

小金胶囊联合达那唑治疗子宫肌瘤的临床研究

张琪¹, 李思佳², 唐晓龙³, 沈小芳¹, 沈乐超⁴, 黄燕^{1*}, 闻萍⁵

1. 苏州市中西医结合医院 妇产科, 江苏 苏州 215101
2. 苏州市中西医结合医院 中医妇科, 江苏 苏州 215101
3. 苏州市中西医结合医院 肿瘤科, 江苏 苏州 215101
4. 苏州市中西医结合医院 检验科, 江苏 苏州 215101
5. 南京医科大学第二附属医院 肾内科, 江苏 南京 210003

摘要: **目的** 探讨小金胶囊联合达那唑胶囊治疗子宫肌瘤的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 5 月—2021 年 11 月苏州市中西医结合医院收治的 100 例子宫肌瘤患者作为研究对象, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组口服达那唑胶囊, 2 粒/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服小金胶囊, 4 粒/次, 2 次/d。两组在连续治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组患者的病灶体积、子宫体积、主观下腹痛程度和血清血管内皮生长因子 (VEGF)、糖类抗原 125 (CA125)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 92.00%, 对照组的总有效率为 76.00%, 组间的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的病灶体积、子宫体积均显著减小 ($P < 0.05$), 治疗组病灶体积、子宫体积明显小于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 评分显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组 VAS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 VEGF、CA125、MMP-9 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组血清 VEGF、CA125、MMP-9 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 小金胶囊联合达那唑治疗子宫肌瘤的临床疗效确切, 能促进患者病灶体积缩小, 减轻下腹痛程度, 降低血清 VEGF、CA125、MMP-9 水平, 且安全性良好。

关键词: 小金胶囊; 达那唑胶囊; 子宫肌瘤; 病灶体积; 子宫体积; VAS 评分; 血管内皮生长因子; 糖类抗原 125; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2022)10 - 2344 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.032

Clinical study on Xiaojin Capsules combined with danazol in treatment of uterine fibroids

ZHANG Qi¹, LI Si-jia², TANG Xiao-long³, SHEN Xiao-fang¹, SHEN Le-chao⁴, HUANG Yan¹, WEN Ping⁵

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou 215101, China
2. Department of Gynecology of TCM, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou 215101, China
3. Department of Oncology, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou 215101, China
4. Department of Clinical Laboratory, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou 215101, China
5. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Xiaojin Capsules combined with Danazol Capsules in treatment of uterine fibroids. **Methods** Patients (100 cases) with uterine fibroids in Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from May 2019 to November 2021 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 50 cases. Patients in the control group were *po* administered with Danazol Capsules, 2 grains/time, twice

收稿日期: 2022-05-20

基金项目: 江苏省科技项目 (BK20210980)

作者简介: 张琪 (1986—), 女, 江苏省南京人, 主治医师, 硕士, 研究方向为女性盆底康复。E-mail: zqdyx2022@163.com

*通信作者: 黄燕 (1982—), 女, 江苏高邮人, 副主任医师, 研究方向为妇科肿瘤、重症产科。E-mail: jiuer123898@163.com

daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaojin Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the lesion volume, the uterine volume, the subjective degree of lower abdominal pain, and the serum levels of VEGF, CA125, and MMP-9 in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 92.00% in the treatment group and 76.00% in the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the lesion volume and uterine volume of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the lesion volume and uterine volume of the treatment group were significantly smaller than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the VAS score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of VEGF, CA125, and MMP-9 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), the serum levels of VEGF, CA125, and MMP-9 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaojin Capsules combined with Danazol Capsules is effective in treatment of uterine fibroids, can promote the reduction of lesion volume, reduce the degree of lower abdominal pain, and reduce the serum levels of VEGF, CA125 and MMP-9, with good safety.

Key words: Xiaojin Capsules; Danazol Capsules; uterine fibroids; lesion volume; uterine volume; VAS score; VEGF, CA125; MMP-9

子宫肌瘤是女性常见的良性生殖器官肿瘤，好发于生育年龄，临床主要症状包括腹痛、月经不调、经量增多、不规则出血等，甚至引起不孕^[1]。药物保守治疗是子宫肌瘤常用的治疗手段，主要的药物包括促性腺激素释放激素(GnRH)类似物、米非司酮、节育器芳香化酶抑制剂、三苯氧氨，雄激素类药物、达那唑等^[2]。达那唑属于 17α -乙炔睾酮衍生物，能阻断垂体促性腺激素的分泌，降低垂体对 GnRH 的敏感性，从而抑制卵巢雌孕激素的合成，临床常用于治疗子宫肌瘤^[3]。小金胶囊由人工麝香、乳香、当归、制草乌、地龙等组成，能消肿止痛、祛瘀散结，常用于子宫肌瘤的治疗^[4]。本研究选取苏州市中西医结合医院收治的 100 例子子宫肌瘤患者作为研究对象，使用小金胶囊联合达那唑胶囊进行治疗，观察临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 5 月—2021 年 11 月苏州市中西医结合医院收治的 100 例子子宫肌瘤患者作为研究对象。其中年龄 27~52 岁，平均 (37.76 ± 4.34) 岁；病程 1~6 年，平均 (3.08 ± 0.90) 年；平均体质量指数 (22.59 ± 2.12) kg/m^2 ，平均肌瘤数量 (1.56 ± 0.42) 个；其中单发 67 例，多发 33 例；病变部位分为黏膜 33 例、浆膜 9 例、肌壁间 58 例。

纳入标准：(1) 经 B 超检查确诊，符合子宫肌瘤的诊断标准^[5]；(2) 近 3 个月内未进行相关治疗；(3) 肝肾功能无显著异常；(4) 获得患者签订知情同意书。

排除标准：(1) 符合外科手术治疗的指征；(2) 易过敏体质或对已知的药物过敏；(3) 伴有子宫内

膜炎、异位症、腺肌症、恶性肿瘤等病变；(4) 心、肝、肾、肺等机体主要器官严重病变；(5) 自身免疫系统、内分泌、造血系统病变；(6) 神经功能异常、精神异常、不能正常交流者；(7) 参与其他临床研究。

1.2 药物

小金胶囊由武汉健民药业集团股份有限公司生产，规格 0.35 g/粒，产品批号 20190316、20200611、20210520。达那唑胶囊由江苏联环药业公司生产，规格 0.1 g/粒，产品批号 20190218、20200171、20210426。

1.3 分组与治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组，每组各 50 例。对照组中年龄 27~52 岁，平均 (37.90 ± 4.26) 岁；病程 1~6 年，平均 (3.10 ± 0.87) 年；平均体质量指数 (22.67 ± 2.09) kg/m^2 ；平均肌瘤数量 (1.52 ± 0.41) 个；其中单发 31 例，多发 19 例；病变部位分为黏膜 18 例、浆膜 5 例、肌壁间 27 例。治疗组中年龄 28~51 岁，平均年龄 (37.61 ± 4.39) 岁；病程 1~6 年，平均 (3.06 ± 0.92) 年；平均体质量指数 (22.50 ± 2.22) kg/m^2 ；平均肌瘤数量 (1.60 ± 0.43) 个；其中单发 36 例，多发 14 例；病变部位分为黏膜 15 例、浆膜 4 例、肌壁间 31 例。两组患者的资料比较差异无统计学意义，存在可比性。

对照组口服达那唑胶囊，2 粒/次，2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服小金胶囊，4 粒/次，2 次/d。两组均连续治疗 6 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

痊愈：症状、体征完全消失，肌瘤病灶消失；

显效：症状、体征明显减轻或基本消失，肌瘤病灶体积缩小 1/2；有效：症状、体征减轻，肌瘤病灶缩小 1/3，或肌瘤稳定，症状消失持续半年以上；无效：症状、肌瘤无改变。

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 病灶和子宫体积 使用彩色多普勒超声检查仪测定患者治疗前后的子宫肌瘤病灶体积和子宫体积的变化。测量病灶的三维经线半径 (a 、 b 、 c)，体积 = $0.523abc$ 。多发病灶患者病灶的体积为各病灶体积的总和。

1.5.2 下腹痛程度 采用视觉模拟评分法 (VAS) 测定患者的主观下腹痛程度。选取 10 cm 的游标卡尺，0 端为无痛，10 端为极端疼痛，患者按照自感疼痛程度滑动卡尺，由主治医师读取患者相应 VAS 评分^[7]。

1.5.3 生化指标 于治疗前后采集患者空腹时肘正中外周静脉血 5 mL，在自动酶标仪上采用酶联免疫吸附法测定血清血管内皮生长因子 (VEGF)、糖类抗原 125 (CA125)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平，试剂盒均由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产。

1.6 不良反应观察

治疗期间，记录各组患者药物相关不良反应的发生情况，包括毛发增多、子宫异常出血、闭经、下肢浮肿、消化系统症状。

1.7 统计学处理

数据运用 SPSS 24.0 分析，使用 χ^2 检验进行计数资料的比较，计量资料运用 $\bar{x} \pm s$ 表示，使用独立 t 检验进行计量资料的组间比较，使用配对 t 检验进行计量资料的组内比较。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗后，治疗组的总有效率为 92.00%，对照组的总有效率为 76.00%，组间的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组的病灶体积和子宫体积比较

治疗后，两组的病灶体积、子宫体积均显著减小 ($P < 0.05$)，治疗组病灶体积、子宫体积明显小于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组的下腹痛程度比较

治疗后，两组患者 VAS 评分显著降低 ($P < 0.05$)，治疗组 VAS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组生化指标比较

治疗后，两组的血清 VEGF、CA125、MMP-9 水平均显著降低 ($P < 0.05$)，治疗组血清 VEGF、CA125、MMP-9 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率无明显差异，见表 5。患者不良反应均为轻度，未特殊处理后自行恢复正常。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates 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	50	7	18	13	12	76.00
治疗	50	9	21	16	4	92.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组病灶体积和子宫体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	病灶体积/cm ³	子宫体积/cm ³
对照	50	治疗前	5.24 ± 1.50	120.53 ± 14.38
		治疗后	3.38 ± 0.93*	115.98 ± 12.20*
治疗	50	治疗前	5.09 ± 1.41	118.32 ± 15.25
		治疗后	2.63 ± 0.71*▲	102.07 ± 10.36*▲

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 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on VAS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	50	5.61 ± 1.82	3.81 ± 0.99*
治疗	50	5.83 ± 1.70	2.95 ± 0.83*▲

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 VEGF、CA125、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of VEGF, CA125, and MMP-9 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	CA125/(U·mL ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	218.40 ± 37.12	21.13 ± 5.25	252.68 ± 50.22
		治疗后	172.56 ± 28.60*	17.99 ± 4.03*	204.15 ± 40.78*
治疗	50	治疗前	225.13 ± 34.57	20.78 ± 5.10	257.09 ± 47.87
		治疗后	141.75 ± 21.88*▲	14.54 ± 3.48*▲	169.57 ± 33.57*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	毛发增多/例	子宫异常出血/例	闭经/例	下肢浮肿/例	消化系统症状/例	发生率%
对照	50	2	1	1	0	1	10.00
治疗	50	3	1	1	1	0	12.00

3 讨论

近年来随着饮食结构的改变和食品添加剂的滥用,子宫肌瘤的发病人群在不断扩大,由此带来了不孕、流产、贫血等并发症随之增加,给家庭和社会造成了沉重的负担^[8]。子宫肌瘤属于性激素依赖性肿瘤,女性机体的雌激素、孕激素均可刺激肌细胞转化为肌瘤细胞,还能促进孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)等相关受体的合成,加快子宫肌瘤的发展^[9]。

达那唑是临床常用的治疗子宫肌瘤的激素类药物,能抑制垂体促性腺激素的分泌,抑制雌孕激素的合成,减轻子宫肌瘤患者的临床症状,缩小肌瘤病灶大小^[10]。中医将子宫肌瘤归为“症瘕”的范畴,主要是由寒邪侵入胞宫所引起,患者冲任不固,阴阳失调,肾气渐衰,从而引起气血运行不畅,凝滞瘀积于胞宫,形成瘀血症块,从而发生痛经、月经失调等症状^[11]。小金胶囊是由人工麝香、枫香脂、五灵脂等组成,能消肿止痛、祛风除湿、养血活血、消肿止痛、软坚散结,符合子宫肌瘤的病机^[12]。本研究结果发现,治疗组患者总有效率明显比对照组

高,治疗后的病灶体积和子宫体积均低于对照组,结果表明,小金胶囊联合达那唑治疗子宫肌瘤的疗效确切,能进一步缩小肌瘤病灶体积和子宫体积。

CA125 是主要分布于子宫内膜、输卵管、宫颈上皮细胞的多聚糖蛋白,在子宫肌瘤细胞中呈高表达,其水平与病情的严重程度密切相关^[13]。MMP-9 能降解多种胶原酶,能改变血管内皮通透性,促进肿瘤细胞侵袭、转移,参与肿瘤病灶血管的形成^[14]。VEGF 能强效促进血管内皮细胞分裂,增加血管的通透性,刺激子宫肌瘤病灶新血管的形成,促进肿瘤的生长和浸润转移^[15]。本研究结果显示,治疗后治疗组的血清 VEGF、CA125、MMP-9 水平明显低于对照组,提示小金胶囊联合达那唑能有效降低子宫肌瘤患者血清 VEGF、CA125、MMP-9 水平,有助于抑制肌瘤周围血管的形成,降低肿瘤标志物的产生,可能是其发挥疗效的作用机制。本研究还发现,两组药物不良反应发生率无明显差异,提示小金胶囊联合达那唑治疗子宫肌瘤的安全性良好,未增加不良反应的风险。

综上所述,小金胶囊联合达那唑胶囊治疗子宫

肌瘤的临床疗效确切,能促进患者病灶体积缩小,减轻下腹痛程度,降低血清 VEGF、CA125、MMP-9 水平,且安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 过佳俊,刘丽,郭雪君,等.子宫肌瘤患者自觉症状及其严重程度危险因素的病例对照研究[J].中国妇幼保健,2014,29(34):5576-5578.
- [2] 张铭.子宫肌瘤药物治疗现状[J].实用药物与临床,2005,8(6):29-31.
- [3] 牛力春,李世梅,于赞,等.AK000953 基因沉默联合达那唑对子宫肌瘤细胞增殖、凋亡的影响[J].陕西医学杂志,2017,46(2):151-153.
- [4] 宋恩峰,张彩蝶,梅莎莎,等.小金胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤临床研究[J].世界中医药,2016,11(9):1773-1774.
- [5] 乐杰.妇产科学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2006:295-298.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:人民卫生出版社,1993:272-273.
- [7] 严广斌.视觉模拟评分法[J].中华关节外科杂志:电子版,2014,8(2):273.
- [8] 沈杨,许茜,徐洁,等.子宫肌瘤危险因素流行病学调查研究[J].实用妇产科杂志,2013,29(3):189-193.
- [9] 郑建琼,林存成,王佐.子宫肌瘤患者雌激素水平和心理状况的相关性分析[J].现代中西医结合杂志,2007,16(32):4759-4760.
- [10] 彭雪峰,卫爱民.达那唑治疗子宫肌瘤的临床研究[J].实用临床医学,2002,3(5):105-106.
- [11] 邢峰丽,封若雨,孙芳,等.浅议子宫肌瘤的中医辨证分型[J].环球中医药,2017,10(7):740-742.
- [12] 王惠玲,石亚利.小金胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的效果[J].临床医学研究与实践,2019,4(7):118-120.
- [13] 陈锡枫.子宫腺肌病与子宫肌瘤血清 CA125 及 B 超诊断的对比分析[J].海南医学,2009,20(8):52-53.
- [14] 吴琼,申英,曹丽娟,等.子宫肌瘤患者血清 MMP-9 EGF 水平及相关性研究[J].河北医学,2015,21(9):1480-1482.
- [15] 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.

[责任编辑 解学星]