

小金片联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床研究

李向尊¹, 李红萍²

1. 北京怀柔医院 妇产科, 北京 101400

2. 北京怀柔医院 中医科, 北京 101400

摘要: **目的** 探讨小金片联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床效果。**方法** 选取2016年1月—2018年6月北京怀柔医院收治的子宫内膜异位症患者90例, 随机分成对照组(45例)和治疗组(45例)。对照组皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球, 3.75 mg/次, 1次/4周, 共治疗3次, 初次给药从月经周期的第3天开始。治疗组在对照组基础上口服小金片, 2片/次, 2次/d。两组患者连续治疗3个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者主要症状体征改善情况, 及促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、全血低切黏度(LBV)、红细胞聚集指数(EAI)、红细胞比容(HCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和糖蛋白抗原125(CA125)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为82.2%和95.6%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者痛经、盆腔痛、性交痛等VAS评分均显著降低($P < 0.05$), 盆腔包块直径、子宫体积则均显著缩小($P < 0.05$), 且治疗组以上主要症状体征的改善效果均显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清FSH、LH、E2水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组比对照组下降更显著($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组LBV、EAI、HCT值均显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清TNF- α 、MCP-1及CA125浓度均显著下降($P < 0.05$); 且治疗组较同期对照组下降更明显($P < 0.05$)。**结论** 小金片联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症有助于促进患者相关症状体征的缓解, 调节生殖内分泌功能, 改善机体淤血及炎症状态, 整体疗效显著, 安全可靠。

关键词: 小金片; 注射用醋酸亮丙瑞林微球; 子宫内膜异位症; 促卵泡刺激素; 促黄体生成素; 全血低切黏度; 糖蛋白抗原125
中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)04-0773-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.037

Clinical study on Xiaojin Tablets combined with leuporelin in treatment of endometriosis

LI Xiang-zun¹, LI Hong-ping²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Huairou Hospital, Beijing 101400, China

2. Department of TCM, Beijing Huairou Hospital, Beijing 101400, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Xiaojin Tablets combined with leuporelin in treatment of endometriosis. **Methods** Patients (90 cases) with endometriosis in Beijing Huairou Hospital from January 2016 to June 2018 were randomly divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups. Patients in the control group were subcutaneous injection administered with Leuporelin Acetate Microspheres for injection for three times, 3.75 mg/time, once every 4 weeks, the initial administration started from the 3 d of the menstrual cycle. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaojin Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement of main symptoms and signs, and the level of FSH, LH, E2, LBV, EAI, HCT, TNF- α , MCP-1 and CA125 in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 82.2% and 95.6% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores of dysmenorrhea, pelvic pain, coital pain in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), the pelvic mass diameter and uterine volume were significantly reduced ($P < 0.05$), and the improvement effect of the main symptoms and signs in the treatment group was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of FSH, LH and E2 in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2019-07-11

作者简介: 李向尊, 研究方向为生殖内分泌。E-mail: yangzhaohui112@126.com

0.05)。After treatment, the level of LBV, EAI and HCT in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum level of TNF- α , MCP-1 and CA125 in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaojin Tablets combined with leuporelin in treatment of endometriosis can relieve the related symptoms and signs, regulate reproductive endocrine function, improve the body's congestion and inflammation, has remarkable overall effect with good safety and reliability.

Key words: Xiaojin Tablets; Leuporelin Acetate Microspheres for injection; endometriosis; FSH; LH; LBV; CA125

子宫内膜异位症是生育年龄妇女的常见病, 发病率达 5%~10%, 且好发于 25~44 岁的中青年妇女。本病在组织学上虽是良性的, 但病变广泛、形态多样, 具有增生、转移、浸润、复发等类似恶性肿瘤的生物学行为, 并呈性激素依赖。同时该妇科良性疾病的临床表现具有多样性, 但最典型的临床症状是盆腔疼痛, 妇科检查典型的体征是盆腔结节及包块^[1]。子宫内膜异位症常常累及泌尿系统、肠管等重要器官, 手术难以彻底, 且该病有恶变风险, 从而对患者生命构成严重威胁。在治疗上应避免重复手术操作, 而是需合理、规范地使用药物控制病情^[2]。亮丙瑞林属促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a), 可通过彻底降低子宫内膜异位症患者体内雌激素水平, 来达到迅速减轻症状、萎缩病灶的目的, 是目前治疗该性激素依赖性妇科疾病的常用药^[3]。小金片为中药温经理气活血剂, 具有散结消肿、化瘀止痛的功效, 适用于痰气凝滞所致的子宫内膜异位症^[4]。因此, 本研究对子宫内膜异位症采取小金片联合亮丙瑞林进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 6 月北京怀柔医院收治的 90 例子宫内膜异位症患者, 其中年龄 21~47 岁, 平均年龄 (32.5 $\pm$ 4.1) 岁; 体质指数 (BMI) 17.2~26.5 kg/m², 平均 BMI (21.6 $\pm$ 2.2) kg/m²; 美国生殖医学学会 (ASRM) 分期: I 期 11 例, II 期 13 例, III 期 25 例, IV 期 41 例。

纳入标准: (1) 满足子宫内膜异位症诊断标准^[5]; (2) 盆腔包块直径 < 4 cm; (3) 有性生活史, 年龄 18~50 岁; (4) 无子宫恶性病变; (5) 自愿签订知情同意书; (6) 入组前未有相关药物治疗史, 或经原治疗药物的洗脱期; (7) 月经规律。

排除标准: (1) 对亮丙瑞林或小金片中任何成分过敏者; (2) 脾胃虚寒者; (3) 肝肾功能不全者; (4) 伴有异常的、性质不明的阴道出血者; (5) 合并其他妇科疾病者; (6) 伴有重要脏器严重患者;

(7) 近 6 个月内有生育要求者。

1.2 药物

注射用醋酸亮丙瑞林微球由武田药品工业株式会社生产, 规格 3.75 mg/瓶, 产品批号 AC113、AC147; 小金片由太极集团重庆桐君阁药厂生产, 规格 0.36 g/片, 产品批号 15080007、17010025。

1.3 分组和治疗方法

随机将这 90 例患者分成对照组 (45 例) 和治疗组 (45 例), 其中对照组患者年龄 22~47 岁, 平均年龄 (32.8 $\pm$ 4.3) 岁; BMI 17.2~25.9 kg/m², 平均 BMI (21.2 $\pm$ 2.0) kg/m²; ASRM 分期: I 期 5 例, II 期 7 例, III 期 11 例, IV 期 22 例。治疗组患者年龄 21~45 岁, 平均年龄 (32.1 $\pm$ 3.9) 岁; BMI 17.6~26.5 kg/m², 平均 BMI (21.8 $\pm$ 2.3) kg/m²; ASRM 分期: I 期 6 例, II 期 6 例, III 期 14 例, IV 期 19 例。两组基线资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

每位患者均采用相同的一般治疗, 包括饮食护理、保持良好心态及规律合理的运动等。对照组患者皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球, 3.75 mg/次, 1 次/4 周, 共治疗 3 次, 初次给药从月经周期的第 3 d 开始。治疗组患者在对照组基础上口服小金片, 2 片/次, 2 次/d。两组患者连续治疗 3 个月后评估两组疗效。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈: 宫骶韧带痛性结节、盆腔包块等病变和痛经、性交痛、慢性盆腔痛等症状消失。好转: 痛经、慢性盆腔痛等症状减轻, 盆腔结节、包块等病变缩小。无效: 不满足以上标准者。

有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 主要症状体征改善情况 运用视觉模拟评分法 (VAS) 对两组患者的主观盆腔疼痛 (包括痛经、盆腔痛、性交痛) 程度进行量化, VAS 评分范围 0~10 分, 其中 0、10 分依次代表“无疼痛”和“难以忍受的最剧烈疼痛”, 即分值越高则痛感越强烈^[7]。

所有受试者治疗前后行常规腹部B超检查,测量其盆腔包块直径大小。两组患者治疗前后均行常规经阴道彩超检查,测量其子宫的长度(d_1)、宽度(d_2)、厚度(d_3),并通过公式“子宫体积= $d_1 \times d_2 \times d_3 \times 0.523$ ”计算子宫体积。

1.5.2 性激素水平 治疗前后采取患者空腹静脉血9 mL,常规离心获取血清待检,使用江苏泽成生物产的CIA1800型化学发光测定仪及化学发光法(北京利德曼)检测促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)。

1.5.3 血流变学参数 使用重庆赛航产的SH-212A型血流变仪对两组治疗前后全血低切黏度(LBV)、红细胞聚集指数(EAI)、红细胞比容(HCT)值进行测定。

1.5.4 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、糖蛋白抗原 125 (CA125) 水平 运用瑞士帝肯产的F50型酶标仪及其配套试剂盒(酶联免疫法)测定TNF- α 、MCP-1水平,操作均按说明书。采用化学发光法(北京利德曼)检测CA125水平。

1.5.5 复发情况 所有受试者于停药后均进行为期至少6个月的追踪随访,观察其复发情况。

1.6 不良反应观察

记录每位患者因用药而产生的副作用。

1.7 统计学分析

采取统计软件SPSS 23.0处理数据,计数资料以百分数表示,运用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈13例,好转24例,无效8例,总有效率为82.2%;治疗组治愈16例,好转27例,无效2例,总有效率为95.6%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组主要症状体征改善情况比较

治疗后,两组患者痛经、盆腔痛、性交痛等VAS评分均显著低于治疗前($P < 0.05$),盆腔包块直径、子宫体积则均显著缩小($P < 0.05$);且治疗后,治疗组以上主要症状体征的改善效果均显著优于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组性激素水平比较

与治疗前对比,治疗后两组血清性激素FSH、LH、E2水平均显著降低($P < 0.05$);且治疗组比对照组下降更显著($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血流变学参数比较

治疗后,治疗组血流变学各项参数LBV、EAI、HCT值均显著低于治疗前($P < 0.05$),且明显低于治疗后对照组($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组TNF- α 、MCP-1、CA125水平比较

治疗后,两组患者血清TNF- α 、MCP-1及CA125浓度较治疗前均显著下降($P < 0.05$);且治疗后治疗组上述指标的血清水平较同期对照组下降更明显($P < 0.05$),见表5。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	13	24	8	82.2
治疗	45	16	27	2	95.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组主要症状体征改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement of main symptoms and signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	盆腔疼痛 VAS 评分			盆腔包块直径/cm	子宫体积/cm ⁻³
			痛经	盆腔痛	性交痛		
对照	45	治疗前	6.12 $\pm$ 1.48	5.53 $\pm$ 1.14	3.68 $\pm$ 0.82	3.28 $\pm$ 0.50	71.58 $\pm$ 24.61
		治疗后	1.49 $\pm$ 0.45*	1.02 $\pm$ 0.31*	0.71 $\pm$ 0.24*	2.19 $\pm$ 0.42*	62.54 $\pm$ 20.67*
治疗	45	治疗前	6.27 $\pm$ 1.54	5.69 $\pm$ 1.05	3.56 $\pm$ 0.77	3.17 $\pm$ 0.55	70.23 $\pm$ 26.79
		治疗后	1.06 $\pm$ 0.31* [▲]	0.74 $\pm$ 0.20* [▲]	0.49 $\pm$ 0.15* [▲]	1.63 $\pm$ 0.34* [▲]	57.36 $\pm$ 17.18* [▲]

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 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FSH/(U·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	E2/(pmol·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	7.03±2.14	6.75±2.31	171.37±42.64
		治疗后	4.26±1.39*	1.13±0.42*	56.45±16.88*
治疗	45	治疗前	7.17±2.25	6.50±2.46	176.39±39.85
		治疗后	3.15±1.02* [▲]	0.61±0.22* [▲]	43.67±12.31* [▲]

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 两组血流变学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on hemorheological parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LBV/(mPa·s)	EAI	HCT/%
对照	45	治疗前	10.64±1.57	3.76±0.41	50.72±3.36
		治疗后	10.21±1.49	3.65±0.48	49.88±3.43
治疗	45	治疗前	10.48±1.66	3.68±0.35	49.61±3.24
		治疗后	8.59±1.20* [▲]	2.96±0.43* [▲]	45.28±2.79* [▲]

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5 两组 TNF- α 、MCP-1、CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on TNF- α , MCP-1, and CA125 Levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	MCP-1/(ng·mL ⁻¹)	CA125/(U·mL ⁻¹)
对照	45	治疗前	38.31±12.05	35.62±7.38	41.37±3.63
		治疗后	27.18±8.72*	24.17±5.44*	28.21±3.18*
治疗	45	治疗前	40.06±11.63	33.29±6.93	40.14±3.49
		治疗后	21.69±7.32* [▲]	18.26±4.79* [▲]	23.62±2.77* [▲]

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

2.6 两组不良反应及随访复发情况比较

对照组发生2例潮热, 2例睡眠障碍, 2例情绪不稳定, 1例头痛, 2例关节痛, 不良反应发生率为20.0%; 治疗组有2例潮热, 1例睡眠障碍, 1例情绪不稳定, 1例腹泻, 2例眩晕, 1例骨痛, 2例关节痛, 不良反应发生率为22.2%, 两组比较差异无统计学意义。随访半年, 治疗组复发率为0, 对照组为13.3%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

子宫内膜异位症属激素依赖性妇科疾病, 目前认为该病的发生与经血逆流、在位内膜的差异性、体腔上皮化生、干细胞、免疫炎症反应、遗传、性激素受体表达异常、淋巴转移等诸多因素有关^[8]。当前药物治疗子宫内膜异位症的方法主要有假孕疗法(如炔诺酮等)、高效孕激素治疗(如醋酸甲羟孕

酮等)及假绝经治疗(如GnRH-a等)3种, 其目的在于减轻和消除疼痛, 抑制卵巢功能, 减小和消除病灶, 减少黏连的形成, 阻止疾病的发展^[9]。GnRH-a是目前公认的成人子宫内膜异位症药物治疗的“金标准”。亮丙瑞林是最早上市的GnRH-a商品, 其对垂体中的促性腺激素释放激素(GnRH)受体有强大的亲和力, 能通过占领和耗尽垂体GnRH受体, 使其脱敏, 而产生降调节作用, 以致由垂体前叶细胞合成并分泌的FSH和LH大幅减少, 降低卵巢的反应, 减少雌激素的生成, 营造出一种近似于绝经期或手术去势的状态, 从而可诱导异位内膜细胞凋亡、缓解机体炎症反应及抑制血管形成等, 最终达到治疗子宫内膜异位症的目的^[10]。

子宫内膜异位症在中医学上属“痛经”“癥瘕”等范畴。中医认为“瘀血阻滞胞宫、冲任”是子宫

内膜异位症的基本病机,而瘀之形成,则与感受阴寒等外邪、气血失调及脏腑功能失常等因素攸关,且在致病过程中痰、瘀相互胶结、相互影响,贯穿于疾病始末。故其治法宜偏重“温通、化痰、活血、散结”等。小金片属复方中成药,其组方源自清·王洪绪《外科证治全生集》中的经典名方一小金丹,是由人工麝香、制草乌、醋乳香、五灵脂、地龙等十味药材制成,具有温经散寒、祛湿化痰、活血化瘀、软坚散结、消肿止痛等功效,正好符合子宫内膜异位症的中医基本病机之要点。药理研究显示小金片具有明显的镇痛、抗炎等药理作用^[11]。本研究中治疗组总有效率达 95.6%,显著高于对照组的 82.2%,且主要症状体征及性激素水平的改善情况亦均显著优于对照组同期;另外随访半年的复发率为 0,较对照组(13.3%)显著降低,而在药物副作用上,两组都无严重不良事件产生。说明子宫内膜异位症采取小金片联合亮丙瑞林治疗是安全有效的。

中医认为血瘀是子宫内膜异位症的病理基础。研究发现^[12],红细胞聚集能力增强(如LBV和EAI值升高)和红细胞数量增多(如HCT值升高)是引起子宫内膜异位症患者血流变学异常的主要原因,因此通过监测此症病人血流变学状态能较为客观方便地判断其病变程度及评估疗效。TNF- α 属多功能细胞因子,其血中含量随子宫内膜异位症患者病情的加重而增高,该炎性因子可通过增加胶原蛋白、纤维粘连蛋白等细胞外基质成分的方式,促进异位内膜间质与周围组织的黏连,从而有利于种植^[13]。MCP-1为巨噬细胞特异性的化学激活与趋化因子,在子宫内膜异位症病人体内表达增加,主要可通过刺激巨噬细胞分泌多种细胞因子,如白介素(IL)-1 β 、TNF- α 等,淋巴细胞活性物质及促血管生成物质等参与子宫内膜异位症患者的病理改变,如盆腔粘连、异位病灶血管生成等^[14]。CA125是一种膜抗原,主要存在于宫颈上皮、输卵管、子宫内膜等间皮组织细胞表面,其在子宫内膜异位症患者血中水平随病情严重程度的加重而逐渐升高,这可能与腹膜体腔间皮细胞生化间变、炎症反应(促使CA125抗原从病变部位脱落,进而造成血中CA125浓度升高)等多种因素有关,因此测定血中CA125水平有助于监测该妇科疾病病情的转归^[15]。本研究中治疗组治疗后相关血流变学参数值及血清TNF- α 、

MCP-1、CA125水平均显著低于对照组同期,提示小金片联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症在改善患者机体的血瘀状态、减轻病情的严重程度等方面的优势突出。

综上所述,小金片联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的整体疗效切实,可有效改善患者相关症状体征,调控生殖内分泌,纠正血流变学异常,缓解机体炎症状态,减轻疾病严重程度,降低近期复发风险,且患者耐受性较好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 蔡柏岑,周应芳.子宫内膜异位症临床特点及相关因素分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(5):483-484.
- [2] 张梅娣.子宫内膜异位症治疗进展[J].中国临床保健杂志,2013,16(5):558-560.
- [3] 黄红萍.醋酸亮丙瑞林的研究进展[J].海峡药学,2013,25(7):14-15.
- [4] 中国药典[S].一部.2015:569-570.
- [5] 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.
- [6] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].第2版.北京:人民军医出版社,2002:544.
- [7] 宗行万之助.疼痛的估价一用特殊的视觉模拟评分法作参考(VAS)[J].实用疼痛学杂志,1994,2(4):153.
- [8] 周礼兰,林婉君.子宫内膜异位症发病机制研究进展[J].国际妇产科学杂志,2012,39(4):395-398.
- [9] 刘桂凤.子宫内膜异位症的药物治疗进展[J].河北医药,2009,31(9):1112-1114.
- [10] 刘婧,涂家生.醋酸亮丙瑞林的临床应用和制剂研究进展[J].药学与临床研究,2009,17(4):309-315.
- [11] 国家基本药物临床应用指南和处方集编委会主编.国家基本药物临床应用指南(中成药)2012年版[M].北京:人民卫生出版社,2013:164-165.
- [12] 曲松本,于东红,吴璟.子宫内膜异位症的血液流变学观察[J].青岛医药卫生,1994,(4):43-44.
- [13] 李斌,金福明,杨来春,等.子宫内膜异位症患者血清与腹腔液中肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素6的测定[J].中华妇产科杂志,2000,35(3):166-168.
- [14] 黄勇,罗书,李娟.外周血MCP-1、sflt-1、IL-6水平变化与子宫内膜异位症发病及不孕的关系[J].广东医学,2017,38(10):1571-1573.
- [15] 郝长宏,田永会,刘正玲,等.子宫内膜异位症患者血清CA125、HE4、EMAb的表达及其临床意义[J].实用妇产科杂志,2014,30(11):855-857.