3 讨论

肺血管内皮可分泌多种血管活性物质，其中ET是肺血管内皮细胞分泌的最强的缩血管活性肽。ET可分为ET-1，ET-2，ET-3，但肺血管内皮细胞只能释放最常见的ET-1。ET可以强烈收缩局部微血管，使组织缺血，并参与组织损伤过程。降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide，CGRP)是一种由37个氨基酸残基组成的内分泌活性肽，不仅分布于神经和心血管系统，肺组织也含有丰富的CGRP神经纤维。CGRP除了具有血管扩张、降低肺动脉压外，尚能保护组织细胞，促进受损血管内皮细胞功能恢复，有效抑制病理状态下ET-1的合成及释放，并拮抗其效应。CGRP和ET相互拮抗，代表机体的一种应急调节，可能是机体器官对外来损伤的一种自我保护机制。CGRP与ET在机体内处于平衡状态，这种平衡被打破，组织细胞将受损。

肺既是ET作用的靶器官，又是ET合成、分泌、代谢的重要场所。肺内血管和气管平滑肌尤其是肺动脉含有极高的ET-1受体，理论上阻断内皮素受体均可在一定程度上避免组织细胞受到损伤。BQ123是一种选择性的ET-1受体拮抗剂，研究表明BQ123可减轻白细胞毒素诱导的急性肺损伤、降低肺毛细血管渗出、减少炎性细胞在肺部的聚集，使肺水肿减轻的作用[3]，乙酰胆碱也是通过增加ET-1释放这条通路达到收缩肺血管的，使用BQ123后可改善肺循环，降低肺血管阻力，保护肺功能[5]。但BQ123是否能减轻肺缺血再灌注损伤，尚少见文献报道。本研究采用新西兰大白兔进行动物实验，结果显示：LIR组在缺血再灌注达一定时间后可引起肺损伤，表现为急性肺水肿，炎症细胞浸润，红细胞渗出，反映中性粒细胞在肺内聚集的MPO活性增大，反映组织细胞损伤的MDA含量增加，肺组织内ET、CGRP含量同时升高；使用ET-1受体拮抗剂BQ123后上述反映肺组织损伤的指标比LIR组明显好转，肺组织ET含量减少，CGRP含量则明显升高，显示肺损伤程度大大减轻。本实验表明：BQ123通过拮抗ET-1受体的作用，对LIR所致的急性肺损伤有一定的保护作用。

关键词：肺；缺血再灌注损伤；内皮素；受体
中图法分类号：R392.11；R563 文献标识码：B

参考文献：

[1] Schmeck J, Janzen R, Munter K, *et al*. Endothelin-1 and thromboxane A2 increase pulmonary vascular resistance in granulocyte-mediated lung injury[J]. Crit Care Med, 1998, 26(11): 1868－1874.
[2] Hoeher B, Schwarz A, Slowinski T, *et al*. *In-vivo* interaction of nitric oxide and endothelin[J]. J Hypertens, 2004, 22(1): 111－119.
[3] Ishizaki T, Shigemori K, Aneshima S, *et al*. Protective effects of BQ-123, an ETA receptor antagonist, against leukotoxin-induced injury in rat lungs[J]. Am J Physiol, 1996, 271(3 Pt 1): L459－L463.
[4] Schulze Neick I, Li J, Reader J A, *et al*. The endothelin antagonist BQ123 reduces pulmonary vascular resistance after surgical intervention for congenital heart disease[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 124(3): 435－441.
[5] Schmeck J, Konrad C, Schoffel S, *et al*. Interaction of acetylcholine and endothelin-1 in the modulation of pulmonary arterial pressure[J]. Crit Care Med, 2000, 28(12): 3869－3875.

(编辑 陈聪连)

经验交流

文章编号：1000-5404(2005)15-1616-02

阴式全子宫切除术前米非司酮的应用

Application of mifepristone before vaginal hysterectomy

武海英，李雅丽 (河南省人民医院妇产科，郑州 450003)

子宫肌瘤是妇科常见的良性肿瘤，近年研究表明[1]高雌孕激素是子宫肌瘤发病的一个主要原因，尤其是肌瘤局部雌孕激素受体含量增高，增强了激素的生物学效应，促使了肌瘤生长，米非司酮作为孕激素受体拮抗剂，可取代体内孕激素与孕激素受体结合而使肌瘤体积明显缩小。阴式子宫切除具有微创，腹部不留疤痕的优点，深受患者青睐，但对瘤体大于3个月的患者手术有一定困难。我们利用米非司酮可使肌瘤缩小的原理，对30例子宫肌瘤患者先行12周米非司酮治疗后行阴式子宫切除，取得了良好的效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

自2001年5月至2002年5月在我院门诊就诊的30例子宫肌瘤患者，其中Ⅰ～Ⅲ度子宫脱垂者12例，合并前后壁膨出者9例，均经妇科检查，B超检查及术后病理证实为子宫肌瘤。年龄34～55岁，平均45岁，患者均有不同程度的月经过多，经期延长，痛经等临床表现，半数患者有贫血表现。患者均自愿要求药物治疗，在此之前至少3个月未用激素药物治疗，无心脑肝肾等重要脏器疾病。

作者简介：武海英(1969－)，女，河南省郑州市人，硕士，主治医师，主要从事妇科肿瘤方面研究，发表论文7篇。电话：13503713179，E-mail：Whysunnyzg@163.com

收稿日期：2005-02-25；修回日期：2005-04-18

1.2　方法

米非司酮 12.5 mg，每晚睡前服，连服 12 周，用药前后分别行彩色超声测量子宫及肌瘤的三维经线，测患者血色素水平，放免法测定性激素 6 项，各激素的批内批误差均 < 10%，用药 12 周后行阴式全子宫切除术。

1.3　统计学处理

采用 SPSS 10.0 软件包进行 t 检验或 χ^2 检验。

2　结果

30 例患者服药后均出现闭经，贫血状况得以改善，痛经症状缓解。8 例患者早期出现轻度恶心，对症治疗后症状消失，3 例患者出现潮热多汗等轻微绝经期症状，2 例患者出现短暂谷丙转氨酶（SGPT）升高，很快恢复正常。用药后肌瘤体积缩小达 30% ~60%，均顺利经阴道行全子宫切除术，术中出血不多，术后均愈合良好。用药前后患者基本情况及血红蛋白、血清激素水平等变化见表 1、2。

表 1　用药前后患者基本情况改变（$\bar{x} \pm s$）

项目	子宫（S/cm²）	最大肌瘤（S/cm²）	血红蛋白（ρ_B/g·L⁻¹）	痛经（例）
用药前	343.26 ± 25.41	106.72 ± 31.20	7.5	17
用药后	245.56 ± 14.23	64.56 ± 15.32	10.5	2
缩小率	28.51%	39.25%	—	—
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	—

表 2　用药前后血清激素水平变化情况（$\bar{x} \pm s$）

项目	FSH（ρ_B/μg·L⁻¹）	LH（IU/L）	P（C_B/nmol·L⁻¹）	E（C_B/pmol·L⁻¹）	T（C_B/nmol·L⁻¹）	PRL（ρ_B/μg·L⁻¹）
用药前	27.32 ± 4.56	20.52 ± 3.39	19.21 ± 4.78	325.52 ± 56.38	0.253 ± 0.378	11.2 ± 3.96
用药后	15.38 ± 4.25	13.69 ± 2.35	7.48 ± 3.59	176.32 ± 25.68	0.245 ± 0.029	10.98 ± 4.56
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	> 0.05	> 0.05

3　讨论

多年来子宫肌瘤一直被认为是与雌激素相关的肿瘤，近年研究表明，孕激素在其生长、生成方面也有重要作用，有研究表明，体外培养的肌瘤细胞在含有雌、孕激素的培养基中比在只含有雌激素或不含激素的培养基中，细胞增生更为活跃。而在人体肌瘤组织中发现了雌、孕激素受体并且含量明显高于周围正常肌层，孕激素受体的 mRNA 也呈过度表达。因此认为：孕激素在肌瘤生长中起着关键的作用。

米非司酮是一种新型抗孕激素药物，对孕激素受体的亲和力比天然孕酮强 5 倍，能有效地阻止 P 与 PR 的结合，从而阻断孕激素促子宫肌瘤生长的作用。有研究表明[2]，用米非司酮治疗后，子宫肌瘤出现缺氧性的变性和坏死，提示米非司酮可能影响子宫肌瘤的能量代谢，从而使肌瘤缩小，从血供角度发现米非司酮治疗后子宫血管阻力增加 40%，血管腔缩窄，术前用药不但使肌瘤明显缩小，减少手术操作难度，出血也大大减少。1993 年 Murphy 等[3]率先用米非司酮治疗子宫肌瘤，每日服用米非司酮 50 mg，连服 3 个月患者出现闭经，腹痛消失，肌瘤缩小 42%。本研究表明，30 例患者服用米非司酮后出现肌瘤明显缩小，与 Murphy 报道相一致，Reinsch 比较 GnRH-a 和米非司酮治疗子宫肌瘤的效果，发现米非司酮治疗 3 个月的效果相当于 GnRH-a 治疗 6 个月，且无明显的低雌激素所引起的副作用。

本实验结果表明，用药后内分泌检查时出现低孕、雌激素状态，且 FSH、LH 也明显下降，文献[4]报道米非司酮不仅能抑制排卵，在无孕激素状态下它能使子宫内膜表现弱雌激素影响，用药后取代孕激素与受体结合，抑制孕激素活性，使内源性雌、孕激素水平下降，同时诱发一种无周期性激素模式，导致排卵停止，通过非竞争性抗雌激素作用，抑制了下丘脑-垂体-卵巢轴，诱发了闭经。

米非司酮在阴式子宫切除中的应用：关于药物治疗子宫肌瘤的报道很多，普遍存在停药后复发的缺点，故目前尚不能完全替代手术治疗。但米非司酮可明显缩小肌瘤体积，并具有纠正贫血，减轻盆腔充血等特点，适于术前用药，特别对于严重贫血而不能马上进行手术的患者[5]。米非司酮能抑制 PR 基因表达，在 mRNA 水平上影响是可逆的；在蛋白水平上影响时间较长，停药后肌瘤能恢复到未用前大小，所以单纯药物治疗意义不大，本组 30 例经阴道行全子宫切除患者，术前用药不但使肌瘤明显缩小，减少手术操作难度，还能纠正患者术前贫血，减少术中出血，较开腹手术合并症少，住院时间短，术后均愈合良好。

关键词：阴式子宫切除；子宫肌瘤；米非司酮

中图法分类号：R977.1　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] 杨幼林，郑淑蓉，李克敏，等. 两种不同剂量米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效观察[J]. 中华妇产科杂志，1996，31(10)：624 -626.

[2] 喇端端，吴步初，季晓琼，等. 米非司酮对子宫肌瘤超微结构的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2003，19(2)：95 -96.

[3] Murphy A A，Kettel L M，Morales A J，*et al*. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone Ru 486[J]. J Clin Endocrinol Metab，1993，76(2)：513 -517.

[4] 戴　星，刘　洁，李爱青，等. 米非司酮治疗子宫肌瘤的效果观察[J]. 实用临床医学，2004，5(6)：82 -84.

[5] 赵玲萍，沈景丰. 米非司酮在子宫肌瘤切除术前应用的临床疗效[J]. 中国临床药学杂志，2005，14(1)：12 -14.

（编辑　刘洪娥）