

宫瘤清胶囊联合他莫昔芬治疗绝经期子宫肌瘤的临床研究

徐 蕾, 朱晓莺, 邓晓杨*

成都医学院第一附属医院 妇科, 四川 成都 610500

摘 要: **目的** 探讨宫瘤清胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片治疗绝经期子宫肌瘤的临床疗效。**方法** 选取2016年3月—2017年9月成都医学院第一附属医院收治的绝经期子宫肌瘤患者90例为研究对象, 所有患者随机分为治疗组和对照组, 每组各45例。对照组患者口服枸橼酸他莫昔芬片, 1片/次, 2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服宫瘤清胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的子宫体积、肌瘤体积、雌二醇(E_2)、孕酮(P)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.0%、93.3%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者子宫体积、肌瘤体积较治疗前均明显缩小, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组子宫体积、肌瘤体积明显小于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的 E_2 和P水平较治疗前均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组雌激素水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者hs-CRP和TNF- α 水平较治疗前均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组炎症因子水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 宫瘤清胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片治疗绝经期子宫肌瘤具有较好的临床疗效, 可缩小子宫肌瘤体积, 降低血清 E_2 、P、hs-CRP和TNF- α 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 宫瘤清胶囊; 枸橼酸他莫昔芬片; 绝经期子宫肌瘤; 激素水平; 炎症因子

中图分类号: R977.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)01-0196-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.043

Clinical study on Gongliuqing Capsules combined with tamoxifen in treatment of uterine leiomyoma in menopause

XU Lei, ZHU Xiao-ying, DENG Xiao-yang

Department of Gynaecology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Gongliuqing Capsules combined with Tamoxifen Citrate Tablets in treatment of uterine leiomyoma in menopause. **Methods** Patients (90 cases) with uterine leiomyoma in menopause in the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College from March 2016 to September 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were administered with Tamoxifen Citrate Tablets, 1 tablet/time, twice daily. Patients in the treatment group were administered with Gongliuqing Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and uterine volume, myoma volume, levels of E_2 , P, hs-CRP, and TNF- α in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.0% and 93.3%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, uterine volume and myoma volume 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 lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of E_2 and P 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 lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP and TNF- α 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 lower than

收稿日期: 2018-06-19

作者简介: 徐 蕾 (1982—), 女, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为妇科肿瘤。E-mail: xu854678@163.com

*通信作者 邓晓杨 (1972—), 女, 主任医师, 本科, 主要研究方向为妇科肿瘤。E-mail: 79813642@qq.com

those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Gongliuqing Capsules combined with Tamoxifen Citrate Tablets has clinical curative effect in treatment of uterine leiomyoma in menopause, can reduce the volume of uterine leiomyoma and the levels of serum E_2 , P, hs-CRP, and TNF- α , which has a certain clinical application value.

Key words: Gongliuqing Capsules; Tamoxifen Citrate Tablets; uterine leiomyoma in menopause; hormone level; inflammatory factor

子宫肌瘤又被称为纤维肌瘤、子宫纤维瘤,是世界范围女性人群生殖器官中常见的良性肿瘤,同时也是人体最常见的肿瘤之一,尤其好发于绝经期妇女,40~50岁为高发期^[1]。该病是由于子宫平滑肌细胞大量增生而引发的,大多数患者早期可无任何症状,偶尔在盆腔超声检查时会被发现瘤体。但当瘤体体积增大甚至发生恶变时,将会引起不规则阴道流血、腹痛、贫血等症状,严重威胁女性的日常生活质量^[2]。近年来随着妇科学普查的开展,子宫肌瘤的发病率有增高的趋势。然而对于大多数患者,临床上都会建议在不影响日常工作的情况下,先进行药物控制治疗,并随访观察瘤体变化情况。宫瘤清胶囊主要由桃仁、水蛭等制成,具有清热养血、活血逐瘀、消癥破积的功效^[3-4]。宫瘤清胶囊可能在抑制子宫肌瘤细胞增殖并诱导凋亡发生中发挥作用,提示宫瘤清胶囊在治疗子宫肌瘤具有潜在临床价值^[5]。他莫昔芬是临床上一类重要的抗雌激素药物,由于其结构与雌激素相似,可以与体内雌二醇(E_2)竞争,从而削弱 E_2 对瘤体的促进作用,抑制瘤体的生长^[6-7]。细胞实验也进一步提示,他莫昔芬则可以有效地抑制由雌激素促进的瘤体生长^[8]。因此,本研究选取成都医学院第一附属医院收治的90例绝经期子宫肌瘤患者,探讨宫瘤清胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片治疗绝经期子宫肌瘤的临床效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2017年9月成都医学院第一附属医院收治的绝经期子宫肌瘤患者90例为研究对象,所有患者均符合子宫肌瘤的诊断标准^[9]。年龄为39~56岁,平均年龄(48.6 ± 3.9)岁,病程为1~5年,平均病程(4.6 ± 1.7)年。本课题的开展经过院伦理会批准,研究对象均知情同意。排除恶性肿瘤、有恶变倾向、急性与慢性感染、对本研究药物过敏、有严重认知障碍者等。

1.2 药物

宫瘤清胶囊由山东步长神州制药有限公司生产,规格0.5 g/粒,产品批号160319、160711、170422;枸橼酸他莫昔芬片由扬子江药业集团有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号16013011、16091603、

17050611。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机被分为治疗组和对照组,每组各45例。对照组年龄为40~56岁,平均(47.9 ± 3.6)岁,病程1~4年,平均(4.3 ± 1.8)年;治疗组年龄为39~54岁,平均(49.1 ± 4.1)岁,病程1~5年,平均(4.8 ± 1.7)年。两组患者间年龄、病程差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服枸橼酸他莫昔芬片,1片/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服宫瘤清胶囊,4粒/次,3次/d。两组均连续治疗6个月。

1.4 临床疗效判定标准^[10]

临床治愈:症状消失,肿瘤消散、子宫恢复正常大小;显效:症状基本消失、肿瘤明显缩小或B超复查提示子宫三径之和缩小2.5 cm以上;有效:症状有所改善,但肿瘤无明显缩小,或B超复查提示子宫三径之和缩小1.5~2.5 cm;无效:症状、体征均无改善。

总有效率=(临床治愈+显效+有效)/总例数。

1.5 观察指标

1.5.1 子宫和肌瘤体积 使用彩超计算患者的肌瘤体积和子宫体积变化情况,体积= $0.654abc$ (a 、 b 、 c 分别表示子宫或肌瘤的三维经线半径)。

1.5.2 激素和炎症因子水平 采用放射性免疫法(美国贝克曼库尔特公司 UniCel DxI 800 分析仪)测量两组患者治疗前后血清 E_2 、孕酮(P)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,采用速率散射比浊法(美国贝克曼库尔特公司 AU5800 生化仪)测定两组患者治疗前后血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.6 不良反应观察

观察并记录两组患者在治疗过程中出现的食欲减退、腹泻、头痛、脱发、肝功能异常等不良反应。

1.7 统计学分析

所有分析依据 SPSS 20.0 软件。正态分布数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据比较采用两独立样本 t 检验,率的比较采用 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6例,显效17例,有

效 13 例, 总有效率为 80.0%; 治疗组临床治愈 14 例, 显效 22 例, 有效 6 例, 总有效率为 93.3%, 两

组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

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	45	6	17	13	9	80.0
治疗	45	14	22	6	3	93.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组子宫和肌瘤体积比较

治疗后, 两组患者子宫体积、肌瘤体积较治疗前均明显缩小, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组子宫和肌瘤体积明显小于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组子宫和肌瘤体积比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)Table 2 Comparison on the volume of uterus and myoma between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	子宫体积/ cm^3	肌瘤体积/ cm^3
对照	治疗前	146.9 $\pm$ 15.6	63.3 $\pm$ 13.9
	治疗后	117.1 $\pm$ 13.2*	34.7 $\pm$ 11.0*
治疗	治疗前	147.3 $\pm$ 15.4	63.6 $\pm$ 14.1
	治疗后	105.4 $\pm$ 12.8* Δ	23.8 $\pm$ 11.3* Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组激素水平比较

治疗后, 两组患者 E_2 和 P 水平较治疗前均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组激素水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)Table 3 Comparison on hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	$E_2/(\text{pmol L}^{-1})$	$P/(\mu\text{g L}^{-1})$
对照	治疗前	367.1 $\pm$ 39.3	31.5 $\pm$ 6.8
	治疗后	171.5 $\pm$ 16.8*	18.4 $\pm$ 2.7*
治疗	治疗前	371.6 $\pm$ 43.1	30.6 $\pm$ 6.4
	治疗后	148.1 $\pm$ 13.0* Δ	8.2 $\pm$ 2.1* Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 hs-CRP 和 $\text{TNF-}\alpha$ 水平较治疗前均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组炎症因子水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)Table 4 Comparison on the level of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	hs-CRP/ (mg L^{-1})	$\text{TNF-}\alpha/(\text{ng L}^{-1})$
对照	治疗前	26.9 $\pm$ 5.7	37.1 $\pm$ 6.1
	治疗后	11.7 $\pm$ 2.4*	25.3 $\pm$ 4.4*
治疗	治疗前	26.3 $\pm$ 5.3	36.8 $\pm$ 6.0
	治疗后	7.8 $\pm$ 1.9* Δ	18.1 $\pm$ 3.7* Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生食欲减退 2 例, 腹泻 1 例, 发生率为 6.7%; 治疗组发生食欲减退 1 例, 头痛 1 例, 发生率为 4.4%, 两组不良反应发生率的差异无统计学意义。

3 讨论

子宫肌瘤是 30~50 岁女性人群生殖器中最常见的良性肿瘤, 具有高发病率、高复发率等特点。从临床治疗方面考虑, 手术切除瘤体效果最好, 但因为手术对患者的创伤较大且可能伴有多种并发症, 越来越多的子宫肌瘤患者更愿意接受保守治疗。因此寻找安全、有效的无创治疗措施较为重要。

他莫西芬作为雌激素拮抗剂临床上很早就用于女性肿瘤的治疗, 是应用最广泛、最有效的非甾体抗雌激素药物。细胞实验也证明他莫昔芬可以有效抑制由雌激素促进的瘤体生长^[8]。宫瘤清胶囊具有

清热养血、活血逐瘀、消癥破积之功效,在治疗子宫肌瘤中具有较好疗效。联合应用宫瘤消胶囊、甲睾酮和米非司酮较甲睾酮联合米非司酮治疗绝经期子宫肌瘤可显著缩小肌瘤体积、降低 E_2 水平,总有效率提高了10.71%^[11]。联合应用宫瘤清胶囊和非司酮片较单独应用非司酮片治疗子宫肌瘤者的总有效率提高13.88%,而血清 E_2 和P水平显著降低^[12]。临床研究提示,宫瘤清胶囊清热养血、活血逐瘀的功效在临床治疗子宫肌瘤中具有较显著的效果。

本研究结果显示,治疗组的有效率较对照组显著升高。此外,治疗后两组子宫体积、肌瘤体积、 E_2 、P、hs-CRP和TNF- α 水平均显著降低,且治疗组在子宫体积、肌瘤体积、 E_2 、P、hs-CRP和TNF- α 水平均较对照组有显著下降。激素 E_2 、P作为子宫肌瘤的重要病因早已得到认可。子宫肌瘤具有 E_2 依赖性,子宫肌瘤的发生与局部子宫组织中 E_2 水平异常升高有紧密关联^[13]。早前研究明确指出,在体内子宫肌瘤的增长和维持都需要通过P作用于P受体来完成^[14]。因此,有效降低子宫肌瘤患者体内 E_2 、P水平是治疗的关键。此外,子宫肌瘤最初的形成机制与炎症亦有关系^[15]。hs-CRP被认为是子宫肌瘤患者体内重要的炎性标志物^[16]。TNF- α 在子宫肌瘤患者中也被检测有高表达。张冬红等^[17]对100例子宫肌瘤组织和100例正常子宫肌层组织中TNF- α 水平检测,发现子宫肌瘤组织中TNF- α 水平显著增高,但在接受激素治疗患者TNF- α 水平显著低于未经激素治疗患者,提示TNF- α 可用于评估患者的疗效。本研究显示联合宫瘤清胶囊与他莫昔芬较单独应用他莫昔芬可显著降低患者血清 E_2 、P、hs-CRP和TNF- α 水平,提示宫瘤清胶囊在改善患者激素水平和炎症状态具有一定价值。

综上所述,宫瘤清胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片治疗绝经期子宫肌瘤具有较好的临床疗效,可缩小子宫肌瘤体积,降低血清 E_2 、P、hs-CRP和TNF- α 水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 何峰. 子宫肌瘤在农村已婚妇女中的发病状况及其相关因素的研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(22): 3789-3791.
- [2] 顾萍. 中西医结合治疗子宫肌瘤临床疗效观察[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(2): 81-82.
- [3] 周艳, 刘明珠. 宫瘤消胶囊对子宫内膜异位症气滞血瘀证血管生成机制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(21): 200-205.
- [4] 费春香, 吴江平, 吴瑛, 等. 宫瘤消胶囊联合散结镇痛胶囊对子宫腺肌病患者月经量及痛经的影响[J]. 河北中医, 2016, 38(6): 924-926.
- [5] 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.
- [6] 姬化革. 他莫昔芬联合米非司酮治疗围绝经期子宫肌瘤的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(20): 4929-4932.
- [7] 李新君, 王胜普, 张辉. 乳腺癌术后他莫昔芬辅助治疗所致妇科并发症及其处理[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(10): 738-741.
- [8] Hu W, Zhao J, Hua W, et al. A study on platinum (iv) species containing an estrogen receptor modulator to reverse tamoxifen resistance of breast cancer[J]. *Metallomics*, 2018, 10(2): 346-359.
- [9] 熊正爱, 钟玲, 刘建. 重庆市妇科常见疾病诊疗指南[M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2009: 147.
- [10] 吴少祯. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 537-538.
- [11] 郑凤俊. 宫瘤消胶囊联合甲睾酮和米非司酮治疗绝经期子宫肌瘤的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(3): 335-337.
- [12] 金岭兰. 米非司酮片联合宫瘤消胶囊治疗子宫肌瘤的效果评价[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2017, 34(6): 683-684.
- [13] 陈辉霖, 陈婉茜, 梁风云, 等. 血清及肌瘤匀浆液雌二醇、孕酮测定在子宫肌瘤发病中意义的探讨[J]. 肿瘤防治研究, 2000, 27(6): 481-482.
- [14] 骆永凤, 田雪红, 张培因, 等. 子宫肌瘤及肌层组织中孕酮受体水平的测定[J]. 中国实验诊断学, 2001, 5(4): 193-194.
- [15] 侯苹. 子宫肌瘤微环境中炎症因子及激素与纤维化的相关研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2016.
- [16] 黄欣慰, 朱韞春. C反应蛋白在诊断妊娠合并子宫肌瘤退行性变中的意义[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2011, 3(6): 357-359.
- [17] 张冬红, 刘恩令, 田卫, 等. VEGF、TNF- α 、miR-93/106 b和MCM7在子宫肌瘤组织中的表达[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(11): 2569-2572.