

平消胶囊联合丙氨瑞林治疗子宫肌瘤的临床研究

哈 虹

天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘 要: **目的** 探讨平消胶囊联合丙氨瑞林治疗子宫肌瘤的临床有效性与安全性。**方法** 选取 2015 年 12 月—2017 年 12 月天津中医药大学第一附属医院收治的子宫肌瘤患者 90 例, 根据患者入院顺序分成对照组和治疗组, 每组各 45 例。对照组患者肌肉注射注射用丙氨瑞林, 150 μg /次溶解于 2 mL 生理盐水; 治疗组在对照组基础上口服平消胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者子宫肌瘤体积、月经量及生活质量、血清胰岛素样生长因子 I (IGF-I)、血清胰岛素样生长因子 II (IGF-II)、抗缪勒管激素 (AMH) 和性激素水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 80.00% 和 95.56%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者子宫肌瘤体积和月经量均显著降低 ($P < 0.05$), 生活质量评分显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者各指标明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 IGF-I、IGF-II、AMH、雌二醇 (E_2)、促卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 IGF-I、IGF-II、 E_2 、FSH 和 LH 水平明显低于对照组, AMH 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 平消胶囊联合丙氨瑞林治疗子宫肌瘤临床有效率高、安全性好, 同时还能够改善患者的生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。**关键词:** 平消胶囊; 注射用丙氨瑞林; 子宫肌瘤; 胰岛素样生长因子; 抗缪勒管激素; 雌二醇; 促卵泡刺激素; 黄体生成素

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-1090-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.044

Clinical study on Pingxiao Capsules combined with alarelin in treatment of hysteromyoma

HA Hong

First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of Pingxiao Capsules combined with alarelin in treatment of hysteromyoma. **Methods** Patients (90 cases) with hysteromyoma in First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM from December 2015 to December 2017 were divided into control and treatment groups according to the order of hospitalization, and each group had 45 cases. Patients in the control group were intramuscular injection administered with Alarelin for injection, 150 μg /time dissolved in 2 mL normal saline. Patients in the treatment group were *po* administered with Pingxiao Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the uterine fibroid volume, the menstrual volume and quality of life, IGF-I, IGF-II, AMH and sex hormone levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.00% and 95.56% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the uterine fibroid volume and the menstrual volume in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), but the quality of life was significantly increased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IGF-I, IGF-II, AMH, E_2 , FSH and LH in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). IGF-I, IGF-II, E_2 , FSH and LH levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, but AMH level in the treatment group was significantly higher than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Pingxiao Capsules combined with alarelin in treatment of hysteromyoma is clinically effective and safe, and can improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Pingxiao Capsules; Alarelin for injection; uterine fibroids; IGF; AMH; E_2 ; FSH; LH

收稿日期: 2018-09-19

基金项目: 国家中医药管理局中医学学术流派传承工作室建设项目 (LPGZS2012-04)

作者简介: 哈 虹 (1978—), 女, 主治医师, 主要从事中医妇科方向研究。E-mail: 13672030558@163.com

子宫肌瘤又称子宫平滑肌瘤,是临床妇科极为常见的良性肿瘤,在育龄期妇女的发病率可高达 20%~40%,易导致患者子宫出血、贫血、不孕不育的发生,严重影响着患者本人及其家庭的生活质量^[1]。子宫肌瘤的发病机制复杂,临床未有明确其发病原因,但可能与患者体内孕激素、雌激素水平以及遗传因素等相关^[2]。目前临床上对于子宫肌瘤的治疗主要采取子宫切除等创伤性治疗方案,但越来越多的年轻女性希望进行保留子宫的药物治疗方案^[3]。注射用丙氨瑞林是临床上常用的一种促性腺激素释放激素类似物,具有抑制卵巢功能,达到治疗激素依赖性疾病,如子宫内膜异位症、子宫肌瘤等^[4]。平消胶囊是临床常用的肿瘤辅助治疗药物,具有活血化瘀、散结消肿、解毒止痛的功效,在缩小瘤体、提高患者免疫力方面均具有显著作用^[5]。本研究根据子宫肌瘤的临床特性以及多年临床用药经验将平消胶囊与丙氨瑞林联合用于子宫肌瘤的治疗,取得了一定的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 12 月—2017 年 12 月天津中医药大学第一附属医院收治的 90 例子宫肌瘤患者进行临床对照研究,所有患者均符合《子宫肌瘤的诊治中国专家共识》中对子宫肌瘤的诊断标准^[6],患者年龄 31~48 岁,平均年龄(41.16 ± 5.67)岁,病程 0~3 年,平均病程(1.42 ± 0.51)年。

1.2 药物

注射用丙氨瑞林由安徽丰原药业股份有限公司马鞍山药厂生产,规格 25 μg /瓶,产品批号 20151012、20160904;平消胶囊由西安正大制药有限公司生产,规格 0.23 g/粒,产品批号 150889、170123。

1.3 分组及治疗方案

根据患者入院顺序将患者分成对照组和治疗组,每组各 45 例。其中对照组患者年龄 32~48 岁,平均年龄(41.47 ± 5.39)岁,病程 0~3 年,平均病程(1.34 ± 0.58)年;治疗组患者年龄 31~48 岁,平均年龄(40.97 ± 5.88)岁,病程 0~3 年,平均病程(1.51 ± 0.47)年。两组患者在年龄、病程等一般资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者肌肉注射注射用丙氨瑞林,150 μg /次溶解于 2 mL 生理盐水;治疗组在对照组基础上口服平消胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准^[7]

临床治愈:患者临床症状全部消失,彩超显示子宫大小恢复正常,未检测到子宫肌瘤,实验室相关指标恢复至正常;显效:患者临床症状较治疗前显著好转,彩超显示子宫肌瘤较治疗前缩小 1/2 以上,实验室相关指标恢复至正常;有效:患者临床症状较治疗前有所好转,彩超显示子宫肌瘤较治疗前缩小 1/3~1/2,实验室相关指标较治疗前显著改善;无效:患者临床症状、实验室指标均较治疗前无改善甚至加重,彩超显示子宫肌瘤较治疗前减少 1/3 以内。

总有效率 = (临床治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 子宫肌瘤体积 采用彩色多普勒超声测量治疗前后患者子宫肌瘤的体积大小。

1.5.2 月经量 分别于治疗前后将卫生棉称其质量,然后将使用后卫生棉质量减去使用前的卫生棉的质量作为月经体积(血液 1 mL 约为 1 g)。

1.5.3 生活质量评分^[8] 采用 WHOQOL-BREF 量表对患者治疗前后的生活质量水平进行评价,评价内容包含生理、心理、社会以及环境 4 个方面,总分 0~100 分,得分越高表明患者生活质量越好。

1.5.4 血清人胰岛素样生长因子 I (IGF-I)、人胰岛素样生长因子 II (IGF-II)、人抗缪勒管激素 (AMH) 水平 分别相应试剂盒对患者治疗前后的血清 IGF-I、IGF-II、AMH 水平进行检测,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.5.5 血清雌二醇 (E_2)、促卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 水平 分别采用相应检测试剂盒对患者治疗前后的血清 E_2 、FSH、LH 水平进行检测,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应

对两组患者治疗期间出现的药物不良反应进行观察、统计分析。

1.7 统计学处理

本次研究均采用 SPSS 22.0 对实验数据进行分析,其中临床有效率、药物不良反应发生率等计数资料均采用卡方检验进行检验,而子宫肌瘤体积、月经量以及生活质量评分水平等计量资料均采用 t 检验进行处理。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者临床治愈 11 例,显效 23

例,有效2例,无效9例,临床总有效率为80.00%;治疗组患者临床治愈13例,显效26例,有效4例,无效2例,临床总有效率为95.56%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表1。

2.2 两组子宫肌瘤体积、月经量及生活质量比较

治疗后,两组患者子宫肌瘤体积和月经量均显著降低,生活质量评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组患者子宫肌瘤体积、月经量及生活质量均明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者血清指标水平比较

治疗后,两组患者血清 IGF-I、IGF-II、AMH 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组 IGF-I、IGF-II 水平明显低于对照组,AMH 水平高于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者血清性激素水平比较

治疗后,两组血清 E_2 、FSH、LH 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组血清性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4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy 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	11	23	2	9	80.00
治疗	45	13	26	4	2	95.56*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组子宫肌瘤体积、月经量及生活质量比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	子宫肌瘤体积/ cm^3		月经量/mL		生活质量评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	50.78 $\pm$ 12.37	27.11 $\pm$ 4.76*	316.04 $\pm$ 27.95	165.81 $\pm$ 15.94*	46.13 $\pm$ 14.39	73.86 $\pm$ 21.82*
治疗	45	52.14 $\pm$ 11.42	16.54 $\pm$ 3.85* [▲]	314.75 $\pm$ 28.57	219.46 $\pm$ 21.73* [▲]	45.59 $\pm$ 14.61	88.82 $\pm$ 27.39* [▲]

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3 两组血清指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	IGF-I/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		IGF-II/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		AMH/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	1.28 $\pm$ 0.13	0.80 $\pm$ 0.07*	0.82 $\pm$ 0.08	0.44 $\pm$ 0.05*	1.92 $\pm$ 0.25	1.13 $\pm$ 0.15*
治疗	45	1.32 $\pm$ 0.11	0.43 $\pm$ 0.04* [▲]	0.78 $\pm$ 0.09	0.21 $\pm$ 0.03* [▲]	1.88 $\pm$ 0.29	1.54 $\pm$ 0.19* [▲]

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 两组血清性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	E_2 /($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		FSH/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		LH/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	314.78 $\pm$ 48.67	195.17 $\pm$ 30.15*	31.05 $\pm$ 4.55	16.17 $\pm$ 2.49*	20.14 $\pm$ 3.68	14.13 $\pm$ 2.24*
治疗	45	315.67 $\pm$ 47.31	137.42 $\pm$ 26.14* [▲]	30.67 $\pm$ 4.85	9.97 $\pm$ 1.83* [▲]	19.95 $\pm$ 3.81	8.83 $\pm$ 1.75* [▲]

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

2.5 两组患者不良反应比较

治疗期间两组患者出现了一系列的轻微药物不良反应,如头晕、头痛,口干舌燥,注射部位硬结,

乳房胀痛等,对照组和治疗组不良反应发生率分别为 15.56%、11.11%,两组比较差异无统计学意义,见表 5。

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕、头痛/例	口干舌燥/例	注射部位硬结/例	乳房胀痛/例	发生率/%
对照	45	3	2	1	1	15.56
治疗	45	2	1	1	1	11.11

3 讨论

子宫肌瘤是临床妇科常见的一种良性肿瘤,多数患者无症状出现,但部分患者可表现为骨盆疼痛、子宫出血、贫血等,是临床子宫切除的主要原因^[9]。子宫肌瘤严重威胁着育龄期妇女的身心健康,因此受到了广大临床医疗工作人员的重视。子宫肌瘤的发生与发展与多种因素有关,如年龄、遗传因素、吸烟、酒精等均密切相关,因此治疗期间应养成良好的生活习惯,促进疾病的快速痊愈。目前临床上对于子宫肌瘤的发病原因并不明确,但大量研究表明遗传因素、细胞基质、生长因子、性激素及其受体等均在子宫肌瘤的发病过程中具有重要作用^[10]。

丙氨瑞林是临床妇科常用的促性腺激素释放激素类似物,可通过与促性腺激素释放激素受体特异性结合来调节卵泡刺激素和垂体黄体生成素的合成与分泌,进而维持卵巢和黄体功能的发育,因此对于子宫内膜异位症、子宫肌瘤等疾病均具有较好的治疗作用^[11]。平消胶囊是一种中成药制剂,其主要成分包括郁金、五灵脂、枳壳、马钱子粉、硝石、仙鹤草、白矾、干漆等多味中药材,在中医临床上具有“活血化瘀,散结消肿,解毒止痛”的功效。药理研究表明,平消胶囊具有抗肿瘤、缩小瘤体、提高患者免疫力等多种功效,因此对各种实体肿瘤均具有辅助治疗作用^[12]。本研究中,治疗后治疗组的临床有效率要显著高于对照组,且子宫肌瘤体积和月经量均要显著低于对照组,说明平消胶囊可以在丙氨瑞林治疗子宫肌瘤的基础上提升临床治疗有效率、缩小子宫肌瘤体积并改善患者月经量等,具有显著的协同增效作用。另外还对两组患者的生活质量进行了评价,结果发现治疗组生活质量要显著优于对照组,这可能与平消胶囊在治疗的基础上提升患者免疫力,减轻患者临床不适症状有一定的关系。另外本次研究对药物不良反应进行了统计,结

果发现两组患者药物不良反应发生率方面相比较差异无显著性,说明两种药物的联用并未增加药物副作用的发生率,安全性较高。

胰岛素样生长因子- I 和胰岛素样生长因子- II 均是一种由肝脏合成并释放的细胞增殖调控因子,具有促进细胞增殖、参与新成代谢等生物学药理作用。临床研究发现 IGF- I、IGF- II 具有诱导子宫肌瘤增殖的作用,与子宫肌瘤的发生发展关系密切,因此其外周血水平对于子宫肌瘤的病情判断有一定的作用^[13]。抗苗勒激素是一种糖蛋白分化因子转化生长因子 β 家族成员,临床常用其评价卵巢储备功能的高低,即形成受精卵母细胞的能力,研究认为 AMH 对于评价肿瘤患者生育能力具有很高的临床价值^[14]。本研究结果发现,治疗组的血清 IGF- I、IGF- II 水平要显著低于对照组,而 AMH 水平要显著高于对照组,说明平消胶囊在丙氨瑞林治疗子宫肌瘤的基础上可显著改善患者外周血细胞增殖因子的水平,抑制子宫肌瘤的增大,同时对丙氨瑞林抑制的卵巢功能也有显著改善作用。子宫是女性性激素合成的主要器官,长期高水平的性激素能够促进宫体细胞突变,进而促使子宫肌瘤的形成,因此子宫肌瘤的发生与发展与血清 E_2 、FSH、LH 水平有着密切的联系^[15]。本研究结果发现治疗组的血清 E_2 、FSH、LH 水平均显著低于对照组,说明平消胶囊与丙氨瑞林联合治疗子宫肌瘤可显著改善患者体内雌激素、孕激素水平,对抑制子宫肌瘤继续发展,调节机体激素平衡方面具有积极作用。

综上所述,平消胶囊联合丙氨瑞林治疗子宫肌瘤临床有效率高、安全性好,同时还能够改善患者的生活质量,值得进一步扩大研究。

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] 郑九波, 李冬华, 王亚松 等. 子宫肌瘤的发病机制研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(29): 3298-3301.
- [3] 张祖威, 姚书忠. 子宫肌瘤的治疗新进展 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2009, 30(3S): 212-215.
- [4] 周美华, 褚云鸿, 江文德, 等. 促性腺激素释放激素类似物丙氨瑞林临床前药理研究 [J]. 医学研究杂志, 2001, 30(5): 25.
- [5] 危丽华. 平消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 303-307.
- [6] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 793-800.
- [7] 严沁萌. 妇科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2013: 137-138.
- [8] Orley J, Saxena S, Herrman H. Quality of life and mental illness: reflections from the perspective of the WHOQOL [J]. *Br J Psychiatry*, 1998, 173(4): 291-293.
- [9] 傅 芬, 王春萌, 廖玎玲. 子宫肌瘤治疗进展 [J]. 实用癌症杂志, 2004, 19(6): 669-672.
- [10] 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.
- [11] 李明珠, 赵丽君. 促性腺激素释放激素及其类似物在女性生殖道肿瘤中的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(6): 472-474.
- [12] 王 娟, 岳正刚, 董明芝, 等. 平消胶囊的抗肿瘤作用及其机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4658-4663.
- [13] 蔡 健, 徐 平, 王丹霞. 胰岛素样生长因子系统与子宫肌瘤相关性研究 [J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(9): 114-117.
- [14] 胡琳莉, 朱桂金. 抗苗勒激素(AMH)在卵巢中的作用 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(3): 7-8.
- [15] 周 梅. 子宫肌瘤的性激素病因学研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2002, 29(6): 361-364.