

桂枝茯苓丸联合炔雌醇环丙孕酮治疗子宫腺肌病的临床研究

王思思, 刘云春, 焦桂青, 王静, 王贝贝

河北北方学院附属第一医院 妇产科, 河北 张家口 050051

摘要: 目的 探讨桂枝茯苓丸联合炔雌醇环丙孕酮片治疗子宫腺肌病的临床疗效。方法 选取 2021 年 6 月—2023 年 3 月在河北北方学院附属第一医院就诊的 94 例子宫腺肌病患者, 根据随机数字表法分为对照组 (47 例) 和治疗组 (47 例)。对照组同一时间点口服炔雌醇环丙孕酮片, 1 片/次, 1 次/d, 连续治疗 21 d; 以 1 个月为 1 个疗程, 连续治疗 6 个月。治疗组在对照组基础上口服桂枝茯苓丸, 1 丸/次, 1 次/d, 连续治疗 6 个月。比较两组的临床疗效、痛经程度、超声指标、凝血指标和血清因子水平。结果 治疗后, 治疗组的总有效率为 95.74%, 明显高于对照组的总有效率 82.98%, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 VAS 评分、子宫体积、子宫内膜厚度均比治疗前小 ($P < 0.05$), 治疗组 VAS 评分、子宫体积、子宫内膜厚度比对照组更小 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的纤维蛋白原 (FIB)、国际标准化比值 (INR)、凝血酶原时间 (PT) 以及血清胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、人趋化因子配体 12 (CXCL-12)、抗子宫内膜抗体 (EMAb) 水平显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组的 FIB、INR、PT 以及血清 IGF-1、CXCL-12、EMAb 水平比对照组更低 ($P < 0.05$)。结论 桂枝茯苓丸联合炔雌醇环丙孕酮片可提高子宫腺肌病的疗效, 减轻痛经程度, 减少子宫体积, 改善凝血功能, 降低血清因子水平。

关键词: 桂枝茯苓丸; 炔雌醇环丙孕酮片; 子宫腺肌病; VAS 评分; 子宫体积; 子宫内膜厚度; 纤维蛋白原; 国际标准化比值; 凝血酶原时间; 胰岛素样生长因子 1; 人趋化因子配体 12; 抗子宫内膜抗体

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)02-0456-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.033

Clinical study on Guizhi Fuling Pills combined with ethinylestradiol and cyproterone acetate in treatment of adenomyopathy

WANG Sisi, LIU Yunchun, JIAO Guiqing, WANG Jing, WANG Beibei

Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 050051, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Guizhi Fuling Pills combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets in treatment of adenomyopathy. **Methods** Women (94 cases) with adenomyopathy in the First Affiliated Hospital of Hebei North University from June 2021 to March 2023 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 47 cases. Women in the control group were *po* administered with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets, 1 tablet/time, once daily, continuous treatment for 21 d, taking one month as one course of treatment, and continuously treated for six months. Women in the treatment group were *po* administered with Guizhi Fuling Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, once daily, continuously treated for six months. After treatment, the clinical efficacies, dysmenorrhea degree, ultrasound index, coagulation index, and serum factor level in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.74%, which was significantly higher than that of the control group (82.98%), and the difference between groups was significant ($P < 0.05$). After treatment, VAS score, uterine volume, and endometrial thickness of two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and VAS score, uterine volume, and endometrial thickness of the treatment group were smaller than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, FIB, INR, PT, and serum levels of IGF-1, CXCL-12, and EMAb in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and FIB, INR, PT, and serum levels of IGF-1, CXCL-12, and EMAb in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guizhi Fuling Pills combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets can improve the efficacy of adenomyopathy, reduce the dysmenorrhea degree, reduce uterine volume, improve coagulation function, and reduce serum factor level.

收稿日期: 2023-11-19

基金项目: 河北省卫生健康委科研基金项目 (20180851)

作者简介: 王思思 (1985—), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为围产医学。E-mail: tianxin20041225@163.com

Key words: Guizhi Fuling Pills; Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets; adenomyopathy; VAS score; uterine volume; endometrial thickness; FIB; INR; PT; IGF-1; CXCL-12; EMAB

子宫腺肌病是妇科常见病，与子宫肌瘤相似，具有恶性肿瘤样生物特性，临床症状伴有痛经、月经失调^[1]。目前临床治疗子宫腺肌病的药物包括米非司酮、孕三烯酮、促性腺激素释放激素、避孕药等^[2]。炔雌醇环丙孕酮是复方制剂，由孕激素、炔雌醇组成，能显著降低雌激素的分泌，阻滞子宫内膜萎缩，缓解子宫腺肌病的临床症状，阻止异常子宫内膜生长^[3]。桂枝茯苓丸能活血祛瘀、养血活血、健脾渗湿、消痰散结，显著降低子宫腺肌病患者的临床症状^[4]。本研究对在河北北方学院附属第一医院就诊的 94 例子宫腺肌病患者采用桂枝茯苓丸联合炔雌醇环丙孕酮片治疗，探讨治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 6 月—2023 年 3 月在河北北方学院附属第一医院就诊的 94 例子宫腺肌病患者。年龄最低 30 岁，最高 52 岁，平均 (40.40 ± 5.15) 岁；病程 4~15 个月，平均 (9.21 ± 2.42) 个月；其中经产妇 63 例。本研究通过河北北方学院附属第一医院伦理委员会批准（批准号 202103011）。

纳入标准：（1）符合子宫腺肌病的诊断标准^[5]；（2）肝肾功能无明显差异；（3）患者签订知情同意书。排除标准：（1）对炔雌醇环丙孕酮、桂枝茯苓丸过敏；（2）生殖系统肿瘤、子宫肌瘤等病变；（3）免疫系统、内分泌系统病变；（4）合并其他感染病变；（5）主要器官功能不全；（6）近期无生育需求；（7）近 1 个月激素治疗史；（8）多次脱环病史。

1.2 药物

桂枝茯苓丸由钓鱼台医药集团吉林天强制药股份有限公司生产，规格 6 g/丸，产品批号 20210302、20220107、20230104。炔雌醇环丙孕酮片由上海信谊天平药业有限公司生产，含醋酸环丙孕酮、炔雌醇 2、0.035 mg/片，产品批号 2105131、2204014、2301082。

1.3 分组与治疗方法

根据随机数字表法分为对照组（47 例）和治疗组（47 例）。对照组年龄最低 30 岁，最高 52 岁，平均 (40.82 ± 5.03) 岁；病程 4~15 个月，平均病程 (9.37 ± 2.60) 个月；其中经产妇 30 例。治疗组年龄最低 31 岁，最高 51 岁，平均 (40.26 ± 5.19)

岁；病程 5~14 个月，平均 (9.05 ± 2.24) 个月；其中经产妇 33 例。两组患者一般资料差异不明显，具有可比性。

对照组同一时间点口服炔雌醇环丙孕酮片，1 片/次，1 次/d，连续治疗 21 d；以 1 个月为 1 个疗程，连续治疗 6 个月。治疗组在对照组基础上口服桂枝茯苓丸，1 丸/次，1 次/d，连续治疗 6 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈：体征、症状基本消退；好转：体征、症状均减轻；无效：体征、症状无明显好转。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 痛经程度 采用视觉模拟评分法（VAS）对患者的痛经程度进行评估，分值 0~10 分，患者根据自身疼痛感受标记直线上位置，评估医师读取相应 VAS 评分^[7]。

1.5.2 超声指标 患者在治疗前后于 B 超检验科进行检查，使用三星麦迪逊 XH40 型超声诊断仪测量子宫体积、子宫内膜厚度。

1.5.3 凝血指标 使用鸿恩 H1203 型全自动凝血分析仪测定患者治疗前后纤维蛋白原（FIB）、国际标准化比值（INR）、凝血酶原时间（PT）。

1.5.4 血清指标 患者在治疗前后进行外周血标本检查，使用 Caris200 型化学发光免疫分析仪采用化学发光免疫法测定血清中胰岛素样生长因子 1（IGF-1）、人趋化因子配体 12（CXCL-12）水平；按上海谷研实业生产试剂盒采用酶联免疫法测定血清中抗子宫内膜抗体（EMAb）的水平。

1.6 不良反应观察

记录患者乳房肿痛、头痛、恶心呕吐、皮疹等发生情况

1.7 统计学处理

采用 SPSS 27.0 分析资料，计量资料的比较行 t 检验，计数资料的比较行 χ^2 检验， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

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 95.74%，明显高于对照组的总有效率 82.98%，组间比较差异显著（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组痛经程度比较

治疗后, 两组的 VAS 评分比治疗前小 ($P<0.05$), 治疗组 VAS 评分比对照组更小 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组超声指标比较

治疗后, 两组的子宫体积、子宫内膜厚度均比治疗前小 ($P<0.05$), 治疗组子宫体积、子宫内膜厚度比对照组更小 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组凝血指标比较

治疗后, 两组患者的 FIB、INR、PT 显著降低

($P<0.05$), 治疗组的 FIB、INR、PT 均比对照组更低 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清指标比较

治疗后, 两组的血清 IGF-1、CXCL-12、EMAb 水平显著降低 ($P<0.05$), 治疗组的血清 IGF-1、CXCL-12、EMAb 水平比对照组更低 ($P<0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组、对照组的不良反应发生率分别为 14.89%、10.64%, 组间无显著差异, 见表 6。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	14	25	8	82.98
治疗	47	18	27	2	95.74*

与对照组相比较: * $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 2 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	47	5.18 $\pm$ 1.53	2.90 $\pm$ 0.78*
治疗	47	5.29 $\pm$ 1.42	2.17 $\pm$ 0.56*▲

与同组治疗前相比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后相比较: ▲ $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 3 两组的子宫体积、子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	子宫体积/cm ³		子宫内膜厚度/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	198.66 $\pm$ 13.04	184.03 $\pm$ 11.26*	11.89 $\pm$ 3.41	7.25 $\pm$ 2.08*
治疗	47	199.72 $\pm$ 12.45	173.88 $\pm$ 9.37*▲	12.03 $\pm$ 3.27	5.78 $\pm$ 1.49*▲

与同组治疗前相比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后相比较: ▲ $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组的 FIB、INR、PT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on FIB, INR, and PT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FIB/(mg L ⁻¹)	INR	PT/s
对照	47	治疗前	3.49 $\pm$ 0.41	1.51 $\pm$ 0.14	14.06 $\pm$ 1.61
		治疗后	3.13 $\pm$ 0.27*	1.40 $\pm$ 0.11*	11.95 $\pm$ 1.37*
治疗	47	治疗前	3.57 $\pm$ 0.36	1.52 $\pm$ 0.12	14.27 $\pm$ 1.53
		治疗后	2.70 $\pm$ 0.22*▲	1.29 $\pm$ 0.08*▲	10.68 $\pm$ 1.22*▲

与同组治疗前相比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后相比较: ▲ $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组的 IGF-1、CXCL-12、EMAb 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on levels of IGF-1, CXCL-12, and EMAb between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IGF-1/(pg mL ⁻¹)	CXCL-12/(pg mL ⁻¹)	EMAb/(μg L ⁻¹)
对照	47	治疗前	191.35 ± 16.04	11.89 ± 3.26	95.36 ± 31.09
		治疗后	165.80 ± 13.47*	7.30 ± 2.41*	46.21 ± 13.35*
治疗	47	治疗前	193.26 ± 15.38	12.04 ± 3.11	96.27 ± 30.13
		治疗后	149.03 ± 12.45*▲	5.72 ± 1.43*▲	35.46 ± 9.81*▲

与同组治疗前相比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 6 两组不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	乳房肿痛/例	头痛/例	恶心呕吐/例	皮疹/例	发生率/%
对照	47	2	1	1	1	10.64
治疗	47	1	2	2	2	14.89

3 讨论

子宫腺肌病是指子宫内膜组织在子宫肌层生长,并引起子宫肌层肌纤维增生,造成子宫均匀增大,形成节状或团状病灶,其发病机制复杂,与雌激素异常、剖宫产、刮宫、遗传、感染等因素有关,可造成子宫内膜异常增生^[8]。近年来子宫腺肌病的患病人群逐年提高,且具有年轻化趋势,如何提高该病的临床疗效成为广大妇科医师研究的热点^[9]。

炔雌醇环丙孕酮具有较强的孕激素活性,能促使机体正反馈调节雌激素分泌,抑制促黄体生成素的合成,改善内分泌紊乱,进而缩小子宫内膜厚度,促使月经周期恢复^[10]。中医将子宫腺肌病归为“癥瘕”的病症范畴,根本病机为正气亏虚,气血不足,或冲任损伤,导致胞宫气血运行不畅,瘀血阻滞,胞宫失养,发为此症^[11]。桂枝茯苓丸是由桂枝、桃仁、芍药、牡丹皮、茯苓等组成,能温经通脉、活血祛瘀、消癥散结、清热凉血、渗湿止痛,符合该病的病机^[12]。本研究结果发现,治疗组的总有效率、子宫体积、子宫内膜厚度降低程度均比对照组高,提示桂枝茯苓丸联合炔雌醇环丙孕酮可提高子宫腺肌病的临床疗效,显著减少子宫体积,促使子宫功能的恢复。

CXCL-12 能调节血管生成,促进肿瘤组织侵袭和转移,诱导免疫细胞募集和迁移,调节免疫平衡,在子宫腺肌病患者机体内呈高表达^[13]。IGF-1 能调控细胞增殖,促进细胞分化和血管形成,子宫腺肌病的病灶组织的阳性率明显高于正常组织^[14]。EMAb 是由子宫内膜产生的免疫自身抗体,随着子

宫腺肌病的病情加重,其水平也明显升高,可用于子宫腺肌病的诊断和疗效转归^[15]。本研究结果显示,治疗组的血清 IGF-1、CXCL-12、EMAb 水平低于对照组,提示桂枝茯苓丸联合炔雌醇环丙孕酮可降低血清因子水平,控制病情发展。

子宫腺肌病能诱发子宫收缩、新生血管形成,造成血液处于高凝状态,引起患者凝血功能损伤,PT 水平明显高于正常人群^[16]。FIB 是反映机体血液状态的敏感指标,其水平在子宫腺肌病患者机体中呈高表达,与子宫体积呈正相关^[17]。INR 是反映凝血酶原时间与正常凝血酶原时间的比值,其水平可反映机体凝血功能^[18]。本研究结果显示,治疗后治疗组的 FIB、INR、PT 低于对照组,提示桂枝茯苓丸联合炔雌醇环丙孕酮可有效改善子宫腺肌病患者的凝血功能。

综上所述,桂枝茯苓丸联合炔雌醇环丙孕酮片可提高子宫腺肌病的疗效,减轻痛经程度,减少子宫体积,改善凝血功能,降低血清因子水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王雁飞,师伟,石雅馨,等. 子宫腺肌病的临床诊断及治疗进展 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2022, 20(5): 501-504.
- [2] 彭超,周应芳. 子宫腺肌病药物治疗选择及长期管理 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(5): 516-519.
- [3] 元凤霞. 炔雌醇环丙孕酮片联合散结镇痛胶囊治疗子宫腺肌病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(6): 668-671.

- [4] 郝晓丽, 冯敏, 李万胜. 左炔诺孕酮宫内节育系统联合桂枝茯苓丸治疗子宫腺肌病的临床评价 [J]. 河北医药, 2017, 39(9): 1362-1364.
- [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): 34.
- [8] 郭孙伟, 刘惜时. 子宫腺肌病发病机制和病理生理研究进展 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2022, 60(7): 6-19.
- [9] 杨红. 子宫腺肌病 65 例临床诊断与治疗体会 [J]. 实用临床医药杂志, 2005, 9(7): 104-105.
- [10] 魏超. 炔雌醇环丙孕酮片联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病的临床疗效观察 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
- [11] 刘言凤, 汪翠萍, 刘宜芝. 清热化瘀散结法联合腹针治疗子宫腺肌病痛经的疗效及对卵巢功能的调节作用 [J]. 环球中医药, 2023, 16(8): 1672-1675.
- [12] 刁翰林, 师伟, 郁悦, 等. 基于网络药理学的桂枝茯苓丸治疗子宫腺肌病分子作用机制研究 [J]. 山东中医杂志, 2020, 39(10): 1103-1111.
- [13] 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.
- [14] 曹艺敏, 周少萍, 胡田, 等. 阴道超声配合血清 NGF、IGF-1 检测在子宫腺肌病诊断中的价值探讨 [J]. 中国性科学, 2019, 28(5): 79-82.
- [15] 谈佩华, 吴贤. 血清 CA125、EMAb 联合测定诊断子宫腺肌病的临床价值 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(2): 228-229.
- [16] 张会媛, 王安琪, 朱姝, 等. 子宫腺肌病患者凝血功能的变化 [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(3): 179-189.
- [17] 柴晓文, 冯志军, 张学英. 子宫腺肌病血栓前状态和凝血因子变化的临床分析 [J]. 重庆医学, 2009, 38(15): 1954-1955.
- [18] 李涛, 古宝儒. 凝血功能检测对子宫腺肌病患者临床意义 [J]. 血栓与止血学, 2022, 28(2): 246-247.

[责任编辑 解学星]