

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.15.023

雷公藤多苷联合孕三烯酮对子宫内膜异位症卵巢功能及血清 IL-6, TNF- α , hs-CRP, VEGF 及 APN 的影响*

冯利¹ 赵玉玲² 滕婧³ 邓晶⁴ 陈惠^{5Δ}

(1 长江职业学院生物医药学院 湖北 武汉 430074; 2 湖北中医药大学 湖北 武汉 430065;

3 湖北省中医院 妇产科 湖北 武汉 430061; 4 湖北省武汉市第一医院 妇产科 湖北 武汉 430000;

5 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院) 中医科 湖北 黄石 435000)

摘要 目的:研究雷公藤多苷联合孕三烯酮对子宫内膜异位症卵巢功能及血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血管内皮生长因子(VEGF)、脂联素 APN 水平的影响。**方法:**选取 2014 年 7 月至 2015 年 7 月我院接诊的子宫内膜异位症患者 80 例并随机分为两组。对照组采用孕三烯酮进行治疗,观察组采用雷公藤多苷联合孕三烯酮进行治疗,观察两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、VEGF、APN、E2、FSH 水平、TDS 评分的变化并评价治疗疗效。**结果:**治疗后,观察组血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、VEGF、E2、FSH 水平及 TDS 评分均明显低于对照组($P<0.05$),血清 APN 水平及总有效率均明显高于对照组($P<0.05$)。**结论:**雷公藤多苷联合孕三烯酮能够有效改善子宫内膜异位症患者的卵巢功能,可能与其调节血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、VEGF 和 APN 水平有关。

关键词:雷公藤多苷;孕三烯酮;子宫内膜异位症;卵巢功能

中图分类号:R711.71 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)15-2892-04

Effect of Tripterygium Wilfordii Glycosides Combined with Gestrinone on the Ovarian Function and Serum IL-6, TNF- α , hs-CRP, VEGF and APN Levels of Patients with Endometriosis*

FENG Li¹, ZHAO Yu-ling², TENG Jing³, DENG Jing⁴, CHEN Hui^{5Δ}

(1 College of biology and medicine, Changjiang Professional College, Hubei, Wuhan, 430074, China; 2 Hubei University of traditional Chinese medicine, Wuhan, Hubei, 430065, China; 3 Obstetrics and Gynecology, Hubei Provincial Traditional Chinese Medical Hospital, Hubei, Wuhan, 430061, China; 4 Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhan No.1 Hospital, Hubei Province, Wuhan, Hubei, 430000, China; 5 Department of traditional Chinese medicine, Huangshi Central Hospital Hubei Medical Group (the Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Hubei, Huangshi, 435000, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of tripterygium wilfordii glycosides combined with gestrinone on the ovarian function and serum Interleukin -6(IL-6), tumor necrosis factor(TNF- α), hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP), vascular endothelial growth factor (VEGF), adipose tissue (APN) levels of patients with endometriosis. **Methods:** 80 cases of patients with endometriosis from July 2014 to July 2015 in our hospital were selected and divided into two groups. The control group was treated with gestrinone, while the observation group was treated with the tripterygium wilfordii glycosides combined with gestrinone. Then the serum levels of IL-6, TNF- α , hs-CRP, VEGF, APN, E2, FSH level and TDS were observed before and after treatment between two groups and the therapeutic effects were evaluated. **Results:** After treatment, the serum IL-6, TNF- α , hs-CRP, VEGF, E2, FSH levels and TDS score of observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$); the serum APN level and total effective rate were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Tripterygium wilfordii glycosides combined with gestrinone could effectively improve the ovarian function and the serum levels of IL-6, TNF- α , hs-CRP, VEGF and APN in patients with endometriosis.

Key words: Tripterygium wilfordii glycosides; Gestrinone; Endometriosis of uterus; Ovarian function

Chinese Library Classification(CLC): R711.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)15-2892-04

前言

子宫内膜异位症会导致患者出现月经疼痛、性交疼痛甚至

不孕,对患者的身心造成影响,是临床上妇科常见的疑难疾病之一^[1]。有研究表明其主要是受社会经济、环境、辅助生殖技术、剖宫产等多种因素的影响,并呈年轻化趋势发展。在治疗过

* 基金项目:湖北省自然科学基金重点项目(CSTC2013JB090)

作者简介:冯利(1981-),女,硕士,讲师,主治医师,研究方向:中医妇科疑难杂症治疗,电话:13476285849

Δ 通讯作者:陈惠(1974-),女,本科,研究方向:中医临床,电话:15997135564

(收稿日期:2016-11-11 接受日期:2016-11-28)

程中,患者的卵巢功能会受到较大的影响,其他血清指标也会随之波动^[2]。目前,临床上对于子宫内膜异位症没有特定的治疗方案,本实验研究雷公藤多苷联合孕三烯酮对子宫内膜异位症患者,并观察其卵巢功能及血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、VEGF 及 APN 水平的变化,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月至 2015 年 7 月我院接诊的 80 例子宫内膜异位症患者作为本次研究对象。纳入标准^[3]:① 均符合《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》中提出的临床分期诊断标准;② 近 2 年不生育患者;③ 未绝经患者;④ 巧克力囊肿<6cm 患者;⑤ 患有精神疾病;⑥ 患者均同意本次研究;排除标准:① 配合研究患者;② 患有子宫肌瘤、盆腔感染、盆腔恶性肿瘤等疾病患者;③ 心、肝、肾、肺功能不正常患者;④ 对治疗药物过敏患者;⑤ 哺乳期或妊娠期患者。按照随机数表法分为观察组和对照组,观察组 40 例,男 24 例,女 16 例,年龄 20~40 岁,平均年龄(30.27 $\pm$ 2.03)岁,病程 7 个月~7 年,平均病程(5.08 $\pm$ 0.56)年,临床分期:III 期 27 例,IV 期 13 例;对照组 40 例,男 26 例,女 14 例,年龄 20~41 岁,平均年龄(31.20 $\pm$ 2.10)岁,病程 7 个月~7 年,平均病程(5.13 $\pm$ 0.57)年,临床分期:III 期 26 例,IV 期 14 例。本研究已通过伦理委员会批准,两组患者以上资料无明显差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

给予对照组患者采用心理治疗和小剂量镇痛药物,给予孕三烯酮胶囊(规格:2.5 mg,厂家:北京紫竹药业有限公司,批号:20140612)每次 2.5 mg,每周 2 次,在患者月经来的第一天和第四天服用,每周服用时间相同。给予观察组患者在对照组的基础上,加用雷公藤多苷(规格:30 mg;生产厂家:安徽新陇海药

业有限公司;批号:20140620)每次 20 mg,每天 3 次,连续治疗 4 周后,每次减量至 10 mg。两组治疗疗程为 3 个月。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、VEGF、APN、E2、FSH 水平和 TDS 评分以及治疗疗效。于患者治疗前后分别空腹抽取 5 mL 静脉血,然后进行 3000 r/min 离心 20 min,将血清留取保存于 -20℃ 环境中等待检测。白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血管内皮生长因子(VEGF)、脂联素(APN)检测方法:采用酶联法进行测定。采用放射免疫法检测卵泡刺激素(FSH);采用化学发光法检测雌二醇(E2);TDS 疼痛评分:轻度,工作学习效率低下(1 分);中度,不能工作,需静卧(2 分);重度,卧床休息时间 $\geq$ 1 d(3 分)。用药评分:服镇痛药 1 d,1 分;2 d,2 分;3 d,3 分。TDS = 疼痛分值 + 用药分值。

1.4 疗效评价标准^[4]

盆腔包块等局部体征基本改善,临床症状全部消失为治愈;盆腔包块缩小 50%,临床症状基本消失,仍存在局部体征为显效;盆腔包块缩小 30%~50%,临床症状有所改善且停药 3 个月临床症状未加重为有效;临床症状、体征无变化为无效。

1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS17.0 统计学软件进行统计分析。计量资料采用 t 检验;计数采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平比较

治疗前,两组患者血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平比较均无明显差异($P>0.05$)。治疗后,观察组血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均明显低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the serum levels of IL-6, TNF- α and hs-CRP between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-6(pg/mL)		TNF- α (pg/mL)		hs-CRP(mg/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	40	5.97 $\pm$ 1.01	1.80 $\pm$ 0.26*	46.01 $\pm$ 5.16	5.28 $\pm$ 1.12*	9.90 $\pm$ 2.10	3.17 $\pm$ 0.90*
Control group	40	5.80 $\pm$ 1.06	3.79 $\pm$ 0.63*	47.09 $\pm$ 6.37	19.07 $\pm$ 1.32*	10.75 $\pm$ 3.02	6.39 $\pm$ 1.36*
P		0.465	0.000	0.407	0.000	0.148	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.2 两组患者治疗前后血清 VEGF、APN 水平比较

治疗前,两组患者血清 VEGF、APN 水平比较均无明显差

异($P>0.05$)。治疗后,观察组血清 VEGF 水平显著低于对照组,血清 APN 水平明显高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 VEGF、APN 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the serum levels of VEGF and APN before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	VEGF(ng/L)		APN(mg/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	40	227.38 $\pm$ 42.37	114.28 $\pm$ 31.29*	6.30 $\pm$ 1.27	12.03 $\pm$ 2.96*
Control group	40	226.36 $\pm$ 40.83	182.37 $\pm$ 39.72*	6.41 $\pm$ 1.30	9.20 $\pm$ 2.91*
P		0.913	0.000	0.703	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗前后血清 E2、FSH 水平比较 0.05)。治疗后, 观察组血清 E2、FSH 水平均明显低于对照组
治疗前, 两组患者血清 E2、FSH 水平比较无明显差异($P>$ ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 E2、FSH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the serum levels of E2 and FSH before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	E2(pmol/L)		FSH(U/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	40	12.47 $\pm$ 2.40	6.02 $\pm$ 1.09*	68.39 $\pm$ 4.28	40.81 $\pm$ 4.02*
Control group	40	12.90 $\pm$ 2.39	9.37 $\pm$ 1.72*	69.04 $\pm$ 5.02	51.27 $\pm$ 4.27*
P		0.425	0.000	0.535	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组患者治疗前后 TDS 评分比较 疗后, 观察组 TDS 评分明显低于对照组($P<0.05$), 见表 4。
治疗前, 两组患者 TDS 评分比较无明显差异($P>0.05$), 治

表 4 两组患者治疗前后 TDS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 4 Comparison of the TDS score between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	n	TDS	
		Before treatment	After treatment
Observation group	40	4.68 $\pm$ 1.37	1.32 $\pm$ 0.31*
Control group	40	5.01 $\pm$ 1.42	3.76 $\pm$ 1.01*
P		0.293	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.5 两组患者治疗疗效比较 见表 5。
观察组总有效率为 95%, 显著高于对照组(75%, $P<0.05$),

表 5 两组患者治疗疗效比较[例(%)]

Table 5 Comparison of the therapeutic effects between two groups[n(%)]

Groups	n	Cure	Excellent	Effective	Invalid	Total effective rate
Observation group	40	23(57.50)	10(25.00)	5(12.50)	2(5.00)	38(95.00)
Control group	40	15(37.50)	9(22.50)	6(15.00)	10(25.00)	30(75.00)
P						0.0122

3 讨论

子宫内膜异位症病程较长, 会反复发生淤血, 对人体脏腑、
经络、气血功能会造成不同程度的影响, 从而加重患者的盆腔
淤血, 淤血会积于患者的体内, 形成包块, 阻碍气血运行^[5]。近年
来研究表明子宫内膜异位症与炎症因子导致的血管内皮损伤
以及免疫失衡有密切的关系^[6]。

IL-6 是一种多功能的炎症细胞因子, 属于白细胞的一种,
可活化炎性细胞^[7], 刺激内皮细胞增生, 且可增加内皮细胞细胞
通透性和内皮细胞粘附分子表达^[8]。超 C- 反应蛋白是一种常见
的炎症因子以及免疫调节因子, IL-6 能够促进 Hs-CRP 的产
生, 触发急性炎症反应, 引起患者机体免疫功能出现紊乱, 加重
机体炎症反应^[9,10]。TNF- α 是一种单核因子, 能够激活单核巨噬
细胞分泌, 适量的 TNF- α 能调节患者的卵巢内分泌, 促进早期
胚胎着床及卵泡早期发育, 但是过量的 TNF- α 会促进患者子
宫内膜血管的形成, 并引起盆腔粘连^[11]。VEGF 在子宫内膜异位
症中所发挥的作用较为重要, 其会使患者血管通透性增加, 可
促使内皮增殖、血管形成等, 有研究表明其可加速血管内皮细

胞的趋化, 促进新生血管形成^[12,13]。APN 在子宫内膜异位症的发
病中作为一种抵抗因子所存在, 与该病的炎症反应之间存在着
密切的关系^[14]。

孕三烯酮是一种人工合成的药物, 其具有抗孕激素和抗雌
激素, 并且有利于雄性激素的生长, 增加雄性激素的活性, 能够
抑制促卵泡生成素^[15], 可以直接作用于卵巢, 控制卵巢内分泌
雌激素, 使在位和异位的子宫内膜萎缩并逐渐退化, 能够调节
患者的免疫功能, 抑制异位内膜的增生, 其作用机制为减少下
丘脑及垂体轴的促性腺激素分泌^[16]。雷公藤多苷具有免疫抑制
作用, 近年来已被广泛应用于治疗免疫疾病^[17]。有研究表明其
具有抗炎、抗菌的作用, 作用机制为抑制炎症细胞因子 IL-6 基
因的过度表达与抑制促炎细胞因子的产生, 能够有效的阻止卵
泡形成, 通过对垂体与卵巢产生抑制, 从而直接对患者的子宫
内膜进行抑制, 能够降低 E2 的水平, 抑制异位内膜生长^[18]。其
能够降低患者体内的炎症因子水平, 改善患者的卵巢功能^[19]。
有研究表明联合用药治疗能够提高治疗疗效。在本研究中,
采用雷公藤多苷联合孕三烯酮治疗的患者血清 IL-6、TNF- α 、
hs-CRP、VEGF、E2、FSH 水平均低于采用孕三烯酮治疗的患

者,血清 APN 水平高于采用孕三烯酮治疗的患者。在周晓红等研究中,采用雷公藤多苷联合孕三烯酮治疗的患者的总有效率为 89.71%,采用孕三烯酮治疗的患者的总有效率为 74.63%,而雷公藤多苷联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症能够提高治疗疗效^[20]。本研究显示采用雷公藤多苷联合孕三烯酮治疗的患者的总有效率为 95.00%,采用孕三烯酮治疗的患者的总有效率为 75.00%,与以往研究具有相似性。

综上所述,雷公藤多苷联合孕三烯酮能够有效改善子宫内
膜异位症患者的卵巢功能,可能与其调节血清 IL-6、TNF- α 、
hs-CRP、VEGF 和 APN 水平有关。

参考文献(References)

- [1] Liu SP, Wen J. Advances in the pathogenesis of endometriosis [J]. Medical review, 2013, 19(02): 291-294
- [2] Korzekwa AJ, Łupicka M, Socha BM, et al. Estradiol Reduces Connexin43 Gap Junctions in the Uterus during Adenomyosis in Cows [J]. Pol J Vet Sci, 2016, 19(3): 609-617
- [3] Ning L, Chen X, Zhuang RJ, et al. Advances in the pathogenesis of endometriosis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16 (03): 593-596+556
- [4] Han XJ, Sun XC, Chen C, et al. Progress in clinical diagnosis and treatment of endometriosis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(02): 388-391
- [5] Orazov MR, Nosenko EN, Radzinsky VE, et al. Proangiogenic features in chronic pelvic pain caused by adenomyosis [J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(sup2): 7-10
- [6] Yu L, Tian YJ. Clinical study on the factors related to the pathogenesis of endometriosis [J]. Journal of Shandong University (Medical Science Edition), 2013, 51(02): 79-83
- [7] Radzinsky VE, Khamoshina MB, Nosenko EN, et al. Treatment strategies for pelvic pain associated with adenomyosis [J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(sup2): 19-22
- [8] Park CW, Choi MH, Yang KM, et al. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment [J]. Clin Exp Reprod Med, 2016, 43(3): 169-173
- [9] Wu PW. Changes of serum IL-6 and TNF- levels in patients with endometriosis associated infertility [J]. Chin Matern Child Health Care, 2013, 28(10): 1644-1646
- [10] Guo GH, Tian YP. Advances in the study of serum biomarkers of endometriosis [J]. Labeled immunoassay and clinical, 2013, 20 (02): 126-128
- [11] Ding H. Study on the expression of VEGF, TNF- and IL-6 in patients with endometriosis and the correlation with R-AFS staging [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2014, 13(20): 1690-1693
- [12] Li L, Leng JH. Research Progress on the effect of endometriosis and its treatment on fertility of female [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2013, 29(05): 393-396
- [13] Yavuzcan A, Başbuğ A, Baştan M, et al. The effect of adenomyosis on the outcomes of laparoscopic hysterectomy [J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2016, 17(3): 150-154
- [14] Zou R. Clinical analysis of 300 cases of ovarian endometriosis [J]. Contemporary medicine, 2013, 19(14): 116-117
- [15] Qiu L, Deng S. Meta analysis of the effect and adverse reaction of the treatment of three patients with endometriosis by pregnancy [J]. The International Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013, 40 (05): 451-459+463
- [16] Chen MJ, Zhang XM. Analysis of the related factors in the pathogenesis of endometriosis [J]. Chinese modern doctor, 2014, 52(06): 4-7
- [17] Zhang HX, Li P, Li N, et al. Effect of Fu Ning Granule on ovarian function and serum cytokines in patients with endometriosis [J]. Chinese herbal medicines, 2016, 39(01): 197-199
- [18] Hao X, Wang ZZ, Ling B, et al. Advances in the mechanism of toxic action of the [J]. Chin Hosp Pharm J, 2015, 16: 1519-1523
- [19] Wang J, Huang XH. New progress in the study of the influence of endometriosis on ovarian function and embryo development [J]. J Hebei Med Univ, 2016, 04: 486-490
- [20] Zhou XH, Fu WJ, Wang BD, et al. Clinical study of the expression of serum cytokines and endometriosis associated with the combination of three [J]. Chinese Journal of traditional Chinese Medicine, 2016, 41 (18): 3478-3482