

散结灵胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床研究

刘妍¹, 刘颖², 张金芝¹, 董融³, 席强⁴

1. 天津市宁河区医院 妇产科, 天津 301500

2. 天津市中心妇产科医院 妇科, 天津 300410

3. 天津中医药大学第一附属医院 生殖中心, 天津 300381

4. 天津中医药大学 实验针灸学研究中心, 天津 301617

摘要: **目的** 探讨散结灵胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 1 月—2020 年 12 月天津市宁河区医院收治的 102 例子子宫肌瘤患者, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 51 例。对照组患者皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球, 月经周期第 1 天给药, 1 支/次, 每 28 天 1 次, 共治疗 3 次; 在对照组治疗的基础上, 治疗组餐前 2 h 口服散结灵胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。所有患者治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者月经量、子宫体积、瘤体体积、性激素水平, 及血清血管内皮生长因子 (VEGF) 和环氧合酶-2 (COX-2) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组月经量、子宫体积及瘤体体积均明显减小 ($P < 0.05$), 且治疗组明显比对照组小 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组性激素黄体生成素 (LH)、促卵泡激素 (FSH)、雌二醇 (E_2) 和孕酮 (P) 水平, 及血清 VEGF 和 COX-2 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显比对照组低 ($P < 0.05$)。**结论** 散结灵胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床疗效较好, 能够明显缩小子宫体积和肌瘤体积, 改善性激素水平, 且安全性较好。

关键词: 散结灵胶囊; 注射用醋酸亮丙瑞林微球; 子宫肌瘤; 月经量; 性激素; 血管内皮生长因子; 环氧合酶-2

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)03-0562-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.021

Clinical study on Sanjieling Capsules combined with leuprorelin in treatment of uterine leiomyoma

LIU Yan¹, LIU Ying², ZHANG Jin-zhi¹, DONG Rong³, XI Qiang⁴

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

2. Department of Gynecology, Tianjin Central Obstetrics and Gynecology Hospital, Tianjin 300410, China

3. Reproductive Center, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300000, China

4. Experimental Acupuncture Research Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Sanjieling Capsules combined with leuprorelin in treatment of uterine leiomyoma. **Methods** Patients (102 cases) with uterine leiomyoma in Ninghe District Hospital from January 2018 to December 2020 were divided into control and treatment group by the random number table method, and each group had 51 cases. Patients in the control group were subcutaneous injection administered with Leuprorelin Acetate Microspheres For injection, from the first day of menstrual cycle, one injection at a time, once every 28 d, totally administered for three times. Patients in the treatment group were *po* administered with Sanjieling Capsules on the basis of the control group 2 h before meals, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the volume of menstrual, uterine, tumor, hormone levels, the levels of serum VEGF and COX-2 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the menstrual volume, uterine volume and tumor volume in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly smaller than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of LH, FSH, E_2 and P, and the levels of serum VEGF and COX-2 were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the levels of these factors in the treatment

收稿日期: 2021-08-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81330088)

作者简介: 刘妍, 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为妇产科常见病的诊疗。E-mail: jipzyoo@163.com

group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sanjieling Capsules combined with leuporelin has good clinical efficacy in treatment of uterine leiomyoma, which can significantly reduce the volume of uterus and leiomyoma, improve the level of sex hormone, and has good safety.

Key words: Sanjieling Capsules; Leuporelin Acetate Microspheres For injection; uterine leiomyoma; menstrual volume; hormone; VEGF; COX-2

子宫肌瘤是一种妇科常见的良性肿瘤,发病群体主要为30~50岁女性,无明显的临床症状,部分患者表现出月经量增多、经期延长、下腹坠胀、腰背酸痛等,对患者的生活质量和身心健康造成极大的影响^[1]。目前,临床治疗子宫肌瘤多应用促性腺激素释放激素激动剂,亮丙瑞林为代表性药物,能够在一定程度上改善病情,然而部分患者应用后的疗效不太理想^[2]。近年来,中西药相结合治疗子宫肌瘤备受关注,中药在促进肌瘤体积减小、抑制肌瘤生长、减少病情复发方面有一定的优势^[3]。散结灵胶囊是由没药、乳香、五灵脂、木鳖子、地龙、当归、草乌、石菖蒲、香墨、枫香脂等多味中药制成的胶囊剂,具有活血散结、消肿止痛的功效,在临床上多用于肿硬作痛、皮色不变、瘰疬鼠疮、阴疽初起的治疗^[4]。本研究探讨散结灵胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2018年1月—2020年12月天津市宁河区医院收治的102例子宫肌瘤患者为研究对象,患者年龄(37.21 ± 6.22)岁,病程(12.96 ± 2.20)个月,肿瘤类型:浆膜下肌瘤32例、黏膜下肌瘤29例、肌壁间肌瘤41例。

纳入标准:(1)符合《中华妇产科学》中子宫肌瘤相关诊断内容^[5];(2)子宫肌瘤直径小于5 cm;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)签订知情同意协议。

排除标准:(1)免疫功能障碍、凝血功能障碍患者;(2)恶性肿瘤患者;(3)3个月内接受过激素治疗的患者;(4)哺乳期、妊娠期患者;(5)依从性差的患者。

1.2 药物

注射用醋酸亮丙瑞林微球由上海丽珠制药有限公司生产,规格3.75 mg/支,产品批号20171015、20181105;散结灵胶囊由西安方兴制药有限公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号20171024。

1.3 分组及治疗方法

将纳入患者依照随机数字表法分为对照组和治

疗组,每组各51例,其中对照组年龄(37.62 ± 6.04)岁,病程(13.05 ± 2.11)个月,肿瘤类型:浆膜下肌瘤15例、黏膜下肌瘤14例、肌壁间肌瘤22例;治疗组患者年龄(36.80 ± 6.55)岁,病程(12.87 ± 2.36)个月,肿瘤类型:浆膜下肌瘤17例、黏膜下肌瘤15例、肌壁间肌瘤19例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球,月经周期第1天给药,1支/次,每28天1次,共治疗3次;在对照组治疗的基础上,治疗组餐前2 h口服散结灵胶囊,3粒/次,3次/d。所有患者均连续治疗12周。

1.4 疗效评价标准^[6]

痊愈:肌瘤、临床症状消失;显效:临床症状减轻或消失,肌瘤体积减小超过1/2;有效:临床症状减轻或消失,肌瘤体积减小1/3,或停药后症状消失,肌瘤稳定,持续半年以上;无效:肌瘤体积未见明显减小,症状无改变。

总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 月经量、子宫体积及瘤体体积 应用苏菲牌23 cm的卫生巾,每片卫生巾铺满为20 mL,计量月经量。子宫体积和瘤体体积的检测应用腹部超声,多个肌瘤体积为各肌瘤体积相加。

1.5.2 性激素水平和血清血管内皮生长因子(VEGF)、环氧合酶-2(COX-2)水平 分别于治疗前后采集两组静脉血5 mL,以2 000 r/min转速离心15 min分离血清(离心半径13.5 cm),冻存备用。采用酶联免疫吸附法检测两组治疗前后的血清黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E_2)和孕酮(P)水平、VEGF、COX-2水平,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应观察

治疗期间,观察两组不良反应的发生,包括头晕、乳房胀痛、乏力、胃肠道反应等,计算并比较不良反应发生率。

1.7 数据处理

采用 SPSS 24.0 软件分析数据, 计数资料表示为率, 采用 χ^2 检验, 计量资料符合正态分布, 方差齐性, 表示为 $\bar{x} \pm s$, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床有效率比较

治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组 (92.16% vs 76.47%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组月经量、子宫体积及瘤体体积比较

治疗后, 两组月经量、子宫体积及瘤体体积均

明显减小 ($P < 0.05$), 且治疗组月经量、子宫体积及瘤体体积均明显比对照组小 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组性激素水平比较

治疗后, 两组性激素水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 LH、FSH、 E_2 及 P 水平均明显比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 VEGF、COX-2 水平比较

治疗后, 两组患者血清 VEGF、COX-2 水平均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 VEGF、COX-2 水平均明显比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy 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	51	9	16	14	12	76.47
治疗	51	16	19	12	4	92.16*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组月经量、子宫体积和瘤体体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	月经量/mL		子宫体积/cm ³		瘤体体积/cm ³	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	320.55 ± 19.38	245.43 ± 17.73*	139.90 ± 15.53	115.53 ± 13.03*	55.58 ± 13.31	40.40 ± 6.95*
治疗	51	319.84 ± 23.26	188.84 ± 14.31*▲	138.88 ± 16.69	97.74 ± 10.51*▲	54.49 ± 12.20	31.15 ± 6.84*▲

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 两组血清 LH、FSH、 E_2 和 P 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of serum LH, FSH, E_2 and P between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LH/(U·L ⁻¹)	FSH/(μ g·mL ⁻¹)	E_2 /(pmol·L ⁻¹)	P/(nmol·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	16.63 ± 1.55	24.14 ± 4.08	289.84 ± 22.37	15.20 ± 1.33
		治疗后	12.22 ± 1.13*	12.20 ± 3.05*	172.26 ± 18.84*	7.52 ± 1.03*
治疗	51	治疗前	16.14 ± 1.40	24.05 ± 3.79	287.77 ± 24.40	15.14 ± 1.28
		治疗后	9.04 ± 0.81*▲	8.84 ± 2.11*▲	140.43 ± 15.51*▲	4.13 ± 0.75*▲

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 VEGF、COX-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on levels of serum VEGF and COX-2 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(pg·mL ⁻¹)		COX-2/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	260.32 ± 11.05	160.24 ± 10.03*	30.57 ± 4.04	20.29 ± 3.02*
治疗	51	258.31 ± 12.07	125.18 ± 10.01*▲	30.35 ± 4.06	14.20 ± 3.01*▲

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, 治疗组出现乳房胀痛 1 例、头晕 1 例, 不良反应发生率为 3.92%; 对照组出现乳房胀痛 1 例、头晕 1 例、乏力 1 例、胃肠道反应 1 例, 不良反应发生率为 7.84%; 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

子宫肌瘤的发病率较高, 占妇科良性肿瘤的 51.8%, 是由子宫平滑肌细胞增生所致^[7]。目前, 子宫肌瘤的发病机制尚不明确, 研究认为与肥胖、饮食习惯、激素水平、遗传等多种因素有关^[8]。临床上对直径不足 5 cm 的子宫肌瘤多采用药物保守治疗的措施, 能够最大程度的保护患者的卵巢功能, 患者的可接受度较高^[9]。子宫肌瘤的瘤体体积越大越容易发生缺血, 供血不足会诱发肌瘤的变性, 缺血越严重变性风险越大, 因此早发现早治疗对于子宫肌瘤的治疗有重要的意义^[10]。子宫肌瘤为激素依赖性肿瘤, 其发生发展与雌、孕激素水平密切相关。亮丙瑞林是一种类似促性腺激素释放激素, 是视丘下部生成的黄体生成素释放激素高活性类似物, 能够作用于垂体减少雌激素的分泌, 从而降低雌、孕激素水平, 发挥干扰肿瘤生长的作用^[11]。中医认为, 子宫肌瘤属“癥瘕”范畴, 是由于正气不足, 风湿湿热入侵, 或饮食不节、房室所伤、情志内伤致使腑脏功能紊乱, 气机所滞, 湿浊、痰饮、瘀血聚于腹宫, 从而发病, 故治疗应以软坚散结、活血化瘀为宜^[12]。散结灵胶囊是由小金丹方加减而成, 有消肿散结、活血化瘀的功效^[13-14]。本研究发现, 治疗组临床疗效高于对照组, 月经量、子宫体积及瘤体体积均明显比对照组小。提示散结灵胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤有标本兼治的作用, 明显缩小子宫体积和肌瘤体积。

现代医学研究认为, 子宫肌瘤是孕激素受体和雌激素受体的甾体激素依赖性肿瘤, 子宫肌瘤患者血清中 2 种激素水平明显高于正常人^[15]。因此, 改善患者雌孕激素水平对子宫肌瘤的治疗有积极的意义。本研究结果显示, 治疗后治疗组血清 LH、FSH、E₂ 及 P 水平均明显比对照组低。提示散结灵胶囊联合亮丙瑞林对子宫肌瘤患者性激素水平的改善有明显作用。动物研究结果显示, 散结灵胶囊能够通过降低大鼠血清中 E₂ 和催乳素 (PRL) 水平来抵抗大鼠体内的雌激素水平, 改善子宫肌瘤症状, 抑制肌瘤的增长^[16]。

VEGF 是一种糖基化多肽分泌因子, 具有促进血管内皮细胞增殖的作用, 能够促使肿瘤的新生血管生成^[17]。有文献报道^[18], 子宫肌瘤组织中 VEGF 呈高表达, 表达量与肌瘤数量有一定的相关性。COX-2 是一种促进花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶, 参与肿瘤细胞的分化和生长^[19]。有文献报道^[20], 子宫肌瘤组织中 COX-2 的表达量明显高于健康组织, COX-2 参与子宫肌瘤的发生发展过程。本研究结果显示, 治疗后治疗组 VEGF、COX-2 水平平均比对照组低。提示散结灵胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤, 其治疗机制可能与抑制 VEGF、COX-2 表达有关。此外, 本研究结果显示, 散结灵胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤不良反应少, 不会增加不良反应, 提示联合用药的安全性好。

综上所述, 散结灵胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床疗效较好, 能够明显缩小子宫体积和肌瘤体积, 改善性激素水平, 抑制血清 VEGF、COX-2 表达, 且安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨华, 朱兰. 正确认识子宫肌瘤共同呵护女性健康 [J]. 中华医学信息导报, 2021, 36(8): 11-11.
- [2] 杨柳. 促性腺释放激素类似物亮丙瑞林的临床应用进展 [J]. 天津药学, 2021, 33(1): 71-75.
- [3] 刘宇, 李冬华, 陈超, 等. 中药治疗子宫肌瘤的现代药理研究概况 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(9): 1326-1328.
- [4] 陈锐. 散结灵胶囊临床应用指导 [J]. 中国社区医师, 2011, 27(42): 14.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 1814-1815.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (第一辑) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 273.
- [7] 王玉琴, 蔡婉静, 李振阁, 等. 海口市女性体检人群子宫肌瘤检出情况及影响因素研究 [J]. 华南预防医学, 2021, 47(5): 642-644.
- [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] 王丽燕, 王兴红. 非手术治疗子宫肌瘤的研究进展 [J]. 中外医学研究, 2021, 19(5): 182-185.
- [10] 史莎莎, 余成浩. 子宫肌瘤的治疗进展 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(16): 3122-3125.
- [11] 张延志, 李永丽. 甲睾酮联合亮丙瑞林对子宫肌瘤患者的临床疗效及血清 EGF、MMP-9、Ang-2 水平的影响

- 响 [J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(22): 3752-3754.
- [12] 王晓娟. 中医活血化瘀法对子宫肌瘤患者治疗的临床效果研究 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(19): 98-99.
- [13] 陈霞, 刘丹, 岳枫, 等. 散结灵胶囊治疗乳腺增生的效应机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(11): 1163-1168.
- [14] 梅瑜, 陆林富. 散结灵胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对卵巢功能的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(9): 2047-2050.
- [15] 王运端, 陈利社, 张静, 等. 雌激素受体、孕激素受体与子宫肌瘤生长的关系 [J]. 河北医药, 2011, 33(7): 1051.
- [16] 刘丹, 陈霞, 岳枫, 等. 散结灵胶囊治疗子宫肌瘤的效应机制 [J]. 中成药, 2018, 40(8): 1676-1681.
- [17] 陈芳芬, 杨泽妹, 许爱玲, 等. VEGF 在子宫肌瘤发生发展中的表达及其意义 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 704-706.
- [18] 张莹. 子宫肌瘤患者 VEGF、VEGFR2 表达水平与肌瘤数量、直径的相关性分析 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(18): 119-120.
- [19] 李巨仕, 汤恢煥. 环氧合酶-2 在肿瘤中的表达及其抑制剂在肿瘤中的应用进展 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(5): 972-975.
- [20] 王俊俐. 环氧合酶-2 表达与子宫肌瘤发病机制相关性研究 [J]. 社区医学杂志, 2013, 11(8): 72-73.

[责任编辑 金玉洁]