

## 桂枝茯苓丸联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对患者血清孕激素受体、雌激素受体和血管内皮生长因子的影响

陶雪峰, 刘永侠, 王亚琴, 王艳艳\*

西安市北方医院 妇产科, 陕西 西安 710043

**摘要:** **目的** 研究桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对患者血清孕激素受体 (PR)、雌激素受体 (ER)、血管内皮生长因子 (VEGF) 的影响。**方法** 选取 2014 年 1 月—2017 年 6 月西安市北方医院妇产科收治的子宫肌瘤患者 75 例, 随机分为对照组、观察组, 各 38、37 例。对照组于月经的第 3 天口服米非司酮片 12.5 mg, 每天 1 次, 于每晚睡前口服; 观察组在对照组基础上于月经的第 1 天口服桂枝茯苓胶囊 3 粒, 每天 3 次, 疗程 3 个月。比较两组的临床治疗效果, 比较两组治疗前后的子宫肌瘤体积、月经量以及子宫体积, 以及血清 ER、PR、VEGF 水平变化。**结果** 观察组的有效率为 94.59% (35/37), 明显高于对照组的 71.05% (27/38), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗 3 个月后的子宫肌瘤体积、月经量以及子宫体积均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且观察组以上指标明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗 3 个月后的血清 ER、PR、VEGF 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且观察组以上指标明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。所有患者均未出现低血压、体质量显著增加以及色素沉着等不良反应。**结论** 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮对子宫肌瘤患者具有较为确切的治疗效果, 不仅可以有效缩小子宫肌瘤体积以及子宫体积, 还可以降低血清 ER、PR、VEGF 水平。

**关键词:** 桂枝茯苓胶囊; 子宫肌瘤; 孕激素受体; 雌激素受体; 血管内皮生长因子

中图分类号: R730.52

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)04-0607-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.020

## Effect of Guizhi Fuling Pill on the treatment of uterine myoma and its effect on serum ER, PR and VEGF

TAO Xuefeng, LIU Yongxia, WANG Yaqin, WANG Yanyan

Obstetrics and Gynecology Department, Xi'an North Hospital, Xi'an 710043, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Guizhi Fuling Pill on uterine myoma and its effect on serum ER, PR and VEGF. **Methods** Selected 75 cases of patients with uterine myoma who were treated in our hospital from January 2014 to December 2016, divided into two groups randomly. The control group was treated with Mifepristone Tablets 12.5 mg 1 times a day on the third day of menstruation. The observation group was treated with Guizhi Fuling Pill 3 times per day on the first day of menstruation, 3 times a day, comparing the clinical effect of two groups. **Results** After treatment, the effective rate of the observation group (94.59%) was significantly higher than that of the control group (71.05%) ( $P < 0.05$ ). The volume of uterine myoma, the amount of menstruation and the volume of uterus decreased significantly after 3 months of treatment ( $P < 0.05$ ), and the observation group was more obvious ( $P < 0.05$ ). The levels of serum ER, PR and VEGF in the two groups were significantly decreased after 3 months of treatment ( $P < 0.05$ ), and the observation group was more obvious ( $P < 0.05$ ). All patients had no adverse reactions such as hypotension, significant increase in weight, and pigmentation. **Conclusions** Guizhi Fuling Pill has a definite therapeutic effect for patients with uterine fibroids. It can not only effectively reduce the volume of uterine fibroids and uterine volume, but also reduce serum ER, PR and VEGF levels.

**Key words:** Guizhi Fuling Pill; Uterine myoma; PR; ER; VEGF

收稿日期: 2018-02-11

第一作者: 陶雪峰 (1969—), 女, 陕西洛南人, 本科, 副主任医师, 研究方向为妇产科急危重症处理。Tel: 13152150895

E-mail: txf\_196902@163.com

\*通信作者: 王艳艳 (1974—), 女, 陕西蒲城人, 硕士, 副主任医师, 研究方向为妇科肿瘤。Tel: 15991616297 E-mail: wyy\_197408@163.com

子宫肌瘤在女性盆腔实体肿瘤中属于最常见的一种,育龄妇女中 20%~40%可能发生子宫肌瘤<sup>[1-2]</sup>。临床上治疗子宫肌瘤的传统方法为手术治疗,但手术治疗会给子宫肌瘤患者造成较大的创伤。随着临床医疗研究的日益深入,为了保留患者的生育力以及改善患者的生活质量,药物治疗开始广泛应用。米非司酮作为一种新型的抗孕激素药物,近年来在临床上广泛被应用于子宫肌瘤的治疗<sup>[3-4]</sup>。但米非司酮长时间服用会对心、肝、肾等器官造成严重的不良影响,且停药后极易复发。中药治疗子宫肌瘤不会对女性正常的生理功造成任何的不良影响,且治疗效果显著。本研究主要探讨了桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对患者血清孕激素受体(ER)、雌激素受体(ER)、血管内皮生长因子(VEGF)的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2014年1月—2017年6月西安市北方医院妇产科收治的子宫肌瘤患者75例,均经妇科检查和B型超声检查证实,且符合子宫肌瘤的临床相关诊断标准<sup>[5]</sup>,患者均要求采用药物进行治疗。观察组37例,年龄26~57岁,平均(38.92±7.13)岁;病程3个月~6年,平均(3.14±0.75)年;肿瘤直径1.3~4.6 cm,平均(3.07±0.84) cm;其中,黏膜下肌瘤5例,混合型肌瘤1例,肌壁间肌瘤24例,浆膜下肌瘤7例。对照组38例,年龄25~58岁,平均(39.13±8.26)岁;病程3个月~6年,平均(3.24±0.87)年;肿瘤直径1.2~4.6 cm,平均(3.09±0.73) cm;其中,黏膜下肌瘤5例,混合型肌瘤2例,肌壁间肌瘤25例,浆膜下肌瘤6例。所有患者均已签署知情同意书。两组患者的一般资料间无统计学差异。

### 1.2 治疗方法

对照组从月经第3天起口服米非司酮片(华润紫竹药业有限公司,规格25 mg,生产批号:43131212、43150601、43160607、43170507),每次12.5 mg,每天1次,于每晚睡前口服;观察组联合

桂枝茯苓丸(山西正元盛邦制药有限公司,规格每粒装0.15 g,生产批号:1401021、1412251、1609121、170707)于月经的第1天口服,每次3粒,每天3次。疗程3个月。

### 1.3 观察指标

临床疗效<sup>[5]</sup>:①治愈:治疗后患者月经恢复正常,经B超检查未见明显肌瘤;②显效:临床症状基本消失,子宫肌瘤缩小1/2以上;③有效:临床症状有明显改善,子宫肌瘤缩小1/3~1/2;④无效:临床症状无明显变化,子宫肌瘤没有明显缩小。

分别于治疗前后采用盆腔B超检查,由本科室的同一位医师对患者子宫肌瘤的三维径线进行测量,然后计算肌瘤体积。比较两组治疗前后的子宫肌瘤体积、月经量以及子宫体积。

分别于入院时和治疗结束后抽取患者3 mL空腹静脉血,采用免疫组化法检测两组的血清ER、PR、VEGF水平,试剂盒均购自上海邦奕生物科技有限公司。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS15.00软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行方差分析或 $t$ 检验,组间率的比较用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效对比

观察组疗效有效率(94.59%)明显高于对照组(71.05%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组治疗前后的子宫肌瘤体积、月经量以及子宫体积对比

治疗后两组的子宫肌瘤体积、月经量、子宫体积均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组以上指标明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组治疗前后血清ER、PR、VEGF水平对比

两组治疗后的血清ER、PR、VEGF水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组以上指标明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 治愈/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 有效率/%  |
|----|-----|------|------|------|------|--------|
| 对照 | 38  | 4    | 14   | 9    | 11   | 71.05  |
| 观察 | 37  | 9    | 16   | 10   | 2    | 94.59* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组治疗前后的子宫肌瘤体积、月经量以及子宫体积对比

Table 2 Comparison on uterine myoma volume, menstrual volume, and uterine volume before and after treatment between two groups

| 组别 | n/例 | 时间  | 子宫肌瘤体积/cm <sup>3</sup>      | 月经量/mL                       | 子宫体积/cm <sup>3</sup>         |
|----|-----|-----|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照 | 38  | 治疗前 | 61.45 ± 19.37               | 325.41 ± 27.93               | 147.35 ± 32.41               |
|    |     | 治疗后 | 42.35 ± 16.47 <sup>#</sup>  | 232.75 ± 24.63 <sup>#</sup>  | 120.74 ± 29.38 <sup>#</sup>  |
| 观察 | 37  | 治疗前 | 62.03 ± 18.49               | 324.37 ± 26.51               | 146.83 ± 33.46               |
|    |     | 治疗后 | 33.28 ± 15.92 <sup>*#</sup> | 197.43 ± 22.78 <sup>*#</sup> | 106.73 ± 25.49 <sup>*#</sup> |

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组治疗前后血清 ER、PR、VEGF 水平对比

Table 3 Comparison on serum ER, PR and VEGF levels before and after treatment between two groups

| 组别 | n/例 | 时间  | PR/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | ER/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | VEGF/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|-----|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 38  | 治疗前 | 1.99 ± 0.14               | 1.59 ± 0.21               | 1.69 ± 0.13                 |
|    |     | 治疗后 | 1.45 ± 0.12 <sup>#</sup>  | 1.31 ± 0.78 <sup>#</sup>  | 1.15 ± 0.09 <sup>#</sup>    |
| 观察 | 37  | 治疗前 | 2.00 ± 0.15               | 1.61 ± 0.19               | 1.67 ± 0.15                 |
|    |     | 治疗后 | 0.63 ± 0.08 <sup>*#</sup> | 0.69 ± 0.37 <sup>*#</sup> | 0.63 ± 0.24 <sup>*#</sup>   |

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.4 不良反应

观察组出现 4 例轻微恶心, 3 例轻微潮热症状, 对照组出现 3 例轻微恶心, 3 例轻微潮热症状, 继续服药后症状均消失。所有患者均未出现低血压、体质量显著增加以及色素沉着等不良反应。

## 3 讨论

子宫肌瘤又被称为子宫平滑肌瘤, 是临床上极为常见的一种女性生殖器官良性肿瘤。子宫肌瘤患者的临床症状主要包括月经过多、严重的子宫出血、盆腔压迫症状、性交困难、盆腔痛以及早期流产等<sup>[6-9]</sup>。目前临床上对于子宫肌瘤的治疗主要为手术及性激素治疗。子宫肌瘤的确切发病原因目前临床尚未明确, 该病多好发于生育期妇女, 绝经后肌瘤会出现萎缩, 甚至消失<sup>[10-13]</sup>。子宫肌瘤早期患者一般没有明显临床症状, 当肌瘤增大后会出现阴道不规则出血、继发贫血、压迫症状等, 对患者的日常生活质量造成严重不良影响, 必须及早进行有效的治疗, 以改善患者的预后。近些年随着医疗技术的进步与发展, 微创治疗子宫肌瘤成为大家关注的热点问题。

祖国传统医学认为, 子宫肌瘤属于“癥瘕”范畴, 主要由血瘀而导致, 因此其治疗方法为攻邪扶正。桂枝茯苓胶囊主要由茯苓、桂枝、牡丹皮、桃仁以及赤芍 5 味中药制成。其中, 茯苓具有利水渗湿、

宁心、健脾之功效, 桂枝具有通血脉、补元阳、暖脾胃的作用, 牡丹皮具有退虚热、清热凉血、活血化淤的作用, 桃仁具有润肠通便、活血祛瘀、止咳平喘之功效, 赤芍具有活血祛瘀、清热凉血之功效。诸药合用, 共奏消癥散结、活血化瘀之功效, 从而发挥化瘀消瘤的治疗目的。广泛应用于治疗如闭经、痛经、恶露不尽、子宫肌瘤、盆腔炎症、卵巢囊肿以及子宫腺肌症等妇科疾病。本研究结果发现, 观察组的有效率为 94.59%, 明显高于对照组的 71.05% ( $P < 0.05$ ); 提示在常规西药米非司酮治疗的基础上服用桂枝茯苓胶囊, 可以使治疗效果得到显著的提高。本研究结果与黄婉怡等<sup>[13]</sup>的研究结果相一致。现代药理研究发现, 桂枝茯苓胶囊可以通过增强机体的免疫功能, 使患者的病理状态得以改善, 从而发挥抗肿瘤、扶正祛邪的治疗效果。桂枝茯苓胶囊具有较为显著的对抗血栓形成、镇痛抗炎、调节免疫、改善微循环以及抑制血小板聚集等多种药理活性, 可以有效缓消瘤块、活血化瘀<sup>[14]</sup>。

PR 和 ER 蛋白能与激素产生的激素-受体复合物发生特异性的结合, 从而促进激素引发其生物学效应, 加速子宫肌瘤的增长<sup>[15]</sup>。王艳等<sup>[16]</sup>研究发现, 子宫肌瘤患者血清 PR、ER 蛋白均表现出高表达状态, 提示子宫肌瘤的发生和发展与 PR、ER 具有紧密的相关性。VEGF 是一种作用最强、特异性最高

的促血管生成因子,能促进子宫肌瘤内毛细血管的增生,使血流供应大大增加,为腺上皮细胞提供营养,加速子宫肌瘤的增长。本研究结果发现,两组治疗3个月后的血清ER、PR、VEGF水平均明显降低( $P<0.05$ ),且观察组更为明显( $P<0.05$ );提示桂枝茯苓胶囊可以显著降低子宫肌瘤患者血清ER、PR、VEGF水平,使子宫肌瘤组织内的血流供应大大减少,抑制肌瘤的进一步发展,提高临床治疗效果。

综上所述,桂枝茯苓胶囊联合米非司酮对子宫肌瘤患者具有较为确切的治疗效果,不仅可以有效缩小子宫肌瘤体积以及子宫体积,还可以降低血清ER、PR、VEGF水平。

#### 参考文献

- [1] Rizzello A, Franck J, Pellegrino M, et al. A proteomic analysis of human uterine myoma [J]. *Curr Prot Pept Sci*, 2016, 18(2): 167-174.
- [2] 张武芳,李冬华,韩虹娟,等.子宫肌瘤的病因学研究进展[J].*现代中西医结合杂志*, 2015, 24(2): 216-219.
- [3] 黄建芬,林邯枫,林 姬.不同剂量米非司酮治疗子宫肌瘤效果比较[J].*山东医药*, 2016, 13(12): 34-35.
- [4] 方海娅,张海燕,寿华锋.米非司酮治疗围绝经期子宫肌瘤的临床研究[J].*中国临床药理学杂志*, 2016, 32(11): 987-989.
- [5] 拜赖克,郎景和,向 阳.妇科学[M].北京:人民卫生出版社,2008: 43-65.
- [6] Carbonell J L, Acosta R, Pérez Y, et al. Treatment of uterine myoma with 2.5 or 5 mg mifepristone daily during 3 months with 9 months posttreatment followup: randomized clinical trial [J]. *Isrn Obst Gynecol*, 2015, 2013(2): 649030.
- [7] 蔡兴苑,卢 丹,代荫梅,等.腹腔镜子宫肌瘤剔除术后影响患者妊娠结局的多因素分析[J].*中国微创外科杂志*, 2015, 15(9): 769-772.
- [8] Tajima S, Yonezawa I, Waki M, et al. Massive hemoperitoneum following spontaneous rupture of an arterial aneurysm overlying a uterine myoma [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 3002-3005.
- [9] 周应芳.子宫肌瘤药物治疗之评价[J].*实用妇产科杂志*, 2016, 32(3): 180-182.
- [10] 王小梅.妊娠合并卵巢肿瘤和子宫肌瘤的诊断及处理[J].*中华肿瘤防治杂志*, 2015, 7(b22): 62-63.
- [11] 王红梅,代荫梅.子宫肌瘤对妊娠并发症的影响[J].*中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(1): 86-89.
- [12] Perrot D, Fernandez H, Levailant J M, et al. Quality assessment of pelvic ultrasound for uterine myoma according to the CNGOF guidelines [J]. *J Gynecol Obst Human Repr*, 2017, 46(4): 317-321.
- [13] 黄婉怡,刘 锦,周立蓉,等.桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床观察[J].*中国药房*, 2015, 26(33): 4641-4643.
- [14] 仲云熙,孙建国,王广基.桂枝茯苓胶囊药理作用与临床应用研究进展[J].*中草药*, 2016, 47(17): 3115-3120.
- [15] 李 弦,吴晓玲,周 美.子宫肌瘤患者 IGF- I 和 IGF- II 水平变化与 ER、PR 的关系研究[J].*河北医药*, 2015, 6(19): 2986-2987.
- [16] 王 艳,李 刚.雌激素受体、孕激素受体、血管内皮生长因子及其受体在子宫肌瘤中的表达和临床研究[J].*中国妇幼保健*, 2014, 29(8): 1194-1195.