

丹莪妇康煎膏联合曲普瑞林治疗卵巢巧克力囊肿的临床研究

胡燕燕, 旷红艺

荆州市中医医院 妇科, 湖北 荆州 434000

摘要: **目的** 探讨丹莪妇康煎膏联合曲普瑞林治疗卵巢巧克力囊肿的临床效果。**方法** 选取2015年6月—2017年6月荆州市中医医院收治的90例卵巢巧克力囊肿患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各45例。对照组于术后首次月经来潮第1天单次肌肉注射注射用醋酸曲普瑞林3.75 mg。治疗组在对照组治疗基础上于术后首次月经来潮前第10天开始口服丹莪妇康煎膏, 15 g/次, 2次/d, 连服14 d。两组均连续治疗6个月经周期, 并随访6个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后视觉模拟评分法(VAS)评分、性激素指标、子宫动脉血流参数、血清指标水平及复发情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为82.2%、95.6%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组VAS评分、雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、收缩期峰值流速/舒张末期流速比值(S/D)、阻力指数(RI)和搏动指数(PI)、糖类抗原125(CA125)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、核因子 κB (NF- κB)、前列腺素 $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组VAS评分、 E_2 、FSH、LH、S/D、RI、PI值、CA125、TNF- α 、NF- κB 、PGF $_{2\alpha}$ 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。随访6个月, 对照组和治疗组的复发率分别是22.2%、6.7%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丹莪妇康煎膏联合曲普瑞林治疗卵巢巧克力囊肿具有较好的临床疗效, 能有效减轻患者症状, 调节内分泌激素水平, 改善微循环及子宫局部血流状态, 减少复发, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丹莪妇康煎膏; 注射用醋酸曲普瑞林; 卵巢巧克力囊肿; 视觉模拟评分法评分; 雌二醇; 卵泡刺激素; 黄体生成素; 收缩期峰值流速/舒张末期流速比值; 糖类抗原125; 肿瘤坏死因子; 核因子 κB ; 前列腺素 $F_{2\alpha}$

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)09-2331-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.038

Clinical study of Dan'e Fukang Soft Extracts combined with triptorelin in treatment of ovarian chocolate cyst

HU Yan-yan, KUANG Hong-yi

Department of Gynaecology, Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou 434000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Dan'e Fukang Soft Extracts combined with triptorelin in treatment of ovarian chocolate cyst. **Methods** Patients (90 cases) with ovarian chocolate cyst in Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2015 to June 2017 were randomly divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups. Patients in the control group were administered with Triptorelin acetate for injection 3.75 mg on day 1 of first postoperative menstruation. Patients in the treatment group were administered with Dan'e Fukang Soft Extracts on the tenth day before the first menstruation after the operation on the basis of the control group, 15 g/time, twice daily, for 14 d. Patients in two groups were treated for 6 menstrual cycles, and were followed up for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of VAS scores, sex hormones, uterine arterial blood flow parameters, serum levels and recurrence in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 82.2% and 95.6%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, VAS score, E_2 , FSH, LH, S/D, RI, PI, CA125, TNF- α , NF- κB , and PGF $_{2\alpha}$ were significantly decreased in two groups, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, VAS score, E_2 , FSH, LH, S/D, RI, PI, CA125, TNF- α , NF- κB , and PGF $_{2\alpha}$ in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Follow up for 6 months, the recurrence rates in the control and treatment group were 22.2% and 6.7%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Dan'e Fukang Soft Extracts combined with triptorelin has

收稿日期: 2018-04-06

作者简介: 胡燕燕, 主治医师, 主要从事中西医结合妇科的治疗研究。E-mail: y661yes@163.com

significant clinical effect in treatment of ovarian chocolate cyst, and can effectively reduce symptoms, regulate hormone levels, and also can improve microcirculation and local uterine blood flow, and reduce recurrence, which has a certain clinical application value.

Key words: Dan'e Fukang Soft Extracts; Triptorelin acetate for injection; ovarian chocolate cyst; VAS score; E₂; FSH; LH; S/D; CA125; TNF- α ; NF- κ B; PGF2 α

卵巢巧克力囊肿属子宫内膜异位症的一种常见病理类型,病变可累及一侧或双侧卵巢,患者临床表现有不孕、痛经、月经失调、性交痛、持续性下腹疼痛等^[1]。随着病程延长,囊肿会自发性破裂而引起急腹症,还可导致并加重盆腔器官黏连,令患者苦不堪言。目前临床治疗卵巢巧克力囊肿的手段较多,包括手术治疗、介入治疗、药物治疗及中药治疗等,其中手术治疗以腹腔镜囊肿剔除术的保守性治疗为首选,术后为巩固疗效往往需采取药物辅助治疗^[2]。曲普瑞林属促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a),有抑制卵巢功能、促使异位内膜萎缩退化等作用,是治疗卵巢巧克力囊肿的常用药物^[3]。丹莪妇康煎膏是中药制剂,有活血化瘀、调经止痛、疏肝理气、软坚化积之效,可用于治疗子宫内膜异位症(气滞血瘀证)^[4]。因此,本研究对卵巢巧克力囊肿采取丹莪妇康煎膏联合曲普瑞林进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月—2017年6月荆州市中医院收治的90例卵巢巧克力囊肿患者,均满足卵巢巧克力囊肿的诊断标准^[5]。其中年龄20~45岁,平均(30.6 $\pm$ 5.7)岁;病程6个月~6年,平均(2.9 $\pm$ 0.7)年;体质指数(BMI)18.7~30.5 kg/m²,平均为(24.8 $\pm$ 2.3) kg/m²;囊肿部位:单侧(左)23例,单侧(右)20例,双侧47例;囊肿直径4~11 cm,平均直径(7.8 $\pm$ 2.1) cm。

纳入标准 (1)已婚女性,合并痛经;(2)年龄 $\leq$ 45岁;(3)囊肿直径 $\geq$ 4 cm;(4)自愿受试,签订知情同意书;(5)入组前未用药或停用相关药物,如非甾体类抗炎药(NSAID)、高效孕激素、GnRH-a等至少 $>$ 6个月。

排除标准 (1)经期妇女;(2)过敏体质或对多种药物成分过敏者;(3)有腹部手术史者;(4)肝肾功能不全或精神疾病者;(5)合并糖尿病、急性慢性盆腔炎、凝血功能障碍、胃炎、多囊卵巢综合征、高血压、子宫腺肌病、心脏病或恶性肿瘤者;(6)经证实为腹膜型、深部浸润型或其他部位的内异症者;(7)患有自身免疫性疾病者。

1.2 药物

丹莪妇康煎膏由滇虹药业集团股份有限公司生产,规格150 g/瓶,产品批号150302、160501;注射用醋酸曲普瑞林由法国 Ipsen Pharma 生产,规格3.75 mg/支,产品批号20150203、20160405。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将90例患者随机分成对照组和治疗组,每组各45例。其中对照组年龄20~43岁,平均年龄(30.2 $\pm$ 6.1)岁;病程6个月~6年,平均病程(3.0 $\pm$ 0.8)年;BMI 19.1~30.5 kg/m²,平均BMI (25.1 $\pm$ 2.0) kg/m²;囊肿部位:单侧(左)11例,单侧(右)9例,双侧25例;囊肿直径4~11 cm,平均直径(7.9 $\pm$ 2.3) cm。治疗组年龄21~45岁,平均年龄(30.9 $\pm$ 5.5)岁;病程9个月~5年,平均病程(2.8 $\pm$ 0.4)年;BMI 18.7~30.1 kg/m²,平均BMI (24.5 $\pm$ 2.5) kg/m²;囊肿部位:单侧(左)12例,单侧(右)11例,双侧22例;囊肿直径4~10 cm,平均直径(7.6 $\pm$ 1.9) cm。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

每位患者均行常规腹腔镜剥除术治疗。对照组于术后首次月经来潮第1天单次肌肉注射注射用醋酸曲普瑞林 3.75 mg。治疗组在对照组治疗基础上于术后首次月经来潮前第10天开始口服丹莪妇康煎膏,15 g/次,2次/d,连服14 d。两组均连续治疗6个月经周期,并随访6个月。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:症状(如痛经、性交痛、慢性盆腔痛、月经异常等)及卵巢异位病灶均消失;**好转:**月经失调、肛门坠痛、性交痛等症状减轻,卵巢异位病灶缩小;**无效:**以上标准均未满足者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 视觉模拟(VAS)评分 用一面标有10个刻度的标尺,以数字0~10从左至右依次标记,并分别对应0(无痛)~10分(难以忍受的剧痛),得分越高则痛感越强烈^[7]。

1.5.2 性激素指标 于术前末次月经来潮第3天和药物治疗结束后首次月经来潮第3天各收集1次血清样本,运用放射免疫法检测雌二醇(E₂)、卵泡刺

激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)。

1.5.3 子宫动脉血流参数 选用彩色多普勒超声诊断仪对患者治疗前后黄体期双侧子宫动脉血流状态各分析 1 次,测定参数包括收缩期峰值流速/舒张末期流速比值(S/D)、阻力指数(RI)和搏动指数(PI)。

1.5.4 血清指标 于治疗前后采集患者空腹静脉血 6 mL,置于离心管中,3 000 r/min 低温下(4℃)离心 10 min 获取血清样本,超低温(-80℃)保存待测,采取放射免疫法测定糖类抗原 125(CA125),经酶联免疫法检测肿瘤坏死因子(TNF)-α、核因子κB(NF-κB)、前列腺素 F2α(PGF2α)。

1.5.5 复发情况 统计两组随访期内复发情况,由 B 超监测结果确认复发,计算复发率。

复发率=复发例数/总例数

1.6 不良反应观察

仔细监测、记录患者用药后可能出现的药物副作用(如乳房疼痛、恶心、睡眠紊乱等)。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 21.0 处理数据,计数资料以百分比表示,采取 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 22 例,好转 15 例,总有效率 82.2%;治疗组治愈 26 例,好转 17 例,总有效率 95.6%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组 VAS 评分及性激素水平比较

治疗后,两组 VAS 评分、E₂、FSH、LH 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组 VAS 评分、E₂、FSH、LH 水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组子宫动脉血流参数比较

治疗后,两组 S/D、RI、PI 值均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后治疗组 S/D、RI、PI 值显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组 CA125、TNF-α、NF-κB、PGF2α 比较

治疗后,两组患者血清 CA125、TNF-α、NF-κB、PGF2α 水平均较治疗前显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组 CA125、TNF-α、NF-κB、PGF2α 水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应和复发率比较

治疗过程中,对照组出现 1 例乳房疼痛,1 例恶心,1 例睡眠紊乱,不良反应发生率为 6.7%;治疗组有 1 例乳房疼痛,2 例恶心,1 例睡眠紊乱,1 例瘙痒,不良反应发生率为 11.1%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

随访 6 个月,对照组有 10 例复发,复发率是 22.2%;治疗组中复发 3 例,复发率是 6.7%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较

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	45	22	15	8	82.2
治疗	45	26	17	2	95.6*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组 VAS 评分和性激素比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	VAS 评分	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	6.87±1.53	122.69±25.14	13.23±3.60	7.54±1.87
		治疗后	2.40±0.51*	64.32±12.79*	7.45±1.82*	5.62±1.36*
治疗	45	治疗前	7.14±1.42	117.85±21.86	12.41±3.72	7.32±1.93
		治疗后	1.68±0.39*▲	41.26±9.85*▲	5.17±1.43*▲	4.35±1.10*▲

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 两组子宫动脉血流参数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on blood flow parameters of uterine arteries between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	S/D		RI		PI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	6.34±1.86	5.60±1.62*	0.85±0.21	0.77±0.15*	2.13±0.40	1.85±0.42*
治疗	45	6.52±1.90	4.93±1.47*▲	0.82±0.19	0.71±0.12*▲	2.04±0.38	1.69±0.28*▲

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 CA125、TNF- α 、NF- κ B、PGF2 α 比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on CA125, TNF- α , NF- κ B, and PGF2 α between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CA125/(U·mL ⁻¹)	TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	NF- κ B/(ng·L ⁻¹)	PGF2 α /(ng·mL ⁻¹)
对照	45	治疗前	39.45±6.87	43.46±7.28	6.83±1.39	15.27±4.15
		治疗后	23.69±5.22*	20.38±5.37*	3.45±0.86*	9.83±2.53*
治疗	45	治疗前	41.20±7.13	45.27±6.89	6.76±1.42	14.88±4.30
		治疗后	18.34±4.21*▲	14.63±3.55*▲	2.72±0.61*▲	7.31±1.76*▲

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

3 讨论

卵巢巧克力囊肿是常见妇科疾病,其诱因较多,如内分泌失调、生理因素(如性生活频繁、缺乏体育锻炼、免疫防御功能缺陷等)、社会因素等,本病具有性激素依赖、极具侵袭性、复发率高、家族聚集性等特点^[8]。卵巢巧克力囊肿的患者多为生育年龄妇女,因此保守性手术(保留生育功能)联合药物治疗的方案是其首选治疗策略。目前术后药物治疗可供选择的药物种类可分为5大类,即NSAID、高效孕激素、GnRH-a、口服避孕药、雄激素衍生物等^[9]。此外还包括中医中药,如瘀痛舒丸、桂枝茯苓胶囊、丹莪妇康煎膏等。其中曲普瑞林是促性腺激素类药物,可通过下调垂体功能,抑制雌激素分泌,造成暂时性药物卵巢去势,还能通过与外周GnRH受体结合,对内膜细胞活性产生抑制效果,进而起到抗异位病灶活性及阻止病情发展等作用^[10]。

卵巢巧克力囊肿可归属于“痛经”“癥瘕”等范畴,中医学认为素体肝气郁结,则致气机不畅,气滞则使“离经”之血聚而成瘀,留结于胞宫、胞脉,瘀积日久,终成本病。丹莪妇康煎膏是复方中成药,由紫丹参、莪术、三七、当归、竹叶柴胡等10味中药材精制而成,有疏肝理气、活血调经、祛瘀软坚之功效,恰好契合气滞血瘀型卵巢巧克力囊肿的中医病机要点。现代药理研究证实丹莪妇康煎膏具有改善血流动力学、抗炎、镇痛、抑制子宫内膜细胞侵袭与增殖、纠正免疫功能紊乱、调节性激素分泌

等药理作用^[11]。本研究中治疗组经治疗后总有效率为95.6%明显高于对照组(82.2%);治疗后治疗组痛经疼痛VAS评分和各项性激素(E₂、FSH、LH)血清水平较对照组同期均显著更低;随访6个月,治疗组复发率(6.7%)较对照组(22.2%)明显降低。可见卵巢巧克力囊肿采取丹莪妇康煎膏联合曲普瑞林治疗在缓解患者症状、调节卵巢功能、预防复发等方面优势更佳。同时本研究中两组药物不良反应都是轻微症状,如轻度乳房疼痛、恶心、睡眠紊乱等,且发生率均不高;提示在卵巢巧克力囊肿的治疗中本联合疗法的安全性较高。

卵巢巧克力囊肿患者存在子宫动脉血流动力学异常,造成该现象的原因可能与雌孕激素水平变化、卵巢间质血流改变、卵巢组织被破坏等有关;患者主要表现为血流灌注差,呈高阻状态,彩色多普勒超声能客观反映治疗前后子宫动脉血流状况^[12]。研究显示子宫内膜异位症患者血中CA125水平明显升高,且随病程进展,水平逐渐增高;当病灶去除或接受治疗后,血中CA125水平则随之下降,故CA125可作为卵巢巧克力囊肿疗效评估的重要监测指标^[13]。炎症反应与卵巢巧克力囊肿的发生发展密切相关,其中TNF- α 可参与免疫病理损伤,促发炎症反应,刺激并促进异位内膜的增殖、黏附、种植,同时还能增加纤维黏连蛋白和新生血管生成,加重盆腔黏连,进而加速病情发展;NF- κ B主要通过上调金属基质蛋白酶表达、促进血管形成、调

控前列腺素E和环氧化酶-2表达等途径,参与卵巢巧克力囊肿的病理生理过程^[14]。子宫内膜异位症患者痛经可能与血中PGF2 α 有关,PGF2 α 是强效血管收缩物质,当体内血液处于高凝状态时,极易诱导血小板活化,致使PGF2 α 大量合成释放,造成子宫肌肉、血管高度收缩,继而出现痉挛性疼痛^[15]。本研究中治疗组治疗后子宫动脉血流参数(S/D、RI、PI)值及血清CA125、TNF- α 、NF- κ B、PGF2 α 水平较对照组同期均显著更低,可见丹莪妇康煎膏联合曲普瑞林治疗卵巢巧克力囊肿的效果确切。

综上所述,丹莪妇康煎膏联合曲普瑞林治疗卵巢巧克力囊肿具有较好的临床疗效,能有效减轻患者症状,调节内分泌激素水平,改善微循环及子宫局部血流状态,减少复发,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 罗明静. 卵巢子宫内膜异位囊肿88例临床分析 [J]. 贵州医药, 2010, 34(9): 805-806.
- [2] 徐叶芳, 韩璐, 郭凤, 等. 中重度卵巢型子宫内膜异位囊肿腹腔镜保守性手术后辅助促性腺激素释放激素类似物治疗的临床疗效分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(21): 26-29.
- [3] 陈翠, 吴琼诗, 黄珊萍, 等. 醋酸曲普瑞林联合腹腔镜术治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的效果 [J]. 广东医学, 2014, 35(10): 1573-1575.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局国家中成药标准汇编: 中成药地方标准上升国家标准部分 (外科、妇科分册)WS-10227(ZD-0227)2002 [M]. 北京: 国家药品监督管理局, 2002: 590-591.
- [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] 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, 2002: 544.
- [7] 宗行万之助. 疼痛的估价—用特殊的视觉模拟评分法作参考(VAS) [J]. 实用疼痛学杂志, 1994, 2(4): 153.
- [8] 王锦江, 麦玉冰, 陈春林, 等. 卵巢子宫内膜异位囊肿87例临床分析 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2001, 7(3): 194-195.
- [9] 王化丽, 路云晖. 子宫内膜异位症保守性手术后药物治疗进展 [J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(7): 577-580.
- [10] 蔡亚敏, 琚玲丽. 腹腔镜术后联合醋酸曲普瑞林治疗卵巢子宫内膜异位囊肿疗效观察 [J]. 中国药师, 2013, 16(8): 1196-1198.
- [11] 林靛. 丹莪妇康煎膏治疗子宫内膜异位症的现状分析 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(30): 152-153.
- [12] 王礼贤, 刘荷一, 杨漪, 等. 卵巢子宫内膜异位囊肿与子宫动脉血流动力学的相关性研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(7): 639-641.
- [13] 赵金娟, 陶存武. 卵巢子宫内膜异位囊肿患者血清CA125及EMAb检测的临床意义 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(6): 682-684.
- [14] 尚秀敏, 闫晶晶, 李佩玲. 炎症因子与子宫内膜异位症相关性的研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49(2): 136-138.
- [15] 张振鄂, 翟建平. 子宫内膜异位症痛经患者血浆PGF2 α , PGE2变化及活血祛瘀法治疗机理探讨 [J]. 中医杂志, 2000, 41(9): 559-560.