

## 大黄蛰虫胶囊联合曲普瑞林治疗子宫内膜异位症的临床研究

丁 婷

山东中医药大学第二附属医院 妇产科, 山东 济南 250001

**摘要:**目的 探讨大黄蛰虫胶囊联合注射用醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位症的临床疗效。方法 选取2017年1月—2018年2月山东中医药大学第二附属医院收治的子宫内膜异位症患者90例作为研究对象,根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各45例。对照组于月经来潮第1天肌肉注射注射用醋酸曲普瑞林,1支/次,1次/4周。治疗组在对照组治疗的基础上口服大黄蛰虫胶囊,0.9 g/次,2次/d。两组患者均持续治疗12周。观察两组患者的临床疗效,比较两组治疗前后囊肿直径、视觉模拟(VAS)评分、血液流变学指标和血清细胞因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为75.56%、91.11%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者VAS评分显著降低、囊肿直径显著缩小,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组上述指标均明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组全血高切黏度、血浆比黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组血液流变学指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )、白细胞介素-8(IL-8)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组血清细胞因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 大黄蛰虫胶囊联合注射用醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位症疗效确切,能改善患者血液流变学指标和血清细胞因子水平,减轻疼痛,缩小异位病灶体积,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 大黄蛰虫胶囊; 注射用醋酸曲普瑞林; 子宫内膜异位症; 囊肿直径; VAS评分; 血液流变学; 细胞因子

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)09-2339-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.040

## Clinical study on Dahuang Zhechong Capsules combined with triptorelin in treatment of endometriosis

DING Ting

Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Dahuang Zhechong Capsules combined with Triptorelin Acetate for injection in treatment of endometriosis. **Methods** Patients (90 cases) with endometriosis in the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to February 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were administered with Triptorelin Acetate for injection at the first day of menstruation, 1 tube/time, once every 4 weeks. Patients in the treatment group were administered with Dahuang Zhechong Capsules on the basis of the control group, 0.9 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the cyst diameter, the VAS score, hemorheological indexes, and the serum cytokine levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 75.56% and 91.11%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the VAS scores in two groups were significantly reduced, and the cyst diameters were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). And these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of whole blood viscosity, plasma viscosity, erythrocyte aggregation index, and fibrinogen in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the levels of hemorheological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant

收稿日期: 2018-05-30

作者简介: 丁 婷(1980—),女,山西临汾人,主治医师,本科,研究方向为妇科学。E-mail: 751488287@qq.com

difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, MMP-3, VEGF, TGF- $\beta$ 1 and IL-8 levels in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). And the serum cytokine levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Dahuang Zhechong Capsules combined with Triptorelin Acetate for injection has significant clinical effect in treatment of endometriosis, can improve hemorheological indexes and the serum cytokine levels, relieve the pain, and reduce the volume of ectopic lesions, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Dahuang Zhechong Capsules; Triptorelin Acetate for injection; endometriosis; cyst diameter; VAS score; hemorheology; cytokine

子宫内膜异位症是临床常见的妇科疾病,发病率为 5%~20%,临床主要症状包括不同程度的痛经、急腹症、痛性结节、不孕等,给患者身心健康造成严重影响<sup>[1]</sup>。曲普瑞林是促性腺激素释放激素(GnRH)十肽同类物,能强效抑制促性腺激素的分泌,显著降低血清促黄体生成素(LH)、促卵泡成熟素(FSH)、雌二醇( $E_2$ )水平,从而抑制子宫肌瘤的生长<sup>[2]</sup>。目前西治疗子宫内膜异位症以抗雌激素药物为主,短期内可缓解临床症状,缩小病灶体积,但长期使用可引起一定的不良反应,停药后易复发。中医认为子宫内膜异位症主要病机为瘀血阻滞,当以活血化瘀为治疗原则<sup>[3]</sup>。大黄蛰虫胶囊具有通经消痞、活血破瘀的功效,适用于腹部肿块、瘀血内停等病症<sup>[4]</sup>。因此本研究选取2017年1月—2018年2月山东中医药大学第二附属医院收治的90例子宫内膜异位症患者,采用大黄蛰虫胶囊联合注射用醋酸曲普瑞林治疗,探讨其临床效果,为临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年2月山东中医药大学第二附属医院收治的子宫内膜异位症患者90例为研究对象,年龄24~42岁,平均( $36.05 \pm 3.11$ )岁;月经周期25~36 d,平均( $31.23 \pm 2.08$ ) d;病程5个月~3年,平均( $1.51 \pm 0.27$ )年;r-AFS分期分为I期39例,II期51例。

**诊断标准:**参照《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》中相关标准拟定<sup>[5]</sup>,主要临床症状为痛经、慢性盆腔痛、性交痛;主要体征为子宫或宫骶韧带凹陷,后穹窿有结节且触痛,子宫多活动度较差且子宫后位,或伴有不活动的附件囊性和包块;超声影像检查显示附件区有强光点,无回声包块,有圆形囊肿,位置固定。

**纳入标准:**符合子宫内膜异位症的诊断标准;年龄24~42岁;患者对本研究知情同意,所有研究措施符合医院伦理委员会相关规定。

**排除标准:**既往生殖系统手术史或恶性肿瘤患者;心、肝、肾、造血系统等机体重要器官系统严重功能不全者;已知对本研究使用药物过敏者;伴有盆腔炎、生殖系统感染、子宫腺肌症、子宫肌瘤等病变;依从性差,无法配合完成本研究者;30 d内进行相关治疗者,或参加其他临床研究者。

### 1.2 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45例。对照组患者年龄24~41岁,平均年龄( $36.02 \pm 3.12$ )岁;月经周期26~35 d,平均周期( $31.19 \pm 2.10$ ) d;病程5个月~2.9年,平均病程( $1.48 \pm 0.26$ )年;r-AFS分期分为I期21例,II期24例。治疗组患者年龄25~42岁,平均年龄( $36.10 \pm 3.09$ )岁;月经周期25~36 d,平均周期( $31.28 \pm 2.02$ ) d;病程6个月~3年,平均病程( $1.54 \pm 0.29$ )年;r-AFS分期分为I期18例,II期27例。两组患者的年龄、月经周期、病程、分期比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者于月经来潮的第1天肌肉注射注射用醋酸曲普瑞林(Ipsen Pharma Biotech生产,规格3.75 mg,产品批号161128),1支/次,1次/4周。治疗组在对照组治疗的基础上口服大黄蛰虫胶囊(吉林省健今药业股份有限公司,规格0.4 g/粒,产品批号161108、170506),0.9 g/次,2次/d。两组患者均持续治疗12周。

### 1.3 临床疗效标准<sup>[6]</sup>

**痊愈:**临床主要症状体征完全消除,附件区囊肿全部消退;**显效:**临床主要症状体征明显改善,附件区囊肿明显缩小;**有效:**临床主要症状体征有所好转,附件区囊肿缩小或未增大;**无效:**上述标准均未达到。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 囊肿直径** 经阴道超声检测两组患者治疗前后囊肿直径的变化。

**1.4.2 视觉模拟(VAS)评分<sup>[7]</sup>** 采用VAS评估患

者治疗前后疼痛程度,选取 10 cm 的刻度尺,0 端表示完全无痛,10 端表示难以忍受的剧烈疼痛。根据患者疼痛情况,选择相应的疼痛评分。

**1.4.3 血液流变学指标** 于治疗前后采集患者晨起空腹肘静脉血 5~12 mL,使用全自动血流仪检测血液流变学指标的水平,包括全血高切黏度、血浆比黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原。

**1.4.4 血清细胞因子水平** 采用酶联免疫吸附法检测血清细胞因子的水平,包括基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、白细胞介素-8 (IL-8)。

## 1.5 不良反应观察

记录两组治疗过程中不良反应的发生情况,包括潮热、子宫出血、性欲下降、阴道干燥等。

## 1.6 统计学处理

采用的统计学软件为 SPSS 20.0。疗效等计数资料组间比较行  $\chi^2$  检验,VAS 评分、囊肿直径、血液流变学、细胞因子等计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,符合正态分布的计量资料,运用独立  $t$  检验比较组间计量资料,运用配对  $t$  检验比较组内计量资料。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者痊愈 10 例,显效 17 例,有效 7 例,无效 11 例,总有效率为 75.56%;治疗组患者痊愈 13 例,显效 20 例,有效 8 例,无效 4 例,总有效率为 91.11%,两组临床总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组 VAS 评分和囊肿直径比较

治疗后,两组患者 VAS 评分显著降低、囊肿直径显著缩小,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组上述指标均明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后,两组患者全血高切黏度、血浆比黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组血液流变学指标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 3。

### 2.4 两组血清细胞因子水平比较

治疗后,两组血清 MMP-3、VEGF、TGF- $\beta$ 1、IL-8 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组血清细胞因子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 4。

### 2.5 两组不良反应发生情况

治疗过程中,对照组出现子宫出血 2 例,潮热 1 例,性欲下降 1 例,阴道干燥 1 例,不良反应发生率为 11.11%。治疗组出现子宫出血 1 例,潮热 1 例、阴道干燥 1 例,不良反应发生率为 6.67%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。两组患者的不良反应未经特殊处理后 7~12 d 自行消失,均无严重不良反应发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies 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  | 10   | 17   | 7    | 11   | 75.56  |
| 治疗 | 45  | 13   | 20   | 8    | 4    | 91.11* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 VAS 评分和囊肿直径比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on VAS score and cyst diameter between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | VAS 评分          |                               | 囊肿直径/cm         |                               |
|----|-----|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|
|    |     | 治疗前             | 治疗后                           | 治疗前             | 治疗后                           |
| 对照 | 45  | 6.25 $\pm$ 1.48 | 2.03 $\pm$ 0.67*              | 3.19 $\pm$ 0.62 | 1.15 $\pm$ 0.29*              |
| 治疗 | 45  | 6.30 $\pm$ 1.41 | 1.62 $\pm$ 0.50* <sup>▲</sup> | 3.28 $\pm$ 0.59 | 0.72 $\pm$ 0.21* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 45$ )Table 3 Comparison on hemorheological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 45$ )

| 组别 | 观察时间 | 全血高切黏度/(mPa·s)          | 血浆比黏度/(mPa·s)           | 红细胞聚集指数/(mPa·s)         | 纤维蛋白原/(g·L <sup>-1</sup> ) |
|----|------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 对照 | 治疗前  | 5.37±0.54               | 2.06±0.68               | 1.90±0.26               | 3.18±0.87                  |
|    | 治疗后  | 4.08±0.41*              | 1.85±0.29*              | 1.62±0.17*              | 2.91±0.61*                 |
| 治疗 | 治疗前  | 5.42±0.51               | 2.09±0.65               | 1.91±0.24               | 3.20±0.85                  |
|    | 治疗后  | 3.40±0.32* <sup>▲</sup> | 1.62±0.20* <sup>▲</sup> | 1.30±0.12* <sup>▲</sup> | 2.47±0.52* <sup>▲</sup>    |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组血清细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on serum cytokine levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | MMP-3/(μg·L <sup>-1</sup> ) | VEGF/(U·mL <sup>-1</sup> ) | TGF-β1/(μg·L <sup>-1</sup> ) | IL-8/(ng·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 对照 | 45  | 治疗前  | 128.76±22.85                | 364.07±55.02               | 25.39±8.24                   | 41.98±6.31                 |
|    |     | 治疗后  | 92.92±16.10*                | 187.15±31.08*              | 13.06±3.01*                  | 23.75±3.68*                |
| 治疗 | 45  | 治疗前  | 130.84±22.06                | 369.78±54.16               | 25.83±8.19                   | 42.39±6.25                 |
|    |     | 治疗后  | 71.25±14.63* <sup>▲</sup>   | 150.93±27.27* <sup>▲</sup> | 9.74±2.56* <sup>▲</sup>      | 18.41±3.19* <sup>▲</sup>   |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 3 讨论

曲普瑞林是人工合成的促性腺激素释放激素类似物,能抑制下丘脑-垂体-性腺轴功能,发挥暂时性“卵巢切除”的作用,显著降低性激素水平;还能有效抑制内膜细胞增殖,促进异位细胞凋亡,抑制异位组织新血管生成<sup>[8]</sup>。临床采用曲普瑞林可显著改善子宫内膜异位症的临床症状,促进异位病灶缩小,但停药后易复发,长期服用易导致卵巢、肝脏的损伤。

祖国医学认为,子宫内膜异位症属于中医“症瘕”“不孕”“痛经”等范畴,其主要病机为胞宫、冲任等瘀血阻滞,胞脉失养,气血不足,血不归经,瘀血积于体内,形成包块,不通则痛<sup>[9]</sup>。中医治疗的原则为活血化瘀。大黄蛰虫胶囊由熟大黄、土鳖虫、干漆、桃仁、水蛭、黄芩、地黄、邱虫、蛭蟥、苦杏仁、白芍、甘草等中药组成,具有通经消痞、活血破瘀的功效<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,治疗组的疗效比对照组高。治疗组治疗后的VAS评分、囊肿直径低于对照组。结果提示大黄蛰虫胶囊能有效提高子宫内膜异位症的临床治疗效果,减轻疼痛程度,缩小异位病灶体积。

细胞因子是参与子宫内膜异位症发生、发展的重要物质,与患者的病情、预后关系密切。MMP-3是基质金属蛋白酶家族中功能最全的细胞因子之一,在血管生成、细胞迁移、炎症反应、组织纤维

化、重塑中发挥着重要作用,能诱导其他基质金属蛋白酶呈瀑布性表达<sup>[11]</sup>。MMP-3能促进基底膜细胞和细胞外基质降解,提高血管的通透性,促进异位细胞移动。VEGF是目前发现的促血管生长作用最强的细胞因子,能直接促进异位组织形成新生血管。VEGF参与子宫内膜异位症进程,其水平与子宫内膜异位症的严重程度呈正相关<sup>[13]</sup>。TGF-β1主要是由巨噬细胞分泌的细胞因子,具有广泛的生物学功能,能促进细胞黏附蛋白的转录,促进盆腔纤维化,有助于异位组织的黏连;能抑制巨噬细胞和NK细胞的免疫活性,使异位细胞脱离免疫监视;还能激活血管生长因子,促进异位组织新生血管形成<sup>[14]</sup>。IL-8是重要的炎症因子,具有较强的促血管生长作用,能促进异位组织新生血管的形成,提高异位组织细胞的浸润、黏附功能<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,治疗后治疗组MMP-3、VEGF、TGF-β1、IL-8水平低于对照组,结果提示大黄蛰虫胶囊能进一步抑制子宫内膜异位症患者MMP-3、VEGF、TGF-β1、IL-8的表达,有助于抑制异位组织新生血管的形成,降低异位细胞的粘附,这可能是其发挥疗效的作用机制之一。

病理研究表明,子宫内膜异位症患者的性激素可刺激异位内膜出现周期性出血,但该血液不能正常排出体外而积于病灶内,形成瘀血。瘀血可引起患者机体微循环、血液流变学的改变<sup>[15]</sup>。检测患者

血流变学水平可用于评估子宫内膜异位症患者血瘀的状态。本研究结果显示,治疗后治疗组的全血高切黏度、血浆比黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原低于对照组,结果提示大黄蛰虫胶囊能进一步改善子宫内膜异位症患者的血液流变学水平,改善血瘀症状,提高治疗效果。

综上所述,大黄蛰虫胶囊联合注射用醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位症疗效确切,能改善患者血液流变学指标和血清细胞因子水平,减轻疼痛,缩小异位病灶体积,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 崔轶凡,李培硕,郝世凤,等.基于流行病学调查论子宫内膜异位症证候类型的特点[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(11):1531-1533.
- [2] 杨建敏.曲普瑞林注射剂联合孕三烯酮胶囊治疗子宫内膜异位症的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(3):257-259.
- [3] 余姝薇,赵瑞华,张润顺,等.子宫内膜异位症中医证候要素分布特点多元分析[J].环球中医药,2017,10(11):1242-1247.
- [4] 李富娟.大黄蛰虫胶囊治疗子宫内膜异位症[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(4):297-299.
- [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断与治疗规范[J].中华妇产科杂志,2007,42(9):645-648.
- [6] 王曼.子宫内膜异位症的中西医结合研究和诊疗标准[J].浙江中西医结合杂志,2002,12(5):265-267.
- [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] 邓丽娜,郭海霞,张英,等.克龄蒙结合曲普瑞林对子宫内膜异位症血清性激素及不良反应的影响[J].中国临床研究,2018,31(3):377-379.
- [9] 张雪芝,韩延华,王雪莲,等.子宫内膜异位症相关信号通路及中医药治疗对策的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2017,12(6):877-880.
- [10] 武彦舒,刘继梅.大黄蛰虫丸联合复方醋酸棉酚片对子宫内膜异位症腹腔镜术后患者血清学的影响[J].中国中医药信息杂志,2017,24(12):26-29.
- [11] 岳庆阳,解芳,张丽红,等.血清MMP-3和TIMP-1水平在子宫内膜异位症诊断中的意义[J].临床误诊误治,2013,26(6):83-85.
- [12] 黄丽霞,马利国.子宫内膜异位症患者白细胞介素-8的变化与复发的关系[J].海南医学,2016,27(9):1395-1397.
- [13] 易金玲,沈艳丽,冯文广,等.子宫内膜异位症患者异位内膜组织中miR-556-3p、VEGF表达变化[J].山东医药,2016,56(7):50-52.
- [14] 宋宝杰,吕敬媛,邢天容,等.丝氨酸蛋白酶A3和转化生长因子- $\beta$ 在子宫内膜异位症患者中的表达及临床意义[J].新乡医学院学报,2016,33(3):204-207.
- [15] 赵英.子宫内膜异位症不同证型与血液流变学关系初步探讨[J].河北中医药学报,2014,29(1):11-12.