

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.016

八珍益母胶囊联合曼月乐治疗子宫腺肌病的疗效和相关指标观察

蔡慧丽

复旦大学附属妇产科医院产科, 上海 200090

摘要:目的 观察八珍益母胶囊联合曼月乐治疗子宫腺肌病的疗效, 以及对子宫动脉血流参数和血清学指标水平的影响。方法 选择 2019 年 1 月至 2020 年 1 月在该院就诊的子宫腺肌病患者 96 例, 按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 每组 48 例。对照组采用曼月乐进行治疗, 观察组在对照组的基础上采用八珍益母胶囊进行治疗。观察两组治疗后的疗效, 治疗前后子宫体积、月经量, 以及治疗前后血清糖类抗原(CA) 125、穆勒氏管抑制性物质(MIS)、雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、孕激素(P)、子宫动脉舒张末期流速(V_{min})、收缩期峰值流速(V_{max})、阻力指数(RI)、磷酸化应激诱导蛋白-1(STIP-1)、金属蛋白酶组织抑制物-1(TIMP-1)和金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的变化。结果 观察组的有效率为 91.67%, 与对照组(72.92%)比较, 疗效明显提高($\chi^2=4.575, P<0.05$)。两组治疗前子宫体积、月经量以及血清 CA125、MIS、E₂、FSH、LH、P、V_{max}、V_{min}、RI、STIP-1、TIMP-1、MMP-9 水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组的 CA125、E₂、FSH、LH、P、V_{max}、V_{min}、STIP-1 和 MMP-9 水平较治疗前明显降低($P<0.05$), 子宫体积、月经量较治疗前明显减少($P<0.05$), 而血清 MIS、RI 和 TIMP-1 水平较治疗前明显升高($P<0.05$), 而观察组与对照组比较, 降低(减少)或者升高得更为明显($P<0.05$)。结论 八珍益母胶囊联合曼月乐治疗子宫腺肌病疗效显著, 可能与子宫动脉血流参数和血清学指标水平改善有关。

关键词:子宫腺肌病; 曼月乐; 八珍益母胶囊; 血液流变学; 细胞外基质
中图法分类号:R711.74 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)09-1242-04

Observation on effect and related indexes of Bazhen Yimu Capsule combined with Mirena in treatment of adenomyosis

CAI Huili

Department of Obstetrics, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital,
Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: Objective To observe the efficacy of Bazhen Yimu Capsule combined with Mirena in the treatment of adenomyosis and its impact on the uterine arterial blood flow parameters and serological indicators. **Methods** Ninety-six patients with adenomyosis treated in this hospital from January 2019 to January 2020 were selected and divided into the observation group and control group according to the random number table method, 48 cases in each group. The control group was treated with Mirena, and the observation group was treated with Bazhen Yimu Capsule on the basis of the control group. The efficacy after treatment, uterine volume, menstrual volume before and after treatment in the two groups were observed, the serum carbohydrate antigen (CA) 125, mullerian inhibiting substance (MIS), estradiol (E₂), follicle stimulating hormone (FSH), luteal body production hormone (LH), progesterone (P), uterine arterial end-diastolic flow rate (V_{min}), uterine peak systolic flow rate (V_{max}), resistance index (RI), phosphorylation stress-inducing protein-1 (STIP-1), tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and metalloproteinase (MMP)-9 levels in the two groups were compared before and after treatment. **Results** The efficacy rate in the observation group was 91.67%, which was significantly increased compared with 72.92% in the control group ($\chi^2=4.575, P<0.05$). There was no statistically significant difference in uterine volume, menstrual volume, serum CA125, MIS, E₂, FSH, LH, P, V_{max}, V_{min}, RI, STIP-1, TIMP-1 and MMP-9 levels before treatment between the two groups ($P>0.05$), after treatment, the levels of CA125, uterine volume, menstrual volume, E₂, FSH, LH, P, V_{max}, V_{min}, STIP-1 and MMP-9 were significantly decreased compared with those before treatment ($P<0.05$), while the serum MIS, RI and TIMP-1 levels were significantly increased compared with those before treatment ($P<0.05$), but the increase and decrease levels in the observation group were more obvious compared with those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Bazhen Yimu Capsule combined with Mirena has obvious effect in the

作者简介:蔡慧丽,女,护师,主要从事妊娠高血压护理干预相关研究。
本文引用格式:蔡慧丽. 八珍益母胶囊联合曼月乐治疗子宫腺肌病的疗效和相关指标观察[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9):1242-1245.

treatment of adenomyosis, which is related to the improvement of the uterine artery blood flow parameters and serological indicators.

Key words: adenomyosis; Mirena; Bazhen Yimu Capsule; hemorheology; extracellular matrix

子宫腺肌病是女性的常见病和多发病,是子宫内膜侵入肌层引起子宫肌纤维增生、肥大,导致子宫体积增大的一种疾病。子宫腺肌病的发病机制至今仍不清楚,但其生物学行为具有黏附、侵袭和转移等特性,与恶性肿瘤的性质相似^[1]。细胞发生侵袭必须降解细胞外基质,金属蛋白酶(MMPs)和金属蛋白酶组织抑制物(TIMPs)在维持细胞外基质平衡方面具有重要作用,并且人们发现其失衡与子宫腺肌病具有密切的关系^[2]。该病常发生于中年女性,主要的临床表现为月经量增多、痛经和经期延长等,发病率呈逐年升高的趋势。治疗方面主要以孕激素制剂为主,效果虽然较好,但长期使用易发生较多的不良反应。中西医结合治疗已经成为治疗该病的研究热点^[3],八珍益母胶囊对月经失调性疾病具有较好的疗效^[4],而对于子宫腺肌病是否具有同样的效果,仍不清楚。本研究采用八珍益母胶囊联合西药治疗子宫腺肌病,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 1 月在本院就诊的子宫腺肌病患者 96 例,均符合子宫腺肌病的诊断标准,经 B 超和病理学确诊。按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 48 例。对照组病程 2~8 年,平均(3.15±1.27)年;年龄 23~52 岁,平均(36.75±7.68)岁;月经周期 24~41 d,平均(33.46±6.18) d;子宫体积 117~198 cm³,平均(168.82±52.64) cm³。观察组病程 2~7 年,平均(3.02±1.34)年;年龄 22~49 岁,平均(36.07±6.75)岁;月经周期 23~40 d,平均(33.72±7.15) d;子宫体积 114~207 cm³,平均(167.38±48.76) cm³。两组的年龄、病程、子宫体积和月经周期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均知情同意,并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核通过。排除标准:血液性疾病和免疫系统疾病患者;恶性肿瘤患者;使用激素治疗者;智力障碍和精神性疾病患者;心、肝、肾等重要脏器功能不全患者;盆腔严重炎症患者;药物过敏患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组予以曼月乐治疗,由专业人员将曼月乐放置于子宫腔内,在月经结束后 3~7 d 放置。观察组在对照组的基础上予以八珍益母胶囊治疗,每次 3 粒,每天 3 次,于每次月经结束时开始服药,下次月经开始时停药。两组均治疗 6 个月。

1.2.2 子宫体积、子宫动脉血流参数指标和月经量测定 子宫体积测定:采用 B 超经腹或者经阴道测量子宫的前后径(a)、横径(b)和纵径(c),并根据公式 $0.5236 \times a \times b \times c$,计算子宫体积。采用阴道彩超测

定子宫动脉舒张末期流速(Vmin)、收缩期峰值流速(Vmax)和阻力指数(RI)。月经量:所有患者采用月经失血图法记录月经量。

1.2.3 血液标本留取和检测 在治疗前和治疗后,采集各组患者空腹血约 5 mL,静置约 30 min 后离心,离心速度 3 000 r/min,离心半径为 15 cm,离心 15 min,留取上清液。采用放射免疫法测定糖类抗原(CA)125 和穆勒氏管抑制性物质(MIS)水平。采用化学发光法检测雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)和孕激素(P)水平。采用酶联免疫吸附试验法检测血清磷酸化应激诱导蛋白-1(STIP-1)、金属蛋白酶组织抑制物-1(TIMP-1)和金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。所有试剂盒购于上海酶联生物有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 观察指标 观察两组治疗后的疗效,治疗前后子宫体积、月经量,以及治疗前后血清 CA125、MIS、E₂、FSH、LH、P、Vmax、Vmin、RI、STIP-1、TIMP-1 和 MMP-9 水平的变化。

1.4 疗效评价 在两组治疗 6 个月后进行疗效评价,患者痛经消失,子宫体积恢复正常为痊愈;痛经积分下降超过 50%,子宫体积减小为显效;痛经积分下降 25%~50%,子宫体积无明显变化为有效;痛经积分下降<25%或者增加,子宫体积无变化或者增加为无效。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件对数据进行统计处理和分析,正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后两组疗效的比较 观察组的有效率为 91.67%(44/48),与对照组(72.92%,35/48)比较,疗效明显提高($\chi^2=4.575, P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后血清 CA125、MIS、子宫体积和月经量比较 两组治疗前血清 CA125、MIS、子宫体积和月经量差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组的 CA125 水平较治疗前明显降低($P<0.05$)、子宫体积和月经量较治疗前明显减少($P<0.05$),而血清 MIS 水平较治疗前明显升高($P<0.05$),且观察组与对照组比较,降低(减少)或者升高得更为明显($P<0.05$)。见表 1。

2.3 两组治疗前后女性激素水平的变化 从表 2 可知,两组治疗前血清 E₂、FSH、LH 和 P 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 E₂、FSH、LH 和 P 水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),且观察组与对

照组比较,降低得更明显($P<0.05$)。

2.4 两组治疗前后 Vmax、Vmin 和 RI 水平比较

从表 3 可知,两组治疗前 Vmax、Vmin 和 RI 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组的 Vmax 和 Vmin 水平较治疗前明显降低($P<0.05$),而 RI 较治疗前明显升高($P<0.05$),观察组与对照组比较,降低或者升高得更明显($P<0.05$)。

2.5 两组治疗前后血清 STIP-1、TIMP-1 和 MMP-9 水平的变化

从表 4 可知,两组治疗前血清 STIP-1、TIMP-1 和 MMP-9 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组血清 STIP-1 和 MMP-9 水平较治疗前明显降低($P<0.05$),而 TIMP-1 水平较治疗前明显升高($P<0.05$),观察组与对照组比较,降低或者升高得更明显($P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后血清 CA125、MIS、子宫体积和月经量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CA125(U/mL)		MIS(ng/mL)		子宫体积(cm ³)		月经量(mL)	
		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	48	127.37±14.86	63.86±8.47 ^a	1.78±0.78	6.26±1.72 ^a	138.62±13.82	104.68±8.57 ^a	106.47±9.67	71.46±2.89 ^a
对照组	48	125.89±16.43	72.67±9.56 ^a	1.82±0.69	4.78±1.56 ^a	136.25±14.73	117.62±7.89 ^a	108.36±10.32	87.58±4.86 ^a
t		0.463	4.779	0.267	4.416	0.813	7.696	0.926	19.752
P		0.645	<0.001	0.791	<0.001	0.418	<0.001	0.357	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 两组治疗前后女性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	E ₂ (pmol/L)		FSH(U/L)		LH(U/L)		P(μg/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	48	213.85±19.35	76.38±12.38 ^a	5.13±1.24	4.78±1.56 ^a	8.26±1.18	1.98±0.95 ^a	34.82±5.27	9.59±1.39 ^a
对照组	48	217.75±18.76	88.37±14.84 ^a	5.09±1.15	6.26±1.72 ^a	8.19±1.26	2.95±1.13 ^a	35.37±6.52	13.65±1.83 ^a
t		1.003	4.298	0.164	4.416	0.281	4.552	0.455	12.240
P		0.319	<0.001	0.870	<0.001	0.779	<0.001	0.651	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 Vmax、Vmin 和 RI 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Vmax(cm/s)		Vmin(cm/s)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	31.28±4.38	19.47±2.78 ^a	15.78±4.78	8.34±1.85 ^a	0.48±0.13	0.87±0.21 ^a
对照组	48	30.78±5.27	24.67±3.89 ^a	15.36±4.37	11.26±2.15 ^a	0.49±0.15	0.65±0.17 ^a
t		0.506	7.535	0.449	7.132	0.349	5.641
P		0.614	<0.001	0.654	<0.001	0.728	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清 STIP-1、TIMP-1 和 MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	n	STIP-1		TIMP-1		MMP-9	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	5.24±1.08	1.25±0.86 ^a	197.62±48.64	328.64±58.55 ^a	432.38±68.37	297.56±58.67 ^a
对照组	48	5.19±1.16	2.46±1.08 ^a	192.76±51.38	297.42±49.32 ^a	429.76±75.34	356.48±63.27 ^a
t		0.219	6.072	0.476	2.825	0.178	4.731
P		0.828	<0.001	0.635	0.006	0.859	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

曼月乐通用名为左炔诺孕酮宫内节育系统,其主要作用是促使子宫内膜局部出现高剂量的孕酮,引起内膜蜕膜样改变,导致月经量减少和闭经。同时药物直接作用于子宫腺肌病的病灶,可促进病灶萎缩,使

痛经明显减轻。中医药治疗子宫腺肌病同样取得了较好的疗效,并且得到学者们的认同。八珍益母胶囊具有气血双补,养血益气,调经活血等功效。本院采用八珍益母胶囊联合曼月乐治疗子宫腺肌病的疗效明显优于单独使用曼月乐,与文献[5]报道的结果接

近,并且发现,治疗后与对照组比较,观察组的血清 CA125 水平、子宫体积和月经量减少得更为明显,并且血清 MIS 水平较对照组明显升高。现已知 CA125 在子宫内广泛分布,其水平的高低能够评价子宫腺肌病的治疗效果^[6]。子宫腺肌病的异位内膜来源于穆勒氏管, MIS 与受体结合后能够促进穆勒氏管的凋亡,从而达到抑制异位黏膜增生的目的^[7]。结合本研究中观察组治疗后血清 CA125 水平降低,子宫体积和月经量减少,说明八珍益母胶囊能够提高治疗子宫腺肌病的疗效,可能与提高机体的 MIS 水平有关。本研究还显示,治疗后观察组血清 E₂、FSH、LH 和 P 水平低于对照组,子宫动脉 V_{max} 和 V_{min} 水平低于对照组和 RI 水平高于对照组,说明八珍益母胶囊能够明显降低女性激素水平,同时能够减少子宫动脉血液供应,从而达到提高疗效的目的。

八珍益母胶囊能够提高子宫腺肌病的疗效可能与八珍益母胶囊的主要成分(益母草、四君子 and 四物)有关^[8-9]。四君子由茯苓、甘草、丹参和白术组成,具有益气健脾的功效。当归、熟地、川芎和白芍组成四物,具有活血调经的功效。单用四君子则孤阳不生,单用四物则独阴不长,两者合用有气血调和的功效,再加上益母草具有活血、补气、补阴的功效,诸药合用具有调经活血、气血双补和益气养血的功效。

本研究发现,与治疗后对照组比较,观察组血清 STIP-1 和 MMP-9 水平明显降低,说明八珍益母胶囊能够降低子宫腺肌病患者的 STIP-1 和 MMP-9 水平。STIP-1 是一种辅助伴侣蛋白,对于蛋白质的折叠、转录和信号转导具有重要的意义,参与了肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭和转移等过程^[10]。一项研究发现, STIP-1 能够促进肿瘤细胞表达 MMP-9,对肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移具有促进作用^[11],而 STIP-1 在子宫腺肌病方面的研究较少见报道。本研究证实八珍益母胶囊能够降低机体的 STIP-1 和 MMP-9 水平,从而达到提升疗效的目的。本研究显示,与治疗后对照组比较,观察组 TIMP-1 水平明显升高,说明八珍益母胶囊提高疗效可能与提高机体血清 TIMP-1 水平有关。一项对子宫腺肌病的研究发现,子宫内膜异位症细胞含有丰富的 MMP-9,其水平的升高可能与子宫肌层细胞外基质的破坏具有相关性^[12]。现已知子宫腺肌病患者异位内膜中的 MMP-9 水平明显增高,破坏了 MMP-9 与 TIMP-1 之间的平衡,导致 TIMP-1 对 MMP-9 的抑制作用减弱,而相关性分析显示, MMP-9 水平与 TIMP-1 呈负相关,活化的 MMP-9 通过水解破坏基底膜,导致细胞内膜侵入细胞间质,最终通过形成新生血管,促进异位内膜在肌层增殖和生长^[13]。结合本研究结果,笔者认为八珍益母胶囊可能通过降低血清 STIP-1 和 MMP-9 水平,提升血清 TIMP-1 水平,缓解 MMP-9 与 TIMP-1 之间的失衡,

从而改善子宫腺肌病症状。

综上所述,八珍益母胶囊联合曼月乐治疗子宫腺肌病疗效显著,可能与子宫动脉血流参数和血清学指标水平改善有关。

参考文献

- [1] HABIBA M, PLUCHINO N, PETIGNAT P, et al. Adenomyosis and endometrial cancer: literature review[J]. Gynecol Obstet Invest, 2018, 83(4): 313-328.
- [2] KOSSAI M, PENAULT-LLORCA F. Role of hormones in common benign uterine lesions: endometrial polyps, leiomyomas, and adenomyosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1242: 37-58.
- [3] 李逢春, 尹懿. 少腹逐瘀汤加减治疗子宫腺肌病痛经患者的临床分析[J]. 中医临床研究, 2020, 12(5): 105-108.
- [4] 顾荣华, 谢红东, 李经纬. 八珍益母胶囊联合达芙通治疗月经不调临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(9): 95-97.
- [5] 孙铮, 李莎, 何新琴. 八珍益母胶囊联合小剂量米非司酮治疗气滞血瘀型子宫腺肌症临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(10): 176-178.
- [6] XIE M, YU H, ZHANG X, et al. Elasticity of adenomyosis is increased after GnRHa therapy and is associated with spontaneous pregnancy in infertile patents[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2019, 48(10): 849-853.
- [7] KIM S Y, MOON H M, LEE M K, et al. The expression of Mullerian inhibiting substance/anti-Mullerian hormone type II receptor in myoma and adenomyosis[J]. Obstet Gynecol Sci, 2018, 61(1): 127-134.
- [8] 农珍妮, 叶晴. 八珍益母胶囊联合优思悦对早孕流产后女性的疗效及内膜修复的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(1): 156-159.
- [9] 况鹏程. 八珍益母胶囊治疗气血两虚型月经不调的临床效果观察[J]. 基层医学论坛, 2015, 17(32): 4538-4539.
- [10] FOUAD E M, HARB O A, AMIN A R, et al. The expression of FOXE-1 and STIP-1 in papillary thyroid carcinoma and their relationship with patient prognosis[J]. Iran J Pathol, 2018, 13(2): 256-271.
- [11] YANG J H, WU M Y, CHEN M J, et al. Increased matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 secretion but unaffected invasiveness of endometrial stromal cells in adenomyosis[J]. Fertil Steril, 2009, 91(5 Suppl): S2193-S2198.
- [12] VANNUCCINI S, TOSTI C, CARMONA F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(5): 592-601.
- [13] KISHI Y, SHIMADA K, FUJII T, et al. Phenotypic characterization of adenomyosis occurring at the inner and outer myometrium [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e189522.

(收稿日期: 2020-05-28 修回日期: 2020-10-23)