

桂枝茯苓胶囊联合屈螺酮炔雌醇片治疗复发性卵巢子宫内膜异位囊肿的临床疗效研究[△]

王慧香*, 彭悦, 李书敏, 王婧(首都医科大学附属北京同仁医院妇产科, 北京 100730)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0687-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.011

摘要 目的:探讨桂枝茯苓胶囊联合屈螺酮炔雌醇片治疗复发性卵巢子宫内膜异位囊肿的临床疗效。方法:回顾性选取2018年1月至2021年1月在北京同仁医院就诊的复发性卵巢子宫内膜异位囊肿患者62例,根据用药情况分为对照组和观察组,每组31例。对照组患者于月经来潮第1日开始每晚睡前口服屈螺酮炔雌醇,连服21d,停药7d开始下1个周期;观察组患者在对照组的基础上于三餐后口服桂枝茯苓胶囊。两组患者均连续治疗6个月经周期。比较两组患者的临床疗效和用药安全性的差异,观察两组患者治疗前后的疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、盆腔包块直径以及CA125水平。结果:观察组、对照组的总有效率分别为95.16%(59/62)、80.65%(50/62),观察组患者的临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后的VAS评分明显降低,盆腔包块直径明显缩小,CA125水平明显降低,且观察组患者上述指标明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、观察组患者的不良反应发生率分别为9.68%(6/62)、8.06%(5/62),差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:桂枝茯苓胶囊联合屈螺酮炔雌醇片治疗复发性卵巢子宫内膜异位囊肿,可明显改善患者痛经和慢性盆腔痛,缩小盆腔包块直径,提高患者的生活质量,有一定的临床应用价值。

关键词 桂枝茯苓胶囊; 屈螺酮炔雌醇片; 卵巢子宫内膜异位囊肿; 复发

Clinical Efficacy of Guizhi Fuling Capsules Combined with Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets in the Treatment of Recurrent Ovarian Endometriosis Cysts[△]

WANG Huixiang, PENG Yue, LI Shumin, WANG Jing (Dept. of Obstetrics and Gynecology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of Guizhi Fuling capsules combined with Drospirenone and ethinylestradiol tablets in the treatment of recurrent ovarian endometriosis cysts. **METHODS:** Totally 62 patients with recurrent ovarian endometriosis cysts admitted into Beijing Tongren Hospital from Jan. 2018 to Jan. 2021 were retrospectively extracted to be divided into the control group and the observation group according to different treatment regimens, with 31 cases in each group. The control group received Drospirenone and ethinylestradiol tablets at bedtime of every night on the first day of menstruation for 21 d, and the next cycle was started on the 7th d after withdrawal. The observation group was given orally Guizhi Fuling capsules after three meals on the basis of the control group. Both groups were continuously treated for 6 menstrual cycles. Differences in clinical efficacy and medication safety between two groups were compared. The visual analogue scale (VAS), pelvic mass diameter and CA125 level were observed before and after treatment in two groups. **RESULTS:** The total effective rates in the observation group and the control group were respectively 95.16%(59/62) and 80.65%(50/62). The comparison of clinical efficacy showed that the observation group were significantly better than the control group, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). Compared with before treatment, after treatment, VAS score, pelvic mass diameter and CA125 level were decreased significantly in two groups, the above indicators in the observation group were significantly better than those in the control group, with statistically significant difference($P < 0.05$). The incidences of adverse drug reactions in the control and the observation groups were respectively 9.68%(6/62) and 8.06%(5/62), with no statistically significant difference($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Guizhi Fuling capsules combined with Drospirenone and ethinylestradiol tablets in the treatment of recurrent ovarian endometriosis cysts can significantly improve patients' dysmenorrhea and chronic pelvic pain, reduce the pelvic mass diameter and improve patients' quality of life, which

[△] 基金项目:首都医科大学本科生创新项目(No. XSKY2021)

* 副主任医师。研究方向:子宫内膜异位症。E-mail: danhong151@163.com

has certain clinical application value.

KEYWORDS Guizhi Fuling capsules; Drospirenone and ethinylestradiol tablets; Ovarian endometriosis cysts; Recurrent

卵巢子宫内膜异位症是指有活性的子宫内膜组织异位在卵巢皮质内种植、生长,并随激素水平波动规律性出血而形成的疾病。目前,腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剔除术为首选的治疗方法,但由于子宫内膜异位症是一种慢性、高复发性及终身性的疾病,术后易复发,术后2年复发率为20%,5年复发率高达40%~50%,需要长期管理,阻止病情发展,改善生活质量^[1-2]。屈螺酮炔雌醇片属于口服避孕药,主要通过降低雌激素水平,抑制异位内膜生长,减轻痛经症状,延缓疾病进展^[3]。桂枝茯苓胶囊出自经典名方桂枝茯苓汤,有活血化瘀、消癥止痛和调理气血的功效,适用于瘀血阻络引起的子宫内膜异位症^[4]。本研究选取于北京同仁医院就诊的复发性卵巢子宫内膜异位囊肿患者,采用桂枝茯苓胶囊联合屈螺酮炔雌醇片治疗,效果满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性选取2018年1月至2021年1月在北京同仁医院妇科门诊就诊的复发性卵巢子宫内膜异位囊肿患者62例为研究对象。纳入标准:(1)年龄20~40岁;(2)近期无生育计划;(3)无肝肾功能损害,无肝肾疾病,无血栓栓塞史,无内分泌疾病及激素依赖性肿瘤病史;(4)6个月内无激素类药物使用史;(5)前次手术确诊为子宫内膜异位囊肿,目前无手术指征;(6)盆腔包块直径<4 cm。复发的判断标准:(1)术后,症状缓解3个月后病变复发并加重;(2)术后,盆腔阳性体征消失后又复出现或加重至术前水平;(3)术后,超声检查发现新的内异症病灶;(4)血清CA125水平降低后又升高,且除外其他疾病;符合上述(2)、(3)及(4)三项标准之一且伴或不伴有标准(1)者诊断为复发^[5]。根据用药情况分为对照组和观察组,每组31例。观察组患者年龄22~39岁,平均(31.2±0.58)岁;体重指数(BMI)18.5~30.2 kg/m²,平均(24.1±1.9) kg/m²;病程6个月至3年,平均(2.0±0.6)年。对照组患者年龄23~38岁,平均(30.1±0.78)岁;BMI 17.5~30.1 kg/m²,平均(23.1±1.3) kg/m²;病程6个月至4年,平均(2.2±0.8)年。两组患者基线资料具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者于月经来潮第1日开始口服屈螺酮炔雌醇片(规格:每片含屈螺酮3 mg,炔雌醇0.02 mg)第1片,之后每晚1片,连服21 d为1个周期;停药7 d,开始下1个周期服药;持续治疗6个月经周期。观察组患者在对照组的基础上口服桂枝茯苓胶囊(规格:0.31 g/粒),1次3粒,三餐后口服,连服6个月经周期。

1.3 观察指标

(1)疼痛情况:对治疗前后痛经、慢性盆腔痛和性交痛等的疼痛程度采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)进行评价,0分为无痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,

7~10分为重度疼痛。(2)盆腔包块直径:治疗前后,患者均于月经结束3 d内行经腹和(或)经阴道超声测量盆腔包块大小。(3)血清CA125检测:治疗前后,抽取患者空腹静脉血4 ml,采用放射免疫法测定血清CA125水平。(4)不良反应:记录患者因用药后产生的胃脘不适、恶心、子宫不规则出血及情绪波动等情况。(5)临床疗效。

1.4 疗效评定标准

显效:临床症状全部消失,盆腔检查未触及肿块;缓解:临床症状明显减轻,盆腔检查未触及肿块、也无其他阳性体征;无效(复发):临床症状无明显改善,盆腔检查可触及明显肿块或出现其他阳性体征。总有效率=(显效病例数+缓解病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组患者总有效率为95.16%(59/62),显著高于对照组的80.65%(50/62),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	缓解	无效	总有效
观察组($n=62$)	50 (80.65)	9 (14.52)	3 (4.84)	59 (95.16)
对照组($n=62$)	39 (62.90)	11 (17.74)	12 (19.35)	50 (80.65)

2.2 疼痛情况

治疗前,观察组与对照组患者各项疼痛评分组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗后的痛经、慢性盆腔痛及性交痛评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后腹痛情况比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of abdominal pain between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, scores)

组别	痛经评分		慢性盆腔痛评分		性交痛评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=62$)	4.47±1.06	1.96±0.43	4.45±0.96	1.84±0.60	4.48±1.05	1.81±0.51
对照组($n=62$)	4.56±0.94	2.54±0.53	4.42±1.04	2.44±0.81	4.53±1.04	2.64±0.56
P	0.301	0.010	0.409	0.000	0.372	0.000

2.3 盆腔包块直径、CA125水平

观察组与对照组患者治疗后的盆腔包块直径均较治疗前明显缩小,CA125水平较治疗前明显降低,同组治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者治疗后上述各指标水平明显优于对照组,两组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表 3 两组患者治疗前后盆腔包块直径、CA125 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of pelvic mass diameter and CA125 level between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	盆腔包块直径/cm		CA125/(U/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=62$)	3.46±0.47	1.15±0.28	70.56±22.12	32.35±9.17
对照组($n=62$)	3.35±0.52	1.52±0.034	72.40±21.43	42.13±11.53
P	0.930	0.000	0.862	0.000

2.4 不良反应发生情况

对照组患者发生不规则阴道出血 2 例,恶心 2 例,情绪波动 2 例,不良反应发生率为 9.68%(6/62);观察组患者发生胃脘不适 2 例,不规则阴道出血 1 例,恶心 1 例,情绪波动 1 例,不良反应发生率为 8.06%(5/62)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

复发性卵巢子宫内膜异位囊肿是指经过手术和(或)药物治疗症状缓解后,临床症状再次出现,且恢复至治疗前水平或加重,或者再次出现子宫内膜异位囊肿^[6]。目前,复发性子宫内膜异位症的治疗基本遵循初治原则,无明确治疗方案^[7]。屈螺酮炔雌醇片是甾体激素复方制剂,有孕激素样活性,可通过抑制卵巢功能,减少雌激素分泌,降低内异症病灶活性,使异位病灶萎缩坏死,阻止病情发展;还可以通过减少月经量和前列腺素分泌,降低宫腔压力和子宫痉挛,从而起到缓解痛经的作用,是治疗子宫内膜异位症的常用药物^[8]。研究结果表明,短期口服避孕药可明显减少子宫内膜异位症术后复发,其疗效与孕三烯酮、米非司酮和促性腺激素释放激动剂相比,在疾病完全缓解和复发方面无差异,相对安全、副作用小^[9-10]。本研究中,观察组和对照组患者均应用了屈螺酮炔雌醇片进行治疗,且与治疗前相比,两组患者治疗后的疼痛 VAS 评分明显降低,盆腔包块直径显著缩小,CA125 水平明显降低,证实了口服避孕药治疗子宫内膜异位症的作用。

中医认为,“血瘀证”是子宫内膜异位症的核心病理基础,病变常与肝、脾及肾三脏密切相关,一些活血化瘀的中药具有抗血栓形成、抗炎镇痛和调节免疫功能等作用,从而起到防治子宫内膜异位症复发的作用^[11-12]。朱小琳等^[13]的研究结果表明,子宫内膜异位症是多基因、多因素共同作用的结果,多靶点联合用药将成为治疗子宫内膜异位症的趋势,中药复方的作用优于单体。桂枝茯苓胶囊由桂枝、茯苓、牡丹皮、白芍及桃仁组成,配伍精妙,共奏活血化瘀、消癥止痛、调理气血之功效^[14]。张宏达等^[15]对桂枝茯苓胶囊的化学成分进行分析,得到的 5 个没食子酰苷类成分均有抑制原代小鼠子宫平滑肌细胞的钙离子内流作用,可能与其通过抑制平滑肌细胞内钙离子内流这一方式,影响子宫收缩,改善子宫痉挛及痉挛引起的局部缺血状态,最终发挥缓解原发性痛经作用有关。桂枝茯苓胶囊可降低慢性盆腔炎患者白细胞介素 8、细胞间黏附分子-1 及基质金属蛋白酶 2 的表达水平,改善血流动力学,减轻临床症状,且复发率低^[16]。临床研究结果发现,桂枝茯苓丸加味治疗卵巢囊肿患者,临床疗效理想,远期效果满意^[17]。桂枝

茯苓丸不仅可以改善局部微循环、促进溶解和消散增厚的卵泡包膜、促进吸收囊内液,还可显著抑制中枢和外周疼痛^[18]。刘明星等^[19]的研究结果发现,桂枝茯苓胶囊能显著提高子宫内异症大鼠 caveolin-1 蛋白表达水平,其抑制血管生成的作用可能是通过调控 caveolin-1 蛋白与血管内皮生长因子(VEGF)蛋白的相互作用来完成的。桂枝茯苓丸可调节子宫内异症大鼠的免疫功能,对患有子宫内异症的大鼠具有治疗作用^[20]。据报道,与单纯使用西药比较,桂枝茯苓丸联合达那唑、孕三烯酮胶囊治疗子宫内膜异位症可以更加有效地纠正内环境免疫紊乱,增强细胞免疫功能,同时抑制炎症因子分泌,还可通过下调 VEGF、缺氧诱导因子 1 α 的表达抑制异位病灶的血管生成,从而延缓子宫内膜异位症的发生发展^[21]。本研究中,观察组患者在屈螺酮炔雌醇片基础上加用桂枝茯苓胶囊治疗,治疗后的疼痛 VAS 评分、盆腔包块直径及 CA125 水平等指标降低程度均明显优于对照组,观察组患者的总有效率显著高于对照组,且不良反应轻微,提示采用桂枝茯苓胶囊联合屈螺酮炔雌醇片可安全、有效地改善复发性卵巢子宫内膜异位症患者的症状、体征,整体疗效确切,符合中医学“改善体质、治疗源头”的理念。

综上所述,桂枝茯苓胶囊联合屈螺酮炔雌醇片治疗复发性卵巢子宫内膜异位囊肿,可明显改善患者痛经和慢性盆腔痛,缩小盆腔包块直径,提高患者的生活质量,有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] 孙伟伟,于波,刘永,等. 子宫内膜异位症长期管理理念及管理原则[J]. 中华健康管理学杂志,2019,13(3):262-264.

[2] Bozdag G. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers[J]. Womens Health(Lond),2015,11(5):693-699.

[3] 孔东丽,郭红燕,韩肖彤,等. 口服避孕药对延缓子宫内膜异位症疼痛进展的作用[J]. 中华医学杂志,2017,97(39):3099-3103.

[4] 仲云熙,孙建国,王广基. 桂枝茯苓胶囊药理作用与临床应用研究进展[J]. 中草药,2016,47(17):3115-3120.

[5] 李华军,冷金花,郎景和,等. 子宫内膜异位症保守性手术后复发的相关因素分析[J]. 中华妇产科学杂志,2005,40(1):13-16.

[6] 郭素珍,许焕英. 子宫内膜异位症复发的中西医防治进展[J]. 广州中医药大学学报,2017,34(5):790-792.

[7] 包媛媛,洛若愚. 卵巢子宫内膜异位囊肿术后复发处理措施[J]. 医学综述,2019,25(21):4257-4260.

[8] 彭超,周应芳. 子宫内膜异位症的药物治疗[J]. 山东医科大学学报:医学版,2019,57(6):46-50.

[9] Wu L,Wu Q,Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta analysis[J]. Gynecol Endocrinol,2013,29(10):883-890.

[10] 梁丽,李艳,许会芳. 左炔诺孕酮宫内缓释系统联合屈螺酮炔雌醇片治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(6):782-783.

(下转第 693 页)