

宫瘤清胶囊联合亮丙瑞林治疗围绝经期子宫肌瘤的临床研究

任爱玲

成都中医药大学附属医院 妇科, 四川 成都 610000

摘要: **目的** 探讨宫瘤清胶囊联合亮丙瑞林治疗围绝经期子宫肌瘤的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2018年1月在成都中医药大学附属医院进行治疗的84例围绝经期子宫肌瘤患者为研究对象,按照用药差别分为对照组和治疗组,每组各42例。对照组腹部皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球,于月经周期的第1天开始给药,3.75 mg/次,1次/4周;治疗组在对照组治疗基础上口服宫瘤清胶囊,3粒/次,3次/d。两组均经过3个月经周期治疗后进行效果评价。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后子宫体积、肌瘤体积、性激素水平、血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.95%、95.24%,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、肌瘤体积均较治疗前显著缩小,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组子宫体积、肌瘤体积显著小于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组雌二醇(E_2)、孕酮(P)、促卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、血清人附睾蛋白4(HE4)、血管内皮生长因子(VEGF)、糖抗原125(CA125)水平均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组 E_2 、P、FSH、LH、HE4、VEGF、CA125水平低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 宫瘤清胶囊联合亮丙瑞林治疗围绝经期子宫肌瘤具有较好的临床疗效,可有效缩小子宫肌瘤体积,改善机体性激素水平,降低血清HE4、VEGF及CA125水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球; 宫瘤清胶囊; 子宫肌瘤; 肌瘤体积; 雌二醇; 孕酮; 促卵泡刺激素; 黄体生成素; 血清人附睾蛋白4; 血管内皮生长因子; 糖抗原125

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)08-2005-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.032

Clinical study of Gongliuqing Capsules combined with leuprorelin in treatment of perimenopausal uterine fibroids

REN Ai-ling

Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Gongliuqing Capsules combined with leuprorelin in treatment of perimenopausal uterine fibroids. **Methods** Patients (84 cases) with perimenopausal uterine fibroids in Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine from February 2017 to January 2018 were divided into control (42 cases) and treatment (42 cases) groups according to the difference of treatment. Patients in the control group were sc in abdomen administered with Leuprorelin Acetate Microspheres Sustained Release for injection, begins on the first day of the menstrual cycle, 3.75 mg/time, once four weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Gongliuqing Capsules, 3 grains/time, three times daily. Two groups were evaluated after 3 menstrual cycles. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of uterine volume, fibroid volume, sex hormone levels, and serological indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 80.95% and 95.24%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, uterine volume and fibroid volume in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, uterine volume and fibroid volume in the treatment group were smaller than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levers of E_2 , P, FSH, LH, HE4, VEGF, and CA125 in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, E_2 , P, FSH, LH, HE4, VEGF, and CA125 in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Gongliuqing Capsules combined with leuprorelin has significant clinical

收稿日期: 2018-04-22

作者简介: 任爱玲, 主治医师, 研究方向是妇科中医的诊疗。E-mail: ln73846726we@163.com

effect in treatment of perimenopausal uterine fibroids, and can effectively reduce the uterine fibroids volume and improve the sex hormone levels, and can decrease serum levels of HE4, VEGF and CA125, which has a certain clinical application value.

Key words: Gongliuqing Capsules; Leuprorelin Acetate Microspheres Sustained Release for injection; uterine fibroids; uterine volume; fibroid volume; E₂; P; FSH; LH; HE4; VEGF; CA125

子宫肌瘤为女性生殖器常见的一种良性肿瘤, 40~50 岁围绝经期女性发病率较高^[1]。目前该病的发病机制尚不明确, 可能同机体内性激素水平失衡有关, 临床上治疗的措施主要有手术、介入、中药和激素等, 而药物治疗在近近年来逐渐受广大患者关注, 以至于取代了部分手术治疗^[2]。亮丙瑞林具有减少卵巢分泌雌激素、降低血清 E₂ 水平等作用^[3]。宫瘤清胶囊具有活血逐瘀、消癥破积之功效^[4]。因此, 本研究对围绝经期子宫肌瘤患者采用宫瘤清胶囊联合亮丙瑞林球治疗, 获得了满意的效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月—2018 年 1 月在成都中医药大学附属医院进行治疗的 84 例围绝经期子宫肌瘤患者为研究对象, 年龄 45~58 岁, 平均 (51.35±1.47) 岁; 病程 3~12 年, 平均 (5.76±1.52) 年。

纳入标准 (1) 均符合围绝经期子宫肌瘤诊断标准^[5]; (2) 子宫肌瘤最大直径小于 5 cm 者; (3) 取得知情同意者。

排除标准 (1) 伴有肝肾不全者; (2) 肌瘤数目 > 3 个者; (3) 伴有生殖系统恶性肿瘤者; (4) 伴有子宫肌症及子宫内膜异位症者; (5) 对研究药物过敏者; (6) 近 4 周经过系统治疗者; (7) 伴有精神疾病或依从性差者; (8) 伴有不明原因器官出血者; (9) 伴有血栓疾病者; (10) 子宫体积 > 10 个妊娠周或单个瘤体长径超过 5 cm 者; (11) 伴有全身严重感染及其他恶性肿瘤者; (12) 未取得知情同意者。

1.2 药物

宫瘤清胶囊由四川升和药业股份有限公司生产, 规格 0.37 g/片, 产品批号 170103; 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, 规格 3.75 mg/支, 产品批号 170108。

1.3 分组和治疗方法

根据用药差别将入组患者分为对照组和治疗组, 每组各 42 例。其中对照组患者年龄 45~56 岁, 平均 (51.24±1.42) 岁; 病程 3~11 年, 平均病程 (5.71±1.46) 年。治疗组年龄 45~58 岁, 平均年龄

(51.43±1.52) 岁; 病程 3~12 年, 平均 (5.83±1.58) 年。两组一般临床资料间比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

对照组腹部皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球, 于月经周期的第 1 天开始给药, 3.75 mg/次, 1 次/4 周; 治疗组在对照组治疗基础上口服宫瘤清胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组均经过 3 个月经周期治疗后进行效果评价。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

临床治愈: 经治疗患者相关症状全部消失, 彩超提示子宫大小正常, 且肌瘤消失; 显效: 经治疗患者相关症状明显好转, 子宫肌瘤体积较前缩小 50% 以上; 有效: 经治疗患者相关症状有所好转, 30% ≤ 子宫肌瘤体积较前缩小 < 50%; 无效: 未达到上述标准。

总有效率 = (临床治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

应用放射性免疫法检测两组患者促卵泡刺激素 (FSH)、孕酮 (P)、雌二醇 (E₂)、黄体生成素 (LH) 水平; 应用彩超评估治疗前后子宫体积、子宫肌瘤体积的变化; 采用 ELISA 检测血清人附睾蛋白 4 (HE4)、血管内皮生长因子 (VEGF) 及糖抗原 125 (CA125) 水平。

1.6 不良反应观察

对治疗过程中可能出现药物相关的皮疹、类柯兴综合征、阴道不规则出血及腹痛、恶心、呕吐等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究数据进行统计学处理, 两组患者治疗前后血清细胞性激素水平、子宫体积、肌瘤体积、血清 HE4、VEGF 及 CA125 水平用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 有效率和药物不良反应发生率等计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床治愈 10 例, 显效 19 例, 有效 5 例, 总有效率是 80.95%; 治疗组临床治愈 14 例, 显效 17 例, 有效 9 例, 总有效率是 95.24%;

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 两组子宫体积、肌瘤体积比较

治疗后, 两组患者子宫体积、肌瘤体积均较治疗前显著缩小, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组子宫体积、肌瘤体积显著小于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组性激素水平比较

治疗后, 两组 E_2 、P、FSH、LH 水平均较治疗

前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 E_2 、P、FSH、LH 水平低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 HE4、VEGF、CA125 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 HE4、VEGF、CA125 水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 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	42	10	19	5	8	80.95
治疗	42	14	17	9	2	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组子宫体积、肌瘤体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	子宫体积/cm ³		肌瘤体积/cm ³	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	134.56 ± 14.39	125.84 ± 9.62*	45.73 ± 6.82	26.37 ± 2.87*
治疗	42	134.53 ± 14.35	112.46 ± 9.53*▲	45.76 ± 6.85	15.15 ± 2.74*▲

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 两组性激素水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	E_2 /(pmol·L ⁻¹)	P/(μg·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)
对照	42	治疗前	265.49 ± 56.34	29.43 ± 5.34	25.74 ± 4.75	21.33 ± 3.88
		治疗后	172.45 ± 18.76*	17.65 ± 1.53*	21.41 ± 1.68*	17.54 ± 2.78*
治疗	42	治疗前	265.46 ± 56.37	29.48 ± 5.36	25.78 ± 4.72	21.37 ± 3.85
		治疗后	151.38 ± 18.64*▲	12.27 ± 1.48*▲	16.53 ± 1.61*▲	12.25 ± 2.74*▲

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 两组血清学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HE4/(pmol·L ⁻¹)		VEGF/(ng·L ⁻¹)		CA125/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	65.87 ± 9.78	53.72 ± 6.43*	156.87 ± 11.55	127.63 ± 9.72*	23.35 ± 4.64	15.72 ± 1.43*
治疗	42	65.83 ± 9.75	44.39 ± 6.28*▲	156.83 ± 11.52	101.35 ± 9.64*▲	23.37 ± 4.62	12.26 ± 1.38*▲

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 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

子宫肌瘤是女性常见的一种良性肿瘤, 若不及时治疗会导致继发性贫血、流产甚至不孕等, 严重影响患者生命健康。目前临床上对于子宫肌瘤的治疗方法主要有保守治疗和手术治疗, 而手术治疗极易造成育龄妇女不良心理因素。随着广大女性对健康认识的不断提高, 以及检查设备的不断完善, 子宫肌瘤的检出率逐渐增高, 特别是早期瘤体较小者的检出率明显增加。所以采取积极有效的治疗措施对改善女性患者生命健康极为重要。

亮丙瑞林是类似促性腺素释放激素 (LHRH) 的新型 GnRH 药物, 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 E₂ 水平, 从而促进闭经, 最终减小子宫和瘤体体积, 缓解相关临床症状^[3]。宫瘤清胶囊是由熟地黄、枳实、白芍、水蛭、牡蛎、蒲黄、土鳖虫、桃仁、黄芩、地黄及甘草制成的中药制剂, 具有活血逐瘀、消癥破积之功效^[4]。因此, 对围绝经期子宫肌瘤患者采用宫瘤清胶囊联合亮丙瑞林治疗, 取得了满意效果。

HE4 是一种新型的肿瘤标记物, 在卵巢癌和子宫内膜癌中呈高表达, 而在子宫肌瘤的诊断上也有重要意义^[7]。CA125 在临床上主要用于诊断卵巢癌及评估术后和放化疗的效果, 而在诊断子宫肌瘤上也有着一定的意义^[8]。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^[9]。本研究结果显示, 同治疗前相比, 治疗后两组血清 HE4、VEGF 及 CA125 水平均降低, 且降低程度以治疗组为著 ($P < 0.05$)。宫瘤清胶囊

联合亮丙瑞林可有效抑制围绝经期子宫肌瘤生长。此外, 经过治疗, 对照组有效率为 80.95%, 显著低于治疗组 (95.24%)。同治疗前相比, 治疗后两组子宫体积、肌瘤体积均缩小, 且缩小程度以治疗组为著 ($P < 0.05$)。同治疗前比较, 治疗后两组 E₂、P、LH、FSH 水平均降低, 且降低程度以治疗组为著 ($P < 0.05$)。说明宫瘤清胶囊联合亮丙瑞林治疗围绝经期子宫肌瘤有显著效果。

总之, 宫瘤清胶囊联合亮丙瑞林治疗围绝经期子宫肌瘤具有较好的临床疗效, 可有效缩小子宫肌瘤体积, 改善机体性激素水平, 降低血清 HE4、VEGF 及 CA125 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 戚昕蕊, 龚小辉, 李冬华. 子宫肌瘤的流行病学研究进展 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(22): 3693-3695.
- [2] 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): 339-343.
- [3] 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.
- [4] 关红琼, 陈丽花, 吴熊军. 宫瘤清胶囊对子宫肌瘤细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(S2): 350-352.
- [5] 来佩珊. 妇科疾病诊断标准 [M]. 北京: 科学出版社, 2009: 320.
- [6] 苏礼. 妇科 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2003: 430.
- [7] 张海荣, 高荣凯. 子宫腺肌症和子宫肌瘤患者血清 HE4 测定的意义 [J]. 人民军医, 2009, 52(2): 102.
- [8] 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, 9(2): 361.
- [9] 张冬红, 牛建清, 杨素梅. VEGF、MMP-2 和 TNF- α 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, 32(14): 3912-3914.