

宫瘤消胶囊联合西药对子宫肌瘤的抑制效果及部分作用机制研究

任玮玮¹, 杨瑾²

(1. 义乌市妇幼保健院妇科, 浙江 义乌 322000; 2. 宁波市明州医院妇科, 浙江 宁波 315199)

摘要 目的:探讨宫瘤消胶囊联合西药对子宫肌瘤的抑制效果及其部分作用机制。方法:将112例符合入选标准的子宫肌瘤患者随机分为2组:对照组($n=56$)给予规范化西药治疗,观察组($n=56$)给予宫瘤消胶囊联合西药治疗,疗程3个月经周期。比较两组临床总有效率,观察子宫及肌瘤体积变化,测定血清性激素水平、炎症因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6)、基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP-2、TIMP-9)。结果:观察组总有效率显著高于对照组,子宫体积及肌瘤体积显著小于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组血清E₂、P、LH、TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6、MMP-2、MMP-9显著低于对照组,TIMP-2、TIMP-9显著高于对照组($P<0.05$)。结论:宫瘤消胶囊联合西药治疗子宫肌瘤具有良好疗效,其机制可能与调节性激素分泌、抗炎、MMP与TIMP平衡等有关。

关键词 子宫肌瘤;宫瘤消胶囊;米非司酮;抑制;机制

中图分类号:R969.4 文献标识码:A 文章编号:1001-4454(2020)07-1745-04

DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2020.07.040

子宫肌瘤是育龄期女性多发病,主要临床表现为腹部肿块、阴道出血、腹部疼痛等,因以良性居多,故临床多以药物治疗为主。米非司酮等西药在子宫肌瘤的治疗中应用较多,但疗效有限,且不宜长期大剂量应用,故近年来越来越多的学者倾向于中西医结合治疗子宫肌瘤的研究^[1]。宫瘤消胶囊有软坚散结、活血化瘀的功效,在子宫肌瘤治疗中具有一定疗效,但其作用机制并不明确,加之目前尚缺乏科学、规范的中医疗效评价体系,限制了其临床应用^[2]。本研究对子宫肌瘤患者采用宫瘤消胶囊联合西药治疗,并从子宫血流动力学参数、血清性激素、炎症相关因子、基质金属蛋白酶(MMPs)及其组织抑制剂(TIMPs)等多方面评价其可能作用机制,旨在为其临床应用提供更多参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集义乌市妇幼保健院于2018年1月-2019年1月收治的良性子宫肌瘤患者112例为研究对象。采用随机数字表法将患者分为2组:对照组56例,年龄30~55岁,平均(41.45±4.69)岁;肌瘤数量:单发性肌瘤46例,多发性肌瘤10例;肌瘤直径1.8~4.8 cm,平均(3.17±0.89)cm;病程3个月~8年,平均(3.41±0.98)年;肌瘤类型:肌壁间肌瘤33例,浆膜下肌瘤11例,黏膜下肌瘤6例,混合型肌瘤6例。观察组56例,年龄30~55岁,平均(42.03±4.91)岁;肌瘤数量:单发性肌瘤43例,多发性肌瘤13例;肌瘤直径1.5~5.0 cm,平均

(3.39±0.91)cm;病程5个月~9年,平均(3.52±1.01)年;肌瘤类型:肌壁间肌瘤29例,浆膜下肌瘤15例,黏膜下肌瘤7例,混合型肌瘤5例。两组患者的一般临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。研究前患者知情且签署知情同意书,研究经本院伦理学委员会审核批准。

1.2 诊断标准 (1)子宫肌瘤西医诊断符合《妇产科学》(第8版)^[3]中相关内容,经妇科检查、B超检查结合临床症状(压迫症状、月经异常等)确诊。(2)中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》。

1.3 纳入标准 (1)符合子宫肌瘤西医诊断标准和中医辨证标准;(2)单个肌瘤最大直径≤5 cm,或子宫体积<10周妊娠子宫大小;(3)年龄20~60岁;(4)入组前3个月内未接受其他相关治疗。

1.4 排除标准 (1)原发性痛经、盆腔炎者;(2)合并子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、卵巢肿瘤、子宫内膜癌患者;(3)阔韧带肌瘤、子宫颈肌瘤等特殊位置肌瘤者;(4)合并严重脏器功能不全、血栓性疾病、不明原因性脏器出血者;(5)已知对本研究用药成分过敏或过敏性体质者。

1.5 剔除标准 (1)入组后发现不符合诊断及入选标准者;(2)研究期间依从性较差,影响试验结果评价及指标测定者;(3)研究期间未按时复诊而失访或非疗效因素退出者;(4)研究期间发生严重不良事件,经医生判断需终止试验者。

1.6 治疗方法 对照组患者均予以米非司酮(华

收稿日期:2020-03-26

作者简介:任玮玮(1973-),女,硕士,副主任医师,研究方向:妇产科;E-mail:xingyingx83698@163.com。

润紫竹药业有限公司,规格:25 mg/片,国药准字 H10950003)晚餐后 30 min 口服,25 mg/次,1 次/天。观察组在对照组的基础上加用宫瘤消胶囊(山东步长神州制药有限公司,规格:0.5 g/粒,国药准字 Z20055635)餐后 30 min 口服,3 g/次,3 次/天。两组月经正常者均于月经来潮第 3 天开始服药,月经量少及停经者每日服药,月经量多者则经期停药,且保证每月服药至少 21 天,连续服用 3 个月经周期(3 个月)后评价疗效。

1.7 观察指标

1.7.1 临床评价:观察月经周期变化及伴随症状改善情况,治疗前及用药结束后各进行 1 次阴式子宫彩超检查,测量子宫及肌瘤三维径线的半径(a、b、c),按照椭球体积计算公式计算子宫或肌瘤体积 $=4/3\pi abc$ 。

1.7.2 血液检查:(1)性激素测定:未绝经者,在治疗前及用药结束后月经第 3~5 天采集外周静脉血,月经停闭者与上述患者同时间点采血。晨取空腹静脉血 3 mL,以电化学发光法测定血清雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)、促卵泡素(FSH)和孕酮(P)。(2)治疗前及用药结束后晨取空腹静脉血 3 mL,采

用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清肿瘤坏死因子α(TNF-α)、γ-干扰素(IFN-γ)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-9(TIMP-9)。

1.8 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》拟定疗效标准。治愈:相关症状完全消失,超声复查提示子宫大小恢复正常,肌瘤萎缩或消失;显效:相关临床症状大部分消失或显著改善,肌瘤体积缩小>50%;有效:相关临床症状有所减轻,肌瘤体积缩小 30%~50%;无效:未达上述标准。

1.9 统计学处理 采用 SPSS 22.0 版统计学软件进行数据统计学处理。计数资料以百分率(%)表示,组间比较比较采用卡方检验;符合正态分布、方差齐性计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 结果如表 1 所示,观察组总有效率显著高于对照组(P<0.05)。

表 1 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	56	12(21.43)	30(53.57)	12(21.43)	2(3.57)	54(96.43) [#]
对照组	56	6(10.71)	21(37.50)	17(30.36)	12(21.43)	44(78.57)

注:与对照组比较,[#]P<0.05

2.2 两组患者治疗前后子宫体积、肌瘤体积比较 结果如表 2 所示,治疗前两组患者子宫体积与肌瘤体积差异无统计学意义(P>0.05)。与治疗前比

较,治疗后两组患者子宫体积与肌瘤体积均显著减小(P<0.05),且观察组患者子宫体积与肌瘤体积显著小于对照组(P<0.05)。

表 2 两组患者治疗前后子宫体积、肌瘤体积比较(cm³, $\bar{x}\pm s$,n=56)

组别	子宫体积		肌瘤体积	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	147.21±21.45	102.14±13.89 ^{**}	60.32±12.67	32.94±9.54 ^{**}
对照组	146.71±20.24	115.94±15.61 [*]	59.51±11.46	39.68±11.21 [*]

注:与治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组比较,[#]P<0.05

2.3 两组患者治疗前后血清性激素水平比较 结果如表 3 所示,治疗前两组患者血清 E₂、LH、FSH、P 水平差异无统计学意义(P>0.05)。与治疗前比较,

治疗后两组患者血清 E₂、LH、FSH、P 水平显著降低(P<0.05),且观察组患者血清 E₂、LH、P 水平显著低于对照组(P<0.05)。

表 3 两组患者治疗前后血清性激素水平比较($\bar{x}\pm s$,n=56)

组别		E ₂ /(pmol/L)	FSH/(mIU/L)	LH/(mIU/mL)	P/(mmol/L)
观察组	治疗前	265.81±50.43	23.21±5.95	19.56±4.12	2.62±0.78
	治疗后	158.72±20.85 ^{**}	14.51±2.22 [*]	11.84±2.07 ^{**}	1.21±0.32 ^{**}
对照组	治疗前	259.54±49.78	22.94±6.12	18.71±3.65	2.57±0.71
	治疗后	202.61±30.39 [*]	15.28±2.43 [*]	13.41±2.21 [*]	1.67±0.43 [*]

注:与治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组比较,[#]P<0.05

2.4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较
结果如表 4 所示,治疗前两组患者血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患者血清 TNF- α 、IFN- γ 、

IL-1、IL-6 水平显著降低($P<0.05$),且观察组患者血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6 水平显著低于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s, n=56$)

组别		TNF- α /(ng/L)	IFN- γ /(pg/mL)	IL-1/(pg/mL)	IL-6/(ng/L)
观察组	治疗前	39.41 \pm 9.33	21.52 \pm 3.69	162.34 \pm 20.65	66.91 \pm 17.62
	治疗后	22.25 \pm 6.41**	16.21 \pm 1.58**	55.32 \pm 12.03**	19.62 \pm 4.89**
对照组	治疗前	38.21 \pm 8.21	20.94 \pm 3.32	158.71 \pm 19.42	64.21 \pm 15.91
	治疗后	27.54 \pm 6.83*	18.31 \pm 1.79*	79.85 \pm 15.41*	28.73 \pm 3.37*

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

2.5 两组患者治疗前后血清 MMPs、TIMPs 水平比较
结果如表 5 所示,治疗前两组患者血清 MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-9 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患者血清

MMP-2、MMP-9 水平显著降低,TIMP-2、TIMP-9 水平显著升高($P<0.05$),且观察组患者血清 MMP-2、MMP-9 水平显著低于对照组,TIMP-2、TIMP-9 水平显著高于对照组($P<0.05$)。

表 5 两组患者治疗前后血清 MMPs、TIMPs 水平比较($\bar{x}\pm s, n=56$)

组别		MMP-2	MMP-9	TIMP-2	TIMP-9
观察组	治疗前	233.21 \pm 30.71	285.91 \pm 50.12	206.23 \pm 25.71	150.21 \pm 27.46
	治疗后	120.21 \pm 22.19**	131.24 \pm 30.21**	310.31 \pm 49.34**	237.29 \pm 40.21**
对照组	治疗前	229.84 \pm 28.36	281.51 \pm 48.53	210.12 \pm 28.27	152.45 \pm 29.51
	治疗后	152.12 \pm 25.22*	177.94 \pm 33.42*	280.25 \pm 31.41*	200.41 \pm 42.22*

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

3 讨论

子宫肌瘤发病机制复杂,虽多为良性,但易诱发不孕症或增加流产风险,重则可引起继发性贫血、肌瘤恶变等^[4]。外科手术治疗子宫肌瘤短期内虽可获得显著效果,但对生育功能具有一定损害,且属于有创手段,大部分患者仍以药物保守治疗为主。米非司酮是当前治疗子宫肌瘤应用最多的药物之一,能阻断孕激素的分泌,抑制雌孕激素受体而促进肌瘤的萎缩、坏死,可在一定程度上缓解临床症状,但疗效不稳定,停药后病情容易复发,远期效果并不理想^[5]。子宫肌瘤属中医“癥瘕”“崩漏”“石瘕”等范畴,病因病机复杂,涉及妇女平素体质、经期、产时及产后等多时期状态,病位在胞宫,累及冲任二脉及肝脾肾诸脏。现代医家研究认为“瘀”贯穿本病始末,或因虚致瘀,或因寒致瘀,或痰湿、血瘀、气滞互结,从病性角度而言本病当属虚实错杂之证,实为瘀结致癥块形成,虚为脏腑虚衰、正气不足,治疗当取祛瘀散结之法,并兼顾补调正气^[6]。

宫瘤消胶囊是目前临床治疗子宫肌瘤的常用中成药,由牡蛎、香附、莪术、三棱等 11 味中药制成,具有活血化瘀,软坚散结的功效。本研究结果显示观察组在米非司酮治疗的基础上加用宫瘤消胶囊,子宫体积及肌瘤体积缩小幅度较对照组单用米非司酮

更为显著,总有效率亦较对照组显著提高($P<0.05$),近期疗效更为满意。子宫肌瘤实际上是一种性激素依赖性疾病,多伴有雌孕激素分泌紊乱,主要表现为 E₂、LH、FSH、P 等表达异常。本研究中两组患者治疗后性激素水平显著降低,而观察组 E₂、LH、P 的降幅更为显著,这与既往报道^[7,8]基本一致。

虽然宫瘤消胶囊在子宫肌瘤中的治疗作用已获得诸多研究证实,但其机制并不明确。新近研究发现子宫肌瘤患者的发生与多种生长因子、细胞因子密切相关,疾病发生及发展过程中常存在微炎症状态^[9]。TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6 等炎症细胞因子均被证实参与了子宫肌瘤的发生及发展,能诱导多种炎症细胞因子的释放,加重局部平滑肌组织的炎症损伤,增加血管通透性,诱导肌瘤生长^[10,11]。MMPs 已被证实与肿瘤细胞的侵袭和转移关系密切,在子宫肌瘤患者的病灶组织及外周血中均呈显著高表达,这可能也是导致子宫肌瘤生长的机制之一^[12]。其中 MMP-2 能促进细胞基底膜的水解,从而诱导病灶浸润;MMP-9 则可促进细胞外基质及基底膜的降解,还可刺激其他细胞因子、蛋白酶活性增强,促进 VEGF 的释放而加速血管新生及血管网的建立,促进子宫肌瘤的不断生长^[13,14]。TIMPs 是

MMPs 的一类特异性组织抑制剂,两者发生非共价结合后可产生复合体而抑制 MMPs 的活性^[15]。本研究中两组患者治疗后血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6、MMP-2、MMP-9 均显著降低,TIMP-2、TIMP-9 水平显著升高,但观察组的改善显著优于对照组。证实炎症因子过表达、MMPs 升高及 TIMPs 不足可能参与了子宫肌瘤的发生及发展过程,且应用宫瘤消胶囊能更好地抑制促炎因子及 MMPs 的表达,提高 TIMPs 水平,从而抑制肌瘤的生长。

综上所述,宫瘤消胶囊联合西药治疗子宫肌瘤具有显著优势,可使瘤体消失或缩小,其机制可能与调节炎症因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6 等)、MMPs 与 TIMPs 平衡等而抑制肿瘤细胞生长有关。但本研究样本较小且观察指标较少,其具体作用机制还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 魏艳玲,廉航,陈群,等. 逐瘀散结汤联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床疗效及对血清心肌素、NF- κ B p65、VEGF 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(36): 7116-7119.
- [2] 陈丽英,廖月,邓燕春. 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): 2762-2763, 2764.
- [3] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 310-312.
- [4] 穆永旭,闫瑞强,何俊峰,等. 白芨中性多糖栓塞颗粒与 PVA 治疗子宫肌瘤临床疗效比较[J]. 中药材, 2014, 37(12): 2312-2314.
- [5] 周绵莉,毛惠,喻小兰,等. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对血清 VEGF、ER 和 PR 水平的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(8): 81-84.
- [6] 任聪,刘大胜,王凤,等. 中医药治疗子宫肌瘤的研究进展及述评[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 135-138.
- [7] 张生兰,马西文. 宫瘤消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤对患者子宫肌瘤体积及激素水平的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(11): 2749-2452.
- [8] 任爱玲. 宫瘤消胶囊联合亮丙瑞林治疗围绝经期子宫肌瘤的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8): 2005-2008.
- [9] 张冬红,牛建清,杨素梅. VEGF、MMP-2 和 TNF- α 在子宫肌瘤组织中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 32(14): 3912-3914.
- [10] 朱晓兰,李洁明. 米非司酮联合宫瘤消胶囊对子宫肌瘤患者细胞因子和性激素水平影响研究[J]. 中国性科学, 2016, 25(4): 56-59.
- [11] 赵娟娟,管付娟. 桂枝茯苓胶囊对子宫肌瘤患者性激素水平及肿瘤标志物的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(16): 1506-1509.
- [12] 卢斋,陈华,钟业超,等. 子宫肌瘤组织信号通路分子及 MMPs、IL-6、IL-10 的表达及临床意义[J]. 海南医学, 2017, 28(17): 2762-2764.
- [13] 张娟,李明勇,贺元,等. 微电场对滋养细胞迁移/侵袭相关 MMPs/TIMPs 表达的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(7): 869-872.
- [14] 曹霞,何国照. 子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤效果及对患者血清 MMPs、TIMPs、性激素水平的影响[J]. 山东医药, 2018, 58(26): 76-78.
- [15] Reuter B, Rodemer C, Grudzinski S, et al. Effect of simvastatin on MMPs and TIMPs in human brain endothelial cells and experimental stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(2): 156-159.