

化瘀消癥颗粒口服联合止痛消癥颗粒保留灌肠、GnRH-a治疗复发性子宫内膜异位症临床观察

姚奏英¹, 叶玲红², 陈青微¹, 武蓉贞³, 卢锦⁴, 黄悦来⁴

1. 丽水市中心医院中医科 (浙江丽水 323000)
2. 丽水市中心医院超声科 (浙江丽水 323000)
3. 丽水市中心医院检验科 (浙江丽水 323000)
4. 丽水市中心医院妇产科 (浙江丽水 323000)

【摘要】目的 观察促性腺激素释放激素激动药 (GnRH-a) 治疗基础上, 加用化瘀消癥颗粒口服联合止痛消癥颗粒保留灌肠治疗复发性子宫内膜异位症的临床疗效。**方法** 复发性子宫内膜异位症患者 168 例随机分为 4 组 (A、B、C、D 组) 各 42 例。A 组给予醋酸亮丙瑞林微球治疗, B 组在 A 组基础上加用化瘀消癥颗粒口服治疗, C 组在 A 组基础上加用止痛消癥颗粒保留灌肠治疗, D 组在 A 组基础上同时加用化瘀消癥颗粒口服联合止痛消癥颗粒保留灌肠治疗。比较 4 组患者治疗前后主要临床症状、生存质量、血清糖抗原 125 (CA125) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平变化, 观察 4 组的临床疗效和药品不良反应。**结果** 治疗后 4 组的临床症状评分、生存质量评分、血清 CA125 和 VEGF 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且 B、C、D 组均明显低于 A 组, D 组明显低于 B、C 组 ($P < 0.05$), B、C 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。D 组总有效率高于 A 组 ($P < 0.0083$), 但与 B、C 组总有效率比较无统计学差异 ($P > 0.0083$); 4 组药品不良反应发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 复发性子宫内膜异位症患者在 GnRH-a 醋酸亮丙瑞林微球治疗基础上, 加用化瘀消癥颗粒口服联合止痛消癥颗粒保留灌肠, 可缓解临床症状、改善患者生存质量, 降低血清 CA125 和 VEGF 水平, 效果良好。

【关键词】 复发性子宫内膜异位症; 化瘀消癥颗粒; 止痛消癥颗粒; 保留灌肠; 醋酸亮丙瑞林微球; 临床疗效

Clinical observation on oral Huayuxiaozheng granules combined with Zhitongxiaozheng granules retention-enema and GnRH-a in the treatment of recurrent endometriosis

Zou-Ying YAO¹, Ling-Hong YE², Qing-Wei CHEN¹, Rong-Zhen WU³, Jin LU⁴, Yue-Lai HUANG⁴

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

2. Department of Ultrasound, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

3. Department of Laboratory, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202302008

基金项目: 丽水市科技计划项目 (2017GYX08)

通信作者: 姚奏英, 博士, 副主任医师, Email: yzyyao1976@163.com

4. Department of Obstetrics and Gynecology, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zou-Ying YAO, Email: yzyyao1976@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical effect of oral Huayuxiaozheng granules combined with retention-enema with Zhitongxiaozheng granules on the basis of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) in the treatment of recurrent endometriosis (EMT). **Methods** 168 patients with recurrent EMT were randomly divided into four groups (group A, B, C and D) with 42 cases in each group. Group A was treated with leuprorelin acetate microspheres, group B was treated with oral Huayuxiaozheng granules on the basis of group A, group C was treated with retention-enema with Zhitongxiaozheng granules on the basis of group A, and group D was treated with oral Huayuxiaozheng granules combined with retention enema with Zhitongxiaozheng granules on the basis of group A. The changes of main clinical symptoms, quality of life, the serum levels of carbohydrate antigen-125 (CA125) and vascular endothelial growth factor (VEGF) before and after treatment in four groups were compared, and the clinical efficacy and adverse reactions of the four groups were observed. **Results** After treatment, the scores of clinical symptoms and quality of life as well as the levels of serum CA125 and VEGF in the four groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), the above scores and levels of the group B, C and D were significantly lower than those of group A ($P<0.05$) and the above score and level of the group D were significantly lower than those of group B and C ($P<0.05$), but there was no significant difference in the above scores and levels between group B and C ($P>0.05$). The total effective rate of group D was higher than that of group A ($P<0.0083$), but it was not statistically different from the total effective rates of group B and group C ($P>0.0083$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions among the four groups ($P>0.05$). **Conclusion** On the basis of treatment with GnRH-a leuprorelin acetate microsphere, the application of oral Huayuxiaozheng granules combined with retention-enema with Zhitongxiaozheng granules in the treatment of recurrent EMT can alleviate the clinical symptoms, improve patients' quality of life, reduce the levels of serum CA125 and VEGF, and has good effect.

【Keywords】 Recurrent endometriosis; Huayuxiaozheng granules; Zhitongxiaozheng granules; Retention-enema; Leuprorelin acetate microspheres; Clinical efficacy

子宫内膜异位症 (EMT) 是指活性子宫内膜组织在宫腔外生长, 导致反复性出血和异位病灶形成, 进而引发痛经、性交痛等相关症状, 其多发于育龄女性, 发病率逐年递增, 病变形式广泛多样, 严重威胁女性健康和生活^[1]。目前, 手术是 EMT 的主要治疗手段, 但由于 EMT 具有侵袭性与种植性, 其病灶难以彻底铲除, 术后复发率很高, 5 年内累积可达 40%~50%^[2-3]。复发性 EMT 治疗难度很大, 体内性激素抑制是目前治疗主要手段, 其中促性腺激素释放激素激动药 (GnRH-a) 是主要治疗药物之一, 可抑制性激素分泌, 使患者暂时闭经, 达到缩小病灶的效果,

但其常引起潮热、盗汗、月经异常等不良反应, 且疗效不够长久^[4], 因此探究新型治疗方法仍然非常必要。近年来, 中医药逐渐应用于 EMT 的临床治疗, 且疗效显著^[5]。中医认为 EMT 的主要病因在于“瘀血”, 活血化瘀为其主要治疗原则^[6]。化瘀消癥颗粒的方剂是由《医林改错》中古方“少腹逐瘀汤”加减得来, 具有补肾活血、化瘀止痛的功效。周丽等^[7]依此拟定化瘀消癥汤用于 EMT 湿热瘀阻证的治疗取得良好的疗效。止痛消癥颗粒是根据张晓甦^[8]拟定的“消癥止痛方”加减所得, 具有理气化瘀、散结止痛的作用。康瑾婕等^[9]发现中药口服联合保留灌肠治疗 EMT 可

取得更为突出的疗效。鉴于此,本文选取 168 例复发性 EMT 患者,通过临床试验观察在 GnRH-a 醋酸亮丙瑞林微球治疗基础上,采用化瘀消癥颗粒口服联合止痛消癥颗粒保留灌肠治疗的疗效,以期对复发性 EMT 患者提供更加高效的临床治疗参考。报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入与分组

本研究经医院伦理委员会审查批准(批文号:201703-6)。采用优效性试验,样本量计算公式为 $n=2[(\pi_T+\pi_C)/2][1-(\pi_T+\pi_C)/2][(\mu_{1-\alpha}+\mu_{1-\beta})/(\pi_T-\pi_C)]^2$, α 取 0.05, β 为犯第 II 类错误的概率, $1-\beta$ 为把握度, μ 为标准正态离差界值,据此计算的样本量 n 为 168。

病例纳入标准:(1)均符合《妇产科学》第 8 版^[10]中复发性 EMT 的诊断标准:①慢性及周期性腹痛,腰骶部疼痛,肛门痛及性交痛等 EMT 主要临床症状再次发生;②盆腔检查阳性;③B 超发现新的 EMT 病灶;④血清糖抗原 125 (CA125)水平下降又上升,且排除其他疾病;满足①②③之一,伴或不伴④,并通过腹腔镜探查确诊。(2)中医辨证分型均符合 1993 年原卫生部颁发的《中药新药临床指导原则》中“子宫内异位症中医诊断与辨证标准”和《中医妇科学》^[11]中癥瘕、痛经的诊断标准,辨证分型为肾虚血瘀型:主证:①经行腹痛,腰脊酸软,后期加重;②非经期小腹疼痛,无周期性;次证:①月经量少,色黯淡、质稀;②不孕;③神疲乏力;④头晕耳鸣、失眠;⑤面色晦暗;⑥性欲减退;舌脉:舌质黯淡,或有瘀点、瘀斑,脉沉细。主证①必备,次证具备 3 项及以上,结合舌脉可临床诊断。(3)在近 3 个月内未进行过相关治疗。(4)患者与家属知情同意。排除标准:(1)合并生殖系统其他疾病者;(2)合并严重肝肾心肺等脏器功能异常者;(3)对药物过敏者;(4)合并恶性肿瘤、免疫系统疾病、内分泌系统疾病、造血系统疾病、精神疾病等可能影响研究结果的疾病;(5)重度感染者;(6)妊娠哺乳期患者。

选取丽水市中心医院 2017 年 7 月—2020 年 7 月收治的复发性 EMT 患者 168 例,采用随机数字表法将患者随机分为 A、B、C、D 4 组各 42 例。

1.2 治疗方法

1.2.1 A 组

采用醋酸亮丙瑞林微球[上海丽珠制药有限公司,规格:3.75 mg(辅助悬剂 2 mL)/份,批号:170524]治疗,于月经来潮第 2 天给予 3.75 mg,皮下注射,每个月经周期 1 次,持续治疗 3 个月经周期。

1.2.2 B 组

在 A 组基础上给予化瘀消癥颗粒[中药配方颗粒,组成药材均购自安徽灏运堂生物科技有限公司,包括生黄芪(批号:170524)15 g、熟地(批号:170622)10 g、山茱萸(批号:170503)10 g、生蒲黄(批号:170619)6 g、五灵脂(批号:170411)6 g、炒白芍(批号:170530)15 g、皂角刺(批号:170429)10 g、当归(批号:170628)10 g、川芎(批号:170514)10 g、大血藤(批号:170612)20 g、乌药(批号:170528)10 g、青皮(批号:170621)10 g、柴胡(批号:170630)10 g、生牡蛎(批号:170425)30 g、炙鳖甲(批号:170407)15 g,由华润三九医药股份有限公司制备],po,tid,连续 3 个月经周期。

1.2.3 C 组

在 A 组基础上给予止痛消癥颗粒[中药配方颗粒,组成药材均购自安徽灏运堂生物科技有限公司,包括熟地黄(批号:170615)10 g、川芎(批号:170514)10 g、当归(批号:170628)10 g、生蒲黄(批号:170619)10 g、五灵脂(批号:170411)10 g、三棱(批号:170521)10 g、莪术(批号:170610)10 g、延胡索(批号:170616)10 g、乳香(批号:170417)10 g、没药(批号:170531)10 g、炒地鳖虫(批号:170614)10 g、大血藤(批号:170521)20 g、白花蛇舌草(批号:170617)20 g,由华润三九医药股份有限公司制备]保留灌肠法治疗。于月经干净后开始,用药前患者排空大小便,然后 100 mL 沸水充分溶解止痛消癥颗粒,待温度冷却至 36~40℃,用石蜡油润滑肛门和肛管,将肛管缓慢插入肛门约 15~20 cm,将药液用一次性注射器缓慢推入,灌肠后患者左侧卧位 30 min 以上,每日 1 次,经期停用,连用 3 个月经周期。

1.2.4 D 组

在 A 组基础上同时给予化瘀消癥颗粒 po,tid 和止痛消癥颗粒保留灌肠治疗,具体操作、用药剂量、频次等均与 B、C 组保持一致。

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状评分

治疗前后均依据《实用妇科中西医诊断治疗学》^[12]中相关标准对患者痛经、慢性盆腔痛、性交痛进行评分，评分范围1~4分，分值越高，症状越严重。

1.3.2 临床疗效

疗效判定标准^[13]：症状（包括瘀血症候）基本消失，盆腔包块缩小为显效；症状好转，盆腔包块略缩小或未增大为有效；主要症状无变化甚至恶化，局部病变有加重趋势为无效。总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%。

1.3.3 患者生存质量评分

治疗前后均采用EMT患者生存质量量表（EHP-5）^[14]中5个核心问题条目（疼痛、控制和无力感、情绪状态、社会支持、自我形象）评价生存质量，由患者自我评分，每个条目的评分范围为0~100分，分值越高，状况越差。

1.3.4 血清CA125和血管内皮生长因子（VEGF）水平

抽取患者空腹静脉血5 mL，离心分离血清，并分为两份备用。CA125、VEGF水平测定均采用酶联免疫吸附法检测。CA125试剂盒与VEGF试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司，均严格按照试剂盒说明进行测定。血清指标检测分别在治疗前1 d清晨和治疗结束停药1 d后的第1个清晨抽样测定。

1.3.5 药品不良反应发生率

观察治疗过程中可能出现的潮热、盗汗、阴道干燥、阴道出血等不良反应，比较4组不良反

应发生率。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较采用 t 检验，多样本计量资料比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK- q 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示，多组比较采用 $R \times C$ 列联表资料的 χ^2 检验，差异有统计意义则进行两两比较，总样本量 ≥ 40 ，所有理论频数 ≥ 5 时，使用Pearson χ^2 检验；理论频数1~5时，使用连续校正Yates χ^2 检验；并调整检验水准为 $\alpha' = \alpha / k \times (k - 1) / 2$ ，其中 $\alpha = 0.05$ ， k 为组数，即 $\alpha' = 0.0083$ 。等级分布资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

4组患者的年龄、病程、复发类型、手术时期美国生育协会（AFS）分期、手术治疗方式比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表1。

2.2 临床症状

治疗前4组患者痛经、慢性盆腔痛、性交痛评分比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗后4组患者上述评分均较治疗前降低（ $P < 0.05$ ），且D组评分低于A、B、C组（ $P < 0.05$ ），B、C组均低于A组（ $P < 0.05$ ），而B、C组评分差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表2。

2.3 临床疗效

4组临床疗效分布差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。D组总有效率高于A组（ $\chi^2 = 9.722$ ， $P = 0.002$ ），但与B、C组总有效率无统计学差异（D

表1 4组患者一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ ， $n(\%)$]

Table 1. Comparison of general data of 4 groups of patients [$\bar{x} \pm s$ ， $n(\%)$]

项目	A组	B组	C组	D组	F/χ^2	P
年龄（岁）	31.27 ± 2.94	31.42 ± 2.98	31.35 ± 2.91	31.22 ± 2.93	0.038	0.990
病程（年）	3.87 ± 0.85	3.82 ± 0.83	3.89 ± 0.91	3.85 ± 0.88	0.050	0.985
复发类型					0.273	0.965
卵巢EMT复发	26 (61.90)	24 (57.14)	25 (59.52)	26 (61.90)		
盆腔内膜异位症复发	16 (38.10)	18 (42.86)	17 (40.48)	16 (38.10)		
AFS分期					0.415	0.937
I~II期	7 (16.67)	9 (21.43)	8 (19.05)	9 (21.43)		
III~IV期	35 (83.33)	33 (78.57)	34 (80.95)	33 (78.57)		
手术方式					0.490	0.921
开腹手术	18 (42.86)	16 (38.10)	19 (45.24)	17 (40.48)		
腹腔镜手术	24 (57.14)	26 (61.90)	23 (54.76)	25 (59.52)		

vs. B: 校正 $\chi^2=4.480$, $P=0.034$; D vs. C: 校正 $\chi^2=2.494$, $P=0.114$)。

2.4 生存质量

治疗前, 4组患者 EHP-5 量表中 5 个核心问题条目的评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 4组患者上述评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且 B、C、D 组均低于 A 组, D 组低于 B、C 组 ($P < 0.05$); B、C 组评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表2 治疗前后临床症状VAS评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2. Comparison of VAS scores of clinical symptoms before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, points)

组别	痛经		慢性盆腔痛		性交痛	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	2.88 ± 0.46	1.73 ± 0.31 ^a	2.59 ± 0.41	1.47 ± 0.29 ^a	2.58 ± 0.45	1.75 ± 0.32 ^a
B组	2.84 ± 0.43	1.59 ± 0.28 ^{ab}	2.51 ± 0.39	1.31 ± 0.27 ^{ab}	2.54 ± 0.47	1.48 ± 0.26 ^{ab}
C组	2.91 ± 0.45	1.51 ± 0.25 ^{ab}	2.48 ± 0.36	1.23 ± 0.24 ^{ab}	2.62 ± 0.46	1.39 ± 0.25 ^{ab}
D组	2.87 ± 0.42	1.36 ± 0.22 ^{abcd}	2.56 ± 0.44	1.12 ± 0.21 ^{abcd}	2.57 ± 0.43	1.04 ± 0.23 ^{abcd}
F	0.181	14.061	0.635	14.087	0.224	50.565
P	0.909	<0.001	0.593	<0.001	0.880	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与A组治疗后比较, ^b $P < 0.05$; 与B组治疗后比较, ^c $P < 0.05$; 与C组治疗后比较, ^d $P < 0.05$

表3 4组临床疗效对比[n(%)]

Table 3. Comparison of clinical effects of four groups[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
A组	19 (45.24)	12 (28.57)	11 (26.19)	31 (73.81)
B组	21 (50.00)	13 (30.95)	8 (19.05)	34 (80.95)
C组	22 (52.38)	14 (33.33)	6 (14.29)	36 (85.71)
D组	24 (57.14)	17 (40.48)	1 (2.38)	41 (97.62) ^a
Z/ χ^2		10.758		9.647
P		0.035		0.022

注: 与A组比较, ^a $P < 0.0083$

表4 治疗前后生存质量变化 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 4. Changes in quality of life before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, points)

条目	时间	A组	B组	C组	D组	F	P
疼痛	治疗前	53.39 ± 10.23	52.14 ± 10.12	52.57 ± 10.04	53.02 ± 10.16	0.120	0.948
	治疗后	39.71 ± 6.49 ^a	36.84 ± 6.16 ^{ab}	35.69 ± 5.89 ^{ab}	33.02 ± 5.63 ^{abcd}	8.813	<0.001
控制和无力感	治疗前	50.46 ± 9.77	49.28 ± 9.71	50.14 ± 9.97	49.52 ± 9.85	0.129	0.943
	治疗后	35.72 ± 7.01 ^a	32.78 ± 5.84 ^{ab}	31.63 ± 5.47 ^{ab}	29.21 ± 5.06 ^{abcd}	8.845	<0.001
情绪状态	治疗前	48.42 ± 8.85	47.91 ± 8.36	47.18 ± 8.27	47.52 ± 8.61	0.164	0.920
	治疗后	31.57 ± 6.13 ^a	28.73 ± 5.64 ^{ab}	27.85 ± 5.12 ^{ab}	25.47 ± 4.82 ^{abcd}	8.975	<0.001
社会支持	治疗前	49.95 ± 7.78	51.26 ± 7.97	50.14 ± 7.68	50.73 ± 7.85	0.243	0.866
	治疗后	32.54 ± 5.82 ^a	30.01 ± 5.68 ^{ab}	29.12 ± 5.37 ^{ab}	26.83 ± 4.86 ^{abcd}	7.892	<0.001
自我形象	治疗前	52.72 ± 9.56	51.25 ± 10.04	51.87 ± 9.24	52.36 ± 9.79	0.183	0.908
	治疗后	30.46 ± 4.81 ^a	28.27 ± 4.53 ^{ab}	27.18 ± 4.34 ^{ab}	25.27 ± 4.09 ^{abcd}	9.954	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与A组治疗后比较, ^b $P < 0.05$; 与B组治疗后比较, ^c $P < 0.05$; 与C组治疗后比较, ^d $P < 0.05$

表5 治疗前后血清CA125、VEGF水平变化 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5. Changes of serum CA125 and VEGF levels before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	CA125 (IU · mL ⁻¹)		VEGF (pg · mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	56.34 ± 9.48	26.14 ± 3.71 ^a	189.83 ± 24.58	143.52 ± 20.61 ^a
B组	57.65 ± 9.52	24.39 ± 3.46 ^{ab}	193.78 ± 23.76	126.75 ± 18.45 ^{ab}
C组	57.38 ± 9.45	23.75 ± 3.41 ^{ab}	188.31 ± 24.95	119.59 ± 17.82 ^{ab}
D组	56.89 ± 9.56	16.07 ± 1.62 ^{abcd}	190.64 ± 24.36	98.42 ± 16.35 ^{abcd}
F值	0.155	83.603	0.374	43.449
P值	0.927	<0.001	0.772	<0.001

注：CA125：糖抗原125；VEGF：血管内皮生长因子；与本组治疗前比较，^a*P*<0.05；与A组治疗后比较，^b*P*<0.05；与B组治疗后比较，^c*P*<0.05；与C组治疗后比较，^d*P*<0.05

2.6 药品不良反应

A组发生药品不良反应8例（潮热并盗汗3例，潮热并阴道干燥1例，潮热1例，阴道干燥1例，阴道出血2例），发生率为19.05%；B组发生不良反应4例（潮热并盗汗1例，潮热并阴道干燥1例，潮热并阴道出血1例，阴道出血1例），发生率为9.52%；C组发生不良反应4例（潮热并盗汗2例，阴道干燥1例，阴道出血1例），发生率为9.52%；D组发生不良反应1例（潮热并阴道出血），发生率为2.38%。4组药品不良反应发生率的差异无统计学意义（ $\chi^2=6.479$, *P*=0.091）。

3 讨论

EMT是一类具有性激素依赖性、进行性、周期性特点的妇科疾病，临床上通过手术与药物治疗后，仍存在较大的复发风险^[15]。复发性EMT的治疗是目前临床上较为棘手的难题之一，醋酸亮丙瑞林治疗虽已广泛运用，效果良好，但多种不良反应影响着患者的生存质量^[16]。近年来中医药治疗因安全性好、经济实用等优点逐渐受到EMT患者的青睐，但其治疗疗效仍然备受质疑^[17]，故采用“中西结合”治疗复发性EMT的疗效与安全性值得深入研究。

本研究显示，治疗后4组患者的痛经、慢性盆腔痛、性交痛评分均较治疗前下降，表明单独醋酸亮丙瑞林或联合化瘀消癥颗粒口服和（或）止痛消癥颗粒保留灌肠治疗复发性EMT均具有显著的效果，而治疗后D组上述评分均低于A、B、C组，B、C组均低于A组，表明口服化瘀消癥颗粒或止痛消癥颗粒保留灌肠醋酸亮丙瑞林治

疗联合均较单独醋酸亮丙瑞林治疗能更显著地改善EMT患者的临床症状，且三者联合效果更佳。此外，D组的临床总有效率高于A组，表明醋酸亮丙瑞林治疗联合口服化瘀消癥颗粒与止痛消癥颗粒保留灌肠治疗复发性EMT疗效较单独醋酸亮丙瑞林治疗更为显著，可能是中药治疗的引入提升了治疗效果。

中医学认为，EMT属于“癥瘕”“痛经”“月经不调”的范畴，病因主要在于“瘀血”，所以其治疗应以活血化瘀为主要原则^[18]。化瘀消癥颗粒中的生蒲黄、五灵脂、皂角刺能活血散瘀，通经止痛；山茱萸补肝益肾，消炎镇痛；炒白芍、当归、乌药、大血藤、青皮可补血活血，行气平肝，调理子宫，调经止痛；生黄芪、川芎、熟地、柴胡、生牡蛎、炙鳖甲可疏肝解郁，软坚散结，滋阴养血，升举阳气；多种药物协同，活血化瘀，温经通络，解毒清热，疏肝温肾，止痛消癥。止痛消癥颗粒中三棱、莪术、延胡索、乳香、没药、炒地鳖虫可破血祛瘀，调气通经，消积止痛；生蒲黄、五灵脂、当归、川芎、大血藤调气活血，调经止痛；熟地黄滋阴补血、益精填髓；白花蛇舌草清热解毒，消痛散结，多种药物共同发挥化瘀止痛，顺气散结的功效。现代药理学表明：生蒲黄中黄酮类物质、皂角刺中的皂角皂苷、炒白芍中白芍总苷^[19]、川芎中的川芎嗪与阿魏酸^[20]、当归多糖及硫酸酯^[21]、三棱中p-香豆酸、香草酸等物质，莪术中的姜黄素类、莪术二酮等均具能抗血小板凝结，化瘀活血的作用；生黄芪中黄芪总皂苷能改善血液黏度^[22]；同时生蒲黄与三棱中的黄酮类物质^[23]、炒白芍中芍药苷和芍药内酯苷^[24]、延胡索中延胡索乙素^[25]、没药中倍半萜烯成分等均具

有镇痛作用；山茱萸中的山茱萸总苷、乌药中的生物碱成以及当归精油^[26]均可抗炎镇痛。中西药结合，相辅相成，发挥突出的止痛功效，引入的中药对西药醋酸亮丙瑞林治疗具有一定程度的疗效补充，而两种中药的作用有叠加，故而中药口服+灌肠联合西药组的效果最优，而仅引入一种中药与对西药醋酸亮丙瑞林联合治疗，药量不大，效果不够显著；另 EMT 的主要病变部位是盆腔，联合治疗时，止痛消癥颗粒通过保留灌肠给药，可减少肝脏代谢对有效成分的损耗，且吸收快速充分，能发挥全身治疗的效果，局部结合全身治疗，疗效更优异，故中药灌肠联合西药组疗效略优于中药口服联合西药组。

此外，本研究显示治疗后 4 组患者的生存质量评分均较治疗前下降，且 B、C、D 组的上述评分均低于 A 组，D 组低于 B、C 组，表明醋酸亮丙瑞林治疗结合口服化瘀消癥颗粒与止痛消癥颗粒保留灌肠能够明显提升 EMT 患者的生存质量，可能是由于中西结合，西药起效快速，中药长效巩固，口服药活血化瘀，保留灌肠药物吸收迅速，全身止痛，全面改善患者身体机能，提升生存质量。临床上已有单独化瘀消癥汤保留灌肠治疗 EMT 临床疗效的报道^[27]，亦有少腹逐瘀汤联合西药提升 EMT 治疗效果的报道^[28]，均与本研究消癥类中药对复发性 EMT 患者发挥疗效的结果一致。而本研究不仅融合了中西医联合治疗的优势，而且联合了口服与保留灌肠不同给药方式治疗的优势，且患者群体为临床研究较少的复发性 EMT 患者，故具有显著的临床意义。

本研究显示，治疗后 4 组患者血清 CA125、VEGF 水平均较治疗前下降，且 B、C、D 组血清 CA125、VEGF 水平均低于 A 组，D 组血清 CA125、VEGF 水平均低于 B、C 组，表明醋酸亮丙瑞林治疗同时联合口服化瘀消癥颗粒与止痛消癥颗粒保留灌肠调节复发性 EMT 患者血清 CA125、VEGF 水平更优。生物活性异位子宫内膜种植于腹膜表面并增殖、粘连的行为会刺激腹膜间皮细胞化生，导致子宫内膜分泌 CA125 量异常升高，且内膜的活性与浸润性越强，CA125 分泌量越高^[29]。醋酸亮丙瑞林可降低性激素水平，使异位内膜萎缩，消失，活性下降，同时预防炎症的发生，从而发挥降低 CA125 水平的作用^[30]。本研究采用中药治疗方剂中的当归、川芎、柴胡、

莪术等均具有调控免疫系统、改善内分泌环境的功效，能抑制异位子宫内膜的黏附、增殖、侵袭，降低异位子宫内膜活性，使 CA125 分泌量下降。VEGF 是在异位子宫内膜外植、生长中起关键作用的糖蛋白，其表达受黄体生成素（LH）和性激素的调控，醋酸亮丙瑞林可调控 LH 和性激素水平下降，从而使 VEGF 表达水平降低^[31]。同时中医治疗方剂中黄芪、川芎、莪术等药均具有抗肿瘤作用，能抑制新血管生成，可减少 VEGF 的分泌。故将醋酸亮丙瑞林联合口服化瘀消癥颗粒与止痛消癥颗粒保留灌肠治疗复发性 EMT，多种药物相互协同，可显著降低血清中 CA125、VEGF 的水平。此外，本研究显示 D 组的不良反应发生率与 A、B、C 组相当，表明口服化瘀消癥颗粒与联合痛消癥颗粒保留灌肠治疗未引发显著不良反应，安全性良好。

本研究结果对复发性 EMT 的临床治疗有以下启发：①中药和西药联合治疗有助于提升临床疗效，提示中西医相结合推广于疾病的临床治疗中；②中药与西医联合治疗，安全性更高，提示可辅以中药降低西药不良反应；③保留灌肠法较口服治疗更有效，提示保留灌肠法在临床治疗中可以进行更多尝试。本研究仅对不同的治疗方式进行了简单的叠加，下一步研究方向为改变用药的剂量、方式、时长等，进一步优化治疗方案，以期获得更加经济、合理、高效、简便的治疗方案。本研究仍存在一定的局限性：样本容量不大，治疗方法的普适性还有待深入验证；所选患者均为肾虚血瘀型，并非适用于所有复发性 EMT 患者；联合治疗增加了治疗的费用，对经济水平有限的患者并不适用。

综上所述，在 GnRH-a 治疗基础上辅以口服化瘀消癥颗粒联合止痛消癥颗粒保留灌肠，能够更显著的改善复发性 EMT 患者的临床症状，缓解其疼痛，提升其生活质量，调节其血清生化指标，但仍然存在一定的局限性，故需进一步优化后方可推广使用。

参考文献

- 1 Saunders P, Horne A. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects[J]. Cell, 2021, 184(11): 2807-2824. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.041.
- 2 孟侠, 王静依, 刘海凤, 等. 醋酸亮丙瑞林对子宫

- 内膜异位症患者 VEGF 和 CEA 及 CA125 水平的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(1): 97-101. [Meng X, Wang JY, Liu HF, et al. Effect of leprelin acetate on VEGF, CEA and CA125 levels in patients with endometriosis and safety analysis[J]. Journal of Guizhou Medical University, 2020, 45(1): 97-101. [DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.01.019.]
- 3 郭亚楠, 单娇, 刘雁峰, 等. 琥珀散联合 GnRHa 抑制子宫内膜异位症术后复发[J]. 中医学报, 2020, 35(7): 1534-1537. [Guo YN, Shan J, Liu YF, et al. Hupo powder combined with GnRHa in inhibiting the recurrence of endometriosis after operation[J]. Acta Chinese Medicine, 2020, 35(7): 1534-1537.] DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2020.07.342.
- 4 Yang Y, Zhu W, Chen S, et al. Laparoscopic surgery combined with GnRH agonist in endometriosis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4): 313-316. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.04.313.
- 5 Wang X, Shi Y, Xu L, et al. Traditional Chinese medicine prescription Guizhi Fuling Pills in the treatment of endometriosis[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(11): 2401-2408. DOI: 10.7150/ijms.55789.
- 6 孙新慧, 张秀平, 郭亚楠, 等. 基于网络药理学研究琥珀散治疗子宫内膜异位症的作用机制[J]. 中国药师, 2020, 23(12): 2356-2365. [Sun XH, Zhang XP, Guo YN, et al. Study on the mechanism of amber powder in the treatment of endometriosis based on network pharmacology[J]. China Pharmacist, 2020, 23(12): 2356-2365.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2020.12.011.
- 7 周丽, 叶梅君. 中西医结合对子宫内膜异位症湿热瘀阻证及基质金属蛋白酶的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 2042-2045. [Zhou L, Ye MJ. Combination of traditional Chinese and western medicine with syndrome of heat-damp and blood stasis and effect on level of matrix metalloproteinase[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2018, 36(8): 2042-2045.] DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.08.067.
- 8 张晓甦. 消癥止痛方[J]. 江苏中医药, 2015, 47(12): 26. [Zhang XS. Xiaozheng Zhitong Fang prescription[J]. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 47(12): 26.] DOI: CNKI:SUN:JSZY.0.2015-12-014.
- 9 康瑾婕, 陈清心, 陈兵. 桂枝茯苓胶囊联合中药保留灌肠治疗子宫内膜异位症的临床效果分析[J]. 中国妇
- 幼保健, 2021, 36(16): 3688-3690. [Kang JJ, Chen QX, Chen B. Clinical effect analysis of Guizhi Fuling capsule combined with traditional Chinese medicine retention enema in the treatment of endometriosis[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2021, 36(16): 3688-3690.] DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.16.010.
- 10 谢幸, 苟文丽. 妇产科学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 345.
- 11 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 124-136, 308-313.
- 12 李祥云. 实用妇科中西医诊断治疗学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 100.
- 13 王曼, 俞瑾, 钱祖淇. 子宫内膜异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1991, 11(6): 376-379. [Wang M, Yu J, Qian ZQ. Diagnosis and treatment standards of endometriosis, pregnancy induced hypertension syndrome and female infertility with integrated traditional Chinese and western medicine[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 1991, 11(6): 376-379.] DOI: 10.7661/CJIM.1991.6.376.
- 14 Jones G, Jenkinson C, Kennedy S, et al. Development of the short form endometriosis health profile questionnaire: the EHP-5[J]. Qual life Res, 2004, 13(3): 695-704. DOI: 10.1023/B:QURE.0000021321.48041.0e.
- 15 Zakhari A, Delpero E, McKeown S, et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(1): 96-107. DOI: 10.1093/humupd/dmaa033.
- 16 陈静娴, 林海鹏, 梁雪芳, 等. 益肾逐瘀汤联合醋酸亮丙瑞林微球治疗肾虚瘀瘀型子宫内膜异位症的效果[J]. 中国医药导报, 2021, 18(35): 93-96, 109. [Chen JX, Lin HP, Liang XF, et al. Effect of Yishen Zhuyu decoction combined with leuprolide acetate microspheres in the treatment of endometriosis with kidney deficiency and phlegm stasis[J]. China Medical Herald, 2021, 18(35): 93-96, 109.] DOI: 1673-7210(2021)12(b)-0093-05.
- 17 Zhao R, Sun W, Liu Y, et al. Chinese medicine in management of chronic disease endometriosis[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(2): 88-91. DOI: 10.1007/s11655-018-2937-3.
- 18 倪喆鑫, 程雯, 孙帅, 等. 中药作为子宫内膜异位

- 症保守治疗的一线方案可行性分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(1): 178-181. [Ni ZX, Cheng W, Sun S, et al. Feasibility analysis of traditional Chinese medicine as a first-line conservative treatment for endometriosis[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2020, 35(1): 178-181.] DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.01.059.
- 19 Fang Y, Wu LC, Ma K, et al. Paeoniflorin alleviates lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation by inhibiting inflammation and coagulation activation[J]. Drug Dev Res, 2020, 81(4): 517-525. DOI: 10.1002/ddr.21647.
- 20 姜美华, 陈利锋, 韩志武, 等. 复方芩苈方联合甲氨蝶呤治疗肝肾阴虚型类风湿性关节炎疗效的回顾性观察[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(1): 34-38. [Jiang MH, Chen LF, Han ZW, et al. Retrospective observation on the curative effect of compound Qixiong prescription combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis with liver-kidney Yin deficiency[J]. Chinese Journal of Pharmacoevidemiology, 2022, 31(1): 34-38.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.01.005.
- 21 Zhang L, Lv, Liu J. Phthalide derivatives with anticoagulation activities from angelica sinensis[J]. J Nat Prod, 2016, 79(7): 1857-1861. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.6b00080.
- 22 周正, 方芳, 王鹏, 等. 益气化瘀平肝滋肾方联合西医治疗高血压视网膜病变临床观察[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2): 90-94. [Zhou Z, Fang F, Wang P, et al. Clinical observation on treatment of hypertensive retinopathy with Yiqi Huayu Pinggan Zishen recipe combined with western medicine[J]. Chinese Journal of Pharmacoevidemiology, 2021, 30(2): 90-94.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.02.003.
- 23 刘军标, 熊英, 杨堃, 等. 三棱活性成分研究概况及质量标志物的预测分析[J]. 中国药房, 2021, 32(6): 763-768. [Liu JB, Xiong Y, Yang K, et al. Research overview of active ingredients of rhizoma sparganii and prediction analysis of quality indicators[J]. China Pharmacy, 2021, 32(6): 763-768.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.06.20.
- 24 吴丽, 王丽丽, 费文婷, 等. 芍药苷和芍药内酯苷对小鼠疼痛模型的镇痛作用及对 β -EP、PGE2 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 915-918. [Wu L, Wang LL, Fei WT, et al. Analgesic effect of paeoniflorin and albiflorin on acetic acid induced writhing mice and the expression of β -EP and PGE2[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2018, 33(3): 915-918.] DOI: CNKI:SUN:BXYY.0.2018-03-027.
- 25 尚坤, 李敬文, 常美月, 等. 延胡索药理作用研究[J]. 吉林中医药, 2019, 39(1): 108-110. [Shang K, Li JW, Chang MY, et al. Research of corydalis yanhusuo pharmacological effects[J]. Jilin Journal of Chinese Medicine, 2019, 39(1): 108-110.] DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2019.01.030.
- 26 刘如秀, 刘宇, 汪艳丽, 等. 当归的药理作用[J]. 西部中医药, 2014, 27(11): 153-156. [Liu RX, Liu Y, Wang YL, et al. Pharmacological actions of Dang Gui[J]. Western Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 27(11): 153-156.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2014.11.054.
- 27 常春艳, 陈晓辉, 赵艳, 等. 化瘀消癥汤保留灌肠治疗子宫内膜异位症的效果及对复发率的影响[J]. 中国医药导报, 2022, 19(17): 100-103. [Chang CY, Chen XH, Zhao Y, et al. Effect of Huayu Xiaozheng decoction retention enema on endometriosis and its effect on recurrence rate[J]. China Medical Herald, 2022, 19(17): 100-103.] DOI: 1673-7210(2022)06(b)-0100-04.
- 28 杨新春, 鲍美如, 时光, 等. 少腹逐瘀汤加减联合西医疗法治疗子宫内膜异位症的 Meta 分析[J]. 世界中医药, 2021, 16(23): 3516-3522. [Yang XC, Bao MR, Shi G, et al. Meta-analysis of modified Shaofu Zhuyu decoction combined with western medicine in the treatment of endometriosis[J]. World Chinese Medicine, 2021, 16(23): 3516-3522.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.23.019.
- 29 刘佳, 曾俊萍, 林蓉蓉, 等. 凝血与炎症因子联合血清 CA125 在子宫内膜异位症诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(16): 2353-2357. [Liu J, Zeng JP, Lin RR, et al. The value of coagulation and inflammatory factors combined with serum CA125 in the diagnosis of endometriosis[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2021, 18(16): 2353-2357.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.16.014.
- 30 王君, 李霞, 原迪, 等. GnRH-a 对子宫内膜异位症患者血清 CA125、EMAB 及 RANTES 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(34): 6686-6688, 6745. [Wang J, Li X, Yuan D, et al. Effect of GnRH-a on the CA125, EMAB and RANTES in patients with endometriosis[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(34): 6686-6688, 6745.]

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.34.021.

- 31 郁平, 姬小凡, 王敏, 等. 腹腔镜手术联合亮丙瑞林、戊酸雌二醇治疗子宫内膜异位症效果及对腹腔液血管内皮生长因子、糖类抗原 125 水平影响 [J]. 临床误诊误治, 2020, 33(2): 46-51. [Yu P, Ji XF, Wang M, et al. Effects of laparoscopic surgery combined with leuprolide and estradiol valerate on endometriosis and its influence

on vascular endothelial growth factor and carbohydrate antigen 125 in peritoneal fluid[J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2020, 33(2): 46-51.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2020.02.011.

收稿日期: 2022 年 07 月 05 日 修回日期: 2023 年 01 月 09 日
本文编辑: 钟巧妮 杨 燕