

定坤丹联合米非司酮治疗子宫内膜异位症

徐敏¹, 季新梅¹, 朱春仁²

1. 广东省深圳市龙华区人民医院妇产科, 广东 深圳 518109;

2. 广东省深圳市龙华区人民医院中医科, 广东 深圳 518109

摘要: **目的** 探讨定坤丹联合米非司酮对子宫内膜异位症患者术后血管生长及血清肿瘤标志物水平的影响。**方法** 将 2017 年 2 月至 2018 年 1 月就诊的 104 例子宫内膜异位症患者,按随机数字表法分为研究组($n=52$)和对照组($n=52$),全部患者采用腹腔镜病灶切除术治疗。对照组患者在术后采用米非司酮治疗,研究组患者在对照组基础上采用定坤丹治疗,对比两组的治疗效果。检测两组治疗前后血清血管内皮生长因子(VEGF)-A、转化生长因子(TGF)- β 1、成纤维细胞生长因子(bFGF)、基质金属蛋白酶(MMP)-9、糖类抗原(CA)125、CA199、抗子宫内膜抗体(EMAb)的水平;检测两组性激素[血清雌二醇(E2)、促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)]水平变化。采用彩色多普勒超声检测盆腔包块直径。采用视觉模拟评分法(VAS)评估两组的疼痛程度。记录两组不良反应发生情况。**结果** 研究组的总有效率比对照组高,差异有统计学意义(94.23% vs 80.77%, $P=0.038$);两组治疗后的 VEGF-A、TGF- β 1、bFGF、MMP-9、CA125、CA199、EMAb、E2、LH、FSH 水平及 VAS 评分、盆腔包块直径较治疗前均降低(P 均 <0.05),且研究组均低于对照组(P 均 <0.05)。两组治疗过程中均无明显不良反应发生。**结论** 定坤丹能提高子宫内膜异位症的疗效,抑制血管生长,降低血清 CA125、CA199、EMAb 的水平。

关键词: 定坤丹; 米非司酮; 子宫内膜异位症; 血管生成; 肿瘤标志物

中图分类号: R 711.71 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)04-0556-04

Dingkundan combined with mifepristone in the treatment of endometriosis

XU Min*, JI Xin-mei, ZHU Chun-ren

* Department of Obstetrics and Gynecology, Longhua District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518109, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Dingkundan combined with mifepristone on angiogenesis and serum tumor markers in patients with endometriosis after operation. **Methods** A total of 104 patients with endometriosis, receiving laparoscopic resection from February 2017 to January 2018 were randomly divided into study group and control group ($n=52$, each). After operation, mifepristone was given in control group, and combined use of Dingkundan and mifepristone was given in study group. Before and after treatment the levels of serum vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), basic fibroblast growth factor (bFGF), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199), anti-endometrial antibody (EMAb) and sex hormone levels of estrogen (E2), luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) were detected respectively; the diameter of pelvic masses was measured by color Doppler ultrasound; the pain degree was evaluated using visual analogue scale (VAS); the occurrence of adverse reactions was recorded in both groups. **Results** The total effective rate in study group was significantly higher than that in control group (94.23% vs 80.77%, $P=0.038$). After treatment, the levels of VEGF-A, TGF- β 1, bFGF, MMP-9, CA125, CA199, EMAb, E2, LH, FSH and VAS score and pelvic mass diameter of the two groups decreased significantly compared with before treatment (all $P<0.05$), and the above index values in study group were significantly lower than those in control group after operation (all $P<0.05$). No obvious adverse reactions occurred in two groups during the treatment. **Conclusion** Dingkundan can improve the curative effect of endometriosis, inhibit the angiogenesis and reduce the levels of serum CA125, CA199 and EMAb.

Key words: Dingkundan; Mifepristone; Endometriosis; Angiogenesis; Tumor marker

子宫内膜异位症是临床妇产科的常见、多发病,主要临床症状包括痛经、月经不调、腰骶部不适、不孕

等,给患者的身心健康造成严重影响^[1]。腹腔镜手术是目前治疗子宫内膜异位症的最有效手段之一,但

子宫内膜异位症属于激素依赖性病变,保守治疗后易复发^[2]。米非司酮是一种孕激素受体拮抗剂,能用于子宫内膜异位症术后的辅助治疗^[3]。定坤丹由多种中药有效成分组成,具有补气活血、温阳补肾、祛瘀调经的作用,临床可用于治疗月经不调、更年期综合征、不孕、子宫内膜异位症等^[4]。本研究对 52 例子宫内膜异位症患者,在腹腔镜手术后采用定坤丹联合米非司酮治疗,探讨其疗效,为临床研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 2 月至 2018 年 1 月在我院就诊的子宫内膜异位症患者 104 例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各 52 例。研究组年龄 22~41(28.96±4.75)岁;病程 5~54(33.28±6.39)个月;体质指数(24.20±2.46)kg/m²;产次 0~4(1.36±0.24)次;月经周期(30.54±6.38)d;美国生育学会修订的分期标准(r-AFS)分期为Ⅱ期 16 例,Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 15 例;临床症状包括痛经 47 例,月经不调 21 例,不孕 20 例,腰骶部不适 25 例。对照组年龄 23~40(28.85±4.81)岁;病程 6~52(33.17±6.45)个月;体质指数(24.28±2.51)kg/m²;产次 0~4(1.29±0.31)次;月经周期(30.47±6.30)d;r-AFS 分期为Ⅱ期 18 例,Ⅲ期 22 例,Ⅳ期 12 例;临床症状包括痛经 45 例,月经不调 20 例,不孕 18 例,腰骶部不适 24 例。两组患者基线资料对比差异无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》中的诊断标准^[5],经术后病理学检测确诊;(2)经腹腔镜异位病灶去除术治疗,保留子宫及卵巢,手术均顺利进行,无并发症发生;(3)患者对本研究知情,签订同意书。排除标准:(1)伴有其他生殖系统病变;(2)其他急慢性感染、自身免疫性疾病、内分泌疾病等;(3)心肝肺肾等重要器官严重病变者;(4)对本研究药物过敏者;(5)子宫切除术、卵巢切除术等手术治疗史;(6)近 30 d 激素、免疫抑制剂、抗生素等治疗者。本研究获医院伦理委员会批准。

1.3 方法 全部患者采用腹腔镜病灶切除术治疗,均由同一组主治医师治疗。对照组:采用米非司酮治疗,口服米非司酮片(湖北葛店人福药业,规格:10 mg,生产批号:20170103,20170723),每日 1 次,每次 10 mg;于术后月经来潮的第 1 天开始口服,连续治疗 3 个月。研究组:在对照组基础上,口服定坤丹(山西广誉远国药,规格:7 g,生产批号:20160521,20170619),每日 2 次,每次 3.5 g,于术后月经来潮第

1 天开始口服,连续治疗 3 个月。

1.4 观察指标 疗效评价参照中国中西医结合学会妇产科专业委员会第三届学术会议 1990 年修订的“子宫内膜异位症”的中西医结合诊疗标准^[6]:(1)痊愈,临床症状全部消失,异位病灶完全消失;(2)显效,临床症状基本消失,异位病灶明显缩小;(3)有效,临床症状明显减轻,异位病灶缩小或无增大;(4)无效,临床症状无改善,甚至病情加重。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。于治疗前后,采集患者空腹肘静脉血 4~10 ml,采用放射免疫法检测血清血管内皮生长因子(VEGF)-A、转化生长因子(TGF)- β 1、成纤维细胞生长因子(bFGF)、基质金属蛋白酶(MMP)-9 的水平;采用酶联免疫吸附法检测血清糖类抗原(CA)125、CA199、抗子宫内膜抗体(EMAb)的水平。检测两组性激素[血清雌二醇(E2)、促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)]水平变化。采用彩色多普勒超声检测盆腔包块直径。采用视觉模拟评分法(VAS)评估两组的疼痛程度。记录两组的不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 全部数据录入 SPSS20.0 统计软件处理分析。计数资料组间对比行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清细胞因子对比 两组治疗前 VEGF-A、TGF- β 1、bFGF、MMP-9 水平无明显差异(P 均>0.05);治疗后两组的 VEGF-A、TGF- β 1、bFGF、MMP-9 水平降低(P 均<0.05),且研究组低于对照组(P 均<0.05)。见表 1。

2.2 两组血清肿瘤标志物对比 两组治疗前血清 CA125、CA199、EMAb 水平对比差异无统计学意义(P 均>0.05);治疗后两组的 CA125、CA199、EMAb 水平降低(P 均<0.05),且研究组低于对照组(P 均<0.05)。见表 2。

2.3 两组性激素水平对比 两组治疗前血清 E₂、LH、FSH 对比差异无统计学意义(P 均>0.05);治疗后两组的 E₂、LH、FSH 水平降低(P 均<0.05),且研究组低于对照组(P 均<0.05)。见表 3。

2.4 两组 VAS 评分、盆腔包块直径对比 两组治疗前 VAS 评分、盆腔包块直径对比差异无统计学意义(P 均>0.05);治疗后两组的 VAS 评分、盆腔包块直径降低(P 均<0.05),且研究组低于对照组(P 均<0.05)。见表 4。

表 1 两组治疗前后 VEGF-A、TGF- β 1、bFGF、MMP-9 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | 时间 | 例数 | VEGF-A (pg/ml) | TGF- β 1 (μ g/L) | bFGF (μ g/L) | MMP-9 (pg/ml) |
|-----|-----|----|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 研究组 | 治疗前 | 52 | 716.98 \pm 97.10 | 57.04 \pm 8.75 | 187.59 \pm 34.12 | 294.56 \pm 38.10 |
| | 治疗后 | 52 | 390.54 \pm 40.63 * Δ | 37.13 \pm 6.49 * Δ | 97.24 \pm 21.86 * Δ | 140.98 \pm 24.37 * Δ |
| 对照组 | 治疗前 | 52 | 709.75 \pm 98.01 | 56.95 \pm 8.81 | 185.78 \pm 35.03 | 291.75 \pm 37.92 |
| | 治疗后 | 52 | 432.64 \pm 42.85 * | 42.46 \pm 7.15 * | 108.31 \pm 27.49 * | 158.14 \pm 26.86 * |

注:与同组治疗前对比, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后对比, $\Delta P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后 CA125、CA199、EMAb 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | 例数 | CA125 (U/ml) | CA199 (U/ml) | EMAb (ng/L) | |
|-----|-----|--------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 研究组 | 治疗前 | 52 | 52.65 \pm 7.28 | 55.41 \pm 8.24 | 0.38 \pm 0.09 |
| | 治疗后 | 52 | 28.10 \pm 4.29 * Δ | 30.56 \pm 6.07 * Δ | 0.27 \pm 0.05 * Δ |
| 对照组 | 治疗前 | 52 | 51.97 \pm 7.34 | 54.98 \pm 8.31 | 0.37 \pm 0.08 |
| | 治疗后 | 52 | 32.84 \pm 5.01 * | 35.73 \pm 7.28 * | 0.31 \pm 0.06 * |

注:与同组治疗前对比, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后对比, $\Delta P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后性激素水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | 例数 | E ₂ (pmol/L) | LH (U/L) | FSH (U/L) | |
|-----|-----|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 研究组 | 治疗前 | 52 | 121.85 \pm 21.68 | 5.29 \pm 0.74 | 6.48 \pm 0.53 |
| | 治疗后 | 52 | 59.17 \pm 7.09 * Δ | 2.93 \pm 0.31 * Δ | 2.71 \pm 0.34 * Δ |
| 对照组 | 治疗前 | 52 | 119.46 \pm 22.01 | 5.18 \pm 0.68 | 6.37 \pm 0.61 |
| | 治疗后 | 52 | 62.81 \pm 9.24 * | 3.24 \pm 0.47 * | 3.15 \pm 0.46 * |

注:与同组治疗前对比, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后对比, $\Delta P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后 VAS 评分、盆腔包块直径对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | 时间 | 例数 | VAS 评分 | 盆腔包块直径 (cm) |
|-----|-----|----|----------------------------|----------------------------|
| 研究组 | 治疗前 | 52 | 4.52 \pm 1.10 | 4.19 \pm 0.81 |
| | 治疗后 | 52 | 1.41 \pm 0.29 * Δ | 0.75 \pm 0.23 * Δ |
| 对照组 | 治疗前 | 52 | 4.48 \pm 1.21 | 4.08 \pm 0.90 |
| | 治疗后 | 52 | 1.85 \pm 0.36 * | 1.04 \pm 0.31 * |

注:与同组治疗前对比, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后对比, $\Delta P < 0.05$ 。

表 5 两组总有效率对比 (例)

| 分组 | 例数 | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 (%) |
|-----|----|----|----|----|----|----------|
| 研究组 | 52 | 19 | 21 | 9 | 3 | 94.23 * |
| 对照组 | 52 | 16 | 18 | 8 | 10 | 80.77 |

注:与对照组对比, * $P < 0.05$ 。

2.5 两组疗效对比 研究组的总有效率比对照组高,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.310, P = 0.038$)。见表 5。

2.6 两组的不良反应对比 两组治疗过程中,均无明显不良反应发生,治疗安全性较好。

3 讨论

子宫内膜异位症的病理特点为子宫内膜组织出现异位黏附、侵袭、植入,好发于育龄期妇女^[7]。近年来子宫内膜异位症的发病率呈上升趋势。腹腔镜手术是子宫内膜异位症的首选治疗手段,能有效清除

异位病灶组织,恢复盆腔内部结构及内环境,显著改善临床症状,有助于改善患者的生育状况^[8]。但保守性手术仅能清除镜下视野内能辨认的异位组织,对于侵袭较深、腹膜后的病灶不易分辨处理,在机体激素的刺激下,残留的病灶组织可继续增殖或复发。米非司酮是子宫内异位症术后的辅助用药,能通过调节多种细胞因子,抑制病灶组织生长、种植,促进其凋亡、变性、萎缩^[9]。

祖国医学认为,子宫内膜异位症属于中医“癥瘕”、“不孕”等范畴,主要病机为本虚标实,以肾阳虚为本,以血瘀为标,肾主冲任,肾气充足,则冲任、经血通畅,肾阳推动气血运行,促进水湿血液运化,肾阳亏虚,温煦脾气无力,日久及阳,久病及肾,气血运化不利,血凝气滞,血不循经,积聚于胞宫,胞络瘀阻,形成癥瘕,不通则痛^[10]。肾阳虚与血瘀互为因果,变生诸症。中医治疗的原则为温阳补肾、活血化瘀。定坤丹是由人参、鹿茸、当归、阿胶、白芍、三七、白术、熟地黄等多种中药有效成分组成的复方制剂,具有助阳补肾、健脾益气、活血化瘀、养阴填精等作用,符合从子宫内膜异位症的病机^[11]辨证施治。现代药理研究表明,定坤丹能改善盆腔局部的血液循环,改善血液流变学水平,提高血供,促进炎症吸收,降低组织纤维化,还能增强机体的免疫功能,提高巨噬细胞的活性,调节雌性激素样作用,改善子宫内膜厚度及容受性,缓解子宫平滑肌痉挛^[12]。

病理研究表明,子宫内膜异位症与新生血管的关系密切,腹腔中过量的血管形成是异位病灶组织种植的重要原因^[13]。VEGF-A 是强效的促血管生长因子,能促进血管内皮细胞有丝分裂,提高血管通透性,诱导血管迁移、成形等^[14]。bFGF 能促进血管内皮细胞增殖、分化、迁移,促进新生血管胚芽形成及血管管腔成形,形成新毛细血管网^[15]。MMP-9 是基质金属蛋白酶的重要成员,是新生血管形成的重要条件,能促使基底膜、胶原蛋白、层粘连蛋白的降解,促进血管生长及异位组织的植入^[16]。TGF- β 1 是调节细胞生长的重要生长因子,参与血管生长、异位组织侵袭、黏附的各个环节^[17]。本研究结果显示,治疗后,研究组的 VEGF-A、TGF- β 1、bFGF、MMP-9 水平低于对照组,

提示,定坤丹可能通过抑制子宫内膜异位症患者术后的血管生长,发挥其疗效,具体机制有待临床进一步探讨。

CA125、CA199 是卵巢上皮细胞的糖蛋白表面抗原,在卵巢肿瘤中呈高表达。血清中 CA125 的水平随异位组织增生而升高。当腹膜屏障被植入的异位病灶破坏后,大量的 CA125、CA199 可进入血液循环。CA125、CA199 常作为子宫内膜异位症的标志物,用于评价病情及转归^[18]。EMAb 是一种自身免疫性抗体,异位病灶组织可激活机体免疫反应,引起血清 EMaB 水平升高^[19]。本研究结果发现,治疗后,研究组的 CA125、CA199、EMaB 水平低于对照组,提示,定坤丹可能通过抑制子宫内膜异位症患者异位组织的生长,抑制肿瘤标志物的表达,提高疗效。

参考文献

[1] 彭靖,张萌,李桂玲. 子宫内膜异位症相关不孕的治疗进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2017,36(1):82-86.

[2] 张晓兰,陈艳,栾小娜,等. 腹腔镜术式治疗子宫内膜异位症有效性和安全性分析[J]. 中国性科学,2016,25(5):57-59.

[3] 高剑华,陈玉蓉,崔静,等. 腹腔镜手术联合米非司酮治疗子宫内膜异位症效果观察[J]. 山东医药,2017,57(10):72-74.

[4] 何闰华,王文艳,卫兵. 定坤丹对子宫内膜异位症模型大鼠的作用[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(11):1693-1695.

[5] 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断与治疗规范[J]. 中华妇产科杂志,2007,42(9):645-648.

[6] 王曼. 子宫内膜异位症的中西医结合研究和诊疗标准[J]. 浙江中西医结合杂志,2002,12(5):265-267.

[7] 黄俊花,刘明星,陈晓红,等. 不同临床病理类型子宫内膜异位症合并不孕患者生育力的研究[J]. 中国微创外科杂志,2017,

17(7):594-598.

[8] 刘淑琴. 子宫内膜异位症合并不孕症患者腹腔镜手术后妊娠情况及其影响因素[J]. 山东医药,2016,12(4):71-72.

[9] 张正宇. 米非司酮联合腹腔镜手术对子宫内膜异位症患者血清 VEGF、VEGFR 及 MIF 水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(9):1038-1040.

[10] 吴育宁,许金晶. 子宫内膜异位症合并不孕症的中西医结合治疗[J]. 中国计划生育学杂志,2016,24(11):724-726.

[11] 郁琳,石燕,庄梦斐,等. 定坤丹治疗子宫内膜异位症的药理作用与机制[J]. 生殖与避孕,2016,36(12):963-970.

[12] 刘丹卓,赵新广,尤昭玲. 定坤丹组方研究及临床应用现状分析[J]. 世界中医药,2014,9(8):1108-1110.

[13] 许晓月,骆黎静,卢丹,等. 子宫内膜异位症患者血管生成相关基因 VEGF 和 TSP-1 mRNA 的表达[J]. 基因组学与应用生物学,2016,35(1):6-10.

[14] 郭路路,王伟,郝敏. VEGF-A 在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2018,45(1):111-114.

[15] 高桂芹,林琬君,李宝森. 子宫内膜异位症患者在位与异位内膜 bFGF 表达的意义[J]. 天津医药,2009,37(10):883-884.

[16] 潘孝勇,刘倩如,郭美丽,等. 子宫内膜异位症患者 MMP-2、MMP-9 及其组织抑制因子的表达[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,24(10):73-74.

[17] 宋宝杰,吕敬媛,邢天容,等. 丝氨酸蛋白酶 A3 和转化生长因子- β 在子宫内膜异位症患者中的表达及临床意义[J]. 新乡医学院学报,2016,33(3):204-207.

[18] 郑芝祥,范馥芳,李俊妹,等. 血清 CA125 和 CA199 与子宫内膜异位症患者术后妊娠率关系研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,11(11):1121-1123.

[19] 刘洋,散琴,熊莹莹,等. 子宫内膜异位症患者血清 CA125、EMAb、ENA-78、EPO、VEGF 水平的临床意义[J]. 中国计划生育学杂志,2017,25(7):479-481.

收稿日期:2018-08-15 修回日期:2018-10-14 编辑:王娜娜