

GnRHa 联合温肾消癥汤用于腹腔镜子宫内 异位症术后辅助治疗的临床观察

马小平 成 臣 张真真 叶宇齐 万贵平

摘要 目的 观察促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)联合中药温肾消癥汤口服辅助治疗腹腔镜子宫内
异位症术后的有效性和安全性。**方法** 选择腹腔镜手术病理确诊为子宫内异位症的患者 134 例,
按照是否接受辅助治疗及中药治疗的原则分为对照组、观察 1 组及观察 2 组。对照组 22 例术后未采用辅助
治疗;观察 1 组 42 例,术后月经第 1~5 天开始予 GnRHa 3.6 mg 皮下注射,每隔 28 天注射 1 次;观察 2
组 70 例,术后月经第 1~5 天开始予 GnRHa 3.6 mg 皮下注射并联合中药温肾消癥汤 7 剂口服,每隔 28
天注射并联合中药温肾消癥汤口服 1 次,连续治疗观察 3~6 个月。观察治疗前后 3 组患者雌二醇(E_2)、促
卵泡刺激素(FSH)及促黄体生成激素(LH)的变化、血清糖类癌抗原 125(CA125)的变化、临床疗效及药物
不良反应。**结果** 与对照组比较,观察 1、2 组 E_2 、FSH 及 LH 差异均有统计学意义($P < 0.05$),而观察 1 组
与观察 2 组间 E_2 、FSH 及 LH 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),3 组间临床疗效比较差异有统计学意义
($P < 0.05$);3 组血清 CA125 的水平术前、术后比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),与对照组比较,观察 1、
2 组术后不同治疗时段差异均无统计学意义($P > 0.05$)。用药期间未见明显不良反应。**结论** GnRHa 联
合温肾消癥汤辅助治疗腹腔镜子宫内异位症术后临床疗效确切,并可降低 E_2 、FSH、LH 水平,是治疗子宫
内异位症较为理想的治疗方案。

关键词 促性腺激素释放激素激动剂;温肾消癥汤;腹腔镜手术;子宫内异位症

Adjunctive Treatment of GnRHa Combined Wenshen Xiaozheng Decoction in Treating Endometriosis after Laparoscopy: a Clinical Observation MA Xiao-ping, CHENG Chen, ZHANG Zhen-zhen, YE Yu-qi, and WAN Gui-ping Department of Gynecology and Obstetrics, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Sciences, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing (210028), China

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) combined Wenshen Xiaozheng Decoction (WXD) in auxiliary treating endometriosis after laparoscopy. **Methods** One hundred and thirty-four endometriosis patients with confirmative pathological diagnosis were assigned to three groups depending on whether they would receive adjuvant therapy or Chinese medicine treatment, i.e., the control group, the observation 1 group, and the observation 2 group. The 22 patients in the control group received no adjuvant therapy after laparoscopy. The 42 patients in the observation 1 group were treated with GnRHa 3.6 mg by subcutaneous injection starting from the 1st day to the 5th day of menstruation, once per 28 days. The 70 patients in the observation 2 group were treated with GnRHa 3.6 mg by subcutaneous injection in combination with WXD starting from the 1st day to the 5th day of menstruation, once per 28 days. They also took WXD for 7 doses, one cycle per every 28 days. The treatment lasted for three to six months. Serum levels of estradiol (E_2), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and cancer antigen 125 (CA125), as well as

基金项目:江苏省高校优势学科建设工程一期项目南京中医药大学中医学优势学科开放课题(No.YS2012ZYX315);中国中医科学院江苏分院院级课题(No.XSJL-001)

作者单位:中国中医科学院江苏分院,江苏省中西医结合医院妇产科(南京 210028)

通讯作者:万贵平, Tel:15312019130, E-mail:wanguiping@263.net

DOI: 10.7661/CJIM.2014.08.0922

clinical efficacy, and adverse drug reactions were observed before and after treatment. Results There was statistical difference in serum levels of E_2 , FSH, or LH between the control group and the observation 1 and 2 groups ($P < 0.05$). There was no statistical difference in serum levels of E_2 , FSH, or LH between the observation 1 group and the observation 2 group ($P > 0.05$). There was statistical difference in the clinical efficiency among the 3 groups ($P < 0.05$). There was statistical difference in the pre-post difference of CA125 levels among the three groups ($P < 0.01$). Compared with the control group, there was no statistical difference in the pre-post difference of CA125 levels between the observation 1 group and the observation 2 group ($P > 0.05$). No obvious adverse reaction occurred during the treatment. Conclusions GnRHa combined WXD showed confirmative clinical efficacy in treating endometriosis after laparoscopy. It also could lower serum levels of E_2 , FSH, and LH levels. So it was an ideal solution for treatment of endometriosis.

KEYWORDS gonadotropin-releasing hormone agonist; Wenshen Xiaozheng Decoction; laparoscopy; endometriosis

子宫内膜异位症是指子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫体以外的部位,简称内异症。是一种常见的妇科疾病,在育龄妇女中发病率高达 10% ~ 15%,且近年来有明显上升的趋势^[1]。临床上常导致痛经与不孕,50%有进行性加重的特征,严重影响女性的生活质量,内异症在形态学上大多呈良性表现,但具有类似恶性肿瘤的特点,其发病人群多为育龄期妇女,近年来,随着腹腔镜手术在妇科临床治疗中的应用越来越广,腹腔镜下保守性手术治疗已经成为治疗内异症的主要方式,但术后复发率较高,故具有一定的局限性。目前有研究表明,腹腔镜确诊和手术结合药物治疗成为内异症治疗的金标准。因此,本研究旨在观察腹腔镜术后辅助促性腺激素释放激素激动剂(Gn-RHa)联合中药温肾消癥汤口服辅助治疗内异症的临床疗效,以研究中西医结合方法治疗子宫内膜异位症的优势。现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 子宫内膜异位症西医诊断标准 参照“子宫内膜异位症的诊断与治疗规范”^[2]及《妇产科学》^[3]拟定。(1)临床诊断:疼痛(包括痛经、非经期腹痛、性交痛以及排便痛等),不孕,月经异常,盆腔包块;(2)血清糖类癌抗原(CA)125 > 35 U/mL;(3)B超:附件区无回声包块,内有强光点;(4)抗子宫内膜抗体检查阳性;(5)腹腔镜检查证实为子宫内膜异位症。临床诊断符合3项或3项以上,结合腹腔镜检查,或血清CA125与抗子宫内膜抗体检查中任何1项出现异常者即可诊断本病。

1.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究

指导原则》^[4]中“中药新药治疗子宫内膜异位症的临床指导原则”、“中药新药治疗痛经的临床指导原则”属肾虚血瘀证。即:经行腰腹疼痛,后期加重;阴部空坠,大便频、质稀;月经量少,色黯淡、质稀;时有头晕失眠,性欲减退;舌淡黯体胖,或边有瘀斑,苔薄,脉沉细。

2 纳入标准 (1)符合子宫内膜异位症西医诊断标准及中医肾虚血瘀证辨证标准;(2)年龄20~45岁的未绝经的非妊娠及非哺乳期妇女;(3)术前3个月内均未使用任何性激素类药物及避孕药物,所有有性生活史的患者术前均行新柏氏液基薄层细胞学检测(TCT)排除宫颈病变;(4)经B超检查卵巢子宫内膜异位囊肿直径 < 6 cm者;(5)知情同意,志愿受试者。

3 排除标准 (1)合并心脑血管、肝、肾及造血系统等严重疾病者,精神病者;(2)合并内分泌、免疫和代谢性相关性疾病者;(3)子宫肌瘤,原发性痛经,炎性包块,一般卵巢囊肿,卵巢恶性肿瘤以及内生生殖道结核结节者。

4 一般资料 134例均为2010年1月—2013年1月在江苏省中西医结合医院行腹腔镜治疗的内异症患者,均符合纳入标准,平均 (30.52 ± 5.48) 岁。术中按美国生育协会修正内异症分期法(r-AFS)^[3]分期。按是否愿意接受辅助治疗的原则分为观察1组、观察2组与对照组。其中观察1组42例,平均年龄 (30.97 ± 5.25) 岁,体重指数为 20.76 ± 1.87 ,r-AFS分期:Ⅱ期5例,Ⅲ期26例,Ⅳ期11例。观察2组70例,平均年龄 (30.08 ± 5.84) 岁,体重指数为 20.48 ± 2.01 ,r-AFS分期:Ⅱ期8例,Ⅲ期42例,Ⅳ期20例。对照组22例,平均年龄 (31.06 ± 5.52) 岁,体重指数为 21.02 ± 1.79 ,r-AFS分期:Ⅱ期3例,Ⅲ期13例,Ⅳ期6例。3组平均年龄、体重指数、r-AFS评分

比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法

5.1 手术方法 3 组患者在全身麻醉下行腹腔镜手术,术中根据 r-AFS 评分标准在腹腔镜下进行分期,有盆腔粘连者行盆腔粘连松解。彻底剔除卵巢内异症囊肿,尽量保留正常卵巢组织,并用 2-0 可吸收缝线缝合卵巢以恢复正常形态;对盆壁、腹膜、骶韧带、子宫表面的微小结节病灶电凝烧灼(手术按文献[5]方法执行)。术毕均反复冲洗盆腔后使用“医用聚乙二醇小囊碱液(商品名:粘连平)”3 mL 防止盆腔粘连,术前 30 min 及术后 24 h 内抗生素预防感染。

5.2 用药方法 观察 1 组:术后月经第 1~5 天开始予促性腺激素释放激素激动剂:醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(GnRHa,商品名:诺雷德)3.6 mg 皮下注射,每隔 28 天注射 1 次,连续 3~6 个月。观察 2 组:术后月经第 1~5 天开始予 GnRHa 3.6 mg 皮下注射(每 28 天注射 1 次),并口服中药温肾消癥汤(生蒲黄 10 g 五灵脂 10 g 血竭 2 g 没药 10 g 黄芪 15 g 川断 10 g 延胡索 10 g 川楝子 10 g,由江苏省中西医结合医院煎药室统一煎制),水煎服,每天 2 次,共 7 天,连续治疗观察 3~6 个月。对照组术后未采用辅助治疗。

6 观察项目及检测方法

6.1 雌二醇(E_2)、促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)、血清 CA125 水平检测 均采用酶联免疫法进行,试剂盒为罗氏 CAPAS 6000 的酶联免疫试剂盒,按说明书操作。

6.2 临床疗效 疗效评价参照文献[6]拟定。完全缓解:原有症状缓解,盆腔痛结节消失;部分缓解:原有症状减轻,无阳性体征。

6.3 复发 妇科阴道 B 超检查异位囊肿或再次出现周期性、渐进性下腹痛^[6]。

6.4 不良反应 治疗前后均行血、尿、便常规,凝血 4 项,肝、肾功能检查。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.5 软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,具有方差齐性,组间比较采用方差分析,方差不齐采用非参数检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料用 $R \times C$ 表示,采用确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 3 组患者手术前后不同时间、FSH、LH 及 E_2 水平比较(表 1) 与本组患者术前比较,3 组术后 1、3、6 个

月血清 E_2 、FSH、LH 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组术后同期比较,观察 1、2 组血清、FSH、LH 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察 1 组与观察 2 组比较,各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 3 组患者手术前后不同时间 FSH、LH 及 E_2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FSH (U/L)	LH (U/L)	E_2 (ng/L)
观察 1	42	术前	5.06 ± 2.54	8.11 ± 3.06	275.42 ± 19.13
		术后 1 个月	2.17 ± 0.94 * Δ	0.56 ± 0.22 * Δ	17.35 ± 8.91 *
		3 个月	1.56 ± 0.78 * Δ	0.41 ± 0.17 * Δ	14.43 ± 3.72 *
		6 个月	2.65 ± 2.08 * Δ	3.43 ± 1.49 * Δ	154.34 ± 31.22 *
观察 2	70	术前	4.65 ± 2.78	7.81 ± 2.41	269.23 ± 23.32
		术后 1 个月	1.67 ± 0.96 * Δ	0.48 ± 0.14 * Δ	20.81 ± 6.13 *
		3 个月	1.82 ± 0.83 * Δ	0.34 ± 0.06 * Δ	16.32 ± 5.24 *
		6 个月	2.38 ± 1.44 * Δ	3.52 ± 1.27 * Δ	132.11 ± 12.76 *
对照	22	术前	4.81 ± 2.14	7.65 ± 2.06	258.22 ± 21.25
		术后 1 个月	3.85 ± 1.25 *	7.21 ± 2.14 *	196.23 ± 18.25 *
		3 个月	4.32 ± 1.39 *	7.04 ± 1.38 *	178.54 ± 16.34 *
		6 个月	4.62 ± 1.57 *	7.33 ± 1.56 *	192.36 ± 19.16 *

注:与本组术前比较,* $P < 0.05$;与对照组术后同期比较, $\Delta P < 0.05$

2 3 组患者术后 6 个月临床疗效比较(表 2) 与对照组比较,观察 1、2 组差异均有统计学意义($P < 0.05$);且观察 2 组优于观察 1 组。3 组复发率:观察 1 组 42 例中,复发 3 例(7.1%);观察 2 组 70 例中,复发 2 例(2.9%);对照组 22 例中,复发 6 例(27.3%)。

表 2 3 组患者术后 6 个月临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无效
观察 1	42	13(31.0) *	26(61.9) *	3(7.1) *
观察 2	70	44(62.9) * Δ	24(34.3) * Δ	2(2.9) * Δ
对照	22	6(27.3)	10(45.5)	6(27.3)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与观察 1 组比较, $\Delta P < 0.05$

3 3 组患者手术前后血清 CA125 水平比较(表 3) 与本组术前比较,3 组术后血清 CA125 值均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);与对照组同期比较,观察 1、2 组术后 1、3、6 个月差异无统计学意义($P > 0.05$);且观察 1 组与观察 2 组比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

4 不良反应 3 组用药治疗期间无明显肝、肾功能损伤,血、尿、便常规未见明显改变。

讨 论

内异症目前以保守性手术治疗为主,但 2005 年的国外内膜异位症治疗指南上提出单纯手术后仍有较

表 3 3 组手术前后不同时间血清
CA125 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血清 CA125(kU/L)
观察 1	42	术前	156.46 ± 18.75
		术后 1 个月	18.34 ± 6.43 *
		3 个月	11.78 ± 6.12 *
		6 个月	11.02 ± 2.43 *
观察 2	70	术前	145.52 ± 15.39
		术后 1 个月	19.14 ± 5.23 *
		3 个月	12.36 ± 4.69 *
		6 个月	10.45 ± 1.98 *
对照	22	术前	135.24 ± 16.37
		术后 1 个月	26.53 ± 6.18 *
		3 个月	15.62 ± 5.42 *
		6 个月	12.95 ± 4.74 *

注:与本组术前比较,* $P < 0.01$

高比例的患者存在异位病灶的复发,同时相应的临床症状也会恢复,为此在手术后加用 GnRHa 可有效预防其复发^[7]。GnRHa 是近年用于治疗内异症的一种有效药物,能促进垂体 LH 和 FSH 的释放,抑制垂体分泌促性腺激素,导致卵巢激素水平明显下降,一般用药后第 2 个月开始出现暂时性闭经,从而使肉眼看不到的病灶坏死并吸收,使病灶萎缩,达到缩小病灶、防止和延缓复发的目的^[8]。单纯性使用 GnRHa 治疗的内异症常出现一系列的低雌激素症状不良反应,激素反加治疗可以提高血清中的雌激素水平,但是对于促进内异症病灶的萎缩不利,故在临床应用时有一定的不足和缺陷。

中医学认为血瘀是本病的根本,痛经、月经失调、不孕等都因瘀血内阻而致,治疗应以活血化瘀为主,笔者认为肾阳虚弱,瘀血阻滞为本病的根本病因病机。温肾助阳、活血化瘀为治疗该病的基本治疗方法。温肾消癥汤为我科院内协定方,全方由生蒲黄、五灵脂、血竭、没药、黄芪、川断、延胡索、川楝子 8 味药组成。其中生蒲黄、五灵脂活血化瘀,散结止痛共为君药;血竭、没药破血消癥、活血定痛为臣药;佐以黄芪、川断补肾益气、温肾助阳;延胡索、川楝子疏肝理气、活血止痛共为使药。诸药合用,标本兼治,共奏温肾助阳、活血化瘀、破瘀消癥、行气止痛之功效。温肾阳,肾阳得充,则推动气血的运行,利于瘀

血的吸收和水湿津液的运化,活血化瘀,瘀血得去,则病痛自除。此方在临床应用多年,取得满意的治疗效果^[9]。

中药治疗病程长、疗效慢,而将中药复方与西药治疗相结合,不但能更好的治疗本病,还能有效的减少西药的不良反应以及中药疗效慢等不足,对治疗本病有很好的应用前景。

参 考 文 献

[1] Schreinemacher MH, Backes WH, Slenter JM, et al. Towards endometriosis diagnosis by gadofosveset-trisodium enhanced magnetic resonance imaging[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33241.

[2] 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.

[3] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:272-274.

[4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药出版社, 2002:267-271.

[5] 叶宇齐, 万贵平. 巨大卵巢纤维瘤合并子宫内膜异位囊肿 1 例[J]. 江苏医药, 2012, 38(1): 118.

[6] Lebovic DI, Chao VA, Martini JF, et al. IL-1 beta induction of RANTES (regulaetd upon activation, normal T cell expressed and secreted) chemokine gene expression in endometriotic stromal cells depends on a nuclear factor-kappa B site in the proximal promoter [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(10): 4759-4764.

[7] Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ES-HRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis[J]. Hum Reprod, 2005, 20(10): 2698-2704.

[8] 余志惠, 黄晓东, 陈红, 等. GnRHa 联合腹腔镜保守性手术在中重度子宫内膜异位症诊治中的应用[J]. 药物与临床, 2009, 6(15): 66-67.

[9] 苟爱华, 万贵平, 邢玉霞, 等. 温肾消癥汤联合米非司酮治疗子宫内膜异位症的临床疗效观察[J]. 四川中医, 2013, 31(10): 83-86.

(收稿:2013-10-21 修回:2014-04-16)