

中药治疗子宫内膜异位症性不孕的研究进展

侯梦卉, 马静*, 李莹

天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津

收稿日期: 2023年7月12日; 录用日期: 2023年8月7日; 发布日期: 2023年8月18日

摘要

不孕是子宫内膜异位症最重要的不良影响之一, 50%的子宫内膜异位症患者会经历不孕, 40%~50%的不孕女性患有子宫内膜异位症。中药以其多途径多靶点, 安全无副作用的特点, 在治疗子宫内膜异位症中发挥独特优势。本文旨在对中药治疗子宫内膜异位症性不孕的研究进展进行综述, 以期为今后的临床研究提供更多参考。

关键词

子宫内膜异位症, 不孕, 中药

Research Progress on the Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treating Infertility Associated with Endometriosis

Menghui Hou, Jing Ma*, Ying Li

National Clinical Research Center for Chinese Acupuncture and Moxibustion, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

Received: Jul. 12th, 2023; accepted: Aug. 7th, 2023; published: Aug. 18th, 2023

Abstract

Infertility is one of the most important adverse effects of endometriosis. 50% of patients with endometriosis will experience infertility, and 40~50% of infertile women will have endometriosis. Traditional Chinese medicine plays a unique role in the treatment of endometriosis with its characteristics of multiple approaches, multiple targets, safety and no side effects. The purpose of this

*通讯作者。

article is to review the research progress of TCM in the treatment of endometriosis infertility and provide reference for future research.

Keywords

Endometriosis, Infertility, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)是一种慢性炎症性、雌激素依赖性疾病[1],指具有生长功能的子宫内膜组织在子宫腔外定植生长,其主要临床表现为慢性盆腔痛、不孕、痛经、盆腔肿块等。近年来内异症发生率呈现出明显上升的趋势,根据世界卫生组织最新数据报告显示,全球约有2亿妇女患有子宫内膜异位症,约占育龄妇女的10%以上[2]。

不孕是EMs妇女中最重要的不良影响之一[3]。据统计50%的EMs患者会经历不孕,40%~50%的不孕女性患有子宫内膜异位症[4]。且EMs患者不孕发生率为非EMs人群的20倍[5],3年内累积妊娠率仅为46.67% [6]。此外,EMs还会影响妊娠的各个阶段,易发生流产甚至反复流产[7],且有研究表明,接受体外受精-胚胎移植的EMs不孕患者妊娠率仅为20% [8]。目前EMs影响不孕的机制认为可能与解剖结构改变、子宫内膜容受性、免疫因素、遗传因素、激素调节等干扰下丘脑-垂体-卵巢轴的正负反馈、卵泡发育、排卵、卵母细胞质量、胚胎发育、着床等各个环节有关[9]。研究显示,内异症患者中卵母细胞形态分布不均,或集中或扩散,肿瘤坏死因子含量随之升高,且浓度以依赖性方式破坏卵母细胞染色体,使得发生异常减数分裂,最终导致卵母细胞数量降低[10]。李妞妞等[11]研究选取90例内异症患者作为观察组,与健康组对比患者治疗前后的炎症因子、氧化应激及血管生成等指标,结果显示氧化应激及炎症反应与内异症患者具有密切联系,其可为临床诊治提供重要参考依据。现代医学主要以手术治疗、手术结合药物治疗及辅助生殖技术治疗为主,但存在手术后易复发,服用西药不良反应较多的局限性。

中药治疗子宫内膜异位性不孕具有多途径多靶点,安全无副作用等优势,能一定程度上避免假孕及假绝经疗法在其治疗期间对于妊娠的限制,能够减少手术带来的副作用,避免辅助生殖对于卵巢的过度刺激等不良后果。本文对中药治疗EMs性不孕的研究进展进行综述,以期今后的临床研究提供更多参考。

2. 病因病机

中医古籍中并没有关于EMs病名的记载,根据其症状表现将其归属为“痛经”“癥瘕”“月经病”“不孕”等范畴。中医认为EMs病机与冲任、胞宫胞脉,且与肝、肾、脾三脏密切相关。历来医家普遍认为瘀血为内异症的基本病机,EMs性不孕是受内异症影响而所致,故其病因病机与瘀血密切相关,西晋·皇甫谧的《针灸甲乙经》中提及“女子绝子,衄血在内不下”,《宋·太平惠民和剂局方》治妇人诸疾篇中记载:“子脏积冷,虚羸百病,积聚症瘕,脐下冷痛等皆可令孕育不成,以至绝嗣不孕。”清·张温的《张氏医通》有云:“妇人立身以来全不产,及断乳后十年、二十年不产,此胞门不净,中有瘀积结滞也。”清代吴谦《医宗金鉴·妇科心法要诀》:“不孕之故伤任冲,不调带下经漏崩,或因积血胞寒热,痰饮脂膜病子宫”,均阐述了不孕与冲任之间的密切关联及瘀血积聚是导致不孕的重要原

因。可见瘀血阻滞胞宫、冲任不调是引起 EMs 性不孕的关键病机。由于患者个人体质、情志内伤、感受外邪致肾虚、气虚、寒凝、气滞、热灼、痰瘀进而导致血瘀，瘀血内停，气血失和，扰乱冲任，胞宫、胞脉失调，引发肾 - 天癸 - 胞宫轴失衡，从而导致不孕。

3. 中药治疗对子宫内膜异位相关不孕症的作用

3.1. 抑制病灶生长，病灶体积缩小

研究表明中药可以通过抑制内异症的病灶生长，达到病灶提前缩小的效果，从而提高妊娠率。黄飞翔等[12]对 64 例卵巢型 EMs 患者研究发现，治疗组予补肾化瘀汤保留灌肠及对照组予口服桂枝茯苓汤，结果发现治疗后两组均可使病灶体积缩小、痛经评分下降，且治疗组效果更明显。邬素珍等[13]研究发现自拟“内异方”联合“排毒活血灌肠液”治疗 EMs 对于临床症状改善，提高妊娠率方面均具有显著优势。罗元凯[14]研究表明罗氏内异方在缓解疼痛、缩小盆腔包块、提高妊娠率等方面疗效显著。王瑞霞等[15]发现内异方可通过多个环节来调节下丘脑 - 垂体 - 卵巢生殖内分泌轴，从而改善卵巢功能，缩小异位病灶。

3.2. 改善局部循环，改善血流灌注

研究发现通过补肾活血法可以改善 EMs 患者的微循环，增加卵巢的血流量，诱发成熟卵泡排卵，改善黄体功能。李燕芳等[16]发现益肾活血汤能够改善 EMs 患者生殖器官的血液循环，从而促进子宫功能修复，提高妊娠率。周炳秀等[17]对轻型 EMs 性不孕患者采用腹腔镜联合桂枝茯苓胶囊治疗，根据血流变血指标判定血瘀情况，结果表明患者术后血瘀症状改善，卵巢功能修复良好，妊娠率提高。孙博等[18]应用自拟方痛愈舒颗粒治疗寒凝血瘀型 EMs 性不孕，结果表明中药组在改善子宫动脉血流、提高妊娠率方面优于对照组。

3.3. 提高子宫内膜容受性

研究发现子宫内膜容受性是影响妊娠的关键因素。而我们研究观察中药可以通过多靶点多方向来提高子宫内膜容受性，从而提高妊娠率。林晶等[19]应用滋肾凉血调周法治疗 EMs 性不孕患者，结果显示治疗后子宫内膜阻力降低，子宫内膜环境改善，更容易受孕。姜晶等[20]发现五子四物加减方能有效降低 IL-8、TNF- α 、VEGF、CA 125 表达，改善患者子宫内膜容受性，提高 EMs 患者受孕率。具春花等[21]自拟补肾活血方可降低排卵期子宫动脉血流指数，改善子宫血流量，增加围排卵期子宫血流灌注，提高子宫内膜容受性。姜华颖等[22]应用补肾祛瘀法治疗 EMs 性不孕，结果显示治疗组可以通过改善卵母细胞质量及子宫内膜容受性来提高受孕率。刘艳巧等[23]研究发现内异消方能增强 EMs 性不孕患者整合素亚单位 $\beta 3$ 的表达，提高子宫内膜的容受性，从而提高妊娠率。

3.4. 促进卵泡发育，提高胚胎优质率

对治疗内异症不孕药物进行频数分析研究发现[24]，补虚药和活血化瘀药频数较高，二者可以调节下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴，改善内分泌功能，诱导卵母细胞成熟和卵泡发育，提高生殖能力。钟高堂等[25]研究发现补肾活血汤可促使卵泡发育，双向调节内分泌功能，提高卵巢功能，促使排卵。陈丹等[26]以活血化瘀、固本扶正药物口服辅以灌肠治疗内异症，经超声检测后，成熟卵泡个数较治疗前增多，且卵泡直径也同时增大。邱海明等[27]研究发现应用温经化癥汤可以明显改善卵巢功能，促进卵泡发育，改善黄体功能，促进孕卵着床、胚胎发育。刘新军等[28]认为补肾类中药有类性激素样作用，能调节丘脑下部 - 垂体 - 卵巢轴功能，促进卵泡发育，在补肾的基础上加以活血化瘀药可以改善微循环，增加血流量，提高排卵率。桂枝茯苓胶囊、桃核承气汤等中药联合西医促排卵药物可在一定程度上增大卵泡平均直径，加快卵泡平均生长速度，缩短排卵恢复时间[29]。周莉等[30]发现疏肝化瘀中药联合控制性超促排卵治疗

较单纯控制性超促排卵,在一定程度上能够减少促卵泡生成素用量,增加获卵数,提高优质胚胎率和妊娠率。庄梦斐等[31]运用 IVF-ET 联合丹莪妇康煎膏治疗,结果显示观察组能够明显降低卵丘颗粒细胞凋亡率,提高优质卵率、受精率、优质胚胎率和妊娠率。

3.5. 减轻局部炎症,抑制异位增长

研究表明活血化瘀理气药可抑制异位内膜的增生,减少组织粘连,促进组织修复,从而改善临床症状,提高受孕率。沈颖等[32]研究发现中药滋肾凉血调周治疗可明显降低 EMs 合并不孕患者的血清 IL-8、NF- α 、VEGF 水平以及子宫内 VEGF 阳性表达率,庄梦斐等[33]研究表明运用清热化痰法可明显抑制 EMs 大鼠异位内膜的生长,降低血清和腹腔液中血管生成和炎症相关因子水平,抑制异位内膜的生长。

3.6. 调整免疫功能,改善微环境

研究认为,气阴不足、肝脾肾失调是引起免疫功能下降,导致 EMs 性不孕的根本原因,而中药在补益脾肾养阴,调节免疫方面具有独特的优势,能调节患者免疫、内分泌功能,改善微环境,提高妊娠率[34]。杨桂云等[35]发现中药补肾活血汤能调节 EMs 不孕患者的腹腔液成分,改善腹腔内微环境状况,提高受孕率。刘莉芬等[36]发现补肾散结解毒汤能够调节患者体内性激素水平,增强患者免疫力,改善子宫内微循环系统,提高妊娠率。蒋会芹等[37]研究发现丹赤饮治疗 EMs 性不孕,可显著降低血清孕酮、外周血雌二醇水平及 PR、ER 含量,抑制子宫内膜抗体,调节免疫及内分泌,提高妊娠率。谢蓬蓬等[38]研究证实内异症术后联合罗氏内异方可显著降低血清 IL-10 水平,调节 Th1/Th2 免疫平衡,改善子宫内膜容受性,提高妊娠率。

3.7. 减轻氧化应激损伤,增强其抗氧化能力

施锦梅等[39]发现补肾活血化瘀中药能够有效减轻氧化应激损伤,减少对卵泡、受精过程及妊娠的影响,提高妊娠率。杨玲等[40]通过研究证实活血化瘀汤辅助腹腔镜手术治疗 EMs 性不孕能够调节机体氧化应激状态,进一步增强机体抗氧化能力,从而有效预防流产,提高妊娠率。胡兴焕等[41]研究发现内异症腹腔镜术后联合温肾活血中药可有效上调抗氧化剂 SOD 表达,显著降低氧化代谢产物活性氧 ROS、MCP-1 水平,改善在位内膜氧化应激状态,从而提高内膜容受性,提高妊娠率。杨学芳[42]利用活血化瘀汤治疗 EMs 性不孕,研究发现活血化瘀汤可显著下调血清过氧化物产物水平,上调抗氧化剂 GSH-Px 的表达而抑制机体氧化应激水平,改善内膜容受性,提高受孕率。

4. 小结

综上所述,中药在治疗 EMs 性不孕中起到重要的作用,在改善临床症状,降低中医证候积分,抑制病灶生长,病灶体积缩小,改善局部血液循环,改善内膜血流灌注,提高子宫内膜容受性,促进卵泡发育及排卵,提高胚胎优质率,减轻局部炎症,抑制异位内膜增长,调整免疫功能,改善微环境,减轻氧化应激对卵泡损伤,增强抗氧化能力等方面都取得了进展,中药多靶点多途径的作用特点,为 EMs 性不孕治疗提供了更加绿色安全的方案。我国妇科各地流派及名家治疗经验很多,但样本量较小,对于疗效好的中药作用机制还需实验挖掘数据支持,且尚未形成完善的标准化中药诊疗规范,不能很好全面的评估数据及疗效,没有统一的疗效评价标准,且对于妊娠率需要随访观察。今后需进一步开展大样本的随机对照试验,充分发挥中药的治疗优势,为临床提供更多真实可靠的数据参考。

基金项目

天津市教委科研计划项目,项目批准号 2021ZD015。

参考文献

- [1] 杜娟, 林丽娜, 丛慧芳. 子宫内膜异位症性不孕中医病机治法探析[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(5): 960-963.
- [2] Terzic, M., Aimagambetova, G., Kunz, J., Bapayeva, G., Aitbayeva, B., Terzic, S. and Laganà, A.S. (2021) Molecular Basis of Endometriosis and Endometrial Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 9274. <https://doi.org/10.3390/ijms22179274>
- [3] de Ziegler, D., Pirtea, P., Carbonnel, M., et al. (2019) Assisted Reproduction in Endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **33**, 47-59. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.001>
- [4] Evans, M.B. and Decherney, A.H. (2017) Fertility and Endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **60**, 497-502. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000295>
- [5] Filip, L., Duică, F., Prădatu, A., et al. (2020) Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina*, **56**, Article 460. <https://doi.org/10.3390/medicina56090460>
- [6] Chen, M., He, Y., Zhang, P., et al. (2016) Comparison of Uterine Receptivity between Fertile and Unexplained Infertile Women by Assessment of Endometrial and Subendometrial Perfusion Using Contrast-Enhanced Ultrasound: Which Index Is Better—Peak Intensity or Area under the Curve? *Ultrasound in Medicine and Biology*, **42**, 654-663. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.11.008>
- [7] Tomassetti, C., Meuleman, C., Pexsters, A., et al. (2006) Endometriosis, Recurrent Miscarriage and Implantation Failure: Is There an Immunological Link? *Reproductive BioMedicine Online*, **13**, 58-64. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)62016-0](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)62016-0)
- [8] Omland, A.K., Abyholm, T., Fedoresák, P., et al. (2005) Pregnancy Outcome after IVF and ICSI in Unexplained, Endometriosis-Associated and Tubal Factor Infertility. *Human Reproduction*, **20**, 722-727. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh664>
- [9] Broi, M., Ferriani, R.A. and Navarro, P.A. (2019) Ethiopathogenic Mechanisms of Endometriosis-Related Infertility. *JBRA Assisted Reproduction*, **23**, 273-280. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>
- [10] 宋景艳, 孙振高, 张兴兴, 等. 基于卵母细胞质量探讨子宫内膜异位症导致不孕的机制[J]. 中国性科学, 2018, 27(2): 115-117.
- [11] 李妞妞, 郭广玲, 王铁延. 子宫内膜异位症与免疫炎症、氧化应激及血管生成的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(4): 468-471.
- [12] 黄飞翔, 丁渊, 应菊娅. 补肾化痰汤灌肠治疗卵巢型子宫内膜异位症的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(12): 52-55.
- [13] 陈霞, 邬素珍. 邬素珍教授治疗子宫内膜异位症经验总结[J]. 四川中医, 2019, 37(7): 3-5.
- [14] 叶丽妮, 邝梓君, 王宣尹, 等. 罗氏内异方治疗子宫内膜异位症的研究进展[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(5): 1067-1071.
- [15] 王瑞霞, 俞超芹, 俞瑾, 等. 内异方对子宫内膜异位症生殖内分泌调节的实验研究[J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21(4): 231-233.
- [16] 李燕芳. 益肾活血汤加减治疗对子宫内膜异位症合并不孕症患者临床疗效的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(33): 35, 37.
- [17] 周炳秀, 孙亚男, 刘引串, 等. 桂枝茯苓胶囊对轻型子宫内膜异位不孕症患者血瘀症状、体征及血液流变学的影响[J]. 中医临床研究, 2019, 11(10): 71-73.
- [18] 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.
- [19] 林晶, 赵珊琼. 滋肾凉血调周法对子宫内膜异位症合并不孕腹腔镜术后患者 TNF- α 、IL-8 水平影响的临床研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(5): 105-107, 111.
- [20] 姜晶, 杜菲菲, 王佳楣, 等. 五子四物加减方治疗肾虚血瘀型子宫内膜异位症致不孕症的效果及对子宫内膜容受性影响[J]. 四川中医, 2021, 39(10): 161-164.
- [21] 具春花, 陈玲. 补肾活血方对内异症伴不孕患者子宫内膜的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(5): 722-723.
- [22] 姜华颖. 基于准靶向代谢组学探讨补肾祛瘀中药对子宫内膜异位症相关不孕症的作用机制[D]. [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [23] 刘艳巧, 刘润侠. 中药内异消对大鼠子宫内膜异位症血管生成因子的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2003, 24(5): 502-504.

- [24] 李安吉. 子宫内膜异位症相关性不孕症卵母细胞质量受损机制及内异方干预作用研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [25] 钟高堂. 补肾活血汤在多囊卵巢综合征促排卵中的疗效[J]. 医学综述, 2012, 18(2): 306-307.
- [26] 陈丹. 中医综合治疗子宫内膜异位症不孕的临床研究[J]. 中医临床研究, 2014(14): 64-65.
- [27] 邱海明. 温经化癥汤治疗寒凝血瘀型子宫内膜异位症所致不孕症的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [28] 刘新军, 张振卿, 郜青霞. 中西医结合治疗子宫内膜异位症性不孕症临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(10): 58-59.
- [29] 苏燕燕. GnRHa 联合桂枝茯苓胶囊对卵巢巧克力囊肿腹腔镜剥除术后康复及卵巢功能和妊娠结局的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(8): 843-846.
- [30] 周莉, 葛军, 梁莹, 等. 疏肝化瘀方对体外受精-胚胎移植周期妊娠结局及 GDF-9 的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(10): 114-115, 120.
- [31] 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.
- [32] 沈颖. 滋肾凉血调周法对子宫内膜异位症合并不孕患者子宫内膜容受性的影响[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
- [33] 庄梦斐, 张婷婷, 孙兆贵, 等. 清热化瘀法对子宫内膜异位症大鼠血管生成和炎症相关因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1595-1599.
- [34] 林静, 王志美, 徐洋, 等. 活血化瘀汤联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 陕西中医, 2017, 38(11): 1546-1547.
- [35] 杨桂云, 刘红林. 补肾活血方对子宫内膜异位症不孕腹腔液微环境改善作用的实验研究[J]. 中医药学刊, 2003, 21(1): 57-59.
- [36] 刘莉芬. 补肾散结解毒汤对子宫内膜异位症伴黄体功能不全性不孕症的影响[J]. 按摩与康复医学, 2019, 10(3): 29-30.
- [37] 蒋会芹. 丹赤饮治疗子宫内膜异位症相关不孕症随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(4): 38-40.
- [38] 谢蓬蓬. 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 Th1/Th2 的影响[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [39] 施锦梅, 朱茵. 补肾活血化瘀中药联合腹腔镜手术对子宫内膜异位症不孕患者性激素、氧化应激及生育情况的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(24): 5740-5742.
- [40] 杨玲. 腹腔镜联合活血化瘀汤治疗轻型子宫内膜异位症不孕患者疗效观察及对氧化应激状态的影响[J]. 新中医, 2016, 48(5): 177-179.
- [41] 胡兴焕, 邹伟. 腹腔镜手术联合温肾活血中药治疗子宫内膜异位症疗效及对血清 Th1/Th2、氧化应激水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(9): 3208-3211.
- [42] 杨学芳, 周菊英. 活血化瘀汤联合腹腔镜治疗轻型子宫内膜异位症不孕患者的疗效及对趋化因子和氧化应激因子的影响[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(7): 4-6.