

消瘤丸治疗气滞血瘀证子宫肌瘤 55 例临床分析

吴苗敏, 刘娜, 韩璐*

(新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的:**评价消瘤丸治疗气滞血瘀证子宫肌瘤的临床疗效及作用机制的探讨。**方法:**将 110 例患者采用随机、对照方法,按数字表法分为对照组和观察组各 55 例。对照组口服米非司酮片,25 mg/次,1 次/d。观察组服用消瘤丸,9 g/次,2 次/d。两组疗程均为 12 周。进行治疗前后肌瘤、子宫体积测量;进行气滞血瘀证评分;检测治疗前后包括促卵泡刺激素(FSH),促黄体生成素(LH),催乳素(PRL),雌二醇(E₂)和孕激素(P)和血流变学指标。**结果:**观察组临床疗效总有效率为 94.55%,对照组为 78.18%,观察组优于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组肌瘤和子宫体积均小于对照组($P < 0.01$);观察组在治疗后第 8,12 周气滞血瘀证评分低于对照组($P < 0.01$),治疗后观察组气滞血瘀证评分下降幅度多于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞聚集指数均比治疗前下降,并低于治疗后对照组($P < 0.01$);治疗后观察组 FSH,LH,E₂ 水平低于对照组($P < 0.01$),治疗后两组 PRL 和 P 水平组间差异无统计学意义。**结论:**消瘤丸在缩小肌瘤体积、子宫体积、减轻气滞血瘀证评分方面均优于米非司酮片,并能改善血液流变学指标,调节女性激素,其临床疗效优于米非司酮片,值得临床使用。

[关键词] 子宫肌瘤; 气滞血瘀证; 消瘤丸; 性激素; 血液流变学

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0204-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130204

Clinical Analysis of Xiaoliu Pills in Treating 55 Patients with Uterus Myoma of Qi Stagnation and Blood Stasis Syndrome WU Miao-min, LIU Na, HAN Lu* (Affiliated Hospital of Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical effect of Xiaoliu pills in treating uterus myoma of qi stagnation and blood stasis syndrome, and to explore its mechanism of action. **Method:** One hundred and ten patients were randomly divided into the control group (55 cases) and the observation group (55 cases) by a random number table. Patients in the control group received 25 mg mifepristone once daily. Patients in the observation group received 9 g Xiaoliu pills twice daily. All patients received 12 weeks of treatment. Before and after treatment, volume of fibroid and uterine was detected. Scores of qi stagnation and blood stasis were graded. Levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estrogen (E₂), progesterone (P) and indexes of hemorrheology were detected. **Result:** The total clinical efficiency in the observation group was 94.55%, which was superior to that of 78.18% in the control group ($P < 0.05$). After therapy, volume of fibroid and uterine in the observation group was smaller than that in the control group ($P < 0.01$). At the eighth and twelfth week after treatment, scores of qi stagnation and blood stasis in the observation group were lower ($P < 0.01$), falling range was larger than those in the control group ($P < 0.01$). After therapy, levels of whole blood viscosity (high shear, low shear), plasmatic viscosity, fibrinogen and erythro-agglutination index decreased, and the results were lower in the control group ($P < 0.01$). Levels of FSH, LH and E₂ in observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$), while, there was no statistically significant difference for the levels of PRL and P between two groups. **Conclusion:** The clinical effect of Xiaoliu pills on reducing volume of fibroid and uterine and decreasing scores of qi stagnation and blood stasis was superior

[收稿日期] 20150121(117)

[第一作者] 吴苗敏,副主任医师,从事中西医结合妇产科临床及中医证型研究,Tel:13999100121,E-mail:13999100121@163.com

[通讯作者] *韩璐,硕士,主任医师,从事中西医结合妇科临床工作,Tel:13999255699,E-mail:13999255699@163.com

to mifepristone. Moreover, it could ameliorate hemorrheology and regulate female sex hormone, so it is worthy to be used in clinic.

[Key words] myoma of uterus; qi stagnation and blood stasis; Xiaoliu pills; hormone; hemorrheology

子宫肌瘤是女性生殖器官中最常见的良性肿瘤,可以引起疼痛、月经异常、腹部肿块、继发贫血、甚至不孕与流产等,少部分患者会恶变,因此给患者带来身心的严重影响。目前认为雌激素和孕激素是促使肌瘤发生、发展的重要原因,还与免疫、遗传等因素有关。西医主张采用手术治疗本病,虽然瘤体得以切除,但无法根除病因,其临床复发率依然很高,且不适用未婚或有生育要求的妇女^[1]。因此实际上保守治疗是目前临床主要措施,以激素为主保守疗法是西医常用手段,临床虽有肯定疗效,但副作用明显,并发症多。中医药作为重要保守治疗措施,在子宫肌瘤的防治起着重要的作用,在缩小瘤体,缓解症状,减少子宫出血,恢复体力或免除患者手术痛苦等方面有确切的疗效^[2]。

消瘤丸具有活血化瘀、消癥散结之功,用于子宫肌瘤的治疗。前期初步研究显示本品具有缩小肌瘤的作用^[3]。本研究采用随机、对照方法进一步观察了本品治疗子宫肌瘤的疗效,并从血液流变学和激素水平方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共计入选 110 例患者,均符合研究方案要求,所有病例均来源于 2013 年 4 月—2014 年 7 月新疆医科大学附属中医医院妇科门诊。采用随机、对照方法,按数字表分为对照组和观察组各 55 例。对照组年龄 30~49 岁,平均(42.6±6.4)岁;病程 3 个月~2.5 年,平均(8.5±4.5)个月;单发肌瘤 27 例,多发 28 例;手术后复发 25 例;中肌壁间肌瘤 45 例,浆膜下肌瘤 9 例,黏膜下肌瘤 1 例;平均瘤体直径(3.6±1.53)cm。观察组年龄 33~50 岁,平均(41.2±7.1)岁;病程 5 个月~2.7 年,平均(8.2±4.9)个月;单发肌瘤 30 例,多发 25 例;手术后复发 22 例;中肌壁间肌瘤 47 例,浆膜下肌瘤 8 例;平均瘤体直径(3.7±1.65)cm。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》,西医诊断根据临床症状,结合经妇科检查和腹部 B 超进行确诊。气滞血瘀辨证标准:下腹包块,触之不坚,固定难移;月经量多,淋漓难尽;经色紫暗,经质黏稠有块,小腹胀痛或刺痛,下腹坠胀,乳房胀痛,舌暗有瘀斑,脉沉弦或细涩。

1.3 纳入标准 ①采用彩超明确诊断子宫肌瘤诊断,且符合气滞血瘀证辨证者;②年龄 30~50 岁;③肌瘤直径 <5.5 cm,或 >5.5 cm,但无手术指征且要求保守治疗者;④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①妊娠期或哺乳期妇女;②合并有子宫内膜异位症或子宫腺肌症;③合并妇科恶性肿瘤;④合并心、肝、肾、造血及内分泌代谢系统严重原发性疾病和精神病;⑤过敏体质、对多种药物过敏者。

1.5 治疗方法 对照组采用米非司酮片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H20000649),从月经第 1 天开始服用,25 mg/次,1 次/d。观察组采用消瘤丸(国药集团新疆制药有限公司,新药字 Z20040808),从月经第 1 天开始服用,9 g/次,2 次/d。两组疗程为每 2 周随访 1 次,共 12 周,月经期间均不停服。

1.6 观察指标 ①子宫和肌瘤体积,采用月经干净后 3~7 d 采用彩色超声诊断仪进行测量,计算公式为 $4/3\pi abc$,其中 abc 分别表示自子宫肌瘤在 B 超三维界面中的径线。治疗前后各评价 1 次。②气滞血瘀证评分,包括子宫大小、下腹包块、经量、经期、经色、经质黏稠有块、小腹疼痛、下腹坠胀、乳房胀痛等,分级评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》,分别于治疗前、治疗后 4, 8, 12 周进行评价。③血液流变学,于月经干净后 7 d,抽取空腹静脉血 4 mL,加 0.1 mL 肝素抗凝剂,采用 ZL9000plus 检测仪器检测,治疗前后各检测 1 次。④性激素水平,包括促卵泡刺激素(FSH),促黄体生成素(LH),催乳素(PRL),雌二醇(E₂)和孕激素(P),于月经干净后 7 d 进行检测,治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。痊愈:肌瘤消失,子宫大小恢复正常,经量、经期恢复正常;显效:临床症状、体征基本消失,肌瘤明显缩小 1/2 以上;有效:肌瘤缩小 1/3,症状、体征明显减轻;无效:治疗后肌瘤、子宫大小无缩小,症状改善不明显。

1.8 统计学处理 统计分析采用 SPSS 18.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床疗效总有效

率为 94.55%, 对照组为 78.18%, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effect in two groups

| 组别 | 治愈/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|------|------|------|------|---------------------|
| 对照 | 13 | 20 | 10 | 12 | 78.18 |
| 观察 | 25 | 17 | 10 | 3 | 94.55 ¹⁾ |

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后肌瘤大小和子宫体积比较 两组治疗后肌瘤大小和子宫体积均比治疗前减小 ($P < 0.01$), 治疗后观察组肌瘤大小和子宫体积小与对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组不同时点气滞血瘀证评分比较 治疗后 4, 8, 12 周, 两组气滞血瘀证评分均呈逐渐下降趋势 ($P < 0.01$), 观察组在治疗后 8, 12 周气滞血瘀证评分低于对照组 ($P < 0.01$), 治疗后观察组气滞血瘀证评分下降幅度多于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 两组治疗后血液流变学指标变化比较 治疗后对照组低切全血黏度、红细胞聚集指数较治疗前

表 2 两组治疗前后肌瘤大小和子宫体积比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 2 Comparison of size of fibroid and volume of uterine in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

| 组别 | 时间 | 肌瘤大小 | 子宫体积 |
|----|-----|-----------------------------|------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 13.65 ± 3.48 | 245.1 ± 64.3 |
| | 治疗后 | 6.41 ± 2.05 ¹⁾ | 157.7 ± 45.7 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 14.13 ± 3.76 | 256.9 ± 70.5 |
| | 治疗后 | 5.16 ± 1.83 ^{1,2)} | 119.3 ± 41.6 ^{1,2)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4 ~ 5 同)。

下降, 其他指标变化无统计学意义; 治疗后观察组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞聚集指数均比治疗前下降, 并低于治疗后的对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 两组治疗前后血清性激素水平变化比较 治疗后两组 FSH, LH, E₂, PRL 和 P 水平均比治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组 FSH, LH, E₂ 水平低于对照组 ($P < 0.01$), 两组治疗后 PRL 和 P 水平组间差异无统计学意义, 见表 5。

表 3 两组不同时点气滞血瘀证评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 3 Comparison of scores of qi stagnation and blood stasis at different point of time ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前后差值 |
|----|------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | 4 周 | 8 周 | 12 周 | |
| 对照 | 28.1 ± 3.4 | 22.7 ± 3.5 ¹⁾ | 18.2 ± 3.1 ¹⁾ | 14.6 ± 2.6 ¹⁾ | 15.3 ± 3.7 |
| 观察 | 27.7 ± 3.6 | 21.8 ± 3.4 ¹⁾ | 14.1 ± 2.7 ^{1,2)} | 7.5 ± 2.2 ^{1,2)} | 20.8 ± 3.6 ^{1,2)} |

注:与前一时间点比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 4 Comparison of indexes of hemorrheology in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

| 组别 | 时间 | 高切全血黏度 | 低切全血黏度 | 血浆黏度 | 纤维蛋白原 | 红细胞聚集指数 |
|----|-----|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | /mPa·s | /mPa·s | /mPa·s | /g·L ⁻¹ | |
| 对照 | 治疗前 | 6.47 ± 0.85 | 13.75 ± 1.63 | 2.15 ± 0.57 | 4.07 ± 0.65 | 3.72 ± 0.31 |
| | 治疗后 | 6.19 ± 0.74 | 12.26 ± 1.51 ¹⁾ | 1.97 ± 0.48 | 3.88 ± 0.62 | 3.55 ± 0.29 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 6.52 ± 0.93 | 14.05 ± 1.60 | 2.09 ± 0.51 | 4.11 ± 0.68 | 3.68 ± 0.28 |
| | 治疗后 | 5.37 ± 0.69 ^{1,2)} | 11.32 ± 1.46 ^{1,2)} | 1.67 ± 0.38 ^{1,2)} | 3.42 ± 0.37 ^{1,2)} | 2.36 ± 0.26 ^{1,2)} |

表 5 两组治疗前后血清性激素水平变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 5 Comparison of levels of female sex hormone in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

| 组别 | 时间 | FSH/U·L ⁻¹ | LH/U·L ⁻¹ | E ₂ /pmol·L ⁻¹ | PRL/μg·L ⁻¹ | P/μg·L ⁻¹ |
|----|-----|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 观察 | 治疗前 | 26.6 ± 3.7 | 22.3 ± 3.2 | 181.2 ± 46.4 | 20.8 ± 4.2 | 3.69 ± 1.24 |
| | 治疗后 | 16.5 ± 2.6 ¹⁾ | 14.8 ± 2.7 ¹⁾ | 126.4 ± 38.7 ¹⁾ | 17.2 ± 4.1 ¹⁾ | 2.24 ± 0.95 ¹⁾ |
| 对照 | 治疗前 | 28.4 ± 4.1 | 23.6 ± 3.5 | 179.3 ± 43.6 | 21.7 ± 5.4 | 3.73 ± 1.18 |
| | 治疗后 | 14.2 ± 2.0 ^{1,2)} | 12.5 ± 2.2 ^{1,2)} | 92.6 ± 35.1 ^{1,2)} | 18.1 ± 4.7 ¹⁾ | 2.15 ± 0.87 ¹⁾ |

3 讨论

子宫肌瘤发病机制目前尚不明确,可能与包括年龄、基因等不可抗力因素,及饮食习惯、情志因素、环境因素、既往炎症史、生育、节育史等多种因素有关^[4]。近来研究表明女性激素的代谢紊乱可能在子宫肌瘤的发生、发展中扮演着重要角色。子宫肌瘤内雌激素受体表达高于周围正常组织,因此肌瘤组织局部形成的异常高的E₂及其受体环境可能是诱发子宫肌瘤的主要因素^[2]。孕激素可促进子宫肌瘤肿瘤细胞的增殖,促进肌瘤的生长,肌瘤组织中孕激素受体同样呈高表达;同时,雌激素可促进孕激素受体的表达和活化,激活的孕激素受体刺激表皮生长因子、胰岛素样生长因子等多种生长因子的活性,促成子宫肌瘤生长^[5]。PRL在子宫肌瘤患者水平升高,PRL可通过刺激子宫肌瘤细胞的促有丝分裂活性蛋白激酶的活性而促进子宫肌瘤的生长^[2]。

手术治疗是子宫肌瘤常见的治疗方法,但近来研究显示子宫具有内分泌功能,子宫切除后导致患者出现更年期综合征、冠心病、骨质疏松等疾病,加上绝经后肌瘤可逐渐萎缩,因此临床主张采用药物保守治疗^[6]。

子宫肌瘤属于中医“癥瘕”、“积聚”、“石瘕”等范畴,多因七情内伤,冲任失养,脏腑功能失调,气滞血瘀,痰湿凝聚,造成机体免疫力低下而引起^[7]。有学者对505例症状性子宫肌瘤患者的中医证候分布研究显示气滞血瘀证为子宫肌瘤最常见证型,占总例数的45.5%^[8]。对近30年子宫肌瘤的中医证候及用药规律研究显示子宫肌瘤证型40个,证候要素13个,其中证候中的实证占59.74%,虚证占40.26%,临床以使用活血化瘀药物为主^[9]。

消瘤丸是以桂枝茯苓丸上去芍药加三棱、红花、鳖甲、海藻、昆布、蒲公英、夏枯草、香附等共12味中药组成。桂枝茯苓丸活血、化瘀、消癥,系统评价显示桂枝茯苓胶囊与米非司酮合用与单用米非司酮比较在缩小子宫肌瘤体积、改善临床症状、提高临床总有效率和远期疗效上有一定优势^[10]。消瘤丸中以桂枝温经通阳、活血通络,桃仁、红花活血祛瘀,鳖甲软坚散结,三棱破血行气、消积止痛,海藻、昆布消痰软坚散结,牡丹皮清瘀热、化瘀血,香附疏肝理气、调经止痛,蒲公英清热解毒、散郁结,夏枯草清肝、散结,茯苓利水渗湿。全方共奏通络散瘀,软坚散结,清热消坚之功。临床用于子宫肌瘤、子宫内膜异位症均有较好的疗效,且临床使用安全,无明显副作用^[3,11-12]。

米非司酮是孕激素拮抗剂,其与孕激素受体结合,可竞争性的抑制孕激素与其受体的结合,而达到抑制子宫肌瘤生长的目的;且还能抑制雌激素的分泌,进一步达到抑制子宫肌瘤生长的作用,是临床治疗子宫肌瘤有效药物。但其停药后部分患者会出现月经多,有肌瘤增加现象,长期使用对子宫内膜有不良影响^[6,13]。本研究采以米非司酮作为阳性对照,结果发现消瘤丸在缩小肌瘤体积、子宫体积、减轻气滞血瘀证评分均是优于米非司酮;其临床疗效总有效率为94.55%,也优于米非司酮的78.18%。进一步的研究显示消瘤丸在改善血液流变学指标,促进血液循环方面及降低FSH, LH, E₂, PRL和P水平,改善性激素水平方面均优于米非司酮,这可能是临床疗效显著的作用机制,值得进一步深入探讨。

[参考文献]

- [1] 张亚运,周红光. 子宫肌瘤的中医认识和治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(7):127-130.
- [2] 黄丹丹. 子宫肌瘤的中西医研究现状[J]. 新疆中医药,2012,30(6):86-88.
- [3] 马蓉. 消瘤丸治疗气滞血瘀型子宫肌瘤临床观察[J]. 中外医疗,2011,30(5):38-39.
- [4] 戚昕蕊,龚小辉,李冬华. 子宫肌瘤的流行病学研究进展[J]. 中国妇幼保健,2014,29(22):3693-3695.
- [5] 李祥坤,杨淦,涂建华,等. 子宫肌瘤患者血清性激素水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(22):2794-2795.
- [6] 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):1887-1889.
- [7] 么丽春,沈艳莉,张健,等. 张吕夫辨证治疗子宫肌瘤经验[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(8):80-81.
- [8] 张洁. 505例症状性子宫肌瘤患者的中医证候分布及病因分析[J]. 光明中医,2013,28(11):2236-2238.
- [9] 司富春,李山霞. 近30年临床子宫肌瘤中医证型和用药规律分析[J]. 世界中西医结合杂志,2009,4(1):45-47.
- [10] 宋俊生,高岑,熊俊,等. 桂枝茯苓胶囊与西药治疗子宫肌瘤疗效比较的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(12):1439-1445.
- [11] 马蓉. 消瘤丸治疗子宫肌瘤(气滞血瘀证)的临床研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学学报,2011.
- [12] 唐润娟,程慧莲. 消瘤丸对子宫内膜异位症大鼠异位病灶的影响[J]. 内蒙古中医药,2012,31(6):41-42.
- [13] 刘维娜. 手术联合米非司酮治疗子宫内膜异位症的系统评价[J]. 中国当代医药,2011,18(30):46-47.

[责任编辑 何希荣]