

自拟消癥经验方内服联合米非司酮 对子宫肌瘤患者子宫肌瘤体积和血清 E2 变化的影响

朱杰华¹, 陈喜悦¹, 黄健¹, 李玉姿², 姚金滢³

(深圳市大鹏新区妇幼保健院药剂科¹、妇科²、检验科³, 广东 深圳 518120)

【摘要】 目的 观察子宫肌瘤应用自拟消癥经验方内服联合米非司酮治疗的临床疗效及对患者子宫肌瘤体积、血清雌二醇(E2)水平的影响。**方法** 选取2014年3月至2016年3月我院收治的子宫肌瘤患者92例作为研究对象,根据随机数表法随机分为观察组和对照组,每组46例,分别应用自拟消癥经验方+米非司酮治疗与单用米非司酮治疗,疗程为3个月,比较两组患者的疗效、中医症状积分及治疗前后子宫肌瘤体积和血清性激素水平。**结果** 观察组患者的治疗总有效率为93.48%,明显高于对照组的78.26%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者的中医症状积分、子宫肌瘤体积以及血清雌二醇(E2)、促卵泡雌激素(FSH)、孕酮(P)、黄体生成素(LH)均较治疗前明显降低,且观察组降低较对照组更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的不良反应发生率为6.52%,明显低于对照组的17.39%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 子宫肌瘤应用自拟消癥经验方内服联合米非司酮治疗能够缩小子宫肌瘤体积、改善临床症状及血清E2等性激素代谢,提高临床疗效。

【关键词】 子宫肌瘤;米非司酮;消癥经验方;中西医结合;肌瘤体积;性激素

【中图分类号】 R711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)02-0224-03

Effect of self-made remedy plus mifepristone on myoma volume and serum E2 in patients with hysteromyoma.
ZHU Jie-hua¹, CHEN Xi-yue¹, HUANG Jian¹, LI Yu-zi², YAO Jin-gan³. Department of Pharmacy¹, Department of Gynaecology², Department of Clinical Laboratory³, Shenzhen Dapeng District Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen 518120, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of a self-made remedy (Xiaozheng remedy) combined with mifepristone in patients with hysteromyoma, and to investigate the influence on myoma volume and serum estradiol (E2) level of the patients. **Methods** A total of 92 patients with hysteromyoma in our hospital from March 2014 to March 2016 were selected and randomly divided into observation group ($n=46$) and control group ($n=46$) according to the random number table, which were treated with self-made Xiaozheng remedy+mifepristone and mifepristone alone respectively, for 3 months. The curative effect, TCM symptoms integral, myoma volume before and after treatment, serum sex hormone levels were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.48%, which was significantly higher than that in the control group of 78.26% ($P<0.05$). Compared with before treatment, TCM symptoms integral, myoma volume, E2, follicle-stimulating hormone (FSH), progesterone (P), luteinizing hormone (LH) after treatment in the two groups were all decreased significantly, and the decrease in observation group was more significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 6.52%, which was significantly lower than that in the control group of 17.39% ($P<0.05$). **Conclusion** Application of self-made Xiaozheng remedy combined with oral administration of mifepristone can reduce the size of myoma, improve the clinical symptoms and sex hormone metabolism, as well as improve the clinical efficacy.

【Key words】 Hysteromyoma; Mifepristone; Xiaozheng remedy; Combination of traditional Chinese and Western medicine; Myoma volume; Sex hormone

子宫肌瘤是一种常见妇科良性肿瘤,主要是因子宫平滑肌增生引起,以35~50岁妇女发病率最高,约为20%^[1]。药物保守疗法是大部分子宫肌瘤患者的主要治疗手段,米非司酮是当前临床应用最广泛且研究最深入的子宫肌瘤治疗药物之一,但其无法从根本上解决患者的子宫肌瘤体质问题,且副作用较多,停药后容易复发^[2]。中医认为,子宫肌瘤属于“石瘕”、“癥瘕”等范畴,发病机制多与气滞血瘀有关。中西医结合是当前临床治疗子宫肌瘤方面研究最多的保守疗法,能够起到优势互补、疗效协同的作用。本研究采用自拟

消癥经验方内服并配合西药米非司酮治疗子宫肌瘤,观察其临床疗效及治疗前后子宫肌瘤体积、血清性激素水平变化,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院妇产科2014年3月至2016年3月期间确诊且接受治疗的92例子宫肌瘤患者,根据随机数表法随机分为观察组与对照组,每组46例。观察组患者年龄30~50岁,平均(42.39±4.59)岁;病程0.5~17年,平均(1.12±0.34)年;肌瘤类型中壁间肌瘤11例,浆膜下肌瘤5例,黏膜下肌瘤4例,多发

通讯作者:朱杰华。E-mail:huajiez@126.com

肌瘤 26 例。对照组患者年龄 30~50 岁,平均(41.58±4.75)岁;病程 1~15 年,平均(1.23±0.41)年;肌瘤类型中壁间肌瘤 13 例,浆膜下肌瘤 6 例,黏膜下肌瘤 3 例,多发肌瘤 24 例。两组患者的年龄、病程及肌瘤类型等比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:西医诊断符合《妇产科学》^[3]中关于子宫肌瘤的诊断标准,经症状、妇科检查及 B 超检查等确诊;中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》^[4]中子宫肌瘤气虚血瘀证诊断标准;B 超检查显示单个瘤体长径 <5 cm;入院前 3 个月内未接受任何对性激素有影响的避孕药物。(2)排除标准:单个瘤体长径 ≥ 5 cm,子宫体积 >10 周妊娠,或具有恶变倾向;经癌胚抗原及 CA125 检查呈现异常;肌瘤数目 >3 枚者;怀疑或确诊合并子宫腺肌症、子宫内膜异位症等;合并心、脑、肝、肾、代谢系统及造血系统等重要脏器系统原发病;合并恶性肿瘤者;不愿意接受保守治疗者。

1.3 治疗方法 对照组患者在月经来潮前 1~3 d 口服米非司酮片,10 mg/次,每晚睡前顿服,连续服用 3 个月。观察组在对照组治疗的基础上加用自拟消癥经验方内服治疗。药方:黄芪、党参及昆布各 30 g,山药、生牡蛎、马鞭草、鸡内金、海藻各 15 g,土鳖虫、三棱、莪术及夏枯草各 10 g。上述方药每日 1 剂,清水浸泡 30 min 后武火煮沸,再以文火煎 20 min,留取药液,药渣再次水煎,两次药汁混合最终获得 400~600 mL,分为三餐前 30 min 口服,连续服用 3 个月。

1.4 观察指标与评价方法 子宫体积(正常为 0 分,轻度增大为 3 分、孕 40~50 d 大为 6 分,孕 50~70 d 大为 9 分)、经量(正常 0 分、超月经量 1/3 为 1 分,超月经量 1/2 为 2 分,超月经量 1 倍或 >120 mL 为 3 分)、经期(3~7 d 为 0 分,8~10 d 为 1 分,11~12 d 为 2 分, ≥ 13 d 为 3 分)、经色与经质(均质且色正常为 0 分,经色紫暗或粘稠为 1 分)、其他(下腹坠胀、乳房胀痛、带下、头晕耳鸣、腰膝酸软等有则记 1 分,无则 0 分)。各项总分即为总积分。治疗前后常规进行妇科检查及 B 超检查,测量子宫肌瘤三维径线,并按照不规则椭球体体积计算方法进行子宫肌瘤体积计算。治疗前后采集血液标本测定血清雌二醇(E2)、黄体生成素(LH)、孕酮(P)及促卵泡雌激素(FSH)水平。

1.5 疗效标准 痊愈:临床症状、体征以及子宫肌瘤均完全消失,性激素水平恢复正常;显效:临床症状及体征显著改善,症状积分降低 $>70\%$,子宫肌瘤体积缩小 $>50\%$,性激素水平明显改善;有效:临床症状及体征有所改善,症状积分降低率 30%~70%,子宫肌瘤体积缩小率为 30%~50%,性激素水平有所改善;无效:未达上述标准。

1.6 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,两样本率的比较采用 χ^2 检验,均以 $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组患者的总有效率为 93.48%,明显高于对照组的 78.26%,差异有统计学意义($\chi^2=4.390$, $P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	46	11	19	13	3	93.48
对照组	46	5	11	20	10	78.26

2.2 两组患者治疗前后的临床症状积分比较 治疗后两组患者的症状积分均较治疗前明显降低,且观察组降低较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后症状积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	46	17.62±3.35	7.10±2.05	12.684	<0.05
对照组	46	16.89±3.11	10.23±2.89	10.640	<0.05
t 值		0.163	5.991		
P 值		>0.05	<0.05		

2.3 两组患者治疗前后子宫肌瘤体积比较 治疗后两组患者的子宫肌瘤体积均较治疗前明显缩小,且观察组缩小较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后子宫肌瘤体积比较($\bar{x}\pm s$, cm^3)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	46	22.63±3.45	7.89±2.03	14.672	<0.05
对照组	46	23.17±3.64	12.71±2.21	12.316	<0.05
t 值		0.324	10.839		
P 值		>0.05	<0.05		

2.4 两组患者治疗前后的血清性激素水平比较 治疗后两组患者的血清 E2、FSH、P 及 LH 水平均明显降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后的血清性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	E2 (pmol/L)	FSH (U/L)	P (nmol/L)	LH (U/L)
观察组	治疗前	319.78±55.91	29.87±6.78	17.62±3.89	20.21±3.67
	治疗后	157.32±26.45 ^a	10.21±3.56 ^a	5.88±1.12 ^a	9.42±1.87 ^a
t 值		17.901	10.763	19.670	17.359
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	治疗前	321.24±51.24	28.79±7.24	18.24±4.13	19.89±3.83
	治疗后	189.42±37.43	16.89±5.89	10.21±2.34	15.02±2.46
t 值		15.235	8.648	14.276	7.256
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$

2.5 两组患者的不良反应比较 观察组患者的不良反应率为 6.52%,明显低于对照组的 17.39%,差异有统计学意义($\chi^2=4.039$, $P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	头痛	恶心呕吐	性欲减退	总发生率(%)
观察组	46	1	2	0	6.52
对照组	46	2	5	1	17.39

3 讨论

子宫肌瘤的发病机制目前尚未完全阐明,多认为与局部基层组织中雌孕激素水平异常升高有关,且随着病程的延长,子宫肌瘤体积将逐渐增大。大部分学者认为子宫肌瘤实际上是一种甾体激素依赖性肿瘤,调节雌孕激素水平对于本病的治疗具有重要意义^[5]。基于其发病机制,临床多采用抑制雌孕激素类药物进行治疗。米非司酮是一种甾体类药物,能够直接结合孕激素受体,从而抑制孕酮活性,并且能够抑制卵泡发育及肌瘤细胞核分裂的作用,抑制子宫肌瘤的生长并促进肌瘤萎缩^[6]。此外,米非司酮对于子宫动脉血流具有截断或阻断作用,从而减少子宫肌瘤血供,使肌瘤萎缩。但米非司酮对于子宫肌瘤的治疗效果有限,在缩小子宫肌瘤体积方面的程度并不理想,难以达到根治效果,且停药后子宫肌瘤可再次生长^[7]。此外,米非司酮长期服用容易出现潮热、口干、胃肠不适等不良反应。

中医无子宫肌瘤对应病名,根据其病程进展中的临床表现归为“石瘕”、“癥瘕”等范畴。《景岳全书·妇人规》中有云,瘕症为瘀血留之而发,复因外感风邪、内伤生冷、忧思过度、劳倦过度等而导致气虚血滞^[2]。多病多虚加之长期失血,则致气血俱虚,气虚可加重血瘀,血瘀又可诱导气虚,两者相互转化、互为因果,如此形成恶性循环。气血失和及脏腑失调可致气滞血瘀,血脉淤阻则痰湿不排,蕴藉于胞宫,则致冲任失调,遂成积块。同时,气血运行不畅则胞脉不通,不通则可致痛^[7]。基于上述认识,认为治疗子宫肌瘤当注重调畅气血、活血化瘀之法。基于子宫肌瘤的中西医机制,本研究以自拟消癥经验方佐治本病。方中黄芪为补中益气良药,可起到益气固表之功效,气旺则可鼓动血行,缓解血瘀之证。山药、党参具有益气健脾、补中和胃之功效,与黄芪配伍可固本助阳,本固则病自愈。夏枯草具有清肝泻火、消散郁结之功效,马鞭草有活血祛瘀和清热解毒之功效,两药配伍可治肝郁湿热所致癥瘕;丹参具有活血通经、行气活血及祛瘀止痛之功效,止痛的同时可治气机阻滞所致血瘀之证;莪术及三棱均有破血化瘀、祛瘀生新及散结消癥之功效,可改善瘀血及疼痛等症;鸡内金具有消积化瘀之功效,对女子癥瘕之证效果颇佳。土鳖虫具有破血逐瘀之功效,对于血滞闭经及癥瘕集聚之证效果颇佳。昆布及海藻均有软解散结之功效,与上述诸药配伍可增强消癥之功^[1-2]。全方配伍具有活血止痛、益气化瘀及散结消癥等功效。现代药理学研究表明,马鞭草、三棱具有降低血液黏稠度、兴奋子宫平滑肌及抗肿瘤等作用,对于子宫肌瘤萎缩具有促进作用。黄芪、党参及山药均有增强免疫等作用,与西药配合可

起到增效减毒之功效,减少药物副反应^[7]。海藻、夏枯草具有抗肿瘤活性,有利于抑制肌瘤生长^[8]。倪小平等^[9]以具有化瘀散结及益气活血功效的消癥汤辅助米非司酮治疗子宫肌瘤能够改善子宫血流动力学参数,缩小肌瘤体积。表明中药消癥方剂佐治子宫肌瘤能够有效抑制子宫肌瘤样变的发展,改善子宫血流动力学异常,促进病情康复。本研究中,观察组在口服米非司酮基础上加用自拟消癥经验方治疗,疗效较对照组单用米非司酮明显提高(93.48% vs 78.26%),临床症状积分较对照组明显改善。提示自拟消癥经验方佐治米非司酮能够改善临床症状,提高临床疗效。治疗后,两组的子宫肌瘤体积均明显缩小,但观察组体积小于对照组,可能是由于活血益气化瘀类中药具有镇痛、缓解子宫痉挛、预防纤维组织增生等作用,从而促进包块的消除,这也是中医药辅助治疗子宫肌瘤的独特优势。研究还显示,两组治疗后血清性激素(E2、FSH、P 及 LH)水平均得以显著性降低,而观察组显著低于对照组,这与李君等^[10]报道相似。提示自拟消癥经验方佐治子宫肌瘤能够调节性激素紊乱,这对于促进肌瘤缩小具有重要意义。此外,治疗期间观察组的不良反应率显著低于对照组(6.52% vs 17.39%),可能与中医药具有增强免疫及整体调护的作用有关。

综上所述,自拟消癥经验方联合米非司酮治疗子宫肌瘤相比于单纯米非司酮治疗能够更好地调节激素水平、缩小子宫肌瘤体积、改善临床症状并提高临床疗效,值得临床借鉴推广。

参考文献

- [1] 陈丽英, 廖月, 邓燕春, 等. 米非司酮联合宫瘤消胶囊治疗子宫肌瘤疗效观察[J]. 海南医学, 2015, 26(18): 2762-2764.
- [2] 禹宏, 杨艳. 补肾消癥方治疗子宫肌瘤 38 例临床观察[J]. 河南中医, 2014, 34(9): 1796-1798.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 269-272
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 231.
- [5] Hoellen F, Griesinger, G, Bohlmann, MK, et al. Therapeutic drugs in the treatment of symptomatic uterine fibroids [J]. Expert Opin Pharmacol, 2013, 14(15): 2079-2085.
- [6] Bestel E, Donnez J. The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids [J]. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 2014, 9(1): 79-92.
- [7] 赖俊莉. 自拟化积汤联合米非司酮治疗子宫肌瘤 40 例临床观察[J]. 中医药导报, 2014, 20(4): 49-50.
- [8] 刘晓琴, 秦利, 折开娥, 等. 消癥汤联合米非司酮治疗气虚血瘀型子宫肌瘤的临床研究[J]. 中医药学报, 2014, 42(5): 122-124.
- [9] 倪小平, 马大正, 雷丽红, 等. 消癥汤治疗子宫肌瘤患者 130 例临床观察[J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 588-590, 594.
- [10] 李君, 王倩青. 调冲消癥方联合米非司酮治疗子宫肌瘤 50 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 208-211.

(收稿日期:2016-06-07)