

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.026

❖ 临床研究 ❖

桂枝茯苓胶囊联合戈舍瑞林对子宫肌瘤患者内分泌功能的影响

周灵雪, 张瑞玉, 赵娜

(张家口市第一医院妇科, 河北 张家口 075000)

【摘要】目的: 探讨桂枝茯苓胶囊联合戈舍瑞林治疗 UFE 的疗效。**方法:** 将 83 例 UFE 患者按照治疗方式不同分为 A 组 ($n=41$) 和 B 组 ($n=42$)。A 组给予注射用戈舍瑞林微球; B 组在 A 组基础上给予桂枝茯苓胶囊。两组均持续治疗 3 个月。比较两组临床疗效、血液流变学指标、内分泌功能、病灶形态、血清人附睾蛋白 4 (HE4)、癌抗原 125 (CA125)、血管紧张素 II (Ang II)、干扰素 γ (IFN- γ) 水平及生活质量。**结果:** 治疗后, B 组总有效率为 95.24%, 高于 A 组的 78.05% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血液流变学、内分泌功能指标、血清 HE4、CA125、Ang II、IFN- γ 水平均降低, 且 B 组低于 A 组 ($P < 0.05$); 子宫体积和 UFE 体积均缩小, 且 B 组小于 A 组 ($P < 0.05$); 生活质量各项评分均升高, 且 B 组高于 A 组 ($P < 0.05$)。**结论:** UFE 患者经桂枝茯苓胶囊与戈舍瑞林联合治疗可改善血液流变学高凝状态及内分泌功能, 调节相关因子水平, 提高治疗效果及患者生活质量。

【关键词】 子宫肌瘤; 戈舍瑞林; 桂枝茯苓胶囊; 内分泌功能; 病灶形态

【中图分类号】 R7373.33 **【文献标志码】** A

Effect of Guizhi Fuling capsule combined with Goserelin on endocrine function in patients with uterine fibroids

ZHOU Ling-xue, ZHANG Rui-yu, ZHAO Na

(Department of Gynecology, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the therapeutic effect of Guizhi Fuling Capsule combined with Gosserine in the treatment of uterine fibroids (UFE). **Methods:** 83 patients with UFE were divided into the group A ($n=41$) and the group B ($n=42$) according to different treatment methods. The group A was given injectable Goserelin microspheres, while the group B was given Guizhi Fuling capsules on the basis of the group A. Both groups continued treatment for 3 months. The clinical efficacy, including blood rheology indicators, endocrine function, lesion morphology, human epididymis protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA125), angiotensin II (Ang II), interferon- γ (IFN- γ), and quality of life between two groups were compared. **Results:** After 3 months of treatment, the total effective rate of the group B was 95.24%, which was higher than the group A's 78.05% ($P < 0.05$). Hemorheology, endocrine function indexes, levels of serum HE4, CA125, Ang II, IFN- γ in two groups decreased with the treatment time, and the levels in the group B were lower than those in the group A ($P < 0.05$). Uterine volume and UFE volume decreased with treatment time, and the group B was smaller compared with the group A ($P < 0.05$). The scores of quality of life increased with the treatment time, and compared with the group A, the group B was higher ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination treatment of Guizhi Fuling capsules and Goserellin could improve hemorheological hypercoagulability and endocrine function in patients with UFE, regulate the levels of related factors, improve treatment efficacy, and enhance the quality of life of patients.

【Key words】 Uterine fibroids; Goscherelin; Guizhi Fuling capsules; Endocrine function; Lesion morphology

近年来,子宫肌瘤(uterine fibroids, UFE)发病率逐渐升高^[1]。多数 UFE 患者更愿意选择药物治疗,戈舍瑞林能够将垂体的敏感性降低,可用于 UFE 的治疗,但其单一治疗效果有限^[2]。中医将 UFE 归属于“癥瘕”的范畴,中医学认为,气血之根在于肾,而妇人以血为本,女性经、孕、产、乳皆需要耗血,日久

则伤肾,肾阳不足可导致血失温煦,运行无力,下腹有瘀血留滞,久而可导致癥瘕形成^[3-4]。桂枝茯苓胶囊由桂枝、牡丹皮、桃仁等中药组成,具有消癥、化瘀、活血等功效。但目前关于桂枝茯苓胶囊联合戈舍瑞林治疗 UFE 的研究较少。因此,本研究应用桂枝茯苓胶囊联合戈舍瑞林治疗 UFE。

作者简介: 周灵雪(1988-),女,主治医师。E-mail:15811158140@163.com

通讯作者: 赵娜。E-mail:zjksdy@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2023 年 1 月张家口市第一医院收治的 83 例 UFE 患者按照治疗方式不同分为 A 组 ($n = 41$) 和 B 组 ($n = 42$)。其中 A 组病程 (5.98 ± 0.45) 个月; 年龄 (36.97 ± 4.87) 岁; 肌瘤部位: 浆膜下、宫颈、壁间分别为 16 例、5 例、20 例。B 组病程 (6.03 ± 0.49) 个月; 年龄 (37.03 ± 4.91) 岁; 肌瘤部位: 浆膜下、宫颈、壁间分别为 17 例、6 例、19 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经张家口市第一医院医学研究伦理委员会审核, 并予以批准。纳入标准: (1) UFE 及“癥瘕”的诊断分别符合《妇产科学》^[5] 及《中医妇科学》^[6]; (2) 瘤体最大直径 ≤ 5 cm; (3) 对本研究知情同意者等。排除标准: (1) 对本研究使用药物不耐受或过敏者; (2) 合并其他肿瘤疾病者; (3) 将知情同意相关文件主动撤回者; (4) 合并严重重要功能障碍 (心、肝、肾等) 或自身免疫系统疾病者; (5) 有严重不良事件发生者; (6) 疗效评估由于没有按规定方案治疗而受到影响者; (7) 在本研究期间还参与其他试验研究者等。

1.2 方法

A 组在月经周期第 1 ~ 7 d 内经腹部前壁皮下注射注射戈舍瑞林微球 (山东绿叶制药有限公司), 3.6 mg/次, 每隔 28 d 注射 1 次。B 组在 A 组患者治疗的基础上, 采用江苏康缘药业股份有限公司生产的桂枝茯苓胶囊进行口服治疗, 1.24 mg/次, 3 次/d。两组均持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 两组患者治疗 3 个月后的临床疗效的评估依据为《中医新药临床研究指导原则 (试行)》^[7], 其中患者经过治疗后临床症状没有得到改善, 且 UFE 缩小不明显为无效; 患者经过治疗后临床症状有所减轻, 且 UFE 缩小 $1/3 \sim 1/2$ 为有效; 患者经过治疗后临床症状基本消失或缓解程度明显, 且 UFE 缩小超过 $1/2$ 为显效; 患者经过治疗后临床症状及 UFE 均消失为痊愈。总有效率 = $100\% - \text{无效率}$ 。

1.3.2 血液流变学指标 抽取 4 mL 腹静脉血, 取 2 mL 抗凝后进行离心处理 (3 000 r/min, 离心 15 min), 采用北京众驰伟业科技发展有限公司生产的 ZL9000C 型全自动血流变测试仪对治疗前、治疗 3 个月后的各血液流变学指标进行检测。

1.3.3 内分泌功能及病灶形态 抽取 3 mL 空腹静脉血, 参照 1.3.2 中的方法进行离心处理, 取血清采

用山东科立森生物股份有限公司生产的 KS-480 型全自动生化分析仪检测治疗前、治疗 3 个月后的血清卵泡刺激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E2)、孕酮 (P) 水平, 并采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产的 Z6 Expert 型便携式彩色多普勒超声系统检测子宫体积和 UFE 体积。

1.3.4 癌抗原 125 (CA125)、血管紧张素 II (Ang II)、人附睾蛋白 4 (HE4)、干扰素 γ (IFN- γ) 抽取 3 mL 空腹静脉血, 参照 1.3.2 中的方法进行离心处理, 取血清采用全自动生化分析仪检测治疗前、治疗 3 个月后的血清 HE4、CA125、Ang II、IFN- γ 水平。

1.3.5 生活质量 患者治疗前、治疗 3 个月后生活质量的评估工具为健康调查简表 (SF-36)^[8], 包括社会功能、生理功能、合理用药、自我检测 4 个方面, 分值均为 100 分, 患者生活质量与得分成正比。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以 [$n(\%)$] 描述, 组间比较采用独立样本 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗 3 个月后, B 组的总有效率为 95.24%, 高于 A 组的 78.05% ($\chi^2 = 5.332, P = 0.021$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
B 组 ($n = 42$)	8(19.05)	18(42.86)	14(33.33)	2(4.76)	40(95.24)
A 组 ($n = 41$)	6(14.63)	14(34.15)	12(29.27)	9(21.95)	32(78.05)

2.2 两组患者血液流变学指标比较

治疗 3 个月后, 两组患者各血液流变学指标均降低, 且 B 组低于 A 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者内分泌功能及病灶大小比较

与治疗前比较, 治疗 3 个月后, 两组血清 LH、FSH、P、E2 水平均降低, 且 B 组低于 A 组 ($P < 0.05$); 子宫体积和 UFE 体积均缩小, 且 B 组小于 A 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者血清 HE4、CA125、Ang II、IFN- γ 水平比较

与治疗前比较, 治疗 3 个月后, 两组血清 HE4、CA125、Ang II、IFN- γ 水平均降低, 且 B 组低于 A 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表2 两组患者血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	血浆比黏度(mPa·s)	低切全血黏度(mPa·s)	高切全血黏度(mPa·s)	红细胞聚集指数(%)	纤维蛋白原(g/L)
治疗前					
B组(n=42)	2.65 ± 0.45	14.76 ± 2.45	7.98 ± 1.43	76.87 ± 10.23	5.78 ± 0.78
A组(n=41)	2.71 ± 0.47	14.83 ± 2.53	8.02 ± 1.48	77.02 ± 10.34	5.81 ± 0.82
t值	0.594	0.128	0.125	0.066	0.171
P值	0.554	0.898	0.901	0.947	0.865
治疗3个月后					
B组(n=42)	1.12 ± 0.12*	8.54 ± 0.98*	3.42 ± 0.67*	49.76 ± 6.65*	1.65 ± 0.35*
A组(n=41)	1.48 ± 0.14*	10.02 ± 1.12*	4.67 ± 0.98*	65.76 ± 7.54*	2.98 ± 0.41*
t值	12.588	6.411	6.798	10.260	15.908
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*P<0.05,与同组治疗前比较。

表3 两组患者内分泌功能及病灶大小比较($\bar{x} \pm s$)

时间	内分泌功能				病灶形态	
	LH(μg/L)	FSH(μg/L)	P(μg/L)	E2(pm/L)	子宫体积(cm ³)	UFE体积(cm ³)
治疗前						
B组(n=42)	21.98 ± 6.43	31.87 ± 7.54	29.76 ± 5.54	326.76 ± 61.43	138.76 ± 12.03	26.76 ± 3.42
A组(n=41)	22.03 ± 6.47	32.10 ± 7.61	30.01 ± 5.62	327.01 ± 61.52	139.01 ± 12.12	27.01 ± 3.48
t值	0.035	0.138	0.204	0.019	0.094	0.330
P值	0.972	0.890	0.839	0.985	0.925	0.742
治疗3个月后						
B组(n=42)	10.76 ± 2.43*	11.54 ± 1.78*	8.85 ± 0.83*	140.65 ± 18.65*	101.54 ± 8.54*	5.87 ± 0.93*
A组(n=41)	13.54 ± 3.43*	17.54 ± 4.65*	13.54 ± 0.94*	196.32 ± 37.54*	113.65 ± 7.65*	11.43 ± 1.23*
t值	4.269	7.798	24.110	8.587	6.799	23.265
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*P<0.05,与同组治疗前比较。

表4 两组患者血清HE4、CA125、AngII、IFN-γ水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	HE4(pm/L)	CA125(U/mL)	Ang II(ng/L)	IFN-γ(pg/mL)
治疗前				
B组(n=42)	70.54 ± 11.43	21.98 ± 3.65	334.54 ± 24.32	21.98 ± 3.46
A组(n=41)	71.02 ± 11.51	22.03 ± 3.72	333.97 ± 24.12	22.03 ± 3.49
t值	0.191	0.062	0.107	0.066
P值	0.849	0.951	0.915	0.948
治疗3个月后				
B组(n=42)	49.65 ± 5.43*	14.65 ± 0.76*	251.54 ± 23.65*	13.54 ± 1.43*
A组(n=41)	66.54 ± 8.54*	18.12 ± 1.54*	275.54 ± 24.03*	15.63 ± 1.76*
t值	10.779	13.065	4.586	5.944
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*P<0.05,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者生活质量比较

与治疗前比较,治疗3个月后,两组社会功能、生理功能、合理用药、自我检测评分均升高,且B组高于A组(P<0.05)。见表5。

表5 两组患者生活质量比较($\bar{x} \pm s$,分)

时间	社会功能	生理功能	合理用药	自我检测
治疗前				
B组(n=42)	40.11 ± 5.43	38.11 ± 4.98	34.83 ± 6.43	41.87 ± 6.69
A组(n=41)	39.87 ± 5.39	39.03 ± 5.07	35.01 ± 6.49	41.01 ± 6.72
t值	0.202	0.834	0.127	0.584
P值	0.840	0.407	0.899	0.561
治疗3个月后				
B组(n=42)	80.76 ± 10.12*	69.76 ± 6.65*	72.76 ± 9.65*	69.87 ± 6.76*
A组(n=41)	66.87 ± 8.98*	56.87 ± 5.87*	46.87 ± 8.65*	55.87 ± 5.81*
t值	6.608	9.354	12.860	10.108
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*P<0.05,与同组治疗前比较。

3 讨论

大部分UFE患者有经量增多、阴道不规则出血、月经周期缩短或经期延长等临床表现,严重者可能导致流产或不孕^[9]。戈舍瑞林常用于具有雌激素依赖性妇科疾病的治疗,是一种人工合成的LH释放激素的类似物,能够对雌激素的释放进行抑制,进一步可将子宫表皮生长因子受体和血流量减少,进而促进患者子宫、UFE的体积缩小,但停止用药后患者肌瘤会迅速增长,需进行长时间的治疗,患者依从性较差^[10]。故而需探讨更加有效的治疗方式以改善UFE患者生活质量。

UFE在中医学中属于“癥瘕”“石瘕”等范畴,其病理病机为肾、脾、肝等功能失调导致气滞血瘀、热耗伤效津、阴寒凝滞,带下瘦聚而成,故临床治疗宜祛瘀生新、活血化瘀^[11]。桂枝茯苓胶囊中桂枝具有补气养血、温中祛湿的功效,诸药合用可发挥温通血脉、清热解毒、活血补肾及软坚化瘀等功效^[12];而牡丹皮具有凉血清热、活血化瘀等功效,茯苓可发挥清热解毒、补肾养阴之效^[13],二者配伍能够发挥清热凉血、化瘀活血等功效;桃仁与白芍配伍可化瘀活血、缓中止痛^[14]。本研究发现,治疗3个月后,B组总有效率、社会功能、生理功能、自我检测评分均高于A组;B组各血液流变学指标及血清LH、FSH、P、E2水平均比A组低;子宫体积和UFE体积均小于A组,进一步提示了桂枝茯苓胶囊联合戈舍瑞林

可有效缩小 UFE 患者 UFE 及子宫体积,改善患者高凝状态及内分泌功能,提高患者生活质量及治疗效果。

HE4 及 CA125 是临床常见的肿瘤标志物,其水平的升高通常伴随着肿瘤疾病的发生^[15]。Ang II 及 IFN- γ 均在诱导细胞增殖增生及促进血管生成中具有重要作用^[16-17]。本研究结果显示,与 A 组比较,B 组治疗 3 个月后的血清 HE4、CA125、Ang II、IFN- γ 水平均更低,进一步提示了桂枝茯苓胶囊能够有效降低 UFE 患者肿瘤标志物及 Ang II、IFN- γ 水平。分析其原因可能为:桂枝茯苓胶囊中的桃仁中苦杏仁甙可帮助体内的胰蛋白酶对癌细胞的透明样黏蛋白被膜进行消化,使白细胞能够与癌细胞接近以吞噬癌细胞,且桃仁中苯甲醛的进一步代谢产物可在一定程度上缓和肿瘤患者的疼痛;此外,苦杏仁甙的水解产物氢氰酸可协同苯甲醛将癌细胞破坏^[18];牡丹皮、茯苓中的多糖及三萜类成分可发挥抗肿瘤的作用;白芍含有黄酮类化合物、单宁酸、多酚、苷、萜类化合物等多种化学成分,能够抑制肿瘤细胞的生长、增殖,且能够促进肿瘤细胞的分化,从而发挥缩小肿瘤的作用^[19]。

综上,桂枝茯苓胶囊联合戈舍瑞林有助于改善 UFE 患者血液流变学高凝状态及内分泌功能,调节相关因子水平,提高治疗效果及患者生活质量。

参考文献

[1] Lin Y, Wu RC, Huang YL, et al. Uterine fibroid-like tumors: spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis[J]. *Abdominal Radiology (New York)*, 2022, 47(6): 2197-2208.

[2] Mohammed NH, Al-Taie A, Albasry Z. Evaluation of goserelin effectiveness based on assessment of inflammatory cytokines and symptoms in uterine leiomyoma[J]. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2020, 42(3): 931-937.

[3] 李响, 李芊, 于佳瑞, 等. 自拟祛瘀化痰消癥汤治疗子宫肌瘤(痰瘀互结型)的疗效及子宫肌瘤体积变化观察[J]. *四川中医*, 2020, 38(4): 174-176.

[4] 卢晓静, 谢珍英, 邓丹, 等. 祛瘀化痰消癥汤联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤疗效及微血管密度、组织中表皮生长因子受体、雌孕激素受体表达[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(11): 2474-2479.

[5] 沈铿, 马丁. 妇产科学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 246-247.

[6] 马宝璋. 中医妇科学[M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 82-86.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中医新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 112-114.

[8] 房琳, 李晓鹏. “互联网+医疗健康系统”对脑卒中患者 HAMMA、HAMD、SCHFI 评分及 SF-36 评分的影响分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2022, 43(2): 166-170.

[9] Murphy CA, Zarudskaya O, Kakish C, et al. Uterine fibroid in a 16-year-old adolescent managed with a fertility-sparing approach: a case report and review of the literature[J]. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2021, 34(3): 427-431.

[10] Yang JW, Hua Y, Xu H, et al. Treatment of leiomyomatosis peritonealis disseminata with goserelin acetate: a case report and review of the literature[J]. *World Journal of Clinical Cases*, 2021, 9(19): 5217-5225.

[11] 桂玉然. 中药复方化瘤汤配合西药治疗对子宫肌瘤中医症候量化评分、临床症状及血清激素水平的影响[J]. *四川中医*, 2019, 37(3): 176-178.

[12] 李秀芳, 王慧丹, 杜彦博, 等. 桂枝茯苓胶囊在子宫内异位症患者降调节替代周期冻融胚胎移植中的疗效观察[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(2): 117-120.

[13] 孙蕊, 范颖. 基于数据挖掘和网络药理学技术的古代治疗消渴方剂的组方规律及其机制分析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(2): 73-78.

[14] 杨玉青, 安致稳, 杨秀荣, 等. 疏肝活血通络开窍药针结合对前部缺血性视神经病变治疗效果的影响[J]. *河北中医学报*, 2020, 35(5): 24-26, 41.

[15] Zhao X, Zhao M, Gao B, et al. Modified HE4, CA125, and ROMA cut-off values and predicted probability of ovarian tumor in Chinese patients[J]. *Gland Surgery*, 2021, 10(11): 3097-3105.

[16] 杨小英, 焦晓坤. 自拟消结化瘤汤加减对子宫肌瘤患者血清 Ang II、IFN- γ 的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(5): 740-743.

[17] Liu J, Liu Y, Pan W, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates collagen-induced arthritis via inhibiting oxidative stress in rats[J]. *Amino Acids*, 2021, 53(2): 171-181.

[18] 董航, 谢银子, 黄嘉华, 等. 采用网络药理学研究桃仁-红花药对治疗股骨头坏死的分子机制[J]. *中国药房*, 2019, 30(7): 917-922.

[19] 王倩, 李柳潼, 马永彝, 等. 白芍与赤芍化学成分和药理作用比较研究及质量标志物的预测分析[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(12): 1093-1098.

(收稿日期: 2023-10-03

修回日期: 2023-12-19)