

桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床观察

黄婉怡^{1*}, 刘 锦¹, 周立蓉², 蒋学华^{1#}, 王 凌¹(1.四川大学华西药学院, 成都 610041; 2.乐山职业技术学院附属医院妇产科, 四川 乐山 614000)

中图分类号 R711.74 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4641-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.12

摘 要 目的:观察桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效和安全性。方法:116例子宫肌瘤患者随机均分为对照组和观察组。对照组患者于月经期第1天开始饭前2 h口服米非司酮片25 mg,每日1次,连用10 d;观察组患者在对照组治疗的基础上于非月经期加服桂枝茯苓胶囊3粒,每日3次。两组患者均3个月为1个疗程,连续治疗2个疗程。观察两组患者的临床疗效,治疗前后血清促卵泡生成素(FSH)、雌二醇(E₂)、性激素结合球蛋白(SHBG)、子宫体积、月经量、子宫肌瘤体积及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者FSH、E₂、子宫体积、月经量、子宫肌瘤体积均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);而两组患者治疗前后SHBG、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤较单用米非司酮疗效更显著,安全性较好。

关键词 桂枝茯苓胶囊;米非司酮;子宫肌瘤;疗效;安全性

Clinical Observation of Guizhi Fuling Capsule Combined with Mifepristone in Treatment of Uterine Fibroids

HUANG Wan-yi¹, LIU Jin¹, ZHOU Li-rong², JIANG Xue-hua¹, WANG Ling¹(1.School of West China Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Dept. of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Hospital of Leshan Vocational and Technical College, Sichuan Leshan 614000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of Guizhi fuling capsule combined with mifepristone in treatment of uterine fibroids. METHODS: 116 patients with uterine fibroids were randomly divided into control group and observation group. Control group was orally given Mifepristone tablet 25 mg, 2 h before meal in the first day of menstrual period, once a day, for continuous 10 d; observation group was additionally given Guizhi fuling capsule 3 pills in non-menstrual period, 3 times a day. 3 months was regarded as a treatment course, it lasted 2 courses. Clinical efficacy, and E₂, FSH, SHBG, uterine volume, menstrual blood volume, uterine fibroid volume and incidence of adverse reactions in 2 groups before and after treatment were observed. RESULTS: Total effective rate in observation group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the FSH, E₂, uterine volume, menstrual blood volume and uterine fibroid volume in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); but there were no significant difference in the SHBG and adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The clinical efficacy of Guizhi fuling capsule combined with mifepristone in treatment of uterine fibroids is more significant than mifepristone alone, with good safety.

KEYWORDS Guizhi fuling capsule; Mifepristone; Uterine fibroid; Efficacy; Safety

injection[J].PMR, 2015, 7(4):443.

- [3] 王鸿健, 高永良. 带状疱疹后神经痛治疗进展[J]. 重庆医学, 2012, 41(16):1 654.
- [4] 储新娟. 阿米替林联合卡马西平治疗带状疱疹后神经痛疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2013, 15(10):1 690.
- [5] 章鹏. 加巴喷丁联合阿米替林治疗老年人带状疱疹后神经痛的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(12):90.
- [6] 尹帅领, 卜淑芳, 刘扬, 等. 加巴喷丁联合阿米替林治疗带状疱疹后神经痛临床疗效观察[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(1):66.

- [7] 黄乔东, 宫庆娟, 薄存菊, 等. DSA引导下背根节脉冲射频治疗带状疱疹后神经痛的疗效及安全性[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(13):2 187.
- [8] 张力. 中西医结合治疗带状疱疹遗留神经痛60例临床疗效观察[J]. 吉林大学学报:医学版, 2012, 38(05):947.
- [9] Tsai PS, Chang HC, Huang CJ. Postherpetic neuralgia is associated with an increased risk of coronary heart disease: a population-based cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3):1 052.
- [10] 姚俐, 梁一超, 陈伟军, 等. 国内帕罗西汀与阿米替林治疗抑郁症疗效的Meta分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(07):1 168.

* 工程师。研究方向:中药学。E-mail:13525019@qq.com

通信作者:教授。研究方向:临床药理学。E-mail:13525019@qq.com

子宫肌瘤为女性生殖器官良性肿瘤,发病率较高,多发于30~50岁妇女,近年来其发病率有升高且年轻化的趋势^[1-2]。目前,对于该药的发病机制尚未阐明,子宫肌瘤发生可能与局部多肽生长因子、雌二醇(E₂)、血清促卵泡生成素(FSH)等水平异常有关^[3-4]。临床治疗子宫肌瘤的常用方法为手术治疗和药物治疗,手术治疗后复发率较高,且子宫切除后影响患者生育功能;药物治疗可减轻手术风险,保留患者生育功能。在本研究中,笔者观察了桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2012年12月—2014年3月乐山职业技术学院附属医院收治的116例子宫肌瘤患者,均经B超、妇科检查确诊。排除标准:(1)近3个月内服用过激素类药物;(2)贫血、经期延长等;(3)严重心、肝、肾等器官并发症;(4)子宫内异位症,盆腔肿瘤;(5)其他严重原发病。将所有患者按随机数字表法均分为对照组和观察组。对照组年龄(35.7±4.9)岁,病程(2.3±1.1)年,单发肌瘤33例、多发肌瘤25例;按肌瘤部位分:肌壁间肌瘤132个、黏膜下肌瘤29个、浆膜下肌瘤25个;按肌瘤直径分:31个>5 cm、90个2~5 cm、65个<2 cm。观察组年龄(35.2±4.1)岁,病程(2.4±1.2)年,单发肌瘤36例、多发肌瘤22例;按肌瘤部位分:黏膜下肌瘤122个、浆膜下肌瘤35个、肌壁间肌瘤18个;按肌瘤直径分:17个>5 cm、82个2~5 cm、76个<2 cm。两组患者年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经该院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者于月经期第1天开始饭前2 h口服米非司酮片(湖北葛店人福药业有限责任公司,规格:25 mg/片)25 mg,每日1次,连用10 d;观察组患者在对照组治疗的基础上于非月经期加服桂枝茯苓胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,规格:0.31 g/粒)3粒,每日3次。两组患者均3个月为1个疗程,连续治疗2个疗程。治疗期间停止性生活、避免高强度活动等。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后FSH、E₂、性激素结合球蛋白(SHBG)、子宫体积、月经量、子宫肌瘤体积及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[5]

(1)治愈:临床症状、子宫肌瘤消失;(2)显效:临床症状基本消失或明显好转,子宫肌瘤较治疗前缩小>50%;(3)有效:临床症状有所好转,子宫肌瘤较治疗前缩小25%~50%;(4)无效:临床症状无明显好转,子宫肌瘤较治疗前缩小<25%。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	58	22	14	11	11	81.03
观察组	58	34	15	6	3	94.83

2.2 两组患者治疗前后FSH、E₂、SHBG水平比较

治疗前,两组患者FSH、E₂、SHBG水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者FSH、E₂均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后SHBG水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后FSH、E₂、SHBG水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the level of FSH, E₂ and SHBG between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	FSH, U/L	E ₂ , nmol/L	SHBG, nmol/L
对照组	58	治疗前	30.87±7.53	303.24±55.71	57.69±18.33
		治疗后	18.04±6.44*	209.83±47.09*	60.42±19.69
观察组	58	治疗前	31.62±7.96	307.98±57.12	58.76±19.52
		治疗后	12.35±5.78**	174.57±44.64**	61.23±20.97

注:与治疗前比较: * $P<0.05$,与对照组比较, * $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后子宫体积、月经量、子宫肌瘤体积比较

治疗前,两组患者子宫体积、月经量、子宫肌瘤体积比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者子宫体积、月经量、子宫肌瘤体积均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后子宫体积、月经量、子宫肌瘤体积比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of uterine volume, menstrual blood volume and uterine fibroid volume between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	子宫体积, cm ³	月经量, ml	子宫肌瘤体积, cm ³
对照组	58	治疗前	145.96±47.32	325.83±25.64	63.23±20.17
		治疗后	119.80±40.07*	232.79±31.08*	42.79±15.84*
观察组	58	治疗前	147.53±50.69	327.25±27.31	62.85±21.32
		治疗后	105.27±34.35**	197.40±24.86**	35.01±16.79**

注:与治疗前比较: * $P<0.05$,与对照组比较, * $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, * $P<0.05$

2.4 不良反应

对照组患者出现2例轻微皮疹,1例轻度恶心,不良反应发生率为5.17%;观察组患者出现1例腹泻,1例轻微皮疹,不良反应发生率为3.45%;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应均可自行缓解,未影响治疗。

3 讨论

子宫肌瘤为常见妇科疾病,临床主要表现为不规则阴道出血、月经期延长、周期缩短等^[6-7]。有研究显示,子宫肌瘤的发生发展与孕激素受体、雌激素受体数量相关:子宫肌瘤组织中孕激素、雌激素受体数量高于周围正常组织,孕激素可通过刺激肌瘤细胞核分裂促进肌瘤生长^[8-9]。米非司酮无性激素和孕激素活性,与孕酮受体亲和力大于黄体酮,可有效阻滞孕激素生成,通过下调雌激素和孕激素受体数量,减弱雌激素和孕激素作用,缩减子宫肌瘤体积^[10]。

子宫肌瘤在中医属“癥瘕”范畴,与气滞血瘀有关^[11-12],正气虚弱、血气失调、脏腑不合,加上外邪入侵,导致胞脉气滞血瘀,气为血之帅,血为气之母,宜采用活血化癥疗法。桂枝茯苓胶囊处方源于《金匱要略》中桂枝茯苓丸方,具有活血化癥,温阳利水之效,可治疗妇人癥瘕,妊娠后漏下不止。该药由桂枝、丹皮、芍药、茯苓、桃仁5味中药组成,具有活血散结、化痰消症之功效,可用于治疗子宫肌瘤、卵巢囊肿等症^[12]。桂枝温经散寒,活血通络;茯苓益气养心,通阳化气除寒湿;丹皮、桃仁、芍药活血化癥,芍药还能养血和营,解痉止痛。

SHBG是运输性激素的载体,雌激素在血液循环中约有95%可与SHBG结合。有研究显示,SHBG在子宫肌瘤组织中表达增强,参与了子宫细胞性激素代谢^[13]。本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组;治疗后,两组患者FSH、E₂、子宫体积、月经量、子宫肌瘤体积均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义,而两组患者治疗前后SHBG、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。这说明,桂枝茯苓胶囊中活血化癥类药物可有效改善微循环,抗血栓形成,抑制异常组织增生,增加机体免疫力、抗炎;米非司酮可通过竞争受体阻断孕激素、雌激素作用,抑制基因转录翻译水平,从而减少雌激素释放,抑制血管内皮生长因子生成,达到抑制子宫肌瘤作用,两药联用较单用米非司酮疗效更显著,安全性较好。

综上所述,桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤较单用米非司酮疗效更显著,安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

[1] 苏萍,廖铃,周文,等.重庆市三级甲等医院子宫肌瘤治疗

现状的调查分析[J].中国药房,2012,23(40):3764.

- [2] 胡焰,李健和,王霞,等.氨甲环酸治疗月经过多的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2014,33(2):105.
- [3] Arthur R, Kachura J, Liu G, et al. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014, 36(3):240.
- [4] 周清,杨孝军,郑飞云,等.桂枝茯苓胶囊配伍米非司酮治疗子宫肌瘤的Meta分析[J].中国全科医学,2013,16(8):911.
- [5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:人民卫生出版社,1993:153,215.
- [6] Yuan H, Wang C, Wang D, et al. Comparing the effect of laparoscopic supracervical and total hysterectomy for uterine fibroids on ovarian reserve by assessing serum anti-mullerian hormone levels: a prospective cohort study [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(4):637.
- [7] Xiao F, Li Q, Liang K. Comparative pharmacokinetics of three triterpene acids in rat plasma after oral administration of Poria extract and its formulated herbal preparation: Guizhi fuling capsule[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1):117.
- [8] Cubilla MA, Bermúdez V, Marquioni Ramella MD, et al. Mifepristone, a blocker of glucocorticoid receptors, promotes photoreceptor death[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1):313.
- [9] Moravsek MB, Bulun SE. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015, 27(4):276.
- [10] 金筱筱,郑灵芝.中西医结合治疗子宫肌瘤疗效和安全性分析[J].中华全科医学,2013,11(12):1887.
- [11] 白慧萍.桂枝茯苓丸胶囊配合米非司酮对子宫肌瘤患者肌瘤体积、血红蛋白及其临床症状的影响[J].陕西中医, 2014(10):1366.
- [12] 陆菁,沈群.补消法针刺与桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的临床研究[J].同济大学学报:医学版,2012,33(3):90.
- [13] 朱新贤,夏红,李莉,等.子宫肌瘤组织中性激素结合球蛋白 mRNA 的表达[J].同济大学学报:医学版,2002,23(1):36.

(收稿日期:2015-07-03 修回日期:2015-09-24)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅