

• 临床论著 •

异位康冲剂治疗子宫内膜异位症 50例临床观察

张慧琴 马得花 宋金明 王鸿根 王路平 赵淑萍

青岛大学医学院附属医院妇科、中医科, 山东省青岛市江苏路 6号, 266003

基金项目: 山东省中医药管理局资助课题

通讯作者: zhaoshp@163169.net, (0532) 82911314

摘要】目的 观察中药异位康冲剂治疗子宫内膜异位症(EMT)的临床疗效及其对血清糖链抗原 125(CA 125)、血管内皮生长因子(VEGF)的影响。**方法** 将 100例 EMT 患者按时间顺序分为治疗组和对照组各 50例, 治疗组给予异位康冲剂, 对照组给予丹那唑口服, 两组均以 3个月为 1个疗程。比较两组临床总有效率和副作用、CA 125及 VEGF水平的变化。**结果** 治疗组临床总有效率为 84%, 对照组为 86%, 治疗组 CA 125及 VEGF 含量治疗后与治疗前比较有统计学差异($P < 0.01$), 但与对照组治疗后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 异位康冲剂对异位内膜有明显抑制作用, 能有效治疗 EMT。

关键词】 子宫内膜异位症; 异位康冲剂; 丹那唑; 血清糖链抗原 125; 血管内皮生长因子

张慧琴, 马得花, 宋金明, 王鸿根, 王路平, 赵淑萍

ZHANG Huiqin, MA Dehua, SONG Jinming, WANG Honggen, WANG Luping, ZHAO Shuping

青岛大学医学院附属医院妇科、中医科, 山东省青岛市江苏路 6号, 266003

Abstract】 To study the effect of Yiwekang Granules (herbal electuary for endometriosis) on endometriosis and its influence on serum carbohydrate antigen (CA 125) and vascular endothelial growth factor (VEGF). One hundred endometriosis patients were divided into two groups according to the enrolling time with 50 in each. The treatment group was treated with Yiwekang Granules while the control group with Danazol. The total effective rate, adverse reaction, and changes of CA 125 and VEGF levels were compared. The total effective rate of the treatment group was 84%, and that of the control group was 86%. There existed a statistical difference in CA 125 and VEGF levels in the treatment group after treatment, while there was no statistical difference in comparing with the control group ($P > 0.05$).

Yiwekang Granules is effective in inhibiting the ectopic endometrium.

Key words】 endometriosis; Yiwekang Granules (herbal electuary for endometriosis); danazol; carbohydrate antigen 125 (CA 125); vascular endothelial growth factor (VEGF)

子宫内膜异位症(EMT)以渐进性痛经、性交痛、盆腔痛、月经不调、不孕等为主要表现, 在盆腔疼痛和不孕妇女中本病高达 60%~80%, 以 30~40岁为多发人群, 严重影响育龄妇女的生活质量和生育机能^[1], 已成为妇科领域的研究热点。异位康冲剂为本课题自拟方, 已用于临床, 疗效较好, 故总结临床病例, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

临床诊断标准: ①渐进性痛经; ②经期少腹、腰骶部不适, 进行性加剧; ③周期性直肠刺激症状, 进行性加剧; ④后穹窿、子宫骶骨韧带或子宫峡部触痛性结节; ⑤附件粘连包块伴包膜结节感, 输卵管通畅; ⑥月经前后附件上述肿块有明显大小之变化。凡

有以上①、②、③项之一和④、⑤、⑥项之一即可诊断。

1.2 纳入标准

凡符合上述诊断标准及中华人民共和国卫生部制订的《中药新药临床研究指导原则》^[2]中 EMT 的中医诊断标准及辨证标准者均可纳入试验。

1.3 排除标准

①合并子宫肌瘤、心脑血管、肝肾及造血系统等严重疾病者; ②精神病患者; ③对该药过敏者; ④子宫腺肌症患者。

1.4 一般资料

选择 2001年 9月~2007年 12月在青岛大学医学院附属医院妇科门诊及病房接受治疗, 符合 EMT 诊断的患者共 100例。全部患者 3个月内未使用其他

药物治疗。根据确诊的时间顺序分为治疗组和对照组各 50例,两组年龄、病程及并发症的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。临床诊断 43例,经腹腔镜诊断 57例。年龄 19~38岁,平均 33岁。不孕症 21例(包括原发性和继发性不孕)。病程 6个月~15年,其中痛经者 86例(86%),性交痛者 52例(52%),月经过多者 40例(40%),月经期低热者 30例(30%),解便肛门痛者 29例(29%)。妇科检查阴道后穹隆、子宫骶骨韧带或子宫峡部有触痛性结节者 74例(74%)。B超提示卵巢巧克力囊肿者 44例(44%),月经期鼻衄者 3例(3%)。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组给予异位康冲剂(颗粒)口服,药物组成及比例:黄芪 15,桂枝 10,桃仁 10,红花 10,延胡索 10,水蛭 5,川芎 10,青皮 10,五灵脂 10,蒲黄 6,小茴香 10,乌药 10。由青岛大学医学院附属医院药厂提供。每包 12g,含生药 35g,每次 1包,每日 3次,经期停用。中药可随时起服,连续服用 3个月。

对照组给予丹那唑(Danazol)口服,剂量 200mg 次,每日 2次,如症状未能迅速缓解,逐渐加大至 600~800mg 次,在月经期第 1天开始,持续服用 3个月。两组均以 3个月为 1个疗程。

2.2 观察指标和方法

①应用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清糖链抗原 125(CA125)的含量,药盒由天津新生技术有限公司提供。采用 ELISA 法检测血清血管内皮生成因子(VEGF)含量,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司,操作按说明书进行。②总主观症状评分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]评分标准,痛经、性交痛、解便肛门痛、月经量多的症状根据程度每项定为 0~3分,总分为 12分;盆腔触痛根据程度定为 0~3分,总分 3分。上述评分之和为总主观症状评分。

2.3 疗效标准

参照《中医临床病证诊断疗效标准》^[3]制订。治愈:痛经症状(包括瘀血证候)完全消失;盆腔包块等局部症状基本消失;不孕症患者 3年内妊娠或生育。显效:症状(包括瘀血证候)基本消失;盆腔包块缩小(月经周期的同时期检查对比或 B超检查的治疗前后同时期对比);虽然局部征体存在,但不孕症患者得以受孕。有效:症状减轻;盆腔包块无增大或缩小;停药 3个月内症状不减轻。无效:主要症状无变化或

恶化;局部病变有加重趋势。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计学软件进行数据处理。组间比较采用 t 检验或 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组 50例中,痊愈 8例,显效 21例,有效 13例,无效 8例,总有效率 84%;对照组 50例中,痊愈 9例,显效 17例,有效 17例,无效 7例,总有效率 86%,两组临床疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后症状比较

表 1 示,治疗组 50例中,有 9例月经量明显减少,4例月经稀少。至用药 12周时,30例患者妇科检查盆腔触痛完全消失,23例患者性交痛消失,所有患者解便肛门痛消失。用药第 4周,4例患者有点滴阴道出血,持续 5~15天;第 8周,2例有点滴阴道流血,持续 5~8天;至治疗 12周结束时仅 1例有点滴阴道出血,持续 3天即消失。经过 12周治疗,总主观症状评分由 (6.5 ± 2.1) 分下降至 (1.05 ± 0.74) 分。治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

对照组 50例中,有 14例闭经,5例月经量明显减少。治疗第 12周时,27例患者盆腔触痛完全消失,22例性交痛消失,所有患者解便肛门痛完全消失。2例有点滴阴道出血,持续 2~10天即消失。经过 12周治疗,总主观症状评分由 (6.9 ± 1.8) 分下降至 (1.75 ± 1.01) 分,治疗前后比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后两组间总主观症状评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组子宫内膜异位症患者治疗前后临床症状比较(例)

组别	时间	例数	痛经	月经量多	性交痛	解便肛门痛	触痛
治疗组	治疗前	50	46	22	27	17	39
	治疗后	50	8	2	4	0	9
对照组	治疗前	50	40	18	25	12	35
	治疗后	50	6	1	3	0	8

3.3 两组患者治疗前后体征比较

表 2 示,治疗组及对照组用药期间子宫最大体积无明显变化。治疗组 5例附件包块消失,1例附件包块大小无变化;对照组 2例附件包块完全消失,1例附件大小无变化。两组附件包块治疗后最大体积均减少 ($P < 0.01$),但两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组子宫内膜异位症患者治疗前后子宫及附件包块最大体积比较 (cm³, 杭± 勃)

组别	时间	子宫最大体积	附件包块最大体积
治疗组	治疗前	36 44± 4 88 (50)	21 10± 10 05 (20)
	治疗后	36 24± 4 39 (50)	5 33± 3 38 (20)
对照组	治疗前	36 70± 5 06 (50)	20 41± 9 57 (20)
	治疗后	36 31± 4 97 (50)	6 13± 3 64 (20)

注:与本组治疗前比较, 爬< 0 01;括号内为例数

3 4 两组患者治疗前后血清 CA 125 值、VEGF 比较

表 3 示,治疗后两组 CA 125 值、VEGF 均显著下降,差异有统计学意义 (爬< 0 01),但两组间比较差异无统计学意义 (爬> 0 05)。

表 3 两组子宫内膜异位症患者治疗前后血清 CA 125 及 VEGF 值比较 (杭± 勃)

组别	时间	例数	CA 125 (kU/L)	VEGF (μg/ml)
治疗组	治疗前	50	139± 26	597 3± 147 7
	治疗后	50	41± 17	232 6± 91 4
对照组	治疗前	50	142± 31	572 6± 137 2
	治疗后	50	44± 29	198 7± 101 8

注:与本组治疗前比较, 爬< 0 01

3 5 不良反应

治疗组临床应用未发现明显毒副作用,对照组出现不同程度的体重增加、水肿、痤疮、肌肉痉挛、面部潮红等症状。两组治疗前后血、尿常规及肾功能无明显改变。肝功能治疗前所有患者均正常,治疗后对照组中有 2 例丙氨酸氨基转移酶略升高,未行任何处理停药 1 个月后恢复正常。两组血钙磷未见异常。

4 讨论

多数人认为 EM T 的病因是多源性的,中医学认为本病与血瘀有关。异位康冲剂方中主药黄芪补气生血、固本,能增强人体免疫功能,改善血液循环。水蛭、莪术、桃仁、红花、川芎行气破血逐瘀,均可用治血瘀经痛、腹中包块。现代药理研究表明,水蛭含水蛭素,能延缓和抑制血液凝固,从而有抗凝作用,如与莪术同用,活血力更甚,可促进局部粘连及结缔组织的松解,加快血瘀的吸收,临床症状和体征均明显改善。而桃仁、红花等药物能抑制血小板聚集,增强纤维蛋白溶解,且有免疫抑制和抗炎作用。桂枝、小茴香、延胡索、青皮、五灵脂、蒲黄等辛散温通、振奋气血、通利血脉、散瘀止痛,配合黄芪增强益气通阳的作用,配合水蛭等增强活血化瘀的作用,使补而不滞,通而不伤,共同起到治疗 EM T 的作用。

丹那唑被认为是治疗 EM T 较有效的药物。我们应用中药异位康冲剂和丹那唑分别对 50 例 EM T 患者进行治疗和疗效观察,结果表明,治疗组临床总有效率 84%,对照组临床总有效率 86%,两组临床总有效率差异无统计学意义。服药期间所有患者症状均有不同程度的减轻,两组附件包块治疗后最大体积均减少,两组间比较差异无统计学意义,表明中药方异位康冲剂具有活血消癥、化瘀止痛之功用,并有改善痛经、缩小异位病灶、缓解症状、改善体征等疗效,其中对痛经症状的改善最为显著,治疗后患者痛经程度明显减轻甚至消失,痛经评分明显降低,痛经时间明显缩短。

异位的子宫内膜可以产生 CA 125,体液中 CA 125 浓度升高主要是由于富含 CA 125 的组织异常增生所致,并且 CA 125 的浓度与子宫内膜发育密切相关^[4]。M cBean 等^[5]发现,EM T 患者子宫内膜细胞产生的 CA 125 是正常子宫内膜细胞的 2~ 4 倍,可能为患者 CA 125 升高的主要原因之一。1996 年 Barbieri 等首次报告 EM T 患者血清中 CA 125 水平较对照组明显升高,并随病情严重程度而增加,当这些含 CA 125 抗原的组织异常增生时,血清 CA 125 及其他体液中的 CA 125 浓度升高。当病灶去除,CA 125 水平随之下降^[6- 7]。我们观察了两组治疗前后的 CA 125 值变化,结果显示,两组患者 CA 125 值水平在治疗后较治疗前均明显下降,提示经用中药后患者异位内膜的生长受抑制,异位内膜发生萎缩,其分泌 CA 125 亦减少。由于 EM T 患者血清 CA 125 值与其临床期别存在正相关^[8],从而能够通过监测血清 CA 125 的动态变化判断 EM T 患者手术或服药治疗后的疗效及预后,指导或修改治疗计划与方案,并可早期发现复发病例。

异位内膜本身及其周围组织新的血供的建立和维持是子宫内膜异位种植存活和 EM T 发生的基本条件。VEGF 是一种高度特异性的血管内皮细胞有丝分裂原,不仅参与月经周期中子宫内膜的血管生成,而且与以血管过度生成为特点的病理过程密切相关,参与细胞外蛋白水解和基底膜的降解,利于血管内皮细胞的迁移和增生^[9- 10]。近年来通过腹腔镜及开腹手术等研究发现,异位病灶周围间质的毛细血管数量及面积均有明显增高^[11- 12],说明血管生成在 EM T 发病过程中起了重要的作用。本研究结果表明,经中药异位康冲剂治疗后,患者血清 VEGF 水平明显降低,可通过调节 VEGF 的表达抑制异位病

灶及周围的新生血管形成,从而抑制异位子宫内膜的生长、发育,这可能是异位康冲剂临床有效治疗EMT的机理之一。

综上所述,中药异位康冲剂具有缓解症状、改善体征、促进受孕的临床疗效,且毒性小,无不良反应,但中医对EMT研究还存在着一些问题,如辨证分型繁多、缺乏客观化的指标、疗效评定亦缺少量化标准等,需针对这些问题进一步研究出中医治疗EMT的最佳方案,挖掘研制出与西药疗效相似,安全价廉而患者易于接受的有效新药。

参考文献

- [1]石一复. 子宫内膜异位症 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 2002: 104- 127.
- [2]中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 第 1辑. 1993: 267- 271.
- [3]王净净,龙俊杰. 中医临床病证诊断疗效标准 [M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 1993: 178- 180.
- [4]曹泽毅. 中华妇产科学 (下册) [M]. 北京:人民卫生出版社, 1999: 1281- 1282, 1301.
- [5]McBean JH, Brumsted JR. In vitro CA 125 secretion by endometrium from women with advanced endometriosis [J]. Fertil Steril 1993, 59(1): 89- 92.

- [6]Barbieri RL, Miloff JM, Bast RC, et al. Elevated serum concentration of CA 125 in patients with advanced endometriosis [J]. Fertil Steril 1986, 45 (6): 630.
 - [7]Patton R, Field CS, Havens RW, et al. CA 125 levels in endometriosis [J]. Fertil Steril 1986, 45 (6): 770.
 - [8]胡晓霞,王孟龙. 子宫内膜异位症及子宫腺肌症患者的血清 CA 125测定 [J]. 广西医科大学学报, 1999, 10 (2): 89- 90.
 - [9]Brekken RA, Thorpe PE. Vascular endothelial growth factor and vascular targeting of solid tumors [J]. Anticancer Res, 2001, 21 (6B): 4221- 4229.
 - [10]Toi M, Matsumoto T, Bando H. Vascular endothelial growth factor: Its prognostic, predictive, and therapeutic implications [J]. Lancet Oncol 2001, 2 (11): 667- 673.
 - [11]Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid [J]. Hum Reprod Update, 1998, 4 (5): 741- 751.
 - [12]Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, et al. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis [J]. Fertil Steril 1993, 59 (4): 778- 782.
- 收稿日期: 2010- 02- 26;修回日期: 2010- 07- 23)

编辑:叶晨]

(上接第 19页)

前 10天感冒后喘咳、胸闷、心悸加重,不能平卧,咯黏痰,色微黄,腹胀纳差,自汗畏冷,尿少便干。检查见:紫绀,球结膜充血水肿,颈静脉怒张,双肺底可闻及湿啰音,三尖瓣区可闻及收缩期杂音,肝大,肝颈静脉回流征(+),下肢水肿,舌质暗,舌下青筋显露,苔白微腻,脉细滑。辨证为心肾阳虚,痰瘀互阻,兼感外邪。曹老师处方:紫苏子 12g、白芥子 12g、莱菔子 9g、葶苈子 15g、陈皮 12g、半夏 12g、石菖蒲 20g、桃仁 12g、红花 12g、鱼腥草 20g、连翘 20g、金银花 20g、瓜蒌 20g、薤白 15g、茯苓 15g、紫菀 12g、款冬花 12g, 4剂。西药予基础治疗(吸氧、抗感染)。二诊,药后喘咳、胸闷、水肿减轻,仍痰黄,伴纳差乏力;上方加黄芪 30g、桑白皮 20g、竹沥 10ml, 5剂。三诊,喘咳、胸闷明显减轻,可平卧,痰白,腹胀、便干,仍有轻度水肿;上方去连翘 20g、金银花 20g,加桂枝 12g、淫羊藿 15g、肉苁蓉 12g、麦冬 12g、茯苓加至 20g, 7剂。四诊,药后尿多,喘咳、胸闷、腹胀显著减轻,活动后心悸、气短,舌质暗红,苔白,脉细滑;上方去鱼腥草、白芥子、莱菔子、

竹沥,加玉竹 20g、香加皮 12g, 7剂。患者服药后喘咳、胸闷、心悸等症状显著改善,纳增,肿退,二便调。曹老师继以葶苈子 15g、紫苏子 12g、玉竹 20g、香加皮 12g、黄芪 30g、陈皮 12g、半夏 12g、石菖蒲 20g、丹参 12g、红花 12g、薏苡仁 20g等药为基本方加减化裁,服药 20余天,本地虽气温波动甚剧,但患者病情稳定,生活基本自理。

参考文献

- [1]潘九英,金芝贵,吴飞华. 葶苈子及其复方治疗心血管系统疾病的研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42 (12): 83- 85.
- [2]陈颖萍,李国信,张锡玮,等. 香加皮临床应用情况及不良反应预防 [J]. 辽宁中医杂志. 2005, 32 (6): 598- 599.
- [3]王利萍,刘建利. 香加皮的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40 (3): 463- 496.
- [4]曹玉山. 痰瘀同治与温阳利水并治心衰 [J]. 中华中医药学刊. 2007, 25 (1): 36- 38.

收稿日期: 2010- 03- 12)

编辑:洪涛]