

· 临床经验 ·

桂枝茯苓胶囊辅助治疗寒凝血瘀型子宫
内膜异位症的临床观察

何佳英

子宫内膜异位症(简称内异症)是临床常见的育龄期妇女疾病,病因至今尚未明确,西医主要采用激素类药物治疗,但存在不良反应多、停药后易反复等问题^[1]。中医中药在内异症治疗上具有独特的优势,不仅能改善疼痛,还能改善卵巢功能,从而提高受孕率^[2]。寒凝血瘀型是其临床常见的中医证型,病因病机多为肾阳虚弱,瘀血阻滞,治疗常采用温经散寒、活血祛瘀为主^[3]。桂枝茯苓胶囊由张仲景桂枝茯苓方经现代工艺制备而成,具有活血、化瘀、消癥之功效^[4],笔者将其用于寒凝血瘀型子宫内膜异位症的治疗,取得较好的临床效果,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 内异症诊断及分期标准 参照《子宫内膜异位症的诊治指南》^[5]中内异位症诊断标准拟定。即:(1)具有内异症的临床指征;(2)病理检查病灶中可见子宫内膜腺体和间质,伴有炎症反应及纤维化。分期参照美国生殖医学学会分期标准^[6],根据腹膜、卵巢病变的大小及深浅,卵巢、输卵管粘连的范围及程度以及直肠子宫陷凹封闭的程度进行评分,共分为4期,I期:1~5分;II期:6~15分;III期:16~40分;IV期:>40分。

1.2 中医辨证分型标准 参照《子宫内膜异位症中西医结合诊治指南》辨证属寒凝血瘀证^[7]。其中主症:经前或经期小腹冷痛、拒按,得热痛减,痛引腰骶;次症:月经见延后、量少、色黯或夹血块,畏寒肢冷,舌黯,脉沉紧。凡符合主症和次症各2项及以上即可诊断。

2 纳入标准 (1)符合内异症诊断标准及中医辨证分型标准;内异症分期为I~III期;(2)年龄20~45岁;(3)患者知情同意,自愿加入本临床试验。

3 排除标准 (1)既往有腹部手术史者;(2)妊娠期或哺乳期妇女;(3)对受试药物过敏者。

4 临床资料 196例均为2018年2月—2019年6月杭州市中医院妇科就诊的内异症患者,符合纳入标准。按区组随机数字表法随机分为2组,观察组和对照组各98例。观察组年龄23~45岁,平均(37.09±7.34)岁;病程3~10年,平均(5.23±2.10)年;内异症分期I期23例,II期45例,III期30例。对照组年龄21~45岁,平均(35.67±7.86)岁;病程3~10年,平均(5.16±2.33)年;内异症分期I期19例,II期42例,III期37例。两组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获浙江省杭州市中医院伦理委员会批准(No. 202003251800000108511)。

5 治疗方法 两组均口服米非司酮(每片25 mg,浙江仙居制药股份有限公司,批号:170704)治疗,于月经来潮后第5天开始用药,每次12.5 mg/d,连续服用至下1个月经周期,疗程为3个月经周期。观察组患者在此基础上同时加服桂枝茯苓胶囊(成分:桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、白芍,每粒0.31 g,江苏康缘药业股份有限公司,批号:170415),每天3次,每次3粒;同样于月经来潮后第5天开始用药,连续服用至下1个月经周期,疗程亦为3个月经周期。

6 观察指标及检测方法

6.1 卵巢异位囊肿最大直径 分别于治疗前及治疗3个月经周期结束后5~7天,行阴道B超,探查卵巢异位囊肿最大直径。

6.2 血清癌抗原125(cancer antigen 125, CA125)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平检测 分别于治疗前及治疗3个月经周期结束后5~7天,空腹取肘静脉血3 mL,采用放射性免疫法检测血清CA125、CA199水平。

6.3 中医证候疗效评分 采用《中药新药临床研究指导原则》的分级量化标准^[8]进行评分,分别于治疗前及治疗3个月经周期结束后5~7天,对主症(小腹冷痛、拒按,痛引腰骶,得热痛减)、次症(经量

作者单位:浙江省杭州市中医院妇产科(杭州 310006)

Tel: 0571-85827671, E-mail: hejiaying8@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200309.121

少,色黯红,经血淋漓难净、畏寒肢冷、盆腔有结节包块)、舌脉象(舌质淡胖而紫黯苔白,脉沉弦或紧)进行评分,主症分别计 0、2、4、6 分;次症分别计 0、1、2、3 分,积分之和为证候评分。

6.4 不良反应 分别于治疗前及治疗 1、2、3 个月经周期结束后 5~7 天,空腹取肘静脉血 3 mL,检测患者血常规、肝、肾功能,记录治疗期间胃肠道反应、皮疹等发生情况。有异常者对患者进行跟踪随访,判定不良反应发生的原因及治疗结局。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 治疗观察过程中,观察组脱落 4 例,对照组脱落 5 例。其中 6 例(观察组和对照组各 3 例)因为患者症状改善要求退出试验,3 例(观察组 1 例,对照组 2 例)治疗过程中转院治疗。

2 两组治疗前后卵巢异位囊肿最大直径比较(表 1) 治疗 3 个月经周期后,两组患者的卵巢异位囊肿最大直径均较治疗前显著下降($P < 0.05$);其中观察组下降程度较对照组显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后间卵巢异位囊肿最大直径比较 (cm, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	卵巢异位囊肿最大直径
对照	治疗前	98	4.13 ± 1.09
	治疗后	93	3.68 ± 1.15 *
观察	治疗前	98	4.10 ± 1.13
	治疗后	94	3.08 ± 1.02 * [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.05$

3 两组治疗前后间血清 CA125、CA199 水平比较(表 2) 治疗 3 个月经周期后,两组患者的血清 CA125、CA199 水平均较治疗前显著下降($P < 0.05$);观察组血清 CA125、CA199 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后血清 CA125、CA199 水平比较 (U/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CA125	CA199
对照	治疗前	98	69.43 ± 12.51	64.56 ± 13.22
	治疗后	93	52.38 ± 10.99 *	48.72 ± 9.28 *
观察	治疗前	98	68.22 ± 12.38	65.29 ± 12.49
	治疗后	94	43.28 ± 10.36 * [△]	39.33 ± 10.19 * [△]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.05$

4 两组治疗前后中医证候评分比较 治疗 3 个月经周期后,对照组中医证候评分为(19.76 ± 5.63)分,显著低于治疗前[(25.33 ± 5.62)分],差异有统计学意义($t = 3.928$, $P < 0.05$);观察组中医证候评分为(15.26 ± 3.87)分,亦显著低于治疗前[(24.82 ± 5.37)分],差异亦有统计学意义($t = 4.312$, $P < 0.05$);且下降幅度较对照组更大($t = 3.021$, $P < 0.05$)。

5 不良反应发生情况 治疗期间 5 例(对照组 2 例,观察组 3 例)发生不良反应,其中一过性血清转氨酶轻度升高 1 例,胃肠道反应 2 例,月经量增多、经期延长 2 例。均未停药,继续治疗后症状逐渐减轻至恢复正常。

讨 论

内异症根据其临床表现可属中医学“痛经”“月经不调”“不孕”“癥瘕”等范畴^[3],病机为“离经之血蓄积于下焦而致病”,因此病理实质为瘀血阻滞。其中寒凝血瘀多见,因嗜食寒凉、机体内寒、遇外寒侵袭等导致寒邪入侵、血脉遇寒凝滞,故血滞成瘀^[9]。桂枝茯苓丸方出于张仲景的《金匮要略》,由桂枝、桃仁、茯苓、牡丹皮、白芍 5 味中药组成,取桂枝之温经通脉,桃仁之活血化瘀,茯苓之健脾养心,牡丹皮之散血行瘀,白芍之疏肝理气,共奏活血化瘀,消癥止痛,调理气血之功效,临床上常用于痛经、子宫肌瘤、内异症、子宫内膜炎等瘀血类妇科疾病治疗^[10]。现代药理学研究结果表明,桂枝茯苓胶囊的活性成分具有稳定细胞膜、抗炎、镇痛、收缩血管等多种功效^[11,12]。

笔者临床发现,寒凝血瘀型内异症患者在接受西药激素基础治疗的前提下,长期口服桂枝茯苓胶囊可缩小患者卵巢异位囊肿、降低血清 CA125、CA199 水平及改善中医证候,并且治疗过程中未见明显的不良反应。

参 考 文 献

- [1] 谢幸,苟文丽主编.妇产科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2013:268-269.
- [2] 刘慧萍,林政桦,李玲,等.中医治疗子宫内膜异位症的现状与对策[J].医学综述,2015,21(22):4114-4116.
- [3] 武梅,程雯,张丹英,等.子宫内膜异位症中医证型研究进展[J].中华中医药杂志(原中国医药学报),2019,34(1):253-255.
- [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):3115-3118.

- [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治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(3): 161-169.
- [6] The American Fertility Society. Revised American Society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996 [J]. Fertil Steril, 1997, 67(5): 817-821.
- [7] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 子宫内膜异位症中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1169-1177.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 220-223.
- [9] 曹军民, 李娟芳, 李丽, 等. 子宫内膜异位症中医药治疗研究进展[J]. 新中医, 2018, 50(4): 20-23.
- [10] 魏瑞丽, 王桂倩, 刘岷, 等. 真实世界桂枝茯苓胶囊临床应用特征研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 998-1003.
- [11] 王俨如, 李娜, 曹亮, 等. 应用高内涵技术研究桂枝茯苓胶囊抗炎及免疫调节活性成分[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1005-1011.
- [12] 张珍珍, 张新庄, 李娜, 等. 桂枝茯苓胶囊及其活性成分组合物抗炎作用与机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 993-996.
- (收稿: 2020-01-20 在线: 2020-04-09)
责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷 燕

顾 问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之
黄璐琦 曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王宁生 王 伟 王 阶 王拥军(上海) 王拥军(北京) 王昌恩
王学美 王硕仁 王 舒 卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍
吕志平 吕维柏 朱 兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘瓦利 刘龙涛 刘 平 刘 良
刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙 燕 阳 晓 花宝金 苏 励
李乃卿 李大金 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李 恩 李 涛 李焕荣 杨任民
杨宇飞 杨秀伟 连 方 时毓民 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴 烈 邱 峰 张大钊
张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳
陈士奎 陈小野 范吉平 范维琥 林志彬 林 谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 周 俊
周霭祥 郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 赵健雄 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 侯凡凡 饶向荣
洪传岳 栗原 博(日本) 夏城东 顾振纶 徐凤芹 徐 浩 殷惠军 凌昌全 高瑞兰 郭 军
郭 艳 郭赛珊 唐旭东 黄光英 黄 熙 梅之南 曹小定 崔 红 麻 柔 梁 春 梁挺雄
梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩 谢明村 谢 恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培
戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序, 编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布, 网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhc/zxyjhc/ch/index.aspx>)