

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.029

❖ 临床研究 ❖

桂枝茯苓胶囊治疗子宫内膜异位症的临床研究

金洁琼, 王丽先, 刘钦文

(青岛市胶州中心医院妇科, 山东 青岛 266300)

【摘要】目的: 探究桂枝茯苓胶囊治疗肾虚血瘀型子宫内膜异位症 (EMT) 的临床研究。**方法:** 以 90 例 EMT 患者为研究对象, 按照治疗方法不同分为对照组 ($n=45$) 和观察组 ($n=45$)。对照组给予常规治疗 (孕三烯酮胶囊); 观察组给予常规 + 桂枝茯苓胶囊治疗。治疗 3 个月后, 比较两组患者临床疗效, 中医证候积分、血液流变学指标 [凝血酶原时间 (PT)、血小板计数 (PLT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)]、性激素 [卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2)] 水平、血清因子 [转化生长因子 β (TGF- β 1)、前列腺素 E_2 (PGE $_2$)、血栓素 B_2 (TXB $_2$)] 水平。**结果:** 治疗 3 个月后, 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$); 患者中医证候积分、PLT、FIB、FSH、LH、 E_2 、TGF- β 1、PGE $_2$ 及 TXB $_2$ 水平均降低, 且观察组低于对照组 ($P<0.05$); PT、TT 水平较治疗前均升高, 且观察组高于对照组 ($P<0.05$)。**结论:** 桂枝茯苓胶囊治疗 EMT 效果较好, 可改善中医症状及血液流变学指标, 降低性激素水平及血清因子水平。

【关键词】 子宫内膜异位症; 桂枝茯苓胶囊; 血液流变学; 血清转化生长因子 β

【中图分类号】 R711.71; R285.5 **【文献标志码】** A

Clinical study of Guizhi Fuling capsule in the treatment of endometriosis

JIN Jie-qiong, WANG Li-xian, LIU Qin-wen

(Department of Gynecology, Qingdao Jiaozhou Central Hospital, Qingdao 266300, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical study of Guizhi Fuling capsule in the treatment of endometriosis (EMT) of kidney deficiency and blood stasis type. **Methods:** 90 patients with EMT were selected and divided into control group ($n=45$) and observation group ($n=45$) according to different treatment methods. The control group was given conventional treatment (gestrinone capsule), and the observation group was given conventional treatment and Guizhi Fuling capsule. The clinical efficacy, TCM syndromes scores, hemorheological indicators [prothrombin time (PT), platelet count (PLT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB)], sex hormones [follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2)] and serum factors [transforming growth factor- β (TGF- β 1), prostaglandin E_2 (PGE $_2$), thromboxane B_2 (TXB $_2$)] after 3 months of treatment were compared between the two groups of patients. **Results:** After 3 months of treatment, the total effective rate in observation group was higher than that in control group ($P<0.05$). The scores of TCM syndromes and levels of PLT, FIB, FSH, LH, E_2 , TGF- β 1, PGE $_2$ and TXB $_2$ were reduced compared with those before treatment, and the scores and levels in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). The PT and TT levels increased compared to before treatment, and the indicators in observation group were longer than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Guizhi Fuling capsule has significant efficacy in treating EMT. It can improve the TCM symptoms and hemorheological indicators and reduce the levels of sex hormones and serum factors.

【Key words】 Endometriosis; Guizhi Fuling capsule; Hemorheology; Serum transforming growth factor β

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMT) 是由生长活性的内膜组织在子宫外部生长、浸润引发的一种疾病, 临床表现为痛经、月经不调、腹痛及慢性盆腔疼痛等, 甚至不育^[1-2]。育龄期女性为 EMT 好发人群, 其发病率较高, 可达 25%, 且呈逐渐上升趋势^[3]。既往研究^[4]表明, EMT 与盆腔炎症及纤维化密切相关, 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β 1) 是一种较强的致纤维化因子, 可调节

异位子宫内膜细胞代谢, 诱导异位病灶血管生成, 促进 EMT 形成与浸润。EMT 治疗以药物治疗和手术治疗为主, 针对有生育需求的患者, 一般选用药物治疗。孕三烯酮胶囊能够抑制卵巢分泌功能, 使 EMT 患者病灶退化、萎缩, 抑制病情发展^[5]。近年来, 随着中西医结合的发展, 中医治疗已广泛应用于临床治疗。中医认为, EMT 主要由肾虚血瘀、瘀阻胞宫所致, 桂枝茯苓胶囊为中成药, 可活血化瘀, 消肿止

基金项目: 青岛市市级临床重点专科妇产科资助 (2022 - 2024 年)

作者简介: 金洁琼 (1982 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: jjq19820320@163.com

通讯作者: 王丽先。E-mail: WLX671128@163.com

痛,可用于 EMT 治疗^[6]。本研究主要探究桂枝茯苓胶囊治疗子宫内膜异位症的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月青岛市胶州中心医院收治的 90 例 EMT 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 EMT 诊断标准^[7];(2)符合中医肾虚血瘀型诊断标准^[8],主症:下腹胀痛、月经不调、痛引腰骶,次症:畏寒肢冷、头晕耳鸣、舌暗紫、苔薄白、脉

弦或弦滑;(3)r-AFS 分期为 II - IV 期;(4)未绝经;(5)患者知情同意。排除标准:(1)入组前 3 个月使用激素类药物者;(2)其他妇科疾病者;(3)近期重大外科手术者;(4)恶性肿瘤者;(5)血液、免疫系统疾病者;(6)对所用药物过敏者;(7)严重器官功能障碍者;(8)精神异常者;(9)怀孕或哺乳期女性。按照治疗方式不同将患者分为对照组和观察组,每组各 45 例。本研究已通过本院伦理委员会审批。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	年龄(岁)	病程(年)	r-AFS 分期			EMT 分型		
			II	III	IV	腹膜型	卵巢型	深部浸润
观察组($n=45$)	32.46 ± 3.24	3.18 ± 1.02	16(35.56)	26(57.78)	3(6.66)	11(24.45)	28(62.22)	6(13.33)
对照组($n=45$)	32.13 ± 3.17	3.24 ± 1.05	14(31.11)	25(55.56)	6(13.33)	14(31.11)	24(53.33)	7(15.56)
$t/Z/\chi^2$ 值	0.488	0.275		0.777			0.745	
P 值	0.627	0.784		0.437			0.689	

1.2 方法

对照组给予常规治疗,分别于月经第 1、4 天口服孕三烯酮胶囊(英国 Patheon U. K. Limited),2.5 mg/次,1 次/d,其他时间 2.5 mg/次,2 次/周,连续治疗 3 个月。观察组口服孕三烯酮胶囊,方法同对照组,同时口服桂枝茯苓胶囊(江苏康缘药业股份有限公司),0.93 g/次,3 次/d,经期停用,连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:参照《中医病症诊断疗效标准》^[8],显效:症状完全消失,B 超显示盆腔肿块基本消失;有效:症状明显改善,盆腔肿块缩小 75%;无效:症状、盆腔肿块均无明显改变,甚至加重。总有效率 = (显效 + 有效)例数/总例数 × 100%。(2)中医证候积分:治疗前后参考《中药新药临床研究指导原则》^[9]评估患者月经不调、下腹胀痛、痛引腰骶、畏寒肢冷、头晕耳鸣积分,均以 2、4、6 分计,分数与严重程度成正比。(3)血液流变学:治疗前后采用 SYSMEX 型全自动血液分析仪(日本 Sysmex 公司)检测患者血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)水平,采用 von-clauss 法检测纤维蛋白原(FIB)水平。(4)性激素水平:采用放射免疫法检测治疗前后患者卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)水平。(5)血清因子:治疗前及治疗 3 个月后采用酶联免疫吸附试剂盒(Abcam)检测转化生长因子- β (TGF- β 1)水平,采用化学发光法检测前列腺素 E_2 (PGE $_2$)、血栓素 B $_2$ (TXB $_2$)水平。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量

资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内比较行配对 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验,等级资料行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组总有效率为 88.89%,高于对照组的 71.11% ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=45$)	28(62.22)	12(26.67)	5(11.11)	40(88.89)
对照组($n=45$)	20(44.44)	12(26.67)	13(28.89)	32(71.11)
Z/χ^2 值		2.026		4.444
P 值		0.043		0.035

2.2 两组患者中医证候积分比较

治疗前,两组患者中医证候积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者中医证候积分均降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者血液流变学指标比较

治疗前,两组患者 PLT、PT、TT 及 FIB 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者 PLT、FIB 水平均降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$);两组患者 PT、TT 水平均升高,且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者性激素水平比较

治疗前,两组患者 FSH、LH、 E_2 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组

患者 FSH、LH、E₂ 水平均降低,且观察组均低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者血清因子水平比较

治疗前,两组患者 TGF- β 1、PGE₂ 及 TXB₂ 水平

比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月,两组患者 TGF- β 1、PGE₂ 及 TXB₂ 水平均降低,且观察组均低于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表 3 两组患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	下腹胀痛		月经不调		痛引腰骶		畏寒肢冷		头晕耳鸣	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=45$)	4.37±0.52	1.85±0.22*	4.13±0.48	1.96±0.23*	4.49±0.46	2.08±0.22*	4.25±0.55	2.13±0.18*	3.98±0.47	1.81±0.21*
对照组($n=45$)	4.43±0.54	2.04±0.26*	4.08±0.45	2.11±0.25*	4.41±0.44	2.24±0.27*	4.19±0.51	2.39±0.24*	3.92±0.45	1.96±0.23*
t 值	0.537	3.742	0.510	2.962	0.843	3.082	0.537	5.814	0.619	3.231
P 值	0.593	<0.001	0.611	0.004	0.401	0.003	0.593	<0.001	0.538	0.002

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 4 两组患者血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PLT($\times 10^9/L$)		PT(s)		TT(s)		FIB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=45$)	386.75±29.44	216.54±22.36*	7.47±1.38	12.85±2.12*	9.23±1.42	16.69±2.27*	7.16±1.38	3.21±0.54*
对照组($n=45$)	394.62±30.28	241.43±23.51*	7.35±1.33	11.07±1.95*	9.17±1.45	14.98±2.19*	7.24±1.43	3.53±0.61*
t 值	1.250	5.146	0.420	4.145	0.198	3.637	0.270	2.635
P 值	0.215	<0.001	0.676	<0.001	0.843	<0.001	0.788	0.010

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 5 两组患者性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FSH(U/L)		LH(U/L)		E ₂ (pmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=45$)	8.56±1.24	3.16±0.94*	9.85±1.43	4.25±1.13	231.68±21.43	98.36±9.94*
对照组($n=45$)	8.61±1.27	4.72±1.03*	9.91±1.46	5.67±1.25*	228.17±20.55	112.45±11.68*
t 值	0.189	7.505	0.197	5.653	0.793	6.163
P 值	0.851	<0.001	0.844	<0.001	0.430	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 6 两组患者血清因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TGF- β 1($\mu\text{g/L}$)		PGE ₂ (nmol/L)		TXB ₂ (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=45$)	24.58±2.53	12.53±1.35*	33.46±3.71	18.39±1.94*	141.55±14.33	81.92±8.42*
对照组($n=45$)	24.67±2.59	14.86±1.49*	33.12±3.64	20.72±2.25*	139.64±14.18	86.65±8.83*
t 值	0.167	7.774	0.439	5.261	0.636	2.601
P 值	0.868	<0.001	0.662	<0.001	0.527	0.011

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

EMT 为常见妇科疾病,该病易导致患者盆腔、卵巢等发生粘连,最终影响患者内分泌平衡及卵巢功能,其发病机制尚未明确,多认为与遗传、激素、免疫、环境、细胞等因素有关^[10-11]。考虑到育龄期患者对生育的需求,因此,临床上多选用保留子宫和卵巢保守治疗,孕三烯酮可在下丘脑、垂体卵巢轴发挥调节作用,降低机体雌激素和孕激素水平,抑制异常的子宫内膜增生,常被用于 EMT 治疗^[12]。虽然,西医治疗已在临床上取得一定成效,但其会引发多种不良反应,且远期疗效欠佳,近年来,中西医结合已成为 EMT 中重要研究。

EMT 属“痛经”“月经不调”“不孕”等范畴,经

事来或不来皆腹痛,因气血不调。中医认为 EMT 由肾虚血瘀所致,肾经亏虚、气滞血瘀、阻塞胞宫脉络、停滞日久、不通则痛,正如《素问·上古天真论》所指:肾者主水,藏于脏腑之精,因此,治疗应以活血化瘀、益肾气为主。《金匱要略方义》曾记载,桂枝茯苓汤具备祛病散瘀作用^[13]。桂枝茯苓胶囊由多种中药组成,其中桂枝有温经通脉、发汗解肌之效;茯苓有健脾益气、止血祛湿、淡渗利湿之效;牡丹皮有活血化瘀、消炎止痛之效;桃仁可活血祛瘀;白芍可补肾养血、祛瘀生新、缓急止痛,诸药合用可活血化瘀、补益肾气。现代药理研究^[14-15]表明,桂枝茯苓胶囊具有免疫调节、抗菌消炎、改善微血液流变学作用。本研究发现,治疗后观察组总有效率高于对照组,中医证候积分低于对照组,说明桂枝茯苓胶囊能够改善

EMT 患者临床症状,这主要归功于其中药成分具有温经通脉、消炎止痛等功效。

EMT 患者血管内皮细胞受损,体内促凝物水平升高增多,抗凝物质水平降低,导致血小板的黏性增加,既往研究^[16-17]表明,EMT 患者 PLT、FIB 水平升高,PT、TT 缩短。本研究发现,与对照组相比,观察组血液流变学指标较优,表明桂枝茯苓胶囊能够改善 EMT 血液流变学指标。分析原因可能是 FIB 是凝血级联反应最终产物,桂枝茯苓胶囊有活血化瘀之效,可降低 FIB 水平,进而改善 PT、TT 指标及血小板聚集现象,调节机体凝血系统^[18]。此外,桂枝茯苓胶囊能够调节性激素轴功能,降低血液粘稠度,增强抗炎、抗氧化能力^[19]。此外,TGF- β 1 可刺激纤维及胶原蛋白合成,促进黏连进程,进而加重 EMT; PGE₂ 是一种致痛物质,具有较强的血管舒张作用,可增强组胺等炎性刺激作用;TXB₂ 在一定程度上可反应 EMT 患者血管炎性反应^[20-21]。本研究结果显示,治疗后,患者性激素及血清因子水平降低,且观察组低于对照组,说明枝茯苓胶囊能够降低 EMT 患者性激素、TGF- β 1、PGE₂、TXB₂ 水平。这可能是由于桂枝茯苓胶囊能够降低 EMT 患者 FSH、LH、E₂ 水平,促进其病灶萎缩,进而达到治疗 EMT 的效果^[22];枝茯苓胶囊具有抗菌消炎作用,可缓解患者炎症反应,进一步抑制 TGF- β 1 剂下游信号通路活性,抑制细胞纤维化进程及病情发展;枝茯苓胶囊能够改善病灶血管通透性,增强机体代谢功能,促进炎性物质代谢,降低 PGE₂、TXB₂ 水平。

综上,枝茯苓胶囊能够改善 EMT 患者症状及血液流变学水平,降低患者性激素水平及 TGF- β 1 水平,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations [J]. *The Lancet*, 2021, 397 (10276): 839 - 852.
- [2] Shim JY, Laufer MR. Adolescent endometriosis: an update [J]. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2020, 33 (2): 112 - 119.
- [3] Saavalainen L, Tikka T, But A, et al. Trends in the incidence rate, type and treatment of surgically verified endometriosis—a nationwide cohort study [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2018, 97 (1): 59 - 67.
- [4] Wang S, Zhang M, Zhang T, et al. microRNA-141 inhibits TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition through inhibition of the TGF- β 1/SMAD2 signalling pathway in endometriosis [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2020, 301 (3): 707 - 714.
- [5] 苏惠文, 黄浩, 李新红, 等. 妇科千金胶囊辅助孕三烯酮对子宫内膜异位症患者性激素和血管新生因子的影响 [J]. *中国计划*

生育学杂志, 2020, 28 (2): 180 - 183, 188.

- [6] 胡婷婷, 程静, 董利平. 加味桂枝茯苓汤联合 GnRHa 治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者性激素及体液免疫功能的影响 [J]. *海南医学*, 2022, 33 (8): 1016 - 1019.
- [7] 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.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 5 - 10.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 43.
- [10] Chapron C, Marcellin L, Borghese B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15 (11): 666 - 682.
- [11] Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *F1000Research*, 2019, 8: F1000FacultyRev-F1000Faculty529.
- [12] 周娟, 王春冬, 霍安妮. 孕三烯酮联合腹腔镜对不孕症合并子宫内膜异位症的治疗效果 [J]. *川北医学院学报*, 2022, 37 (2): 166 - 169.
- [13] 张柱海. 补肾化瘀汤联合米非司酮治疗子宫内膜异位症的临床效果及对血清激素水平的影响 [J]. *西部中医药*, 2019, 32 (9): 105 - 107.
- [14] Wang Q, Xu B, Wang F, et al. Predictive model for hygroscopicity of contents in Guizhi Fuling Capsules [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2020, 45 (2): 242 - 249.
- [15] 张晨, 杨帆, 宁映霞. 桂枝茯苓胶囊基于生物信息学的药理网络及作用机制分析 [J]. *湖南师范大学学报 (医学版)*, 2019, 16 (2): 176 - 180.
- [16] Wang N, Li C, Yang Y, et al. The use of platelet/lymphocyte ratio and cancer antigen 125 combined with magnetic resonance diffusion-weighted imaging in diagnosis of recurrent ovarian cancer and neuropathic pain [J]. *World Neurosurgery*, 2021, 149: 502 - 510.
- [17] Guo C, Zhang C. Platelet-to-lymphocyte ratio and CA125 level as a combined biomarker for diagnosing endometriosis and predicting pelvic adhesion severity [J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 896152.
- [18] Ling X, Wang T. Diagnostic and prognostic value of coagulation-related factors in endometriosis [J]. *American Journal of Translational Research*, 2022, 14 (11): 7924 - 7931.
- [19] 李娜, 张永. 桂枝茯苓胶囊治疗子宫内膜异位症及对患者血清 Flk-1、COX-2、VEGF、PGE₂ 水平的影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30 (9): 1977 - 1982.
- [20] Andrieu T, Chicca A, Pellegata D, et al. Association of endocannabinoids with pain in endometriosis [J]. *Pain*, 2022, 163 (1): 193 - 203.
- [21] 邵雨萍. 自拟温阳化瘀消癥汤联合穴位针刺对子宫内膜异位症患者疗效及对血清 TGF- β 、IL-17 水平的影响 [J]. *四川中医*, 2022, 40 (2): 176 - 178.
- [22] 赵娜, 周灵雪, 杨向荣. 桂枝茯苓胶囊联合戈舍瑞林对子宫内膜异位症患者子宫动脉血流动力学及 Th₁/Th₂ 细胞因子的影响 [J]. *陕西中医*, 2022, 43 (4): 446 - 449.

(收稿日期: 2023 - 04 - 06

修回日期: 2023 - 05 - 30)