

## 坤泰胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效分析

张爱凤, 刘卓勋, 张倩, 李娟娟, 刘玲, 张红

北京市通州区妇幼保健院 妇科, 北京 101100

**摘要:** **目的** 研究坤泰胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床疗效。**方法** 选取2018年6月—2020年6月北京市通州区妇幼保健院收治的106例子宫肌瘤患者为研究对象, 将患者按照治疗方法分为对照组和观察组, 每组各53例。对照组从月经周期第1天开始服用米非司酮片, 12.5 mg/次, 1次/d; 观察组在对照组治疗基础上服用坤泰胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组连续治疗3个月。观察两组患者的临床疗效, 比较治疗前后患者的子宫肌瘤及子宫体积、性激素水平、不良反应发生情况以及复发率。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为98.11%, 高于对照组的90.56%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者子宫肌瘤及子宫体积与治疗前相比均有所缩小 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者的子宫肌瘤及子宫体积显著小于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组促卵泡生成素、孕酮、雌二醇和促黄体生成素水平均显著下降 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后激素水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗过程中, 观察组不良反应总发生率低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后半年内, 观察组子宫肌瘤复发率为1.89%, 低于对照组的9.43%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 坤泰胶囊联合米非司酮联合治疗子宫肌瘤的疗效显著, 有助于促进子宫肌瘤缩小, 降低性激素水平, 并能降低复发率, 且用药安全性高, 值得推广应用。

**关键词:** 坤泰胶囊; 米非司酮; 子宫肌瘤; 子宫体积; 性激素

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 05-1071-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.026

## Efficacy of Kuntai Capsules combined with mifepristone in treatment of uterine fibroids

ZHANG Aifeng, LIU Zhuoxun, ZHANG Qian, LI Juanjuan, LIU Ling, ZHANG Hong

Department of Gynecology, Tongzhou Maternal & Child Health Hospital of Beijing, Beijing 101100, China

**Abstract: Objective** To study the clinical effect of Kuntai Capsules combined with mifepristone in treatment of uterine fibroids. **Methods** A total of 106 patients with uterine fibroids admitted to Tongzhou Maternal & Child Health Hospital of Beijing from June 2018 to June 2020 were selected as the research subjects, and the patients were divided into control group and observation group according to treatment methods, with 53 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Mifepristone Tablets 12.5 mg/time, once daily from the first day of menstrual cycle. Patients in the observation group were *po* administered with Kuntai Capsules on the basis of control group, four grains/time, three times daily. Two groups were treated for three months. Clinical efficacy of two groups was observed, and uterine fibroids, uterine volume, sex hormone levels, the incidence of adverse reactions, and recurrence rate of patients before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 98.11%, which was higher than 90.56% of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, uterine fibroids and uterine volume in two groups were reduced compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). The uterine fibroids and uterine volume in observation group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of follicle stimulating hormone, progesterone, estradiol and luteinizing hormone in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The hormone level of observation group was significantly lower than control group after treatment ( $P < 0.05$ ). During treatment, the total incidence of ADR in observation group was lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). Within half a year after treatment, the recurrence rate of uterine fibroids in the observation group was 1.89%, lower than 9.43% in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Kuntai Capsules combined with mifepristone has a significant therapeutic effect on uterine fibroids, which is helpful to promote the reduction of uterine fibroids, reduce the level of sex hormones, and reduce the recurrence rate. Moreover, it has high safety and is worthy of popularization and application.

**Key words:** Kuntai Capsules; mifepristone; uterine fibroids; uterine volume; sex hormone

收稿日期: 2020-12-22

第一作者: 张爱凤, 女, 博士, 副主任医师。E-mail: 15810927166@163.com

子宫肌瘤是女性生殖系统最常见的良性肿瘤,育龄期妇女的发病率为20%~25%<sup>[1-2]</sup>。子宫肌瘤常伴有腹痛、月经过多及盆腔周围器官受压等症状,严重危害患者的身心健康<sup>[2]</sup>。目前,子宫肌瘤的主要治疗方法为手术治疗和保守治疗。手术治疗的成本较高,对患者的创伤大,并且可能对患者的生育能力和卵巢功能产生一定的影响。因此,当子宫肌瘤体积没有大到必须进行手术切除时,多数患者更愿意接受药物的保守治疗<sup>[3]</sup>。米非司酮是一种抗孕激素制剂,可以促进子宫肌瘤萎缩,已被确定为治疗子宫肌瘤的常用临床药物。然而,长期使用米非司酮会导致不良反应增多,而且一旦停药肌瘤易复发,治疗依从性和治疗效果难以保证。近年来,中西医结合治疗已在子宫肌瘤的治疗中体现出独特的优势<sup>[4]</sup>。中医理论认为,子宫肌瘤发病机制主要是“瘀血内停,坚积内结”,即气机阻滞、血行不畅、瘀血内生成结。中医对这种疾病的治疗主要集中在化瘀软坚上,有很多处方。坤泰胶囊具有舒缓神经、消除烦恼、滋补肝肾、滋阴清热的功效<sup>[5]</sup>。现代医学研究表明,坤泰胶囊可以调节女性的内分泌,影响孕激素及雌激素的释放,从而改善卵巢功能,可用于治疗围绝经期综合征,不育症和卵巢早衰<sup>[6-7]</sup>。本研究分析了坤泰胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床疗效,为保守治疗子宫肌瘤提供了参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年6月—2020年6月北京市通州区妇幼保健院收治的子宫肌瘤患者106例为研究对象。年龄28~47岁,平均(36.52±5.28)岁;病程1~11年,平均(7.12±2.16)年;肌瘤直径1~5 cm,平均(4.12±1.15)cm;子宫肌瘤位于浆膜下肌瘤15例、肌壁间肌瘤29例、黏膜下肌瘤9例、混合型肌瘤53例。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合子宫肌瘤的诊断标准<sup>[2]</sup>;(2)通过临床、影像学、实验室指标等检查得到确诊;(3)过去3个月内未接受其他相关治疗。

排除标准:(1)单个子宫肌瘤直径大于6 cm,需要手术切除;(2)宫颈细胞学检查提示疑似存在细胞病变、恶性肿瘤等;(3)过去3个月内服用过激素类药物;(4)合并心、肝、肾等重要器官功能障碍;(5)合并泌尿系统、内分泌系统、血液系统等疾病;(6)对研究药物过敏。

### 1.3 治疗方法

两组患者从月经周期第1天开始服用米非司酮片(华润紫竹药业有限公司,国药准字H10950003,规格:25 mg/片,生产批号43200706),12.5 mg/次,1次/d;观察组在对照组治疗基础上服用坤泰胶囊(贵阳新天药业股份有限公司,国药准字Z20000083,规格:0.5 g/粒,生产批号201020),4粒/次,3次/d。两组连续治疗3个月。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 疗效评估标准** 参照《子宫肌瘤现代诊疗》<sup>[8]</sup>和《中药新药临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>中的“中药新药治疗子宫肌瘤的临床研究指导原则”。显效:治疗后肌瘤体征、症状消失,与给药前比较,瘤体体积缩小50%以上;有效:治疗后肌瘤相关体征、症状有所改善,瘤体体积缩小30%~50%;无效:治疗后肌瘤相关体征、症状无变化,甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

**1.4.2 子宫肌瘤及子宫体积** 观察治疗前后子宫肌瘤及子宫体积变化,用药前后用彩色多普勒超声检测子宫肌瘤的三维径线,依据公式 $V=abc/6$ 测算肌瘤体积,其中a、b、c分别表示三维肌瘤的3个切面的直径。

**1.4.3 激素水平** 采用ELISA法测定两组治疗前后促卵泡生成素、孕酮、血雌二醇、促黄体生成素水平的变化;检测试剂盒由贝克曼库尔特有限公司生产,操作步骤按试剂盒说明书操作流程进行。

**1.4.4 不良反应** 观察两组不良反应发生情况,包括恶心、食欲减退、潮热出汗等。计算不良反应的发生率和复发率。

### 1.5 统计学方法

使用SPSS 22.0统计软件处理数据,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $t$ 检验;计数数据用百分比表示, $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

将患者按照治疗方法分为对照组和观察组,每组各53例。对照组年龄29~46岁,平均(38.47±3.93)岁;病程1~11年,平均(6.87±2.72)年;肌瘤直径1~5 cm,平均(3.38±0.7)cm;子宫肌瘤位于浆膜下肌瘤7例、肌壁间肌瘤15例、黏膜下肌瘤4例、混合型肌瘤27例。观察组年龄28~47岁,平均(38.3±5.08)岁;病程2~10年,平均(7.01±2.54)年;肌瘤直径为1~5 cm,平均(3.45±0.56)cm;子宫肌瘤位于浆膜下肌瘤8例、肌壁间肌瘤14例、黏膜下肌瘤5例、混合型肌瘤26例;两组之间的基线数据比较差异无统计学意义,具有可比性。

## 2.2 两组治疗效果比较

治疗后,观察组总有效率为98.11%,高于对照组的90.56%( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组治疗效果比较

Table 1 Comparison of clinical effects between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 53  | 36   | 12   | 5    | 90.56  |
| 观察 | 53  | 46   | 6    | 1    | 98.11* |

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

## 2.3 两组子宫肌瘤及子宫体积比较

治疗后,两组患者子宫肌瘤及子宫积与治疗前相比均有所缩小( $P<0.05$ );观察组患者的子宫肌瘤及子宫积显著小于对照组( $P<0.05$ ),见表2。

## 2.4 两组性激素水平比较

治疗后,两组促卵泡生成素、孕酮、雌二醇和促

表2 两组子宫肌瘤及子宫体积比较( $\bar{x}\pm s$ )

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

| 组别 | n/例 | 子宫肌瘤体积/ $\text{cm}^3$ |             | 子宫体积/ $\text{cm}^3$ |             |
|----|-----|-----------------------|-------------|---------------------|-------------|
|    |     | 治疗前                   | 治疗后         | 治疗前                 | 治疗后         |
| 对照 | 53  | 57.2±6.45             | 29.7±4.08*  | 150.6±10.78         | 112.6±9.34* |
| 观察 | 53  | 58.5±7.03             | 18.3±3.93** | 148.5±11.10         | 93.1±8.03** |

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

黄体生成素水平均显著下降( $P<0.05$ );观察组治疗后激素水平明显低于对照组( $P<0.05$ ),见表3。

## 2.5 两组患者不良反应和复发率比较

治疗过程中,观察组不良反应总发生率低于对照组( $P<0.05$ );治疗后半年内,观察组子宫肌瘤复发率为1.89%,低于对照组的9.43%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

表3 两组性激素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of sex hormone levels between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | 促卵泡生成素/( $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ) | 孕酮/( $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) | 雌二醇/( $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) | 促黄体生成素/( $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ) |
|----|-----|------|------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| 对照 | 53  | 治疗前  | 26.3±5.67                                | 18.3±2.14                              | 275.8±29.83                             | 19.2±2.22                                |
|    |     | 治疗后  | 17.4±3.94*                               | 9.5±1.21*                              | 168.3±19.50*                            | 12.6±1.34*                               |
| 观察 | 53  | 治疗前  | 27.0±6.02                                | 18.5±2.30                              | 279.4±26.22                             | 18.8±2.34                                |
|    |     | 治疗后  | 10.2±1.71**                              | 5.6±0.63**                             | 130.6±15.63**                           | 9.1±0.50**                               |

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 两组不良反应发生情况、复发率比较

Table 4 Comparison of ADR occurrence and recurrence rate between two groups

| 组别 | n/例 | 不良反应   |        |      |        | 复发情况 |       |
|----|-----|--------|--------|------|--------|------|-------|
|    |     | 头痛头晕/例 | 恶心呕吐/例 | 潮热/例 | 总发生率/% | 复发/例 | 复发率/% |
| 对照 | 53  | 4      | 1      | 2    | 13.2   | 5    | 9.43  |
| 观察 | 53  | 1      | 0      | 1    | 3.7*   | 1    | 1.89* |

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

## 3 讨论

子宫肌瘤是育龄女性中较常见的良性肿瘤,近年来随着人们生活习惯的改变,该病的发生率越来越高,且有年轻化的趋势<sup>[10]</sup>。病理学表明,子宫肌瘤由子宫平滑肌及少量结缔组织组成,它们由子宫平滑肌细胞的增殖形成,通常生长在子宫肌层、子宫表面或子宫黏膜下<sup>[11-12]</sup>。在子宫肌瘤的早期阶段,患者通常没有症状或症状较轻且难以察觉。随着肌瘤的发展,患者可能会出现诸如月经异常,下

腹部不适,阴道分泌物异常,骨盆肿块或压迫等症状,对患者的身心健康造成严重的影响。子宫肌瘤的发病机制目前尚不明确,现有研究表明,子宫肌瘤是激素依赖性疾病,肌瘤的发生可能与高水平的雌激素、孕激素及相关细胞因子有关。雌激素和孕激素可以互相调节,雌激素可以增加子宫平滑肌细胞中的孕激素受体,引起子宫平滑肌细胞过度增殖,从而形成病理变化,导致肌瘤出现<sup>[13-14]</sup>。子宫肌瘤的临床治疗主要基于药物的保守治疗。治疗子



子宫肌瘤的药物可以分为两大类:一类只能改善失血过多的症状,对缩小肌瘤体积无明显效果,如激素类避孕药、氨甲环酸等;另一类,不仅可以改善贫血症状,还可以缩小肌瘤体积,如米非司酮等<sup>[2]</sup>。高水平的孕激素是肌瘤发生和生长的起始因素,抗孕激素作用可促进肌瘤萎缩,米非司酮可争夺内源性孕激素受体,从而表现出抗孕激素的作用,达到治疗目的<sup>[15]</sup>。然而米非司酮是一种激素类药物,在使用米非司酮的过程中,患者可能会出现停经、潮热出汗、头痛、头晕、恶心、呕吐等不良反应<sup>[2]</sup>。考虑到服用大剂量米非司酮会导致较多不良反应,而小剂量单一使用效果不佳,故不宜长期单药治疗。

中医认为子宫肌瘤的核心病机为脏腑功能失调、气滞血瘀;而内伤外感、情绪不良等是形成子宫肌瘤的诱因和条件。所以中医治疗子宫肌瘤,多以活血化瘀、消瘀散结、清热解毒、疏肝理气、化瘀止痛为主,辨证论治<sup>[16]</sup>。坤泰胶囊取方于《伤寒杂病论》中的黄连阿胶汤,组方药物为黄连、黄芩、熟黄、阿胶、芍药、茯苓6味中药,具有滋阴清热、安神除烦的功效<sup>[7]</sup>。现代药理学的研究表明,坤泰胶囊可能对雌激素和孕激素具有双向调节作用<sup>[17]</sup>。在雌激素和孕激素水平较低时,坤泰胶囊可促进激素分泌,从而改善患者体内雌激素水平低所引发的症状;在雌激素及孕激素含量较高时,坤泰胶囊可以调节雌激素和孕激素及其受体,降低雌激素和孕激素水平,抑制激素受体和相关生长因子,并促进病变细胞加速凋亡<sup>[18]</sup>。

本研究表明,两组患者子宫肌瘤及子宫体积较治疗前均显著缩小,且观察组患者子宫肌瘤及子宫体积缩小更为明显;治疗后,两组患者血清中的性激素水平较治疗前均显著降低,观察组中性激素水平下降更为明显。同时,本研究发现加服坤泰胶囊的观察组患者出现头痛头晕、恶心呕吐等不良反应的情况明显少于对照组,而且肌瘤复发率较低。

综上所述,坤泰胶囊联合米非司酮协同治疗子宫肌瘤,可有效缩小肌瘤体积,改善性激素水平,疗效显著,用药安全性高,值得推广应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Rice K E, Secrist J R, Woodrow E L, et al. Etiology, diagnosis, and management of uterine leiomyomas [J]. J Midwifery Womens Health, 2012, 57(3): 241-247.
- [2] 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.  
Diagnosis and Treatment of Uterine Fibroids China Expert Consensus Expert Group. Chinese experts agree on the diagnosis and treatment of uterine fibroids [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2017, 52(12): 793-800.
- [3] 刘志宇, 李 慧. 子宫肌瘤治疗新进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(29): 3304-3306.  
Liu Z Y, Li H. New progress in the treatment of uterine fibroids [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2016, 25(29): 3304-3306.
- [4] 张 欣, 朱 琰, 宋知理, 等. 大黄蛰虫丸联合米非司酮治疗治疗子宫肌瘤的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2704-2708.  
Zhang X, Zhu Y, Song Z L, et al. Clinical study on Dahuang Zhechong Pills combined with mifepristone in treatment of hysteromyoma [J]. Drugs Clin, 2019, 34(9): 2704-2708.
- [5] 中华中医药学会妇科分会. 和颜®坤泰胶囊临床应用专家指导意见 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2075-2081.  
China Association of Chinese Medicine Gynecology Branch. Clinical application expert guideline of Heyan®Kuntai Capsule [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(8): 2075-2081.
- [6] 杨 蔚. 坤泰胶囊治疗妇科疾病的临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 453-458.  
Yang W. Research progress on clinical application of Kuntai Capsule in treatment of gynecological diseases [J]. Drug Eval Res, 2015, 38(4): 453-458.
- [7] 陈继明, 高丽虹, 高红艳, 等. 坤泰胶囊在妇产科临床中的应用 [J]. 实用妇科内分泌杂志, 2016, 3(14): 12-15.  
Chen J M, Gao L H, Gao H Y, et al. The application of kuntai capsule in obstetrics and gynecology clinic [J]. J Pract Gynecol Endocrinol, 2016, 3(14): 12-15.
- [8] 石一复. 子宫肌瘤现代诊疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 55-86.  
Shi Y F. Modern Diagnosis and Treatment of Uterine Fibroids [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2007: 55-86.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 230-232.  
Zheng X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicine: Trial [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 230-232.
- [10] 沈 杨, 许 茜, 徐 洁, 等. 子宫肌瘤危险因素的流行病学调查研究 [J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(3): 189-193.  
Shen Y, Xu Q, Xu J, et al. The epidemiological survey on the susceptibility to uterine leiomyoma [J]. J Pract Obstet Gynecol, 2013, 29(3): 189-193.

- [11] 牛建清, 陈兴伟, 糜若然. 子宫肌瘤发病因素的流行病学调查 [J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(1): 40-43.  
Niu J Q, Chen X W, Mi R R. Research progress in the epidemiological survey of uterine myoma [J]. J Int Obstet Gynecol, 2013, 40(1): 40-43.
- [12] 刘 丽, 许艳瑾, 尹 伶. 我国子宫肌瘤的流行病学特征 [J]. 现代预防医学, 2014, 41(2): 204-207.  
LI L, Xu Y J, Yin L. The epidemiological characteristics of uterine fibroids in China [J]. Mod Prev Med, 2014, 41(2): 204-207.
- [13] Bulun S E. Uterine fibroids [J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1344-1355.
- [14] 刘晓敏, 王英红. 雌、孕激素受体在子宫肌瘤中的研究进展 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(14): 2292-2294.  
Liu X M, Wang Y H. Research progress of estrogen and progesterone receptors in uterine fibroids [J]. Chin J Matern Child Health Care, 2014, 29(14): 2292-2294.
- [15] Patel A, Malik M, Britten J, et al. Mifepristone inhibits extracellular matrix formation in uterine leiomyoma [J]. Fertil Steril, 2016, 105(4): 1102-1110.
- [16] 冯婷婷, 魏绍斌. 治疗子宫肌瘤中成药的辨证应用 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2015(3): 6-7.  
Feng T T, Wei S W. Syndrome differentiation and application of Chinese patent medicine in the treatment of uterine fibroids [J]. Chin J Fam Plann Gynecotokol, 2015(3): 6-7.
- [17] 朱太彩. 坤泰胶囊对子宫肌瘤患者性激素水平变化的影响研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39(4): 431-433.  
Zhu T C. The effect of Kuntai capsule on hormones in patients with uterine fibroids [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2018, 39(4): 431-433.
- [18] 刘笑梅, 张 蕾, 陈桂玲, 等. 坤泰胶囊对雌激素、孕激素联合诱发子宫肌瘤大鼠激素水平及相关生长因子的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58(11): 960-965.  
Liu X M, Zhang L, Chen G L, et al. Impact of Kuntai Capsule on the hormone level and related growth factors of rats with uterus myoma induced by both estrogen and progesterone [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(11): 960-965.

[责任编辑 高 源]