

## 大黄蛰虫丸联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床研究

郭琳茹, 代 维, 池景瑜

保定市第一医院 妇科, 河北 保定 071000

**摘要:** **目的** 探讨大黄蛰虫丸联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床疗效。**方法** 选取2016年6月—2017年6月在保定市第一医院治疗的子宫肌瘤患者96例, 随机分为对照组(48例)和治疗组(48例)。对照组在月经第1天腹部皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球, 3.75 mg/次, 1次/4周。治疗组在对照组的基础上口服大黄蛰虫丸, 3 g/次, 3次/d。两组患者均治疗12周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者子宫体积和子宫肌瘤体积、血清性激素水平以及血清细胞因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为81.25%、95.83%, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者子宫体积、子宫肌瘤体积均明显缩小( $P < 0.05$ ); 且治疗组子宫体积和子宫肌瘤体积比对照组缩小更显著( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清雌二醇( $E_2$ )、孕酮(P)、促卵泡成熟激素(FSH)水平均明显降低( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者血清性激素水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、糖表抗原125(CA125)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平均显著降低, IL-2水平明显升高, 同组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗组的血清细胞因子水平显著优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 大黄蛰虫丸联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤可有效缩小子宫肌瘤体积, 改善性激素水平, 降低血清VEGF、CA125、IGF-1水平。

**关键词:** 大黄蛰虫丸; 注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球; 子宫肌瘤; 促卵泡成熟激素; 性激素; 血管内皮生长因子

**中图分类号:** R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)05-1150-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.032

## Clinical study on Dahuang Zhechong Pills combined with leuprolide in treatment of uterine fibroids

GUO Lin-ru, DAI Wei, CHI Jing-yu

Department of Gynaecology, Baoding NO.1 Hospital, Baoding 071000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical curative effect of Dahuang Zhechong Pills combined with leuprolide in treatment of uterine fibroids. **Methods** Patients (96 cases) with uterine fibroids in Baoding NO.1 Hospital from June 2016 to June 2017 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases). Patients in the control group were abdominal subcutaneous injection administered with Leuprorelin Acetate Microspheres Sustained Release for injection in the first day of menstrual, 3.75 mg/time, once every four weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Dahuang Zhechong Pills on the basis of the control group, 3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the uterine and uterine fibroids volume, the sex hormone, and serum cytokine levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 81.25% and 95.83% respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the uterine and uterine fibroids volume in two groups was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the volume in the treatment group was significantly smaller than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the  $E_2$ , P and FSH levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). And the sex hormone indexes level in the treatment group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the VEGF, CA125 and IGF-1 level in two groups was significantly decreased, but IL-2 level was significantly increased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). And these serum cytokine levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Dahuang Zhechong Pills combined with leuprolide in treatment of uterine fibroids can effectively reduce the uterine fibroids volume, improving the sex hormones level and reduce the serum VEGF, CA125, and IGF-1 level.

收稿日期: 2017-10-23

基金项目: 保定市科技局项目(12ZF015)

作者简介: 郭琳茹(1975—), 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤和妇科内分泌研究。E-mail: linybaby@126.com

**Key words:** Dahuang Zhechong Pills; Leuprorelin Acetate Microspheres Sustained Release for injection; uterine fibroid; FSH; sex hormone; VEGF

子宫肌瘤是育龄女性常见的一种良性肿瘤,其发病率高达 25%,其主要治疗方式为手术治疗,但术后极易发生黏连,对有生育要求的女性来说具有较大影响,所以药物治疗子宫肌瘤备受医学重视<sup>[1]</sup>。亮丙瑞林具有减少卵巢分泌雌激素、降低血清雌二醇( $E_2$ )水平等作用<sup>[2]</sup>。大黄蛰虫丸具有活血破瘀、通经消痞等功效<sup>[3]</sup>。因此,本研究对子宫肌瘤患者应用大黄蛰虫丸联合亮丙瑞林进行治疗,获得了满意的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2016 年 6 月—2017 年 6 月在保定市第一医院进行治疗的 96 例子子宫肌瘤患者为研究对象,年龄 25~58 岁,平均年龄( $34.32 \pm 1.16$ )岁;病程 1~10 年,平均病程( $3.84 \pm 1.21$ )年。

纳入标准:均符合子宫肌瘤诊断标准<sup>[4]</sup>;有生育要求患者;非精神疾病者;取得知情同意者。

排除标准:过敏体质者;伴有自身免疫性疾病、全身严重感染及恶性肿瘤者;肌瘤数目>3 个者;伴有严重肝肾功能不全者;子宫体积>10 个妊娠周或单个瘤体长径>5 cm 者;伴有精神系统疾病者;近期经过系统治疗者;伴有子宫肌瘤及子宫内膜异位症者;妊娠或哺乳期女性。

### 1.2 药物

注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球由北京博恩特药业有限公司生产,含醋酸亮丙瑞林 3.75 mg/瓶,产品批号 160511;大黄蛰虫丸由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,规格 3 g/丸,产品批号 160502。

### 1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组(48 例)和治疗组(48 例),其中对照组患者年龄 25~57 岁,平均年龄( $34.26 \pm 1.12$ )岁;病程 1~18 年,平均病程( $3.75 \pm 1.18$ )年。治疗组年龄 25~58 岁,平均年龄( $34.46 \pm 1.27$ )岁;病程 1~10 年,平均病程( $3.93 \pm 1.28$ )年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组在月经第 1 天腹部皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球,3.75 mg/次,1 次/4 周。治疗组在对照组的基础上口服大黄蛰虫丸,3 g/次,3 次/d。两组患者均治疗 12 周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

临床治愈:患者贫血、下腹痛、月经不调等临床症状体征全部消失,彩色多普勒超声显示子宫大小恢复正常,未检测到子宫肌瘤,有关实验室检查项目也恢复正常;显效:患者贫血、下腹痛、月经不调等临床症状体征较前显著好转,彩色多普勒超声:肿瘤的三维径线较治疗前缩小一半以上,有关实验室检查项目恢复正常;有效:患者贫血、下腹痛、月经不调等临床症状体征有所好转,彩色多普勒超声显示  $1/3 \leq$  肿瘤的三维径线较治疗前缩小  $< 1/2$ ,有关实验室检查项目也有所改善;无效:患者贫血、下腹痛、月经不调等临床症状体征和有关实验室检查项目与治疗前比较没有改善甚至加重。

总有效率=(临床治愈+显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

应用彩超比较两组治疗前后子宫体积、子宫肌瘤体积;两组治疗前后血清  $E_2$ 、孕酮(P)、促卵泡成熟激素(FSH)水平比较采用放射性免疫法检测;两组治疗前后血清白介素-2(IL-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、糖表抗原 125(CA125)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平比较采用 ELISA 检测。

### 1.6 不良反应

对比两组治疗期间可能发生的过敏、发烧、咳嗽、呼吸困难及恶心、呕吐等药物相关不良反应。

### 1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验,治疗效果比较应用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组临床治愈 16 例,显效 12 例,有效 11 例,无效 9 例,总有效率为 81.25%;治疗组临床治愈 25 例,显效 13 例,有效 8 例,无效 2 例,总有效率为 95.83%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组子宫体积和子宫肌瘤体积比较

治疗后,两组患者子宫体积、子宫肌瘤体积均明显缩小,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组子宫体积和子宫肌瘤体积比对照组缩小更显著,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组血清性激素水平比较

治疗后, 两组患者血清 E<sub>2</sub>、P、FSH 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者血清性激素水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血清细胞因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 VEGF、CA125、IGF-I 水平均显著降低, IL-2 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组血清细胞因子水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	16	12	11	9	81.25
治疗	48	25	13	8	2	95.83*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组子宫体积和子宫肌瘤体积比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on uterine and uterine fibroids volume between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	子宫体积/cm <sup>3</sup>		肌瘤体积/cm <sup>3</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	126.48 ± 12.34	115.74 ± 9.67*	27.41 ± 6.32	7.87 ± 1.23*
治疗	48	126.45 ± 12.37	101.26 ± 9.48* <sup>▲</sup>	27.36 ± 6.27	4.25 ± 1.18* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组性激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on sex hormone levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	E <sub>2</sub> /(pmol·L <sup>-1</sup> )	P/(μg·L <sup>-1</sup> )	FSH/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	48	治疗前	326.41 ± 35.86	31.86 ± 5.39	26.87 ± 5.75
		治疗后	147.95 ± 16.53*	14.34 ± 1.38*	21.48 ± 1.64*
治疗	48	治疗前	326.37 ± 35.82	31.84 ± 5.37	26.82 ± 5.73
		治疗后	123.54 ± 16.48* <sup>▲</sup>	9.26 ± 1.12* <sup>▲</sup>	16.49 ± 1.52* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serum cytokine levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	IL-2/(μg·L <sup>-1</sup> )	VEGF/(ng·L <sup>-1</sup> )	CA125/(U·mL <sup>-1</sup> )	IGF-I/(μg·L <sup>-1</sup> )
对照	48	治疗前	11.67 ± 2.56	158.75 ± 11.41	22.49 ± 5.78	1264.39 ± 59.78
		治疗后	15.92 ± 3.48*	126.83 ± 9.84*	16.83 ± 1.56*	752.73 ± 46.28*
治疗	48	治疗前	11.64 ± 2.51	158.72 ± 11.36	22.46 ± 5.75	1264.35 ± 59.75
		治疗后	24.38 ± 3.25* <sup>▲</sup>	102.24 ± 9.72* <sup>▲</sup>	11.32 ± 1.49* <sup>▲</sup>	413.48 ± 36.24* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.5 两组不良反应比较

两组在治疗期间均无过敏、发烧、咳嗽、呼吸困难及恶心、呕吐等药物相关不良反应发生。

### 3 讨论

子宫肌瘤属于性激素依赖性肿瘤, 是妇科临床上常见的一种良性肿瘤, 临床上常以下腹痛、月经

不调及贫血等为主要表现,严重者可引起流产,对患者的身心健康有着严重影响<sup>[6]</sup>。因此,寻找积极有效治疗措施极为重要。

注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球为类似促性腺素释放素(LHRH)的新型 GnRH 药物,其可缓慢释放 LHRH,并作用于垂体,进而使得卵巢分泌雌激素减少,并降低血清 E<sub>2</sub> 水平,从而促进闭经,最终使得子宫和瘤体体积减小,使得相关临床症状得以缓解<sup>[2]</sup>。大黄蛰虫丸是由熟大黄、黄芩、蛭虻(炒)、水蛭(制)、白芍、干漆(煨)、虻虫(去翅足,炒)、土鳖虫(炒)、苦杏仁(炒)、地黄、桃仁及甘草等制成的中药制剂,具有活血破瘀、通经消痞等功效<sup>[3]</sup>。

VEGF 是促进血管生成的重要因子,在肿瘤生长过程中发挥着促进肿瘤新生血管生成的作用<sup>[7]</sup>。IL-2 是机体内一个重要的免疫调节因子,可促进 T 细胞、NK 细胞的增殖和活化以及增强单核巨噬细胞功能等作用<sup>[8]</sup>。CA125 是临床上常用于诊断卵巢癌和术后及放化疗疗效评价的一个指标,其对子宫肌瘤也有着诊断意义<sup>[9]</sup>。IGF-I 为多肽类生长因子,具有促进细胞分化和有丝分裂的作用,并可调控肿瘤生长分化<sup>[10]</sup>。本研究中,治疗后两组血清 VEGF、CA125、IGF-I 水平均显著降低,IL-2 显著升高,且治疗组改善更明显( $P<0.05$ )。说明大黄蛰虫丸联合亮丙瑞林对肿瘤生长有着抑制作用。此外,治疗后,对照组与治疗组有效率分别为 81.25%和 95.83%( $P<0.05$ )。治疗后,两组子宫体积、子宫肌瘤体积均明显缩小,且治疗组缩小更显著( $P<0.05$ )。治疗后两组血清 E<sub>2</sub>、P、FSH 水平均显著降低,且治

疗组降低更明显( $P<0.05$ )。说明大黄蛰虫丸联合亮丙瑞林对子宫肌瘤的治疗效果良好。

综上所述,大黄蛰虫丸联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤可有效缩小子宫肌瘤体积,改善性激素水平,降低血清 VEGF、CA125、IGF-I 水平,具有良好的临床应用价值。

#### 参考文献

- [1] 张慧英,薛凤霞.子宫肌瘤药物治疗进展[J].国际妇产科学杂志,2013,40(4):339-342.
- [2] 张翠菊.双橘颗粒联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(5):840-843.
- [3] 杨 缙,张艺芳,倪亚会.大黄蛰虫丸药物的应用[J].医学信息,2003,6(4):210.
- [4] 谢 幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:345.
- [5] 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.
- [6] 郑九波,李冬华,王亚松,等.子宫肌瘤的发病机制研究进展[J].现代中西医结合杂志,2012,21(29):3298-3301.
- [7] 张冬红,牛建清,杨素梅.VEGF、MMP-2和TNF- $\alpha$ 在子宫肌瘤组织中的表达及临床意义[J].中国老年学杂志,2015,35(14):3912-3914.
- [8] 王 艳.子宫肌瘤与血清IL-2、IL-2R、IL-6关系研究[J].当代医学,2013,19(25):62.
- [9] 黄晓英,曾传蓉.CA125测定在腺肌病与子宫肌瘤鉴别诊断中的应用[J].西部医学,2008,20(2):361.
- [10] 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.