、香附、鳖甲、桂枝、炙甘草组成, 临床运用疗效肯定。相关研究也显示韩氏内异止痛汤具有镇痛、抗异位内膜增殖、抗血管生成作用^[39]。

其镇痛的主要机制在于内异止痛汤能够有效降低血清 CA125 水平, 并能通过降低血中 PGF_{2a} 的浓度减轻血管收缩, 上调 PGE₂ 的浓度调节血管舒张, 减轻子宫平滑肌及血管收缩, 改善因缺血导致的痉挛性疼痛, 进而达到镇痛的效果^[40]。

研究表明, 内异止痛汤可能通过抑制 EMs 大鼠芳香化酶 P450 在异位内膜上的高表达来减少 E₂ 的合成和分泌, 进而抑制异位内膜的增殖。同时又可以降低 EMs 血清 E₂ 水平和内膜 ER 表达, 减弱雌激素作用下的 ER 与雌激素效应元件结合的效应, 从而使异位内膜增殖得到抑制^[41]。另一方面, 内异止痛汤可能通过降低 EMs 大鼠异位组织中核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) p65 和 VEGF 蛋白的表达来抑制大鼠腹膜异位内膜组织生长, 这些可能是其治疗 EMs 的机制^[42]。

6 复方莪术散

复方莪术散由天津南开医院曹保利教授根据

EMs“肾虚血瘀”的病机同时结合临床实践创制。药物组成包括三棱、莪术、淫羊藿、黄芪、延胡索。现代研究表明其具有抗血管生成,抗内膜侵袭、黏附和增殖作用。

复方莪术散抗血管生成作用主要是通过抑制 EMs 异位和在位内膜中 VEGF 的表达,从而抑制内膜组织新生血管的形成来实现^[43-44]。其抗内膜细胞增殖的能力主要体现在对细胞周期蛋白(cyclin)的调控上。比如 cyclin A 的高表达和 p21 的低表达可能参与子宫内膜的异常增殖,cyclin D 的过表达会促进异位子宫内膜的异常生长、增殖。多项研究证明复方莪术散可通过抑制 cyclin A 和 cyclin D,上调 p21 的表达来发挥抑制内膜细胞增殖作用^[45-47]。

在肿瘤细胞的迁移、侵袭、增殖、血管形成过程中,基质细胞衍生因子 1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)和受体趋化因子受体-4(chemokine receptor-4, CX-CR4)发挥重要作用,而在 EMs 患者在位和异位内膜中也发现其存在高表达。复方莪术散可明显抑制异位内膜组织中 SDF-1、CX-CR4 表达,还能够通过降低 MMP-2 表达,提高 TIMP-2 的表达来抑制内膜组织的黏附和侵袭能力,这可能是其发挥抗内膜侵袭、增殖作用的机制^[48-49]。

除此之外,在 EMs 患者腹腔镜术前给予复方莪术散治疗能够降低患者血清中干细胞因子(stem cell factor, SCF)、多配体蛋白聚糖-1(syndecan-1, SDC-1)、人类白细胞抗原 G(human leucocyte antigen-G, HLA-G)、VEGF、血管生成素-2(angiopoietin-2, Ang-2)的含量,同时异位子宫内膜组织中 Wnt、Frizzled、Dsh、 β -catenin、cyclin D1、整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 、ERK1、ERK2、MMP9、MMP27 的表达降低。在这其中 SCF 与细胞增殖有关,SDC-1、HLA-G 参与了内膜细胞侵袭,VEGF、Ang-2 能够促进新生血管生成,细胞周期信号通路 Wnt/Frizzled/Dsh/ β -catenin/cyclin D1 的激活参与了异位子宫内膜组织中细胞增殖的过程;提示复方莪术散可能通过抑制异位组织中细胞周期相关信号通路和侵袭相关信号通路的激活来抑制异位内膜的侵袭和增殖^[50]。而在 EMs 患者腹腔镜术后给予复方莪术散也能够改善疼痛,提高妊娠率,可能与降低 TNF 水平有关^[51]。

7 总结与展望

基于 EMs“血瘀”的本质,活血化瘀方剂一直是中医治疗 EMs 的主要药物,临床上已证实其对于 EMs 合并痛经效果明显,也能在一定程度上改善 EMs 合

并不孕患者的生殖功能,且与手术和辅助生殖技术结合能提高治疗效果。通过本文的概述可以看出,活血化瘀方剂治疗 EMs 的主要作用机制为通过调节炎症因子或前列腺素、血栓素释放等发挥解痉镇痛作用;通过抑制内膜细胞黏附、侵袭、增殖或新生血管形成防止病情进一步发展;其对生殖功能有一定的改善作用,但需要更深入的研究;可以说活血化瘀方剂对 EMs 发病的各个环节都能产生积极影响。

然而,本研究在检索、收集、阅读相关资料的过程中发现,文献报道的治疗 EMs 的活血化瘀方剂众多,多以临床观察为主,缺乏高质量随机对照试验。其次,关于这些方剂的机制研究较少,或不够深入,或比较零散,缺乏系统性。当前,对于中药治疗 EMs 的作用机制研究不仅应体现在预防和治疗方面,还应该着眼于其全程干预效果。同时,关于其在腹腔镜手术前后、辅助生殖技术前后的运用,也是值得关注的方面。此外,除了对抗黏附、抗侵袭、抗血管生成这些传统治疗作用的挖掘,免疫因素在 EMs 发生发展过程中的作用越来越受到重视,而中药的免疫调节能力是相对于其他药物或手术治疗方法独特之处,值得进一步挖掘、阐明。

参 考 文 献

- [1] 郎景和. 对子宫内膜异位症认识的历史、现状与发展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 193-196.
- [2] 吴培雅. 对子宫内膜异位症患者使用桂枝茯苓丸治疗对降低其血中 IL-6 和 IL-8 的效果探析[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(21): 97-98.
- [3] 吴修红, 何录文, 朴成玉, 等. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位大鼠血清 IL-2 及 IL-8 的影响[J]. 中药材, 2014, 37(6): 1036-1039.
- [4] 苏春兰. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症患者血清中 IL-10 和 IL-17 的影响[J]. 北方药学, 2015, 12(9): 97.
- [5] 刘泽滨, 林立鹏, 晁艳, 等. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症大鼠血清免疫球蛋白和炎症因子水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(16): 1955-1957.
- [6] 万贵平, 张真真, 汤伟伟, 等. 桂枝茯苓丸抑制大鼠子宫内膜异位症血管生成的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1): 161-165.
- [7] 刘蓉, 秦嶽. 桂枝茯苓丸对子宫内皮异位症患者内膜组织 HIF-1 α 和 VEGF 的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(5): 1164-1167.
- [8] 崔明华, 李龙珠, 刘家军, 等. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症模型大鼠血管内皮生长因子表达的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(9): 1023-1026.
- [9] 韩晶, 吴文英. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症患者血清

- MAPK、ERK 和 VEGF 水平影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(12): 125-127.
- [10] 肖新春, 王世琪, 齐巧霞, 等. 桂枝茯苓胶囊对 EMs 大鼠异位内膜 AQP1、2、5 的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(5): 35-38.
- [11] 吴银银, 沈龙德, 李秋霞. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症模型大鼠碱性成纤维细胞生长因子水平的影响[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(9): 43-44.
- [12] 陈英, 黄晓思. 散结镇痛胶囊治疗子宫内膜异位症及慢性盆腔痛的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(6): 151-152.
- [13] 宋楠, 王艳艳, 冷金花. 散结镇痛胶囊对子宫内膜异位症及子宫腺肌痛经治疗效果观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(3): 222-223.
- [14] 庞莉. 散结镇痛胶囊治疗原发性痛经患者的临床疗效及对经期血浆 PGF_{2α} 的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(3): 57-58.
- [15] 邹杰, 关铮, 张唯一, 等. 散结镇痛胶囊及其有效成分对大鼠内膜异位症模型治疗作用观察(英文)[J]. 中国天然药物, 2013, 11(6): 666-672.
- [16] 单江静, 郑媛媛, 卢琪芸, 等. 散结镇痛胶囊对子宫内膜异位症腹腔镜术后患者的疗效及血清 CA125 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(11): 2792-2794.
- [17] 陈航列, 金瑕瑜, 任辉. 散结镇痛胶囊对子宫内膜异位症腹腔镜术后子宫动脉血流动力学的影响[J]. 新中医, 2019, 51(8): 167-169.
- [18] 潘媛, 曹亮, 邓奕, 等. 散结镇痛片对子宫内膜异位症模型大鼠妊娠功能和激素水平的影响[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(6): 477-480.
- [19] 卫爱民, 沈宇飞. 散结镇痛胶囊应用于子宫内膜异位症的系统评价[J]. 中国实用医药, 2014, 9(32): 71-72.
- [20] 苏真真, 柯志鹏, 张新庄, 等. 散结镇痛胶囊入血成分治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经的作用机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(17): 165-172.
- [21] 贺克, 刘姣, 李彩霞, 等. 丹莪妇康煎膏对子宫内膜异位症模型大鼠血浆 TXB₂ 和 6-Keto-PGF(1α) 的影响[J]. 药品评价, 2012, 9(17): 30-33.
- [22] 刘晔, 钟一村. 丹莪妇康煎膏对子宫内膜异位症患者生活质量及炎症因子水平影响的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(11): 52-54.
- [23] 沈龙德. 丹莪妇康煎膏对子宫内膜异位症模型大鼠炎症因子表达的影响[J]. 北方药学, 2015, 12(6): 98-99.
- [24] 林琳, 潘继豹, 蔡宇萍, 等. 丹莪妇康煎膏对子宫内膜异位症患者血液生化指标的影响[J]. 中国药业, 2012, 21(10): 90-91.
- [25] 苏红宁, 刘姣, 贺克, 等. 丹莪妇康煎膏对子宫内膜异位症大鼠 VEGF 和 TNF-α 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(6): 128-131.
- [26] 付先芸, 魏绍斌, 冯婷婷. 丹莪妇康煎膏对 AM 小鼠在位及异位内膜血管生成的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(10): 2137-2138.
- [27] 付先芸, 魏绍斌, 冯婷婷. 丹莪妇康煎膏对子宫腺肌瘤小鼠在位及异位内膜 MMP-2 及 VEGF 表达的不同影响[J]. 中成药, 2013, 35(11): 2523-2525.
- [28] 贺克, 刘姣, 李清, 等. 丹莪妇康煎膏对子宫内膜异位症大鼠基质金属蛋白酶-9 和基质金属蛋白酶抑制剂-1 mRNA 表达的影响[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(17): 1381-1384.
- [29] 吴培雅, 卢艳峰. 丹莪妇康煎膏对子宫内膜异位症大鼠 TGF-β 表达的影响[J]. 中外医学研究, 2012, 10(19): 151-152.
- [30] 连方, 李晓娜. 丹莪妇康煎膏提高子宫内膜异位症体外受精-胚胎移植患者卵细胞质量及 GDF-9 表达的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(9): 1179-1182.
- [31] 俞超芹, 翟美芙, 姚韧敏, 等. 子宫内膜异位症患者性周期 β-内啡肽变化及中药内异方对其的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(1): 6-8.
- [32] 俞超芹, 刘玉环, 彭新萍, 等. 内异方对子宫内膜异位症 IL-6、IL-10 的调节作用[J]. 第二军医大学学报, 1999, 22(9): 621-623.
- [33] 彭新萍, 俞超芹, 郭峰, 等. 子宫内膜异位症动物模型红细胞免疫功能变化及中药内异方的影响[J]. 现代妇产科进展, 2001, 10(4): 279-281.
- [34] 俞超芹, 蔡在龙, 刘玉环, 等. 内异方对子宫内膜异位症大鼠细胞因子含量、血管内皮细胞生长因子 mRNA 表达的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2002, 21(6): 36-39.
- [35] 韩洁, 周巧玲, 张丹英, 等. 内异方对子宫内膜异位症黏附侵袭的作用及机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1113-1117.
- [36] 王汝倩, 陈露, 程雯, 等. 内异方改善子宫内膜异位症小鼠生殖能力及作用机制[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(5): 535-541.
- [37] 李安吉, 俞超芹. 子宫内膜异位症患者卵泡液微环境与不孕症发生相关性研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(1): 83-87.
- [38] 仲维维, 韩延华, 刘敏. 韩延华诊治子宫内膜异位症[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(4): 654-656.
- [39] 韩亚光, 朱小琳, 韩延华. 韩延华教授运用内异止痛汤治疗子宫内膜异位症的临床经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(7): 863-866.
- [40] 陈丽娟, 陈景华, 张丹丹, 等. 内异止痛汤对子宫内膜异位症模型大鼠血清 CA₁₂₅ 水平和 PGF_{2α}、PGE₂ 浓度的影响[J]. 中医药学报, 2004, 32(6): 39-41.
- [41] 韩亚光, 朱小琳, 韩延华. 韩氏内异止痛汤对子宫内膜异位症大鼠模型雌二醇和芳香化酶 P450 表达的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(3): 512-516.

4 结语

在临床上,胸部肿瘤放射治疗后常见放射性肺损伤,胡教授根据多年临床诊疗经验,将其归为“咳嗽”“肺萎”范畴,认为其主要系感受邪毒、气虚血瘀所致,治疗上以清热解毒、益气活血为基本治则。根据放射性肺损伤急性和慢性期的不同表现,胡师将其分为肺燥阴亏、痰热壅肺、气阴两亏及痰瘀互结等中医证型,并针对不同证型进行辨证论治,以达到更好的临床治疗效果。胡师对放射性肺损伤的认识及诊治理论较为完善,其辨病辨证的思路、治则治法的确立以及临床的选方用药都值得深入学习与继承。

参 考 文 献

[1] Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation pneumonitis [J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(2): 201-208.
[2] Gross NJ. Experimental radiation pneumonitis. IV. Leakage of circulatory proteins onto the alveolar surface[J]. *J Lab Clin Med*, 1980, 95(1): 19-31.
[3] McDonald S, Rubin P, Phillips TL, et al. Injury to the

lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1187-1203.

[4] Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5): 1281-1293.
[5] Giridhar P, Mallick S, Rath GK, et al. Radiation induced lung injury: prediction, assessment and management[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7): 2613-2617.
[6] Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management[J]. *Chest*, 2019, 156(1): 150-162.
[7] 李晓晓, 马云飞, 李光达, 等. 恶性肿瘤血液高凝状态的发病机制及中西医治疗进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(11): 1619-1623.
[8] Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, et al. Pulmonary complications of radiation therapy[J]. *Clin Chest Med*, 2004, 25(1): 167-177.

(收稿日期: 2022-05-11)

(上接第 334 页)

[42] 朱小琳, 韩亚光, 杨丽丽, 等. 内异止痛汤对 SD 大鼠子宫内膜异位症模型在位及异位内膜 NF- κ B p65、VEGF 干预机制的研究[J]. *中医学报*, 2016, 31(2): 228-231.
[43] 李欣, 曹保利. 复方莪术散对子宫内膜异位症患者异位和在位内膜中 VEGF 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(15): 293-296.
[44] 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.
[45] 刘筠, 曹保利, 魏明. 复方莪术散对卵巢子宫内膜异位囊肿患者异位、在位内膜组织中 p21 表达的影响[J]. *山东医药*, 2013, 53(48): 4-6.
[46] 魏明, 曹保利, 刘筠. 复方莪术散对子宫内膜异位症患者血清糖类癌抗原 125、19-9 水平及细胞周期蛋白 D 表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(8): 926-930.
[47] 葛慧娟, 曹保利. 莪术散对子宫内膜异位症模型大鼠异位

内膜组织 Cyclin A 及 P21 表达的影响[J]. *山东中医杂志*, 2014, 33(5): 385-387.

[48] 张敏, 宋殿荣, 曹保利, 等. 复方莪术散对大鼠子宫内膜异位症基质细胞衍生因子-1 及其受体表达的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(1): 38-41.
[49] 孙秋峰. 复方莪术散对子宫内膜异位症患者 cAMP-PKA 信号通路及 MMP-2 和 TIMP-2 表达的影响[J]. *中医学报*, 2017, 32(9): 1745-1748.
[50] 李霞, 张俊, 周春. 术前复方莪术散治疗对子宫内膜异位症患者血清学指标及内膜组织中相关信号通路功能的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(11): 1528-1531.
[51] 陈桂玲, 曹保利, 刘笑梅. 复方莪术散预防子宫内膜异位症术后复发疗效观察及对 TNF 的影响[J]. *四川中医*, 2014, 32(9): 57-60.

(收稿日期: 2022-06-03)