

桂枝茯苓胶囊联合孕三烯酮治疗子宫腺肌症的临床研究

牛晶娟

鹤壁京立医院, 河南 鹤壁 458030

摘要: **目的** 探讨桂枝茯苓胶囊联合孕三烯酮治疗子宫腺肌症的临床效果。**方法** 选取2012年6月—2016年6月在鹤壁京立医院就诊的126例子宫腺肌症患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各63例, 对照组患者口服孕三烯酮胶囊, 月经第1天和第5天各1片, 以后2次/周, 2.5 mg/次, 且服药时间一致。治疗组患者在对照组的基础上口服桂枝茯苓胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者均持续治疗6个月。观察治疗后两组患者的临床效果, 比较分析患者治疗前后两组患者子宫体积、痛经评级、月经量变化指标以及血清CA125和血管内皮生长因子(VEGF)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为66.67%、88.89%, 两组患者临床总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者痛经评级, 子宫体积, 月经量PBAC评分均比治疗前显著下降, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者这些指标要显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清CA125、VEGF水平均显著下降($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者血清CA125、VEGF水平显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗过程中, 对照组患者不良反应发生率为31.75%, 显著高于治疗组的14.29%, 两组不良反应发生情况比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 桂枝茯苓胶囊联合孕三烯酮治疗子宫腺肌症临床效果较好, 可明显改善患者临床症状, 降低血清免疫学参数, 且不良反应较少, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 桂枝茯苓胶囊; 孕三烯酮胶囊; 子宫腺肌症; 痛经评级; 血管内皮生长因子

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)05-0835-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.019

Clinical study on Guizhi Fuling Capsules combined with gestrinone in treatment of adenomyosis

NIU Jing-juan

Hebi Jingli Hospital, Hebi 458030, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Guizhi Fuling Capsules combined with gestrinone in treatment of adenomyosis. **Methods** Patients (126 cases) with adenomyosis in Hebi Jingli Hospital from June 2012 to June 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 63 cases. Patients in the control group were *po* administered with Gestrinone Capsules, each tablet on day 1 and 5 of menstruation, then twice every week, 2.5 mg/time, and kept medication time consistent. Patients in the treatment group were *po* administered with Guizhi Fuling Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the uterine volume, dysmenorrhea grade, menstrual volume, serum CA125 and VEGF level in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 66.67% and 88.89%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the dysmenorrhea grade, uterine volume, and menstrual volume PBAC score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CA125 and VEGF level in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reaction rate in the control group was 31.75%, which was significantly higher than that (14.29%) in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Guizhi Fuling Capsules combined with gestrinone has good clinical

收稿日期: 2017-02-10

作者简介: 牛晶娟(1968—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向是妇科临床。Tel: 18203929333 E-mail: 1977207406@qq.com

effects in treatment of adenomyosis, can significantly improve the clinical symptoms and decrease serum immunological parameters with less adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Guizhi Fuling Capsules; Gestrinone Capsules; adenomyosis; dysmenorrhea grade; VEGF

子宫腺肌症是常见的妇科疾病,是指子宫内膜腺体侵入子宫肌层而产生的病变,临床主要表现为月经量过多、子宫体积增大、痛经、不孕、性交痛等。治疗子宫腺肌症的传统药物包括促性腺激素释放激素激动剂如戈舍瑞林、孕激素受体水平拮抗剂如米非司酮、雄激素衍生物如丹那唑、孕三烯酮等。其中孕三烯酮具有抗孕激素和抗雌激素活性,也具有使子宫内膜及异位病灶细胞失活、退化,从而导致异位病灶萎缩的作用。中医上将此病归属“痛经”、“癥病”范畴,近年来中医药在治疗子宫腺肌症方面显示出较好的疗效^[1],且以活血化瘀、化痰散结为主要治疗思路。桂枝茯苓胶囊是妇科常用药,临床上主治瘀血阻络所致病症如子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症等,具有活血化瘀、消块散结的功效。本研究采用桂枝茯苓胶囊联合孕三烯酮联合治疗子宫腺肌症,效果较好。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2012 年 6 月—2016 年 6 月在鹤壁京立医院就诊并经确诊的 126 例子宫腺肌症患者,其中年龄 28~54 岁,平均年龄 (41.2 ± 3.7) 岁;病程 4~65 个月,平均病程 (38.4 ± 12.8) 个月。

入选标准:(1)符合《中华妇产科》中子宫腺肌症的诊断标准^[2];(2)临床表现为痛经,月经紊乱且过多,B 超显示子宫体积增大;(3)所有患者均已婚且生育小孩,肝肾功能正常,近半年内未接受激素治疗;(4)签署知情同意书。

排除标准:(1)患有严重心脑血管、肝、肾或造血系统等疾病;(2)合并子宫肌瘤、乳腺肿瘤或其他恶性肿瘤;(3)近半年接受激素类药物治疗者;(4)对孕三烯酮过敏或因禁忌不能服用桂枝茯苓胶囊者。

1.2 药物

孕三烯酮胶囊由华润紫竹药业有限公司生产,规格 2.5 mg/粒,产品批号 53150701;桂枝茯苓胶囊由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格 0.31 g/粒,产品批号 120314。

1.3 分组与治疗方法

126 例患者按照随机分组方法随机分为对照组

和治疗组,每组各 63 例,其中对照组年龄 31~54 岁,平均年龄 (40.0 ± 3.8) 岁;病程 6~65 个月,平均病程 (37.9 ± 12.8) 个月。治疗组年龄 28~52 岁,平均年龄 (41.4 ± 4.2) 岁;病程 4~58 个月,平均病程 (39.1 ± 13.1) 个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服孕三烯酮胶囊,月经第 1 天和第 5 天各 1 片,以后 2 次/周,2.5 mg/次,且每周固定服药时间。治疗组患者在对照组的基础上口服桂枝茯苓胶囊,3 粒/次,3 次/d。两组患者均持续治疗 6 个月。

1.4 临床疗效判定标准^[3]

显效:痛经症状消失,子宫较前缩小或恢复正常大小。有效:痛经症状明显减轻,子宫大小无变化或缩小不明显。无效:痛经症状无改善及子宫大小无变化甚至恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 痛经程度评级^[4] 根据疼痛严重程度,患者的活动能力情况分为 0、1、2、3、4 五个等级,评级数字越高代表疼痛越严重。

1.5.2 子宫体积 于月经干净后 2 d 内行阴道彩超测定子宫长径、横径、前后径,计算子宫体积。

1.5.3 月经量变化 采用 PBAC^[5]法,患者在经期使用同一品牌的卫生巾并记录每天的卫生巾使用数量,根据 Higham 对月经量进行评估,每月 PBAC > 100 分相当于月经量超过 80 mL,临床诊断为月经过多。

1.5.4 血清 CA125、VEGF 水平 两组患者于治疗前后抽取静脉血、3 500 r/min 离心 15 min,取上层血浆,采用 ELISA 方法测定血清 CA125 和血管内皮生长因子(VEGF)水平。

1.6 不良反应

观察治疗过程中两组患者不良反应发生情况,包括恶心、呕吐、腹痛等胃肠道不适,肝功能异常、痤疮、阴道不规则出血、体质量增加,其他如头晕、腿肿、乳房缩小等不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件统计处理数据。计量

资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 构成比数据的比较采用 χ^2 检验, 治疗前后比较采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 12 例, 有效 30 例, 总有效率为 66.67%; 治疗组患者显效 48 例, 有效 8 例, 总有效率为 88.89%, 两组患者临床总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组痛经评级、子宫体积和月经量比较

治疗后, 两组患者痛经评级、子宫体积、月经量 PBAC 评分均比治疗前显著下降, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者上述指标显著优于对照组患者, 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 CA125 和 VEGF 水平变化比较

治疗后, 两组患者血清 CA125、VEGF 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者血清 CA125、VEGF 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间, 对照组发生胃肠道不适 7 例, 肝功能异常 3 例, 痤疮 3 例, 阴道不规则出血 2 例, 体质量增加 3 例, 其他 2 例, 不良反应发生率为 31.75%; 治疗组发生胃肠道不适 1 例, 肝功能异常 2 例, 痤疮 2 例, 阴道不规则出血 1 例, 体质量增加 2 例, 其他 1 例, 不良反应发生率为 14.29%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	12	30	21	66.67
治疗	63	48	8	7	88.89*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组痛经评级、子宫体积和月经量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on dysmenorrhea grade, uterine volume, and menstrual volume between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	痛经评级		子宫体积/cm ³		月经 PBAC 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	3.4 ± 1.1	2.1 ± 0.8*	132.86 ± 29.65	118.32 ± 22.42*	196.63 ± 70.35	88.32 ± 25.82*
治疗	63	3.3 ± 0.8	0.4 ± 0.2* [▲]	135.65 ± 30.24	100.02 ± 21.06* [▲]	200.48 ± 68.62	48.65 ± 15.36* [▲]

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 CA125 和 VEGF 水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum CA125 and VEGF level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CA125/(U·mL ⁻¹)		VEGF/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	70.83 ± 33.34	49.62 ± 19.75*	222.47 ± 27.32	168.36 ± 27.30*
治疗	63	72.52 ± 30.65	34.75 ± 18.34* [▲]	215.42 ± 30.43	136.02 ± 24.32* [▲]

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 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	胃肠道不适/例	肝功能异常/例	痤疮/例	阴道不规则出血/例	体质量增加/例	其他/例	发生率/%
对照	63	7	3	3	2	3	2	31.75
治疗	63	1	2	2	1	2	1	14.29*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

子宫腺肌症是育龄期妇女常见的妇科疾病,多发于 40 岁以上,常伴有嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征(EMS)、子宫肌瘤、子宫内膜息肉、子宫癌等病症。近年来该病的患病率明显上升^[6],且呈年轻化趋势^[7]。65%~70%患者临床症状主要为子宫增大、痛经、月经量多,严重影响患者的身体健康和日常生活及工作。目前,子宫腺肌症的治疗方法分为手术切除和药物治疗,手术治疗可以切除病灶,但其容易复发、使患者丧失生育能力、相关功能障碍影响患者的心理和日常生活^[8]。目前对于年轻有生育要求、症状较轻、手术治疗后复发者或因患者身体原因不能耐受手术者,则以药物治疗为主,主要是改善症状和并发症,维系生命质量^[9]。

孕三烯酮是一种人工合成甾体激素,具有抗雌激素、孕激素及抗促性腺激素的能力,与此同时具有较弱的雌激素、雄激素样作用。孕三烯酮能抑制子宫腺肌症患者的卵巢功能而降低雌激素的产生,以及通过抗雌激素作用而抑制子宫内膜生长,使子宫内膜萎缩和缩小子宫体积,使病灶坏死并吸收。段华等^[10]、庞晓庆^[11]报道了孕三烯酮治疗子宫腺肌症的临床研究,结果表明适当剂量的治疗可以有效的控制痛经、缩小子宫体积、降低子宫腺肌症患者阴道点滴出血发生率。2015 年《子宫内膜异位症的诊治指南》将孕三烯酮^[12]列为子宫腺肌症指征的推荐治疗药物之一,它能缓解疼痛、减少病情复发,是子宫腺肌症、EMS 的常用药物选择。子宫腺肌症在中医上属“痛经”、“癥瘕”等范畴,由湿邪侵体、气血失调、瘀血阻滞胞宫所致,临床专家主张以活血化瘀、化痰散结为主要思路。桂枝茯苓胶囊由桂枝、丹皮、茯苓、桃仁、芍药等组成,其药性平和,具有活血化瘀、消块散结、止痛、调经的功效。药理研究发现,桂枝茯苓胶囊具有改善微循环、解痉镇痛、抗血栓、抗炎、免疫调节等功效^[13]。廖英等^[3]报道,孕三烯酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫腺肌症可有效提高治疗有效率,缩小子宫体积、降低血清 CA125 水平。

研究表明,CA125 水平和子宫腺肌症患者的子宫体积正相关,腺体组织结构破坏越严重,CA125 水平也更高^[14]。VEGF 在组织炎症反应及重构中发挥重要作用,促进异位的腺上皮细胞生长,子宫腺肌症患者血清中水平 VEGF 水平常升高^[15],血清学数据检查为临床治疗结果提供进一步支持。

本研究结果显示,孕三烯酮治疗基础上联合桂枝茯苓胶囊治疗 6 个月后,治疗组的总有效率为 88.89%,显著高于对照组的 66.67% ($P<0.05$),和廖英^[3]报道的结果相近。在改善患者的临床症状如降低痛经严重程度、缩小子宫体积、减少不规则出血方面,联合治疗组效果均明显高于单独孕三烯酮对照组 ($P<0.05$),表明联合治疗组有助于改善患者临床症状,提高治疗有效率。血清 CA125、VEGF 水平检查也表明联合桂枝茯苓胶囊治疗组比单独孕三烯酮对照组更能降低 CA125、VEGF 水平 ($P<0.05$)。同样,治疗组患者的不良反应发生率为 14.29%,显著低于对照组的 31.75% ($P<0.05$),差异主要是治疗组患者胃肠道不适发生 1 例,对照组患者则发生 7 例,主要是恶心、呕吐等,表明联合治疗组可以明显降低患者的胃肠道反应。

综上所述,桂枝茯苓胶囊联合孕三烯酮治疗子宫腺肌症患者临床效果较好,明显优于单用孕三烯酮治疗,可显著改善患者的临床症状,不良反应较少,综合优势明显,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 蒋勇军, 桂涛, 黄美华, 等. 子宫腺肌病中医药治疗新进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(4): 585-586.
- [2] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 399-408.
- [3] 陆海迪, 强金伟. 子宫腺肌症的 MRI 研究现状及进展 [J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(5): 792-795.
- [4] 胡浴桓, 方能御, 杨建霞, 等. 疼痛心理学 [M]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1999: 44-45.
- [5] 冯力民, 夏恩兰, 丛捷, 等. 应用月经失血图评估月经血量 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(1): 51.
- [6] Kang S, Zhao J, Liu Q, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with the risk of developing adenomyosis [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2009, 50(5): 361-366.
- [7] 朱红云. 子宫腺肌病的病因研究进展 [J]. 安徽医药, 2006, 10(9): 645-646.
- [8] 刘晓鹏, 张永萍, 杨荣阁, 等. 不同治疗方式对子宫腺肌病患者性生活及婚姻生活质量的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(4): 585-587.
- [9] 蒋芳, 朱兰, 郎景和, 等. 子宫腺肌病患者子宫切除术后生命质量研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(12): 938-939.
- [10] 段华, 汪沙, 郝敏, 等. 孕三烯酮使用中不规则子宫出血干预的多中心、随机、平行对照研究 [J]. 中

- 华妇产科杂志, 2016, 51(2): 98-102.
- [11] 庞晓庆. 不同剂量孕三烯酮治疗子宫腺肌病的临床疗效分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [12] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(3): 161-169.
- [13] 仲云熙, 孙建国, 王广基. 桂枝茯苓胶囊药理作用与临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3115-3120.
- [14] 张春瑜, 李 雪, 王英红. ER、PR、Ki-67、CA125 与子宫腺肌病的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(9): 1405-1408.
- [15] 王 璐, 李 斌, 王 君, 等. 子宫腺肌病雌孕激素受体表达与细胞增殖的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(6): 903-906.