

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.038

腹腔镜联合小金胶囊及亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症临床评价*

张彬彬,刘晶晶,李 丹,杨翠宏,马 涛

(辽宁省本溪市中心医院妇科,辽宁 本溪 117000)

摘要:目的 研究腹腔镜联合小金胶囊及亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症(EMs)的临床疗效及对患者性激素及相关标志物的影响。方法 选取医院2015年10月至2018年10月收治的EMs患者108例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各54例。两组患者均予常规腹腔镜手术,术后均予抗感染和营养支持治疗,并于术后第7天予注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球,观察组患者加服小金胶囊,两组均治疗16周。结果 观察组总有效率为96.30%,明显高于对照组的85.19% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)及卵泡刺激素(FSH)水平均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者基质金属蛋白酶3(MMP-3)、糖类抗原125(CA125)及抗子宫内膜抗体(EMAb)水平均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组各项中医证候积分均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(24.07%比20.37%, $P > 0.05$)。结论 小金胶囊联合亮丙瑞林治疗EMs,可有效改善患者腹腔镜术后性激素水平及相关标志物水平。

关键词:小金胶囊;亮丙瑞林;子宫内膜异位症;腹腔镜术后;性激素;标志物

中图分类号:R969.4;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0128-04

Xiaojin Capsule Combined with Leuporelin for Endometriosis After Laparoscopic Surgery

ZHANG Binbin, LIU Jingjing, LI Dan, YANG Cuihong, MA Tao

(Department of Gynecology, Benxi Central Hospital, Benxi, Liaoning, China 117000)

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy of Xiaojin Capsule combined with leuporelin for endometriosis (EMs) after laparoscopic surgery and its effect on sex hormones and related markers of the patients. **Methods** A total of 108 patients with EMs who were treated in the hospital from October 2015 to October 2018 were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, 54 cases in each group. Both groups were treated by laparoscopy and were given anti-infection and nutritional support after operation; at 7 d after operation, the control group was treated with leuporelin, while the observation group was treated with Xiaojin Capsule on this basis. Both groups were treated for 16 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 96.30%, which was significantly higher than 85.19% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of estradiol (E_2), luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the levels in the observation group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), carbohydrate antigen-125 (CA-125) and anti-endometrial antibody (EMAb) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the scores of TCM syndromes in both groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups (24.07 vs. 20.37, $P > 0.05$). **Conclusion** Xiaojin Capsule combined with leuporelin is effective in the treatment of Ems after laparoscopic surgery. It can effectively improve the level of sex hormones and related markers after laparoscopic surgery.

Key words: Xiaojin Capsule; leuporelin; endometriosis; after laparoscopic surgery; sex hormone; markers

子宫内膜异位症(EMs)临床发病率较高,主要临床症状包括下腹痛、痛经、性交痛和月经异常等,严重者可导致不孕。腹腔镜手术可获得一定疗效,但因病灶大小不一、累及范围较广,且形态结构多样,手术中难以确保完全切除病灶组织^[1]。亮丙瑞林为促性腺激素释放激素(GnRH)的9肽型物质,能抑制垂体作用而降低雌二醇(E_2)水平,从而使子宫内膜吸收并萎缩,最终达到药物性切除的目的。但长期应用亮丙瑞林可能会增加不良反应的发生风险^[2]。中医认为,EMs病机在于血瘀,活血化瘀是根本治疗方法^[3]。小金胶囊由人工麝香、木鳖子、枫香

脂等10味中药材组方,有消肿散结、活血化瘀功效^[4]。本研究探讨了小金胶囊联合亮丙瑞林对EMs患者腹腔镜术后性激素及相关标志物的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》^[5]及《中医妇科学》^[6]中诊断标准;肾虚血瘀证;已实施腹腔镜手术且未发生严重并发症;年龄不小于20岁;本研究经医院医学伦理委员会审核通过,患者或其家属签署知情同意书。

*基金项目:辽宁省自然科学基金[2015202109]。

第一作者:张彬彬,硕士研究生,副主任医师,研究方向为妇科恶性肿瘤,(电子信箱)hbjj79167@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=54$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	术前月经天数 ($\bar{X} \pm s$, d)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	术前月经周期 ($\bar{X} \pm s$, d)	美国生育学会分期(例)				术前囊肿直径 ($\bar{X} \pm s$, cm)
					I期	II期	III期	IV期	
观察组	35.82 ± 4.68	6.84 ± 0.82	4.24 ± 0.56	31.88 ± 3.96	11	19	14	10	6.53 ± 0.58
对照组	35.85 ± 4.70	6.91 ± 0.79	4.27 ± 0.63	32.03 ± 4.07	9	20	13	12	6.55 ± 0.71
t/χ^2 值	0.033	0.452	0.262	0.194		2.048			0.160
P 值	0.974	0.652	0.794	0.847		0.102			0.873

排除标准:恶性肿瘤;心、脑、肾等脏器严重功能障碍;精神类疾病;感染性疾病或免疫性疾病;血液疾病;有妊娠意愿;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2015年10月至2018年10月收治的EMs患者108例,按随机数字表法将分为观察组和对照组,各54例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予常规腹腔镜手术,术后均予以抗感染和营养支持治疗,并于术后第7天予注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球(北京博恩特药业有限公司,国药准字H20093809,规格为每瓶含醋酸亮丙瑞林3.75 mg),经腹部前壁皮下注射,每次3.75 mg,每4周注射1次。观察组患者加服小金胶囊(四川省天基生物药业有限公司,国药准字Z19980097,规格为每粒0.3 g),每次5粒,每日2次。两组患者均治疗16周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)性激素及EMs标志物水平,分别于治疗前后抽取患者晨间空腹静脉血各4 mL,3 000 r/min离心10 min,分离得血清,均分为2份。以7600型全自动生化分析仪(日本日立公司)检测,按放射免疫法测定性激素指标,包括 E_2 、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH);按酶联免疫吸附法测定EMs标志物指标,包括基质金属蛋白酶3(MMP-3)、糖类抗原125(CA125)、抗子宫内膜抗体(EMAb);试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,严格按说明书操作。2)中医证候积分。分别对腰部酸胀、经期腹痛、月经异常、头晕目眩、大便稀薄5个项目进行评价,严重计3分,中度计2分,轻度计1分,无证候计0分^[7]。

疗效判定^[8]:治愈,临床症状均消失,影像学显示盆腔内无包块,中医证候积分改善 $\geq 90\%$;显效,各项临床症状均缓解或部分消失,影像学显示盆腔内无包块,中医证候积分改善70%~<90%;有效,各项临床症状部分消失,影像学显示盆腔内无包块,中医证候积分改善40%~<70%;无效,各项临床症状未改善或有加重,影像学显示盆腔内仍有包块,中医证候积分改善<40%。总有效=治愈+显效+有效。

安全性:观察患者治疗期间恶心呕吐、潮热盗汗、乏

力、情绪波动、睡眠障碍、阴道干涩、骨痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

EMs的异位内膜能发生在患者的任何部位,但绝大多数发病于盆腔脏器及腹膜^[9]。当前,治疗EMs的首选手术方式为腹腔镜手术,对患者的损伤较小,且疗效较好,术后恢复也较快,但若存在严重粘连型病灶或侵袭组织相对较深型病灶,单纯予腹腔镜手术常无法彻底清除潜在病灶,可能会复发^[10]。EMs属中医“不孕”“痛经”“月经不调”“癥瘕”范畴^[11],主要为气滞血瘀、肾虚、气虚等因素诱发痰瘀,致使气血失和及脏腑功能失调,同时导致精血未能濡养,使得经血涩滞,而冲任气血未能

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=54$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	18(33.33)	23(42.59)	11(20.37)	2(3.70)	52(96.30)*
对照组	11(20.37)	25(46.30)	10(18.52)	8(14.81)	46(85.19)

注:与对照组比较, $\chi^2=3.967$,* $P=0.046<0.05$ 。

表3 两组患者性激素指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=54$)

组别	E_2 (pg/mL)		LH(U/L)		FSH(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	131.28 ± 11.97	47.25 ± 5.39*	5.48 ± 0.51	1.32 ± 0.17*	6.49 ± 1.32	1.53 ± 0.14*
对照组	133.59 ± 12.06	79.68 ± 9.24*	5.50 ± 0.46	2.25 ± 0.33*	6.50 ± 1.28	2.27 ± 0.21*
t 值	0.999	22.278	0.214	18.410	0.040	21.546
P 值	0.320	0.000	0.831	0.000	0.968	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组患者EMs标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=54$)

组别	MMP-3(μ g/L)		CA125(U/mL)		EMAb(OD_{450})	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	127.59 ± 11.37	67.92 ± 5.83*	80.58 ± 9.27	23.21 ± 3.68*	0.49 ± 0.08	0.21 ± 0.04*
对照组	126.48 ± 10.68	81.49 ± 6.77*	81.03 ± 10.24	40.57 ± 5.42*	0.50 ± 0.09	0.34 ± 0.02*
t 值	0.523	11.161	0.239	19.473	0.610	21.361
P 值	0.602	0.000	0.811	0.000	0.543	0.000

表5 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=54$)

组别	腰部酸胀		经期腹痛		月经异常		头晕目眩		大便稀薄	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.15 ± 0.34	0.36 ± 0.07*	2.74 ± 0.31	1.28 ± 0.19*	2.28 ± 0.34	0.45 ± 0.12*	2.12 ± 0.24	0.58 ± 0.07*	2.48 ± 0.35	0.69 ± 0.13*
对照组	2.16 ± 0.29	0.95 ± 0.12*	2.76 ± 0.29	1.79 ± 0.23*	2.30 ± 0.27	1.14 ± 0.10*	2.14 ± 0.33	1.10 ± 0.08*	2.49 ± 0.40	1.51 ± 0.10*
<i>t</i> 值	0.164	31.208	0.346	12.562	0.339	32.460	0.360	35.947	0.138	36.740
<i>P</i> 值	0.870	0.000	0.730	0.000	0.736	0.000	0.719	0.000	0.890	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=54$]

组别	恶心呕吐	潮热盗汗	乏力	情绪波动	睡眠障碍	阴道干涩	骨痛	合计
观察组	1(1.85)	2(3.70)	1(1.85)	1(1.85)	3(5.56)	2(3.70)	3(5.56)	13(24.07)
对照组	2(3.70)	1(1.85)	0(0)	2(3.70)	2(3.70)	3(5.56)	1(1.85)	11(20.37)
χ^2 值	0.343	0.343	1.009	0.343	0.210	0.210	1.038	0.214
<i>P</i> 值	0.558	0.558	0.315	0.558	0.647	0.647	0.308	0.643

通畅运行,或血不循经,最终发展成离经瘀血,并可阻滞胞宫和冲任而致病。肾虚血瘀型 EMs 的临床治疗宜活血化瘀及补肾调经,故中医药联合腹腔镜手术治疗 EMs 有助于更好地提升疗效,并可防止复发。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,两组治疗后的各项中医证候积分均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组($P < 0.05$),这与邢思思^[12]的报道相符。亮丙瑞林属促性腺激素分泌类药物,能直接抑制垂体促性腺激素的释放,使患者病灶区的内膜组织萎缩^[13]。小金胶囊中的麝香有消肿止痛、开窍醒神功效,木鳖子有解毒消肿、补肾益气功效,枫香脂有调气血、活血止痛及生肌解毒功效,乳香有消炎防腐、通经止痛、消肿生肌功效,制草乌有祛风除湿、温经止痛功效,没药有活血、消肿止痛、散血祛瘀功效,地龙有清热息风、通经活络功效,五灵脂有活血散瘀、补气止痛功效,当归有活血化瘀、调经止痛功效,香墨有止血消肿功效。诸药联用,共奏消肿散结、活血化瘀之功效。

E_2 , LH, FSH 均为反映机体性激素水平的常用监测指标,性激素过高可能导致内分泌紊乱及子宫内膜增生。治疗后,两组患者激素水平均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组($P < 0.05$),这是因为亮丙瑞林能竞争性地与 GnRH 受体结合,减少垂体分泌促性腺激素,并可进一步下调机体的 E_2 , LH, FSH 等激素水平,从而抑制内膜生长^[14-15]。小金胶囊中的当归能有效抑制卵巢性激素的自我合成及分泌,减少外周血雌激素的含量,加之其他中药材的温经止痛及消肿散血等作用,最终可有效调节性激素水平。

MMP-3 属锌依赖型蛋白水解酶,能促使子宫内膜有关组织的重建和机体内毛细血管形成。CA125 常分布在胚胎体腔的上皮区域,在 EMs 患者外周血内呈高水平表达。EMAb 是将子宫内膜作为靶抗原的自身型抗体,能反映 EMs 病灶对机体免疫的影响程度。上述 3 种

指标能有效反映 EMs 的病情。治疗后,两组患者的 MMP-3, CA125, EMaB 水平均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。原因除小金胶囊具有上述中药功效外,还与其中的木鳖子所含生物碱存在镇痛和抗炎活性,地龙水提取物能加速血液循环并改善局部微循环有关^[16]。同时,小金胶囊还可消肿散结、活血化瘀、补肾调经,对 EMs 患者的临床症状及子宫内膜增厚的改善及抑制效果十分明显,从而有效改善 EMs 标志物水平,缓解病情。两组不良反应发生率相当($P > 0.05$),提示加用小金胶囊并未明显增加不良反应。

综上所述,小金胶囊联合亮丙瑞林治疗 EMs,可有效改善腹腔镜术后的性激素水平及相关标志物指标水平。

参考文献:

- [1] 马艳君. 醋酸亮丙瑞林微球对子宫内膜异位症的治疗作用分析[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(12): 64-66.
- [2] 付晓雯, 姚丽艳, 王 虎, 等. 宫-腹腔镜术后辅以亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床效果[J]. 中国医药导报, 2018, 15(8): 84-87.
- [3] 赵玉柱. 浅谈中医对子宫内膜异位症的治疗[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(4): 52.
- [4] 郭海彬, 周 密. 小金胶囊的临床应用研究概况[J]. 中医临床杂志, 2018, 30(7): 1353-1356.
- [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] 罗颂平, 谈 勇. 中医妇科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 246-251.
- [7] 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.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 233-234.
- [9] 吴小红. 小剂量米非司酮用于子宫内膜异位症术后 34 例[J]. 中国药业, 2016, 25(1): 101-103.