

小金胶囊联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症的临床研究

李 静¹, 宋玉霞¹, 王志红¹, 刘月华²

1. 郑州大学第二附属医院 生殖医学部, 河南 郑州 450003

2. 郑州大学第三附属医院 妇产科, 河南 郑州 450003

摘要:目的 探讨小金胶囊联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗子宫内膜异位症的临床疗效。方法 选取 2019 年 3 月—2020 年 6 月郑州大学第二附属医院收治的 90 例子宫内膜异位症患者, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各有 45 例。对照组于月经第 1 天皮下注射醋酸戈舍瑞林缓释植入剂, 3.6 mg/次, 1 次/4 周。治疗组在对照组基础上口服小金胶囊, 4 粒/次, 2 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组患者治疗前后病灶体积、子宫内膜厚度变化、血清雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶 3(MMP-3)、转化生长因子-β₁(TGF-β₁)水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率为 93.33%, 对照组为 77.78%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的病灶体积、子宫内膜厚度显著降低($P < 0.05$); 且治疗组的病灶体积、子宫内膜厚度比对照组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 E₂、LH、FSH 水平显著降低($P < 0.05$), 以治疗组 E₂、LH、FSH 水平降低的更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 VEGF、MMP-3、TGF-β₁ 水平显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组的 VEGF、MMP-3、TGF-β₁ 水平比对照组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 小金胶囊联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂可提高子宫内膜异位症的疗效, 缩小异位病灶体积, 降低雌激素水平, 可能与抑制血管生成有关。

关键词: 小金胶囊; 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂; 子宫内膜异位症; 病灶体积; 子宫内膜厚度; 雌二醇; 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(2021)06-1176-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.014

Clinical study on Xiaojin Capsules combined with goserelin in treatment of endometriosis

LI Jing¹, SONG Yu-xia¹, WANG Zhi-hong¹, LIU Yue-hua²

1. Department of Reproductive Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xiaojin Capsules combined with Goserelin Acetate Sustained-Release Depot in treatment of endometriosis. **Methods** Patients (90 cases) with endometriosis in the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from March 2019 to June 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were sc injection administered with Goserelin Acetate Sustained-Release Depot on the first day of menstruation, 3.6 mg/time, once every 4 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaojin Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the lesion volume, the endometrial thickness, and the levels of E₂, LH, FSH, VEGF, MMP-3, and TGF-β₁ in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.33%, and that of the control group was 77.78%, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the lesion volume and endometrial thickness of two groups were significantly reduced ($P < 0.05$). Lesion volume and endometrial thickness of the treatment group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of E₂, LH, and FSH in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of E₂, LH, and FSH in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of VEGF, MMP-3,

收稿日期: 2021-03-11

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20190364)

作者简介: 李 静(1982—), 女, 河南郑州人, 主治医师, 硕士, 研究方向为妇科内分泌。E-mail: lijing00112233@163.com

and TGF- β_1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of VEGF, MMP-3, and TGF- β_1 in the treatment group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaojin Capsules combined with Goserelin Acetate Sustained-Release Depot can improve the curative effect of endometriosis, reduce the volume of ectopic lesions, and reduce the level of estrogen, which may be related to inhibiting angiogenesis.

Key words: Xiaojin Capsules; Goserelin Acetate Sustained-Release Depot; endometriosis; lesion volume; endometrial thickness; E₂; VEGF

子宫内膜异位症是活性内膜细胞种植于子宫内
膜以外部位的病变,好发于生育年龄的妇女,常见
症状包括月经不调、痛经、性交痛,可导致不孕^[1]。
戈舍瑞林是促黄体生成素释放激素类似物,能抑制
促黄体生成激素的释放,促使雌激素水平降低,适
用于激素依赖性子宫内膜异位症的治疗^[2]。小金胶
囊是由人工麝香、制草乌、酒炒当归、木鳖子等组
成,能祛瘀止痛、消肿散结^[3]。本研究选取郑州大
学第二附属医院收治的90例子宫内膜异位症患者,
采用小金胶囊联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗,
分析其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月—2020年6月郑州大学第二
附属医院收治的90例子宫内膜异位症患者。其中年
龄21~46岁,平均(31.51±4.20)岁;病程8~30
个月,平均(18.25±3.81)个月;经期2~9d,平
均(5.09±0.37)d;月经周期24~38d,平均月经
周期(30.50±2.16)d;临床分期I期40例、II期
50例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合子宫内膜异位症的诊断标
准^[4];(2)近1个月未进行相关治疗;(3)患者签
订知情同意书。

排除标准:(1)符合手术治疗的指征;(2)备
孕、哺乳、妊娠中的妇女;(3)机体重要器官心、
肝、肺、肾等严重病变;(4)伴有子宫肌瘤、子宫
腺肌瘤、卵巢囊肿等其他生殖系统病变;(5)对选
用的药物有明显过敏史;(6)自身免疫系统、内分泌系统、造血系统功能紊乱;(7)精神、神经功能
障碍,无法正常交流者。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治
疗组,每组各有45例。其中对照组年龄21~45岁,
平均年龄(31.34±4.29)岁;病程8~30个月,平
均病程(18.10±3.71)个月;经期2~9d,平均经
期(5.14±0.39)d;月经周期23~38d,平均月经

周期(30.40±2.25)d;临床分期I期21例、II期
24例。治疗组年龄21~46岁,平均(31.90±4.13)
岁;病程8~31个月,平均(18.32±3.90)个月;
经期2~9d,平均(5.03±0.35)d;月经周期24~
38d,平均(30.82±2.01)d;临床分期I期19例、
II期26例。两组的年龄等资料无差异,具有可比性。

对照组患者于月经第1天皮下注射醋酸戈舍瑞
林缓释植入剂(阿斯利康制药有限公司分包装,规
格3.6mg/支,产品批号20190213、20200821),3.6
mg/次,1次/4周。治疗组在对照组基础上口服小金
胶囊(四川省天基生物药业有限公司生产,规格0.3
g/粒,产品批号20190201、20200410),4粒/次,2
次/d。两组患者连续治疗6个月。

1.4 临床疗效评价标准

参考《子宫内膜异位症的中西医结合研究和诊
疗标准》中的疗效标准拟定^[5]。痊愈:症状完全消
失,包块等局部体征基本消失;显效:症状基本消
失,包块缩小;有效:症状好转,包块略缩小或不
增大;无效:症状体征无改变,或局部病变加重。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 病灶体积和子宫内膜厚度 使用武汉凯进
KAI-X10型彩色多普勒超声仪经阴道检查患者治疗
前后病灶体积、子宫内膜厚度的变化。

1.5.2 激素水平和血清指标 于治疗前后采集患者
空腹时肘正中血液标本,常规静置、离心后,取上
层血清,置于无菌试管中待测,在上海何亦仪器
HH6003型放射免疫分析仪采用放射免疫法测定血
清雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素
(FSH)水平,试剂盒由南京金益柏生物公司生产。
在博科BIOBASE-EL10C型全自动酶标仪上采用酶
联免疫吸附法测定血清中血管内皮生长因子
(VEGF)、基质金属蛋白酶3(MMP-3)、转化生长
因子- β_1 (TGF- β_1)水平。

1.6 不良反应观察

记录治疗期间两组患者发生药物不良反应的情
况,包括皮疹、皮肤肿胀、性欲减低、乳房胀痛等。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 20.0 分析, 总有效率、不良反应等计数资料以百分率表示, 以 χ^2 检验进行比较, 检测指标等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间以独立 t 检验, 组内以配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率为 93.33%, 对照组为 77.78%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组病灶体积、子宫内膜厚度比较

治疗后, 两组的病灶体积、子宫内膜厚度显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组的病灶体积、子宫内膜厚度比对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组激素水平比较

治疗后, 两组的 E_2 、LH、FSH 水平显著降低

($P < 0.05$), 以治疗组 E_2 、LH、FSH 水平降低的更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清指标比较

治疗后, 两组的 VEGF、MMP-3、TGF- β_1 水平显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的 VEGF、MMP-3、TGF- β_1 水平比对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者药物不良反应的发生率无明显差异, 见表 5。

3 讨论

子宫内膜异位症的主要病理变化为内膜细胞沿输卵管进入盆腔等其他部位, 并进行种植, 逐渐形成异位病灶^[6]。子宫内膜异位症属于激素依赖性病变, 过度的雌激素可促进内膜细胞不断增殖和生长, 促使异位病灶增大^[7]。因此降低雌激素的分泌对治疗子宫内膜异位症具有积极意义。

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	45	13	11	11	10	77.78
治疗	45	18	15	9	3	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组病灶体积、子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 2 Comparison on lesion volume and endometrial thickness between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	观察时间	病灶体积/cm ³	子宫内膜厚度/mm
对照	治疗前	3.91 ± 1.13	7.02 ± 1.63
	治疗后	2.01 ± 0.56*	4.53 ± 1.08*
治疗	治疗前	3.98 ± 1.05	7.09 ± 1.54
	治疗后	1.57 ± 0.42*▲	3.97 ± 0.87*▲

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 E_2 、LH、FSH 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 3 Comparison on the levels of E_2 , LH, and FSH between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	观察时间	E_2 /(ng·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	238.37 ± 32.09	8.03 ± 1.42	5.03 ± 0.95
	治疗后	199.46 ± 27.18*	5.78 ± 1.18*	2.87 ± 0.71*
治疗	治疗前	240.28 ± 31.64	8.11 ± 1.30	5.11 ± 0.93
	治疗后	172.91 ± 20.75*▲	4.59 ± 0.71*▲	2.20 ± 0.65*▲

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 VEGF、MMP-3、TGF- β_1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)Table 4 Comparison on the levels of VEGF, MMP-3, and TGF- β_1 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	观察时间	VEGF/(mmol·L ⁻¹)	MMP-3/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	TGF- β_1 /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	128.76 \pm 22.02	116.62 \pm 21.14	55.42 \pm 9.53
	治疗后	104.10 \pm 20.53*	87.20 \pm 15.63*	45.50 \pm 8.21*
治疗	治疗前	130.94 \pm 21.63	118.47 \pm 20.13	56.90 \pm 9.34
	治疗后	91.35 \pm 17.47*▲	73.85 \pm 13.96*▲	38.13 \pm 6.75*▲

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 两组药物不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	皮肤肿胀/例	性欲减低/例	乳房胀痛/例	发生率/%
对照	45	1	1	2	1	11.11
治疗	45	2	2	1	2	15.56

戈舍瑞林具有较高的生物利用度,且长期保持有用的血药浓度,能调节机体内分泌,抑制促黄体生成激素的生成,降低雌激素的分泌,能显著抑制内膜异位组织的生长,缩小病灶大小和降低病灶数量^[8]。但戈舍瑞林长期用药会阻断卵泡的发育,导致促性腺激素生成降低,机体整体雌激素水平长期保持在降低水平,可导致雌激素控制的神经、内脏、血管、皮肤等器官组织发生短暂性退行性病变^[9]。中医将子宫内膜异位症归为“症瘕”的范畴,其主要病机为机体肾阳亏虚,外感寒湿邪毒,导致冲任失调,气血失调,气滞瘀血,导致胞宫瘀阻,血不循经,瘀血停聚于宫外,形成症瘕^[10]。小金胶囊由人工麝香、木鳖子、制草乌、酒炒当归、制没药、醋炒五灵脂、地龙、香墨等组成,能祛瘀止痛、消肿散结,符合子宫内膜异位症的病机^[11]。子宫内膜异位症属于雌激素相关性病变,高表达的雌激素可刺激异位内膜细胞异常增殖,促进病灶生长^[12]。本研究结果发现,治疗组的总有效率比对照组高,病灶体积、子宫内膜厚度、E₂、LH、FSH水平比对照组低。结果表明,小金胶囊联合戈舍瑞林可提高子宫内膜异位症的疗效,促使异位病灶缩小和雌激素降低。本研究结果还发现,两组的不良反应发生率无明显差异。结果表明,小金胶囊联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症未明显增加不良反应的风险,治疗安全有效。

子宫内膜异位症的形成与血管新生成密切相关,内膜细胞的浸润、黏附、种植依赖于毛细血管的形成^[13]。VEGF是强效促血管生成因子,能有效

促使血管内皮细胞增殖、生长,改变内膜的通透性,促使血管形成,维持异位组织的血管活性,扩大病灶范围和浸润程度^[14]。MMP-3是基质金属蛋白酶,能促使细胞外基质降解,改变血管内皮的通透性,能促使内膜细胞浸润和迁移,对血管的形成和重建具有积极意义^[15]。TGF- β_1 可直接作用于血管内皮细胞,促使血管形成和异位病灶血管增多,还能抑制免疫功能,降低自然杀伤细胞和巨噬细胞的活性,导致异位内膜细胞逃脱免疫监视,有助于病灶的增大^[16]。本研究结果发现,治疗后治疗组的VEGF、MMP-3、TGF- β_1 水平比对照组低。结果表明,小金胶囊联合戈舍瑞林有助于抑制子宫内膜异位症患者新血管的形成。

综上所述,小金胶囊联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂可提高子宫内膜异位症的疗效,缩小异位病灶体积,降低雌激素水平,可能与抑制血管生成有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 石一复. 子宫内膜异位症的诊断与治疗现状 [J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(10): 579-581.
- [2] 夏改文, 万 炜. 戈舍瑞林联合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症的临床疗效观察 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(11): 2123-2125.
- [3] 马 松、徐 翀、季华庆. 小金胶囊联合来曲唑对子宫内膜异位症患者的疗效及血清 EMAb 水平的影响 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(6): 903-906.
- [4] 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, 31(3): 161-169.

- [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] 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.
- [7] 赵学英, 郎景和, 冷金花, 等. 腹壁子宫内膜异位症的临床特点及复发相关因素分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(2): 97-100.
- [8] 王 媛, 杨 敏, 高成英, 等. 戈舍瑞林联合腹腔镜治疗卵巢型子宫内膜异位症的疗效观察 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(6): 781-782, 785.
- [9] 陈 华, 金 松, 卢 斋, 等. 米非司酮与戈舍瑞林用于术后子宫内膜异位症临床疗效及对 VEGF 的影响 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(12): 2958-2959.
- [10] 崔轶凡, 王庆国. 从微观辨证论子宫内膜异位症的病机 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(6): 370-373.
- [11] 张媛媛, 李 丽, 薛 娟, 等. 米非司酮联合小金胶囊治疗子宫内膜异位症的临床研究 [J]. 世界中医药, 2017, 12(9): 2047-2049.
- [12] 郭宝芝. 子宫内膜异位症与卵巢功能 [J]. 河南医学研究, 2002, 11(4): 323-324.
- [13] 谭先杰, 郎景和. 子宫内膜异位症的血管形成及抗血管形成治疗的研究进展 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(11): 781-783.
- [14] 朱慧莉, 黄 薇. VEGF 在子宫内膜异位症发病机制中的作用 [J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(9): 678-680, II.
- [15] 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.
- [16] 周 围, 余立平, 纪亚忠, 等. MCP-1、HGF、TGF- β 1 在子宫内膜异位症中的表达及意义 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2015, 36(1): 63-66.

【责任编辑 解学星】