

止痛化癥胶囊联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌病的临床研究

刘红玲, 张保萍

郑州市金水区总医院 妇产科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨止痛化癥胶囊联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌病的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 3 月—2021 年 12 月郑州市金水区总医院收治的 92 例子宫腺肌病患者, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 46 例。对照组患者于月经第 5~7 天将左炔诺孕酮宫内节育系统放置于宫腔内, 一次放置, 随访观察 6 个月。治疗组在对照组基础上于饭后口服止痛化癥胶囊, 4 粒/次, 3 次/d, 持续治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的血流动力学、子宫体积、疼痛程度和血清指标水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 95.65%, 明显高于对照组的总有效率 80.43%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的平均血流速度 (V_m)、脐动脉收缩期与舒张期的血流速度比值 (S/D)、搏动指数 (PI) 明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的 V_m 、 S/D 、 PI 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的子宫体积、视觉模拟评分法 (VAS) 评分显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组子宫体积、 VAS 评分较对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清趋化因子配体-12 ($CXCL-12$)、胰岛素样生长因子-1 ($IGF-1$)、转化生长因子- β_1 ($TGF-\beta_1$) 水平低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 $CXCL-12$ 、 $IGF-1$ 、 $TGF-\beta_1$ 水平较对照组更低 ($P < 0.05$)。**结论** 止痛化癥胶囊联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌病的疗效确切, 能够降低疼痛程度, 改善血流动力学指标, 有助于抑制病灶生长。

关键词: 止痛化癥胶囊; 左炔诺孕酮宫内节育系统; 子宫腺肌病; 平均血流速度; 子宫体积; VAS 评分; 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(2022)09-2093-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.034

Clinical study on Zhitong Huazheng Capsules combined with Levonorgestrel Intrauterine System in treatment of adenomyosis

LIU Hong-ling, ZHANG Bao-ping

Department of Gynaecology and Obstetrics, the General Hospital of Jinshui District Zhengzhou City, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Zhitong Huazheng Capsules combined with Levonorgestrel Intrauterine System in treatment of adenomyosis. **Methods** Patients (92 cases) with adenomyosis in the General Hospital of Jinshui District Zhengzhou City from March 2020 to December 2021 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 46 cases. Patients in the control group were placed the levonorgestrel intrauterine contraceptive system in the uterine cavity on the 5th to 7th day of menstruation, and were followed up for 6 months. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhitong Huazheng Capsules after meals on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily, and continued the treatment for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and hemodynamics, uterine volume, degree of pain, serum factors in two groups were compared. **Results** After treatment, total effective rate of the treatment group was 95.65%, which was significantly higher than 80.43% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the V_m , S/D , and PI of two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The V_m , S/D , and PI of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the uterine volume and VAS score of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the uterine volume and VAS score of the treatment group were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of $CXCL-12$, $IGF-1$, and $TGF-\beta_1$ in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the serum levels of $CXCL-12$, $IGF-1$, and $TGF-\beta_1$ in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhitong Huazheng Capsules combined with Levonorgestrel Intrauterine System has clinical curative effect in treatment of adenomyosis, which can reduce the degree of pain, improve the level of hemodynamics, help to inhibit the growth of lesions.

Key words: Zhitong Huazheng Capsules; Levonorgestrel Intrauterine System; adenomyosis; V_m ; uterine volume; VAS score; $TGF-\beta_1$

收稿日期: 2022-07-12

作者简介: 刘红玲 (1974—), 女, 河南杞县人, 副主任医师, 本科, 研究方向为妇产科。E-mail: 1047329645@qq.com

子宫腺肌病是指内膜组织侵入子宫肌层诱发的弥漫性病变,主要临床症状为渐进性痛经、经期延长、经量增多、阴道出血等,影响年轻女性的生育功能^[1]。目前临床治疗子宫腺肌病以药物保守治疗为主,常用药物包括复方避孕药、非甾体抗炎药、雄激素药物、孕激素类药物、左炔诺孕酮、促性腺激素释放激素激动剂等^[2]。左炔诺孕酮宫内节育系统是孕激素节育器,在宫腔内恒定释放 20 μg/24 h 的左炔诺孕酮,具有抗子宫内膜增殖、促使子宫内膜萎缩、降低子宫出血的作用,可改善子宫腺肌病患者的症状^[3]。止痛化癥胶囊是由党参、黄芪、白术、当归等 19 味中药组成的复方制剂,能健脾固本、通经止痛、活血祛瘀、消肿散结,临床上常用于子宫腺肌病的治疗^[4]。本研究对 46 例子宫腺肌病患者使用止痛化癥胶囊联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗,以期获得更佳疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 3 月—2021 年 12 月郑州市金水区总医院收治的 92 例子宫腺肌病患者。患者中年龄 20~45 岁,平均年龄 (31.25±4.76) 岁;病程 6~29 个月,平均病程 (17.18±5.38) 个月;产次 0~3 次,平均产次 (1.26±0.38) 次;未婚 27 例、已婚 65 例。

纳入标准:(1)经 B 超检查确诊,满足子宫腺肌病的诊断标准^[5];(2)近期无生育需求,不符合手术治疗指征;(3)良好依从性,配合治疗和复查;(4)患者自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)其他疾病引起的体积增大、经量增大、痛经等症状;(2)伴有盆腔炎、子宫肌瘤、内异症、阴道不规则出血等其他生殖系统病变;(3)药物禁忌症、药物过敏者;(4)机体主要器官功能不全;(5)反复多次脱环史;(6)哺乳、妊娠的妇女;(7)自身内分泌、免疫系统病变。

1.2 药物

止痛化癥胶囊由通化茂祥制药有限公司生产,规格 0.3 g/粒,产品批号 20200107、20201008、20210716。左炔诺孕酮宫内节育系统由拜耳医药保健有限公司广州分公司分包装,规格 52 mg/个 (20 μg/24 h),产品批号 20200113、20201106、20210805。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 46 例。对照组年龄 21~44 岁,平均

(31.02±4.62) 岁;病程 6~28 个月,平均 (17.04±5.47) 个月;产次 0~3 次,平均 (1.12±0.39) 次;其中未婚 12 例、已婚 34 例。治疗组年龄 20~45 岁,平均 (31.48±4.90) 岁;病程 6~29 个月,平均 (17.32±5.30) 个月;产次 0~3 次,平均 (1.20±0.36) 次;其中未婚 15 例、已婚 31 例。两组的资料无明显差异,存在可比性。

对照组患者于月经第 5~7 天将左炔诺孕酮宫内节育系统放置于宫腔内,一次放置,随访观察 6 个月。治疗组在对照组基础上于饭后口服止痛化癥胶囊,4 粒/次,3 次/d,持续治疗 6 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:痛经、经期延长、月经过多、子宫增大等症状完全消失;好转:上述症状减轻;无效:症状无改善。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 超声指标 使用凯信电子 DCU7 型彩色多普勒超声仪测定患者子宫动脉的血流动力学指标,包括平均血流速度 (V_m)、脐动脉收缩期与舒张期的血流速度比值 (S/D)、搏动指数 (PI);经阴道超声检测并计算两组患者治疗前后子宫体积。

1.5.2 疼痛程度 使用视觉模拟评分法 (VAS) 测定患者的主观疼痛程度。选取 10 cm 的刻度尺,0 为完全无痛,10 为剧烈疼痛,根据患者标记刻度记录疼痛评分^[7]。

1.5.3 血清指标 在治疗前后,采集患者空腹时 4 mL 静脉血,在三体 ST-MB96S 型酶标仪上采用酶联免疫法测定血清趋化因子配体-12 ($CXCL-12$)、胰岛素样生长因子-1 ($IGF-1$)、转化生长因子- β_1 ($TGF-\beta_1$) 水平,试剂盒由默克公司生产。

1.6 不良反应观察

记录治疗期间患者发生月经不调、闭经、点滴出血、头昏、无力等主要不良反应的情况。

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 25.0 分析,计数资料使用 χ^2 检验进行组间比较,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验进行比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率为 95.65%,明显高于对照组的总有效率 80.43%,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血流动力学比较

治疗后, 两组的 V_m 、S/D、PI 明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的 V_m 、S/D、PI 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组子宫体积和疼痛程度比较

治疗后, 两组的子宫体积、VAS 评分显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组子宫体积、VAS 评分较对照组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清指标比较

治疗后, 两组的血清 CXCL-12、IGF-1、TGF- β_1 水平低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 CXCL-12、IGF-1、TGF- β_1 水平较对照组更低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者的药物不良反应发生率未见明显差异, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 治愈/例 | 好转/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 46 | 10 | 27 | 9 | 80.43 |
| 治疗 | 46 | 13 | 31 | 2 | 95.65* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 V_m 、S/D、PI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on V_m , S/D, and PI between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | V_m /($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$) | S/D | PI |
|----|-----|------|--|---------------------------|---------------------------|
| 对照 | 46 | 治疗前 | 29.04 ± 6.13 | 7.18 ± 1.85 | 1.58 ± 0.17 |
| | | 治疗后 | 25.62 ± 5.20* | 5.99 ± 1.36* | 1.37 ± 0.12* |
| 治疗 | 46 | 治疗前 | 29.37 ± 6.29 | 7.32 ± 1.72 | 1.62 ± 0.15 |
| | | 治疗后 | 21.85 ± 4.30* [▲] | 4.91 ± 1.14* [▲] | 1.24 ± 0.10* [▲] |

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 两组子宫体积、VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on uterine volume and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 子宫体积/ cm^3 | | VAS 评分 | |
|----|-----|---------------------|---------------------------|-------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 46 | 13.05 ± 2.25 | 10.74 ± 2.01* | 7.14 ± 2.36 | 4.39 ± 1.57* |
| 治疗 | 46 | 13.20 ± 2.14 | 9.53 ± 1.38* [▲] | 7.32 ± 2.10 | 3.09 ± 1.02* [▲] |

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 两组血清 CXCL-12、IGF-1、TGF- β_1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of CXCL-12, IGF-1, and TGF- β_1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | CXCL-12/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$) | IGF-1/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$) | TGF- β_1 /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|----|-----|------|--|--|---|
| 对照 | 46 | 治疗前 | 10.60 ± 3.27 | 189.03 ± 21.04 | 24.88 ± 7.34 |
| | | 治疗后 | 6.93 ± 2.04* | 147.46 ± 16.30* | 16.39 ± 4.26* |
| 治疗 | 46 | 治疗前 | 10.84 ± 3.11 | 189.47 ± 20.13 | 25.93 ± 7.11 |
| | | 治疗后 | 5.21 ± 1.53* [▲] | 135.71 ± 12.50* [▲] | 13.20 ± 3.05* [▲] |

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 月经不调/例 | 闭经/例 | 点滴出血/例 | 头昏/例 | 无力/例 | 发生率/% |
|----|-----|--------|------|--------|------|------|-------|
| 对照 | 46 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 8.70 |
| 治疗 | 46 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 12.77 |

3 讨论

子宫腺肌病的发病机制目前尚未完全明了，可能与高泌乳素血症、子宫损伤、遗传、生殖道梗阻、病毒感染、高雌激素等因素有关^[8]。近年来，随着生活压力的增大，子宫腺肌病的发病人群呈逐年增长趋势，且逐渐年轻化，保留生育能力或保留生殖器官的要求增多^[9]。子宫腺肌病可影响患者的日常生活、工作，加重患者心理负担，若不及时有效救治，可导致患者不孕，严重者需进行子宫切除手术治疗，严重威胁患者的生育功能^[10]。

左炔诺孕酮能抑制子宫内膜中雌激素受体的合成，降低子宫对雌二醇的敏感性，降低雌二醇的堆积，从而强效抑制子宫内膜增殖，还可释放孕激素，防止子宫内膜出血，缓解痛经等症状^[11]。中医学将子宫腺肌病归为“癥瘕”的范畴，其主要病因为机体正气亏虚，或饮食不节、情志失调等，或风寒湿热内侵，导致脏腑功能失常，气机运行不畅，形成痰饮、湿浊、瘀血等有形邪毒，停聚于下腹胞宫，日积月累，逐渐形成结块，根本病因为气滞血瘀，中医治疗以活血祛瘀、行气止痛为主要原则^[12]。止痛化癥胶囊是由莪术、夏枯草、皂角刺、牡蛎、香附、浙贝母等中药组成，能破血行气、散结消痈、清热祛痰、活血祛瘀、行气止痛、调经活血，符合该病的病机^[13]。本研究结果发现，治疗组的总有效率比对照组高，子宫体积、VAS 评分低于对照组，提示止痛化癥胶囊联合左炔诺孕酮治疗子宫腺肌病的疗效确切，能降低患者疼痛程度，缩小子宫体积。

随着子宫腺肌病患者病灶的增大，子宫内膜肌层的血管形成明显增多，导致子宫动脉的 V_m 明显提高， S/D 明显增大^[14]。 PI 是反映血管阻力情况，由于子宫腺肌病患者供血血管丰富，可引起 PI 明显高于正常人群^[15]。本研究结果显示，治疗组的 V_m 、 S/D 、 PI 低于对照组，提示止痛化癥胶囊联合左炔诺孕酮能进一步改善子宫腺肌病患者的血流动力学指标，有助于抑制病灶生长。本研究结果还显示，两组患者的药物不良反应发生率无明显差异，提示止痛化癥胶囊联合左炔诺孕酮治疗子宫腺肌病的安

全性良好。

IGF-1 属于细胞增殖调节因子，能促使细胞增殖分化，促进血管生长，在子宫腺肌病的病灶组织中高层表达^[16]。 $CXCL12$ 是一种趋化因子，无须炎症刺激，可高度分泌，能调节血管生长，促进细胞组织侵袭、转移，诱导细胞增殖、分化，在子宫腺肌病患者血清中呈高表达^[17]。 $TGF-\beta_1$ 是细胞生长调节因子，能促使子宫内基质细胞胶原蛋白的表达，促使子宫内肌层连接区断开或慢性损伤，促使内膜组织向子宫肌层生长或转移^[18]。本研究结果显示，治疗组的血清 $CXCL-12$ 、 $IGF-1$ 、 $TGF-\beta_1$ 水平低于对照组，提示止痛化癥胶囊联合左炔诺孕酮能进一步抑制子宫腺肌病细胞的增殖。

综上所述，止痛化癥胶囊联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌病的临床疗效确切，能够降低疼痛程度，改善血流动力学指标，有助于抑制病灶生长。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李建勇. 子宫腺肌病临床分析 [J]. 河北医药, 2011, 33(8): 1174-1175.
- [2] 周应芳. 子宫腺肌病药物治疗原则及注意事项 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(2): 157-160.
- [3] 王宝俊, 周琦, 邹运. 左炔诺孕酮宫内缓释系统联合宫腔形宫内节育器治疗子宫腺肌病临床效果观察 [J]. 临床军医杂志, 2022, 50(5): 510-513.
- [4] 张洪波. 止痛化癥胶囊联合曲普瑞林治疗子宫腺肌病的疗效及安全性探讨 [J]. 陕西中医, 2016, 37(1): 19-20.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南(妇产科学分册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 104-106.
- [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, 1998: 541.
- [7] 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): 273.
- [8] 陈倩, 王佩飞, 梁玉杰, 等. 子宫腺肌病患者影响因素的 logistic 回归分析 [J]. 浙江医学, 2015, 37(5): 389-392.
- [9] 沈豪飞, 贾天玉, 王奕翔, 等. 子宫腺肌病的诊治进展

- [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(6): 519-522.
- [10] 刘倩宇, 颜培玉, 高守阳, 等. 子宫腺肌病保守治疗的现状及研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(4): 914-919.
- [11] 王丽娟, 汤春辉. GnRH- α 联合左炔诺孕酮宫内缓释系统对子宫腺肌症患者疼痛症状、血清 MMPs 及复发的影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(2): 266-270, 274.
- [12] 徐慧军, 颜建敏, 邵国香. 辨证论治子宫腺肌病 [J]. 山东中医杂志, 2006, 25(8): 564-565.
- [13] 黎兴美, 周隽. 止痛化癥胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫腺肌病的临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(20): 2234-2237.
- [14] 吴冬平, 孙莹. 子宫肌瘤与子宫腺肌病超声诊断的诊断符合率及子宫动脉血流参数观察 [J]. 中外医疗, 2019, 38(30): 185-187.
- [15] 卓晓英, 崔建华, 王兴田. 经阴道彩色多普勒超声对子宫腺肌病月经周期螺旋动脉血流动力学研究 [J]. 江苏医药, 2011, 37(4): 448-450.
- [16] 江国花, 温牡丹. VEGF、脂联素、IGF-1 在子宫腺肌症的表达及临床意义 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(11): 1580-1582.
- [17] 单君, 李莉. 血清 CXCL-12、CXCR-4 和 CXCR-7 联合检测在诊断子宫腺肌病中的临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(12): 1673-1676, 1680.
- [18] 孙笑, 周应芳. TGF- β 1 与子宫腺肌病痛经的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(1): 73-74.

[责任编辑 解学星]