

桂枝茯苓丸联合地诺孕素治疗子宫内膜异位症的临床研究

姚莉¹, 吕艳春¹, 蔡婉明¹, 赵新²

1. 周口市中医院 妇科, 河南 周口 466002

2. 周口职业技术学院, 河南 周口 466002

摘要: **目的** 探讨桂枝茯苓丸联合地诺孕素片治疗子宫内膜异位症的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月在周口市中医院就诊的 90 例子宫内膜异位症患者, 按照随机数字表法将 90 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 45 例。对照组口服地诺孕素片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服桂枝茯苓丸, 9 粒/次, 2 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的病灶最长直径、疼痛程度以及血清中雌二醇、促黄体生成素、血管细胞黏附因子-1 (VCAM-1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、血清糖类抗原 125 (CA125) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 88.89% 高于对照组的总有效率 66.67%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组病灶最长直径、数字疼痛强度量表 (NRS) 评分均明显减小 ($P < 0.05$), 治疗组的病灶最长直径、NRS 评分小于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组雌二醇、促黄体生成素水平较治疗前降低 ($P < 0.05$), 治疗组的雌二醇、促黄体生成素低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 VCAM-1、VEGF、CA125 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组的血清 VCAM-1、VEGF、CA125 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 桂枝茯苓丸联合地诺孕素片可提高子宫内膜异位症的疗效, 有助于减轻疼痛程度, 缩小病灶大小, 降低激素水平, 调节血清 VCAM-1、VEGF、CA125 水平。

关键词: 桂枝茯苓丸; 地诺孕素片; 子宫内膜异位症; 病灶最长直径; NRS 评分; 雌二醇; 血管细胞黏附因子-1

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)11 - 2588 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.028

Clinical study on Guizhi Fuling Pills combined with dienogest in treatment of endometriosis

YAO Li¹, LÜ Yan-chun¹, CAI Wan-ming¹, ZHAO Xin²

1. Department of Gynecology, Zhoukou Hospital of TCM, Zhoukou 466002, China

2. Zhoukou Vocational and Technical College, Zhoukou 466002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Guizhi Fuling Pills combined with Dienogest Tablets in treatment of endometriosis. **Methods** Patients (90 cases) with endometriosis in Zhoukou Hospital of TCM from February 2020 to February 2022 were divided into control and treatment groups according to random number table method, and each group had 45 cases. Patients in the control group were *po* administered with Dienogest Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Guizhi Fuling Pills on the basis of the control group, 9 pills/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the longest diameter of the lesion, the degree of pain, and the serum levels of estradiol, luteinizing hormone, VCAM-1, VEGF, and CA125 in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 88.89%, which was higher than that of the control group (66.67%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the longest diameter of the lesions and the NRS score in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the longest diameter of the lesions and the NRS score in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of estradiol and luteinizing hormone in two groups were decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of estradiol and luteinizing hormone in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of VCAM-1, VEGF, and CA125 in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The serum levels of VCAM-1, VEGF, and CA125 in the treatment group were significantly lower

收稿日期: 2022-06-16

基金项目: 河南省医学教育研究项目 (Wjyx2020115)

作者简介: 姚莉 (1981—), 女, 河南商水人, 副主任医师, 本科, 研究方向为妇科。E-mail: yl17737789204@163.com

than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guizhi Fuling Pills combined with Dienogest Tablets has clinical curative effect in treatment of endometriosis, can helps to reduce the degree of pain, reduce the size of lesions, reduce hormone levels, and regulate the serum levels of VCAM-1, VEGF, and CA125.

Key words: Guizhi Fuling Pills; Dienogest Tablets; endometriosis; maximum diameter of lesion; NRS score; estradiol; VCAM-1

子宫内膜异位症的典型症状为渐进性下腹疼痛,可伴有腰骶酸痛、面色苍白、恶心呕吐,近年来的发病人群呈现年轻化趋势,严重影响患者身心健康^[1]。药物治疗是临床上子宫内膜异位症最常用的治疗方式,常用药物包括非甾体抗炎药、避孕药、促性腺激素释放激素激动剂等^[2]。地诺孕素是一种孕激素类似物,能与孕酮受体特异性结合,降低雌激素水平,有效促使异位内膜病灶缩小,临床上广泛用于子宫内膜异位症的治疗^[3]。桂枝茯苓丸为中药复方制剂,能温经通络、活血祛瘀、疏肝理气、消癥止痛,临床上可用于子宫内膜异位症的治疗^[4]。本研究对子宫内膜异位症患者使用桂枝茯苓丸联合地诺孕素片治疗,分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月在周口市中医院就诊的 90 例子宫内膜异位症患者。其中年龄 18~42 岁,平均(28.25±5.37)岁;病程 2~9 年,平均病程(5.10±0.78)年;月经周期 23~36 d,平均(28.48±3.19)d;子宫内膜异位症分期标准(R-AFS)分期 I 期 29 例、II 期 35 例、III 期 26 例。

纳入标准:(1)病灶位于盆腔内,符合子宫内膜异位症的诊断标准^[5];(2)月经周期规律;(3)自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)备孕、哺乳期的妇女;(2)子宫腺肌症、子宫肌瘤等其他病变;(3)机体重要器官严重功能不全;(4)生殖系统恶性病变或器质性病变;(5)近 14 d 内进行激素相关治疗;(6)免疫系统、内分泌系统、造血系统病变;(7)对桂枝茯苓丸、地诺孕素过敏。

1.2 药物

桂枝茯苓丸由成都九芝堂金鼎药业有限公司生产,规格 126 粒/瓶,产品批号 20200108、20201007、20210716。地诺孕素片由拜耳魏玛股份有限公司生产,规格 2 mg/片,产品批号 BY191007、BY200613、BY210324。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将 90 例患者分为对照组和

治疗组,每组各 45 例。对照组患者年龄 18~41 岁,平均年龄(28.03±5.51)岁;病程 2~8 年,平均病程(5.03±0.74)年;月经周期 24~36 d,平均月经周期(28.22±3.28) d;R-AFS 分期 I 期 16 例、II 期 17 例、III 期 12 例。治疗组患者年龄 19~42 岁,平均年龄(28.47±5.23)岁;病程 3~9 年,平均病程(5.17±0.82)年;月经周期 23~35 d,平均月经周期(28.74±3.10) d;R-AFS 分期 I 期 13 例、II 期 18 例、III 期 14 例。两组的资料未见明显差异,存在可比性。

对照组口服地诺孕素片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服桂枝茯苓丸,9 粒/次,2 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

痊愈:症状完全消退,病灶、局部体征基本消失;显效:症状基本消失,病灶显著缩小,局部体征存在;有效:症状好转,病灶略缩小或未增大,症状不加重;无效:症状无改变或恶化,甚至局部加重。

总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 病灶大小 使用中旗 ZQ-9900 型阴道 B 超仪测定患者治疗前后异位病灶的最长直径变化。

1.5.2 疼痛程度 使用数字疼痛强度量表(NRS)评估患者治疗前后主观腹痛程度^[7]。患者使用 0~10 共 11 个数字描述疼痛程度,0 代表无痛,10 代表无法忍受的剧烈疼痛。

1.5.3 血清生化指标和激素水平 抽取患者在治疗前后空腹时的 4 mL 外周血标本,置于竞道光电 JD-SY96A 型酶标仪上采用酶联免疫法测定血清中血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、血清糖类抗原 125(CA125)水平,采用免疫发光法测定血清雌二醇、促黄体生成素水平。按照上海瑞番生物公司生产的试剂盒操作规范进行检测。

1.6 不良反应观察

记录患者在治疗期间发生阴道出血、发热、眩晕、肝功能异常等药物不良反应情况。

1.7 统计学处理

使用 χ^2 检验比较组间的计数资料, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 使用独立 t 检验对组间数据比较, 使用配对 t 检验对治疗前后数据进行比较, 数据录入 SPSS 24.0 处理。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 88.89% 高于对照组的总有效率 66.67%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组的病灶大小和疼痛程度比较

治疗后, 两组病灶最长直径、NRS 评分均明显减小 ($P < 0.05$), 治疗组的病灶最长直径、NRS 评分小于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组的激素水平比较

治疗后, 两组雌二醇、促黄体生成素水平较治疗前降低 ($P < 0.05$), 治疗组的雌二醇、促黄体生

成素低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的血清生化指标比较

治疗后, 两组血清 VCAM-1、VEGF、CA125 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组的血清 VCAM-1、VEGF、CA125 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

两组的不良反应发生率无明显差异, 见表 5。

3 讨论

子宫内膜异位症是指子宫内膜的间质或腺体生长于宫腔外其他部位的慢性生殖系统病变。随着生活方式的改变, 女性生活压力、工作强度日益增加, 子宫内膜异位症的患病人群不断扩大, 尤其是育龄期女性的发病率可高达 15%, 其中约 30% 可导致不孕^[8]。目前子宫内膜异位症的发病机制尚未完全明了, 可能与种植学说、遗传、免疫功能缺陷、内膜移植、良性转移、化生内膜等因素有关^[9]。虽然该

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates 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	2	16	12	15	66.67
治疗	45	4	21	15	5	88.89*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组病灶最长直径、NRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on maximum diameter of lesions and the NRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	病灶最长直径/mm	NRS 评分
对照	45	治疗前	20.99 ± 5.63	5.02 ± 1.58
		治疗后	14.56 ± 4.40*	3.20 ± 1.04*
治疗	45	治疗前	21.37 ± 5.90	5.10 ± 1.46
		治疗后	10.84 ± 3.16*▲	2.43 ± 0.73*▲

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 两组雌二醇、促黄体生成素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of estradiol and luteinizing hormone between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	雌二醇/(pmol·L ⁻¹)	促黄体生成素/(U·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	160.99 ± 27.63	7.02 ± 1.58
		治疗后	130.56 ± 20.40*	6.20 ± 1.04*
治疗	45	治疗前	161.37 ± 25.90	7.10 ± 1.46
		治疗后	109.84 ± 14.16*▲	5.13 ± 0.73*▲

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 VCAM-1、VEGF、CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of VCAM-1, VEGF, and CA125 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VCAM-1/(ng·mL ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	CA125/(U·mL ⁻¹)
对照	45	治疗前	169.14 ± 15.35	217.43 ± 26.04	68.20 ± 14.15
		治疗后	155.39 ± 12.67*	158.25 ± 20.97*	52.45 ± 11.72*
治疗	45	治疗前	170.23 ± 14.09	219.47 ± 24.21	68.73 ± 13.03
		治疗后	144.05 ± 10.46*▲	136.70 ± 15.63*▲	41.96 ± 9.48*▲

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	阴道出血/例	发热/例	眩晕/例	肝功能异常/例	发生率/%
对照	45	2	1	1	1	11.11
治疗	45	2	2	2	1	15.56

病属于良性病变,但具有侵袭、转移等恶性肿瘤特性。子宫内膜异位症的发病与卵巢激素的紊乱密切相关,异位的病灶可引起周期性出血,导致周围组织增生、黏附,出现小泡,进而形成实质性囊肿^[10]。

地诺孕素属于孕激素受体激动剂,能显著抑制雌激素的分泌,作用于人体下丘脑垂体卵巢轴,抑制垂体促性腺激素的分泌,降低雌激素的水平,从而抑制异位病灶的生长^[11]。中医将子宫内膜异位症归为“症瘕”“不孕症”的范畴,患者气血亏虚,先天禀赋不足,或饮食不节,劳倦过度等因素导致冲任胞宫气滞血瘀,行经不畅,脉络瘀阻,导致该病的发生^[12]。桂枝茯苓丸由桂枝、茯苓、芍药、桃仁等组成,能活血化瘀、温经通络,用于子宫内膜异位症的治疗^[13-14]。本研究结果显示,治疗组的总有效率高于对照组,病灶最长直径、NRS 评分低于对照组,提示桂枝茯苓丸联合地诺孕素治疗子宫内膜异位症的疗效确切,能进一步缩小异位病灶,减轻患者疼痛程度。卢娜等^[15]对 88 例子宫内膜异位症患者使用桂枝茯苓胶囊联合地诺孕素治疗,取得了相似的疗效。

新血管形成是异位病灶重要的物质基础,VEGF 是强效的血管生长因子,能促进多种血管活性物质的形成,促使内皮细胞增殖分化,促进新生血管形成^[16]。VCAM-1 主要是由血管内皮细胞分泌的活性物质,能促进并刺激血管形成,参与异位病灶的生长、转移^[17]。CA125 主要存在于子宫内膜、腹膜内,随着异位病灶的增大,CA125 水平显著升高,可用于诊断和评估子宫内膜异位症的病情^[18]。

本研究结果显示,治疗组的血清 VCAM-1、VEGF、CA125 水平低于对照组,提示桂枝茯苓丸联合地诺孕素能进一步抑制子宫内膜异位症患者新血管的形成,控制异位病灶生长。本研究还发现,两组不良反应未见明显差异,提示桂枝茯苓丸联合地诺孕素治疗子宫内膜异位症的安全性良好。

综上所述,桂枝茯苓丸联合地诺孕素片可提高子宫内膜异位症的疗效,有助于减轻疼痛程度,缩小病灶大小,降低激素水平,调节血清 VCAM-1、VEGF、CA125 水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姚盛慧. 子宫内膜异位症流行病学研究现状 [J]. 徐州医学院学报, 2003, 23(5): 464-467.
- [2] 丛珊珊, 张广美. 子宫内膜异位症药物治疗新进展 [J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(3): 292-295.
- [3] 金秋, 韩旭. 地诺孕素治疗子宫内膜异位症的临床研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(17): 3483-3487.
- [4] 胡妮娜, 赵闯, 张金琦, 等. 桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症的临床及机制研究进展 [J]. 中医药学报, 2017, 45(4): 104-107.
- [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] 王曼, 俞瑾. 子宫内膜异位症, 妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准 [J]. 中西医结合杂志, 1991, 11 (6): 376-379.
- [7] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 485.

- [8] 李英, 朱荫莲, 曹雪琴. 子宫内膜异位症流行病学的调查与分析 [J]. 医药前沿, 2013, 3(10): 364-365.
- [9] 吕艳文, 王丹波. 子宫内膜异位症发病机制的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2006, 9(22): 1845-1848.
- [10] 张燕, 张正红, 林清强, 等. 雌激素在子宫内膜异位症中的作用及其调控 [J]. 福建医药杂志, 2021, 43(3): 119-121.
- [11] 段利利, 李志斌, 张婵, 等. 地诺孕素在子宫内膜异位症中的治疗效果 [J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(6): 909-913.
- [12] 李雯. 子宫内膜异位症辨证论治 [J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(3): 146.
- [13] 崔明华, 李龙珠, 张梅, 等. 桂枝茯苓丸联合达那唑治疗子宫内膜异位症临床研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(2): 132-136.
- [14] 李晓霞, 徐旭, 马会霞, 等. 经典名方桂枝茯苓丸的临床和实验研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1724-1729.
- [15] 卢娜, 张丹, 苑文娜. 桂枝茯苓胶囊联合地诺孕素治疗子宫内膜异位症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(6): 1117-1121.
- [16] 卢祥章, 邓艳君. 子宫动脉血流多普勒参数结合血清 SDC-1、VEGF-A 对子宫内膜异位症的诊断价值及相关性分析 [J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(4): 550-555.
- [17] 阎华, 许俊华, 郭淑青, 等. 子宫内膜异位症患者血清及腹腔液中血小板衍生生长因子、血管细胞粘附分子水平的变化及其意义 [J]. 生殖医学杂志, 2008, 17(5): 342-345.
- [18] 余耀华, 许爱霞, 闵青, 等. 子宫内膜异位症患者血清 ENO1 和 CA125 的水平变化和临床意义 [J]. 江西医药, 2021, 56(2): 243-244.

【责任编辑 解学星】