

双橘颗粒联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床研究

张翠菊

宜昌市妇幼保健院, 湖北 宜昌 443000

摘要: **目的** 探讨双橘颗粒联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 2 月—2016 年 11 月在宜昌市妇幼保健院接受治疗的子宫肌瘤患者 84 例, 根据治疗方案的差别分为对照组 (42 例) 和治疗组 (42 例)。对照组患者于月经周期的 1~5 d 开始皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球, 3.75 mg/次, 1 次/4 周。治疗组患者在对照组的基础上口服双橘颗粒, 10 g/次, 3 次/d。两组患者均治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组子宫肌瘤体积、血清细胞因子水平和性激素水平变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 71.43%、88.10%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者子宫肌瘤体积均比治疗前显著缩小 ($P < 0.05$); 且治疗组患者子宫肌瘤体积缩小更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-I) 和表皮细胞生长因子 (EGF) 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者的血清细胞因子水平显著优于治疗后对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者雌二醇 (E_2)、孕酮 (P)、卵泡生成激素 (FSH) 及黄体生成激素 (LH) 水平均较同组治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者性激素水平改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 双橘颗粒联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤临床疗效显著, 有利于瘤体缩小和血清性激素和细胞因子水平的改善, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 双橘颗粒; 注射用醋酸亮丙瑞林微球; 子宫肌瘤; 胰岛素样生长因子; 性激素; 卵泡生成激素

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)05-0840-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.020

Clinical study on Shuangju Granules combined with leuporelin in treatment of uterine myoma

ZHANG Cui-ju

Yichang Maternal and Child Health Care Hospital, Yichang 443000, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of Shuangju Granules combined with leuporelin in treatment of uterine myoma. **Methods** Patients (84 cases) with uterine myoma in Yichang Maternal and Child Health Care Hospital from February 2016 to November 2016 were divided into control (42 cases) and treatment (42 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were sc injected with Leuporelin Acetate Microspheres for injection on day 1 — 5 of the menstrual cycle, 3.75 mg/time, once every 4 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Shuangju Granules on the basis of the control group, 10 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of uterine fibroids volume, serum cytokine, and sex hormone levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 71.43% and 88.10%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the uterine fibroids volume in two groups was significantly reduced ($P < 0.05$). And the uterine fibroids volume in the treatment group was significantly smaller than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MMP-9, IGF-I and EGF levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the serum cytokine levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the E_2 , P, FSH and LH levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the improvement degree of the sex hormone levels in treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shuangju Granules combined with leuporelin has good clinical curative effect in treatment of uterine myoma, can significantly reduce the tumor volume and improve sex hormone and serum cytokine levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Shuangju Granules; Leuporelin Acetate Microspheres for injection; uterine myoma; IGF; sex hormone; FSH

收稿日期: 2017-02-24

作者简介: 张翠菊 (1968—), 本科, 副主任医师, 研究方向为妇产科。Tel: 13872484480 E-mail: 406775850@qq.com

子宫肌瘤是妇科临床上最为常见的一种良性肿瘤，生育期妇女发病率可高达 20%~30%，且近年来其发病率呈现不断上升趋势^[1]。此病可导致患者月经周期紊乱、经量异常，严重影响患者日常生活、工作。因此，积极有效的治疗方案对提高患者生活水平是极为重要的。醋酸亮丙瑞林具有降低卵巢分泌雌激素和血清雌二醇（E₂）水平作用，进而促进闭经，缩小子宫体积和瘤体体积，缓解患者的相关症状^[2]。双橘颗粒具有清肝理气、散结消癥、活血化瘀等功效^[3]。因此，本文对子宫肌瘤患者采用双橘颗粒联合注射用醋酸亮丙瑞林微球进行治疗，取得了较为满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月—2016 年 11 月在宜昌市妇幼保健院接受治疗的 84 例子子宫肌瘤患者为研究对象，入选患者均符合子宫肌瘤诊断标准^[4]，其中年龄 32~55 岁，平均年龄（38.72±2.47）岁；病程 1~10 年，平均病程（4.35±1.16）年。

排除标准：（1）子宫体积超过 10 周妊娠或单个瘤体长径≥5 cm 者；（2）伴有严重肝肾不全者；（3）具有恶变倾向者；（4）妊娠或哺乳期；（5）瘤体数目超过 3 枚者；（6）伴有子宫内膜异位症、子宫腺肌症者；（7）伴有其他部位恶性肿瘤者；（8）对本研究药物过敏者；（6）未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用醋酸亮丙瑞林微球由武田药品工业株式会社大阪工厂生产，规格 3.75 mg/支，产品批号 160112；双橘颗粒由江西南昌济生制药厂生产，规格 10 g/袋，产品批号 160105。

1.3 分组及治疗方法

入选患者根据用药方案的差别分为对照组（42 例）和治疗组（42 例），其中对照组患者年龄 32~54 岁，平均年龄（38.67±2.42）岁；病程 1~10 年，平均病程（4.39±1.22）年。治疗组患者年龄 32~55 岁，平均年龄（38.77±2.49）岁；病程 1~9 年，

平均病程（4.31±1.08）年。两组患者年龄、病程等一般临床资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组患者于月经周期的 1~5 d 开始皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球，3.75 mg/次，1 次/4 周。治疗组在对照组的基础上口服双橘颗粒，10 g/次，3 次/d。两组患者均治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

治愈：临床症状及体征消失，子宫肌瘤也完全消失，且相关血清学指标恢复正常；显效：临床症状、体征较前明显好转，瘤体较前缩小 50%以上，血清学指标基本正常；有效：临床症状、体征和血清学指标均较前有所好转，瘤体较前缩小 30%~50%；无效：相关指标未达到上述标准，甚至加重。

总有效率=（治愈+显效+有效）/总例数

1.5 观察指标

采用放射性免疫法测量两组患者治疗前后血清 E₂、孕酮（P）、卵泡生成素（FSH）及黄体生成素（LH）水平；采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清基质金属蛋白酶-9（MMP-9）、胰岛素样生长因子 1（IGF-I）和表皮细胞生长因子（EGF）水平；比较两组子宫肌瘤体积变化。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现药物相关的颜面潮红、皮疹、发热、性欲减退、会阴不适、恶心等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对相关数据进行分析，血清 MMP-9、IGF-I、EGF、性激素水平和瘤体体积的比较选用 *t* 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，率选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者治愈 4 例，显效 15 例，有效 11 例，总有效率为 71.43%；治疗组患者治愈 10 例，显效 18 例，有效 9 例，总有效率为 88.10%，两组总有效率比较差异具有统计学意义（*P*<0.05），见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	<i>n</i> /例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	4	15	11	12	71.43
治疗	42	10	18	9	5	88.10*

与对照组比较：**P*<0.05

**P*<0.05 vs control group

2.2 两组血清细胞因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 MMP-9、IGF-I、EGF 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者的血清细胞因子水平显著优于治疗后对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组性激素水平比较

治疗后, 两组患者 E₂、P、FSH 及 LH 水平均较同组治疗前降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者性激素水平改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 2 Comparison on serum cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	MMP-9/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IGF-I/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	EGF/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	1.86 ± 0.45	1 385.12 ± 123.51	346.49 ± 32.81
	治疗后	1.45 ± 0.18*	785.47 ± 68.39*	286.94 ± 22.28*
治疗	治疗前	1.88 ± 0.42	1 384.97 ± 123.47	346.45 ± 32.76
	治疗后	1.12 ± 0.13* [▲]	423.65 ± 62.54* [▲]	237.53 ± 21.67* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 3 Comparison on sex hormone levels between two group ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	E ₂ /($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	P/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	FSH/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	LH/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	354.77 ± 38.68	31.64 ± 5.43	17.93 ± 4.34	19.28 ± 6.47
	治疗后	197.86 ± 21.42*	14.62 ± 3.72*	12.54 ± 1.31*	13.85 ± 2.12*
治疗	治疗前	354.73 ± 38.62	31.68 ± 5.47	17.95 ± 4.38	19.23 ± 6.45
	治疗后	148.37 ± 21.35* [▲]	10.27 ± 3.75* [▲]	9.63 ± 1.27* [▲]	10.24 ± 2.08* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组子宫肌瘤体积比较

治疗后, 两组患者子宫肌瘤体积均比治疗前显著缩小, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者子宫肌瘤体积缩小更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组子宫肌瘤体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on uterine fibroids volume between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	子宫肌瘤体积/ cm^3	
		治疗前	治疗后
对照	42	21.51 ± 2.76	11.48 ± 1.74*
治疗	42	21.47 ± 2.72	6.35 ± 1.63* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均无颜面潮红、皮疹、发热、性欲减退、会阴不适、恶心等不良反应发生。

3 讨论

子宫肌瘤是育龄期女性常见的一种良性疾病, 具有发病率高、容易复发等特点, 临床上主要以月经不调、下腹痛、贫血等为主要表现, 甚至会导致不孕及流产, 对患者身心健康具有严重影响^[6]。既往对其主要以手术摘除治疗措施, 但多数患者不愿接受手术治疗。因此, 寻找无创、安全的治疗措施是较为重要的。

注射用醋酸亮丙瑞林微球是一种类似促黄体生成激素释放激素 (LHRH) 的新型促性腺激素释放激素 (GnRH) 药物, 能够比较缓慢的释放 LHRH 并作用在腺垂体, 促使卵巢分泌雌激素减少、血清 E₂ 水平降低, 进而促进闭经, 缩小子宫体积和瘤体体积, 从而缓解患者的相关症状^[2]。中医上子宫肌瘤属于“石瘕”、“癥瘕”等范畴, 其发病与气滞血瘀有关^[7]。双橘颗粒由筋骨草、薏苡仁、琥珀、白英、橘核、瓜子金及化橘红等制成, 具有清肝理气、散结消癥、活血化瘀等功效^[3]。因此, 本研究采用

双橘颗粒联合注射用醋酸亮丙瑞林微球治疗子宫肌瘤，获得了较为满意的效果。

MMP-9 可促进子宫平滑肌细胞间质分解，进而为平滑肌增殖创造有利空间，又可诱导子宫平滑肌新生血管形成，促进平滑肌细胞增殖及分化^[8]。IGF-I 是一种可在多种组织及细胞中发挥促进有丝分裂和细胞分化作用的多肽类生长因子，对肿瘤的生长分化具有调控作用^[9]。EGF 上存在着很多可与平滑肌细胞表面抗原相结合的糖蛋白区域，具有诱导细胞侵袭和增殖的作用，进而促使病灶周围血管生成^[10]。

本研究中，同治疗前比较，治疗后两组血清 MMP-9、IGF-I、EGF 水平均降低，且治疗组降低的更明显 ($P < 0.05$)。说明双橘颗粒联合注射用醋酸亮丙瑞林微球可有效抑制肿瘤生长。此外，治疗后两组子宫肌瘤体积均显著缩小，且治疗组缩小更显著 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 E₂、P、FSH 及 LH 水平较同组治疗前明显降低，且治疗组降低的更明显 ($P < 0.05$)。说明双橘颗粒联合注射用醋酸亮丙瑞林微球治疗子宫肌瘤效果明确。

综上所述，双橘颗粒联合注射用醋酸亮丙瑞林微球治疗子宫肌瘤具有较好的临床疗效，有利于瘤体缩小及血清性激素和 MMP-9、IGF-I、EGF 水平的改善，具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 乐 杰. 妇产科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 295-298.
- [2] 刘 婧, 涂家生. 醋酸亮丙瑞林的临床应用和制剂研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2009, 17(4): 309-315.
- [3] 孟利军, 李 勇. 双橘颗粒联合米非司酮治疗子宫肌瘤疗效分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(20): 2505-2506.
- [4] 谢 辛, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 211-234.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 243-253.
- [6] 严沁萌. 妇科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2013: 137-138.
- [7] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 第 7 版. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 313-319.
- [8] 刘文博, 陈玲玲, 曹丽娟. 外周血基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子检测在子宫肌瘤早期诊断中的应用研究 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(6): 983-984.
- [9] 孙华萍. 胰岛素样生长因子-I 及雌激素受体在绝经后子宫肌瘤中的表达 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(12): 167-168.
- [10] Marsh E E, Chibber S, Wu J, *et al.* Epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 expression and regulation in uterine leiomyoma [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(4): 1070-1075.