

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240127

• 专题报道 •

俞氏化瘀止血方联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究

李 彧^{1,2}, 程 雯³, 李 森^{1,2}, 蒋继兰^{1,2}, 杨思勤^{1,2}, 孙 峰^{1,2}, 齐 英^{1,2}, 俞超芹^{3*}, 许 泓^{1,2*}

1. 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院妇科, 上海 200030

2. 上海市胚胎源性疾病重点实验室, 上海 200030

3. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院中医妇科, 上海 200433

【摘要】 目的 探究俞氏化瘀止血方联合左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)治疗子宫腺肌病(AM)的疗效及安全性。**方法** 采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究设计,选取2019年12月至2022年12月就诊于上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院及海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院门诊的AM患者102例,随机分为化瘀方组和安慰剂组进行双盲临床试验,化瘀方组放置LNG-IUS后1个月加用俞氏化瘀止血方治疗,安慰剂组放置LNG-IUS后1个月加用安慰剂治疗,俞氏化瘀止血方和安慰剂均服用3个月。共95例完成随访,其中化瘀方组47例、安慰剂组48例;脱落7例,脱落率为6.86%。比较两组患者的月经失血图(PBAC)评分、子宫点滴出血天数、痛经视觉模拟量表(VAS)评分、子宫体积、血清糖类抗原125(CA125)水平和中医证候量化评分,并进行安全性评价。**结果** 服药3个月后,与安慰剂组相比,化瘀方组患者PBAC评分、点滴出血天数、子宫体积、血清CA125水平、中医证候量化评分均降低(均 $P<0.05$),痛经VAS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。随访过程中,化瘀方组患者均未接受手术治疗,安慰剂组有2例行手术治疗(其中1例行腹腔镜子宫全切术,1例行腹腔镜子宫肌瘤切除术),两组手术率差异无统计学意义($P>0.05$)。安慰剂组与化瘀方组均未见明显不良反应。**结论** 俞氏化瘀止血方可明显改善AM患者的点滴出血情况,促进子宫体积缩小,降低血清CA125水平,改善AM中医证候。建议AM患者在放置LNG-IUS后常规服用俞氏化瘀止血方制剂,以减少LNG-IUS的不良反应。

【关键词】 子宫腺肌病;左炔诺孕酮宫内缓释系统;俞氏化瘀止血方;随机对照试验

【引用本文】 李彧,程雯,李森,等.俞氏化瘀止血方联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究[J].海军军医大学学报,2024,45(9):1069-1076.DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20240127.

Yushi Huayu Zhixue prescription combined with levonorgestrel-releasing intrauterine system in treating adenomyosis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

LI Yu^{1,2}, CHENG Wen³, LI Sen^{1,2}, JIANG Jilan^{1,2}, YANG Siqin^{1,2}, SUN Feng^{1,2}, QI Ying^{1,2}, YU Chaoqin^{3*}, XU Hong^{1,2*}

1. Department of Gynecology, International Peace Maternal & Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

2. Shanghai Key Laboratory of Embryo Original Diseases, Shanghai 200030, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine (Gynecology), The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of *Yushi Huayu Zhixue* prescription (*Huayu* prescription) combined with levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of adenomyosis (AM). **Methods** A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial was designed and 102 patients with AM admitted to the

【收稿日期】 2024-02-23 **【接受日期】** 2024-07-01

【基金项目】 上海市卫生健康委员会上海市中西医临床协作试点项目(ZXYXZ-201905),上海市徐汇区人工智能医疗院地合作项目(2021-014),上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金重点项目(YG2021ZD30),国际和平妇幼保健院“五新”项目临床研究(CR2018WX06). Supported by Shanghai Clinical Cooperation Project of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine of Shanghai Municipal Health Commission (ZXYXZ-201905), Xuhui District Artificial Intelligence Medical Hospital Cooperation Project (2021-014), Key Project of “Star of Jiao Tong University” Medical and Industrial Cross-Research Fund of Shanghai Jiao Tong University (YG2021ZD30), and Clinical Study of “Five New” Project of International Peace Maternal & Child Health Hospital (CR2018WX06).

【作者简介】 李 彧,硕士,住院医师. E-mail: docliyu@163.com

*通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-31161959, E-mail: chqyu81@163.com; Tel: 021-64070434, E-mail: xuhong1168@126.com

outpatient department of International Peace Maternal & Child Health Hospital and The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) from Dec. 2019 to Dec. 2022 were enrolled. The patients were randomly divided into *Huayu* prescription group and placebo group for double-blind clinical trial. The *Huayu* prescription group was treated with *Huayu* prescription 1 month after LNG-IUS placement, while the placebo group was treated with placebo 1 month after LNG-IUS placement, and both *Huayu* prescription and placebo were taken for 3 months. A total of 95 patients completed the follow-up, including 47 in the *Huayu* prescription group and 48 in the placebo group; and 7 were shed, with a shedding rate of 6.86%. The pictorial blood loss assessment chart (PBAC) score, uterine spotting days, visual analogue scale (VAS) score, uterine volume, serum carbohydrate antigen 125 (CA125) level and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome quantitative score were compared between the 2 groups, and the safety was evaluated. **Results** After 3 months of treatment, compared with the placebo group, the PBAC score, spotting days, uterine volume, serum CA125 level and TCM syndrome quantitative score of patients in the *Huayu* prescription group were all decreased (all $P < 0.05$), but there was no significant difference in the VAS score of dysmenorrhea ($P > 0.05$). During the follow-up, no patients in the *Huayu* prescription group but 2 patients in the placebo group received surgical treatment (including 1 case of laparoscopic hysterectomy and 1 case of laparoscopic adenomyomectomy), and there was no significant difference in the surgical rate between the 2 groups ($P > 0.05$). Meanwhile, no obvious adverse reactions were found in both groups. **Conclusion** *Huayu* prescription can significantly improve the spotting of patients with AM, promote uterine volume reduction, reduce serum CA125 level, and significantly improve the TCM syndrome of AM. It is suggest that AM patients should take *Huayu* prescription after placing LNG-IUS, so as to reduce the adverse reactions of LNG-IUS.

[**Key words**] adenomyosis; levonorgestrel-releasing intrauterine system; *Yushi Huayu Zhixue* prescription; randomized control trial

[**Citation**] LI Y, CHENG W, LI S, et al. *Yushi Huayu Zhixue* prescription combined with levonorgestrel-releasing intrauterine system in treating adenomyosis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(9): 1069-1076. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240127.

子宫腺肌病 (adenomyosis, AM) 是在子宫肌层内存在子宫内膜样腺体和基质的一种常见的良性难治性妇科疾病^[1-2], 好发于育龄期女性。该病在育龄期女性中的发病率因取样标本的差别和组织学诊断标准的不同有较大差异, 通常在 5%~70% 不等^[3-4]。AM 临床表现为继发性进行性痛经、性交痛、慢性盆腔痛, 月经量增多、月经经期改变和不孕等, 其发病机制仍存在争议, 目前认为其主要机制为子宫肌层内受到子宫内膜腺体和间质入侵, 肌层局部在激素的作用下表现为周期性出血、增生, 导致病灶周围的结缔组织、肌纤维代偿性肥大和增生, 形成局限性和/或弥漫性病变^[5-8]。AM 的治疗方法主要包括手术治疗和药物治疗, 两种治疗方式均存在一定的局限性。保守性病灶切除手术难以达到根除病灶的目的, 术后复发率为 2.6%~25.7%^[9-10], 并且患者术后生活质量也会受到不同程度的影响, 而根治性全子宫切除术不适用于有生育要求的育龄期妇女。目前最常用的 AM 药物管理方式是左炔诺孕酮宫内缓释系统 (levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS), 可以减少月经

量、减轻痛经及慢性盆腔痛, 但对于大体积子宫的 AM 患者疗效不佳, 且存在点滴出血和 LNG-IUS 脱出等不良反应, 16.7% 的患者仍需要进行全子宫切除^[11]。因此, 寻找能进一步提高 LNG-IUS 疗效、降低患者手术率、同时减少不良反应的联合治疗方法, 从而实现 AM 的长期管理, 已成为 AM 治疗的迫切需求及重要挑战。

中医药在防治 AM 的基础和临床研究上取得了不少成果, 总结出许多宝贵的用药经验。临床上治疗 AM 通常以“活血化瘀”为主。该病病程较长, 极易瘀久化热成毒, 热盛化火, 入于血分, 迫血妄行, 而致月经量多、经期延长。因此, 在治疗时除活血化瘀外, 还须清热解毒、凉血止血。该病病位在下焦, 血瘀热毒为患, 治以活血化瘀、清热解毒、凉血止血为主, 兼顾正虚^[12]。基于以上认识, 上海市名中医俞超芹教授以三七为君药, 炒蒲黄、乳香、没药为臣药, 组方俞氏化瘀止血方, 临床实践表明该方可有效缓解 AM 患者痛经症状, 减少月经出血量。本研究通过前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验探究俞氏化瘀止血方联合 LNG-IUS 治疗 AM 的疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 研究对象 募集2019年12月至2022年12月就诊于上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院及海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院妇科门诊的AM患者。本研究已通过国际和平妇幼保健院科研伦理审查委员会及海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院临床伦理审查委员会审批(GKLW2019-41和CHEC2020-123),并在中国临床试验中心注册(ChiCTR2000030900)。

1.1.1 诊断标准 根据中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会2020年推出的《子宫腺肌病诊治中国专家共识》推荐的诊断条目^[13]制定临床诊断标准。(1)临床表现为进行性加重的继发性痛经,月经过多和/或经期延长,不孕;(2)超声检查或MRI显示宫体增大、呈弥漫性增厚、结合带和肌层的界限不清晰,或不对称的子宫增大、肌层内囊肿(1~7 mm的圆形无回声区域),扭曲和异质性的肌层回声、界限不清的病灶高回声,边界不清的肌层异质性及结合带增生;(3)经阴道超声表现为子宫内膜-肌层交界区厚度>8 mm、子宫肌层不对称,低回声呈栅栏状衰减。上述3项中至少具备2项。

1.1.2 纳入标准 (1)符合AM临床诊断标准;(2)年龄25~50岁的非绝经期和非哺乳期女性;(3)适合放置LNG-IUS;(4)自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 (1)3个月内有促性腺激素释放激素类似物(gonadotrophin-releasing hormone analogue, GnRH-a)及类固醇激素类药物使用史;(2)存在左炔诺孕酮或宫内节育器安放禁忌证;(3)合并其他内外科疾病或有肿瘤病史;(4)精神病患者、长期饮酒或服药对认知造成影响的患者;(5)正在参加其他药物临床试验的患者。

1.1.4 剔除标准 (1)误诊、误纳;(2)缺乏主要实验数据,无法进行统计;(3)未按实验设计完成治疗;(4)由于使用某种禁用的药物,以致无法评价治疗结果。

1.2 分组和治疗方法

1.2.1 随机分组及盲法设计 由专人通过计算机编程随机生成0和1,分别代表化瘀方组(LNG-IUS+俞氏化瘀止血方)和安慰剂组(LNG-IUS+安慰

剂)。对符合纳入标准的患者,按就诊顺序由专人依照计算机生成的0和1分别纳入化瘀方组、安慰剂组。研究者、观察对象均对分组情况未知。俞氏化瘀止血方及安慰剂在外观及气味上无明显差异。

1.2.2 药物组成与制备 (1)俞氏化瘀止血方药物组成:三七、大血藤、椿根皮、生龙骨、生牡蛎、炒黄芩、枳壳、生黄芪、墨旱莲、炒蒲黄、乳香、没药。所有饮片均由海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院中药房提供,经该院王忠壮教授鉴定为正品。(2)颗粒剂制备方法:颗粒剂由江西普正制药有限公司制备。采用水煮醇沉淀法,全方水提2次,第1次加6倍量水提取1 h,第2次加4倍量提取1 h,将滤液浓缩至一定比例;加入2倍量乙醇,醇沉24 h,将上清液浓缩至一定比例后制备成浸膏并干燥,将干浸膏粉与黏合剂等辅料混合均匀,通过制粒机进行制粒。(3)安慰剂颗粒:由5%俞氏化瘀止血方及淀粉等辅型剂组成。

1.2.3 治疗方案 (1)化瘀方组:给予LNG-IUS+俞氏化瘀止血方治疗。在月经干净后3~5 d放置LNG-IUS(商品名为曼月乐,拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字J20140088,规格为20 µg/24 h·52 mg),1个月后复查超声,确认LNG-IUS位置正常后开始口服俞氏化瘀止血方(每次1包,每日2次),连续服用3个月后停药。(2)安慰剂组:给予LNG-IUS+安慰剂颗粒治疗。在月经干净后3~5 d放置LNG-IUS,1个月后复查超声,确认LNG-IUS位置正常后开始口服安慰剂颗粒(每次1包,每日2次),连续服用3个月后停药。

1.3 观察指标 两组患者分别于服药3个月后、停药3个月后各随访1次,观察并记录以下指标。

1.3.1 痛经程度 采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分于治疗前、服药3个月后、停药3个月后进行痛经程度进行评定,10分代表疼痛无法忍受,0分代表无痛。

1.3.2 月经量 通过月经失血图(pictorial blood loss assessment chart, PBAC)评分进行评价。由患者于治疗前、服药3个月后、停药3个月后经期进行PBAC评分。生理卫生巾均采用日用型且为同一品牌,根据血染面积占每片卫生巾面积大小和排出血块的大小进行评分,经期结束后所有评分相加计算失血评分。血染面积占每片卫生巾面积大小评分:重度(20分),约占整片生理卫生巾;中度(5分),血染面积约占整片生理卫生巾的1/3以上、

3/5 以下;轻度(1 分),血染面积约占整片生理卫生巾的 1/3 以下。排出血块大小评分:大血块(5 分),大于 1 元硬币;小血块(1 分),小于 1 元硬币。

1.3.3 子宫点滴出血天数 于治疗前、服药 3 个月后、停药 3 个月后月经期结束后,由患者对非月经期点滴出血的天数进行统计。

1.3.4 血清糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)测定 在服药前、服药 3 个月后、停药 3 个月后,于月经周期中的第 3 天取肘静脉血,测定血清 CA125 水平。

1.3.5 超声检查 在服药前、服药 3 个月后、停药 3 个月后,于月经干净后的第 3 天进行阴道彩色超声检查,观察子宫体积变化、LNG-IUS 位置是否正常、是否带环妊娠等情况。

1.3.6 中医证候量化评分 在服药前、服药 3 个月后、停药 3 个月后,采用《中药新药临床研究指导原则》^[14]中医证候积分方法评定症状积分。所需评估的症状包括:经行腰腹疼痛;月经量多;经色紫暗或深红,质稠、夹血块;口渴心烦;尿黄便结。

1.3.7 手术率 严重痛经且对 LNG-IUS、药物治疗无效,认定为具有手术指征。于停药 3 个月后进

行评估,以确定该患者在经过治疗后是否仍具有手术指征。统计有手术指征且实际进行了手术的患者例数,计算手术率。

1.3.8 安全性 观察并统计过敏、胃肠不适等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料若符合正态分布,数据用 $\bar{x}\pm s$ 进行描述,采用独立样本 t 检验进行比较;若不符合正态分布,数据用中位数(下四分位数,上四分位数)来描述,采用 Wilcoxon 秩和检验进行比较。检验水准(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 两组患者一般情况的比较 本研究共纳入 102 例病例,随机分为化癥方组和安慰剂组,化癥方组 49 例、安慰剂组 53 例。最终 95 例患者完成随访,其中化癥方组 47 例、安慰剂组 48 例。脱落 7 例,脱落率为 6.86%,其中 5 例因依从性不足、未能按照试验要求进行治疗或随访而剔除,2 例因个人生活因素退出。完成随访的患者一般情况见表 1,两组患者年龄、BMI、生育史、子宫体积和血清 CA125 水平等差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 1 两组 AM 患者一般情况的比较

Tab 1 Comparison of general conditions of AM patients between 2 groups

Index	Placebo group $n=48$	Huayu prescription group $n=47$	Statistic	P value
Age/year, $\bar{x}\pm s$	43.04 $\pm$ 3.13	42.30 $\pm$ 3.00	$t=0.888$	0.379
BMI/(kg $\cdot$ m ⁻²), $\bar{x}\pm s$	23.85 $\pm$ 2.16	23.67 $\pm$ 2.26	$t=0.297$	0.767
Gravidity/times, $M(Q_L, Q_U)$	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (1.00, 3.00)	$Z=4.22$	0.311
Parity/times, $M(Q_L, Q_U)$	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	$Z=0.96$	0.999
Term delivery/times, $M(Q_L, Q_U)$	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	$Z=3.82$	0.270
Premature delivery/times, $M(Q_L, Q_U)$	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	$Z=-3.00$	0.350
Abortion/times, $M(Q_L, Q_U)$	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00)	$Z=3.59$	0.393
Uterine volume/mm ³ , $\bar{x}\pm s$	135.23 $\pm$ 37.19	156.42 $\pm$ 46.77	$t=-1.77$	0.079
Serum CA125/(U $\cdot$ mL ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	73.05 $\pm$ 18.15	63.09 $\pm$ 25.80	$t=1.56$	0.121

The patients in the Huayu prescription group were treated with LNG-IUS and Yushi Huayu Zhixue prescription, while those in the placebo group were treated with LNG-IUS and placebo. AM: Adenomyosis; BMI: Body mass index; CA125: Carbohydrate antigen 125; LNG-IUS: Levonorgestrel-releasing intrauterine system; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile).

2.2 两组患者月经量的比较 由表 2 可见,化癥方组患者服药 3 个月后 PBAC 评分明显低于服药前($P<0.05$),安慰剂组患者服药前后 PBAC 评分差异无统计学意义($P>0.05$);同时,两组患者停药 3 个月后的 PBAC 评分与服药 3 个月后相比差异均无统计学意义($P>0.05$),说明停药后患

者在月经出血量方面较前无增多。以上结果提示在 LNG-IUS 的基础上加用俞氏化癥止血方能明显改善 AM 患者月经出血的疗效,减少月经出血量。

2.3 两组患者点滴出血天数的比较 由表 2 可见,化癥方组患者服药 3 个月后点滴出血天数少于服药前($P<0.01$),安慰剂组患者服药前后点滴出血

天数差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 同时, 两组患者停药 3 个月后的点滴出血天数与服药后 3 个月相比差异无统计学意义 ($P>0.05$) , 说明停药后患者的点滴出血情况保持趋势较好。以上结果提示

俞氏化瘀止血方联合 LNG-IUS 可以减少放置 LNG-IUS 后 AM 患者的点滴出血天数, 改善 AM 患者的出血情况。

表 2 两组 AM 患者服药前后相关指标比较

Tab 2 Comparison of related indicators of AM patients between 2 groups before and after medication								
Index	Before medication	After 3 months' medication	3 months after drug withdrawal	Statistic ₁	P ₁ value	Statistic ₂	P ₂ value	
PBAC score, $M(Q_L, Q_U)$								
Placebo group $n=48$	21.00 (18.00, 31.50)	19.00 (18.00, 26.25)	20.00 (18.00, 26.00)	$Z=2.42$	0.413	$Z=-0.33$	0.920	
Huayu prescription group $n=47$	36.00 (20.00, 45.00)	18.00 (15.00, 27.00)	16.00 (15.00, 23.00)	$Z=6.73$	0.013	$Z=1.91$	0.505	
Statistic ₃	$Z=4.33$	$Z=-2.00$	$Z=-3.92$					
P ₃ value	0.121	0.487	0.172					
Spotting days/d, $M(Q_L, Q_U)$								
Placebo group $n=48$	14.00 (12.00, 22.00)	11.00 (7.25, 19.25)	9.50 (7.50, 13.75)	$Z=3.50$	0.235	$Z=1.42$	0.639	
Huayu prescription group $n=47$	20.00 (15.00, 24.00)	11.00 (8.00, 15.00)	10.00 (8.00, 13.00)	$Z=7.55$	0.005	$Z=-1.46$	0.616	
Statistic ₃	$Z=3.66$	$Z=-0.78$	$Z=0.70$					
P ₃ value	0.203	0.797	0.823					
Dysmenorrhea VAS score, $M(Q_L, Q_U)$								
Placebo group $n=48$	3.00 (2.25, 4.00)	2.50 (2.00, 3.00)	2.00 (1.00, 3.00)	$Z=2.92$	0.314	$Z=1.83$	0.530	
Huayu prescription group $n=47$	5.00 (2.00, 8.00)	3.00 (0.00, 6.00)	3.00 (0.00, 6.00)	$Z=3.00$	0.288	$Z=-0.18$	0.963	
Statistic ₃	$Z=3.66$	$Z=0.78$	$Z=1.83$					
P ₃ value	0.201	0.795	0.529					
Uterine volume/mm ³ , $\bar{x}\pm s$								
Placebo group $n=48$	135.23±37.19	127.07±34.63	122.94±35.23	$t=0.73$	0.465	$t=0.40$	0.690	
Huayu prescription group $n=47$	156.42±46.77	132.49±34.11	130.99±45.63	$t=2.31$	0.023	$t=0.16$	0.875	
Statistic ₃	$t=1.77$	$t=0.51$	$t=0.76$					
P ₃ value	0.079	0.610	0.448					
Serum CA125/(U·mL ⁻¹), $\bar{x}\pm s$								
Placebo group $n=48$	73.05±28.15	63.32±25.58	66.20±24.72	$t=1.50$	0.136	$t=-0.44$	0.665	
Huayu prescription group $n=47$	63.09±25.80	46.33±17.18	44.83±19.43	$t=2.50$	0.014	$t=0.30$	0.764	
Statistic ₃	$t=-1.56$	$t=-2.66$	$t=-3.35$					
P ₃ value	0.121	0.008	0.001					
TCM syndrome score, $M(Q_L, Q_U)$								
Placebo group $n=48$	7.00 (6.25, 9.75)	8.00 (5.00, 8.75)	7.00 (5.25, 8.75)	$Z=-0.17$	0.956	$Z=0.92$	0.762	
Huayu prescription group $n=47$	9.00 (7.00, 10.00)	5.00 (4.00, 7.00)	5.00 (4.00, 8.00)	$Z=6.73$	0.013	$Z=0.18$	0.970	
Statistic ₃	$Z=3.14$	$Z=-5.05$	$Z=-3.49$					
P ₃ value	0.272	0.071	0.229					

The patients in the Huayu prescription group were treated with LNG-IUS and Yushi Huayu Zhixue prescription, while those in the placebo group were treated with LNG-IUS and placebo. Statistic₁ and P₁ value: Comparison of the same indicator before medication and after 3 months' medication in the same group; Statistic₂ and P₂ value: Comparison of the same indicator after 3 months' medication and 3 months after drug withdrawal in the same group; Statistic₃ and P₃ value: Comparison of the same indicator at the same time point between the 2 groups. AM: Adenomyosis; PBAC: Pictorial blood loss assessment chart; VAS: Visual analogue scale; CA125: Carbohydrate antigen 125; TCM: Traditional Chinese medicine; LNG-IUS: Levonorgestrel-releasing intrauterine system; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile).

2.4 两组患者痛经VAS评分的比较 由表2可见, 化瘀方组和安慰剂组患者服药3个月后痛经VAS评分与服药前相比均有所降低, 但差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) ; 同时, 两组患者在停药3个月后的VAS评分与服药后3个月相比差异无统计学意义 ($P>0.05$) , 说明停药后患者在痛经方面无明显反弹。

2.5 两组患者子宫体积的比较 由表2可见, 化瘀方组患者服药后3个月子宫体积较服药前缩小 ($P<0.05$) , 而安慰剂组患者服药前后子宫体积

差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 同时, 两组患者在停药3个月与服药后3个月相比子宫体积差异无统计学意义 ($P>0.05$) 。以上结果说明俞氏化瘀止血方在LNG-IUS作用的基础上可缩小AM患者的子宫体积。

2.6 两组患者血清CA125的比较 由表2可见, 化瘀方组患者服药3个月后血清CA125水平较服药前下降 ($P<0.05$) , 并且化瘀方组患者服药3个月后的血清CA125低于安慰剂组 ($P<0.01$) ; 同时,

两组患者停药3个月后的血清CA125与服药3个月后相比差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。以上结果均说明俞氏化癥止血方联合LNG-IUS与单纯放置LNG-IUS相比有降低AM患者血清CA125的作用。

2.7 两组患者中医证候量化评分的比较 由表2可见,化癥方组患者服药3个月后中医证候量化评分低于服药前($P<0.05$),安慰剂组患者服药前后中医证候量化评分差异无统计学意义($P>0.05$);同时,两组患者停药3个月后的中医证候量化评分与服药后3个月相比差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。以上结果说明俞氏化癥止血方联合LNG-IUS与单纯放置LNG-IUS相比能够改善AM患者中医证候量化评分。

2.8 两组患者手术率和不良反应的比较 随访过程中,化癥方组患者均未进行手术治疗,安慰剂组有2例接受手术治疗(其中1例行腹腔镜子宫全切术,1例行腹腔镜子宫腺肌瘤切除术),手术率分别为0及4.17%,差异无统计学意义($P>0.05$)。安慰剂组与化癥方组均未见明显不良反应。

3 讨论

AM作为一种常见的良性难治性妇科疾病,在育龄期女性中高发,近年来研究发现其发病率有所上升,并且发病年龄呈年轻化趋势^[15-16]。AM治疗手段主要包括手术治疗和药物管理。AM的手术治疗主要分为保守性手术和根治性手术,前者如AM病灶切除术、高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)、子宫动脉栓塞术(uterine artery embolization, UAE)等,后者主要为子宫切除术或次全子宫切除术。药物管理主要包括非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、复方口服避孕药(compound oral contraceptive, COC)、GnRH-a、LNG-IUS、地诺孕素等药物。单纯选择手术治疗或是药物治疗都不能很好地管理AM,原因如下:(1)AM病灶切除术是将大部分AM病灶切除的保守性手术,由于AM病灶缺少包膜,与子宫肌层正常组织的界限不清,保守手术一般难以完全切除所有病灶,因而常导致病灶残留复发^[17]。(2)HIFU通过发射脉冲在病灶靶区产生热效应,使病灶组织凝固性坏死,再通过自身组织吸收清除。其优点是安全、有效、

无创,可以减小病灶体积,有效改善疼痛和月经量多的症状,但对于在超声下无法定位的直径过小的病灶及弥漫性病灶作用有限^[18]。(3)UAE利用永久栓塞颗粒对AM病灶血供进行阻断,使病灶发生缺血坏死,对AM治疗效果确切^[19],但UAE可能对卵巢血供及生育力造成一定影响,目前仍存在一定争议。(4)子宫切除术或次全子宫切除术可以根治AM,疗效确切无复发,但对于有生育要求的AM患者及有强烈保留子宫意愿的患者并不适合。(5)NSAID对于缓解轻度AM患者痛经症状效果佳,但其具有较明显的胃肠道反应,偶有肝肾功能异常,长期应用有发生胃溃疡的风险^[20]。

(6)COC主要用于治疗AM相关疼痛,安全性好、费用低,是AM治疗的临床一线用药,但其产生作用需一定时间,对中重度AM相关盆腔痛疗效不佳,且可引起患者体重增加。同时,对于40岁以上或存在高危因素(如糖尿病、高血压等)的患者,使用COC需要警惕血栓栓塞的风险,并且在使用前还需要评估AM患者的肝功能、血脂情况^[21-22]。(7)GnRH-a是一种可以抑制垂体分泌促性腺激素的多肽类化合物,应用后可使患者药物绝经,从而抑制子宫内膜的增生,使病灶缩小,有效缓解疼痛,特别是对中到重度疼痛效果较好,也可用于AM术后延缓其复发。但长期使用GnRH-a可出现低雌激素症状、骨质丢失等不良反应^[23-24]。

(8)LNG-IUS临床应用广泛,能有效缓解AM痛经和月经量过多的症状,但对于宫腔过深或子宫体积大的患者有发生下移、脱落的可能,且放置LNG-IUS后会出现点滴出血、腰骶酸痛等不良反应^[25]。(9)地诺孕素具有单纯孕激素活性,在缓解AM相关痛经方面疗效优于COC,且与GnRH-a相较地诺孕素无明显骨质丢失证据,可以长期应用^[26],但可能引起患者月经不规律(71.9%)、头痛(18.5%)、便秘(10.4%)等不良反应^[27]。

目前,针对AM的治疗临床上尚缺乏可以有效缓解痛经、月经量多等不适症状且能延缓疾病进展的控制手段。本研究聚焦祖国医学,以传统中医理论为指导思想,治以活血化瘀、清热解毒、凉血止血为主,兼顾正虚,组方俞氏化癥止血方,可有效缓解AM患者痛经及月经过多症状。该方以三七为君药,可治痛经及崩中经水不止。炒蒲黄味甘微辛、性平,善活血散瘀止痛;乳香辛香,以行气活

血为主,长于止痛;没药苦泄,以活血散瘀为要,长于消肿。此三者为本复方臣药,共奏活血消癥、化瘀定痛之效。大血藤味苦、性平,能攻血、治血块,擅治血瘀腹痛、痛经等;墨旱莲能补益肝肾之阴,凉血止血;生龙骨、生牡蛎固涩收敛,软坚散结;椿根皮具有清热燥湿、收敛止带、止泻、止血之功效;炒黄芩能清热燥湿,泻火解毒,止血;枳壳具有理气宽中、行滞消胀的作用。此五味药共为佐药,共奏凉血止血、活血散瘀止痛之效。另外,在大剂量清消活血药物中加入一味甘温的使药生黄芪,以益气补中、生肌托毒,使瘀毒从下而消。总之,以上诸药共奏化瘀止痛、清热解毒、凉血止血之功效。

本研究将AM患者随机分为化瘀方组和安慰剂组进行随机对照临床试验,所有患者分配均衡,一般情况良好,组间基础情况相关指标均一。本研究分别通过PBAC和点滴出血情况分析两组患者的月经出血情况,采用痛经VAS评分评估痛经情况,通过超声检查评估患者服药前后子宫体积变化。同时监测患者服药前后血清CA125,并记录了有手术指征且进行手术的患者在所有患者中的比例。除了评估以上临床指标外,还利用中医证候量化积分对入组患者的中医证候进行统计分析,全方位地观察受试患者的治疗效果。本研究结果显示,俞氏化瘀止血方在LNG-IUS的基础上能够明显减少月经出血及点滴出血天数,充分说明俞氏化瘀止血方在改善AM患者的出血情况方面有良好疗效;在改善痛经方面,俞氏化瘀止血方联合LNG-IUS与单纯放置LNG-IUS相比效果相近;而在子宫体积方面,俞氏化瘀止血方有助于缩小AM患者子宫体积,对子宫有明显的恢复和改善作用;在血清CA125监测方面,俞氏化瘀止血方联合LNG-IUS与单纯放置LNG-IUS相比可以降低血清CA125水平;在中医证候方面,俞氏化瘀止血方联合LNG-IUS相较于单纯放置LNG-IUS改善效果更好,主要原因是俞氏化瘀止血方发挥了活血化瘀、清热解毒的重要作用;化瘀方组没有患者进行进一步的手术治疗,安慰剂组有2例行手术治疗(其中1例行腹腔镜子宫全切术,1例行腹腔镜子宫腺肌瘤切除术),两组手术率差异无统计学意义。以上结果均说明,相比于单纯使用LNG-IUS,俞氏化瘀止血方联合LNG-IUS治疗可以增强治疗效果,对AM患者的症状有

更明显的改善作用。除此之外,两组患者停药3个月后各症状、体征和指标较停药前无明显变化,说明俞氏化瘀止血方联合LNG-IUS可以在较长一段时间内稳定患者的病情。

综上所述,本研究结果提示俞氏化瘀止血方可明显改善放置LNG-IUS后AM患者的点滴出血情况,促进子宫体积缩小,降低血清CA125水平,改善中医证候积分。因此,本研究建议AM患者可在放置LNG-IUS后常规服用俞氏化瘀止血方,以降低LNG-IUS的不良反应发生率,达到“增效减毒”的效果。但本研究样本量较小,虽然俞氏化瘀止血方联合LNG-IUS组没有患者进行手术治疗,但两组手术率差异无统计学意义;同时,虽然俞氏化瘀止血方在一定程度上降低了AM患者痛经VAS评分,但亦无统计学意义。今后可进一步扩大样本量,对俞氏化瘀止血方联合LNG-IUS治疗是否有助于降低AM患者的手术率、改善痛经情况进一步验证。

[参 考 文 献]

- [1] MOAWAD G, FRUSCALZO A, YOUSSEF Y, et al. Adenomyosis: an updated review on diagnosis and classification[J]. J Clin Med, 2023, 12(14): 4828. DOI: 10.3390/jcm12144828.
- [2] YEN C F, HUANG S J, LEE C L, et al. Molecular characteristics of the endometrium in uterine adenomyosis and its biochemical microenvironment[J]. Reprod Sci, 2017, 24(10): 1346-1361. DOI: 10.1177/1933719117691141.
- [3] PONTISA, D' ALTERIO M N, PIRARBAS, et al. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(9): 696-700. DOI: 10.1080/09513590.2016.1197200.
- [4] YAZBECK C, FALCONE S, BALLOUT A, et al. An update on adenomyosis and implantation[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2015, 43(10): 665-669. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2015.09.001.
- [5] BULUN S E, YILDIZ S, ADLI M, et al. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology[J]. Fertil Steril, 2023, 119(5): 746-750. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.006.
- [6] KIM T H, YOO J Y, CHOI K C, et al. Loss of HDAC3 results in nonreceptive endometrium and female infertility[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(474): eaaf7533. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf7533.
- [7] YEN C F, LIAO S K, HUANG S J, et al. Decreased endometrial expression of leukemia inhibitory factor

- receptor disrupts the STAT3 signaling in adenomyosis during the implantation window[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(8): 1176-1186. DOI: 10.1177/1933719116681515.
- [8] KOLIOULIS I, ZAFRAKAS M, GRIMBIZIS G, et al. Immunohistochemical expression pattern of metastasis suppressor KISS-1 protein in adenomyosis lesions and normal endometrium[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 210: 64-68. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.004.
- [9] 李丽芳,王琦,潘少波.腹腔镜下子宫腺肌病病灶切除术后复发的影响因素及预防对策分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(2): 230-232. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.02.012.
- [10] 徐慧,周原.保留生育功能的保守性手术治疗子宫腺肌病临床观察[J]. *山东医药*, 2010, 50(10): 87-88. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2010.10.043.
- [11] CHAPRON C, VANNUCCINI S, SANTULLI P, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach[J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26(3): 392-411. DOI: 10.1093/humupd/dmz049.
- [12] 葛红雨,王忠民.临床分期辨证治疗子宫腺肌症的思路与方法[J]. *中医临床杂志*, 2023, 35(9): 1655-1660. DOI: 10.16448/j.cjtc.2023.0901.
- [13] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会.子宫腺肌病诊治中国专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(6): 376-383. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200228-00150.
- [14] 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则* [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 239-242.
- [15] SCHRAGER S, YOGENDRAN L, MARQUEZ C M, et al. Adenomyosis: diagnosis and management[J]. *Am Fam Physician*, 2022, 105(1): 33-38.
- [16] DUEHOLM M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after invitro fertilization and surgery[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017, 96(6): 715-726. DOI: 10.1111/aogs.13158.
- [17] 汪期明,朱珏.腹腔镜下子宫腺肌病病灶切除术后复发的危险因素研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(6): 683-686. DOI: 10.19538/j.fk2021060119.
- [18] CHEUNG V Y T. Current status of high-intensity focused ultrasound for the management of uterine adenomyosis[J]. *Ultrasonography*, 2017, 36(2): 95-102. DOI: 10.14366/usg.16040.
- [19] MA J, BROWN B, LIANG E. Long-term durability of uterine artery embolisation for treatment of symptomatic adenomyosis[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2021, 61(2): 290-296. DOI: 10.1111/ajo.13304.
- [20] 孙运艳.左炔诺孕酮宫内缓释系统不良反应分析[J]. *中外女性健康研究*, 2019(17): 132, 134.
- [21] 黄英梅,刘一萍,谢宝丽,等.依托孕烯单根皮下埋植剂与复方口服避孕药治疗子宫腺肌病的临床效果[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(21): 132-135.
- [22] 周应芳.子宫腺肌病药物治疗原则及注意事项[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(2): 157-160. DOI: 10.19538/j.fk2017020108.
- [23] 王妍,哈春芳,李譔,等.不同非手术治疗方案在子宫腺肌病中的临床效果分析[J]. *宁夏医学杂志*, 2024, 46(2): 128-131. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2024.02.0128.
- [24] 琚玲丽,蔡亚敏. GnRH-a在妇产科领域的应用进展[J]. *华南国防医学杂志*, 2021, 35(3): 232-234, 封3. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2021.03.019.
- [25] YANG S, LIU Y, WEN J, et al. Clinical efficacy of dienogest versus levonorgestrel-releasing intrauterine system for adenomyosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1995472. DOI: 10.1155/2022/1995472.
- [26] LANG J, YU Q, ZHANG S, et al. Dienogest for treatment of endometriosis in Chinese women: a placebo-controlled, randomized, double-blind phase 3 study[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2018, 27(2): 148-155. DOI: 10.1089/jwh.2017.6399.
- [27] 汪期明,傅雪雯,朱珏.地诺孕素治疗子宫腺肌病疗效分析及安全性评估[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(1): 105-107. DOI: 10.19538/j.fk2022010123.

[本文编辑] 孙岩