

## 散结镇痛胶囊联合曲普瑞林治疗子宫内膜异位症的临床研究

左 侠, 张 坤

西安市第四医院 妇产科, 陕西 西安 710004

**摘要:** **目的** 探讨散结镇痛胶囊联合曲普瑞林治疗子宫内膜异位症的临床疗效。**方法** 选取2012年5月—2015年5月在西安市第四医院接受治疗的子宫内膜异位症患者90例,按照治疗方法的差别分成对照组(45例)和治疗组(45例)。对照组患者于术后第一次月经第2天肌肉注射注射用曲普瑞林,3.75 mg/次,1次/4周。治疗组在对照组的基础上口服散结镇痛胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗6个月。比较两组临床疗效、CA125、乙醛脱氢酶1(ALDH1)、人类软骨糖蛋白-4(YKL-4)、前列腺素F2 $\alpha$ (PGF2 $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)、IL-18及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)表达水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为80.00%和95.56%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组CA125、ALDH1、YKL-4和PGF2 $\alpha$ 水平均较同组治疗前显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后,治疗组这些观察指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清E2、FSH和LH表达水平均低于同组治疗前,同组治疗前后差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后,治疗组这些观察指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组IL-6、IL-18和TNF- $\alpha$ 表达水平均降低,同组治疗前后差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后,治疗组这些观察指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 散结镇痛胶囊联合曲普瑞林治疗子宫内膜异位症疗效显著,可明显改善机体雌激素水平,并降低炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 散结镇痛胶囊; 曲普瑞林; 子宫内膜异位症; 乙醛脱氢酶; 人类软骨糖蛋白-4; 卵泡刺激素; 黄体生成素

**中图分类号:** R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)10-1616-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.025

## Clinical study on Sanjie Zhentong Capsules combined with triptorelin in treatment of endometriosis

ZUO Xia, ZHANG Kun

Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an NO.4 Hospital, Xi'an 710004, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacies of Sanjie Zhentong Capsules combined with triptorelin in treatment of endometriosis. **Methods** Children (90 cases) with endometriosis in Xi'an NO.4 Hospital from May 2012 to May 2015 were divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups based on different treatment methods. Patients in the control group were administered with Triptorelin for injection on the second day of the first menstruation after surgery, 3.75 mg/time, once every 4 weeks. Patients in the treatment group were administered with Sanjie Zhentong Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the efficacy was evaluated, and the levels of CA125, ALDH1, YKL-4, PGF2 $\alpha$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , E2, FSH, and LH in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.00% and 95.56%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, CA125, ALDH1, YKL-4, and PGF2 $\alpha$  levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of E2, FSH, and LH in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in

收稿日期: 2016-05-02

作者简介: 左 侠(1982—),女,硕士,主治医师,研究方向为妇科内分泌方面。Tel: 18629478365 E-mail: zuox7910@163.com

the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, IL-6, IL-18, and TNF- $\alpha$  in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Sanjie Zhentong Capsules combined with triptorelin has a significant clinical efficacy in treatment of endometriosis, can significantly improve the estrogen level, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Sanjie Zhentong Capsules; Triptorelin for injection; endometriosis; ALDH; YKL-4; FSH; LH

子宫内膜异位症是育龄期妇女的一种常见疾病,发病率为10%~15%,是子宫内膜组织生长在子宫腔被覆内膜和子宫肌层以外而形成包块或结节,具有向远处转移、侵袭、易复发等特点,临床上以痛经、月经紊乱、不孕及性交痛等为主要表现,对患者的身心健康造成严重影响<sup>[1]</sup>。目前临床治疗主要以激素类药物为主,且存在较多不良反应<sup>[2]</sup>。因此,寻找积极有效的治疗措施对改善患者生活质量是极为重要的。曲普瑞林通过竞争促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)受体发挥相关作用,长期应用可使GnRH-a受体发生障碍,使得卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平下调至绝经水平,达到去势作用,并可抑制异位内膜细胞增值,促进异位内膜细胞凋亡,减少复发及病灶血管生成<sup>[3]</sup>。散结镇痛胶囊具有软坚散结、化瘀定痛的功效<sup>[4]</sup>。本研究采用散结镇痛胶囊联合曲普瑞林治疗子宫内膜异位症,取得了满意的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2012年5月—2015年5月在西安市第四医院接受治疗的90例子宫内膜异位症患者为研究对象,所有患者均符合子宫内膜异位症诊断标准<sup>[5]</sup>,其中年龄25~47岁,平均年龄(30.45±4.74)岁;月经周期25~41d,平均月经周期(29.67±2.45)d;经期4~7d,平均经期(5.49±1.17)d;病程6个月~7年,平均病程(3.58±0.65)年。

排除标准:伴有严重肝肾功能不全者;对研究药物过敏者;妊娠或哺乳期患者;伴有严重精神障碍及不配合治疗者;未签署知情协议书者。

### 1.2 药物

注射用曲普瑞林由Ferring GmbH生产,规格3.75 mg/支,产品批号120416;散结镇痛胶囊由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号120418。

### 1.3 分组及治疗方法

按照治疗方法的差别分成对照组(45例)和治

疗组(45例)。其中对照组患者年龄25~45岁,平均年龄(30.38±4.65)岁;月经周期26~41d,平均月经周期(29.61±2.37)d;经期4~7d,平均经期(5.44±1.12)d;病程6个月~6年,平均病程(3.56±0.65)年。治疗组患者年龄25~47岁,平均年龄(30.35±4.63)岁;月经周期25~40d,平均月经周期(29.57±2.35)d;经期4~7d,平均经期(5.47±1.14)d;病程6个月~7年,平均病程(3.54±0.62)年。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予常规腹腔镜保守治疗。对照组患者于术后第一次月经第2天肌肉注射注射用曲普瑞林,3.75 mg/次,1次/4周。治疗组在对照组的基础上口服散结镇痛胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗6个月。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[6]</sup>

完全缓解:治疗后患者痛经、月经紊乱等临床症状及体征完全消失。部分缓解:治疗后患者相关临床症状及体征较治疗前好转。无效:治疗后患者相关临床症状及体征没有达到上述标准。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

### 1.5 观察指标

采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后外周血糖类抗原CA125、乙醛脱氢酶1(ALDH1)、人类软骨糖蛋白-4(YKL-4)、前列腺素F2 $\alpha$ (PGF2 $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)、IL-18及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。采用放射免疫法全自动生化分析仪检测两组患者治疗前后血清雌二醇(E2)、FSH和LH水平。

### 1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现的皮疹、恶心呕吐、口渴、头晕、心悸等不良反应情况进行比较分析。

### 1.7 统计分析

使用SPSS 19.0统计学软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的比较采用 $t$ 检验,计数资料组间的比较采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组完全缓解 19 例, 部分缓解 17 例, 总有效率为 80.00%; 治疗组完全缓解 27 例, 部分缓解 16 例, 总有效率为 95.56%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患者血清学指标比较

治疗后, 两组患者外周血 CA125、PGF2 $\alpha$ 、ALDH1、YKL-4 水平均较同组治疗前显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组这些观察指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组患者血清雌激素水平比较

治疗后, 两组患者血清 E2、FSH、LH 水平较治疗前明显下降, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组这些观察指标显著低

于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组患者血清炎症因子比较

治疗后, 两组 IL-6、IL-18 和 TNF- $\alpha$  水平均降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后, 治疗组这些观察指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 不良反应发生情况

两组患者在治疗过程中均未出现皮疹、恶心呕吐、口渴、头晕、心悸等不良反应情况发生。

## 3 讨论

子宫内膜异位症是育龄期妇女常见的一种疾病, 其发病率为 10%~15%, 目前临床上主要以激素类药物为主进行治疗, 但存在较多不良反应。曲普瑞林为人工合成 GnRH-a 类似物, 通过竞争 GnRH-a 受体发挥作用, 长期应用可使 FSH 和 LH

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	19	17	9	80.00
治疗	45	27	16	2	95.56*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 2 Comparison on serological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	观察时间	CA125/(U·mL <sup>-1</sup> )	PGF2 $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	ALDH1/(pg·mL <sup>-1</sup> )	YKL-4/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	38.57 $\pm$ 9.68	728.12 $\pm$ 86.63	2.95 $\pm$ 0.73	96.72 $\pm$ 8.42
	治疗后	18.63 $\pm$ 4.72*	276.67 $\pm$ 57.25*	1.72 $\pm$ 0.34*	55.35 $\pm$ 5.73*
治疗	治疗前	38.64 $\pm$ 9.73	727.38 $\pm$ 86.58	2.97 $\pm$ 0.75	96.74 $\pm$ 8.45
	治疗后	14.35 $\pm$ 4.53* $\Delta$	237.45 $\pm$ 56.74* $\Delta$	1.15 $\pm$ 0.25* $\Delta$	46.53 $\pm$ 5.32* $\Delta$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\Delta P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\Delta P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血清雌激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 3 Comparison on serum estrogen level between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	观察时间	E2/(pmol·L <sup>-1</sup> )	FSH/(U·L <sup>-1</sup> )	LH/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	368.57 $\pm$ 9.44	43.85 $\pm$ 2.29	26.91 $\pm$ 1.57
	治疗后	176.87 $\pm$ 1.54*	33.27 $\pm$ 1.45*	22.45 $\pm$ 0.72*
治疗	治疗前	368.74 $\pm$ 9.47	43.83 $\pm$ 2.12	26.87 $\pm$ 1.54
	治疗后	116.53 $\pm$ 2.27* $\Delta$	23.17 $\pm$ 1.32* $\Delta$	18.32 $\pm$ 0.64* $\Delta$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\Delta P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\Delta P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组血清炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )  
Table 4 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	观察时间	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-18/(pg·mL <sup>-1</sup> )	TNF-α/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	95.45 ± 21.19	71.82 ± 11.42	2.84 ± 0.45
	治疗后	47.53 ± 9.72*	52.28 ± 9.46*	1.64 ± 0.36*
治疗	治疗前	95.42 ± 21.16	71.85 ± 11.47	2.87 ± 0.43
	治疗后	34.76 ± 9.84* <sup>▲</sup>	44.35 ± 9.12* <sup>▲</sup>	0.93 ± 0.15* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

水平下调至绝经水平, 达到去势作用, 并可抑制异位内膜细胞增殖, 促进异位内膜细胞凋亡, 减少复发及病灶血管生成。中医认为子宫内位症的发病与血瘀密切相关, 气滞血瘀是其发病的关键, 因此中医上以活血化瘀治疗为主<sup>[7]</sup>。散结镇痛胶囊是由龙血竭、薏苡仁、三七、浙贝母等制成的中药制剂, 具有软坚散结、化瘀定痛的作用<sup>[4]</sup>。其中龙血竭起活血散瘀、敛疮生肌、定痛止血的作用; 三七具有活血化瘀、消肿定痛和提高机体免疫能力等功效<sup>[8]</sup>; 浙贝母能够散结消肿; 薏苡仁可以清热排脓、除痹消肿。本研究采用散结镇痛胶囊联合曲普瑞林治疗子宫内位症, 取得了满意疗效。

子宫内位症患者 CA125 水平可增高, 并随着病情延长, 其阳性率也随之升高, 同时 CA125 水平具有较高的敏感性和特异性<sup>[9]</sup>。所以可通过检查外周血 CA125 水平来评价治疗效果。PGF2α 为缩血管物质, 其异常表达可引起子宫肌肉收缩、血管收缩, 而子宫高度收缩、缺血可导致痉挛性疼痛, 引起痛经<sup>[10]</sup>。ALDH1 是一种可将细胞内乙醛氧化成乙酸的酶, 参与基因的表达及组织分化, 并在正常干细胞与肿瘤干细胞生长和分化中起重要作用, 研究显示, 子宫内位症患者血清 ALDH1 呈高表达, 可作为早期诊断及监测复发的重要指标<sup>[11]</sup>。YKL-4 是壳质酶家族的糖类结合蛋白, 在细胞的增殖、分化、凋亡、侵袭、肿瘤血管生成、炎症发生等方面有着重要作用, 研究显示, 子宫内位症患者血清 YKL-4 呈高表达, 可以作为诊断及评价疗效的一个重要指标<sup>[12]</sup>。作为白细胞趋化因子, IL-6 在炎症反应中表现为对多种细胞的促炎作用和诱导急性反应蛋白生成, 可刺激 P450 酶的表达, 促使异位子宫内位的增殖<sup>[13]</sup>。TNF-α 是由单核巨噬细胞分泌产生的促炎症因子, 对女性月经周期和排卵的具有一定调节作用, 在子宫内位症中的高表达

状态, 可增加纤维黏连蛋白、胶原蛋白等异位子宫内位间质与周围的黏连, 促使异位病灶的形成<sup>[13]</sup>。IL-18 是一种具有调节多种免疫功能的细胞因子, 其参与子宫内位症腺体侵袭转移过程中间质细胞的炎性改变过程。

本研究中, 对照组与治疗组的总有效率分别为 80.00% 和 95.56%。治疗后两组患者外周血 CA125、ALDH1、YKL-4 和 PGF2α 水平, 及 E2、FSH、LH、IL-6、IL-18 和 TNF-α 水平均较同组治疗前明显下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组上述指标下降更明显 ( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较差异没有统计学意义。说明散结镇痛胶囊联合曲普瑞林治疗子宫内位症效果确切。

综上所述, 散结镇痛胶囊联合曲普瑞林治疗子宫内位症效果显著, 可明显改善机体雌激素水平, 降低炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 程明军, 徐丛剑. 子宫内位症的发病机制理论和学说 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(7): 561-562.
- [2] 许钟丽. 子宫内位症治疗新进展 [J]. 中外医疗, 2014, 21(9): 17-18.
- [3] 史党民, 李政, 王彦丽. 亮丙瑞林和曲普瑞林治疗子宫内位症术后不良症状的临床疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 367-370.
- [4] 元凤霞. 炔雌醇环丙孕酮片联合散结镇痛胶囊治疗子宫腺肌病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(6): 668-671.
- [5] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会第三届学术会议. 子宫内位症的中西医结合诊疗标准 [J]. 中西医结合杂志, 1991(6): 376-377.
- [6] 沈铿, 冷金花, 朱兰. 全国子宫内位症学术研讨会会议纪要 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(12): 714-716.

- [7] 连 方, 韩春艳. 祛瘀解毒方治疗血瘀蕴毒型子宫内膜异位症患者 35 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2011, 56(1): 2013-2016.
- [8] 王 莹, 褚 扬, 李 伟, 等. 三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1381-1392.
- [9] 戴金娣, 金芙蓉. 米非司酮片治疗子宫内膜异位症疗效及对血清 CA125 的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(4): 717-719.
- [10] 张振鄂, 翟建平, 姜惠中. 子宫内膜异位症痛经患者血浆  $\text{PGF}2\alpha$ 、 $\text{PGEF}2$  变化及活血祛瘀法治疗机理探讨 [J]. 中医杂志, 2000, 41(9): 559-560.
- [11] 温 坚, 刘颂平, 殷新明. 乙醛脱氢酶 1 与子宫内膜异位症的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(35): 5878-5881.
- [12] 孙擎擎, 曹义娟, 顾 娟, 等. 子宫内膜异位症患者血清和腹腔液中甲壳质酶蛋白-40 的表达及其临床意义 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2015, 11(3): 67-71.
- [13] 刘尚华. 子宫内膜异位症不孕患者血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平变化及其临床意义 [J]. 海南医学院学报, 2011, 17(9): 1234-1235.