

宫瘤消胶囊联合屈螺酮炔雌醇治疗子宫内膜异位症的临床研究

陆佳琦¹, 周 赟^{2*}, 沈 璐², 王怡之², 周晨晨²

1. 复旦大学附属妇产科医院 妇产科, 上海 200011

2. 上海交通大学医学院附属新华医院 妇产科, 上海 200092

摘要: **目的** 探讨宫瘤消胶囊联合屈螺酮炔雌醇片(II)治疗子宫内膜异位症的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2018年11月在复旦大学附属妇产科医院就诊的108例子宫内膜异位症患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各54例。对照组于月经第5天开始口服屈螺酮炔雌醇片(II),1片/次,1次/d,连续治疗28d。治疗组在对照组基础上口服宫瘤消胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者连续治疗3个月。观察两组的临床疗效,比较两组细胞因子水平、疼痛评分和包块直径。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为77.78%、92.59%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 水平均明显降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组的TGF- β_1 、MMP-3、VEGF、bFGF水平均明显低于对照组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的痛经评分、性交痛评分、包块直径均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组的痛经评分、性交痛评分、包块直径均显著低于对照组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 宫瘤消胶囊联合屈螺酮炔雌醇片(II)治疗子宫内膜异位症具有较好的临床疗效,可改善患者疼痛状况,调节细胞因子水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 宫瘤消胶囊; 屈螺酮炔雌醇片(II); 子宫内膜异位症; 转化生长因子- β_1

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)09-2709-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.029

Clinical study on Gongliuxiao Capsules combined with drospirenone and ethinyl-estradiol in treatment of endometriosis

LU Jia-qi¹, ZHOU Yun², SHEN Lu², WANG Yi-zhi², ZHOU Chen-chen²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecology and Obstetrics Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200011, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University school of Medicine, Shanghai 200092, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Gongliuxiao Capsules combined with Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets (II) in treatment of endometriosis. **Methods** Patients (108 cases) with endometriosis in Gynecology and Obstetrics Hospital Affiliated to Fudan University from February 2017 to November 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 54 cases. Patients in the control group were *po* administered with Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets (II) from the fifth day of menstruation, 1 tablet/time, once daily, treated for 28 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Gongliuxiao Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the cytokine levels, the pain, and the mass diameter in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.78% and 92.59%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TGF- β_1 , MMP-3, VEGF and bFGF in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the cytokine 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, the dysmenorrhea score, the sexual pain score, the mass diameter in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in

收稿日期: 2019-04-22

作者简介: 陆佳琦(1981—),男,副主任医师,博士,从事子宫内膜异位症基础和临床研究。E-mail: lujiqidoc@hotmail.com

*通信作者 周 赟(1979—),男,主治医师,硕士,从事子宫内膜异位症基础和临床研究。E-mail: ercp1979@163.com

the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Gongliuxiao Capsules combined with Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets (II) has clinical curative effect in treatment of endometriosis, can improve the pain condition of patients, and regulate the levels of the cytokine, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Gongliuxiao Capsules; Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets (II); endometriosis; TGF- β_1

子宫内膜异位症是指具有活性的内膜组织生于子宫内以外部位引起的妇科常见病变, 主要临床症状为痛经、性交痛、月经不调、不孕等^[1]。目前西医治疗子宫内膜异位症包括药物保守治疗和手术治疗。屈螺酮炔雌醇是临床常用的避孕药物, 可改善宫颈分泌物, 缓解痛经等症状^[2]。宫瘤消胶囊由牡蛎、香附、土鳖虫等组成, 具有活血化瘀、软坚散结的功效, 适用于子宫肌瘤、大小包块等病症^[3]。本研究选取在复旦大学附属妇产科医院就诊的 108 例子宫内膜异位症患者作为研究对象, 采用宫瘤消胶囊联合屈螺酮炔雌醇片治疗, 探讨其疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月—2018 年 11 月在复旦大学附属妇产科医院就诊的 108 例子宫内膜异位症患者作为研究对象。患者年龄 20~40 岁, 平均 (29.28 ± 5.21) 岁; 病程 0.7~4.8 年, 平均 (2.91 ± 0.65) 年; 体质量 (58.83 ± 4.53) kg; 月经周期 25~32 d, 平均 (28.74 ± 2.14) d; 产次 0~3 次, 平均 (1.13 ± 0.32) 次; r-AFS 分期为 I 期 46 例, II 期 62 例。

纳入标准: 符合子宫内膜异位症的诊断标准^[4]; 年龄 20~40 岁; 患者自愿参加本研究, 知情同意。

排除标准: 符合手术治疗指征; 近 1 个月采用激素类药物治疗者; 心脑血管、肝肾功能、造血功能等严重病变者; 患者依从性较差, 不能配合完成疗程; 过敏体质, 对本研究所用药物过敏; 其他自身免疫系统、内分泌系统病变; 盆腔炎、子宫腺肌病、肿瘤等其他生殖系统病变。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 54 例。其中对照组患者年龄 20~39 岁, 平均 (29.31 ± 5.24) 岁; 病程 0.7~4.8 年, 平均 (2.93 ± 0.62) 年; 体质量 (58.93 ± 4.78) kg; 月经周期 25~32 d, 平均 (28.93 ± 2.05) d; 产次 0~3 次, 平均 (1.18 ± 0.30) 次; r-AFS 分期分为 I 期 21 例, II 期 33 例。治疗组患者年龄 21~40 岁, 平均 (29.25 ± 5.13) 岁; 病程 0.8~4.6 年, 平均 (2.87 ± 0.70) 年; 体质量 (58.67 ± 4.60) kg; 月经周期 25~31 d, 平

均 (28.65 ± 2.21) d; 产次 0~3 次, 平均 (1.09 ± 0.35) 次; r-AFS 分期分为 I 期 25 例, II 期 29 例。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组于月经第 5 天开始口服屈螺酮炔雌醇片 (II) [德国拜耳制药公司生产, 规格 0.02 mg : 3.00 mg (炔雌醇 : 屈螺酮), 产品批号 17013209、17121304], 1 片/次, 1 次/d, 连续治疗 28 d。治疗组在对照组基础上口服宫瘤消胶囊 (山东步长神州制药有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 20170120、20171108), 4 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 3 个月后统计疗效。

1.3 临床疗效判定标准^[5]

痊愈: 全部症状体征均消失, 包块消失; 显效: 全部症状体征基本消失, 包块缩小; 有效: 全部症状体征好转, 包块缩小或无改变; 无效: 全部症状体征较治疗前无改变, 或包块增大。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 细胞因子水平 采集患者治疗前后的空腹静脉血 6~10 mL, 采用酶联免疫吸附法检测血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 水平。

1.4.2 痛经和性交痛评分 采用视觉模拟评分法 (VAS) 评估患者的痛经和性交痛的疼痛程度, 分为 0~10 分, 分值越大表明越疼痛^[6]。

1.4.3 包块直径测定 使用飞利浦 EPIQ5 型彩色多普勒超声仪检测包块直径。

1.5 不良反应观察

记录患者不良反应的发生情况, 包括子宫不规则出血、恶心、情绪波动等。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 21.0 处理本文数据, 计数资料比较行 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间行独立 t 检验, 组内行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 6 例, 显效 21 例, 有效

15例,总有效率77.78%;治疗组痊愈8例,显效29例,有效13例,总有效率92.59%,两组对比差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组细胞因子水平比较

治疗后,两组的TGF- β_1 、MMP-3、VEGF、bFGF水平均明显降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组的TGF- β_1 、MMP-3、

VEGF、bFGF水平均明显低于对照组,两组差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组疼痛和包块直径比较

治疗后,两组痛经评分、性交痛评分、包块直径均显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组疼痛和包块直径均显著低于对照组,两组差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	6	21	15	12	77.78
治疗	54	8	29	13	4	92.59*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组TGF- β_1 、MMP-3、VEGF、bFGF比较($\bar{x} \pm s$, $n=54$)

Table 2 Comparison on TGF- β_1 , MMP-3, VEGF, and bFGF between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=54$)

组别	观察时间	TGF- $\beta_1/(\mu\text{g L}^{-1})$	MMP-3/(ng mL $^{-1}$)	VEGF/(pg mL $^{-1}$)	bFGF/(pg mL $^{-1}$)
对照	治疗前	24.80 $\pm$ 7.32	17.25 $\pm$ 5.31	1.78 $\pm$ 0.35	189.74 $\pm$ 31.26
	治疗后	13.15 $\pm$ 3.60*	11.97 $\pm$ 3.04*	1.26 $\pm$ 0.31*	117.25 $\pm$ 25.87*
治疗	治疗前	25.73 $\pm$ 7.18	17.48 $\pm$ 5.26	1.82 $\pm$ 0.32	191.53 $\pm$ 30.15
	治疗后	10.29 $\pm$ 2.53* Δ	9.10 $\pm$ 2.37* Δ	0.91 $\pm$ 0.25* Δ	97.06 $\pm$ 21.34* Δ

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 两组疼痛和包块直径比较($\bar{x} \pm s$, $n=54$)

Table 3 Comparison on the pain and the mass diameter between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=54$)

组别	观察时间	痛经评分	性交痛评分	包块直径/cm
对照	治疗前	7.07 $\pm$ 1.48	5.16 $\pm$ 1.20	5.09 $\pm$ 0.93
	治疗后	4.10 $\pm$ 1.13*	3.41 $\pm$ 0.95*	3.10 $\pm$ 0.63*
治疗	治疗前	7.16 $\pm$ 1.40	5.20 $\pm$ 1.15	5.18 $\pm$ 0.89
	治疗后	3.20 $\pm$ 0.95* Δ	2.63 $\pm$ 0.84* Δ	2.41 $\pm$ 0.52* Δ

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

2.4 两组不良反应比较

对照组发生子宫不规则出血4例,恶心3例,情绪波动4例,头痛1例,不良反应发生率为22.22%;治疗组发生子宫不规则出血2例,恶心1例,情绪波动1例,不良反应发生率为7.41%,两组不良反应发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

子宫内膜异位症好发于育龄期妇女,近年来其

发病率呈逐年上升趋势,与社会经济水平呈正比,与剖宫产、人工流产、宫腔镜关系密切^[7]。子宫内膜异位症虽为良性病变,但具有侵袭、复发、转移等恶性生物特征,若不及时有效的对症治疗,可导致子宫切除等严重后果^[8]。

屈螺酮炔雌醇片是由炔雌醇和屈螺酮组成的复方制剂,可有效抑制卵巢功能,抗盐皮质激素,能促使异位内膜组织萎缩,促使其脱落,发挥治疗作用^[9]。中医认为,子宫内位症属于中医“癥瘕”“月经不调”“不孕”范畴,主要病机为先天秉性不足,后天失养,或虚劳过度,耗伤正气,加之外邪侵袭,导致脏腑气血阴阳失衡,气滞血瘀,瘀阻胞宫冲任,经行不畅,不通则痛,瘀伤脉络,血不循经而外溢,血瘀日久,积结成癥,伤及肾精,肾气不足,则胞宫盈溢失司,发为此症^[10]。宫瘤消胶囊是由牡蛎、香附、土鳖虫、莪术、三棱、仙鹤草、牡丹皮、党参、白术、吴茱萸、白花蛇舌草等组成,能活血化瘀、软坚散结、祛风通络、行气开郁^[11]。宫瘤消胶囊可通过调节Bax、Bcl-2基因来促进子宫

内膜异位症小鼠异位内膜组织凋亡^[12]。宫瘤消胶囊可通过促进子宫内膜异位症大鼠雌激素、孕酮的水平降低,从而有效抑制异位内膜组织生长^[13]。本研究结果显示,治疗组的疗效高于对照组。提示联合宫瘤消胶囊可有效提高子宫内膜异位症的疗效。

疼痛是子宫内膜异位症最主要的症状,异位病灶组织与内脏器官之间交叉疼痛,同时累及周围脏器。疼痛程度与病灶的类型、范围、大小、部分等关系密切^[14]。本研究结果显示,治疗后治疗组的痛经、性交痛、包块直径比对照组低。提示宫瘤消胶囊联合屈螺酮炔雌醇片可进一步减轻子宫内膜异位症的疼痛程度,促进包块直径缩小。

TGF- β_1 是广泛存在于机体细胞的重要细胞因子,可促进血管内皮细胞增殖、分化、促进血管形成,提高异位内膜种植在接受性,参与异位内膜组织侵袭、黏附、转移及血管形成的各个环节^[15]。VEGF 是中高度特异性促血管内皮细胞生长的细胞因子,能改变血管通透性,促进细胞外基质变性,促进血管内皮细胞增殖、迁移,促进内膜组织的微血管形成,为异位内膜组织生长提供良好的生长环境^[16]。bFGF 是主要存在于垂体、脑组织等部位的活性物质,能强效促进成纤维细胞、血管内皮细胞、骨细胞、神经胶质细胞等增殖、分化,促进血管形成和组织再生^[17]。MMP-3 是基质金属蛋白酶重要成员,可促进细胞外基质蛋白酶、基底膜、IV 胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维连接蛋白等降解,改变血管的通透性,促进异位内膜组织侵袭、生长、转移等^[18]。本研究中,治疗后治疗组 TGF- β_1 、MMP-3、VEGF、bFGF 水平比对照组低。提示联合宫瘤消胶囊可有效抑制子宫内膜异位症血管的形成,有助于改善血管内皮的通透性,阻止异位内膜组织侵袭、迁移等,这可能是其疗效的作用机制。

综上所述,宫瘤消胶囊联合屈螺酮炔雌醇片治疗子宫内膜异位症具有较好的临床疗效,可改善患者疼痛状况,调节细胞因子水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 郎景和. 子宫内膜异位症基础与临床研究的几个问题 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(3): 129-130.
- [2] 康 红. 子宫内膜异位症术后连续或周期性服用屈螺

酮炔雌醇片的疗效对比 [J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(4): 785-787.

- [3] 栾 梅, 李俊魁, 梅雪绯. 宫瘤消胶囊联合血府逐瘀汤治疗子宫肌瘤的疗效分析 [J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2317-2319.
- [4] 孙希琰. 子宫内膜异位症的症状表现, 诊断方法与临床分期 [J]. 江苏医药, 1991, 16(9): 493-494.
- [5] 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.
- [6] 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): 34.
- [7] 刘 魏, 罗 新. 子宫内膜异位症的流行病学研究现状 [J]. 新医学, 2011, 42(10): 688-690.
- [8] 李雅男, 王丹波, 陈英汉, 等. 不同类型子宫内膜异位症临床特点及意义分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1): 34-36.
- [9] 王海清, 胡杏军, 刘 芳, 等. 优思明及曼月乐对子宫内膜异位症的疗效比较 [J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(5): 652-655.
- [10] 钱 静, 王劲松, 胡秀明, 等. 389 例子宫内膜异位症患者中医证候分布规律研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(1): 7-9.
- [11] 李 环. 宫瘤消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤临床观察 [J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(9): 853-854.
- [12] 肖新春, 彭光霞. 宫瘤消胶囊对子宫内膜异位症大鼠异位内膜中 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(5): 74-78.
- [13] 肖新春, 彭光霞. 宫瘤消胶囊对子宫内膜异位症模型大鼠异位病灶体积及血清 E₂、P 含量的影响 [J]. 中医药导报, 2017, 23(14): 27-30.
- [14] 冷金花, 郎景和, 戴 毅, 等. 子宫内膜异位症患者疼痛与盆腔病灶解剖分布的关系 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(3): 165-168.
- [15] 范佳颖, 杨 艳, 叶 明. 子宫内膜异位症 TGF- β_1 及其基因的表达及意义 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(1): 13-15.
- [16] 丁 辉. 子宫内膜异位症患者 VEGF、TNF- α 和 IL-6 的表达及与 R-AFS 分期的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(20): 1690-1693.
- [17] 齐 璇, 辛晓燕, 陈必良. MMP-2、bFGF 在子宫内膜异位症和子宫腺肌病中的表达及意义 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2002, 18(5): 474-476.
- [18] 韩 懿, 郑亮玉, 黄 锐, 等. TNF- α 、TNF- β 、MMP-3 在子宫内膜异位症中的表达及意义 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(19): 3634-3635, 3648.