

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.23.012

化瘀解毒方联合化瘀散结灌肠液治疗 子宫内膜异位症 50 例临床观察

单婧, 俞超芹*, 程雯, 翟东霞, 张丹英, 俞瑾, 孙帅, 姚睿婷, 白玲玲

(海军军医大学附属长海医院, 上海市杨浦区长海路 168 号, 200433)

[摘要] 目的 观察化瘀解毒方联合化瘀散结灌肠液治疗子宫内膜异位症 (EM) 的临床有效性及安全性。方法 将 75 例 EM 患者随机分为治疗组 50 例和对照组 25 例。治疗组予化瘀解毒方联合化瘀散结灌肠液治疗; 对照组予孕三烯酮胶囊口服, 每次 2.5 mg, 每周 2 次。治疗 3 个月经周期后评价两组的临床疗效, 观察两组治疗前后疼痛评分、卵巢子宫内膜异位囊肿大小、血清 CA125 水平、子宫内膜异位症生活质量量表 (EPH-5) 评分, 以及药物的安全性及不良事件。结果 治疗组、对照组总有效率分别为 84.78% 和 86.36%。治疗后两组患者疼痛评分、EPH-5 评分及血清 CA125 水平均较治疗前降低, 囊肿缩小 ($P < 0.05$), 且两组治疗后各指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组不良事件发生率 (4.35%) 明显低于对照组 (68.18%)。结论 化瘀解毒方联合化瘀散结灌肠液可有效治疗 EM 患者, 明显减轻疼痛症状, 缩小卵巢子宫内膜异位囊肿, 降低血清 CA125 水平, 改善生活质量, 且安全性较好。

[关键词] 子宫内膜异位症; 化瘀解毒方; 化瘀散结灌肠液; 疼痛; 生活质量

子宫内膜异位症 (endometriosis, EM) 是一种子宫内膜腺体和基质种植生长于子宫腔以外的疾病, 具有症状多样性、病变广泛性、侵袭性、易复发性等特点, 是一种难治性疾病^[1]。临床主要表现为痛经、不孕、慢性盆腔痛等, 严重影响着女性的生活质量, 在育龄期女性中发病率达 5% ~ 15%^[2]。目前用于治疗 EM 的药物种类虽然很多, 但存在长期服用副作用多、停药后易复发等弊端。我们在临床中发现中医药治疗 EM 在减轻症状、预防复发等方面具有明显的优势, 且中药内服结合中药灌肠治疗优势更加明显。本研究旨在观察化瘀解毒方联合化瘀散结灌肠液治疗 EM 的临床有效性及安全性, 为中医药在 EM 治疗中的应用提供参考。

1 临床资料

1.1 诊断标准

根据中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组 2015 年制定的诊断标准^[3]: 1) 痛经呈渐进性; 2) 经期伴少腹部不适, 进行性加剧; 3) 周期性、渐进性直肠刺激症状; 4) 妇科检查时在

阴道后穹窿、子宫峡部或子宫骶骨韧带等处有触痛性结节; 5) 附件囊肿或伴黏连、紧张感; 6) 未经抗炎治疗时附件肿块月经前后有明显变化; 7) 腹腔镜检查发现典型 EM 病灶或对可疑病变进行了组织学鉴定; 8) EM 术后复发者。凡有以上 1) ~ 3) 中任意 1 项和 4) ~ 6) 中 1 项, 或 7) 或 8) 即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准; 2) 年龄 18 ~ 45 岁, 非绝经期、非哺乳期女性; 3) 近 3 个月内未服用激素类药物者; 4) 自愿参加本试验, 并签署知情同意书者。

1.3 排除标准

1) 合并子宫腺肌症、炎性包块等疾病者; 2) 合并心脑血管、肝、肾疾病及糖尿病、肿瘤等严重疾病者; 3) 精神病患者以及长期饮酒或服药影响认知者; 4) 对本试验药物或对照过敏者; 5) 凝血功能障碍及既往有血栓性疾病的患者; 6) 正在参加其他药物临床试验者。

1.4 一般资料

2016 年 3 月至 2018 年 4 月就诊于海军军医大学附属长海医院门诊患者 75 例, 根据随机数字表

基金项目: 国家自然科学基金 (81503604 81573755)

* 通讯作者: chqyu81@163.com (021) 31161959

按 2 : 1 比例分为治疗组 50 例及对照组 25 例。

治疗组中已婚 39 例, 未婚 7 例; 有流产史者 3 例, 既往行卵巢囊肿剥除术史 13 例; 痛经者 30 例, 非经期盆腔痛者 9 例, 具有卵巢子宫内膜异位囊肿者 43 例; 年龄 21 ~ 45 岁, 平均 (33.37 ± 6.25) 岁; 体重指数 16.69 ~ 27.10 kg/m², 平均 (20.84 ± 2.63) kg/m²; 初潮年龄 12 ~ 15 岁, 平均 (12.94 ± 0.94) 岁; 病程 1 ~ 120 个月, 平均 (37.65 ± 31.70) 个月。

对照组中已婚 17 例, 未婚 5 例; 有流产史者 2 例, 既往行卵巢囊肿剥除术史 7 例; 痛经者 17 例, 非经期盆腔痛者 7 例; 具有卵巢子宫内膜异位囊肿者 20 例; 年龄 20 ~ 45 岁, 平均 (31.32 ± 6.41) 岁; 体重指数 18.78 ~ 27.99 kg/m², 平均 (22.14 ± 2.71) kg/m²; 初潮年龄 11 ~ 15 岁, 平均 (12.70 ± 1.13) 岁; 病程 6 ~ 120 个月, 平均 (52.0 ± 32.26) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组: 给予化瘀解毒方联合化瘀散结灌肠液治疗。化瘀解毒方组成: 黄芪 30 g, 升麻 9 g, 莪术 9 g, 桃仁 9 g, 蒲黄 9 g, 乳香 9 g, 没药 9 g, 大血藤 30 g, 败酱草 30 g, 牡丹皮 12 g, 赤芍 15 g, 土茯苓 30 g, 薏苡仁 30 g。服法: 每日 1 剂, 早晚各 1 次, 经期不停服。灌肠治疗: 每晚使用化瘀散结灌肠液 (青海瑞成药业有限公司, 批号: H37020558) 50 ml 灌肠。将化瘀散结灌肠液加热至 40℃。患者排空大小便, 取右侧卧位将肛管插入直肠 12 ~ 14 cm, 缓慢推入药液, 以每分钟 30 ~ 40 滴为佳, 时间约 15 min, 以下腹感觉温暖、舒适、无便意为宜, 拔出肛管后卧床 30 min 以上。经期停用。

对照组: 给予孕三烯酮胶囊 (每粒 2.5 mg, 华润紫竹药业有限公司, 批号 53151001) 口服, 每次 2.5 mg, 每周 2 次, 第 1 次于月经第 1 天服用。

两组均治疗 3 个月经周期。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 疼痛评分 两组患者治疗前后采用视觉模拟评分法 (VAS 评分: 0 ~ 10, “0” 表示无疼痛, “10” 代表难以忍受的最剧烈的疼痛) 评分。

2.2.2 卵巢子宫内膜异位囊肿大小 于月经干净后 3 ~ 5 天行妇科检查及子宫附件 B 超 (CV650

型, 飞利浦公司) 检查, 观察两组患者治疗前后卵巢子宫内膜异位囊肿最大径线变化情况。

2.2.3 血清 CA125 水平 患者在治疗前后于月经干净后 3 ~ 5 天肘静脉采血, 分离血清。采用化学发光免疫分析法测定血清 CA125 水平 (试剂盒由美国雅培公司生产, 批号 8503M88) 。

2.2.4 子宫内膜异位症生活质量调查量表 (EPH-5^[4]) 评分 主要从身体、心理、社会 3 个维度于患者治疗前后进行生活质量评价。

2.2.5 安全性及不良反应 观察两组治疗前后心电图、血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血脂等变化情况, 并随时记录服药过程中出现的不良事件。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行) 》^[5] 及中国中西医结合学会妇产科专业委员会修订标准^[6] 进行疗效判定。1) 痊愈: 临床症状全部消失, 妇科检查及 B 超检查异位灶均消失; 停药 6 个月内未复发者。2) 显效: 临床症状消失或者显著减轻, 妇科检查及 B 超检查异位灶减少 1/4 及以上。3) 有效: 临床症状较前稍减轻, 妇科检查及 B 超检查异位灶未增大或减少 ≤ 1/4。4) 无效: 临床症状未见明显改善, 妇科检查及 B 超检查异位灶未见明显变化; 或进展性疼痛再次复发, B 超检查异位灶再次复发或减小的异位灶再次增大。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内及组间比较采用配对样本 t 检验、两独立样本 t 检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

3 结果

治疗组 50 例, 其中中断服药者 1 例, 中途退出行腹腔镜手术者 3 例, 完成观察 46 例; 对照组 25 例, 其中中断服药者 1 例, 中途退出行腹腔镜手术者 2 例, 完成观察 22 例。

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组中痊愈 0 例, 显效 19 例 (41.30%), 有效 20 例 (43.48%), 无效 7 例 (15.22%), 总有效率为 84.78%。对照组分别为 0 例、12 例 (54.54%)、7 例 (31.82%)、3 例 (13.64%) 及 86.36%。两组临床疗效比较差异无统计学意义 (P > 0.05) 。

3.2 两组患者治疗前后疼痛评分比较

治疗组有痛经患者 36 例, 对照组 17 例。表 1

示, 两组治疗前疼痛评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后疼痛评分均明显下降 ($P < 0.01$), 且两组组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组子宫内膜异位症患者治疗前后疼痛评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	36	5.88 ± 2.63	1.22 ± 1.04*
对照组	17	6.35 ± 2.62	0.88 ± 1.11*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

3.3 两组患者治疗前后卵巢子宫内膜异位囊肿大小比较

治疗组有卵巢子宫内膜异位囊肿 43 例, 对照组有 20 例。表 2 示, 两组治疗前子宫内膜异位囊肿最大径线比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后卵巢子宫内膜异位囊肿最大径线均缩小 ($P < 0.05$), 且两组组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组子宫内膜异位症患者治疗前后卵巢子宫内膜异位囊肿最大径线比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	43	42.97 ± 17.02	31.83 ± 18.50*
对照组	20	37.00 ± 13.54	22.40 ± 17.76*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

3.4 两组患者治疗前后血清 CA125 水平比较

治疗组血清 CA125 水平升高者 24 例, 对照组 12 例。表 3 示, 两组治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后血清 CA125 水平均下降 ($P < 0.05$), 且两组组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组子宫内膜异位症患者治疗前后血清 CA125 水平比较 (U/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	24	52.88 ± 18.16	43.01 ± 21.23*
对照组	12	69.30 ± 28.44	39.30 ± 21.95*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

3.5 两组患者治疗前后 EPH-5 评分比较

表 4 示, 两组治疗前 EPH-5 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后 EPH-5 评分均下降 ($P < 0.05$), 且两组组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.6 安全性结果及不良事件

两组患者治疗前后心电图、血常规、尿常规、

肝功能、肾功能、血脂四项等均未见明显异常变化。治疗期间, 治疗组出现 2 例不良事件 (4.35%, 2/46), 表现为腹泻; 对照组出现 15 例不良事件 (68.18%, 15/22), 主要表现为停经、阴道不规则出血、体重增加、情绪改变、潮热等。治疗组不良事件发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 4 两组子宫内膜异位症患者治疗前后 EPH-5 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	46	19.40 ± 7.68	14.24 ± 4.95*
对照组	22	19.80 ± 7.17	12.81 ± 3.33*

注: EPH-5, 子宫内膜异位症生活质量调查量表; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

4 讨论

EM 属于中医学“痛经”“癥瘕”“不孕”等范畴。EM 异位病灶在雌激素、孕激素的作用下出现周期性出血和坏死, 异位病灶所出之血, 中医称之为“离经之血”。“离经之血”不循常道, 无法排出体外, 积于盆腔或其他部位, 瘀血留蓄体内, 阻滞胞脉、冲任, 故不通则痛, 出现诸多疼痛症状 (如痛经、盆腔痛等); 胞脉不畅, 冲任失调, 不能摄精成孕, 故出现不孕; 瘀血日久, 极易化热成毒, 转化为瘀毒, 出现盆腔炎甚至纤维化引起结构的改变。因此, 治疗时以活血化瘀、清热解毒为基本治疗原则。

化瘀解毒方中桃仁、莪术为破血消癥药, 并能行气止痛; 败酱草有清热解毒、消痈排脓、祛瘀止痛之功; 大血藤味苦性平, 有清热解毒、活血散结、通络止痛之功; 此四者为主药, 共奏祛瘀解毒之效。蒲黄味甘性平, 生用性凉, 能通经、消瘀止痛, 尤为妇科常用药; 牡丹皮、赤芍能清热凉血、活血散瘀; 此三味药共为臣药, 协助君药共奏清热活血、散瘀止痛之效。《妇人规》载“凡妇人经行作痛, 挟虚者多, 全实者少”, 临床上本病亦多见于素体亏虚, 加之病程长、易反复, 且长期服用消癥之品难免伤及脾胃之气, 正气耗损, 不耐攻伐, 故予黄芪温之以气补形不足, 补之以味益精不足。乳香、没药并用以行气活血止痛, 为宣通脏腑、流通经络之要药。升麻清热解毒, 升举阳气, 与黄芪配伍使用增强补中益气之效。土茯苓、薏苡仁清热利湿, 渗利下导, 既可引药下行, 又导血水下排。此六者共为佐药。总之, 以上诸药君臣分明、佐使得当, 共奏祛瘀解毒、通络止痛之功效, 使久

瘀得消、蕴毒得解，络通则痛止。在此基础上，我们配合中药灌肠以提高疗效。化瘀散结灌肠液是在《医宗金鉴》桃红四物汤基础上化裁而成，具有活血化瘀、软坚散结、清热解毒之功。由于灌肠液直达病所，既易于吸收，又减轻了消化道的负担。

孕三烯酮是合成的 19-去甲睾酮衍生物，具有抗雌激素、孕激素作用，可以降低血中性激素结合球蛋白及雌激素水平^[7]。由于是雄激素衍生物，故易出现雄激素样副作用如痤疮、情绪改变、毛发增多等。此外孕三烯酮主要通过肝脏代谢，还可能出出现肝功能损害、血脂异常、体重增加等。因此，临床患者依从性差，不宜长期服用。

综上，化瘀解毒方联合化瘀散结灌肠液治疗 EM，临床疗效确切，可改善患者疼痛症状及生活质量，降低 CA125 水平，缩小异位囊肿大小，且且不良事件较少。但由于本研究纳入病例较少，因此我们将进行多中心、大规模、随机对照的临床研究，以进一步验证化瘀解毒方的临床疗效。

Clinical Observations on Treatment of 50 Cases of Endometriosis with Huayu Jiedu Decoction (化瘀解毒方) Combined with Huayu Sanjie Enema (化瘀散结灌肠液)

SHAN Jing , YU Chaoqin , CHENG Wen , ZHAI Dongxia , ZHANG Danying , YU Jin , SUN Shuai , YAO Ruipin , BAI Lingling

(Changhai Hospital of Naval Military Medical University , Shanghai 200433)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of *Huayu Jiedu Decoction* (化瘀解毒方) combined with *Huayu Sanjie Enema* (化瘀散结灌肠液) in the treatment of endometriosis (EM) . **Methods** A total of 75 patients with endometriosis were randomly divided into treatment group of 50 cases and control group of 25 cases. The treatment group was treated with *Huayu Jiedu Decoction* combined with *Huayu Sanjie Enema* , and the control group was given gestrinone capsules ,2. 5 mg each time ,twice a week. The clinical efficacy of the 2 groups was evaluated after 3 courses of treatment. The pain scores ,the size of ovarian endometriotic cysts ,serum CA125 level ,endometriosis quality of life scale (EPH-5) score and the safety of drugs and adverse events were observed before and after treatment. **Results** The total effective rate of the treatment group and the control group was 84. 78% and 86. 36% respectively. After treatment ,the pain scores ,EPH-5 score and serum CA125 levels of two groups were decreased compared before treatment ,and the size of cyst was reduced (*P* < 0. 05) . There was no significant difference between the treatment group and the control group (*P* > 0. 05) . The incidence rate of adverse reactions in the treatment group (4. 35%) was significantly lower than that in the control group (68. 18%) . **Conclusion** *Huayu Jiedu Decoction* combined with *Huayu Sanjie Enema* had effective curative effect on EM ,and it can significantly reduce the EM-related pain symptoms ,ovarian endometriosis cysts and serum CA125 levels ,and improve the quality of life of EM patients ,with good safety.

Keywords endometriosis; *Huayu Jiedu Decoction*; *Huayu Sanjie Enema*; pain; quality of life

(收稿日期: 2018 - 06 - 15; 修回日期: 2018 - 08 - 30)

[编辑: 叶 晨]

参考文献

[1] PARASAR P , OZCAN P , TERRY KL. Endometriosis: epidemiology , diagnosis and clinical management [J]. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2017 6(1) : 34-41.

[2] GIUDICE LC , KAO LC. Endometriosis [J]. *Lancet* , 2004 364(9447) : 1789-1799.

[3] 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.

[4] KOBAYASHI H , HIGASHIURA Y , SHIGETOMI H , et al. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review) [J]. *Mol Med Rep* 2014: 9(1) : 9-15.

[5] 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: 240-241.

[6] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 子宫内膜异位症、妊娠高血压综合症及不孕症的中西医结合诊断标准 [J]. *中西医结合杂志* , 1991 11(6) : 376-379.

[7] 王晓东 , 陈岩 , 李沛霖. 孕三烯酮联合尿促性素对子宫内膜异位症患者性激素及受孕率的影响 [J]. *中国妇幼保健* 2014 29(22) : 3614-3616.