

腹腔镜切除术后应用桂枝茯苓胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床观察

李彩辉^{1*}, 朱慧芳^{1#}, 翟悦静¹, 刘秋杨²(1.廊坊卫生职业学院/廊坊卫生职业学院附属医院, 河北 廊坊 065001; 2.廊坊市人民医院, 河北 廊坊 065001)

中图分类号 R711.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3807-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.22

摘要 目的:观察腹腔镜切除术后应用桂枝茯苓胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症(EMS)的疗效和安全性。方法:87例EMS患者随机分为对照组(44例)和观察组(43例)。对照组患者行腹腔镜切除术,术后第1次月经来潮后第1天给予注射用醋酸亮丙瑞林3.75 mg,肌内注射,每日1次。观察组患者在对照组治疗的基础上口服桂枝茯苓胶囊0.93 g,每日3次。两组疗程均为6个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)和催乳素(PRL)水平,治疗6个月后的复发情况及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。治疗前,两组患者E₂、FSH、LH、PRL比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗后,两组患者E₂、FSH、LH、PRL均显著低于同组治疗前,且观察组E₂、FSH、LH低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05);但两组患者PRL比较差异无统计学意义(P>0.05)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。结论:腹腔镜切除术后,桂枝茯苓联合醋酸亮丙瑞林治疗EMS,可显著提高疗效,降低患者性激素水平及复发率,且不增加不良反应的发生。

关键词 腹腔镜切除术;桂枝茯苓胶囊;醋酸亮丙瑞林;子宫内膜异位症;疗效;安全性

Clinical Observation of Guizhi Fuling Capsule Combined with Leuprolide Acetate in the Treatment of Endometriosis after Laparoscopiesurgery

LI Caihui¹, ZHU Huifang¹, ZHAI Yuejing¹, LIU Qiuyang²(1.Langfang Health Vocational College/Affiliated Hospital of Langfang Health Vocational College, Hebei Langfang 065001, China; 2.Langfang People's Hospital, Hebei Langfang 065001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of Guizhi fuling capsule combined with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis (EMS) after laparoscopiesurgery. METHODS: 87 EMS patients were randomly divided into control group (44 cases) and observation group (43 cases). Control group received EMS resection under laparoscope, 3.75 mg Leuprolide acetate for injection was given in the first day of postoperative first menstruation by intramuscular injection, once a day. Observation group additionally received 0.93 g Guizhi fuling capsule, 3 times a day. The treatment course for both groups was 6 months. Clinical efficacy, estradiol (E₂), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and prolactin (PRL) levels before and after treatment, recurrence after 6 months and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, recurrence rate was significantly lower than control group, the differences were statistically significant (P<0.05). Before treatment, there were no significant differences in E₂, FSH, LH and PRL in 2 groups (P>0.05); after treatment, E₂, FSH, LH and PRL in 2 groups were significantly lower than before, and E₂, FSH and LH in observation group were lower than control group, the differences were statistically significant (P<0.05), but there was no significant difference in PRL in 2 groups (P>0.05). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions in 2 groups (P>0.05). CONCLUSIONS: After laparoscope resection, Guizhi fuling capsule combined with leuprolide acetate can effectively improve efficacy, reduce sex hormone level and recurrence rate, and do not increase the incidence of adverse reactions in the treatment of EMS.

KEYWORDS Laparoscopiesurgery; Guizhi fuling capsule; Leuprolide acetate; Endometriosis; Efficacy; Safety

741.
[6] 刘为萍,刘素香,唐慧珠,等.雷公藤研究新进展[J].中草药,2010,41(7):1215.

[7] 李林峰.皮炎湿疹的治疗[M].北京:人民军医出版社,

* 副主任医师,高级讲师。研究方向:妇产科常见病、医学教育。
电话:0316-2039191。E-mail:zhuhf73022@sina.com

通信作者:副主任医师,教授,硕士。研究方向:妇产科常见病、肿瘤病理。电话:0316-2039191。E-mail:zhuhf73022@sina.com

2006:56-57.

[8] 谢帆,刘斌,李芳,等.顽癣浮萍汤联合丙酸氟替卡松乳膏治疗湿疹56例[J].河南中医,2015,35(11):2772.

[9] 张秋萍,田振,刘志宏,等.雷公藤多苷片的抗炎作用及体内药效动力学研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):122.

(收稿日期:2016-03-01 修回日期:2016-08-03)

(编辑:陈宏)

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)是指子宫内膜腺体及间质种植在宫腔以外的部位继续生长,诱发患者出现周期性疼痛、性交痛等临床症状^[1]。该病组织学表现为良性,但易复发,具有增生、浸润及转移等恶性行为,发病率约为11%~16%,是育龄女性常见病之一,可引发不孕等并发症,严重影响患者的日常生活^[2]。目前,由于剖宫产率上升等诸多因素,使EMS的发病率逐年上升^[3]。腹腔镜切除术虽然是治疗EMS的首选方法,但由于术中不可能清除所有病灶,使复发率较高。醋酸亮丙瑞林是促性腺激素释放激素激动药,是EMS患者行腹腔镜切除术后的常用药物,但长期应用可产生较大的肝、肾反应。因此,如何有效地减少EMS患者术后复发率,优化治疗方案,减轻不良反应,提高疗效,已成为妇科医师关注的焦点。桂枝茯苓胶囊具有改善微循环、消肿镇痛的作用,可使EMS病灶溶解消散^[4]。为此,在本研究中笔者观察了腹腔镜切除术后,桂枝茯苓胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗EMS的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年7月—2015年1月廊坊卫生职业学院附属医院和廊坊市人民医院共同收治的87例拟行腹腔镜切除术的EMS患者,均符合EMS的相关诊断标准^[5];按1985年美国生育协会提出的“修正子宫内膜异位症分期法”(rAFS)分期^[6]为I~IV期。将所有患者按随机数字表法分为观察组(43例)和对照组(44例)。观察组患者年龄(33.12±4.56)岁,病程(5.73±2.31)年,孕次(2.54±0.67)次,产次(1.83±0.53)次;rAFS分期:I期6例,II期15例,III期17例,IV期5例。对照组患者年龄(32.78±3.89)岁,病程(5.86±2.67)年,孕次(2.81±0.72)次,产次(1.69±0.48)次;rAFS分期:I期7例,II期17例,III期16例,IV期4例。两组患者年龄、病程、孕次、产次、rAFS分期等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合美国生育协会的rAFS分期标准;(2)经病理检查均确诊为EMS。排除标准:(1)合并盆腔慢性炎症;(2)合并有影响药物治疗的其他疾病或激素相关性疾病;(3)对本研究所用药物过敏。

1.3 治疗方法

对照组患者行腹腔镜切除术,术后第1次月经来潮后第1天给予注射用醋酸亮丙瑞林(上海丽珠制药有限公司,规格:2 ml:3.75 mg,批准文号:国药准字H20093852)3.75 mg,肌肉注射,每日1次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予桂枝茯苓胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,规格:0.31 g,批准文号:国药准字Z10950005)0.93 g,每日3次。两组疗程均为6个月。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)和催乳素(PRL)水平,治疗6个月后复发情况及不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

显效:盆腔检查无肿块可见,临床症状全部消失;缓解:盆

腔检查无肿块及其他阳性体征可见,临床症状显著减轻;无效(复发):盆腔检查发现明显肿块或有其他阳性体征可见,临床症状无明显改善。总有效率=(显效例数+缓解例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 E_2 、FSH、LH、PRL比较

治疗前,两组患者 E_2 、FSH、LH、PRL比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 E_2 、FSH、LH、PRL均显著低于同组治疗前,且观察组 E_2 、FSH、LH低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者PRL比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后 E_2 、FSH、LH、PRL比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of E_2 , FSH, LH and PRL between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	E_2 , ng/L	FSH, U/L	LH, U/L	PRL, μ g/L
对照组	43	治疗前	185.43±32.65	6.51±0.84	6.43±0.85	362.43±50.65
		治疗后	143.37±27.83*	6.27±0.83*	6.24±0.75*	339.57±48.93*
观察组	44	治疗前	184.27±31.95	6.53±0.71	6.49±0.76	361.98±51.67
		治疗后	116.45±25.17**	6.01±0.63*	6.03±0.59**	316.81±49.75*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	显效	缓解	无效	总有效率, %
对照组	43	22	10	11	74.41
观察组	44	32	9	3	93.18*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者复发率比较

对照组有11例患者复发,复发率为25.58%;观察组有3例患者复发,复发率为6.82%。观察组复发率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 不良反应

两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),且出现不良反应患者的临床症状随用药结束而逐渐消失,无严重不良影响,无需特殊处理,详见表3。

表3 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	盗汗	潮热	阴道出血	阴道干涩	轻度恶心	总发生率, %
对照组	43	3(6.98)	3(6.98)	1(2.33)	1(2.33)	3(6.98)	25.58
观察组	44	2(4.55)	3(6.82)	2(4.55)	2(4.55)	3(6.82)	27.27

3 讨论

作为雌激素依赖性疾病,EMS虽属良性病变,却具备恶性肿瘤的类似生物学行为,可复发和远处转移,尤以盆腔脏器及腹膜种植最为常见。目前,腹腔镜切除术已成为临床上诊断及治疗EMS的金标准^[7-8]。但腹腔镜切除术存在手术中只能尽量切除肉眼可见的EMS病灶,对于肉眼难以分辨、侵袭较深组织的病灶难以完全切除等缺点,而术后这些难以切除的微小病灶在性激素的刺激下可再次生长,这也是造成EMS病灶扩散、种植和浸润的原因。术后给予药物治疗可有效避免这些情况的发生。郑兴宗^[9]研究认为,腹腔镜手术联合药物治疗EMS,可抑制患者卵巢及垂体功能,使残存的EMS病灶坏死及吸收,显著提高临床效果。

醋酸亮丙瑞林是EMS患者行腹腔镜切除术后的常用药物^[10],作为天然促性腺激素释放激素的同工异质体,醋酸亮丙瑞林的促LH释放活性是天然促性腺激素的100~200倍。该药可通过抑制EMS患者术后垂体的功能,来抑制卵巢性激素分泌,降低体内雌激素水平,引起暂时性绝经,使EMS病灶萎缩退化^[11];同时,该药可提高辅助性T细胞的有丝分裂活性、数量及机体免疫力,起到杀伤异位子宫内膜的作用^[12-13]。目前,腹腔镜切除术后,醋酸亮丙瑞林治疗EMS患者的疗效尚有一定的争议^[14]。

桂枝茯苓胶囊源于明代张仲景的《金匱要略》,由桂枝、茯苓及牡丹皮等中药提取精炼而得,具有温经行气、消除肿块、活血化瘀的功效,全方阴阳兼顾,扶本固正,祛邪通络。桂枝茯苓胶囊可使病灶溶解液化,有利于EMS病灶的消散及吸收,降低停药后的复发率^[15];可通过改善血液黏稠度和局部微循环,促使E₂、FSH、LH等性激素恢复平衡,促进异位内膜萎缩^[16]。此外,还可通过抑制白细胞介素等炎症因子水平达到减轻机体组织损伤、抑制病情进展的目的。

本研究结果显示,治疗后两组患者E₂、FSH、LH、PRL均显著低于同组治疗前,且观察组E₂、FSH、LH低于对照组,差异均有统计学意义;但两组患者PRL比较差异无统计学意义。这提示,桂枝茯苓胶囊联合醋酸亮丙瑞林可显著降低性激素水平。该结果与相关文献研究^[17]一致。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这提示,桂枝茯苓胶囊联合醋酸亮丙瑞林不会增加不良反应的发生。观察组患者总有效率显著高于对照组,复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,桂枝茯苓胶囊联合醋酸亮丙瑞林的疗效显著,可降低复发率。该结果与相关文献研究^[18]一致。

综上所述,腹腔镜切除术后,桂枝茯苓胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗EMS,可显著提高疗效,降低患者性激素水平及复发率,且不增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小、观察时间较短,故此结论有待大样本、长期研究进一步证实。

参考文献

[1] 刘素芬,施如霞,谢晔玲.单纯腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症和腹腔镜手术联合药物治疗子宫内膜异位症的疗效比较分析[J].中国医药指南,2009,7(16):30.
[2] Bullett C, Coccia ME, Battistoni S, et al. Endometriosis and infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2010, 27(8): 441.

[3] Vitobello D, Fattizzi N, Santoro G, et al. Robotic surgery and standard laparoscopy: a surgical hybrid technique for use in colorectal endometriosis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(1):217.
[4] 杨长群,汪向红,蒋依伶.桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症疗效分析[J].河北医药,2015,37(2):194.
[5] 乐杰.妇产科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2007:354.
[6] American fertility society. Revised Americanfertilitysocietyclassificationofe nometriosis[J]. Fertil Steril, 1985, 43(3):351.
[7] 范宝光,任琛琛. GnRHa 联合反加疗法用于腹腔镜术后子宫内膜异位症的临床观察[J].国际妇产科杂志,2013,40(1):87.
[8] 陈琼,何莎,王瑾,等.腹腔镜保守性手术后配合药物治疗子宫内膜异位症效果观察[J].河南师范大学学报:医学版,2015,12(2):118.
[9] 郑兴宗.腹腔镜手术分别联合 GnRH-a 与孕三烯酮治疗子宫内膜异位症的效果比较[J].实用药物与临床,2014,17(3):378.
[10] 王芳芳,付朝霞,袁庆新.子宫内膜异位症患者腹腔镜术后应用 GnRH-a 的效果分析[J].中国生化药物杂志,2014,34(7):108.
[11] Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, et al. 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis[J]. Hum Reprod, 2011, 26(1):313.
[12] 程珊,马建芳.腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)治疗子宫内膜异位症的疗效分析[J].中国性科学,2015,24(8):19.
[13] 张立兰,刘闪,赵丽芝,等.腹腔镜手术联合 GnRH-a 治疗卵巢子宫内膜异位症的临床研究[J].医学理论与实践,2015,28(2):151.
[14] 赵淑珍,吴素慧.促性腺激素释放激素类似物治疗子宫内膜异位症副作用的临床观察[J].山西医科大学学报,2012,43(4):302.
[15] 杨长群,汪向红,蒋依伶.桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症疗效分析[J].河北医药,2015,37(2):194.
[16] 王伟,郝淑娟.腹腔镜术后应用 GnRHa 联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫内膜异位症的疗效分析[J].中外医疗,2013,32(30):93.
[17] 张玲玲,应小燕.腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症疗效的比较研究[J].中国微创外科杂志,2015,15(4):305.
[18] 张庆霞,李喜英,张蕴霞,等.重度子宫内膜异位症术后使用 GnRH-a 与孕三烯酮的临床观察[J].实用妇产科杂志,2015,31(2):153.

(收稿日期:2016-03-07 修回日期:2016-07-12)

(编辑:陈宏)