

小金丸联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症的临床研究

杨 扬 龚护民 袁少洋

海南省人民医院 妇产科, 海南 海口 570311

摘要: **目的** 探讨小金丸联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2017年9月在海南省人民医院治疗的子宫内膜异位症患者82例,根据用药差别分为对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组患者于月经结束后第2天开始腹前壁皮下注射醋酸戈舍瑞林缓释植入剂,3.6 mg/次,1次/28 d;治疗组在对照组基础上口服小金丸,3 g/次,2次/d。两组均经过6个月治疗。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者性激素水平、血清学指标、子宫内膜厚度、Kupperman和VAS评分及肿瘤标志物水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.49%、95.12%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组促卵泡成熟激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、中性粒细胞激活肽-78(ENA-78)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)、抗子宫内膜抗体(EMAb)、糖抗原125(CA125)和糖抗原199(CA199)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组这些指标水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组子宫内膜厚度显著缩小($P < 0.05$),Kupperman和VAS评分明显降低($P < 0.05$),且治疗组子宫内膜厚度、Kupperman和VAS评分明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 小金丸联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症可有效改善患者临床症状,改善机体性激素水平,降低机体肿瘤标志物水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 小金丸;醋酸戈舍瑞林缓释植入剂;子宫内膜异位症;性激素;促卵泡成熟激素;血管内皮生长因子;子宫内膜厚度;抗子宫内膜抗体

中图分类号: R914

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)09-2326-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.037

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

YANG Yang, GONG Hu-min, YUAN Shao-yang

Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China

Abstract: **Objective** To observe the curative effect of Xiaojin Pills combined with goserelin in treatment of endometriosis. **Methods** Patients (82 cases) with endometriosis in Hainan General Hospital from February 2017 to September 2017 were divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were anterior abdominal subcutaneous injection administered with Goserelin Acetate Sustained-Release Depot from the 2nd day after end of menstruation, 3.6 mg/time, once every 28 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaojin Pills on the basis of the control group, 3 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the sex hormone levels, the serological indexes, the endometrial thickness, Kupperman and VAS scores, the tumor markers levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.49% and 95.12% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FSH, LH, E_2 , ENA-78, MMP-9, VEGF, EMAb, CA125, and CA199 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), and these indexes levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the endometrial thickness in two groups was significantly reduced ($P < 0.05$), Kupperman and VAS scores were significantly decreased ($P < 0.05$), and the endometrial thickness, and Kupperman and VAS scores in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaojin Pills combined with goserelin in treatment of endometriosis can effectively improve the clinical symptoms and the hormone level, reduce the tumor markers level, which has a certain clinical application value.

收稿日期: 2018-04-18

作者简介: 杨 扬 (1968—), 主治医师, 本科, 研究方向为妇产科常见疾病的危重疑难症。E-mail: 2476275408@qq.com

Key words: Xiaojin Pills; Goserelin Acetate Sustained-Release Depot; endometriosis; hormone; FSH; VEGF; endometrial thickness; EMAb

子宫内膜异位症是妇科常见的一种疾病,是子宫内膜组织生长在子宫腔以外引起的病症,该病可浸润盆腔各脏器,临床以痛经、不孕、性交痛、月经不调等为主要表现,多发生于20~45岁妇女,且发病率呈现逐年升高趋势^[1]。醋酸戈舍瑞林缓释植入剂可抑制垂体促黄体生成激素的分泌,从而引起女性血清雌二醇下降,促使病灶缩小,缓解患者临床症状^[2]。小金丸是具有散结消肿、化瘀止痛等功效^[3]。因此,本研究对子宫内膜异位症患者采用小金丸联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析2017年2月—2017年9月在海南省人民医院进行治疗的82例子宫内膜异位症患者的临床资料,所有患者均符合子宫内膜异位症诊断标准^[4]。年龄20~46岁,平均年龄 (32.27 ± 1.36) 岁;病程0.5~6年,平均病程 (3.74 ± 0.35) 年。

排除标准:伴生殖系统肿瘤者;过敏体质者;近期应用相关药物或手术治疗者;伴有不孕者;伴恶性肿瘤及全身严重感染者;伴严重肝肾功能不全;伴精神疾病者;病例资料不全者;妊娠或哺乳期女性;未取得知情同意者。

1.2 药物

醋酸戈舍瑞林缓释植入剂由AstraZeneca UK Limited生产,规格3.6 mg/支,产品批号170107;小金丸由成都九芝堂金鼎药业有限公司生产,规格3 g/100丸,产品批号170112。

1.3 分组及治疗方法

根据用药差别将入组者分为对照组(41例)和治疗组(41例),其中对照组年龄20~45岁,平均年龄 (32.13 ± 1.31) 岁;病程0.5~5年,平均病程 (3.67 ± 0.28) 年。治疗组年龄20~46岁,平均年龄 (32.36 ± 1.39) 岁;病程0.5~6年,平均病程 (3.82 ± 0.41) 年。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者于月经结束后第2天开始腹前壁皮下注射醋酸戈舍瑞林缓释植入剂,3.6 mg/次,1次/28 d;治疗组在对照组基础上口服小金丸,3 g/次,2次/d。两组均治疗6个月。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:治疗后患者相关症状、体征均消失,盆腔包块也基本消失,抗子宫内膜抗体(EMAb)(-);有效:治疗后患者相关症状、体征较前好转,盆腔包块也明显缩小,EMAb(-);无效:未达到上述标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 性激素水平和子宫内膜厚度 两组治疗前后血清促卵泡成熟激素(FSH)、雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)水平检测采用放射性免疫法。应用彩超评价治疗前后子宫内膜厚度。

1.5.2 Kupperman 评分^[6] 测定患者低雌激素状态所致绝经期症状程度,各项指标分值0~3分,分数越高表示症状越明显:0分,无任何绝经症状;1分,偶有绝经症状或性欲下降;2分,常有绝经症状或性生活困难;3分,需治疗或性欲丧失。

1.5.3 VAS 评分^[7] 采用长度为10 cm的标尺,以完全无痛为0 cm,患者一生最强烈的疼痛感受为10 cm,由患者自我确定其疼痛程度在标尺上的相应位置,医师以此位置至0 cm的距离记录VAS疼痛评分。

1.5.4 肿瘤标志物水平 糖抗原125(CA125)、糖抗原199(CA199)水平测定应用化学发光法,中性粒细胞激活肽-78(ENA-78)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)、抗子宫内膜抗体(EMAb)水平测定应用酶联免疫法测定。

1.6 不良反应观察

对治疗过程中可能出现药物相关的皮疹、性欲下降、消化道不适、乳房硬结等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

数据处理所用软件为SPSS 18.0。子宫内膜厚度、Kupperman评分、VAS评分、血清性激素水平、CA125、CA199、ENA-78、MMP-9、VEGF、EMAb水平对比行 t 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 χ^2 检验来评价有效率。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效18例,有效15例,无效8例,总有效率为80.49%;治疗组显效27例,有效12例,无效2例,总有效率为95.12%,两组临

床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组性激素水平比较

治疗后, 两组 FSH、LH 和 E_2 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 FSH、LH 和 E_2 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组 MMP-9、ENA-78、VEGF 和 EMAB 均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$); 且治疗组上述指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组子宫内膜厚度、Kupperman 和 VAS 评分比较

治疗后, 两组子宫内膜厚度显著缩小, Kupperman 和 VAS 评分明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组子宫内膜厚度、Kupperman 和 VAS 评分明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between the two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	18	15	8	80.49
治疗	41	27	12	2	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LH/(mIU·mL ⁻¹)	E_2 /(ng·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	15.76 ± 2.72	95.65 ± 12.71	14.75 ± 3.56
		治疗后	9.85 ± 1.23*	81.85 ± 5.97*	7.85 ± 1.17*
治疗	41	治疗前	15.84 ± 2.75	95.63 ± 12.75	14.73 ± 3.52
		治疗后	6.35 ± 1.14* [▲]	70.38 ± 5.93* [▲]	4.82 ± 1.13* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMP-9/(pg·mL ⁻¹)	ENA-78/(ng·mL ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	EMAb
对照	41	治疗前	318.79 ± 29.25	3.52 ± 0.35	176.58 ± 16.41	0.48 ± 0.07
		治疗后	215.86 ± 18.39*	2.12 ± 0.15*	118.49 ± 8.72*	0.35 ± 0.04*
治疗	41	治疗前	318.76 ± 29.27	3.49 ± 0.37	176.53 ± 16.47	0.46 ± 0.05
		治疗后	159.32 ± 17.25* [▲]	0.72 ± 0.13* [▲]	92.47 ± 8.64* [▲]	0.21 ± 0.02* [▲]

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 两组子宫内膜厚度、Kupperman 和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on endometrial thickness, Kupperman and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	子宫内膜厚度/cm	Kupperman 评分	VAS 评分
对照	41	治疗前	0.78 ± 0.28	9.83 ± 1.42	8.97 ± 1.48
		治疗后	0.59 ± 0.15*	5.85 ± 1.17*	3.75 ± 0.32*
治疗	41	治疗前	0.74 ± 0.26	9.86 ± 1.48	8.92 ± 1.45
		治疗后	0.24 ± 0.12* [▲]	2.31 ± 1.13* [▲]	1.25 ± 0.23* [▲]

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

2.5 两组肿瘤标记物水平比较

治疗后, 两组 CA125 和 CA199 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 CA125 和 CA199 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组肿瘤标记物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on the tumor markers levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CA199/(U·mL ⁻¹)		CA125/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	47.62 ± 6.49	21.47 ± 4.82*	53.61 ± 12.43	24.51 ± 3.85*
治疗	41	47.58 ± 6.46	12.42 ± 4.53*▲	53.58 ± 12.47	11.27 ± 3.63*▲

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 不良反应比较

两组治疗过程中均无相关药物不良反应发生。

3 讨论

子宫内膜异位症是女性常见的一种疾病, 其发生率有逐年升高趋势, 有高达 60% 痛经患者与此病有关, 20%~50% 伴有不孕, 对患者身心健康具有严重影响, 临床上主要通过保守治疗来降低雌激素水平, 引起病灶减小, 促使临床症状缓解^[8]。

醋酸戈舍瑞林缓释植入剂是一种合成的、促黄体生成素释放激素的类似物, 长期使用可抑制垂体的促黄体生成激素的分泌, 从而引起女性血清雌二醇下降, 促使病灶缩小, 缓解患者临床症状^[2]。小金丸是由麝香、枫香脂、五灵脂(醋炒)、地龙、木鳖子(去壳, 去油)、没药(制)、香墨、制草乌、乳香(制)、当归(酒炒)等制成的中药制剂, 具有散结消肿、化瘀止痛等功效^[3]。因此, 本研究对子宫内膜异位症患者采用小金丸联合戈舍瑞林进行治疗, 取得了满意的效果。

ENA-78 为新型促炎因子, 具有激活及趋化中性粒细胞的作用, 并可促进新生血管形成, 促进子宫内膜异位症病灶血供, 进而促使病情进展^[9]。MMP-9 能降解基底膜及细胞外基质, 破坏子宫内膜完整性, 并可促进病变向远处侵袭^[10]。VEGF 是促血管生成因子, 在促进子宫内膜增殖过程中血管形成等方面具有重要作用^[11]。EMAb 是一种自身抗体, 主要同子宫内膜抗原相结合, 引起一系列自身免疫反应, 为子宫内膜异位症的标志性抗体^[12]。本研究中, 治疗后两组 ENA-78、MMP-9、VEGF、EMAb 水平均显著降低, 且治疗组降低程度更明显 ($P < 0.05$)。说明小金丸联合戈舍瑞林可有效抑制子宫内膜异位症患者严重反应及病灶生长。CA125 是一种

糖蛋白, 为卵巢癌特异性标志物, 并在子宫内膜癌、乳腺癌等中也呈现高表达状态, 有研究表明, 其存在于子宫内膜异位症的子宫内膜细胞表面, 有着很强分泌功能, 在子宫内膜异位症患者血清中呈现高表达状态, 检测其表达已是诊断和评估子宫内膜异位症疗效的重要指标^[13]。CA199 主要由消化道肿瘤细胞分泌, 广泛用于消化系统肿瘤的诊断, 近年来, 其在妇科领域的价值月越来越受关注, 许多学者将其作为卵巢恶性肿瘤的辅助诊断和预后检测, 并发现一些妇科良性疾病中也有一定的表达^[13]。本研究中, 治疗后两组 CA125、CA199 水平均显著降低, 且治疗组降低程度更明显 ($P < 0.05$)。说明小金丸联合戈舍瑞林可有效降低子宫内膜异位症机体肿瘤标记物水平。此外, 经过治疗, 对照组总有效率为 80.49%, 显著低于治疗组的 95.12% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 FSH、LH、E₂ 水平均显著降低, 且治疗组降低程度更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组子宫内膜厚度、Kupperman 评分、VAS 评分均明显改善, 而治疗组改善程度更明显 ($P < 0.05$)。说明小金丸联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症临床效果明确。

综上所述, 小金丸联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症可有效改善患者临床症状, 改善机体性激素水平, 降低机体肿瘤标记物水平, 降低机体 ENA-78、MMP-9、VEGF、EMAb 水平, 有着很好的应用价值。

参考文献

- [1] 刘颂平. 子宫内膜异位症发病机制研究新进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(2): 291-294.
- [2] 庄惠娜, 李林娜, 余燕学. 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗内异症的临床研究 [J]. 临床医学工程, 2013, 20(1): 43-44.

- [3] 罗忠萍, 周玉霞. 小金丸的临床应用研究进展 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(32): 227-228.
- [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断与治疗规范 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(9): 645-648.
- [5] 沈 铿, 冷金花, 朱 兰. 全国子宫内膜异位症学术研讨会会议纪要 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(12): 714-716.
- [6] Zhou Y, Steffen I, Montalvo L, *et al.* Development and application of a high-throughput microneutralization assay: lack of xenotropic murine leukemia virus-related virus and/or murine leukemia virus detection in blood donors [J]. *Transfusion*, 2012, 52(2): 332-342.
- [7] 杨冬梓, 王敏仪. 第三届全国内异症及慢性盆腔痛学术研讨会纪要 [J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(4): 243-246.
- [8] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 345.
- [9] 郝 敏, 侯勇丽. NF- κ Bp65 蛋白及 ENA-78 在子宫内膜异位症发病中的作用研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(7): 640-644.
- [10] 林 杰, 赖志文, 林 洁, 等. EGR-1 及 MMP-9 在子宫内膜异位症中的表达及意义 [J]. 海南医学, 2017, 28(7): 1101-1103.
- [11] 王寿叶, 杨文东. 子宫内膜异位症患者血清 VEGF、TNF- α 水平变化及其相关性 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2007, 8(2): 140-141.
- [12] 黄 静, 效映霞. 血清 CA125 和 EMAb 水平与子宫内膜异位症相关性的探讨 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(18): 2806-2807.
- [13] 张晓颖, 刘 芸. 血清 CA125 及 CA19-9 测定对子宫内膜异位症的诊断价值 [J]. 浙江临床医学, 2013, 15(5): 612-614.