

# 达菲林加曼月乐联合葛根二仙汤治疗子宫腺肌病临床研究

李能霞<sup>1</sup>, 王国俊<sup>2</sup>, 翟建霞<sup>1</sup>, 何复东<sup>3</sup>

1. 武威市妇幼保健计划生育服务中心, 甘肃 武威 733000
2. 武威市凉州医院, 甘肃 武威 733000
3. 昌吉州中医院, 新疆 昌吉 831100

**[摘要]** 目的: 观察达菲林加曼月乐联合葛根二仙汤治疗子宫腺肌病临床效果。方法: 120例子宫腺肌病患者, 随机分为3组, 每组40例。对照组A用达菲林治疗; 对照组B用达菲林联合曼月乐治疗; 观察组应用达菲林加曼月乐联合葛根二仙汤治疗。连续治疗3个月经周期。结果: 3组治疗3月后均闭经, 但痛经程度明显减轻, 子宫体积明显缩小, 子宫内膜厚度变薄, 与本组治疗前比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 3组间比较, 观察组子宫体积、子宫内膜厚度、月经量及痛经程度与对照组A、对照组B分别比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗6月, 对照组A子宫体积增大, 月经量增多, 痛经程度增加, 观察组与对照组A比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗12月, 对照组A子宫体积增大, 子宫内膜厚度增加, 月经量增多, 痛经程度增加, 观察组与对照组A比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 达菲林加曼月乐联合葛根二仙汤治疗子宫腺肌病疗效显著, 症状改善明显, 不良反应少。

**[关键词]** 子宫腺肌病; 达菲林; 曼月乐; 葛根二仙汤

**[中图分类号]** R711.74 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 08-0167-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2016.08.072

当子宫内膜腺体及间质侵入子宫肌层时, 称子宫腺肌病。多发生于30~50岁的育龄妇女, 临床表现为进行性加重的痛经、月经过多、经期延长和子宫增大等。近年来子宫腺肌病的发病率呈年轻化和上升趋势, 严重影响患者的健康和生活质量。达菲林(GnRH-a)是目前公认的治疗子宫腺肌病的药物, 但其产生的低雌激素水平可导致绝经期综合征及骨矿物质丢失等危险限制了它的长期应用<sup>[1]</sup>。为寻找安全有效的治疗方法, 本院应用达菲林加曼月乐联合中药治疗子宫腺肌病, 收到较好的疗效, 现报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选择2012年1月—2015年4月本院门诊子宫腺肌病患者, 共120例, 将120例患者随机分为对照组A、对照组B、观察组各40例, 对照组A年龄32~50岁, 平均(40.6±5.4)岁; 体重45~65 kg, 平均(52.3±4.52)kg; 病程1~5年, 平均(2.26±0.86)年; 月经量108~158 mL, 平均(115.6±28.4)mL。对照组B年龄33~51岁, 平均(41.2±6.3)岁; 体重44~67 kg, 平均(52.4±4.75)kg; 病程1~5年, 平均(2.27±0.79)年; 月经量109~156 mL, 平均(115.2±28.5)mL。观察组年龄34~51岁, 平均(41.8±4.9)岁; 体重46~67kg, 平均(52.9±4.60)kg; 病程1~6年, 平均(2.31±0.89)年; 月经量109~156 mL, 平均(154.9±28.9)mL。3组年龄、

病程、病情等经统计学处理, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 病例选择 临床表现: 月经过多, 进行性痛经。妇科检查: 子宫均匀增大或局限性隆起, 质硬, 压痛。阴道B超检查: 子宫增大, 后壁多有突起, 子宫内膜增厚。其中12例合并单侧或双侧卵巢子宫内囊膜囊肿, 26例合并子宫肌瘤。所有患者肝肾功能正常, 无高血压、糖尿病及其它内分泌、免疫、感染等疾患史, 无药物治疗禁忌症及宫内节育器放置禁忌症, 无激素使用史, 治疗前均行子宫内膜刮除排除子宫内膜病变。所有患者均已婚已孕, 暂无生育要求, 均拒绝手术要求保守治疗。

## 2 治疗方法

2.1 对照组A 于月经周期第1天肌肉注射达菲林(天津博福益普生公司生产), 每次3.75 mg, 每4周1次, 连续3次为1疗程。

2.2 对照组B 于月经周期第1天肌肉注射达菲林, 每次3.75 mg, 每4周1次, 连续治疗3月, 于第3次肌注达菲林后, 同时宫腔内放置曼月乐(Bayer Oy, 国药准字J20090144, 含左炔诺孕酮52 mg, 每天释放20 μg)。

2.3 观察组 应用达菲林、曼月乐方法同对照组B, 并于每次月经周期肌注达菲林后, 待月经干净第1天开始服用中药葛根二仙汤, 处方: 葛根、菟丝子、钩藤、石决明各30 g,

**[收稿日期]** 2016-03-23

**[基金项目]** 甘肃省武威市科学技术局科学基金项目 (WW140218)

**[作者简介]** 李能霞 (1977-), 女, 主治医师, 研究方向: 妇科疾病的治疗。

**[通讯作者]** 王国俊, E-mail: gsglwjgmzys@163.com。

巴戟天、仙茅、淫羊藿、补骨脂、黄柏、栀子、黄芩、知母、骨碎补各10g,天麻、肉苁蓉各15g,甘草6g。气郁患者加香附、厚朴各6g,经痛患者加白芍4g;虚汗加秦艽、地骨皮各12g。水煎,煎煮2次,混匀分2次早晚温服,每天1剂,每个月经周期连服10剂,连续服用3个月经周期

3组于治疗3月、6月、12月后定期随访,随访内容有痛经程度、月经量、不良反应及阴道B超检查结果等。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①子宫体积:月经干净后通过彩超测量子宫三维径线,按照椭圆体的体积公式计算方法即 $4\pi abc/3$ 计算子宫体积<sup>[2]</sup>,a、b、c分别代表子宫的三维径线半径,单位为cm;②子宫内膜厚度:月经干净后1~3天,用B超测定子宫内膜厚度;③月经量:告知患者使用同一品牌及型号的卫生巾,按照同一标准更换,以卫生巾湿透一片为10mL计算,按使用卫生巾的数量计算月经量;④痛经程度:采用视觉模拟评分法(VAS)记录,通过10分制进行评价,0分代表没有痛觉;1~3分代表出现轻微疼痛,患者可忍受;4~6分代表出现影响睡眠的疼痛感,但患者可忍受;7~10分代表出现难以忍受的疼痛;⑤不良反应发生情况:潮热、出汗、阴道干燥、

失眠、情绪波动等低雌激素症状及放置曼月乐环的不良反应。

3.2 统计学方法 运用SPSS19.0软件包进行统计学分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用t检验;计数资料用(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。

4 结果

4.1 3组治疗3月临床指标及不良反应的比较 见表1。3组用药3月后均闭经,痛经程度明显减轻,子宫体积明显缩小,与本组治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );子宫内膜厚度变薄,与本组治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );3组间比较,观察组子宫体积、子宫内膜厚度、月经量及痛经程度与对照组A、对照组B分别比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组出现潮热、出汗、情绪波动等低雌激素症状6例(15%),与对照组A 26例(65%)、对照组B 21例(52.5%)分别比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中对照组A组26例在治疗过程中均出现程度不同的潮热、出汗、阴道干燥等症状,5例伴有情绪波动、心悸、失眠,经服用倍美力症状缓解,没有影响疗程,有4例在用药第1个周期内有不规则阴道出血,未给予特殊处理,自行缓解。

表1 3组治疗3月临床指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	子宫体积(cm <sup>3</sup> )		子宫内膜厚度(mm)		月经量(mL)		痛经程度(分)	
		治疗前	治疗3月	治疗前	治疗3月	治疗前	治疗3月	治疗前	治疗3月
对照组A	40	350.8±16.4	120.6±22.4 <sup>①</sup>	9.0±1.2	6.5±1.3 <sup>①</sup>	115.6±28.4	0	7.9±1.5	2.6±1.4 <sup>①</sup>
对照组B	40	348.4±14.8	118.2±16.3 <sup>①</sup>	8.8±1.6	6.0±1.4 <sup>①</sup>	118.4±26.5	0	8.0±1.8	2.5±1.6 <sup>①</sup>
观察组	40	352.6±15.2	115.8±14.9 <sup>①</sup>	8.9±1.3	5.8±1.3 <sup>①</sup>	119.3±25.7	0	7.8±1.6	2.4±0.9 <sup>①</sup>

与本组治疗前比较,① $P < 0.05$

4.2 3组治疗6月临床指标及不良反应的比较 见表2。治疗6月,对照组A子宫体积增大,月经量增多,痛经程度增加,观察组与对照组A比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与对照组B比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );子宫内膜厚度3

组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );对照组A、对照组B潮热、出汗、阴道干燥等不良反应发生率明显减轻,与观察组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),其中对照组A 2例患者出现头晕乏力,2例患者情绪抑郁。

表2 3组治疗6月临床指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	子宫体积(cm <sup>3</sup> )		子宫内膜厚度(mm)		月经量(mL)		痛经程度(分)	
		治疗前	治疗6月	治疗前	治疗6月	治疗前	治疗6月	治疗前	治疗6月
对照组A	40	350.8±16.4	180.6±15.4	9.0±1.2	5.5±1.2	115.6±28.4	45.0±16.2	7.9±1.5	3.8±1.3
对照组B	40	348.4±14.8	119.2±20.3	8.8±1.6	5.4±1.1	118.4±26.5	25.8±10.6	8.0±1.8	1.2±0.9
观察组	40	352.6±15.2	115.8±22.9 <sup>①</sup>	8.9±1.3	5.3±1.0	119.3±25.7	24.9±11.3 <sup>①</sup>	7.8±1.6	1.1±0.5 <sup>①</sup>

与治疗组A比较,① $P < 0.05$

4.3 3组治疗12月临床指标及不良反应比较 见表3。对照组A子宫体积增大,子宫内膜厚度增加,月经量增多,痛经程度增加,观察组与对照组A比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与对照组B比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );3组潮热、出汗、情绪波动等不良反应均未发生。

5 讨论

子宫腺肌病目前的治疗方法有药物和手术两种,保守的手

术治疗极易复发,根治性手术不被大多数育龄期妇女所接受,更不适合年轻患者和希望保留生育功能的患者。常用的药物治疗有:口服避孕药、孕三烯酮、米非司酮、促性腺激素释放激素激动剂、曼月乐等。

达菲林是一种长效GnRH-a,在结构上是GnRH的类似物,与GnRH相比,其稳定性好,与GnRH受体亲和力强,半衰期长,其受体效价是GnRH的100倍,长期连续应用,

表3 3组治疗12月临床指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	子宫体积(cm <sup>3</sup> )		子宫内膜厚度(mm)		月经量(mL)		痛经程度(分)	
		治疗前	治疗12月	治疗前	治疗12月	治疗前	治疗12月	治疗前	治疗12月
对照组A	40	350.8±16.4	210.6±32.4	9.0±1.2	7.5±1.4	115.6±28.4	65.0±11.2	7.9±1.5	4.2±1.6
对照组B	40	348.4±14.8	117.2±13.3	8.8±1.6	4.4±1.3	118.4±26.5	20.8±12.6	8.0±1.8	0.9±0.6
观察组	40	352.6±15.2	112.8±14.9 <sup>①</sup>	8.9±1.3	4.3±1.1 <sup>①</sup>	119.3±25.7	18.9±10.3 <sup>①</sup>	7.8±1.6	0.8±0.4 <sup>①</sup>

与对照组A比较, ①P<0.05

抑制垂体分泌促性腺激素, 导致卵巢激素水平明显下降, 出现暂时性闭经, 此疗法又称药物性卵巢切除<sup>[3]</sup>。此外, 可直接抑制异位内膜生长、核分裂活性; 促进血管萎缩和退化; 降低局部炎症反应和缩小病灶体积<sup>[4]</sup>。达菲林用药初期可刺激垂体释放卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成素(LH), 用药后可有FSH和LH水平的暂时升高, 但随后由于受体敏感性下降, FSH和LH水平迅速下降到基础值以下, 并在疗程中持续被抑制, 可使机体产生低雌激素状态, 从而出现潮热、出汗、情绪波动等类似更年期症状和骨量丢失, 并且高效和长效GnRHa注药后7天, 血浆雌二醇降至≤30 pg/mL绝经后妇女水平<sup>[5]</sup>。

本研究应用葛根二仙汤(葛根、巴戟天、仙茅、淫羊藿、菟丝子、补骨脂、骨碎补、肉苁蓉、甘草、黄连、黄芩、知母、黄柏、栀子、天麻、钩藤、石决明)温肾阳, 补肾精, 泻相火, 调冲任以消除或缓解达菲林所致的潮热、出汗等类更年期症状。葛根解肌退热, 透疹, 生津止渴, 升阳止泻; 巴戟天补肾阳, 强筋骨, 祛风湿; 仙茅温肾壮阳, 祛寒除湿; 淫羊藿补肾壮阳, 祛风除湿; 菟丝子补肾固精, 养肝明目, 固胎止泻; 补骨脂补肾暖脾, 固精缩尿; 骨碎补补肾强骨, 活血止痛; 肉苁蓉补肾, 益精, 润燥, 滑肠; 甘草补益脾气, 且能调和诸药; 黄连清热燥湿, 泻火解毒; 黄芩清热燥湿, 泻火解毒, 止血、安胎; 知母清热泻火; 滋阴润燥; 止渴除烦; 黄柏清热解暑, 清热燥湿; 栀子泻火除烦, 泄热利湿; 天麻平肝熄风止痉; 钩藤平肝熄风; 石决明清泄肝, 兼益肾阴。现代药理研究发现, 葛根有解热、降血糖、对内脏平滑肌有作用、扩血管、降血压作用; 巴戟天有促使人体免疫功能提高, 降低患者皮质激素等作用; 淫羊藿的主要成分淫羊藿苷有促进机体造血功能, 强化心脑血管的血流量, 增强骨代谢和免疫功能等作用, 有抗衰老、抗肿瘤、补肾壮阳之功。补骨脂对肾阳不足等疾病有良好的治疗作用。现代药理研究发现, 葛根汤中诸药有抗过敏、抗血栓、抗流感、镇痛、抗炎等作用。在妇科中应用时, 该方可对乳汁分泌发挥促进作用, 治疗更年期综合征、子宫腺肌症等, 有良好效果。

子宫腺肌病是复发性较高的疾病, 达菲林无法长期应用, 停药后多有复发, 因此需要一种长期治疗并且不良反应低的方法<sup>[6]</sup>。曼月乐(LNG-IUS)是左炔诺孕酮(LNG)宫内释放系统, 兼有避孕及治疗妇科内分泌疾病作用, 其纵臂内含有左炔诺孕酮52 mg, 将其放置宫腔后以每天20 μg的剂量缓慢的释放药物, 一次放置, 5年有效(5年后释放量减少至10 μg/天)。左

炔诺孕酮经子宫内膜基层毛细血管网吸收进入血液循环, 子宫内膜局部药物浓度是血液循环浓度的1000倍<sup>[7]</sup>。LNG系高效孕激素, 一方面直接作用于子宫内膜腺体和间质, 使子宫内膜腺体萎缩、间质脱膜样变; 另一方面, 局部高浓度的LNG通过对子宫内膜雌激素和孕激素受体表达的降调节作用, 使得子宫内膜对血液循环中的雌激素不敏感, 从而发生强力的内膜增生拮抗效果, 抑制了子宫内膜的生长, 使子宫内膜萎缩变薄, 明显减少出血, 减少贫血的发生, 同时减轻疼痛。另外, 左炔诺孕酮可以减少子宫内膜产生前列腺素和血栓素, 减少或消除子宫平滑肌痉挛性收缩, 达到缓解或消除痛经的作用<sup>[8]</sup>。但对于子宫过大可能会引起曼月乐环的下移, 而且会在放置前3月引起子宫的不规则点滴出血, 故在放置前进行达菲林肌注预处理。

综上所述, 本研究应用达菲林加曼月乐联合中药葛根二仙汤治疗子宫腺肌病, 不仅减少了达菲林的不良反应, 又可以延续子宫腺肌病的治疗, 疗效显著, 安全易行, 值得在临床推广应用。

#### [参考文献]

- [1] 陈芳, 马彩玲. 促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(4): 127-128.
- [2] 王妍, 魏绍斌, 魏少奔. 中医二期疗法治疗子宫腺肌病痛经120例[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(9): 814-815.
- [3] 毛丹. 中西医结合治疗子宫腺肌病25例的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2010, 2(22): 70.
- [4] 朱书钲, 汪炼. 子宫腺肌病的治疗进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(23): 3278-3280.
- [5] 张艳丽. 紫蛇消瘤汤治疗子宫腺肌病的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(29): 203-204.
- [6] 刘秀, 刘海元, 史宏晖, 等. 囊性子宫腺肌病的研究和诊治进展[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(10): 873-874.
- [7] 何有娣. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病的疗效分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(1): 129-130.

(责任编辑: 马力)