

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.03.014

桂枝茯苓胶囊联合不同剂量米非司酮治疗子宫肌瘤临床观察^{*}

姜艳萍¹, 张青冬¹, 王楚平¹, 万 淑¹, 殷旭光¹, 周 依²

(1. 湖北省黄石市中心医院, 湖北 黄石 435000; 2. 湖北省武汉市中心医院, 湖北 武汉 430010)

摘要:目的 探讨桂枝茯苓胶囊联合不同剂量米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效。方法 选取医院2017年3月至2018年1月收治的子宫肌瘤患者94例,按入院顺序单双号分为A组和B组,各47例。所有患者均服用桂枝茯苓胶囊,A组加用12.50 mg/d米非司酮,B组加用25.00 mg/d米非司酮。结果 经治疗后两组子宫体积和肌瘤体积均较治疗前明显缩小($P < 0.05$),血清雌激素(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、孕酮(P)及黄体生成素(LH)水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),月经周期较治疗前明显缩短($P < 0.05$),月经量较治疗前明显减少($P < 0.05$),但组间比较均无显著差异($P > 0.05$);A组乳房胀痛、乏力、头晕、食欲减退、消化道反应、恶心等不良反应发生率均低于B组($P < 0.05$)。结论 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮(12.50 mg/d或25.00 mg/d)治疗子宫肌瘤疗效均良好,可有效降低患者血清 E_2 ,FSH,P,LH水平,促进月经恢复正常;小剂量米非司酮可减少不良反应。

关键词:桂枝茯苓胶囊;米非司酮;剂量;子宫肌瘤;内分泌激素;临床疗效

中图分类号:R969.4;R2-031

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)03-0045-03

Clinical Observation on Guizhi Fuling Capsules Combined with Different Doses of Mifepristone in the Treatment of Uterine Fibroids

JIANG Yanping¹, ZHANG Qingdong¹, WANG Chuping¹, WAN Shu¹, YIN Xuguang¹, ZHOU Yi²

(1. Huangshi Central Hospital, Huangshi, Hubei, China 435000; 2. The Central Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei, China 430010)

Abstract: Objective To investigate the effect of Guizhi Fuling Capsules combined with different doses of mifepristone in the treatment of uterine fibroids. **Methods** Totally 94 patients with uterine fibroids admitted to our hospital from March 2017 to January 2018 were selected and divided into group A and group B according to the even and odd number in the order of admission, 47 cases in each group. All patients were treated with Guizhi Fuling Capsules. On the basis, the patients in group A were additionally treated with 12.50 mg/d of mifepristone, while the patients in group B were additionally treated with 25.00 mg/d of mifepristone. **Results** After treatment, the uterus volume and fibroids volume in the two groups were significantly smaller than those before treatment ($P < 0.05$), the levels of serum estrogen (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), progesterone (P) and luteinizing hormone (LH) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), the menstrual cycles in the two groups were significantly shorter than those before treatment ($P < 0.05$), and the menstrual volume in the two groups was significantly less than that before treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The total incidence rate of adverse reactions such as breast pain, fatigue, dizziness, loss of appetite, gastrointestinal reactions and nausea in group A was lower than that in group B ($P < 0.05$). **Conclusion** Guizhi Fuling Capsules combined with mifepristone (12.50 mg/d or 25.00 mg/d) are effective in the treatment of uterine fibroids, which can effectively reduce the levels of serum E_2 , FSH, P and LH, and promote the recovery of menstruation. Low-dose mifepristone can reduce adverse reactions.

Key words: Guizhi Fuling Capsules; mifepristone; dose; uterine fibroids; endocrine hormones; clinical effect

^{*}基金项目:湖北省自然科学基金[2017CBD0217]。

第一作者:姜艳萍,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为临床妇科学,(电子信箱)jiangyanpingz@163.com。

物”等为指标综合控制中药及中药制剂的质量,体现中药的整体性和系统性。

参考文献:

- [1] 高惠玲. 小儿热速清治疗小儿上感高热112例临床观察[J]. 中成药, 1999, 21(5): 263.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 182-183.
- [3] 吕海涛, 刘 静, 单 虎, 等. 正交实验法优选大青叶中靛蓝和靛玉红的提取工艺[J]. 食品科技, 2011, 36(12): 246-250.
- [4] 陈 旭, 楼永明, 黄爱文, 等. 薄荷水质量控制方法的研究[J]. 药学实践杂志, 2015, 33(3): 255-257.

- [5] 徐 溢, 范 琪, 盛 静, 等. 青蒿素的提取分离和检测方法研究进展[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(9): 1465-1470.
- [6] 沈 烨, 曹桂萍. 清热合剂的质量新标准研究[J]. 海峡药学, 2017, 29(3): 76-79.
- [7] 林兰兰, 黄木土, 谢新民, 等. 清肝解毒胶囊的质量标准研究[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(3): 231-235.
- [8] 辛文好, 宋俊科, 何国荣, 等. 黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(6): 647-659.
- [9] 张永文. 试谈中药新药质量标准制定的整体思路[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(18): 2185-2189.

(收稿日期:2018-01-10;修回日期:2018-06-11)

子宫肌瘤为妇科常见疾病,为良性肿瘤,好发于23~50岁女性群体^[1]。肌瘤较小患者一般无明显临床表现,若较大则将发生阴道出血、月经紊乱、腹部肿胀及经期延长等症状,病情严重者甚至继发排尿困难。目前,临床治疗子宫肌瘤的主要手段为手术,但很多患者依然倾向于药物保守治疗。雌孕激素为子宫肌瘤病情进展关键因素,与临床发病密切相关。中医治疗子宫肌瘤主要以活血化瘀与扶正祛邪为治则,桂枝茯苓胶囊有化瘀行气及软坚散结功效^[2]。米非司酮可缓解子宫肌瘤的临床症状,但仅给予该药物治疗会提高复发率^[3]。本研究中探讨了桂枝茯苓胶囊联合不同剂量米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效,以及对其肌瘤体积、血清内分泌激素、月经改变及不良反应的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合子宫肌瘤有关诊断标准^[4],出现经量增多且经期延长、腹痛或贫血等临床症状;经影像学检查确诊;肌瘤直径小于4 cm;同意保守治疗;对本研究知情并签署入组同意书。

排除标准:绝经妇女;妊娠期或哺乳期;子宫体积大于孕3个月子宫体积;子宫肌瘤直径不小于4 cm;近3个月内使用避孕药或其他激素类药物;过敏体质;伴随造血系统疾病或者心、肝、肾等相关疾病;合并智力障碍或精神疾病。

病例选择与分组:选取医院2017年3月至2018年1月收治的子宫肌瘤患者94例,依据入院顺序单双号分为A组和B组,各47例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=47$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	肌瘤直径 ($\bar{X} \pm s$, cm)	肌瘤类型(例)			
					肌壁间肌瘤	浆膜下肌瘤	黏膜下肌瘤	混合型肌瘤
A组	40.12 $\pm$ 4.35	3.76 $\pm$ 0.42	22.35 $\pm$ 2.38	3.20 $\pm$ 0.31	26	11	6	4
B组	40.07 $\pm$ 4.31	3.82 $\pm$ 0.45	22.30 $\pm$ 2.35	3.26 $\pm$ 0.35	28	10	4	5
t/χ^2 值	0.056	0.668	0.102	0.880			0.633	
P 值	0.956	0.506	0.919	0.381			0.889	

注: BMI为体质量指数。

1.2 方法

两组患者均在入组第2天开始口服桂枝茯苓胶囊(江苏康缘美域生物医药有限公司,国药准字Z10950005,规格为每粒0.31 g),每日3次,每次3粒;A组患者加用米非司酮片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20000648,规格为每片10 mg),在月经第1天服用,每日1次,每次12.50 mg;B组在月经第1天服用米非司酮,每日1次,每次25.00 mg。两组均连续用药3个月。

1.3 观察指标

治疗前后,在患者月经周期第5~7天取静脉血,分离血清,以放射免疫法进行血清雌激素(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、孕酮(P)及黄体生成素(LH)水平的检测。用彩

色多普勒测定子宫和肌瘤体积,取子宫或肌瘤三维径线半径值(包括 a, b, c),按照 $V=0.523 \times a \times b \times c$,算出患者子宫与肌瘤体积,对于多发肌瘤,应选择最大肌瘤为代表。比较治疗前后子宫与肌瘤体积、血清内分泌激素(E₂, FSH, P, LH)水平、月经改变情况(包括月经量与月经周期)、不良反应(乳房胀痛、乏力、头晕、食欲减退、消化道反应、恶心等)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。

表2 两组患者临床指标比较($\bar{X} \pm s, n=47$)

组别	子宫体积(cm ³)		肌瘤体积(cm ³)		E ₂ (pmol/L)		FSH(μ g/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
A组	145.76 $\pm$ 16.82	103.83 $\pm$ 11.75*	97.13 $\pm$ 10.25	22.64 $\pm$ 2.38*	281.35 $\pm$ 29.67	180.13 $\pm$ 19.46*	27.04 $\pm$ 2.83	13.18 $\pm$ 1.45*
B组	145.90 $\pm$ 16.87	102.35 $\pm$ 11.62*	96.85 $\pm$ 10.19	21.75 $\pm$ 2.30*	280.74 $\pm$ 29.30	178.95 $\pm$ 19.07*	26.95 $\pm$ 2.81	13.09 $\pm$ 1.40*
组别	P(nmol/L)		LH(U/L)		月经周期(d)		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
A组	18.02 $\pm$ 1.93	9.13 $\pm$ 0.98*	17.38 $\pm$ 1.82	9.05 $\pm$ 0.93*	10.24 $\pm$ 1.13	6.52 $\pm$ 0.68*	320.78 $\pm$ 33.15	195.84 $\pm$ 20.13*
B组	17.92 $\pm$ 1.89	9.07 $\pm$ 0.95*	17.42 $\pm$ 1.85	8.92 $\pm$ 0.90*	9.96 $\pm$ 1.05	6.45 $\pm$ 0.64*	321.04 $\pm$ 33.19	194.96 $\pm$ 20.08*

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ 。

表3 两组患者不良反应情况比较[例(%), n=47]

组别	乳房胀痛	乏力	头晕	食欲减退	消化道反应	恶心	合计
A组	0(0)	1(2.13)	1(2.13)	0(0)	0(0)	1(2.13)	3(6.38)*
B组	2(4.26)	3(6.38)	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	2(4.26)	11(23.40)

注:与B组相比,*P<0.05。

3 讨论

子宫肌瘤为女性常见良性肿瘤,其产生与患者激素水平呈正相关,随着病情的迁延,激素水平(主要包括P,FSH,LH,E₂等)将进一步升高,加剧患者激素异常,导致肌瘤逐渐增大,发展至无法自行消失状态^[5]。目前主要采取手术方式治疗子宫肌瘤,但术后痛苦较大,尤其对年龄较小、身体素质较差者有很大局限性。药物保守治疗方式具有便捷、无创、花费少、无痛苦等优点,适用于肌瘤小于4 cm患者,药物治疗无需面对手术风险或围术期不良反应,因而备受青睐。

常用治疗药物西药为米非司酮,其为新型抗孕激素药剂,可缩小子宫及肌瘤体积,缓解临床症状^[6]。由于米非司酮无孕激素、雄/雌激素与抗雌激素活性,因而更易结合人体孕酮受体,相较于黄体酮,其对子宫内膜之中P受体亲和力更高,能对P活性产生抑制作用,有效溶解卵巢黄体,减少P数量,降低FSH,LH,E₂分泌水平。同时,米非司酮亦可减少子宫肌瘤患者孕激素受体及雌激素数量,有效降低孕激素和雌激素于人体内发挥的作用,缩小子宫肌瘤体积。尽管米非司酮疗效肯定,但单纯应用易影响月经恢复,存在复发风险,且长期应用极易导致子宫癌变,临床治疗一般采用联合用药方案^[7-8]。

祖国医学认为,子宫肌瘤属“癥瘕”范畴,七情内伤、肝功能紊乱、气滞血瘀等病机,引起阴血亏损与阴阳失调,故临床治疗应该遵循滋阴补肾、软坚散结及活血化瘀治则^[9-10]。桂枝茯苓胶囊含有牡丹皮、茯苓、桃仁及桂枝等,可发挥调理经络、温经散寒、补气养心、活血化瘀、通阳化气疗效,具有调节血液LH和FSH水平的作用,提高机体免疫力,有效改善子宫肌瘤临床症状。多项研究指出,桂枝茯苓胶囊联合米非司酮可对子宫肌瘤有确切疗效,能促进患者血清激素水平与月经恢复正常^[11-12]。

本研究结果显示,两组患者治疗后子宫与肌瘤体积均较治疗前明显缩小,但组间比较无显著差异,提示桂枝茯苓胶囊联合12.50 mg/d或

25.00 mg/d米非司酮均能有效缩小子宫肌瘤体积,效果相当;血清E₂,FSH,P,LH水平及月经量均较治疗前显著降低,月经周期较治疗前明显缩短;组间比较无明显差异。与张伟凤^[13]的研究结论一致。说明联合用药可有效促进患者血清内分泌激素水平与月经恢复,与米非司酮使用剂量关系不大。A组用药期间不良反应发生率显著低于B组,提示小剂量米非司酮可降低不良反应风险。

综上所述,桂枝茯苓胶囊联合12.50 mg/d或25.00 mg/d米非司酮均能有效缩小子宫肌瘤患体积,促进患者血清内分泌激素水平与月经的恢复,选择小剂量米非司酮能降低用药不良反应风险,且效果确切。

参考文献:

- [1] 周 隽,叶德华.腹腔镜下全子宫切除术与开腹手术应用于子宫肌瘤患者中的临床价值对比[J].湖南师范大学学报(医学版),2016,13(4):116-118.
- [2] 仲云熙,孙建国,王广基.桂枝茯苓胶囊药理作用与临床应用研究进展[J].中草药,2016,47(17):3115-3120.
- [3] 吕 辉,张金婷.中药自拟方联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效观察及对性激素水平的影响[J].中国基层医药,2017,24(11):1670-1673.
- [4] 谢 幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:310-312.
- [5] 练鹏颖,刘枚芳,徐景利.桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症随机对照试验的Meta分析[J].中药新药与临床药理,2016,27(4):564-570.
- [6] 徐 琦.桂枝茯苓胶囊联合子宫动脉栓塞术对中老年子宫肌瘤患者激素水平及治疗效果的影响[J].中国妇幼保健,2016,31(24):5526-5529.
- [7] 张新庄,萧 伟,徐筱杰,等.基于网络药理学的桂枝茯苓胶囊治疗痛经、子宫肌瘤和盆腔炎的分子作用机制研究[J].中草药,2016,47(1):81-94.
- [8] 胡桂梅.子宫肌瘤应用桂枝茯苓胶囊治疗的临床效果分析[J].湖南中医药大学学报,2016,36(a2):704-705.
- [9] 赵秀娟,赵俊凤.米非司酮联合桂枝茯苓胶囊对预防子宫肌瘤术后复发的疗效[J].医学临床研究,2016,33(5):984-986.
- [10] 周绵莉,毛 惠,喻小兰,等.桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对血清VEGF、ER和PR水平的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2017,24(8):971-974.
- [11] 涂雪松,胡利霞,李 枫,等.桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤患者106例临床疗效研究[J].中国性科学,2016,25(10):42-44.
- [12] 陈燕娥,闫 雪,钟业超,等.米非司酮联合桂枝茯苓对子宫肌瘤的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(15):1374-1377.
- [13] 张伟凤.桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤[J].吉林中医药,2016,36(2):154-157.

(收稿日期:2018-06-28)

本栏自由

国药控股云南有限公司

协办