

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

俞超芹 翟美芙 姚韧敏 胡增珍

内容提要 本研究检测了子宫内膜异位症(内异症)患者治疗前后及健康人卵泡期、黄体期外周血 β -内啡肽(β -EP)水平。结果提示:(1)内异症患者痛经程度与黄体期 β -内啡肽水平高低有关。(2)中药内异方通过提高内异症患者 β -EP 水平,从而缓解痛经、盆腔痛,并调节内异症患者的免疫功能。

关键词 子宫内膜异位症 黄体期 卵泡期 β -内啡肽 中药内异方

Effect of Nei-Yi Recipe on Plasma β -endorphin Levels during Menstrual Cycle in Women with Endometriosis Yu Chao-qing, Zhai Mei-fu, Yao Ren-min, et al *Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai (200433)*

In order to investigate the mechanism of Nei-Yi Recipe (NYR) in treatment of endometriosis, we observe the changes of plasma β -endorphin concentrations in women with endometriosis treated by NYR. It was found that in luteal phase β -endorphin concentrations in plasma were significantly reduced in moderate and severe dysmenorrhea groups compared with mild and control groups. Moreover, β -endorphin level in severe dysmenorrhea group was lower in the luteal phase than that in the follicular phase, and it was lower in patients with pelvic pain than that without pelvic pain. In normal women, the contents of β -endorphin in plasma were not changed during menstrual cycle. It was also found that plasma β -endorphin levels were significantly increased in luteal phase and follicular phase after treatment by NYR. The therapeutical mechanism of NYR on dysmenorrhea and pelvic pain and enhancement of immune function might be mediated by increase of plasma β -endorphin levels.

Key words endometriosis, follicular phase, luteal phase, β -endorphin, Nei-Yi Recipe

β -内啡肽(β -EP)是一种神经内分泌激素,它的生成部位在下丘脑、垂体、脑干的孤束核以及肠道中的内分泌腺体。近年来发现免疫细胞,如单核细胞,亦可合成和分泌。 β -EP 最经典的功能是内源性镇痛作用。随着研究的深入,发现 β -EP 不仅与下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-卵巢轴有着密切的联系,而且与免疫系统亦有着不可分割的关系。我们已观察了子宫内膜异位症(简称内异症)患者经期 β -EP 的变化情况^①,为了进一步探讨 β -EP 与内异症的关系,本研究观察内异症患者性周期 β -EP 的变化规律及中药内异方对其影响,报告如下。

资料和方法

1 临床资料 根据中西医结合诊疗标准^②确诊的内异症患者 47 例,有盆腔痛者 21 例,无盆腔痛者 26 例。按 Andersch and Milson^③对痛经分度的评分方法:无痛经 1 例,轻度 26 例,中度 12 例,重度 8 例。所有病例均来自本院子宫内膜异位症专科门诊。患者年龄 28~47 岁,平均 36.54 岁。病程 3 个月~15 年,平均 5.65 年。根据临床症状的不同,辨证分型如下:气滞血瘀 14 例,热郁血瘀 12 例,寒凝血瘀 4 例,气虚血瘀 8 例,肾虚血瘀 9 例。所有患者近半年内均未服用过三苯氧胺等激素类药物。

健康妇女 27 名,来源于上海第二军医大

学护理系 92 级学生。年龄 19~22 岁, 平均 20.50 岁。

2 方法 中药内异方组成: 生大黄 6g 桃仁 9g 桂枝 9g 三棱 9g 莪术 9g 夏枯草 15g 鳖甲 9g。根据患者辨证的不同适当的加减。肾虚者加淮牛膝 15g, 狗脊 12g; 气虚加党参 12g, 黄芪 15g。每日 1 剂, 水煎分 2 次口服。连续服 3 个月经周期为 1 个疗程。治疗期间不用任何激素类药物。

患者及健康人分别于月经周期中的第 7~13 天(卵泡期)或 ≥ 19 天(黄体期)非经期取肘静脉血, 治疗后于周期中的同一天取血复查。用 1 次性塑料注射器采集静脉血 2 ml, 迅速注入含有抑肽酶的 EDTA 抗凝管中, 混匀, 立即离心(2000 r/min, 10 min), 取血浆, 置 -20°C 低温冰箱中待测。采用第二军医大学神经生物教研室提供的放免药盒。统计学处理采用 t 检验。

结 果

1 临床疗效 47 例患者治疗满 3 个月经周期者 18 例, 满 2 个月经周期者 15 例。此 33 例患者治疗前轻度痛经 21 例, 中度痛经 8 例, 重度痛经 4 例; 盆腔痛 16 例。治疗后痛经缓解 30 例(90.91%), 盆腔痛缓解 13 例(81.25%)。根据中西医结合疗效评定标准⁽²⁾, 满 1 个疗程的 18 例患者, 治疗后痊愈 2 例, 显效 6 例, 有效 7 例, 无效 3 例, 总有效率 83.33%。

2 不同程度痛经患者 β -EP 含量测定见表 1。

表 1 不同程度痛经患者 β -EP 含量比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	β -EP(pg/ml)	
	卵泡期	黄体期
轻度	131.22 $\pm$ 65.21(15)	159.12 $\pm$ 40.23*(11)
中度	109.45 $\pm$ 25.15(5)	106.93 $\pm$ 50.67(7)
重度	140.44 $\pm$ 38.01 Δ (5)	96.00 $\pm$ 43.73(3)
健康人	133.73 $\pm$ 33.16(12)	136.28 $\pm$ 47.82(15)

注: 与中度比较, * $P < 0.05$; 与黄体期比较, $\Delta P < 0.05$; () 内为例数, 下表同

从表 1 看出, 内异症患者卵泡期 β -EP

水平, 轻、中、重度三者无显著差异。黄体期, 中度显著低于轻度, 而与重度比较无显著性差异; 中、重度在绝对值方面明显低于健康人, 但无统计学意义。重度痛经患者, 黄体期 β -EP 水平显著低于卵泡期。

3 盆腔痛与 β -EP 含量的关系 见表 2。

表 2 盆腔痛组与无盆腔痛组 β -EP 含量比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	β -EP(pg/ml)	
	卵泡期	黄体期
盆腔痛	127.43 $\pm$ 48.64(12)	99.06 $\pm$ 52.11(9)
无盆腔痛	128.71 $\pm$ 67.69(13)	154.43 $\pm$ 49.66*(13)
健康人	133.73 $\pm$ 33.16(12)	136.28 $\pm$ 47.82(15)

注: 与盆腔痛组比较, * $P < 0.05$

表 2 表明, 有盆腔痛的患者其黄体期 β -EP 水平显著低于无盆腔痛者($P < 0.05$), 在绝对值方面明显低于健康人, 但统计学无显著性差异。盆腔痛组, 黄体期 β -EP 水平明显低于卵泡期; 无盆腔痛组, 黄体期 β -EP 水平明显高于卵泡期, 但统计学上均无显著差别。

4 健康人与内异症患者治疗前后 β -EP 含量测定 见表 3。

表 3 健康人及内异症患者治疗前后 β -EP 比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	β -EP(pg/ml)		
	卵泡期	黄体期	经期
健康人	133.73 $\pm$ 33.16(12)	136.28 $\pm$ 47.82(15)	121.94 $\pm$ 32.06(6)
内异症			
治前	106.48 $\pm$ 47.90(12)	106.75 $\pm$ 68.83(16)	—
治后	176.24 $\pm$ 42.90*(12)	185.09 $\pm$ 91.51*(6)	—

注: 与治疗前相比较, * $P < 0.01$

表 3 表明: 治疗前内异症患者黄体期、卵泡期 β -EP 水平均明显低于健康人, 但统计学无显著差异。治疗后卵泡期、黄体期 β -EP 含量与治疗前比较均有显著性差异($P < 0.01$)。

讨 论

1 β -EP 与内异症患者的痛经、盆腔痛关系 β -EP 有内源性镇痛作用。我们已报道内异症患者经期 β -EP 显著低于健康人, 认为内异症患者经期 β -EP 低于正常是痛经的原因之一⁽¹⁾。本结果提示: 内异症患者痛经的

轻重还与黄体期 β -EP 的高低有关, 盆腔痛的有无也与黄体期 β -EP 水平有关。之所以如此, 有以下两方面的可能: (1) 黄体期 β -EP 水平低下导致内源性镇痛功能减弱。(2) 子宫是 β -EP 的靶器官, β -EP 参与了子宫功能活动的调节⁽⁴⁾。由于内异症患者黄体期 β -EP 水平低, 而致子宫功能活动失常, 也可能是患者痛经、盆腔痛的原因之一。至于 β -EP 如何参与子宫功能的调节, 尚有待于进一步的研究。

2 β -EP 与免疫功能 自从 Wybran 等⁽⁵⁾提出免疫细胞上存在着阿片受体, 阿片肽与免疫系统的关系愈来愈受到人们的关注。人们发现人巨噬细胞、淋巴细胞、多形核白细胞上都有阿片受体存在, 进一步研究表明 β -EP 可明显增强淋巴细胞的转化功能, 加强自然杀伤(NK)细胞对靶细胞的杀伤能力, 同时 β -EP 可增加 NK 细胞产生 γ -干扰素的能力, 这种作用不被纳洛酮所阻断。 β -EP 还可加强人腹腔巨噬细胞和多形核白细胞产生 O_2^- 的能力。

由于腹腔镜的开展, 发现经血逆流入盆腔在健康人中存在。在健康妇女中, 逆流入盆腔中的内膜碎片可作为一种内源性的抗原, 刺激单核细胞, 并使淋巴细胞产生细胞毒性反应。而内异症患者, 此种淋巴细胞毒性反应降低, 其中 NK 细胞介导的细胞毒性反应降低尤为明显。Oosterlynck 和 Garzetti^(6, 7)均证实了此点, 并发现 NK 细胞活性与内异症的轻重显著相关。Vercellini⁽⁸⁾等认为内异症患者 NK 细胞功能的缺陷在内异症的发生发展中是一个很重要的因素。

我们已报道内异症患者经期 β -EP 水平低于正常, 现我们的检测结果又表明内异症患者卵泡期、黄体期 β -EP 水平绝对值明显低于健康人, 因此推测内异症患者 β -EP 水平

低于正常可能与内异症患者的免疫缺陷, 尤其是 NK 细胞活性的降低有一定的联系。

3 中药内异方的可能作用机理 由生大黄等组成的内异方, 在临床治疗中显著改善患者痛经等症状, 而且对体征的改善亦有较明显的效果。我们的检测结果表明: 内异方可显著提高患者 β -EP 水平。由此我们认为: 内异方通过提高外周血 β -EP 水平, 不但缓解痛经和盆腔痛, 而且可能间接地增强 NK 细胞的活性, 达到调节内异症患者免疫功能的目的。

参 考 文 献

1. 俞超芹, 王大增, 王祖倩. 内异 II 号对子宫内膜异位症 β -EP、DynA₁₋₁₃ 的影响. 中国中西医结合杂志 1993; 13(1): 7.
2. 中国中西医结合研究会妇产科专业委员会第三届学术会议. 子宫内膜异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准(试行草案). 中西医结合杂志 1991; 11(6): 376.
3. Andersch B, Milson I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 655.
4. 李继俊. 妇产科领域中的 β -内啡肽. 实用妇科与产科杂志 1990; 6(3): 155.
5. Wybran J, Appelboom T, Fanaey JP, et al. Suggestive evidence for receptors for morphin and methionim-enkephalin on normal human blood T lymphocytes. J Immunol 1979; 123: 1068.
6. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, et al. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. Fertil Steril 1991; 56: 45.
7. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, et al. Natural killer cell activity in endometriosis: Correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. Obstet Gynecol 1993; 81(5): 665.
8. Vercellini P, Sacerdote P, Alberto E, et al. Mononuclear cell β -endorphin concentration in women with and without endometriosis. Obstet Gynecol 1992; 79: 743.

(收稿: 1994-04-11 修回: 1994-09-27)