

大黄廑虫丸联合米非司酮治疗治疗子宫肌瘤的临床研究

张欣¹, 朱琰^{1*}, 宋知理², 刘琮¹

1. 上海中医药大学附属曙光医院 药剂科, 上海 200021

2. 上海中医药大学附属曙光医院 妇产科, 上海 200235

摘要: **目的** 探讨大黄廑虫丸联合米非司酮片治疗治疗子宫肌瘤的临床疗效。**方法** 选取2016年5月—2018年3月在上海中医药大学附属曙光医院治疗的109例子宫肌瘤患者为研究对象,按照治疗方式不同将纳入患者分为对照组(56例)和治疗组(53例)。对照组口服米非司酮片,自月经期第2天始,25 mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服大黄廑虫丸,3 g/次,3次/d。两组患者均连续治疗12周。观察两组的临床疗效,比较两组的子宫体积、肌瘤体积、炎症因子、性激素水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.36%、92.45%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,与同组治疗前相比,两组子宫和肌瘤体积均显著降低($P < 0.05$);且治疗后治疗组子宫和肌瘤体积明显小于对照组,差异存在统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,与同组治疗前相比,白细胞介素-2(IL-2)水平显著升高($P < 0.05$),白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均显著降低($P < 0.05$);且治疗后治疗组IL-2水平明显高于对照组,IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组,差异均存在统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,与同组治疗前相比,两组患者促卵泡激素(FSH)、孕酮(P)、雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)水平均显著降低($P < 0.05$);且治疗后治疗组性激素水平显著降低,差异存在统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 大黄廑虫丸联合米非司酮片治疗治疗子宫肌瘤具有较好的临床疗效,可缓解炎症反应,调节性激素水平,改善卵巢功能,具有一定临床推广应用价值。

关键词: 大黄廑虫丸;米非司酮片;子宫肌瘤;子宫体积;肌瘤体积;炎症因子;性激素

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)09-2704-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.028

Clinical study on Dahuang Zhechong Pills combined with mifepristone in treatment of hysteromyoma

ZHANG Xin¹, ZHU Yan¹, SONG Zhi-li², LIU Qiong¹

1. Department of Pharmacy, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200235, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Dahuang Zhechong Pills combined with Mifepristone Tablets in treatment of hysteromyoma. **Methods** Patients (109 cases) with hysteromyoma in Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from May 2016 to March 2018 were randomly divided into the control group (56 cases) and the treatment group (53 cases). Patients in the control group were *po* administered with Mifepristone Tablets, beginning on the second day of menstruation, 25 mg/time, once daily. 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 efficacies were evaluated, and uterine volume, myoma volume, inflammatory factors, and sex hormone levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.36% and 92.45%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the uterine and myoma volumes in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly smaller than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2019-03-07

作者简介: 张欣(1974—),女,主管中药师,本科,主要从事药理学研究。E-mail: zxin653@163.com

*通信作者 朱琰(1968—),女,硕士,主任药师,主要从事药理学研究。

treatment, the levels of IL-2 in two groups were significantly increased, but the levels of IL-6 and TNF- α in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the inflammatory factors levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FSH, P, E₂, and LH in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the sex hormone levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Dahuang Zhechong Pills combined with Mifepristone Tablets has clinical curative effect in treatment of hysteromyoma, can alleviate inflammation, regulate sex hormone level, and improve ovarian function, which has a certain clinical application value.

Key words: Dahuang Zhechong Pills; Mifepristone Tablets; hysteromyoma; uterine volume; myoma volume; inflammatory factor; sex hormone

子宫肌瘤是育龄期女性生殖器官常见且发病率较高的一种良性肿瘤, 主要表现有月经不调、腺体分泌失调、腰酸背痛、下腹部包块、排尿困难等, 病因可能是身体出现热结血瘀、寒气血瘀等现象^[1]。该病发病机制尚不明确, 可能与性激素水平、遗传等因素有关。目前治疗子宫肌瘤多采用手术和药物治疗^[2]。由于手术治疗对女性伤害较大, 术后并发症易发生, 因此多数医生都比较慎用。虽然药物治疗并不能根本解决病灶, 但是能显著缩小子宫肌瘤的体积, 减少因手术带来的创伤和并发症情况, 备受医学重视^[3]。米非司酮是一种孕激素受体拮抗剂, 能够抑制肿瘤生长、缩小子宫肌瘤体积^[4]。大黄廑虫丸具有通经消痞、活血破瘀之效^[5]。本研究选取在上海中医药大学附属曙光医院治疗的 109 例子宫肌瘤患者为研究对象, 采用大黄廑虫丸联合米非司酮片进行治疗, 取得了良好的结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月—2018 年 3 月在上海中医药大学附属曙光医院治疗的 109 例子宫肌瘤患者为研究对象, 均符合子宫肌瘤的诊断标准^[6]。其中年龄 23~48 岁, 平均年龄 (31.2 ± 4.5) 岁; 孕次 1~3 次, 平均 (1.8 ± 1.5) 次; 病程 2~6 年, 平均病程 (4.2 ± 1.3) 年。

纳入标准: 均经妇科检查、彩超确诊为子宫肌瘤; 治疗前 3 个月不曾使用过相关的中药、米非司酮或其他激素类药物患者; 患者或其家属均自愿接受治疗并签订过知情同意书。

排除标准: 排除存在肌瘤病变或其他恶性肿瘤患者; 排除存在严重心、肝、肾等器质性疾病患者; 排除对本研究所用药物过敏患者; 排除妊娠、哺乳期妇女; 排除存在精神疾病、认知功能障碍、无法配合试验的患者。

1.2 药物

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; 大黄廑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 140284, 160713。

1.3 分组和治疗方法

按照治疗方式不同将纳入患者分为对照组 (56 例) 和治疗组 (53 例)。对照组年龄 23~45 岁, 平均 (32.8 ± 4.6) 岁; 孕次 1~3 次, 平均 (2.3 ± 0.9) 次; 病程 2~5 年, 平均病程 (3.3 ± 0.4) 年。治疗组年龄 25~48 岁, 平均年龄 (33.7 ± 4.5) 岁; 孕次 1~3 次, 平均孕次 (2.1 ± 0.8) 次; 病程 2~6 年, 平均病程 (3.4 ± 0.5) 年。两组患者在年龄、孕次、病程方面差异不显著, 具有临床可比性。

对照组口服米非司酮片, 自月经期第 2 天始, 25 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服大黄廑虫丸, 3 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

治愈: 肌瘤、临床症状完全消失; 显效: 临床症状减轻或消失, 肌瘤缩小 1/2; 有效: 临床症状减轻, 肌瘤缩小 1/3 或症状消失, 肌瘤稳定, 持续时间超过半年者; 无效: 不符合治愈和好转标准的患者, 视为无效。

总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 子宫、子宫肌瘤体积 使用 B 超检查并测量子宫、子宫肌瘤三维径线, 并依据计算公式体积 = $0.523abc$ (a 、 b 、 c 为 3 条子宫或子宫肌瘤的三维径线) 计算子宫肌瘤体积。

1.5.2 炎性因子水平 采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。

1.5.3 性激素水平 采用放射免疫法检测促卵泡激素 (FSH)、孕酮 (P)、雌二醇 (E_2)、黄体生成素 (LH) 水平。

1.6 不良反应观察

在整个治疗过程中,对两组患者进行密切观察,判断是否有出现呕吐、恶心、食欲减退、眩晕等不良反应的情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对文中数据进行分析,计数资料应用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组间两两比较应用配对样本 t 检验,两组间两两比较应用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 17 例,显效 16 例,有效 12 例,总有效率为 80.36%;治疗组治愈 27 例,显效 13 例,有效 9 例,总有效率为 92.45%,两组总

有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组子宫和肌瘤体积比较

治疗后,与同组治疗前相比,两组子宫和肌瘤体积均显著降低 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组子宫和肌瘤体积明显小于对照组,差异存在统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组炎症因子比较

治疗后,与同组治疗前相比,IL-2 水平显著升高 ($P < 0.05$),IL-6、TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组 IL-2 水平明显高于对照组,IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组,差异均存在统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组性激素水平比较

治疗后,与同组治疗前相比,两组患者 FSH、P、 E_2 、LH 水平均显著降低 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组 FSH、P、 E_2 、LH 水平显著降低,差异存在统计学意义 ($P < 0.05$),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	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	17	16	12	11	80.36
治疗	53	27	13	9	4	92.45*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组子宫和肌瘤体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	子宫体积/ cm^3	肌瘤体积/ cm^3
对照	56	治疗前	121.66 $\pm$ 9.57	24.57 $\pm$ 5.29
		治疗后	108.34 $\pm$ 7.91*	9.45 $\pm$ 3.15*
治疗	53	治疗前	123.52 $\pm$ 10.83	25.34 $\pm$ 5.66
		治疗后	93.33 $\pm$ 7.35* [▲]	4.01 $\pm$ 2.22* [▲]

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 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-2/($\mu g L^{-1}$)	IL-6/($ng L^{-1}$)	TNF- α /($ng L^{-1}$)
对照	56	治疗前	11.76 $\pm$ 2.31	118.48 $\pm$ 8.44	38.69 $\pm$ 5.23
		治疗后	16.97 $\pm$ 2.25*	28.49 $\pm$ 8.01*	27.98 $\pm$ 4.89*
治疗	53	治疗前	11.77 $\pm$ 2.66	119.13 $\pm$ 7.43	39.02 $\pm$ 5.59
		治疗后	23.10 $\pm$ 3.29* [▲]	19.11 $\pm$ 7.24* [▲]	18.83 $\pm$ 4.39* [▲]

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 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FSH/(U L ⁻¹)	P/(μg mL ⁻¹)	E ₂ /(pmol L ⁻¹)	LH/(U L ⁻¹)
对照	56	治疗前	19.91 ± 4.97	31.79 ± 5.44	369.37 ± 58.20	19.83 ± 5.66
		治疗后	13.37 ± 1.46*	17.33 ± 4.36*	218.61 ± 22.19*	14.03 ± 1.50*
治疗	53	治疗前	19.42 ± 4.52	32.23 ± 6.19	360.49 ± 42.39	19.35 ± 4.71
		治疗后	10.82 ± 1.07* [▲]	11.12 ± 4.24* [▲]	155.38 ± 23.53* [▲]	11.25 ± 1.40* [▲]

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

治疗期间, 治疗组发生恶心 1 例, 眩晕 2 例, 食欲减退 1 例, 不良反应发生率为 7.55%; 对照组发生恶心 2 例, 呕吐 1 例, 眩晕 1 例, 食欲减退 1 例, 不良反应发生率为 8.93%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

子宫肌瘤是妇科常见良性肿瘤, 由于子宫平滑肌组织的不正常增生所致, 主要表现为下腹痛、月经不调等, 严重者可引起流产。该病发病率较高, 且呈现上升趋势, 能够严重影响患者的身心健康。中医认为子宫肌瘤属于“癥瘕”“崩漏”“石瘕”等范畴, 病机为因郁怒伤肝, 肝郁气滞, 气滞血瘀, 瘀血内阻、痰饮内结等, 常以活血祛瘀、软坚散结之法进行治疗^[8]。目前临床治疗子宫肌瘤的方法主要基于患者的年龄、肌瘤大小和部位、生育要求、症状轻重等方面。

米非司酮是一种孕激素拮抗剂和合成甾体类药物, 能够通过对孕酮活性来抑制子宫肌瘤中上皮生长因子基因表达, 减少子宫动脉血供, 达到发挥作用的目的, 该种药物可有效影响患者雌孕激素水平, 减小患者子宫肌瘤大小, 并改善压迫和出血症状, 但单独且长期使用容易引起不良反应, 停药后还有复发的可能性, 联合其他中药则能有效弥补这方面的不足^[9]。大黄蛰虫丸是一种中药制剂, 诸药联用可缓和诸破血药过于峻猛伤正, 起到活血破瘀、通经消痞之效, 消散肌瘤并对临床症状起到改善作用^[5]。从本研究结果中可知, 治疗后治疗组的总有效率明显比对照组高 ($P < 0.05$), 而且两组的不良反应发生率差异也呈不显著, 提示相比单一使用米非司酮, 大黄蛰虫丸联合米非司酮治疗子宫肌瘤患者的疗效更好。

血清炎性因子与子宫肌瘤的发生、发展密切相关。IL-2 可调节机体的免疫应答、增强单核巨噬细

胞功能、促进自然杀伤细胞 (NK 细胞) 和 T 细胞的增殖、活化; IL-6 由成纤维细胞和 T 细胞产生, 可以促进 T 细胞增殖, 活化 T 淋巴细胞, 与子宫肌瘤的病情程度有关; TNF- α 是一种促炎因子, 可促进 T 细胞释放多种炎症因子, 加重平滑肌组织的损伤^[10-11]。从本研究结果中可知, 治疗后, 治疗组 IL-2 水平明显比对照组高 ($P < 0.05$), IL-6、TNF- α 水平则明显比对照组低 ($P < 0.05$), 提示相比单一使用米非司酮, 大黄蛰虫丸联合米非司酮治疗能更好地降低子宫肌瘤患者的炎症反应。

子宫肌瘤属于雌激素依赖性良性疾病, 当发生子宫肌瘤时, 患者卵巢功能容易出现异常, 激素分泌会发生显著变化, FSH、P、E₂、LH 作为典型的激素指标, 其水平的变化可作为子宫肌瘤的诊断依据和用于反映疗效^[12]。从本研究结果中可知, 治疗后, 治疗组的 FSH、P、E₂、LH 水平均明显比对照组低 ($P < 0.05$), 提示相比单一使用米非司酮, 大黄蛰虫丸联合米非司酮治疗能更好地调节子宫肌瘤患者的性激素水平, 改善卵巢功能。

综上所述, 大黄蛰虫丸联合米非司酮片治疗子宫肌瘤具有较好的临床疗效, 可缓解炎症反应, 调节性激素水平, 改善卵巢功能, 具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] 徐 珊. 中西医结合治疗子宫肌瘤的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(36): 144-145.
- [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] 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.
- [4] 孙国珍, 史党民. 米非司酮治疗子宫肌瘤的临床观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 575-576.
- [5] 郭琳茹, 代 维, 池景瑜. 大黄蛰虫丸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, 2018,

- 33(5): 1150-1153.
- [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] 王永炎. 今日中医妇科 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 447.
- [8] 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.
- [9] 李丙英, 解秀珍, 韩玲玲. 米非司酮在子宫肌瘤治疗中的临床分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(s2): 239, 264.
- [10] 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.
- [11] 张冬红, 刘恩令. VEGF、TNF- α 、miR-18a 和 MCM7 在子宫肌瘤组织中的表达及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(6): 750-753.
- [12] 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, 29(20): 41-42.