

中图分类号: R969.3; R737.3

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)04-0104-04

doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.025



# 消癥汤联合米非司酮对子宫肌瘤患者血清肿瘤标志物及肿瘤相关因子水平的影响\*

高凌琴<sup>1</sup>, 刘静云<sup>2</sup>, 杨静<sup>1</sup>

(1. 首都医科大学附属北京同仁医院, 北京 100176; 2. 唐山中心医院, 河北 唐山 063000)

**摘要:**目的 探讨消癥汤联合米非司酮对子宫肌瘤患者血清肿瘤标志物及肿瘤相关因子水平的影响。方法 选取首都医科大学附属北京同仁医院2019年12月至2022年12月收治的子宫肌瘤患者120例,按治疗方案的不同分为观察组和对照组,各60例。两组患者均予米非司酮片口服,观察组患者加服消癥汤。两组均持续治疗14周。结果 观察组总有效率为98.33%,显著高于对照组的85.00% ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后的子宫体积及子宫肌瘤体积较治疗前显著缩小 ( $P < 0.05$ ),血清肿瘤标志物(糖类抗原125、人附睾分泌蛋白4)、雌激素、肿瘤相关因子(血管内皮生长因子、 $\gamma$ 干扰素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、基质金属蛋白酶-9)水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ );且观察组上述指标改善幅度均显著大于对照组 ( $P < 0.05$ )。观察组与对照组的不良反应发生率无显著差异(5.00%比10.00%,  $P > 0.05$ )。结论 消癥汤联合米非司酮治疗子宫肌瘤,可降低患者血清肿瘤标志物及肿瘤相关因子水平,缩小子宫肌瘤体积。

**关键词:** 消癥汤;米非司酮;子宫肌瘤;血清肿瘤标志物;肿瘤相关因子;临床疗效

## Effect of Xiaozheng Decoction Combined with Mifepristone on the Levels of Serum Tumor Markers and Tumor - Related Factors in Patients with Uterine Myoma

GAO Lingqin<sup>1</sup>, LIU Jingyun<sup>2</sup>, YANG Jing<sup>1</sup>

(1. Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100176; 2. Tangshan Central Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Xiaozheng Decoction combined with mifepristone on the levels of serum tumor markers and tumor - related factors in patients with uterine myoma. **Methods** A total of 120 patients with uterine myoma admitted to the Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University from December 2019 to December 2022 were selected and divided into the observation group and the control group based on different treatment methods, with 60 cases in each group. The patients in the two groups were given Mifepristone Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were given Xiaozheng Decoction. Both groups were treated continuously for 14 weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 98.33%, which was significantly higher than 85.00% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the uterine and myoma volumes in the two groups significantly decreased ( $P < 0.05$ ); the serum tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymis protein 4 (HE4)], estrogen, tumor - related factors [(vascular endothelial growth factor (VEGF), interferon -  $\gamma$  (IFN -  $\gamma$ ), tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ), matrix metalloproteinase - 9 (MMP - 9)] levels significantly decreased ( $P < 0.05$ ); and the above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (5.00% vs. 10.00%,  $P > 0.05$ ).

**Conclusion** Xiaozheng Decoction combined with mifepristone in the treatment of uterine myoma can decrease the levels of serum tumor markers and tumor - related factors in patients, and decrease the uterine myoma volume.

**Key words:** Xiaozheng Decoction; mifepristone; uterine myoma; serum tumor marker; tumor - related factor; clinical efficacy

子宫肌瘤为女性最常见的良性肿瘤,子宫出血、腹部包块及压迫症状、白带增加、痛经等<sup>[1]</sup>为其临床常见症状。病因尚未明晰,可能涉及正常肌层的细胞突变、性激素及局部生长因子间的相互作用<sup>[2]</sup>。临床根据症状轻重常采用手术和激素治疗,但前者对女性身体伤害较大,后者治疗周期较长且副作用较大。子宫肌瘤属中医“癥瘕”“积聚”“石瘕”范畴,该类患者阴阳失调、气滞血瘀、积而成癥瘕等证,与现代医学认为的“子宫肌瘤

是由内分泌失调及组织增生所致”相符<sup>[3-4]</sup>。有研究发现,中医药治疗子宫肌瘤,能减少激素的副作用<sup>[5]</sup>。基于此,本研究中探讨了消癥汤联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床疗效。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

诊断标准<sup>[6]</sup>:临床症状表现为月经增多、月经异常;妇科检查可触及子宫增大,表面较多瘤状突起;腹部B超

\*基金项目:河北省医学科学研究课题计划[20231828]。

第一作者:高凌琴,女,大学本科,研究方向为妇科肿瘤的诊治,(电子信箱)glq19860228@163.com。

见黏膜下肌瘤;输卵管造影可见子宫黏膜下肌瘤位置和大小改变;病理学检查可明确肌瘤性质(良性/恶性)。

纳入标准:符合上述诊断标准;入组前3个月内未使用类似药物治疗,患者自愿参与本研究。本研究经医院医学伦理委员会审批(伦理批件号:LL20190624),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:年龄在55岁以上;绝经;心功能不全;肝、肾功能受损;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取首都医科大学附属北京同仁医院2019年12月至2022年12月收治的子宫肌瘤患者120例,按治疗方案的不同分为对照组和观察组,各60例。观察组与对照组患者平均年龄[(37.37±3.27)岁比(38.21±4.53)岁]比较,差异无统计学意义( $t=1.165$ ,  $P=0.247>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

两组患者均口服米非司酮片(广州朗圣药业有限公司,国药准字H20113480,规格为每片25 mg),每次25 mg,每日1次。观察组患者加服消癥汤,组方:海藻、牡蛎(先煎)各35 g,半枝莲、白花蛇舌草、皂角刺各30 g,石见穿20 g,三棱、莪术、橘核、荔枝核各15 g,(制)乳香、(制)没药各6 g,加水,武火煮沸后换文火煎煮30 min,提取160 mL,每日1剂,分早晚服用。两组患者均持续治疗14周。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)子宫体积和子宫肌瘤体积。使用彩色多普勒超声诊断及腹部B超仪分别检测并计算患者子宫体积和肌瘤体积。2)血清肿瘤标志物、雌激素及肿瘤相关因子。取患者空腹静脉血2 mL,以3 000 r/min(离心半径10 cm)离心15 min,分离,得血清,使用化学发光免疫分析仪、采用电化学发光法检测血清肿瘤标志物[抗原125(CA125)、人附睾分泌蛋白4(HE4)]、雌激素水平。使用酶标仪、采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血管内皮生长因子(VEGF)、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。

疗效判定<sup>[1,6]</sup>:显效,主要症状消失,子宫肌瘤缩小 $\geq 50%$ ;有效,主要症状改善,子宫肌瘤缩小25%~<50%;无效,主要症状无改善,子宫肌瘤缩小<25%。总有效=显效+有效。

安全性:观察两组患者治疗期间昏睡、口干、头晕等不良反应发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0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 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表1至表5。

## 3 讨论

子宫肌瘤主要由平滑肌和结缔组织异常增生引起,多见于30~50岁女性,其发病率约为20%<sup>[7]</sup>,患者临床表现少,恶变率低,多为偶然发现<sup>[8]</sup>。一般情况下,本病若症状不明显或短期内未明显增大,可保守治疗<sup>[9-10]</sup>。临床对其一般采用抗雌激素、孕激素等药物治疗,能缓解病情、缩小病灶,但停药后复发率更高,且长期服用会造成副反应较多<sup>[11-12]</sup>。

米非司酮是临床最常见的子宫肌瘤治疗药物,属新型抗孕激素药物,与孕酮受体亲和力较高,可与孕酮竞争性结合受体而抑制孕激素活性,同时可非竞争性拮抗雌激素,使子宫肌瘤萎缩<sup>[13]</sup>。消癥汤具有理气化痰、解毒抗癌等作用,适用于子宫肌瘤、卵巢囊肿的治疗,可显著改善患者的临床症状及中医证候积分<sup>[5,12]</sup>。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=60$ ]

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%),  $n=60$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	26(43.33)	33(55.00)	1(1.67)	59(98.33)
对照组	17(28.33)	34(56.67)	9(15.00)	51(85.00)
$\chi^2$ 值				6.982
$P$ 值				0.008

表2 两组患者子宫体积与子宫肌瘤体积比较( $\bar{X}\pm s$ , $\text{cm}^3$ , $n=60$ )

Tab. 2 Comparison of uterine and myoma volumes between the two groups ( $\bar{X}\pm s$ , $\text{cm}^3$ , $n=60$ )

组别	子宫体积		子宫肌瘤体积	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	373.21±26.21	126.29±21.29 <sup>*</sup>	102.31±29.34	56.34±24.63 <sup>*</sup>
对照组	371.31±32.01	136.37±27.41 <sup>*</sup>	98.31±27.34	67.41±26.21 <sup>*</sup>
$t$ 值	0.356	2.250	0.773	2.381
$P$ 值	0.723	0.026	0.441	0.019

注:与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ 。表3、表4同。

Note: Compared with those before treatment, <sup>\*</sup> $P<0.05$  (for Tab. 2 - 4).

表3 两组患者血清肿瘤标志物与雌激素水平比较( $\bar{X}\pm s$ , $n=60$ )

Tab. 3 Comparison of serum tumor marker and estrogen levels between the two groups ( $\bar{X}\pm s$ , $n=60$ )

组别	CA125(U/mL)		HE4(pmol/L)		雌激素(pmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	78.91±6.12	18.16±6.61 <sup>*</sup>	64.38±23.59	32.63±6.54 <sup>*</sup>	71.23±2.16	42.63±1.36 <sup>*</sup>
对照组	78.71±5.61	22.21±7.13 <sup>*</sup>	65.12±19.78	37.21±6.98 <sup>*</sup>	70.89±6.27	51.32±7.36 <sup>*</sup>
$t$ 值	0.187	4.023	0.186	3.701	0.397	8.994
$P$ 值	0.852	0.002	0.853	0.000	0.692	0.000

表4 两组患者肿瘤相关因子水平比较( $\bar{X} \pm s, \text{ng/L}, n = 60$ )

Tab. 4 Comparison of tumor - related factor levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s, \text{ng/L}, n = 60$ )

组别	VEGF		IFN - $\gamma$		TNF - $\alpha$		MMP - 9	
	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	430.48 $\pm$ 38.21	111.29 $\pm$ 24.12*	20.03 $\pm$ 3.98	15.63 $\pm$ 1.21*	34.75 $\pm$ 2.34	21.24 $\pm$ 1.67*	243.56 $\pm$ 21.31	149.98 $\pm$ 15.63*
对照组	429.98 $\pm$ 40.11	189.97 $\pm$ 26.13*	19.97 $\pm$ 3.89	17.23 $\pm$ 2.39*	33.89 $\pm$ 3.12	24.63 $\pm$ 2.11*	239.89 $\pm$ 22.51	157.26 $\pm$ 19.65*
t值	0.070	17.139	0.084	4.627	1.708	9.758	0.917	2.554
P值	0.944	0.000	0.934	0.000	0.090	0.000	0.361	0.012

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 60]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n = 60]

组别	昏睡	口干	头晕	合计
观察组	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	3(5.00)
对照组	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	6(10.00)
$\chi^2$ 值				0.481
P值				0.488

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,子宫体积及肌瘤体积均显著小于对照组,说明联合用药的疗效优于单用米非司酮。中医认为,子宫肌瘤多是由于郁怒伤肝、肝郁气滞、瘀血内阻,风寒湿诸邪乘虚而入,素体虚弱、劳倦过度等损伤脾气、肾气亏虚所致<sup>[5,14]</sup>。消癥汤组方药材中,半枝莲、石见穿和白花蛇舌草可清热解毒、利尿消肿、活血止痛,三棱、莪术、乳香、没药可理气行血、活血化瘀,橘核、荔枝核可祛寒止痛、散结消肿,皂角刺可消肿排脓、疏通经络,海藻可化痰消肿、软坚散结,牡蛎可镇惊安神、滋阴补虚<sup>[15]</sup>。这与倪小平等<sup>[16]</sup>的研究结果基本一致。

常见的血清肿瘤标志物包括血清癌胚抗原、甲胎蛋白、前列腺特异抗原、绒毛膜促性腺激素,其水平在子宫肌瘤等良性疾病患者体内会有一定升高,是近年来临床诊断子宫肌瘤和评估病情的辅助指标<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清肿瘤标志物水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组,表明联合用药方案可进一步降低子宫肌瘤患者的癌变风险。VEGF有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内细胞迁移增殖和促血管形成的作用,在体内可诱导新生血管生成。有研究表明,VEGF与子宫肌瘤发病相关,子宫肌瘤患者的VEGF水平较高,可作为子宫肌瘤临床检测指标之一<sup>[18]</sup>。而雌激素分泌异常则是诱发子宫肌瘤的机制之一,可通过增加血管的通透性来促进血管新生,从而加快肿瘤的发展<sup>[19-21]</sup>。本研究结果显示,观察组患者治疗后的VEGF、雌激素水平均低于对照组,说明联合用药方案治疗子宫肌瘤,可调节患者机体内分泌异常,抑制血管新生,抑制肌瘤细胞增殖,缩小子宫肌瘤。这同样与倪小平等<sup>[16]</sup>的研究结果基本一致。

综上所述,消癥汤联合米非司酮治疗子宫肌瘤,可降低患者的血清肿瘤标志物、肿瘤相关因子和雌激素水平,缩小子宫体积和肌瘤体积。

### 参考文献

- [1] 陈敏秀,翟建军. 不同剂量米非司酮治疗子宫肌瘤100例临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2018,25(S1):138-139.
- [2] 马林纳,白明,苗明三. 基于中西医临床病证特点的子宫肌瘤动物模型分析[J]. 中华中医药杂志,2022,37(2):911-914.
- [3] 任美,何俐,王珏辉,等. 中医活血化瘀法治疗子宫肌瘤疗效及对ER、Bcl-2蛋白变化的研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(7):73-75.
- [4] 张凯敏,李留霞,袁新枝. 软坚消结调经汤治疗子宫肌瘤的临床疗效及对性激素、子宫血流动力学指标的改善作用研究[J]. 中医药信息,2023,40(5):64-68.
- [5] 屠丹丹,陈萍,王巧巧,等. 高强度聚焦超声联合中药治疗子宫肌瘤的疗效观察[J]. 中国中医药科技,2023,30(3):530-532.
- [6] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018:303-306.
- [7] 代晟,杨冰,刘激. 子宫肌瘤切除术中隐匿性子宫癌的患病率、特征和危险因素研究[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(1):66-69.
- [8] 赵菁,肖霞. 子宫肌瘤发病的危险因素分析[J]. 山东医药,2017,57(14):94-95.
- [9] 周艳. 132例子宫肌瘤患者手术方式及其对盆底功能的影响[J]. 中国妇幼保健,2014,29(15):2349-2352.
- [10] 欧阳煜宏. 不同术式子宫肌瘤剔除治疗子宫肌瘤280例临床观察[J]. 中国妇幼保健,2011,26(36):5831-5834.
- [11] 李海艳,唐晓慧. 米非司酮不同剂量用药方案对子宫肌瘤的疗效及安全性分析[J]. 沈阳药科大学学报,2021,38(S1):66.
- [12] 张沁舒,田由武,王静,等. 夏氏消癥汤治疗痰瘀互结型子宫肌瘤临床观察[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):6000-6001.
- [13] 徐丽,黄三秀. 米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及潜在机制分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(5):738-739.
- [14] 刘勇,王蕊,邢红梅. 子宫肌瘤中医研究进展[J]. 中医杂志,2010,51(S2):266-267.
- [15] 吴艳丽,范楷,孔守芳,等. 消癥汤对大鼠子宫平滑肌瘤细胞增殖和迁移的影响及机制[J]. 中国药房,2021,32(20):