

丹黄祛瘀胶囊联合米非司酮片治疗子宫腺肌病临床研究

马雪莲

安吉县第三人民医院, 浙江 安吉 313300

[摘要] 目的: 观察丹黄祛瘀胶囊联合米非司酮片治疗子宫腺肌病的疗效。方法: 选取 112 例气虚血瘀、痰湿凝滞型子宫腺肌病患者, 依照随机数字表法分成常规组和治疗组各 56 例。2 组均予米非司酮片治疗, 治疗组加服丹黄祛瘀胶囊治疗。4 周为 1 个疗程, 2 组均持续治疗 3 个疗程。比较 2 组的临床疗效, 治疗前后检测子宫体积、子宫动脉血流阻力指数 (RI), 评定痛经积分、月经量积分, 检测血清糖类抗原 125 (CA125)、促黄体生成素 (LH)、促卵泡生成素 (FSH) 含量。记录不良反应发生情况。结果: 治疗后, 治疗组总有效率 94.64%, 常规组总有效率 82.14%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组子宫体积均较治疗前缩小, 子宫动脉 RI 值均低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组子宫体积小于常规组, 子宫动脉 RI 值低于常规组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组痛经积分、月经量积分均低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗组痛经积分、月经量积分均低于常规组 ($P < 0.05$)。2 组血清 CA125、LH、FSH 含量均低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗组血清 CA125、LH、FSH 含量均低于常规组 ($P < 0.05$)。结论: 采用丹黄祛瘀胶囊联合米非司酮片治疗气虚血瘀、痰湿凝滞型子宫腺肌病, 可有效减轻痛经, 恢复正常月经量, 提高卵巢功能, 安全性好。

[关键词] 子宫腺肌病; 气虚血瘀证; 痰湿凝滞证; 丹黄祛瘀胶囊; 黄体生成素; 卵泡刺激素

[中图分类号] R711.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 18-0082-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.18.017

Clinical Study on Danhuang Quyu Capsules Combined with Mifepristone Tablets for Adenomyosis

MA Xuelian

Anji County Third People's Hospital, Anji Zhejiang 313300, China

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of Danhuang Quyu Capsules combined with Mifepristone Tablets for adenomyosis. **Methods:** A total of 112 cases of patients with adenomyosis of qi deficiency and blood stasis complicated with phlegm-damp coagulation and stagnation type were selected and divided into the routine group and the treatment group according to the random number table method, with 56 cases in each group. Both groups were treated with Mifepristone Tablets, and the treatment group was additionally treated with Danhuang Quyu Capsules. Both groups were treated for 3 courses, with 4 weeks being a course. The clinical effects were compared between the two groups. Before and after treatment, uterine volume and resistance index (RI) of uterine arterial blood flow were detected; the scores of dysmenorrhea and menstrual volume were evaluated; the levels of carbohydrate antigen 125 (CA125), luteinizing hormone (LH), and follicle-stimulating hormone (FSH) in serum were detected. The incidence of adverse reactions was recorded. **Results:** After treatment, the total effective rate was 94.64% in the treatment group and 82.14% in the routine group, the difference being significant ($P < 0.05$). The uterine volumes in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and

[收稿日期] 2022-05-26

[修回日期] 2023-06-19

[作者简介] 马雪莲 (1976-), 女, 副主任医师, E-mail: 13867290619@139.com。

the RI values in uterine artery were lower than those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$). The uterine volume in the treatment group was smaller than that in the routine group, and the RI value in uterine artery was lower than that in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The scores of dysmenorrhea and menstrual volume in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of dysmenorrhea and menstrual volume in the treatment group were lower than those in the routine group ($P < 0.05$). The contents of CA125, LH, and FSH in serum in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the contents of CA125, LH, and FSH in serum in the treatment group were lower than those in the routine group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of Danhuang Quyu Capsules combined with Mifepristone Tablets for adenomyosis of qi deficiency and blood stasis complicated with phlegm-damp coagulation and stagnation type can effectively relieve dysmenorrhea, restore normal menstrual volume, and improve ovarian function, with good safety.

Keywords: Adenomyosis; Qi deficiency and blood stasis syndrome; Phlegm-damp coagulation and stagnation syndrome; Danhuang Quyu Capsules; Luteinizing hormone; Follicle-stimulating hormone

子宫腺肌病在 30~50 岁的女性群体中多见, 临床特征主要为痛经、月经量多、月经时间延长等。目前现代医学治疗主要以缓解疼痛、减少出血和促进生育为目标, 常用药物有非甾体抗炎药、口服避孕药、口服孕激素等, 停药后症状易复发^[1]。米非司酮属强效抗孕激素药物, 作用于孕酮, 通过竞争受体而起到抗孕激素的药理作用。其对卵巢的直接或间接作用可使排卵延迟, 结合其诱导黄体溶解作用, 可使患者体内的雌、孕激素水平下降, 在子宫腺肌病的治疗中发挥重要作用。从中医角度分析, 气虚血瘀、痰湿凝滞是子宫腺肌病的常见病机, 治疗应以益气活血、化痰祛湿为原则。丹黄祛瘀胶囊由黄芪、丹参、山药等 20 味中药组成, 具有活血止痛、软坚散结之效, 适用于气虚血瘀、痰湿凝滞引起的慢性盆腔炎。考虑到中西医结合治疗可协同增效, 本研究尝试采用丹黄祛瘀胶囊联合米非司酮片治疗气虚血瘀、痰湿凝滞型子宫腺肌病患者, 观察疗效及探讨可能的作用机制。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《子宫腺肌病诊治中国专家共识》^[2]中的诊断标准。

1.2 辨证标准 参照文献[3-4]拟定气虚血瘀、痰湿凝滞证辨证标准。主症: 行经期或非经期下腹及腰

骶部疼痛, 经血淡红、质稀薄, 量少, 小腹或少腹疼痛, 痛处不移, 神疲乏力; 次症: 面色㿔白, 少气懒言, 口干不欲饮, 大便溏泄; 舌质淡胖、舌边有齿痕, 苔白腻, 脉沉滑。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准与辨证标准; 心、肝、肺等重要脏器功能良好; 沟通能力正常, 能独立配合医师完成本研究; 签署知情同意书。

1.4 排除标准 存在血液系统疾病、严重感染, 或有酒精以及药物滥用史; 入组前 4 周参与过其他临床试验; 处在妊娠期、哺乳期; 对本研究所用药物过敏; 子宫大小大于妊娠 2 个月。

1.5 剔除标准 依从性差, 不按研究方案接受治疗; 主动要求退出研究; 出现严重并发症或不良事件, 不宜继续参加研究。

1.6 一般资料 纳入 2020 年 5 月—2021 年 7 月于安吉县第三人民医院治疗的 112 例子宫肌腺病患者。按照随机数字表法将患者分成治疗组与常规组, 每组 56 例。治疗组年龄 18~40 岁, 平均 (31.13 ± 5.29) 岁; 疾病分型: 原发性 36 例, 继发性 20 例; 病程 0.5~7 年, 平均 (3.52 ± 0.83) 年。常规组年龄 18~42 岁, 平均 (31.35 ± 5.36) 岁; 疾病分型: 原发性 37 例, 继发性 19 例; 病程 0.5~8 年, 平均 (3.45 ± 0.78) 年。2 组一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2 治疗方法

2.1 常规组 使用米非司酮片(华润紫竹药业有限公司, 国药准字 H10950003, 规格: 25 mg/片)治疗。于月经来潮前 1 d 开始用药, 每次 1 片, 每天 1 次, 睡前服用。4 周为 1 个疗程, 持续治疗 3 个疗程。

2.2 治疗组 在米非司酮片基础上加用丹黄祛瘀胶囊(吉林龙鑫药业有限公司, 国药准字 Z20026010, 规格: 0.4 g/粒)治疗, 于月经来潮前 1 d 开始用药, 每次口服 4 粒, 每天 2 次。4 周为 1 个疗程, 持续治疗 3 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①子宫体积。在月经结束后第 3~5 天行阴道超声检查, 计算子宫体积(子宫体积= $\pi \times 1/6 \times \text{长径} \times \text{前后径} \times \text{横径}$)。②子宫动脉血流阻力指数(RI)。在月经结束后第 3~5 天行阴道超声检查, 探查宫颈内口水平两侧, 取样(2 mm³), 声束与血液流动方向间的角度 $<60^\circ$, 检测 RI。③痛经积分。于月经初潮时至经期结束进行痛经评价。计 0.5 分的症状: 腹痛明显, 面色、唇色发白, 采取常规止痛措施后疼痛暂时缓解, 伴有肛门坠胀, 伴有腰部酸痛, 伴有恶心呕吐、疼痛, 在 1 d 以内。计 1 分的症状: 腹痛难忍, 坐卧不宁, 冷汗淋漓, 影响工作、学习, 要卧床休息, 采取一般止痛措施疼痛不缓解。休克, 计 2 分; 有经期及前后小腹疼痛, 计 5 分; 疼痛每增加 1 d 加 0.5 分。得分越高, 代表痛经越严重。④月经量积分。从月经来潮时至经期结束, 记录总失血量。发放同一品牌的卫生巾, 在患者使用前后分别称其重量, 使用后的重量-使用前的重量=卫生巾上的血量, 并估算未能收集到卫生巾上的丢失血量, 两者相加。统计 1 个月经周期中所有使用过的卫生巾的重量, 得到 1 个月经周期的失血量。0 分: <80 mL; 1 分: $80 \sim 100$ mL; 2 分: $101 \sim 150$ mL; 3 分: >150 mL。⑤卵巢功能指标。以治疗前、3 个疗程结束后月经来潮的第 3 天为观察点, 采集空腹静脉血液 5 mL, 4℃条件下离心 10 min(3 000 r/min), 分离出血清, 置于 -80°C 冰箱中保存待测。检测血清促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)。⑥糖类抗原 125(CA125): 抽血、离心等处理同卵巢功能指标, 应用双抗体夹心时间分辨免疫荧光法(TRFIA)检测血清 CA125 含量。

3.2 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件分析数

据。计数资料以百分比(%)表示, 应用 χ^2 检验。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较应用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较应用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《妇产科学》^[5](第 8 版)拟定。临床痊愈: 症状、体征消失, 血清 CA125 水平正常; 显效: 症状、体征明显改善, 血清 CA125 水平基本正常; 有效: 症状、体征有所改善, 血清 CA125 水平明显改善; 无效: 症状、体征及血清 CA125 水平无明显变化。于 3 个疗程结束后评定疗效。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗后, 治疗组总有效率 94.64%, 常规组总有效率 82.14%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
常规组	56	15(26.78)	22(39.29)	9(16.07)	10(17.86)	46(82.14)
治疗组	56	31(55.36)	11(19.64)	11(19.64)	3(5.36)	53(94.64)
χ^2 值						4.264
P 值						0.039

4.3 2 组治疗前后子宫体积及子宫动脉 RI 比较 见表 2。治疗前, 2 组子宫体积与子宫动脉 RI 值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组子宫体积均较治疗前缩小, 子宫动脉 RI 值均低于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组子宫体积小于常规组, 子宫动脉 RI 值低于常规组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	例数	子宫体积(cm ³)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	56	169.26 $\pm$ 43.78	150.62 $\pm$ 35.43 ^①	0.84 $\pm$ 0.06	0.66 $\pm$ 0.04 ^①
治疗组	56	167.93 $\pm$ 44.59	135.21 $\pm$ 28.15 ^①	0.85 $\pm$ 0.05	0.63 $\pm$ 0.06 ^①
t 值		0.159	2.548	-0.958	3.113
P 值		0.437	0.006	0.170	0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后痛经积分及月经量积分比较 见表 3。治疗前, 2 组痛经积分、月经量积分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组痛经积

分、月经量积分均低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗组痛经积分、月经量积分均低于常规组 ($P < 0.05$)。

4.5 2组治疗前后血清 CA125、LH、FSH 含量比较 见表4。治疗前,2组血清 CA125、LH、FSH 含量比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,2组血清 CA125、LH、FSH 含量均低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗组血清 CA125、LH、FSH 含量均低于常规组 ($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后血清 CA125、LH、FSH 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA125 (U/mL)		LH (IU/L)		FSH (IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	56	53.59 ± 6.60	40.12 ± 4.71 ^①	8.33 ± 1.29	4.73 ± 0.93 ^①	7.54 ± 1.83	4.72 ± 0.93 ^①
治疗组	56	52.84 ± 6.42	35.07 ± 4.66 ^①	8.64 ± 1.35	3.65 ± 0.48 ^①	7.80 ± 1.90	3.55 ± 0.54 ^①
<i>t</i> 值		0.609	5.704	-1.242	7.722	-0.738	8.142
<i>P</i> 值		0.272	<0.001	0.108	<0.001	0.231	<0.001

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.6 不良反应 2组患者在治疗期间均未发生严重不良反应。

5 讨论

现代医学认为子宫腺肌病的发生可能与子宫内膜的基底层内陷进入子宫肌层内层、炎症因子、上皮-间质转化、血管生成等多种因素有关^[6-9]。手术治疗效果最好,但费用较高,存在一定程度的创伤,对于有生育要求的育龄女性应用受限。目前治疗该病依然以药物为主,在调节激素水平、维持月经周期稳定方面均能获得较好的效果,但仍有部分患者易复发。

子宫腺肌病可归属于中医学痛经、不孕、癥瘕等病证范畴。气虚血瘀、痰湿凝滞证是临床常见证型,形成病因复杂。可因素体脾虚或饮食失节,损伤脾气,脾虚不能运化水液,痰湿内生;脾虚日久而成气虚为本,气血同病,津血同源,血瘀则气滞水停,津聚湿阻,故痰湿凝滞为癥瘕的重要病机;瘀久尚可化热,热伤冲任,血液妄行,出现月经量增多或淋漓不尽^[3]。或可因湿、热、瘀结聚不散,日久渐生癥瘕。气血不和,冲任受损,不能相资而致不孕不育^[10-11]。故治疗应以益气活血、化痰祛湿为原则。

丹黄祛瘀胶囊组方中,黄芪、党参、丹参、白术、当归、山药、芡实、鸡血藤合用可发挥补益健

表3 2组治疗前后痛经积分及月经量积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	痛经积分		月经量积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	56	14.35 ± 1.42	7.01 ± 1.51 ^①	2.46 ± 0.31	1.25 ± 0.58 ^①
治疗组	56	13.97 ± 1.53	5.92 ± 1.60 ^①	2.50 ± 0.34	0.71 ± 0.22 ^①
<i>t</i> 值		1.362	3.708	-0.651	6.514
<i>P</i> 值		0.088	<0.001	0.258	<0.001

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

脾、养血活血、除湿止带的功效;三棱、莪术合用可活血祛瘀、消积止痛;肉桂、川楝子、延胡索、炮姜、全蝎、土鳖虫合用可破血化瘀、行气止痛;苦参、鱼腥草、土茯苓、败酱草合用可清热燥湿、祛瘀排脓。诸药配伍,攻补兼施,标本兼治,共奏益气养血、活血祛瘀、化痰祛湿、消癥散结功效。临床研究结果表明,丹黄祛瘀胶囊在活血化瘀基础上,能够发挥免疫调节、抗炎等作用^[12-13]。

本研究结果显示,治疗组子宫体积小于常规组,子宫动脉 RI 值低于常规组。提示丹黄祛瘀胶囊联合米非司酮片能有效改善子宫内膜血流情况,提高子宫内膜容受性。

月经期时,子宫腺肌病病灶会发生出血,进而激发子宫平滑肌痉挛,子宫过度收缩会引起痛经,且经常表现为逐渐加重的进程^[14-15]。子宫肌层肌纤维增厚、增大或子宫的收缩力下降,均会导致月经量明显增多。FSH 可在一定程度上反映卵巢储备功能,FSH 基值 > 10 IU/L 代表卵巢功能衰退,FSH 进一步升高反映卵巢内卵泡储备的下降^[16]。而低水平 LH 则代表卵巢激素、垂体激素及自分泌、旁分泌肽类之间不平衡^[17]。本研究结果显示,治疗组总有效率高于常规组,痛经积分、月经量积分及血清 LH、FSH 含量均低于常规组,提示丹黄祛瘀胶囊联合米非司酮片能缓解痛经,促进月经量恢复正常,

还可使卵巢包膜变薄,提升卵巢功能,促进排卵功能恢复。

CA125 在子宫肌腺病病情的评估中起关键作用,血清 CA125 与子宫腺肌病的病情呈正相关,病情的加重往往伴随 CA125 的升高^[18-19]。本研究结果显示,治疗组血清 CA125 含量低于常规组,提示丹黄祛瘀胶囊联合米非司酮片治疗子宫腺肌病能提高疗效,有效减轻病情,延缓疾病进展。

综上所述,采用丹黄祛瘀胶囊联合米非司酮片治疗气虚血瘀、痰湿凝滞型子宫肌腺病,可有效减轻痛经,恢复正常月经量,提高卵巢功能,安全性好,值得在临床推广和应用。因本研究为单中心研究,研究时间、样本数有限,未来考虑扩大样本量,通过多中心研究来进一步证实丹黄祛瘀胶囊的有效性。

[参考文献]

- [1] 冷金花,张晶,史精华. 子宫腺肌病不孕患者的药物治疗[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(3): 234-238.
- [2] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会. 子宫腺肌病诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(6): 376-383.
- [3] 张松柏,贾尚美,周晶. 叶品良论治子宫腺肌症经验探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(9): 132-133.
- [4] 罗健,郑灵芝. 丹黄祛瘀胶囊联合西药治疗子宫腺肌病临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(3): 149-151.
- [5] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013.
- [6] ANTERO M F, AYHAN A, SEGARS J, et al. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis[J]. Semin Reprod Med, 2020, 38(2-03): 108-118.
- [7] 孙瑶琦,蒋惠慈,刘洁. 炎症因子与子宫腺肌病发病机制研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(1): 96-100.
- [8] 汪沙,段华,郑德璇. 上皮-间质转化在子宫腺肌病中作用的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(1): 92-96.
- [9] 韩肖彤. 子宫腺肌病的分型与异质性的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(12): 910-913.
- [10] 程文秀,郁悦,刁翰林,等. 中医体质学说在子宫腺肌病防治方面的应用研究[J]. 现代中医临床, 2021, 28(1): 69-72.
- [11] 裴凤霞,徐淑淑,严丽慧. 左炔诺孕酮宫内节育系统联合少腹逐瘀汤加减治疗子宫腺肌病痛经临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(8): 55-57.
- [12] 刘叶,冯春晖,薛健. 丹黄祛瘀胶囊联合注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球对子宫内膜异位症合并不孕症腹腔镜术后患者血清炎症因子及性激素水平的影响[J]. 河北中医, 2021, 43(1): 103-106.
- [13] 鲍爱利,梁婧,邵超,等. 丹黄祛瘀胶囊联合阿奇霉素对慢性盆腔炎患者血液流变学和血清炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(6): 1060-1063, 1037.
- [14] 陈果,朱雨婷,姚慧,等. 子宫腺肌病在位/异位内膜 TRPV 1、OTR 的表达与痛经的相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(2): 273-278.
- [15] 黄俊花,段华,汪沙. 子宫腺肌病内膜肌层交界区平滑肌细胞 let-7a 的表达及其与痛经的相关性[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(5): 81-84.
- [16] 陈玉庆,刘迎萍,黄腾辉,等. 安坤种子丸对卵巢储备功能下降(肾虚证)患者 FSH, LH, FSH/LH 的影响[J]. 西部中医药, 2017, 30(3): 109-111.
- [17] 李菊红,高龙莉. AMH、FSH、LH、E₂联合检测在不孕症患者卵巢储备功能预测中的应用价值[J]. 中外女性健康研究, 2022(15): 177-178, 187.
- [18] 江烨伶. 血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 诊断子宫腺肌病的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(8): 1097-1100.
- [19] 杨舫,金哲,赵红. 子宫腺肌病患者血清 CA125 测定的临床价值[J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(5): 267-269.

(责任编辑:吴凌)