

行气活血、软坚散结法治疗子宫肌瘤的临床与实验研究

桑海莉* 指导:吴葆卿*

摘要 目的:观察行气活血、软坚散结法治疗子宫肌瘤的临床疗效。方法:以具有行气活血、软坚散结作用的康妇消症片治疗子宫肌瘤 120 例,同时与桂枝茯苓丸组进行对照观察,并进行动物实验。结果:治疗组用药后子宫肌瘤得到不同程度的控制,瘤体缩小,月经不调、腰腹疼痛等症状得到改善,总有效率为 95.83%。对照组总有效率为 82.00%,治疗组疗效明显优于对照组($P<0.01$)。结论:康妇消症片具有显著消症、抗凝、抗炎及镇痛作用。急性毒理和临床观察均表明该药安全无毒。

主题词 子宫肌瘤/中医药疗法 平滑肌瘤/中医药疗法 @ 康妇消症片

我们于 1999 年开始用具有行气活血、软坚散结作用的康妇消症片治疗子宫肌瘤,并设立了桂枝茯苓丸对照组,进行了系统的临床疗效观察及实验研究。现总结如下。

1 临床研究

1.1 临床资料:220 例子子宫肌瘤患者均来自门诊,根据《中华妇产科学》^[1]和卫生部发布的《中药新药临床研究指导原则》^[2]判定为气滞血瘀型子宫肌瘤的患者。随机分为治疗组和桂枝茯苓丸对照组。治疗组 120 例,年龄 23~50 岁,平均 42 ± 25 岁。疗程(从查体发现肌瘤时算起)2 个月~8 年,平均 3 ± 1.46 年。肌壁间肌瘤 76 例,占 63.33%,浆膜下肌瘤 32 例,占 26.67%,粘膜下肌瘤 12 例,占 10%。肌瘤体积(按 $4/3\pi abc$ 计算肌瘤体积)^[2] $3.12\sim 204.75\text{cm}^3$,平均 $96.45\pm 41.41\text{cm}^3$ 。月经量多 28 例,经期延长 27 例,腰腹疼痛 26 例,白带量多 25 例,有合并症 9 例(卵巢囊肿 5 例,子宫内膜异位症 4 例)。对照组 100 例,年龄 24~49 岁,平均 41 ± 2.1 岁。疗程 1 个月~7 年,平均 2.8 ± 1.3 年。肌壁间肌瘤 70 例,占 70%,浆膜下肌瘤 22 例,占 22%,粘膜下肌瘤 8 例,占 8%。肌瘤体积 $2.96\sim 202.02\text{cm}^3$,平均 $95.28\pm 39.64\text{cm}^3$ 。月经量多 20 例,经期延长 21 例,腰腹疼痛 20 例,白带量多 21 例。有合并症的 7 例(卵巢囊肿 4 例,子宫内膜异位症 3 例)。两组临床资料比较差异无显著性($P>0.05$)

1.2 治疗及观察方法

治疗组用康妇消症片(由白英^[3]、三棱、马鞭草、桂

枝、地龙、僵蚕、白花蛇舌草、没药、海蛤壳、白术、党参等药物组成),每日 3 次,每次 6 片,口服,3 个月为 1 个疗程,经期不停,连续用药 2 个疗程。对照组用桂枝茯苓丸,每日 3 次,每次 6 粒,口服,疗程、用药时间同治疗组。

观察指标:临床症状每月观察 1 次,1 个疗程做 1 次 B 超(月经干净 3~7 日内做),观察肌瘤改变情况,并观察治疗组部分病例(60 例)治疗前后血液流变学、血中激素含量及变化。

1.3 治疗结果

两组总体疗效比较:疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]。治疗组 120 例,治愈 36 例,显效 45 例,有效 34 例,无效 5 例,总有效率 95.83%。对照组 100 例,治愈 14 例,显效 20 例,有效 48 例,无效 18 例,总有效率 82.00%。两组总有效率比较,差异有显著性($P<0.01$),治疗组疗效明显优于对照组。

两组临床症状疗效比较:治疗组月经量多(25/28)、经期延长(23/26)、白带增多(20/25)、腰腹疼痛(24/26),症状治愈率均在 80.00%以上;对照组月经量多(12/20)、经期延长(10/21)、白带增多(11/21)症状治愈率均低于治疗组(P 均 <0.01),治疗组疗效优于对照组。

两组肌瘤分型疗效比较:治疗组肌壁间肌瘤、浆膜下肌瘤、粘膜下肌瘤的总有效率分别为 98.68%(75/76)、96.88%(31/32)、75.00%(9/12)。对照组以上 3 种分型的总有效率分别为 78.57%(55/70)、68.18%(15/22)、62.50%(5/8)。治疗组肌壁间肌瘤、浆膜下肌瘤总有效率显著高于对照组($P<0.01$)。粘膜下肌瘤两组疗效比较差异无显著性($P>0.05$)。见表 1。

两组肌瘤体积比较:表 2 示,两组治疗后肌瘤体积均较前明显缩小(P 均 <0.01)。两组治疗后比较,差异

表 1 治疗后两组子宫肌瘤分型疗效比较(例)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治 肌壁间	76	23	31	21	1	98.68
疗 浆膜下	32	11	12	8	1	96.88
组 粘膜下	12	2	2	5	3	75.00
对 肌壁间	70	9	23	23	15	78.57
照 浆膜下	22	4	3	8	7	68.18
组 粘膜下	8	1	2	2	3	62.50

* 山东中医药大学附属济南市中医医院,山东省济南市共青团路 76 号(250012)

收稿日期:2002-03-10;修回日期:2002-07-06

表2 治疗前后两组子宫肌瘤体积比较($\text{cm}^3, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	120	96.45 ± 41.41	61.10 ± 35.9* Δ
对照组	100	95.28 ± 39.64	79.10 ± 31.8*

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

表3 治疗组治疗前后血液流变学变化比较($\bar{x} \pm s$)

例数	全血比粘度 ($\text{mPa} \cdot \text{s}$)	血浆比粘度 ($\text{mPa} \cdot \text{s}$)	还原比粘度 ($\text{mPa} \cdot \text{s}$)	红细胞压积 (%)
治疗前 60	4.99 ± 0.72	1.75 ± 0.13	11.10 ± 1.3	39.01 ± 3.8
治疗后 60	3.98 ± 0.65*	1.43 ± 0.08*	9.46 ± 1.1*	38.30 ± 3.9

与治疗前比较, * $P < 0.01$

表4 康妇消症片对大鼠实验性子宫内膜粘连及包块的影响($\text{mg}/100\text{g}, \bar{x} \pm s$)

组别	动物数	子宫指数	卵巢指数
康妇消症片大剂量组	10	21.62 ± 9.90**	55.7 ± 7.2** Δ
康妇消症片小剂量组	10	26.08 ± 7.90*	69.3 ± 13.5
阳性药对照组	10	23.61 ± 4.9*	62.5 ± 3.3
常水对照组	10	32.42 ± 5.17	69.9 ± 12.1

与常水对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与阳性药对照组比较, $\Delta P < 0.05$

有显著性($P < 0.01$), 治疗组效果优于对照组。

两组血中激素水平及血液流变学变化比较: 治疗组 60 例用药前后血中雌二醇(E_2)分别为 220.4 ± 147.8 和 210.3 ± 132.5 (pmol/L), 孕酮(P)分别为 6.12 ± 3.10 与 5.98 ± 3.01 (nmol/L)。治疗前后含量均无明显变化。治疗组治疗后血液粘度显著降低, 表明行气活血、软坚散结法有改善血液粘度作用。见表 3。

1.4 两组药物不良反应比较: 治疗组未见有任何不良反应。桂枝茯苓丸组有 4 例在经期用药时有月经量增加的倾向。

2 实验研究

2.1 材料: Wistar 系大鼠、昆明种小鼠由山东大学实验动物中心提供。康妇消症片由济南市中医院制剂中心提供, 批号 010529。阳性对照药桂枝茯苓丸由连云港康缘制药有限责任公司提供, 批号 00092202。

2.2 方法与结果: 对大鼠子宫内膜粘连及包块的影响: 取大鼠 40 只, 给予苯酚胶浆注入 0.05ml 造模, 随机分为康妇消症片大剂量组 (0.5g/kg)、小剂量组 (0.1g/kg), 阳性药对照组 (桂枝茯苓丸 0.465g/kg) 和常水对照组 (等体积水), 每组 10 只。每日 1 次连续灌胃 30 天后取子宫称重, 观察药物对子宫指数和卵巢指数的影响。结果康妇消症片对子宫内膜粘连、包块的治疗作用较对照组显著 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 4。

药物对大鼠血液流变学的影响: 4 组大鼠连续灌

胃 30 天后取血测定血液粘度和红细胞压积。表 5 示, 康妇消症片大剂量组对血液粘度的影响与常水对照组和阳性药对照组比较差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

镇痛、抗炎及抗凝作用: 各取 40 只小鼠 (5×40), 按上述方法造模, 分组给药, 连续灌胃 1 周, 分别进行 5 项实验。(1) 每鼠腹腔注射 0.6% 醋酸 0.2ml, 记录鼠扭体次数; (2) 小鼠放入 $55 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 热板上测药后 0.5h、1h、1.5h 痛阈值; (3) 每只小鼠左耳廓涂二甲苯 0.05ml, 致耳廓肿胀; (4) 各鼠的左蹊切口植入 10mg 带菌棉球致肉芽肿; (5) 玻璃毛细管注满小鼠血, 折断后观察凝血时间。结果, 康妇消症片能显著延长潜伏期, 减少小鼠的扭体次数, 提高热板小鼠痛阈值, 与常水对照组比较, 差异有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 表明康妇消症片有较好的镇痛作用。见表 6。

康妇消症片有显著的抑制小鼠耳廓肿胀及肉芽肿作用, 耳肿胀率和肉芽干重均显著低于常水对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 表明康妇消症片对急慢性炎症均有较好的抗炎作用。同时, 康妇消症片可显著延长小鼠凝血时间 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 表明其有较好的抗凝作用。见表 7。

实验测得康妇消症片小鼠耐受量倍数为 160 倍, 未发现小鼠产生急性毒性反应, 表明康妇消症片安全无毒。

3 讨论

子宫肌瘤属于中医症瘕范畴, “无瘀不成症”, “气血不和, 血瘀凝滞, 久瘀成症”, 故“坚者削之, 客者除之, 结者散之, 留者攻之”^[4]。本研究用行气活血化瘀、软坚散结法治疗子宫肌瘤, 方中选用白英、三棱等破血中之气滞, 通气分之血瘀, 白英入肝经, 走血分, 功走通利, 通络散结, 再配桂枝温化消积。马鞭草、大黄配伍既豁通经络之瘀血, 又善化瘀血, 止妄行之血, 化中有止, 防其破瘀活血之攻伐太过致大出血。对久病入络仅以草木金石之药难以消散, 还应辅以味咸性窜之虫类药。地龙、僵蚕辛咸平, 无寒性凝滞对化瘀散结不利之弊, 该药通络散结兼化痰, 再配以海藻之类增具消痰化瘀、软坚散结以促进活血化瘀之功效, 并能直达病所。白花蛇舌草、乳香等具有行气散结、消瘀止痛之功。方中加党参、白术健脾益气摄血, 扶助正气、有助于消瘀散结, 防其攻伐苦寒之药久用耗散气血伤阴败胃之弊。此为以攻为主, 寓攻于补, 以消除虚弱者的不良反应, 增强身体抵抗力。

现代药理研究认为, 活血祛瘀药能促进纤维化组织软化和吸收^[5], 白英、三棱、莪术、白花蛇舌草、海蛤

表 5 各组大鼠血液流变学变化比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	鼠数	全血粘度(mPa·s)		血浆粘度(mPa·s)	红细胞压积(%)
		高切(200/s)	中切(30/s)		
康妇消症片大剂量组	10	5.20±0.42** $\Delta\Delta$	7.19±0.51** Δ	0.37±0.11** $\Delta\Delta$	0.63±0.50
康妇消症片小剂量组	10	7.28±0.82*	8.57±0.89	1.70±0.12	0.45±0.03**
阳性药对照组	10	7.27±1.09*	8.17±1.22	1.69±0.12	0.38±0.14**
常水对照组	10	8.30±0.82	9.04±0.96	1.76±0.13	0.52±0.02

与常水对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与阳性药对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 6 各组对醋酸致痛小鼠镇痛作用比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	鼠数	潜伏期(min)	扭体次数(次)	药前痛阈(s)	药后 0.5h 痛阈(s)	药后 1h 痛阈(s)	药后 1.5h 痛阈(s)
康妇消症片大剂量组	10	6.2±2.5**	12.5±10.7**	19.7±4.6	35.5±12.6**	35.1±12.0*	27.8±6.9
康妇消症片小剂量组	10	3.6±1.5	20.8±2.9**	20.2±4.8	26.2±12.1	26.0±14.8	26.0±11.6
阳性药对照组	10	5.8±2.4**	19.6±10.4*	20.3±4.9	28.7±5.8*	28.1±8.0	30.6±8.4*
常水对照组	10	2.6±1.7	34.5±14.2	22.4±6.2	22.4±6.2	22.0±9.5	21.6±8.9

与常水对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 7 各组小鼠的抗炎和抗凝血作用比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	鼠数	耳肿胀率(%)	肉芽干重(mg)	凝血时间(s)
康妇消症片大剂量组	10	75.9±22.6**	18.05±3.96**	374.3±187.3**
康妇消症片小剂量组	10	62.4±37.0**	24.24±8.00*	260.8±145.9*
阳性药对照组	10	85.5±42.4*	23.61±5.62**	369.8±103.5**
常水对照组	10	118.1±17.9	36.49±11.52	125.8±48.4

与常水对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

壳具有抗肿瘤及抗炎、消肿、镇痛作用。地龙有降低血液粘稠度、溶解血栓、改善微循环的作用^[3]。马鞭草具有促进子宫收缩、止血的作用。

以上作用是康妇消症片发挥显著的消症作用,改善月经量多、腰腹疼痛等症状的药理学基础。其上述疗效均明显优于对照组。该药对肌壁间肌瘤、浆膜下子宫肌瘤疗效较好,且优于对照组。治疗组治疗前后 E_2 、 P 含量无明显变化,提示雌激素诱导的肌瘤中雌激素受体(ER)功能性超表达带来的孕激素受体(PR)表达的增加是肌瘤生长的重要机理之一。没有证据证明雌、孕激素直接刺激肌瘤生长。

治疗组停药后随访半年,未发现肌瘤恢复到治疗前水平的病例。即使是未停止生长的肌瘤,在停药后生长的速度也比治疗前减慢。那么中药的治疗是否通过

同时作用于 ER、PR 而达到缩小肌瘤的结果,尚有待进一步研究。在治疗肌瘤的同时,我们发现该药对卵巢囊肿、子宫内膜异位症有较好的疗效,表现为 5~6cm 大小的囊肿消失,疼痛症状减轻至消失。这为扩大该药的治疗范围提供了良好的前景。

参考文献

- 曹泽毅, 吴梨驹. 中华妇产科学. 北京: 人民卫生出版社, 1999; 1802-1825.
- 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 1993; 272.
- 董昆山, 王秀琴, 董一凡. 现代临床中医学. 北京: 中国中医药出版社, 1998; 487, 588.
- 肖承棕. 子宫肌瘤的论治. 中国医药学报, 1995, (4): 45.
- 班秀文, 班兆根. 试论子宫肌瘤的治法. 中国医药学报, 1995, (4): 53.

(上接第 21 页)

术以后, 元气损伤, 膀胱气化无力, 那么大补元气、通利小便, 属当务之急, 肾气恢复, 膀胱气化有权, 而小便自控。例 3 患者, 长期肾病, 有漏尿现象, 慢性尿路感染多年, 当重大手术后, 雪上加霜, 炎症死灰复燃, 既重补固涩, 又清热解毒利尿, 两者相得益彰。例 4 患者, 为第二次肾移植, 肾脏移植虽成活, 但肾功能急剧下降, 面临再次透析解毒, 其根源肾阴不足, 津液干涸, 瘀血停滞,

拟补肾滋水、活血通腑、利尿排毒, 用六味地黄汤补先天之本, 用葶苈子泻肺利水, 用萆薢、薏苡仁、西瓜衣利水排毒, 重用谷芽、麦芽、枳实、枳壳、大黄排除毒邪, 用丹参和血活血, 恢复肾脏正常功能。例 5 患者, 患乳糜尿证属肾气不足, 肾阴亏耗, 升清降浊无力, 湿浊积聚, 因此需要补肾固摄, 清湿除浊, 一固一清, 正复邪祛而愈。例 6 患者, 因肿瘤手术, 肾虚火旺, 迫血妄行, 拟补肾凉血止血。