妇科千金胶囊联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症的临床研究

张亚娜¹, 管付娟¹, 李强^{2*}

1. 公安县人民医院 妇科, 湖北 荆州 434300

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 妇产科, 湖北 武汉 430030

摘要: **目的** 观察妇科千金胶囊联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症的临床疗效和安全性。**方法** 选取2015年5月—2017年12月在公安县人民医院就诊的子宫内膜异位症患者200例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各100例。对照组患者皮下植入醋酸戈舍瑞林缓释植入剂, 1次/4周, 3.6 mg/次; 治疗组患者在对照组的基础上口服妇科千金胶囊, 2粒/次, 3次/d。两组患者均治疗24周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者的性激素水平、血清学指标、Kupperman评分和视觉模拟评分(VAS)。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为79%, 显著低于治疗组的88%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者雌激素(E2)、促黄体激素(LH)和促卵泡激素(FSH)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述性激素水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组血清癌抗原125(CA125)水平显著降低, 治疗组肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-6水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组CA125、TNF- α 和IL-6水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的Kupperman和VAS评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组Kupperman和VAS评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 妇科千金胶囊联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症不仅可以更好地改善患者卵巢功能, 调节性激素的紊乱, 而且可以降低炎症反应, 同时改善患者疼痛和月经状况, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 妇科千金胶囊; 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂; 子宫内膜异位症; 雌激素; 促黄体激素; 促卵泡激素; 癌抗原125

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)04-1095-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.045

Clinical study on Fuke Qianjin Capsules combined with goserelin in treatment of endometriosis

ZHANG Ya-na¹, GUAN Fu-juan¹, LI Qiang²

1. Department of Gynecology, Gong'an People's Hospital, Jingzhou 434300, China

2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of Fuke Qianjin Capsules combined with goserelin in treatment of endometriosis. **Methods** Patients (200 cases) with endometriosis in Gong'an People's Hospital from May 2015 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 100 cases. Patients in the control group were subcutaneously implanted Goserelin Acetate Sustained-release Implant, once every four weeks, 3.6 mg/time. Patients in the treatment group were *po* administered with Fuke Qianjin Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 24 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and sex hormone levels, serum markers, Kupperman scores, and VAS scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 79%, which was significantly lower than 88% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, E2, LH, and FSH in two groups were significantly decreased, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). And sex hormone levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group,

收稿日期: 2018-11-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81202059)

作者简介: 张亚娜, 女, 研究方向为妇科相关疾病的治疗。

*通信作者 李强, 工作于华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科。

with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CA125 level in two groups were significantly decreased, but TNF- α and IL-6 levels in the treatment group were significantly decreased, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). And CA125, TNF- α , and IL-6 levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Kupperman and VAS scores in two groups were significantly decreased, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). And Kupperman and VAS scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Fuke Qianjin Capsules combined with goserelin in treatment of endometriosis can not only improve ovarian function, regulate the disorder of sex hormones, but also reduce inflammation, and improve the pain and menstrual status of patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Fuke Qianjin Capsules; Goserelin Acetate Sustained-release Implant; endometriosis; E2; LH; FSH; CA125

子宫内膜异位症是一种定义为子宫内膜样组织在子宫腔外发生沉积和增生的妇科常见病,影响了6%~10%适龄女性^[1]。作为盆腔疼痛和不孕症的主要病因之一,它是导致世界各地妇科住院率的重要因素^[2]。子宫内膜异位症传统上被认为是一种激素性疾病,不仅由于雌激素的生长和异位子宫内膜的扩张,而且由于反常的类固醇产生导致局部雌激素分泌增加^[3]。对于子宫内膜异位症的医治,除了必要的腹腔镜手术外,辅助医治的药物有促性腺激素释放激素类似物、芳香化酶抑制剂等,而此类药虽然可以一定程度上降低子宫内膜异位症复发率,但也会给患者带来众多不良反应。现代研究发现,传统中医药中的很多经典名方与西药联用,不仅起到了很好的辅助疗效,而且降低了单一西药带来的副作用。戈舍瑞林是一种临床治疗子宫内膜异位症的促性腺激素释放激素药物,子宫内膜异位症术后应用戈舍瑞林治疗可有效缓解患者症状^[4]。妇科千金胶囊也是一种妇科临床常用中药名方,其治疗子宫内膜异位症已取得初步可喜效果^[5]。本研究通过观察子宫内膜异位症患者腹腔镜术后妇科千金胶囊联合戈舍瑞林的治疗效果,从而为中西医结合诊治子宫内膜异位症提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年5月—2017年12月在公安县人民医院就诊并被诊断为子宫内膜异位症且均经过腹腔镜手术后的患者200例,诊断标准参照《妇产科学》(第8版)^[6],年龄23~45岁,平均年龄(26.79±3.53)岁;病程2~5年,平均病程(3.25±1.74)年。

纳入标准:(1)经诊断均为子宫内膜异位症;(2)手术方式为腹腔镜手术(3)近3个月未经过相关药物治疗;(4)年龄23~45岁;(5)均取得知情同意。

排除标准:(1)肝肾功能不全者;(2)近12

周服用激素类药物;(3)内分泌失调严重;(4)伴有代谢性疾病;(5)伴自身免疫系统疾病;(6)未取得知情同意。

1.2 药物

醋酸戈舍瑞林缓释植入剂由阿斯利康制药有限公司提供,规格3.6 mg/支,产品批号150108、160205;妇科千金胶囊由株洲千金药业股份有限公司提供,规格0.4 g/粒,产品批号20150118、20160224。

1.3 分组及治疗方法

将200例患者根据随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各100例,对照组年龄23~45岁,平均年龄(27.76±1.18)岁,病程2~5年,平均病程为(3.43±1.45)年;治疗组年龄23~45岁,平均年龄(26.84±1.43)岁,病程为2~5年,平均病程(3.72±1.41)年。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

腹腔镜术后7 d,对照组患者皮下植入醋酸戈舍瑞林缓释植入剂,1次/4周,3.6 mg/次,连续给药6次;治疗组患者在对照组的基础上口服妇科千金胶囊,2粒/次,3次/d,经期停用。两组患者均治疗24周。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:B超检查盆腔内包块直径缩小大于75%,临床症状显著改善;有效:B超检查盆腔内包块直径缩小50%~75%,临床症状有所改善;无效:B超检查盆腔内包块直径缩小小于50%,临床症状无改善或加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 性激素水平 治疗前后采集血样,离心,根据促卵泡激素(FSH)试剂盒(武汉基因美有限公司, JYM150420)、促黄体激素(LH)试剂盒(武汉基因美有限公司, JYM150613)和雌激素(E2)试剂盒说明书(武汉基因美有限公司, JYM150419)

通过酶联法测定。

1.5.2 血清学指标 应用化学发光法对血清中癌抗原 125 (CA125) 水平进行检测, 应用 ELISA 法对炎症因子肿瘤坏死因子 (TNF) - α (武汉基因美有限公司, JYM150412)、白细胞介素 (IL) -6 (武汉基因美有限公司, JYM150426) 水平进行检测。

1.5.3 Kupperman 评分 根据 Kupperman 评分标准^[8]进行判断, 5~10 分为轻度, 11~25 分为中度, >25 分为重度。

1.5.4 视觉模拟评分 (VAS) 根据 VAS 评分程度标准^[9]进行判断, 选取 10 cm 的刻度尺, 0 端为完全无痛, 10 端为剧烈疼痛。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现药物相关的皮疹、恶心呕吐、乏力多汗、阴道出血等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

所有数据均用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 43 例, 有效 36 例, 无效 21 例, 总有效率为 79%; 治疗组患者显效 59 例, 有效 29 例, 无效 12 例, 总有效率为 88%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组性激素水平比较

治疗后, 两组患者 E2、LH 和 FSH 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述性激素水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清标志物比较

治疗后, 两组血清 CA125 水平显著降低, 治疗组 TNF- α 和 IL-6 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清 CA125、TNF- α 和 IL-6 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	100	43	36	21	79
治疗	100	59	29	12	88*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	E2/(ng·L ⁻¹)	LH/(mIU·mL ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)
对照	100	治疗前	94.74 ± 11.21	16.54 ± 2.13	15.21 ± 4.31
		治疗后	80.64 ± 8.91*	10.02 ± 1.41*	8.37 ± 2.23*
治疗	100	治疗前	94.01 ± 8.15	16.35 ± 3.57	15.30 ± 3.21
		治疗后	71.25 ± 6.38* [▲]	6.42 ± 1.35* [▲]	5.33 ± 2.58* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CA125/(U·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·L ⁻¹)
对照	100	治疗前	54.73 ± 7.28	101.24 ± 8.24	23.35 ± 2.37
		治疗后	25.27 ± 3.75*	95.56 ± 7.64	20.43 ± 1.75
治疗	100	治疗前	54.84 ± 8.32	101.25 ± 9.13	23.02 ± 1.32
		治疗后	15.36 ± 4.21* [▲]	67.35 ± 8.25* [▲]	12.13 ± 1.69* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组 Kupperman 和 VAS 评分比较

治疗后, 两组患者的 Kupperman 和 VAS 评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 Kupperman 和 VAS 评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组 Kupperman 评分和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on Kupperman scores and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Kupperman 评分	VAS 评分
对照	100	治疗前	34.51 ± 3.55	8.75 ± 1.25
		治疗后	7.38 ± 0.42*	3.84 ± 0.52*
治疗	100	治疗前	34.53 ± 3.64	8.73 ± 1.51
		治疗后	5.13 ± 0.53* [▲]	1.47 ± 0.38* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

对照组治疗后出现恶心呕吐 5 例、皮疹 3 例、乏力多汗 5 例、阴道出血 2 例, 不良反应发生率为 15%; 而治疗组只出现了恶心呕吐 2 例、皮疹 1 例、乏力多汗 2 例、阴道出血 1 例, 不良反应发生率为 6%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

子宫内膜异位症给女性患者带来了巨大的痛楚, 严重影响了人们的生活, 其发病率逐年升高, 而且复发率较高, 手术虽然能够除去部分病灶, 但仍然需要药物辅助治疗。戈舍瑞林是几种常用促激素释放药物中的一种, 其可以通过影响垂体降低雌二醇水平, 它常被用于子宫内膜异位症^[10]。妇科千金胶囊是一种由 8 味中药组成的中药复方制剂, 该药中君药为化湿止带的金樱根, 臣药为千金拔、两面针、功劳木、穿心莲、当归, 这些药能消肿止痛、活血通络, 佐药为鸡血藤、党参, 起到补气血之功效^[5]。该药安全有效, 遍及妇科疾病的相关诊治。因此, 笔者将二者联用于子宫内膜异位症的术后医治, 以探讨其临床效果。

子宫内膜异位症患者大多卵巢功能异常, 因此卵巢功能常作为评价子宫内膜异位症治疗效果的重要指标。卵巢功能的下降主要是由 E2 和 FSH 水平的改变引起的, 研究表明 E2 和 FSH 同时升高, 卵巢功能下降。LH 与 FSH 共同维护卵巢的正常, 当

患者具有子宫内膜异位症时可导致 LH 水平升高^[11]。本研究中, 术后经过药物治疗后, 两组患者 E2、LH 和 FSH 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明戈舍瑞林和妇科千金胶囊均能改善卵巢功能; 且治疗后治疗组上述性激素水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明在戈舍瑞林的基础上联用妇科千金胶囊, 疗效更好。CA125 是一种卵巢癌特异性标志物, 在子宫内膜异位症患者血清中有较高的状态, 故其可作为子宫内膜异位症疗效的重要指标之一^[12]。本研究中, 两组血清 CA125 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明戈舍瑞林和妇科千金胶囊对卵巢癌都有较好的治疗作用; 且治疗后治疗组血清 CA125、TNF- α 和 IL-6 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明在戈舍瑞林的基础上联用妇科千金胶囊, 抗癌效果会更好。研究表明子宫内膜异位症不仅与雌激素有关, 而且也与炎症有关, TNF- α 、IL-6 都是常见的炎症因子, TNF- α 是由活化的巨噬细胞分泌的细胞因子, 可诱导异位子宫内膜炎性细胞因子的释放, 促进异位内膜及基质细胞增殖、炎性细胞浸润、血管再生, 从而形成异位病灶^[13], IL-6 是机体炎性反应的重要介质, 当腹腔液中 IL-6 水平较高时, 可以介导并吸引活化的单核巨噬细胞和炎性细胞进入腹腔, 促进炎症反应, 导致盆腔黏连^[14]。本研究中, 治疗后, 对照组炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的表达变化不显著, 而治疗组 TNF- α 和 IL-6 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清 CA125、TNF- α 和 IL-6 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明戈舍瑞林的抗炎效果一般, 而妇科千金胶囊的抗炎效果较好, 推测其对子宫内膜异位症有很好的治疗效果可能与其良好的抗炎作用有关。本研究还发现, 两组患者的 Kupperman 和 VAS 评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 Kupperman 和 VAS 评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 这可能与性激素得以调节的同时炎症状态得以改善等有关, 故而缓解了相关临床症状, 促进疗效的提升。通过比较两组子宫内膜异位症患者的不良反应报告发现, 治疗组的不良反应发生率较戈舍瑞林组显著下降。这表明妇科千金胶囊与戈舍瑞林的联用比戈

舍瑞林单独使用更为安全。

综上所述, 妇科千金胶囊联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症, 不仅能够更好地修复患者卵巢能力, 调节性激素的失衡, 而且可有效改善患者疼痛和月经状况, 具有较好的应用价值。

参考文献

- [1] Giudice L C, Kao L C. Endometriosis [J]. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1789-1799.
- [2] Giudice L C. Clinical practice. Endometriosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2389-2398.
- [3] Bulun S E, Lin Z, Imir G, *et al*. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment [J]. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(3): 359-383.
- [4] 吴喜枝, 李俊晓. 子宫内膜异位症术后应用戈舍瑞林的效果评定与护理 [J]. *首都食品与医药*, 2018(4): 37.
- [5] 谢小青, 李梅生. 妇科千金胶囊治疗子宫内膜异位症临床观察 [J]. *临床医药实践*, 2009, 18(11): 871-873.
- [6] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 345.
- [7] 王 曼. 子宫内膜异位症的中西医结合研究和诊疗标准 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2002, 12(5): 265-267.
- [8] 李诵炫, 于传鑫. 实用妇科内分泌学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1997: 178-254.
- [9] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014, 8(2): 273.
- [10] 洪进德, 汪志春. 戈舍瑞林联合腹腔镜治疗卵巢型子宫内膜异位症的临床效果观察 [J]. *当代医学*, 2018, 24(4): 83-84.
- [11] 李建辉. 子宫内膜异位症患者血清 CA125、HE4、CA199、炎性因子及组织雌孕激素受体的表达分析 [J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(7): 902-904.
- [12] 韩玉双, 徐 伟, 徐延明. 血清 CA125、TIMP-1 及 EMBa 在子宫内膜异位症诊断中的价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(12): 2657-2659.
- [13] Harada T, Enatsu A, Mitsunari M, *et al*. Role of cytokines in progression of endometriosis [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 1999, 47(1): 34-40.
- [14] 范玉香. VEGF、IL-6、IL-8 在子宫内膜异位症患者血清和腹腔液的表达及意义 [J]. *海南医学院院报*, 2015, 21(11): 1525-1531.