少腹逐瘀颗粒联合甲羟孕酮治疗子宫内膜异位症的临床研究

刘丽萍¹, 代晶¹, 潘长清¹, 张勇^{2*}

1. 西南医科大学 临床医学院, 四川 泸州 646000

2. 绵阳市中心医院 妇产科, 四川 绵阳 621000

摘要: **目的** 探讨少腹逐瘀颗粒联合醋酸甲羟孕酮片治疗子宫内膜异位症的临床效果。**方法** 选取2015年2月—2016年6月绵阳市中心医院收治的子宫内膜异位症患者98例作为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各49例。对照组患者口服醋酸甲羟孕酮片, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服少腹逐瘀颗粒, 1袋/次, 3次/d。两组均连续治疗6个月。评估两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者的盆腔包块大小、VAS评分、糖类抗原125(CA125)、雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、复发率和痛觉发生情况。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为93.9%, 显著高于对照组的73.5%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者盆腔包块大小、VAS评分和CA125均较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组盆腔包块大小、VAS评分和CA125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, 两组患者E₂水平较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组E₂水平明显低于对照组, 两组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者hs-CRP、IL-6和TNF- α 水平较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组炎症指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。随访1年后, 治疗组患者复发率明显低于对照组($P < 0.05$), 且痛觉人数明显少于对照组($P < 0.05$)。**结论** 少腹逐瘀颗粒联合醋酸甲羟孕酮片治疗子宫内膜异位症具有较好的临床疗效, 有助于缓解患者临床症状、降低机体炎症反应、降低复发率, 且安全性高, 具有一定的临床推广价值。

关键词: 少腹逐瘀颗粒; 醋酸甲羟孕酮片; 子宫内膜异位症; 糖类抗原125; 雌二醇; 超敏C反应蛋白; 白细胞介素-6

中图分类号: R977.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)01-0187-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.041

Clinical study of Shaofu Zhuyu Granules combined with Medroxyprogesterone in treatment of endometriosis

LIU Li-ping¹, DAI Jing¹, PAN Chang-qing¹, ZHANG Yong²

1. School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Shaofu Zhuyu Granules combined with Medroxyprogesterone Acetate Tablets in treatment of endometriosis. **Methods** Patients (98 cases) with endometriosis in Mianyang Central Hospital from February 2015 to June 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 49 cases. Patients in the control group were *po* administered with Medroxyprogesterone Acetate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shaofu Zhuyu Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 month. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the pelvic mass size, VAS, CA125, E₂, FSH, LH, hs-CRP, IL-6, TNF- α , recurrence rate, and the occurrence of pain in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 93.9%, which was significantly higher than 73.5% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the pelvic mass size, VAS, and CA125 in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the pelvic mass size, VAS scores, and CA125 levels in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2018-05-07

作者简介: 刘丽萍(1991—), 女, 四川南充人, 研究生, 主要研究方向为妇科肿瘤。

*通信作者 张勇(1963—), 男, 四川绵阳人, 主任医师, 硕士, 主要研究方向为妇科肿瘤。

the E_2 level in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the E_2 levels in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-6, and TNF- α in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serum Inflammatory index levels in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After 1 year of follow-up, the recurrence rate in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the numbers of pain was significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shaofu Zhuyu Granules combined with Medroxyprogesterone Acetate Tablets has significant clinical effect in treatment of endometriosis, can alleviate the clinical symptoms of patients, reduce inflammation reaction, and reduce recurrence rate, with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Shaofu Zhuyu Granules; Medroxyprogesterone Acetate Tablets; endometriosis; CA125; E_2 ; hs-CRP; IL-6

子宫内膜异位症是育龄期女性中常见的一种妇科疾病,患者多以痛经、月经失调、不孕或 B 超检查见异常结节等就诊,发病率约为 15%,对育龄期女性造成严重的心理负担^[1]。临床上对于多数患者都会建议在不影响日常工作的情况下进行药物控制治疗并随访观察。少腹逐瘀颗粒具有清热养血、活血逐瘀、消癥破积的功效^[2]。少腹逐瘀颗粒喂养的原发性痛经大鼠,其子宫平滑肌内炎症细胞浸润明显下降,环氧化酶 2 表达水平减低,提示少腹逐瘀颗粒在抑制炎症和氧化状态上具有潜在价值^[3]。甲羟孕酮是临床上一类重要的孕激素药物,可以产生人为月经停止的“假绝经疗法”。此外,这种外源性孕激素在巧克力囊肿治疗中应用广泛^[4],它也可以与异位子宫内膜表面受体相结合,使其对内源性甾体激素敏感性下降,进而促进异位内膜萎缩,最终使病灶坏死吸收^[5]。本研究选取绵阳市中心医院收治的 98 例子宫内膜异位症患者,探讨少腹逐瘀颗粒联合醋酸甲羟孕酮片的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 2 月—2016 年 6 月绵阳市中心医院收治的子宫内膜异位症患者 98 例作为研究对象,所有患者诊断均符合子宫内膜异位症诊断标准^[6]。年龄 24~46 岁,平均年龄 (30.6±3.9) 岁;病程 5 个月~6 年,平均病程 (3.6±1.1) 年;月经周期 26~45 d,平均月经周期 (33.6±6.1) d;经期 3~8 d,平均月经周期 (5.6±1.1) d。本研究经过医院伦理会批准,研究对象均知情同意。排除恶性肿瘤、有恶变倾向、急性和慢性感染、对本研究药物过敏、有严重认知障碍者等。

1.2 药物

少腹逐瘀颗粒由吉林敖东延边药业股份有限公司生产,规格 5 g/袋,产品批号 1008004;醋酸甲

羟孕酮片由浙江仙琚制药股份有限公司生产,规格 2 mg/片,产品批号 0080242。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 49 例。对照组患者年龄 26~44 岁,平均年龄 (30.3±3.7) 岁;病程 6 个月~5 年,平均病程 (3.8±1.2) 年;月经周期 26~43 d,平均 (33.6±6.1) d;经期 3~7 d,平均经期 (5.6±1.1) d。治疗组年龄 25~45 岁,平均年龄 (30.9±3.8) 岁;病程 5 个月~6 年,平均病程 (3.3±0.9) 年;月经周期 27~44 d,平均月经周期 (33.3±5.7) d;经期 4~8 d,平均经期 (5.4±1.0) d。两组在年龄、病程、月经周期和经期上的差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服醋酸甲羟孕酮片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服少腹逐瘀颗粒,1 袋/次,3 次/d。两组均连续治疗 6 个月,并随访 1 年,分析患者痛觉和复发情况。

1.4 疗效评定标准^[7]

痊愈:症状(包括瘀血症候)全部消失,盆腔包块等局部体征基本消失;显效:症状(包括瘀血症候)基本消失,盆腔包块缩小(在月经周期的同时期妇科检查对比;B 超检查治疗前后的对比);有效:症状减轻,盆腔包块无增大或略缩小(在月经周期的同时期妇科检查对比;B 超检查治疗前后的对比);无效:主要症状无变化或加重,局部病变有加重趋势。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

盆腔内包块直径使用 EPIQ5 智能超声检测仪(上海企晟医疗器械有限公司)进行测量。

采用视觉模拟评分法(VAS)^[8]用于疼痛的评估。范围为 0~10 分,0 分表示无痛,10 分表示难以忍受的最剧烈的疼痛。

采用放射性免疫法 (UniCel DxI 800 分析仪, 美国贝克曼库尔特公司) 测量两组患者在治疗前后的血清糖类抗原 125 (CA125)、雌二醇 (E₂)、卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 水平。

1.6 不良反应观察

观察并记录两组患者在治疗过程中可能出现的与用药相关的不良反应, 如食欲减退、腹泻、头痛、脱发、肝功能异常等。

1.7 统计学分析

所有分析依据 SPSS 20.0 软件。正态分布数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 LSD 检验。率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 6 例, 显效 10 例, 有效

20 例, 总有效率为 73.5%; 治疗组痊愈 17 例, 显效 8 例, 有效 21 例, 总有效率为 93.9%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者盆腔包块大小、VAS 评分和血清 CA125 比较

治疗后, 两组患者的盆腔包块大小、VAS 评分和 CA125 均较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组盆腔包块大小、VAS 评分和 CA125 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 两组患者血清激素水平比较

治疗后, 两组患者 FSH 和 LH 水平差异均未见统计学意义。治疗后, 两组患者 E₂ 水平较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 E₂ 水平明显低于对照组, 两组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on the clinical effect 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	49	6	10	20	13	73.5
治疗	49	17	8	21	3	93.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者盆腔包块大小、VAS 评分和血清 CA125 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on pelvic mass size, VAS, and serum CA125 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	盆腔包块直径/cm	VAS 评分	CA125/(ng L ⁻¹)
对照	49	治疗前	4.1 ± 0.5	7.8 ± 1.7	78.7 ± 9.6
		治疗后	2.9 ± 0.4*	4.8 ± 1.1*	41.1 ± 5.2*
治疗	49	治疗前	4.3 ± 0.6	7.6 ± 1.4	76.9 ± 8.8
		治疗后	1.3 ± 0.3* [▲]	3.5 ± 0.7* [▲]	19.4 ± 2.9* [▲]

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 两组患者血清激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	E ₂ /(pmol L ⁻¹)	FSH/(U L ⁻¹)	LH/(U L ⁻¹)
对照	49	治疗前	367.1 ± 39.3	5.9 ± 1.3	8.5 ± 1.6
		治疗后	171.5 ± 16.8*	5.1 ± 1.2	8.4 ± 1.2
治疗	49	治疗前	371.6 ± 43.1	5.3 ± 1.4	8.6 ± 1.4
		治疗后	148.1 ± 13.0* [▲]	5.4 ± 1.0	8.2 ± 1.1

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

2.4 两组患者炎症相关指标比较

治疗后, 两组患者 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异具

有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组炎症指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者炎症相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum inflammatory markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg L ⁻¹)	IL-6/(ng L ⁻¹)	TNF- α /(ng L ⁻¹)
对照	49	治疗前	26.8 $\pm$ 5.7	174.9 $\pm$ 15.6	37.1 $\pm$ 6.0
		治疗后	11.6 $\pm$ 2.5*	121.1 $\pm$ 13.2*	25.2 $\pm$ 4.3*
治疗	49	治疗前	26.2 $\pm$ 5.4	169.3 $\pm$ 15.4	36.7 $\pm$ 6.0
		治疗后	7.6 $\pm$ 1.9* [▲]	99.4 $\pm$ 12.8* [▲]	18.0 $\pm$ 3.7* [▲]

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 两组不良反应发生情况比较

治疗期间, 患者均未发生食欲减退、腹泻、头痛、脱发、肝功能异常等不良反应。

2.6 两组复发率和痛觉情况比较

治疗后, 对患者随访 1 年发现, 对照组复发 6 例, 复发率为 12.2%; 治疗组复发 2 例, 复发率为 4.1%, 治疗组患者复发率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。对照组有痛觉 8 例, 发生率为 16.3%; 治疗组有痛觉 3 例, 发生率为 6.1%, 治疗组患者痛觉例数明显少于对照组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

子宫内膜异位症是妇科常见病, 该病的具体发病机制仍不明确, 可能包括以下几种原因: 种植学说(经血逆流造成)、化生内膜(浆膜上皮的化生)、良性转移(经血液或淋巴循环)、内膜移植(人为因素造成)、遗传因素等^[9]。上述各种原因最终导致有活性的内膜细胞移植在子宫内膜以外的位置, 从而造成痛经、月经失调、不孕、盆腔结节等症状, 特别是对育龄期女性造成严重的心理负担^[1]。从临床治疗方面考虑, 手术切除效果最好, 但因为手术对患者的创伤较大且可能伴有多种并发症, 使得在选择手术治疗方案时需格外谨慎。近年来, 随着医疗和人们生活水平的提高, 越来越多的子宫内膜异位症患者更愿意接受保守治疗。因此, 寻找安全、有效的无创治疗措施是较为重要的。

甲羟孕酮是临床上一类重要的口服孕激素, 可以抑制雌激素诱发的子宫内膜增生, 进而促使子宫内膜进入分泌相, 患者服用后可以产生人为月经的“假绝经”现象, 以达到调整月经周期的效果。少腹逐瘀颗粒主要组分为当归、蒲黄、炮姜、肉桂、没

药等, 是临床常用药物, 可起到清热养血、活血逐瘀、消癥破积的功效^[2]。药理实验研究指出, 少腹逐瘀颗粒喂养的大鼠痛经模型其子宫平滑肌内炎症和氧化应激状态较未经少腹逐瘀颗粒喂养的大鼠模型显著消退^[3], 提示少腹逐瘀颗粒在抑制机体炎症和氧化状态中也具有潜在价值。因此, 本研究采用少腹逐瘀颗粒联合甲羟孕酮治疗子宫内膜异位症。

近年研究认为, 多种免疫细胞分泌的炎症因子如 CRP、IL-6 和 TNF- α 等水平增高是子宫内膜异位症形成的重要诱因^[10]。范长法^[11]指出血清炎症因子 IL-6 和 TNF- α 水平的检测对子宫内膜异位症的诊断和治疗均具有重要意义。CRP 是一类急性时相反应蛋白, 可由子宫内膜异位症的女性体内一些促炎性反应细胞因子如 IL-6 和 TNF- α 等的水平上调而刺激机体产生^[10]。因此, 有效降低子宫内膜异位症患者体内 CRP、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子水平是治疗的关键。CA125 是一种糖蛋白, 子宫内膜异位症患者血清 CA125 的水平可见不同程度的升高, 可用于该病的早期检测和诊断^[12]。此外, E₂ 等激素作为子宫内膜异位症的重要病因早已得到认可。有学者已指出, E₂ 是维持机体子宫内膜平衡的重要激素, 其合成和/或代谢异常导致的 E₂ 水平增高均会造成子宫内膜异位症的发生^[13]。子宫内膜异位症还会损坏患者正常的卵巢功能, 使得 FSH 和 LH 分泌降低^[14]。故本研究对两组患者血清 E₂、FSH 和 LH 激素水平也进行了观察。结果显示, 治疗后, 对照组和治疗组 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、盆腔包块大小、VAS 评分、E₂ 和 CA125 水平均显著降低, 且治疗后治疗组的 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、盆腔包块大小、VAS 评分、E₂ 和 CA125 水平均较对照组有显著的下降, 提

示经少腹逐瘀颗粒联合甲羟孕酮治疗的子宫内膜异位症患者体内的炎症状态缓解程度和 E₂ 激素水平降低程度较单独应用甲羟孕酮治疗的患者更显著,也进一步证实少腹逐瘀颗粒在抑制机体炎症中的临床价值。值得注意的是,聂伟等^[15]在对 27 例子宫内膜异位症合并不孕、24 例单纯子宫内膜异位症和 30 例单纯不孕的研究中发现,子宫内膜异位症合并不孕者血清 E₂ 水平显著增高,而 3 组间血清 FSH 和 LH 差异无统计学意义,提示 FSH 和 LH 水平可能在子宫内膜异位症患者中并未受到影响,该结果与本研究结果一致。此外,治疗组的临床治疗有效率较对照组有显著升高;在治疗期间,两组患者均未发生不良反应;经 1 年的随访发现,治疗组患者复发率明显低于对照组,且痛觉人数明显少于对照组。上述研究结果提示,应用少腹逐瘀颗粒联合甲羟孕酮治疗子宫内膜异位症疗效确切。

综上所述,少腹逐瘀颗粒联合醋酸甲羟孕酮片治疗子宫内膜异位症具有较好的临床疗效,有助于缓解患者临床症状、降低机体炎症反应、降低复发率,且安全性高,具有一定的临床推广价值。

参考文献

[1] 李雅男,王丹波,陈英汉,等. 不同类型子宫内膜异位症临床特点及意义分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1): 34-36.
 [2] 陈惠君. 浅谈少腹逐瘀颗粒在妇科疾病治疗中的应用 [J]. 新疆中医药, 2014, 32(2): 58-59.
 [3] 袁立明,周纤纤,杨梦洁,等. 少腹逐瘀汤对原发性痛经大鼠作用 [J]. 医药导报, 2017, 36(12): 1350-1354.
 [4] 乔 蕾. 醋酸甲羟孕酮治疗巧克力囊肿临床效果观察

[J]. 当代医学, 2018, 24(5): 57-59.
 [5] Carr B, Dmowski W P, O' Brien C, et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(11): 1341-1351.
 [6] 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.
 [7] 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.
 [8] 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.
 [9] 宁 丽, 陈 萱, 庄如锦, 等. 子宫内膜异位症发病机制的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(3): 593-596, 556.
 [10] 成 臣, 万贵平. 血清免疫相关性炎症因子在子宫内膜异位症中表达的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(5): 797-799.
 [11] 范长法. VEGF、IL-6、TNF- α 及 CA125 表达在子宫内膜异位症患者检测中的价值 [J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2017, 4(24): 134, 136.
 [12] 王晓辉, 覃 颖, 徐 波. 子宫内膜异位症患者血清和腹腔液中 VEGF、IL-6 和 CA125 的表达及临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(20): 4573-4575.
 [13] 曲军英, 欧湘红, 林经安, 等. 子宫内膜异位症局部雌激素代谢酶的表达及意义 [J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(5): 350-354.
 [14] 印慧琴. 腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术联合 GnRH-a 对子宫内膜异位囊肿患者 FSH、LH、E₂ 的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4589-4591.
 [15] 聂 伟, 马迎萍. 子宫内膜异位症与免疫不孕的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(17): 4212-4214.