

· 临床研究 ·

米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗 34 例子宫腺肌病的疗效观察

郭金莲

(南通大学附属海安医院妇产科, 江苏海安 226600)

摘要:目的 观察米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫腺肌病的临床疗效。方法 将 68 例子宫腺肌病患者随机分成两组, 治疗组(34 例)从月经第 1 天开始服用米非司酮和桂枝茯苓胶囊, 对照组(34 例)仅服用米非司酮, 均连服 6 个月, 比较两组患者治疗前、后的临床症状、体征、子宫体积、子宫内膜厚度、血清性激素水平等变化。结果 两组患者服药期间均闭经, 痛经消失。与对照组相比, 治疗组子宫体积明显缩小, 子宫内膜萎缩, 血清性激素水平明显下降, 复发率降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫腺肌病疗效满意, 不良反应小, 且复发率低。

关键词:米非司酮; 桂枝茯苓胶囊; 子宫腺肌病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.07.020

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)07-0673-03

Effects of mifepristone combined with Guizhi Fuling Capsules on treating adenomyosis in 34 cases

Guo Jinlian

(Department of Gynecology and Obstetrics, Haian Hospital of Nantong University, Jiangsu 226600, China)

Abstract: Objective To observe the clinical curative effects of mifepristone combined with Guizhi Fuling Capsules on treating adenomyosis. **Methods** To divide 68 patients with adenomyosis into two groups, the treatment group began to take mifepristone and Guizhi Fuling Capsules and the control group only took mifepristone from the first day in menstruation, all continuing for six months. The clinical symptoms, physical signs, uterine body, endometrial thickness, serum sexual hormone levels and follow-up results were compared before and after treatment. **Results** Two groups all were amenorrhea, menorrhagia symptoms were disappeared. The uterine body, endometrial thickness, serum sexual hormone levels and relapse rates in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The therapeutic effects of mifepristone combined with Guizhi Fuling Capsules in adenomyosis are satisfactory, with less adverse reactions and lower relapse rates.

Key words: mifepristone; Guizhi Fuling Capsules; adenomyosis

近年来子宫腺肌病发病率具有明显上升趋势, 其典型症状及体征为继发性进行性痛经, 经量增多, 经期延长, 子宫均匀性增大、质硬有压痛, 严重影响广大妇女的身心健康。子宫腺肌病病因至今不清楚, 尚无根治的有效药物。近年来有文献报导, 小剂量米非司酮对子宫腺肌病具有较好的疗效, 但复发率较高, 尤其是年轻患者^[1-2]。也有研究表明中成药桂枝茯苓胶囊对子宫腺肌病有一定的疗效^[3-4]。临床观察提示米非司酮配伍桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤优于单纯应用米非司酮^[5]。作者于 2006 年 1 月至 2009 年 3 月对 34 例子宫腺肌病患者采用小剂量米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗, 临床效果满意, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 68 例患者为 2006 年 1 月至 2009 年 3 月在本院妇产科门诊确诊为子宫腺肌病患者, 年龄 30~45 岁, 所有患者均有不同程度继发性痛经, 月经量多以及月经周期延长等临床表现, 58 例子宫体积增大如孕 6~12 周, 10 例病程达 10 年以上, 并且自愿要求药物保守治疗的患者。应用随机数字表法将 68 例患者随机分成两组: 治疗组即米非司酮联合桂枝茯苓胶囊组 34 例, 平均年龄(38.08±4.01)岁, 平均病程 4.58 年, 子宫平均体积(98.24±12.08)cm³。对照组即米非司酮组 34 例, 平均年龄(38.17±4.12)岁, 平均病程 4.60 年, 子宫平均体积(96.06±11.95)cm³。两组患者在年龄、病程以及子宫体积等方面比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 在此治疗前至少 3 个月未服用激素类药物和中药治疗, 无心、脑、肝、肾等重要脏器疾病, 无使用米非司酮的禁忌证, 并且排除子宫内膜息肉、子宫内膜癌等器质性疾病。治疗组于月经来潮第 1 天开始口服米非司酮(上海医药集团有限公司华联制药厂)12.5 mg, 每天 1 次, 同时口服桂枝茯苓胶

囊(江苏康缘药业股份有限公司), 每次 3 粒, 每天 3 次, 连服 6 个月。对照组仅口服米非司酮, 方法及疗程同治疗组。

1.3 观察项目

1.3.1 临床症状 服药期间观察月经改变和痛经情况, 定期询问有无消化道反应及围绝经期症状等。痛经情况根据临床疼痛分级标准: I 级无疼痛; II 级有疼痛, 但较轻, 可被忽视; III 级有疼痛, 无法忽视, 所有日常活动都受影响, 不干扰日常生活; IV 级有疼痛, 无法忽视, 干扰注意力; V 级有疼痛, 无法忽视, 所有日常活动都受影响, 但能完成基本生理需要如进食和排便等; VI 级存在剧烈疼痛, 无法忽视, 需休息或卧床休息。月经量以患者服药前经期所用的卫生巾数为基数(100%)。

1.3.2 血常规及肝、肾功能测定 服药前 1 个月经周期第 5~7 天和用药结束后分别抽血检查血常规和肝、肾功能。

1.3.3 子宫大小及内膜测定 服药前 1 个月经周期第 5~7 天和用药结束后分别由同一名医师使用同一台彩超机器, 测定子宫三维径线和子宫内膜厚度。子宫体积计算公式按 $4/3\pi abc$ 计算(abc 分别表示子宫三维半径值)。

1.3.4 性激素水平测定 服药前 1 个月经周期第 5~7 天和用药结束后采用放射免疫法测定血清中雌二醇(E2)、孕激素(P)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)的浓度。

1.3.5 随访 停药后每个月复诊(通过电话随访或者患者来院检查)至少 2 次, 观察月经恢复时间、月经改变和痛经情况, 随诊 6 个月。有效: 月经量减少, 以及痛经减轻或消失。无效: 月经量无明显改变或者增多, 痛经程度无变化甚至加重。

1.4 统计学处理 应用 SPSS11.5 统计软件分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用药前、后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状改变 治疗组与对照组患者在服药期间均出现闭经,痛经逐渐减轻甚至消失。随访 6 个月,两组患者服药结束后 4~8 周月经均恢复来潮。与治疗前相比,治疗组患者中 23 例月经量减少,9 例经量无明显改变,2 例月经量增多;对照组患者中 14 例月经量较前减少,10 例经量较前无明显改变,10 例月经量较前增多。痛经症状与治疗前相比,治疗组患者中 14 例消失,18 例减轻,2 例无明显改变,而对照组中 9 例消失,16 例减轻,6 例无明显改变,3 例加重。治疗组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 停药 6 个月后两组患者月经量改变以及痛经变化[n(%)]

组别	n	月经量		痛经程度	
		有效	无效	有效	无效
治疗组	34	23(67.65)	11(32.35)	32(94.12)	2(5.88)
对照组	34	14(41.18)*	20(58.82)	25(75.53)*	9(26.47)

*: $P < 0.05$, 与治疗组比较。

2.2 子宫体积以及子宫内膜厚度的变化 两组患者服药结束

表 3 两组患者血清性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FSH($\mu\text{g/L}$)	LH($\mu\text{g/L}$)	E2(pmol/L)	P($\mu\text{g/L}$)
治疗组					
治疗前	34	24.08 \pm 4.91	22.24 \pm 5.06	373.25 \pm 56.41	32.07 \pm 3.73
治疗后	34	21.84 \pm 6.13	20.78 \pm 4.43	160.98 \pm 48.35 [#]	9.08 \pm 3.01 [#]
对照组					
治疗前	34	23.92 \pm 4.14	21.07 \pm 4.23	369.81 \pm 45.69	33.32 \pm 3.71
治疗后	34	22.55 \pm 3.68	20.98 \pm 3.95	218.24 \pm 56.03 ^{#*}	13.72 \pm 2.95 ^{#*}

[#]: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; * : $P < 0.05$, 与治疗组治疗后比较。

2.4 用药后的不良反应 7 例患者(治疗组 4 例,对照组 3 例)有轻微潮热症状,8 例患者(治疗组 5 例,对照组 3 例)服药早期出现轻微恶心、呕吐,继续服药后症状逐渐消失。未出现体重增加、低血压、色素沉着等不良反应。两组患者服药结束后复查血常规及肝、肾功能均未发现异常。

3 讨论

子宫腺肌病是指子宫内膜腺体及间质侵入子宫肌层中,伴随周围肌层细胞的代偿性肥大和增生。本病病因至今不清楚,目前多数学者认为子宫腺肌病是基底层内膜细胞增生、侵入到肌层间质的结果。而关于引起内膜基底层和间质增生的因素现有 4 种理论:(1)与遗传有关;(2)损伤,如刮宫和剖宫产;(3)高雌激素血症;(4)病毒感染。其中,尤以高雌激素血症与子宫腺肌病的关系引人注目^[6]。目前众多非手术治疗子宫腺肌病的各种方法均围绕雌激素在体内的作用效果和抑制子宫内膜增生这个中心进行。

米非司酮是一种合成类固醇,具有抗孕酮、糖皮质激素和轻度抗雄激素特性。文献报道用小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病疗效理想,不良反应小^[7]。其作用机制有:(1)拮抗孕激素,下调雌、孕激素受体。米非司酮是孕激素受体的结合剂,对孕激素受体的亲和力是孕激素的 5 倍,可直接作用于下丘脑-垂体-卵巢轴,抑制孕激素的分泌,并可使垂体促性腺细胞出现形态和结构改变,FSH、LH 数量减少和体积减小^[8]。同时,能够下调异位和在位内膜雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)的含量,阻断子宫内膜对孕激素的反应性,从而抑制子宫内膜细胞的生长,使子宫内膜萎缩且无周期性出血而使临床症状缓解或

后子宫体积均缩小,与对照组比较,治疗组子宫体积明显缩小,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组患者服药结束后子宫内膜厚度变化不明显,治疗组子宫内膜萎缩变薄,治疗组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者子宫体积及子宫内膜厚度治疗前、后比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	子宫体积(cm^3)	子宫内膜厚度(cm)
治疗组			
治疗前	34	98.24 \pm 12.08	9.31 \pm 1.31
治疗后	34	60.56 \pm 9.11 [#]	6.29 \pm 0.93 [#]
对照组			
治疗前	34	96.06 \pm 11.95	9.12 \pm 1.46
治疗后	34	68.45 \pm 10.24 ^{#*}	8.64 \pm 1.15 [*]

[#]: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; * : $P < 0.05$, 与治疗组治疗后比较。

2.3 血清性激素水平的变化 治疗组与对照组患者用药后 FSH 及 LH 均较治疗前有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$),E2 和 P 较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组与对照组比较,差异也有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

消失。(2)通过如抑制核因子 κB (NF- κB)的活性、降低异位内膜生成素、上调凋亡诱导蛋白 Fas 以及调节凋亡蛋白 Bcl-2/Bax 比例等多种途径促进异位内膜腺体和间质细胞凋亡^[9-11]。

本研究结果显示,对照组患者口服米非司酮期间均出现闭经,痛经症状逐渐缓解,与治疗前相比,子宫体积明显缩小,雌、孕激素水平明显下降,但 FSH、LH 的浓度和子宫内膜厚度改变不明显。谭鹰^[12]研究结果显示,长期服用抗孕酮作用的米非司酮,在抑制异位内膜生长的同时也可使在位内膜暴露于孕酮对抗的雌激素环境中,导致子宫内膜增生过长^[13]。对照组患者服药结束后,有 10 例出现子宫内层增厚,停药后在 4~6 周即恢复月经,而且月经量较前明显增多。停药 6 个月后有 9 例痛经较治疗前无明显改变甚至加重。因此,单用米非司酮治疗子宫腺肌病,停药后复发将成为目前面临的一大问题。

我国中医并无“子宫腺肌病”一说,它属中医痛经、癥和不孕范畴。桂枝茯苓胶囊组方出自汉朝张仲景《金匮要略·妇人妊娠病篇》中的桂枝茯苓丸,由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、芍药组成,具有活血化瘀、消痰散结之功能。现代药理研究表明,桂枝茯苓胶囊具有明显的镇痛抗炎作用,还具有调节免疫、抗血栓形成、抑制血小板聚集、改善微循环等广泛的药理活性。郭英和廖英^[14]临床观察提示桂枝茯苓丸治疗子宫腺肌病,安全有效。有研究表明桂枝茯苓胶囊能够明显降低实验性高雌、孕激素模型大鼠异常升高的 E2 和黄体酮的血浓度。廖英等^[15]研究表明桂枝茯苓胶囊能降低小鼠子宫腺肌病的发生率,其作用机制与调节基质金属蛋白酶家族(MMPs)中 MMP-2、MMP-7 蛋白表达水平有关。黄燕芬等^[16]研究表明桂枝茯苓胶囊通

过促进 Fas、Fas-L 表达、抑制 Bcl-2 的表达、增加 caspase-3 表达,可抑制体外肿瘤细胞的生长。

本研究结果显示,治疗组患者口服米非司酮和桂枝茯苓胶囊期间均出现闭经,痛经症状逐渐缓解。与单用米非司酮的对照组相比较,子宫体积缩小更加明显,子宫内膜萎缩,雌、孕激素水平进一步降低,而 FSH、LH 的浓度改变不明显。停药 6 个月后,仅有 2 例患者痛经症状无明显改变,有效率达 94.12%。在服药期间不良反应较轻,不需要特殊治疗,无患者出现肝、肾功能损伤和血常规检查结果异常。因此,米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫腺肌病疗效满意、不良反应小及复发率低,尤其适用于需要药物保守治疗或者实行保守手术治疗预防复发的年轻患者。

参考文献:

- [1] 黄美嫦. 米非司酮治疗子宫腺肌病的疗效观察[J]. 右江医学, 2006, 34(2): 169-170.
- [2] 王颖. 米非司酮治疗子宫腺肌病的临床研究[J]. 中国实用医药杂志, 2007, 2(13): 60-61.
- [3] 孟炜, 丁岩. 桂枝茯苓胶囊治疗女性盆腔包块的临床研究[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(1): 43-45.
- [4] 王如意, 朱洪辉. 桂枝茯苓胶囊的临床应用研究新进展[J]. 西北药学杂志, 2010, 25(1): 80-81.
- [5] 朱聿军. 小剂量米非司酮配伍桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(30): 4311.
- [6] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 366.
- [7] 伍海鹰. 不同超小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(4): 552-553.

- [8] 于祖茹, 章明效, 孙洪范, 等. 米非司酮对子宫内膜异位症大鼠腺垂体促性腺细胞形态结构影响[J]. 生殖医学杂志, 2005, 14(4): 220-223.
- [9] 徐慧, 王自能, 郑辉, 等. 米非司酮对子宫内膜异位症大鼠 survivin 表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(5): 510-512.
- [10] 陈必良, 马佳佳, 马向东, 等. 米非司酮对子宫内膜异位症细胞 PTEN 基因表达与凋亡的影响[J]. 现代妇产科进展, 2005, 14(2): 138-141.
- [11] 罗健荣, 陈晓姣, 陈金和. 米非司酮对大鼠异位子宫内膜细胞中 Bcl-2/Bax 表达的影响[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(11): 1268-1269.
- [12] 谭鹰. 小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病疗效观察[J]. 生殖与避孕, 2009, 29(7): 484-486.
- [13] Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, et al. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas[J]. Minim Invasive Gynecol, 2005, 12(3): 227.
- [14] 郭英, 廖英. 桂枝茯苓丸加味治疗子宫腺肌病的近期临床观察[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(4): 348-349.
- [15] 廖英, 李军兰, 陈云飞. 桂枝茯苓胶囊对子宫腺肌病小鼠病灶组织 MMP-2、MMP-7 的影响[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(5): 328-330.
- [16] 黄燕芬, 董霞, 柴慧. 桂枝茯苓胶囊对体外人宫颈癌 Hela 细胞抑制作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 774-777.

(收稿日期: 2010-03-31 修回日期: 2010-09-22)

(上接第 672 页)

于对称,提高步行稳定性。而下肢关节负荷减轻可以改善和加大下肢关节活动范围^[9]。同时下肢佩戴矫形鞋,使患儿髋关节、膝关节、踝关节处于正常功能位,使患儿能够很好的控制重心转移,结合减重状态下可以调节下肢肌张力,控制和缓解由于负重引发肌张力增高导致尖足、内外翻异常姿势,及早输入符合正常人生理的步行模式^[10]。患儿在减重装置保护下消除紧张心态,促进主动迈步和自身平衡能力的感受和调节。因此,佩戴矫形鞋减重训练提供了一个动态训练方法^[11],真正将步行三要素有机结合起来,促进正常步态模式的建立。本文治疗组所有病例在佩戴矫形鞋下减重训练 3 个月,GMFM、Berg 平衡评分、GMFCS 与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.01$),表明步态及运动能力得到明显改善。在佩戴矫形鞋^[12]下减重^[13]的特殊训练方法,不能替代物理疗法^[14],但可作为康复治疗有效辅助和有力补充。综上所述,佩戴矫形鞋下减重训练结合运动综合康复治疗能有效改善大龄脑瘫患儿步态和运动^[15]能力。

参考文献:

- [1] 孙世远. 脑性瘫痪的早期诊断与治疗[M]. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 1991: 106-153.
- [2] 齐有为. 小儿脑瘫治疗的现状与难题[J]. 现代康复, 2000, 4(2): 241-242.
- [3] 南登昆, 缪鸿石. 康复医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 130-132.
- [4] 刘振寰, 戴淑凤. 儿童运动发育迟缓康复训练[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 1072.

- [5] 杨艳玲, 杨信才, 王彦. 康复护理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 105-106.
- [6] 冉茂群, 任永平. 15 例病毒性脑炎患儿综合康复治疗对功能恢复的影响[J]. 重庆医学, 2007, 36(18): 1905-1906.
- [7] 郭新志. 儿童脑性瘫痪综合诊治与康复[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 97.
- [8] 励建安. 减重训练的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24(12): 759-760.
- [9] 卓大宏. 现代康复功能训练的新概念与新技术[J]. 中国康复医学杂志, 2003, 18(7): 388-391.
- [10] 栗滢波, 张玉洁, 徐贵侠, 等. 正常运动模式和强化运动量对脑性瘫痪患儿疗效的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 8(2): 172-173.
- [11] 吴蔡, 常华, 侯顶立. 脑瘫家庭康复教室[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1994: 16.
- [12] 任书信. 踝足矫形鞋对痉挛型脑性瘫痪患儿尖足的矫治: 1 年随访[J]. 中国临床康复, 2005, 9(15): 35.
- [13] 陈丽娜, 纵亚, 杨加亮, 等. 减重步行训练对脑卒中早期偏瘫患者步行能力恢复的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(5): 343-344.
- [14] 周华东. 神经系统疾病康复治疗学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2001: 93-94.
- [15] 冉茂群, 任永平. 上田法对脑瘫儿运动功能改善的疗效评价[J]. 重庆医学, 2001, 30(5): 398.

(收稿日期: 2010-03-20 修回日期: 2010-09-22)