

Rarity of anti- Na^+/I^- symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(10):3937.

- [32] BRIX T H, HEGED S L, WEETMAN A P, et al. Pendrin and NIS antibodies are absent in healthy individuals and are rare in autoimmune thyroid disease; evidence from a Danish twin study[J]. *Clin Endocrinol*, 2014, 81(3):440-444.
- [33] MULLER I, ZHANG L, GIANI C, et al. The sodium iodide symporter is unlikely to be a thyroid/breast shared antigen[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(3):323-331.
- [34] FIERABRACCI P, PINCHERA A, TONACCHERA M, et al. Absence of interference of serum IgGs from patients with breast cancer and thyroid autoimmunity on the function of human iodide symporter gene stably transfected in CHO cells[J]. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27(9):862.
- [35] VERBURG F A, DE K B, VAN ISSELT J W. Use of radiopharmaceuticals for diagnosis, treatment, and follow-up of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2007, 7(4):399.
- [36] AHN B C. Sodium iodide symporter for nuclear molecular

imaging and gene therapy: from bedside to bench and back [J]. *Theranostics*, 2012, 2(4):392-402.

- [37] PORTULANO C, PARODERBELENITSKY M, CARRASCO N. The Na^+/I^- symporter (NIS): mechanism and medical impact[J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(1):106.
- [38] PETRICH T, HELMEKE H J, MEYER G, et al. Establishment of radioactive astatine and iodine uptake in cancer cell lines expressing the human sodium/iodide symporter[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(7):842-854.
- [39] ELISEI R, VIVALDI A, CIAMPI R, et al. Treatment with drugs able to reduce iodine efflux significantly increases the intracellular retention time in thyroid cancer cells stably transfected with sodium iodide symporter complementary deoxyribonucleic acid[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(6):2389-2395.
- [40] LAN L, BASOURAKOS S, CUI D, et al. Inhibiting catenin expression promotes efficiency of radioiodine treatment in aggressive follicular thyroid cancer cells probably through mediating NIS localization[J]. *Oncol Rep*, 2016, 37(1):426-434.

(收稿日期:2017-08-16 修回日期:2017-11-07)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.06.039

腹腔镜术后联合中医药治疗输卵管炎性不孕的研究进展*

汤懿懿, 刘恒炼[△]综述, 夏敏 审核

(重庆市中医院妇科 400021)

[关键词] 腹腔镜手术; 中医药治疗; 输卵管炎性不孕

[中图分类号] R271.14

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)06-0840-03

盆腔炎(PID)是输卵管炎性不孕的主要原因,反复发作为不易治愈,亦是异位妊娠的高危因素之一,诊断困难且手术治疗有输卵管损害和疤痕风险,然而PID患者中仅有20%的人有慢性盆腔痛(其中仅有55%的人意识到自己患有PID)^[1]。PID患者经检查热休克蛋白60(Hsp60)-IgG提示阳性^[2]。输卵管在妊娠过程中具有重要作用,而炎症导致其粘连、阻塞,运输卵子及受精卵受阻。微生物、细菌感染是女性生殖系统的重要感染源^[3],腹腔镜下粘连松解可能使输卵管复通,却不能阻止其复制,抗菌药物亦不能有效从根源上预防粘连复发,该类患者因长期治疗不愈身心饱受痛苦,虽腹腔镜是临床诊治该病的黄金方式,但术后的复发率及正常妊娠率确是单一腔镜手术无法有效解决的难题,而我国中医药在此方面却获得了切实的临床疗效并被广泛认可,本文重点分析腹腔镜术后联合中医药治疗输卵管炎性不孕的效果,探讨研究进展,并进行如下综述。

1 病因与原理

迄今大多数专家认为沙眼衣原体为其主要病原体,而淋球菌、生殖支原体、阴道混合内生细菌,与诱发PID的生殖器创

伤相关性较大,如终止妊娠相关并发症,以上病原体入侵宫腔及盆腔诱发兼性细菌从而继发炎症^[1],导致粘连、水肿,反应性淋巴腺炎、宫颈炎,阻碍精子进入,并发子宫内膜炎影响着床,甚至导致输卵管积脓或积水^[4]。长期被暴露在炎症刺激或抗原刺激下也会扰乱卵巢正常功能,引起排卵障碍,或诱发免疫反应改变,导致异位妊娠及卵巢性不孕的发生^[5]。然而微生物及细菌感染不能完全解释输卵管炎的发生与发展,单纯治疗微生物亦不能有效解除PID,有国外专家研究证实,Hsp60是一种线粒体应激蛋白诱导的线粒体损伤因子^[6],热、物理、机械、化学刺激、感染创伤均可激活其表达,它能阻碍巨噬细胞的功能,产生免疫抑制,而其一旦被激活在适宜温度中就可持续监测到它的产生,且其能与很多蛋白质分子结合,因此当细胞受到很大环境压力时,它的第一反映就是合成更多的Hsp60,仿佛是一个恶性循环的持续状态,从而可能导致PID经久难治。

2 临床治疗方式

2.1 腹腔镜治疗 腹腔镜治疗的优势在于微创术式,对阻塞的位置,粘连情况能全面掌握,已成为评价输卵管通畅度的“金

* 基金项目:重庆市科学技术委员会科研项目(cstc2015jbyk330025001)。 作者简介:汤懿懿(1985—),主治医师,本科,主要从事妇科工作。 [△] 通信作者, E-mail:87482526@qq.com。

标准^[7]。但腹腔镜手术不能即刻恢复盆腔器官因慢性炎症刺激、长期粘连所造成的功能障碍,也不能根除潜在的深部感染灶或管腔内病灶,且术中对组织的电灼、牵拉、剥离等操作可能造成感染扩散或粘连复发。也有专家在宫腔镜下予以输卵管插管通液术,证实其通过显著改善血液流变学指标而提高妊娠率^[8]。黄玉梅等^[9]用宫腹腔镜联合的方式治疗,其复通率、妊娠率均优于单一术式,并发症率更低。陈小辉^[10]也同样证实宫腹腔镜联合治疗输卵管性不孕效果更加。但众所周知,腔镜技术对于输卵管远端的粘连有一定效果的疏通作用,而对输卵管近端的粘连却束手无策,DE SILVA 等^[11]利用输卵管插管治疗输卵管近端梗阻取得一定成效,但亦承认对于复发目前仍未找到有效地解决或预防途径。

2.2 中医药及腹腔镜术后联合中医药治疗方案 随着我国中医药在临床治疗的逐渐广泛深入,采用中医方案治疗输卵管炎性不孕症近年来成为临床的研究热点。其属于中医的“盆腔炎”“癥瘕”“月经不调”等范畴,其发病机制主要为气滞血瘀及湿热瘀阻。治则以活血化瘀,清热除湿为主。各中医的专家们对此病也总结了临床经验及实验室相关数据,现归纳如下。

韩璐等^[12]运用中西医结合的办法治疗输卵管炎性不孕,对照组予以通液治疗,治疗组在对照组的基础上加用中药汤剂及中药灌肠治疗,总结实验组一年妊娠率高于对照组。曾新^[13]用中西医结合治疗输卵管炎,西药抗菌药物联合通管消炎方,并配合中药外敷方。研究结果显示,中西药结合有效缓解患者的下腹痛等临床症状,达到标本兼治的效果,具有良好的临床疗效。陈丹纯等^[14]通过研究和坤方及和煦灌肠方对大鼠慢性输卵管炎性不孕模型中大鼠血清相关因子含量的影响,探讨其作用机制。得出结论:和坤方与和煦灌肠方联用,可进一步减轻患者的临床症状及体征,提高临床有效率妊娠率,对大鼠输卵管炎性模型中输卵管的充血水肿及管腔增厚等炎症情况均有不同程度改善,能降低输卵管炎性大鼠模型血清中肿瘤坏死因子(TNF- α)、HSP-60 水平。卫爱武等^[15]以四联外治法(穴位注射、中频脉冲电疗、中药离子导入及隔姜灸)结合理气活血汤治疗气滞血瘀型输卵管炎性不孕症,能够明显提高输卵管复通率及治疗后宫内妊娠率。

可喜的是,科技共享的今天越来越多的国外学者及专家认可中医药对各种难治性疾病的贡献及作用,其中 LEE 等^[16]认为中草药已经被广泛用于治疗女性不孕,并以研究数据证实某些中草药对卵巢功能、抗苗勒氏管激素水平有提高作用。

而现今更多的专家及学者认同腔镜术后联合中医药的治疗方式确实对疗效有更为明显的助益,并用真实有效的实验室指标及数据得以证实。杜献玲^[17]用腹腔镜联合中药治疗,对照组单用腹腔镜手术治疗,观察组腹腔镜手术联合中药保留灌肠。结果观察组患者输卵管双侧通畅例数要明显多于对照组。李莉等^[18]通过实验组给予盆腔炎合剂+助孕丸口服,对照给予输卵管通液+助孕丸口服。结果证实盆腔炎合剂可以降低输卵管炎性不孕患者体内血清 HSP-60 抗体、TNF- α 浓度,平衡和改善机体的免疫功能。中药联合宫腹腔镜手术治疗该类患者可提高患者正常宫内妊娠率。

文献^[19]通过比较治疗组(针药联合治疗)和对照组(单纯腹腔镜手术者)试验数据,显示治疗组妊娠率、有效率高于对照组,而粘连率、复发率前者低于后者,腹腔镜术治疗后,若加用中医药治疗可提高整体疗效,说明术后中医药巩固治疗有重要

意义。文献^[20]通过观察单纯腹腔镜手术与术后联合化瘀通络中药治疗得出:中药联合腹腔镜手术是治疗输卵管炎性不孕的有效方法,能降低该类患者血清白细胞介素(IL-6)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达,抑制炎症因子过度升高及所致的机体过度免疫应答;显著改善患者临床症状及体征;改善盆腔病理状态,恢复输卵管生理功能,增加妊娠率。KANG 等^[21]证实中西医结合治疗是更为优越及实际的治疗输卵管阻塞的办法。此项研究得到国外专家及机构的认可。王晓燕^[22]认为化瘀通络中药联合腹腔镜可以有效降低患者腹腔液中炎症因子 IL-2 的水平,降低盆腔局部血流阻力,增加灌注,改善患者子宫内膜容受性,缓解患者的临床症状,恢复输卵管正常解剖、生理功能,增加宫内妊娠率。刘恒炼等^[23]予以单用腹腔镜手术(对照组)及腹腔镜术后中药多途径(口服中药+中药保留灌肠+中药离子导入)(观察组)治疗输卵管炎性不孕,观察两组临床疗效及对血清炎症因子表达的影响,观察组患者血清 TNF- α 、IL-6 水平均显著低于对照组,而治疗有效率显著高于对照组。术后随访 1 年,观察组宫内妊娠率显著高于对照组。

综上所述,输卵管炎性不孕已然是现今女性不孕主要原因之一,虽然腹腔镜手术能明确诊断,一定程度地松解粘连、改善不通,但不能有效重建功能,消除病原体,逆转炎症相关因子的产生,而通过经典的中医对此病证的传承思路辨证施治,展开理法方药、内外兼治运用于腹腔镜术后,以科学有力的临床数据和实验室指标证实中医药能改善管腔功能,促进受损纤毛的蠕动,一定程度地减少甚至逆转 PID 相关因子的复制,其研究进展的成就已得到越来越多的外国专家及机构的认可及推广,希望以此能有效解决这一世界性难题,为广大的不孕症女性及所在家庭带来福音。

有报道指出,目前育龄夫妻存在不育问题在 10%~20%^[24]。女性不孕症患者中有超过 30%是输卵管因素导致。

随着微创技术、内镜设备的不断完善,腹腔镜手术治疗输卵管炎性不孕治疗效果、安全性也获得认可,但术后患者妊娠率仅为 33%左右,且有高达 7%左右的异位妊娠率^[25]。中医在诊治不孕症方面见解独到,且取得了满意效果。我国中医在千余年传承中积累了丰富经验,而输卵管炎性不孕可将其归为“痛经”“癥瘕”“不孕”范畴,病理核心之处在于“血瘀”导致不通,主要病机为湿热邪毒入侵,湿瘀互结导致胞络、胞宫阻滞,不通则痛,孕卵阻滞不能摄精成孕。《石室秘录》所云:“任督之间尚有瘀痕之症,则精不能施,因外有伤障也。”在中医药治疗方面,多选取活血化瘀、清热除湿类方组施治,改善盆腔血液循环、修复炎症因子所致盆腔内环境的改变,即为活血祛瘀、清解湿热之道。

腹腔镜术后中医治疗,采用中药口服并辅以保留灌肠等,使药性直接作用于病灶,达到消癥散结功效,能巩固腹腔镜疗效,更易于受孕。且大批专家通过临床及实验室研究证实中医药的参与能改变导致炎症的相关因子(如 HSP-60 等)的降低及改变,从而正向调节盆腔炎症的发生、发展,帮助术后输卵管功能的重建及修复,提升患者正常妊娠概率。

参考文献

- [1] LYN G. Update on pelvic inflammatory disease[J]. Pathology, 2015, 47(1): S49- S49.
- [2] 李莉,刘耿华,卢如玲. 中药联合宫腹腔镜治疗 H-HSP60

- 抗体阳性输卵管炎性不孕的临床研究[J]. 中医临床研究, 2014, 18(3): 109-111.
- [3] MILES S M, HARDY B L, MERRELL D S. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(3): 813-820.
- [4] REVZIN M V, MATHUR M, DAVE H B, et al. Pelvic inflammatory disease: multimodality imaging approach with clinical-pathologic correlation [J]. *Radiographics*, 2016, 36(5): 1579-1596.
- [5] JEFFERSON W N, PADILLA-BANKS E, PHELPS J Y. Neonatal phytoestrogen exposure alters oviduct mucosal immune response to pregnancy and affects preimplantation embryo development in the mouse[J]. *Biol Reprod*, 2012, 87(1): 1-10.
- [6] KAMALAKANNAN V, KIRTHIKA S, HARIPRIYA K, et al. Wolbachia heat shock protein 60 induces pro-inflammatory cytokines and apoptosis in monocytes in vitro[J]. *Microbes Infect*, 2012, 14(7/8): 610-618.
- [7] ABUZEID O, YIP M, HEBERT J, et al. Laparoscopy is the gold standard for the diagnosis of subtle fimbrial pathology, peritubal and periovarian adhesions[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016, 23(7): 239-240.
- [8] 李菲飞. 宫腔镜下输卵管插管通液术在输卵管性不孕症治疗中的临床应用分析[J]. *实用预防医学*, 2013, 20(5): 591-592.
- [9] 黄玉梅, 罗鸣, 李芬芳, 等. 宫腔镜与腹腔镜联合治疗输卵管性不孕的临床分析[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(23): 44-46.
- [10] 陈小辉. 宫腹腔镜联合治疗输卵管性不孕的分析[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2016(34): 22-23.
- [11] DE SILVA P M, CHU J J, GALLOS I D, et al. Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(4): 836-852.
- [12] 韩璐, 孙玲. 中西医结合治疗输卵管炎性阻塞性不孕 132 例分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(8): 258-259.
- [13] 曾新. 中西医结合治疗输卵管炎 127 例[J]. *河南中医*, 2015, 35(10): 2486-2487.
- [14] 陈丹纯. 中药内外合治输卵管炎性不孕疗效观察及对模型大鼠影响[D]. 广州: 广东中医药大学, 2014.
- [15] 卫爱武, 王少博. 四联外治法结合理气活血汤对气滞血瘀型输卵管炎性不孕的疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 8(23): 1434-1435.
- [16] LEE J, HEO S, JEONG E. Successful spontaneous conception and live birth in a woman with an extremely low level of anti-Müllerian hormone who received korean herbal medicine (Bogungsamul-Tang): A case report[J]. *Explore*, 2017, 13(3): 218-221.
- [17] 杜献玲. 腹腔镜联合中药治疗输卵管炎性不孕的疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2015(20): 150-151.
- [18] 李莉, 刘耿华, 卢如玲. 中药联合宫腹腔镜治疗 H-HSP60 抗体阳性输卵管炎性不孕的临床研究[J]. *中医临床研究*, 2014, 6(18): 109-111.
- [19] 张宗蔚. 中药联合治疗输卵管阻塞性不孕患者腹腔镜术后的临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [20] 牛柳霞. 中药联合腹腔镜手术对输卵管炎性不孕患者血清 IL-6, ICAM-1 及临床疗效的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [21] KANG J L, XIA W, HE Q Y. Clinical study on treatment of oviduct obstruction by integrative traditional Chinese and Western medicine [J]. *Zhongguo Zhong-Xiyi Jiehe Zazhi*, 2003, 21(6): 416-418.
- [22] 王晓燕. 化瘀通络方联合腹腔镜手术对输卵管性不孕患者临床疗效评价[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [23] 刘恒炼, 翁双燕, 张园, 等. 中药多途径辅助治疗对输卵管炎性不孕患者的疗效及血清炎症因子的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(9): 1034-1037.
- [24] 孙阳珍. 中西医结合治疗输卵管阻塞不孕症 306 例[J]. *陕西中医*, 2005, 26(5): 399-400.
- [25] 李淑兰, 林玲. 输卵管炎性不孕宫腹腔镜术后辅以中药治疗的临床疗效观察[J]. *中国民间疗法*, 2014, 22(6): 33-34.

(收稿日期: 2017-08-17 修回日期: 2017-11-08)

Rho/ROCK 通路在肿瘤转移中的作用及靶向治疗研究进展*

苏立¹, 李炯²综述, 徐健众^{1△}审核

(重庆市中医院: 1. 肿瘤科; 2. 呼吸科 400021)

[关键词] 肿瘤转移; Rho/ROCK; 靶向治疗

[中图分类号] R73.37

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)06-0842-04

肿瘤转移是导致恶性肿瘤患者死亡的主要原因, 因此成为

当前肿瘤性疾病临床诊治中的难点和挑战。不同组织来源、病

* 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研重点项目(2013-1-037)。 作者简介: 苏立(1979-), 副主任医师, 博士, 研究方向为肿瘤学。 △ 通信作者, E-mail: 1546820026@qq.com。