

平消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床研究

危丽华

衡水市第二人民医院 妇科, 河北 衡水 053000

摘要: **目的** 探讨平消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床效果。**方法** 选取2015年6月—2017年6月衡水市第二人民医院收治的134例子宫肌瘤患者,随机分为对照组和治疗组,每组各67例。对照组口服米非司酮片,自月经来潮第2天开始,25 mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服平消胶囊,1.38 g/次,3次/d。两组均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后卵泡生成激素(FSH)、孕酮(P)、雌二醇(E₂)、子宫肌瘤体积、白细胞介素(IL)-6、CD³⁺ T细胞百分率、CD⁴⁺/CD⁸⁺比值、孕激素受体(PR)、表皮生长因子受体(EGFR)表达强度。**结果** 治疗后,对照组和治疗组患者的总有效率分别为80.6%、91.0%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,血清FSH、E₂、P水平、肌瘤体积、IL-6、PR和EGFR表达强度均较治疗前显著降低,外周血CD³⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺值均明显增加,同组治疗前后比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组FSH、E₂、P水平、肌瘤体积、IL-6、PR和EGFR表达强度均显著低于对照组,外周血CD³⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺值高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 平消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤具有较好的临床疗效,可有效缓解患者症状体征,调控机体性激素水平,提高免疫功能,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 平消胶囊;米非司酮片;子宫肌瘤;卵泡生成激素;孕酮;雌二醇;子宫肌瘤体积;表皮生长因子受体

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)02-0303-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.021

Clinical study on Pingxiao Capsules combined with mifepristone in treatment of uterine fibroids

WEI Li-hua

Department of Gynecology, the Second People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Pingxiao Capsules combined with mifepristone in treatment of uterine fibroids. **Methods** Patients (134 cases) with uterine fibroids in the Second People's Hospital of Hengshui from June 2015 to June 2017 were randomly divided into control (67 cases) and treatment (67 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Mifepristone Tablets since the second day of menstruation, 25 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered Pingxiao Capsules on the basis of the control group, 1.38 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of FSH, P, E₂, volume of uterine fibroids, IL-6, percentage of CD³⁺ T cells, CD⁴⁺/CD⁸⁺, expression intensity of PR and EGFR in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.6% and 91.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, FSH, P, E₂, volume of uterine fibroids, IL-6, expression intensity of PR and EGFR in two groups were decreased, but percentage of CD³⁺ T cells, CD⁴⁺/CD⁸⁺ were increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, FSH, P, E₂, volume of uterine fibroids, IL-6, expression intensity of PR and EGFR in the treatment group were lower than those in the control group, but CD³⁺ T cells, CD⁴⁺/CD⁸⁺ were higher than those in the treatment group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Pingxiao Capsules combined with mifepristone has clinical curative effect in treatment of uterine fibroids, and can relieve symptoms and signs of patients effectively, also can regulate the level of sex hormones and improve immune function, which has a certain clinical application value.

Keywords: Pingxiao Capsules; Mifepristone Tablets; uterine fibroids; FSH; P; E₂; volume of uterine fibroids; EGFR

收稿日期: 2017-10-25

作者简介: 危丽华, 研究方向是妇科疾病的诊疗。Tel: 15632879988 E-mail: weilihuakkh@163.com

子宫肌瘤是一种临床常见的女性生殖器良性肿瘤,具有多发性的特点,且育龄妇女患病率较高。患者临床表现为腺体分泌失调、排尿困难、子宫异常增生、腰酸背痛、月经失调、下腹部包块、反复流产等,严重者可引发不孕。近年来随着社会发展,现代女性生活工作压力增加,子宫肌瘤发病率呈不断升高趋势,给患者生活质量带来巨大影响,故早期合理有效的治疗对改善患者症状、提高生活质量具有重要意义^[1]。目前子宫肌瘤治疗方法主要有手术切除、药物治疗等^[2]。米非司酮是孕激素受体拮抗剂,可通过受体水平拮抗孕激素,抑制肌瘤有丝分裂,阻碍肌瘤生长,并能使肌瘤缺氧变性、坏死导致其体积缩小,但单一药物治疗效果有限^[3]。平消胶囊属中成药,由郁金、马钱子粉等中药提取制成,有活血化瘀、扶正祛邪、散结止痛之功效^[4]。有研究表明平消胶囊具有抑制肌瘤细胞有丝分裂、提高机体免疫、镇痛抗炎等多重药理作用^[5]。因此,本研究对子宫肌瘤采取平消胶囊联合米非司酮进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月—2017年6月衡水市第二人民医院收治的134例子宫肌瘤患者,均满足子宫肌瘤的诊断标准^[6]。其中年龄22~47岁,平均年龄 (33.5 ± 4.2) 岁;孕次1~4次,平均 (2.4 ± 0.7) 次;病程1~6年,平均病程 (3.4 ± 1.6) 年;肌瘤类型:多发者51例,单发者83例。

入选标准:(1)年龄20~50岁;(2)经B超测定肌瘤直径为4~6 cm,并确诊为子宫平滑肌瘤,病理证实无子宫内膜恶性病变;(3)治疗期无生育要求;(4)治疗前3个月未使用相关中药、米非司酮及其他激素类药物;(5)自愿参加本研究,并签署知情同意书。

排除标准:(1)病理检查证实有肌瘤恶变者;(2)患有其他恶性肿瘤者;(3)患有艾滋病、病毒性肝炎等传染性疾病者;(4)过敏体质,对治疗药物过敏者;(5)凝血功能障碍,糖尿病及甲亢不稳定者;(6)依从性差,难以配合者;(7)妊娠期或哺乳期妇女;(8)严重心、肝、肾等器质性疾病者;(9)精神障碍等无法配合治疗者。

1.2 药物

平消胶囊由西安正大制药有限公司生产,规格0.23 g/粒,产品批号130613、161024;米非司酮片

由上海新华联制药有限公司生产,规格25 mg/片,产品批号140344、161131。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将134例患者分成对照组和治疗组,每组各67例。对照组年龄22~46岁,平均年龄为 (32.6 ± 5.1) 岁;孕次1~4次,平均孕次 (2.5 ± 1.0) 次;病程1~5年,平均病程 (3.2 ± 1.4) 年;肌瘤类型:多发者24例,单发者43例。治疗组年龄23~47岁,平均年龄 (34.7 ± 4.7) 岁;孕次1~3次,平均 (2.2 ± 0.9) 次;病程2~6年,平均病程 (3.5 ± 1.3) 年;肌瘤类型:多发者27例,单发者40例。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组口服米非司酮片,自月经来潮第2天开始,25 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服平消胶囊,1.38 g/次,3次/d。两组连续治疗3个月。

1.4 疗效判定标准^[7]

痊愈:小腹作胀、乳房胀痛、月经量多等症状消失,肌瘤消失;显效:以上症状基本消失或明显缓解,肌瘤体积缩小 $>50\%$;有效:上述症状减轻,肌瘤体积缩小 $1/3$;无效:以上症状、肌瘤体积均无改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

(1)通过免疫放射法检测两组性激素,包括卵泡生成激素(FSH)、孕酮(P)、雌二醇(E_2)水平,采用酶联免疫法测定血清白细胞介素(IL)-6。(2)于治疗前后选用日本日立7676全自动生化分析仪测量子宫肌瘤三维径线半径 a 、 b 、 c ,利用公式子宫肌瘤体积 $=0.523 \times a \times b \times c$ 计算子宫肌瘤体积。(3)于治疗前后行活检穿刺取子宫肌瘤组织,运用免疫组织化学法测定孕激素受体(PR)、表皮生长因子受体(EGFR)表达水平。PR阳性定位在胞核,EGFR阳性定位在胞质,阳性细胞数 $<25\%$,表达强度记为1级;25%~50%记为2级;50%~75%记为3级; $>75\%$ 记为4级。(4)采取流式细胞仪分析治疗前后每位患者 CD^{3+} T细胞百分率及 CD^{4+}/CD^{8+} 比值。

1.6 不良反应

观察记录两组治疗期间出现的恶心、呕吐、眩晕、头痛等药物不良反应/事件。

1.7 统计学分析

采用统计软件SPSS 21.0处理数据,对计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 对计数资料比较以百分数表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 9 例, 显效 17 例, 有效 28 例, 无效 13 例, 总有效率为 80.6%; 治疗组痊愈 15 例, 显效 22 例, 有效 24 例, 无效 6 例, 总有效率为 91.0%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组性激素水平和肌瘤体积比较

治疗后, 血清 FSH、 E_2 、P 水平、肌瘤体积均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 FSH、 E_2 、P 水平、肌瘤体积均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 IL-6、 CD^{3+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 比较

治疗后, 两组患者血清 IL-6 水平明显下降, 外

周血 CD^{3+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 值均明显增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 IL-6 水平高于对照组, CD^{3+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 值高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 PR、EGFR 表达强度比较

两组治疗后 PR、EGFR 表达强度均显著减弱, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 PR、EGFR 表达强度低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组患者发生恶心 3 例, 眩晕 1 例, 头痛 1 例, 不良反应发生率为 7.5%; 治疗组发生恶心 1 例, 眩晕 2 例, 头痛 1 例, 不良反应发生率为 6.0%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	67	9	17	28	13	80.6
治疗	67	15	22	24	6	91.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组性激素水平和肌瘤体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FSH/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	E_2 /($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	P/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	肌瘤体积/ cm^3
对照	67	治疗前	24.1 $\pm$ 1.8	392.4 $\pm$ 4.3	30.4 $\pm$ 2.9	60.6 $\pm$ 17.2
		治疗后	22.6 $\pm$ 1.7*	215.5 $\pm$ 5.2*	17.3 $\pm$ 1.9*	48.2 $\pm$ 18.5*
治疗	67	治疗前	23.8 $\pm$ 2.1	387.9 $\pm$ 4.6	29.8 $\pm$ 3.4	59.7 $\pm$ 19.3
		治疗后	18.4 $\pm$ 2.3* [▲]	193.7 $\pm$ 3.9* [▲]	10.6 $\pm$ 2.4* [▲]	36.8 $\pm$ 20.4* [▲]

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 IL-6、 CD^{3+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of IL-6, CD^{3+} , CD^{4+}/CD^{8+} between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)		$CD^{3+}/\%$		CD^{4+}/CD^{8+}	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	67	118.1 $\pm$ 7.8	29.5 $\pm$ 8.3*	44.5 $\pm$ 2.3	51.2 $\pm$ 4.4*	1.3 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.2*
治疗	67	116.4 $\pm$ 9.1	20.1 $\pm$ 6.6* [▲]	43.8 $\pm$ 3.8	59.9 $\pm$ 4.1* [▲]	1.2 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.1* [▲]

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 4 两组 PR、EGF 表达强度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on expression intensity of pr and EGF between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PR 表达强度		EGFR 表达强度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	67	3.3±0.7	2.1±0.6*	3.4±0.6	2.5±0.7*
治疗	67	3.2±0.5	1.3±0.4*▲	3.2±0.8	1.2±0.3*▲

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	眩晕/例	头痛/例	不良反应发生率/%
对照	67	3	1	1	7.5
治疗	67	1	2	1	6.0

3 讨论

子宫肌瘤是由子宫平滑肌细胞过度增生引起的良性病变,多发于育龄妇女,根据生长部位差异可分为宫颈肌瘤、黏膜下肌瘤、浆膜下肌瘤等。目前治疗方法主要根据患者生育要求、年龄、肌瘤大小及部位、临床症状轻重、患者意愿等方面选择合理的治疗方案,其中肌瘤剔除术、激素治疗应用较为广泛。子宫肌瘤属卵巢依赖型肿瘤,其发病机制目前尚未明确。现代医学认为子宫肌瘤的发生发展与免疫功能、雌孕激素水平等密切相关^[8]。米非司酮是一种炔诺酮衍生物,属甾体类药物,是临床常用孕激素受体拮抗剂,可通过抑制卵泡发育,抑制 P 活性;能使孕激素受体基因表达受到抑制,阻碍转录活化因子激活,继而阻止 P 作用发挥;还能使子宫血流量减少,使其发生缺氧变性,以致肌瘤生长抑制、坏死或肌瘤体积减小;并可作用于下丘脑-垂体-卵巢轴,使子宫肌瘤缩小;还能调节 EGFR、血管内皮生长因子表达,降低微血管密度,进而抑制子宫肌瘤生长等^[9]。

子宫肌瘤在中医上属“癥瘕”范畴,肝气郁结、血行不畅致气滞痰凝血瘀而发病,本病为本虚标实之证,肾气不足、冲任失调为本,肝郁气滞、瘀血阻络为标,故治则以理气散结、调理冲任、扶正补虚、温血通络为主^[10]。本研究所选平消胶囊具有软坚散结、调理冲任、扶正祛邪、活血破瘀、行气解郁之功,恰好切合子宫肌瘤的中医病机要点。现代药理研究证实平消胶囊可通过抑制癌细胞有丝分裂、诱导肿瘤细胞凋亡、增强肿瘤坏死因子活性,抑制肌瘤生长、缩小其体积;还可提高机体细胞免

疫和体液免疫水平,增强杀灭过度增殖变异细胞的能力;并能降低血液黏度和血浆粘度,改善子宫局部微循环状态,继而阻碍肌瘤细胞生长;还可减轻热刺激和化学刺激引起的疼痛相关炎症反应,同时具有抗炎等多重药理作用,为临床治疗子宫肌瘤提供了理论依据^[11-12]。

本研究中治疗后,对照组和治疗组患者的总有效率分别为 80.6%、91.0%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);说明平消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤效果确切。此外本研究中治疗组不良反应率为 6.0%较对照组 7.5%差异无统计学意义,且均无严重不良反应;可见子宫肌瘤患者对本联合疗法的耐受性较高。

子宫肌瘤属雌激素依赖性良性疾病,卵巢功能异常时,女性激素表达失衡,大量雌激素刺激子宫,造成子宫内膜过度增生,且难以复旧,继而出现不同部位的肌瘤组织。机体小剂量 E_2 可负反馈调节下丘脑,抑制黄体生成素等分泌,调节性激素状态;大剂量 E_2 对下丘脑反馈调节能力失常,导致 P、FSH 等表达异常,促使肌瘤发生^[13]。同时 PR 可通过与 P 结合,增强其转录激活,继而加快蛋白质生成,促进肌瘤细胞分裂,加快其生长,故抑制 PR 表达是治疗子宫肌瘤的关键。表皮生长因子 (EGF) 为多肽类生长因子,可促进细胞有丝分裂,与 EGFR 结合后,能使细胞增殖加快。子宫肌瘤患者肌瘤组织中存在激素受体、生长因子受体异常高表达现象,引发肌瘤细胞生长旺盛,高度分裂,加速疾病发展^[14]。本研究显示与对照组治疗后相比,治疗组同期血清 FSH、P、 E_2 水平及肌瘤组织中 PR、EGFR 表达强

度和子宫肌瘤体积均明显更低;提示子宫肌瘤采取平消胶囊联合米非司酮治疗对调控患者机体性激素水平、下调肌瘤组织中有关受体表达量、抑制子宫肌瘤生长更有利。

IL-6是由T细胞和成纤维细胞产生的炎症因子,具有多种生物效应,能局部聚集炎症因子并参与炎症级联反应,血清水平与子宫肌瘤病情程度相关^[15]。CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺为T淋巴细胞亚群,可作为初步评估机体免疫状态的指标。CD³⁺、CD⁴⁺能协助B细胞进行分化和产生抗体,有助于清除变异细胞;CD⁸⁺可降低机体免疫功能,使机体处于免疫抑制状态,降低机体对肌瘤细胞的识别、杀伤能力,加快肌瘤生长^[16]。本研究中治疗组同期血清IL-6水平较对照组治疗后显著下降,外周血CD³⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺值均显著增加;说明平消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤在提高细胞免疫功能方面更具优势。

综上所述,平消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤具有较好的临床疗效,可有效缓解患者症状体征,调控机体性激素水平,提高免疫功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008, 22(4): 571-588.
- [2] 吕翠,王雪梅,高淑凤,等.子宫肌瘤的治疗现状[J]. *山西医药杂志*, 2014, 43(12): 1391-1393.
- [3] 李蓉.米非司酮药理作用分析及对子宫肌瘤的疗效探讨[J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(2): 831-831.
- [4] 李明潺,王玉丽,郭春宏,等. UPLC-Q-TOF-MS法同时测定平消片中7种成分[J]. *中草药*, 2015, 46(11): 1625-1628.
- [5] 王娟,岳正刚,董明芝,等.平消胶囊的抗肿瘤作用及其机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10): 4658-4663.
- [6] 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.
- [7] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].第1辑.北京:中华人民共和国卫生部,1993: 272-275.
- [8] 欧阳晨捷.子宫肌瘤的发病机制研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2016, 44(6): 708-711.
- [9] 彭允中.米非司酮药理作用和临床研究新进展[J]. *医药导报*, 2013, 32(1): 60-62.
- [10] 冯婷婷,魏绍斌.治疗子宫肌瘤中成药的辨证应用[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 7(3): 6-7.
- [11] 刘非,刘健.平消胶囊治疗恶性肿瘤研究概况[J]. *现代肿瘤医学*, 2007, 15(1): 142-143.
- [12] 屈清慧,康军,吴捷,等.平消胶囊的活血化瘀作用[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2002, 23(3): 308-310.
- [13] 耿红琴.子宫肌瘤患者血清性激素变化意义分析[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(20): 41-42.
- [14] 王立群,赵静,张丽芬.子宫肌瘤中表皮细胞生长因子受体变化及其与雌激素和孕激素受体的关系[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(21): 2391-2393.
- [15] 卢斋,陈华,钟业超,等.子宫肌瘤组织信号通路分子及MMPs、IL-6、IL-10的表达及临床意义[J]. *海南医学*, 2017, 28(17): 2762-2764.
- [16] 肖发菊,李金燕,黄爱华.雌激素和雌、孕激素联用诱导大鼠子宫肌瘤后的免疫功能变化[J]. *热带医学杂志*, 2016, 16(6): 741-744.