

· 临床论著 ·

促性腺激素释放激素激动剂联合坤泰胶囊治疗
中重度子宫内膜异位症的临床观察刘长青¹ 秦爱新² 姜芳芳¹ 洪 婷¹ 王 峰¹

摘要 **目的** 观察中成药坤泰胶囊作为促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)反向添加治疗中重度子宫内膜异位症的临床疗效。**方法** 100 例经腹腔镜手术证实的Ⅲ/Ⅳ期子宫内膜异位症患者,按随机数字表法分为 GnRH-a 组和 GnRH-a 加坤泰胶囊组,每组 50 例。GnRH-a 组于术后月经周期第 1 天给予戈舍瑞林(3.6 mg)皮下注射,每 4 周注射 1 次;GnRH-a 加坤泰胶囊组在上组方案的基础上同时加服坤泰胶囊 4 粒,每天 3 次,两组疗程均为 12 周。观察两组雌二醇(estradiol, E_2)、促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、骨钙素水平(bone gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins, BGP)、腰椎骨密度(bone mineral density, BMD)及绝经症状严重程度(Kupperman)评分情况。**结果** 与本组治疗前比较,治疗第 12 周两组的 E_2 、FSH 值均明显降低($P < 0.05$);Kupperman 评分均升高($P < 0.05$);两组骨密度值均下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$),血清 BGP 水平明显升高($P < 0.05$)。治疗后与 GnRH-a 组比较,GnRH-a 加坤泰胶囊组 E_2 、FSH 值升高($P < 0.05$);Kupperman 评分差异无统计学意义($P > 0.05$);潮热、睡眠障碍及阴道干涩发生率降低($P < 0.05$);骨密度值差异无统计学意义($P > 0.05$),但 BGP 水平降低($P < 0.05$)。**结论** 坤泰胶囊联合 GnRH-a 治疗中重度子宫内膜异位症,可有效减轻 GnRH-a 所引起的部分雌激素低落症状,并能改善 GnRH-a 治疗后的血清 BGP 的升高。

关键词 坤泰胶囊;子宫内膜异位症;促性腺激素释放激素;反向添加疗法

Kuntai Capsule Combined with Gonadotropin Releasing Hormone Agonist in Treatment of Moderate-Severe Endometriosis: a Clinical Observation LIU Chang-qing¹, QIN Ai-xin², JIANG Fang-fang¹, HONG Ting¹, and WANG Feng¹ 1 Department of Obstetrics and Gynecology, Sun Yat-sen University, Guangdong (519000), China; 2 Center for Minimally Invasive Operation, Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong (519000), China

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Kuntai Capsule (KC), a Chinese patent medicine, in add-back therapy for gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) treatment for moderate-severe endometriosis (EM). **Methods** Totally 100 patients suffering from stage Ⅲ/Ⅳ EM, who were confirmed by laparoscopic surgery were randomly assigned to the GnRH-a group (A) and the KC combined GnRH-a group (B), 50 in each group. Patients in Group A were hypodermically injected with goserelin (3.6 mg), once per 4 weeks. Those in Group B additionally took KC, 4 pills each time, three times per day. The therapeutic course for all was 12 weeks. Serum levels of estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), bone gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins (BGP) were measured respectively. Kupperman Menopausal Index (KMI) and bone mineral density (BMD) of the lumbar vertebra were also compared between the two groups. **Results** Serum levels of E_2 and FSH both significantly decreased in the two groups at week 12 of the treatment ($P < 0.05$), when compared with pre-treatment. Compared

基金项目:广东省中医药管理局基金资助项目(No. 201001);广东省珠海市卫生局基金资助项目(No. 201002)

作者单位:1.中山大学附属第五医院妇产科(广东 519000);2.中山大学附属第五医院微创手术中心(广东 519000)

通讯作者:刘长青, Tel: 0756-2528690, E-mail: 13926947846@sina.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2014.11.1288

with before treatment in the same group, KMI increased in the two groups ($P < 0.05$). Compared with before treatment in the same group, BMI decreased in the two groups with no statistical difference ($P > 0.05$). Serum BGP increased after 12-week treatment ($P < 0.05$). Compared with Group A after treatment, serum levels of E_2 and FSH both significantly increased in Group B ($P < 0.05$). There was no statistical difference in KMI between the two groups ($P > 0.05$). As for the incidence of menopausal symptoms, better effects in improving symptoms such as hot flashes, sleep disorders, and vaginal dryness were obtained in Group B than in Group A ($P < 0.05$). There was no significant difference in the post-pre-treatment difference of BMI between the two groups, but with statistical post-pre-treatment difference in the BGP level ($P < 0.05$). Conclusions HKC combined GnRH-a could effectively reduce GnRH-a treatment induced partial low estrogen symptoms, improve increased serum BGP levels after GnRH-a therapy.

KEYWORDS Kuntai Capsule; endometriosis; gonadotropin-releasing hormone agonist; add-back therapy

子宫内膜异位症简称内异症,是育龄女性最常见的慢性妇科疾病之一,以痛经、慢性盆腔痛、性交疼痛、月经异常及不孕为临床症状。手术是其主要的治疗方法,但保留生育功能的手术后复发率高^[1]。与促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)的联合应用已广泛在临床上开展,其疗效确定,但由于用药后同时雌激素水平降低,而会出现一系列雌激素低落的症状,包括潮热、阴道干涩、失眠、情绪不稳定及骨质丢失等^[2]。反向添加治疗期望既保留 GnRH-a 的治疗效果又减少或消除它的不良反应,常用的是雌孕激素、雄激素及各种组合的激素类药物,但目前并无标准化的添加方案,而且激素类药物的禁忌症限制了其在一部分患者当中的应用^[3]。本研究通过临床观察,探讨中成药坤泰胶囊联合 GnRH-a 的治疗效果及安全性,旨在探索一种新的反向添加治疗的方法。

资料与方法

1 诊断标准 参照中华医学会妇产科学分会制定的内异症诊断标准^[4];分级标准根据美国生育学会制定的内异症分期标准(r-AFS)^[5],确认为中重度(Ⅲ/Ⅳ期)子宫内膜异位症,该评分标准根据异位内膜的部位、数目、大小、粘连程度进行记录并评分,Ⅲ期评分值 16~40 分,Ⅳ期 >40 分。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)年龄 24~45 岁;(3)术前 3 个月内未曾服用激素类药物及激素类营养品;(4)术前检查血、尿常规及肝、肾功能无异常;(5)患者能坚持用药并及时随访;(6)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)研究前 3 个月内曾服用可影响骨密度(bone mineral density, BMD)的药物;

(2)术前 3 个月内曾使用口服避孕药;(3)伴肝、肾及免疫系统疾患;(4)吸烟和患有其他严重的内科疾病。

4 一般资料 100 例均为 2012 年 5 月 1 日—2013 年 5 月 1 日于中山大学附属第五医院接受住院治疗的子宫内膜异位症患者,按随机数字表法分为 GnRH-a 组和 GnRH-a 加坤泰胶囊组,每组 50 例。治疗前两组患者在年龄、BMI、子宫内膜异位症分期法(r-AFS)评分、月经周期及经期天数方面比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。此研究方案经本院伦理委员会同意。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	r-AFS 评分	月经周期 (天)	经期 (天)
GnRH-a	50	34 ± 3	23.2 ± 2.4	38 ± 15	29.1 ± 2.1	5.1 ± 1.0
GnRH-a 加坤泰胶囊	50	35 ± 6	21.7 ± 3.5	36 ± 17	29.5 ± 2.3	5.3 ± 1.3

5 治疗方法 GnRH-a 组于术后第 1 次月经来潮的第 1、2 天给予戈舍瑞林(诺雷德, AstraZeneca UK Limited 3.6 mg/支,批号:H20100314)3.6 mg,脐周皮下注射,每 4 周注射 1 次,共 12 周;GnRH-a 加坤泰组给予戈舍瑞林,剂量及用法同 GnRH-a 组,同时加服坤泰胶囊(主要成分为熟地黄、黄连、白芍、黄芩、阿胶及茯苓,0.5 g/粒,贵阳新天药业股份有限公司,批号:120209),1 次 4 粒,每天 3 次,共 12 周。每次注射戈舍瑞林后由专人对两组患者的情况进行评估,出现严重雌激素低落症状时,转入脱落组,按照中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组的推荐方案改用利维爱每天 1.25 mg,口服,进行反向添加治疗。

6 观察指标与方法

6.1 血清雌二醇(E_2)及促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平 两组患者在治疗前月经周期的第 3 天和第 3 针戈舍瑞林注射

后的第 3 天,于清晨空腹时采集静脉血 2 mL,2 h 内分离出血清,保存于 -70 ℃ 冰箱。采用化学发光法检测标本血清的 E₂、FSH 水平(试剂盒购自 Roche 公司,批内差异 <7%,批间差异 <10%)。

6.2 绝经症状严重程度及各项症状的发生率于治疗后由专人对两组患者进行改良 Kupperman 评分^[6]。该评分是国内外普遍采用的测定围绝经期妇女雌激素状态所致绝经症状严重程度的量表,内容包括潮热出汗、失眠、乏力、情绪波动、骨痛及性生活障碍 6 项,各项评分为 0~3 分,0 分为无相关症状,1 分为轻度,2 分为中度,3 分为重度。计算各项症状评分及总分,评分越高为症状越明显;计算两组患者中各项症状的发生率。

6.3 骨代谢水平 测量骨密度及血清骨钙素(bone gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins, BGP)水平。两组治疗前后采用双能 X 线吸收骨密度仪(DEXA、美国 Hologic 公司产品)测定患者腰椎 L1-L4 的骨密度,所有操作由同一名专业人员完成。血清 BGP 水平采用酶联免疫吸附试验测定,测定步骤按照试剂盒说明书操作。

7 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布的数据采用秩和检验,绝经症状发生率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 最终完成观察 95 例,GnRH-a 组有 2 例分别于用药后第 4、6 周因出现明显潮热、睡眠障碍退出;GnRH-a 加坤泰胶囊组 2 例因服用胶囊后胃部不适及服用不便而退出,1 例因情绪波动退出。

2 两组治疗前后 E₂、FSH 水平变化(表 2) 治疗前两组 E₂、FSH 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,两组治疗第 12 周 E₂、FSH 值均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后与 GnRH-a 组比较,GnRH-a 加坤泰胶囊组 E₂、FSH 值均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 E₂、FSH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E ₂ (pmol/L)	FSH(U/L)
GnRH-a	48	治疗前	215.06 ± 14.97	6.17 ± 0.25
		治疗第 12 周	55.78 ± 8.99 *	3.43 ± 0.31 *
GnRH-a 加坤泰胶囊	47	治疗前	198.91 ± 14.90	7.59 ± 0.98
		治疗第 12 周	100.56 ± 8.92 * △	7.72 ± 0.63 * △

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与 GnRH-a 组同期比较,△ $P < 0.05$

3 两组治疗前后改良 Kupperman 评分及绝经症状发生率比较(表 3、4) 两组治疗前改良 Kupperman 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗第 12 周两组 Kupperman 评分均升高($P < 0.05$),治疗后 GnRH-a 加坤泰胶囊组 Kupperman 评分低于 GnRH-a 组,但差异无统计学意义($P = 0.62$)。GnRH-a 加坤泰胶囊组潮热、睡眠障碍及阴道干涩的发生率明显低于 GnRH-a 组($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 Kupperman 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Kupperman 评分
GnRH-a	48	治疗前	1.47 ± 0.92
		治疗第 12 周	12.53 ± 2.70 *
GnRH-a 加坤泰胶囊	47	治疗前	1.07 ± 1.30
		治疗第 12 周	9.23 ± 2.75 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

4 两组治疗前后骨密度值及 BGP 水平比较(表 5) 与本组治疗前比较,两组治疗第 12 周患者腰椎骨密度值下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$),两组外周血 BGP 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 GnRH-a 组比较,治疗第 12 周 GnRH-a 加坤泰胶囊组骨密度值略高于 GnRH-a 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),GnRH-a 组 BGP 水平高于 GnRH-a 加坤泰胶囊组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

目前临床常用的治疗内异症的方法包括手术治疗和药物治疗,但保守手术在保全患者生育功能的同时,临床复发率高于根治性手术^[7]。为了降低患者病灶和

表 4 两组患者主要绝经期症状发生率比较 [例(%)]

组别	例数	潮热	睡眠障碍	情绪波动	乏力	骨痛	阴道干涩
GnRH-a	48	34(70.83)	32(66.67)	17(35.42)	11(22.92)	14(29.17)	21(43.75)
GnRH-a 加坤泰胶囊	47	11(23.40) *	18(38.30) *	11(23.40)	9(19.15)	11(23.40)	5(10.64) *

注:与 GnRH-a 组比较,* $P < 0.05$

表 5 两组治疗前后骨密度值及 BGP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	骨密度(g/cm ²)	BGP(ng/L)
GnRH-a	48	治疗前	1.231 ± 0.031	3 513 ± 2 301
		治疗第 12 周	1.227 ± 0.026	7 422 ± 5 117 *
GnRH-a 加坤泰胶囊	47	治疗前	1.235 ± 0.034	3 702 ± 2 109
		治疗第 12 周	1.232 ± 0.029	5 014 ± 2 901 * △

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与 GnRH-a 组比较, △ $P < 0.05$

疼痛症状复发的可能性,各国学者在大量临床试验的基础上建议在手术治疗后加用 GnRH-a。但 GnRH-a 在首次给药后会刺激 FSH 和 LH 短暂升高,随后大幅下降,卵巢性激素明显下降至近似于绝经期低雌激素状态,而出现潮热、出汗等症状。Barbieri RL^[8]提出的雌激素阈值假说构成了反向添加疗法的理论基础,目的是提高患者的依从性,并且尽可能延长治疗周期。迄今为止,国际上对反向添加疗法尚无统一的标准,而在添加时机上分歧更为明显。在中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组 2007 年推出的“子宫内膜异位症的诊断与治疗规范”^[4]中,推荐的反加方案包括雌孕激素结合方案和利维爱方案,用于 GnRH-a 治疗 >3 个疗程,根据症状的严重程度,也可从用药第 2 个月开始;并提出治疗剂量应个体化,有条件的应监测雌激素水平。

坤泰胶囊采用熟地黄、黄连、白芍、黄芩、阿胶和茯苓合用,共同起到了滋阴降火、清心除烦、安神、调节阴阳的作用,标本兼治,临床上常用来改善各种绝经期症状^[9,10]。既往的临床观察表明,坤泰胶囊可以提高绝经期/围绝经期妇女的血清 E₂ 水平,并使阴道细胞成熟指数右移^[11]。

本次临床观察过程中发现腹腔镜保守治疗后的中重度内异症患者,在使用 GnRH-a 治疗的同时加入坤泰胶囊治疗,可以缓解由于雌激素水平低落而导致的潮热、睡眠障碍及阴道干涩等症状,但对于骨痛的改善情况不满意。本研究中有 26.3% (25/95) 患者治疗后出现骨痛,与孙爱军等^[12]报道相近。骨量丢失与骨代谢加快被认为是造成骨痛的主要原因,血清 BGP 水平可以敏感地反映短期内的骨代谢情况,而且 BGP 水平的变化可以先于骨密度的变化。在本研究中发现,使用 GnRH-a 第 12 周后患者血清中的 BGP 水平明显升高,反映体内骨转化加速,骨质丢失增加,而加用坤泰胶囊后,BGP 水平也有升高,但低于单用 GnRH-a 的患者。47 例 GnRH-a 加坤泰胶囊组患者血清 E₂ 水平分布于 74.5 ~ 157.08 pmol/L,而是否能有效地预防 GnRH-a 所引起的骨量丢失及骨质疏松,仍有待继续观察。

综上所述,采用坤泰胶囊代替雌孕激素进行反向添加,能够有效地将 E₂ 水平维持在有效的治疗范围内,从而减轻雌激素低落症状,尤其在减轻潮热、改善睡眠和减轻阴道干涩方面作用显著,而在减少骨质丢失、保护骨密度方面的效果仍有待于进一步观察。

参 考 文 献

- [1] Shakiba K, Bena JF, McGill KM, et al. Surgical treatment of endometriosis: A 7-year follow-up on the requirement for further surgery [J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(6): 1285 - 1292.
- [2] Adashi EY. Long-term gonadotropin releasing hormone agonist therapy: The evolving issue of steroidal "add-back" paradigms [J]. *Keio J Med* 1995, 44(4): 124 - 132.
- [3] Wu D, Hu M, Hong L, et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(3): 513 - 523.
- [4] 郎景和. 子宫内膜异位症的诊断和治疗 [J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(9): 645 - 648.
- [5] 童彤,杨欣,吴北生. MRS 评分系统评价围绝经期及绝经后妇女相关症状有效性的对比研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2010, 11(3): 195 - 197.
- [6] Revised American Society for Reproductive Medicine. Classification of endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 1996, 67(5): 817 - 821.
- [7] DunselmanGAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(3): 400 - 412.
- [8] Barbieri RL. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment [J]. *J Reprod Med*, 1998, 43(3): 287 - 292.
- [9] 李存存,王晶晶,陈潮,等. 坤泰胶囊与激素替代疗法治疗更年期综合征有效性和安全性比较的 Meta 分析 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(9): 1183 - 1190.
- [10] 陈蓉,陈继英,林守清,等. 坤泰胶囊治疗更年期综合征的作用—随机、双盲平行对照临床研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2005, 20(14): 1751 - 1754.
- [11] 陈蓉,林守清,杨欣,等. 坤泰胶囊治疗妇女更年期综合征的临床研究 [J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(12): 1472 - 1476.
- [12] 孙爱军,肖琳,周远征,等. 性腺激素释放激素类似物治疗子宫内膜异位症是否需要个体化 [J]. *生殖与避孕*, 2008, 28(1): 50 - 53.

(收稿:2014-01-21 修回:2014-08-21)