doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.18.017

小剂量米非司酮对子宫肌瘤患者血液流变学及血管内皮生长因子水平的影响*

王淑萍,王小蔓,冯亚妮,卢玉婷
(海南省琼海市中医院妇产科,海南 琼海 571400)

摘要:目的 对比小剂量与常规剂量米非司酮对子宫肌瘤患者血液流变学及血清血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法** 按随机数字表法将医院2017年1月至2018年12月收治的84例子宫肌瘤患者分为研究组和对照组,各42例。两组患者均予米非司酮片,研究组患者每次12.5 mg,对照组患者每次25.0 mg,均于每晚睡前口服,持续治疗3个月。**结果** 治疗后,两组患者子宫动脉上行支(AUA)血液收缩期峰值速率(V_{max}),血清VEGF及其受体($VEGFR_1$、$VEGFR_2$)、孕激素(P)、雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),子宫及瘤体体积均较治疗前明显减小($P<0.05$),AUA血液阻力指数(RI)、搏动指数(PI)均较治疗前明显升高($P<0.05$),组间比较无明显差异($P>0.05$);研究组不良反应发生率明显低于对照组(4.76%比21.43%,$P<0.05$)。**结论** 米非司酮治疗子宫肌瘤,可显著改善血液流变学指标、血清VEGF及其受体和血清性激素水平,小剂量的疗效与常规剂量相当,且不良反应发生率明显低于后者。

关键词:米非司酮;子宫肌瘤;剂量;血液流变学;血管内皮生长因子;安全性
中图分类号:R969.4;R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)18－0052－03

Effects of Low－Dose Mifepristone on Hemorheology and VEGF Level in Patients with Uterine Fibroids

WANG Shuping, WANG Xiaoman, FENG Yani, LU Yuting
(*Department of Gynecology and Obstetrics, Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qionghai, Hainan, China 571400*)

Abstract: Objective To compare the effects of low－dose and conventional dose of mifepristone(MIF) on hemorheology and serum vascular endothelial growth factor(VEGF) level in patients with uterine fibroids. **Methods** A total of 84 patients with uterine fibroids admitted to the hospital from January 2017 to December 2018 were selected and divided into the study group and control group according to the random number table method,42 cases in each group. MIF tablets were administered to patients in the study group at 12.5 mg each time,and patients in the control group were administered 25.0 mg each time. They were taken orally every night before going to bed consecutively for 3 months. **Results** After treatment,the levels of peak systolic velocity(V_{max}) in hemodynamic indexes of ascending uterine artery(AUA),serum VEGF and its receptor($VEGFR_1$,$VEGFR_2$) and progesterone(P),estrogen(E_2),luteinizing hormone(LH),follicle stimulating hormone(FSH) in the two groups were significantly lower than before treatment($P<0.05$),the volume of uterus and tumors were significantly reduced($P<0.05$),the AUA blood resistance index(RI) and pulsatility index(PI) were significantly higher ($P<0.05$),and there was no significant difference between the groups($P>0.05$);the incidence of adverse reactions in the study group was significantly lower than that in the control group(4.76% vs. 21.43%,$P<0.05$). **Conclusion** MIF for uterine fibroids can significantly improve blood rheology indicators,serum VEGF and its receptors and serum sex hormone levels,and the efficacy of low－dose MIF is equivalent to that of conventional doses,and the incidence of adverse reactions is significantly lower than the latter.

Key words: mifepristone;uterine fibroids;dose;hemorheology;vascular endothelial growth factor;safety

子宫肌瘤是常见于30～50岁女性的子宫肌层良性病变,病因尚不明确,可能与雌激素的长期过度刺激有关。因其多无症状或少有症状,临床报道的发病率远低于其真实发病率[1]。对于症状较轻、肌瘤体积小、近绝经期年龄或不能耐受手术的患者,目前多予药物治疗[2]。米非司酮(MIF)为抗孕激素制剂,可显著减少肌瘤组织中孕激素受体(PR)数量,减少子宫动脉血流,可使子宫肌瘤缺氧、变性坏死,从而缩小肌瘤体积[3]。该药物美价廉、效优且不良反应较少,临床应用广泛,但剂量的选择尚无统一标准。药物剂量与用药安全性密切相关,同时MIF抑制PR的作用并不随血药浓度的升高而增加[4]。本研究中对比分析了小剂量与常规剂量MIF治疗子宫肌瘤的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合第8版《妇产科学》[5]诊断标准;

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[16A200012]。
第一作者:王淑萍,女,大学本科,主治医师,研究方向为产科学,(电子信箱)ping1985923@163.com。

瘤体直径不超过 5 cm；无并发症或肌瘤变性；未绝经。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者签署知情同意书。

排除标准：心、肝、肾等脏器功能不全；子宫腺肌病或其他妇科疾病；就诊前 3 个月内使用过激素类药物；对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组：选取医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月收治的子宫肌瘤患者 84 例，按随机数字表法分为研究组和对照组，各 42 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较（$n = 42$）

组别	年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）	体质量（$\bar{X} \pm s$，kg）	肌瘤位置（例）			
			肌壁间	浆膜下	黏膜下	混合
研究组	48.68 ± 3.57	60.54 ± 5.63	11	10	7	14
对照组	49.11 ± 3.65	59.62 ± 6.17	12	9	6	15
t/χ^2 值	0.546	0.714	0.005			
P 值	0.587	0.477	1.004			

1.2 方法

两组患者均于月经后第 3 天开始给予米非司酮片（浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字 H10950347，规格为每片 25 mg），研究组患者每次 12.5 mg，对照组患者每次 25.0 mg，均每晚睡前口服，持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

采用 Aloka SSD－2000 型多功能三维超声诊断仪检测患者子宫动脉上行支（AUA）血液流变学指标，包括收缩期峰值速率（V_{max}）、血流阻力指数（RI）、搏动指数（PI）；采集患者清晨空腹静脉血 8 mL，离心，分离得血清，采用酶联免疫吸附（ELISA）法检测血清血管内皮生长因子（VEGF）及其受体（$VEGFR_1$、$VEGFR_2$）水平，试剂盒均购自武汉中美生物科技有限公司；采用 Beckman Access 化学发光仪检测血清激素［孕激素（P）、雌二醇（E_2）、黄体生成素（LH）、卵泡刺激素（FSH）］水平；B 超测量子宫及肌瘤三维径线 a，b，c，根据公式：$V' = 0.523abc$ 计算子宫及肌瘤体积。记录治疗过程中患者出现的恶心呕吐、头晕、乏力、皮疹等不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

3 讨论

随着当代女性婚育年龄的推迟，症状性子宫肌层良性病变如子宫肌瘤发生率在未婚育女性中呈上升趋势[6]。子宫肌瘤病因尚未完全明确，因其好发于生育年龄，青春期前少见，绝经后萎缩、消退，显示其发生与女性性激

表 2 两组患者 AUA 血液流变学指标比较（$\bar{X} \pm s$，$n = 42$）

组别	V_{max}（cm/s）				RI				PI			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
研究组	41.95 ± 7.92	34.83 ± 6.32	6.481	0.000	0.57 ± 0.13	0.72 ± 0.17	6.481	0.000	1.81 ± 0.27	2.32 ± 0.42	9.580	0.000
对照组	42.14 ± 8.15	33.74 ± 6.26	7.556	0.000	0.54 ± 0.11	0.75 ± 0.18	9.386	0.000	1.78 ± 0.25	2.27 ± 0.38	10.081	0.000
t 值	0.108	0.794			1.142	0.785			0.528	0.572		
P 值	0.914	0.429			0.257	0.435			0.599	0.569		

表 3 两组患者血清 VEGF 及其受体水平比较（$\bar{X} \pm s$，pg/mL，$n = 42$）

组别	VEGF				$VEGFR_1$				$VEGFR_2$			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
研究组	208.79 ± 27.72	154.84 ± 19.43	14.831	0.000	226.76 ± 21.31	191.82 ± 24.16	9.960	0.000	383.10 ± 42.44	282.77 ± 34.12	16.986	0.000
对照组	213.23 ± 29.13	149.90 ± 18.58	17.205	0.000	228.31 ± 22.26	187.41 ± 19.43	12.716	0.000	385.68 ± 43.35	279.13 ± 32.32	18.251	0.000
t 值	0.716	1.191			0.326	0.922			0.276	0.502		
P 值	0.476	0.237			0.745	0.359			0.784	0.617		

表 4 两组患者血清性激素水平比较（$\bar{X} \pm s$，$n = 42$）

组别	P（nmol/L）				E_2（pmol/L）				LH（IU/L）				FSH（μg/L）			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
研究组	17.63 ± 3.60	6.81 ± 1.39	28.105	0.000	320.17 ± 64.41	176.38 ± 39.19	17.990	0.000	18.79 ± 3.41	12.22 ± 2.40	14.657	0.000	29.17 ± 5.41	13.08 ± 2.19	27.441	0.000
对照组	17.72 ± 3.51	6.47 ± 1.26	30.570	0.000	317.85 ± 62.32	168.92 ± 38.85	19.080	0.000	19.13 ± 3.34	11.53 ± 1.76	19.315	0.000	28.85 ± 5.32	12.72 ± 1.85	29.159	0.000
t 值	0.116	1.174			0.168	0.887			0.462	1.503			0.273	0.814		
P 值	0.908	0.244			0.867	0.378			0.646	0.137			0.785	0.418		

表5 两组患者子宫及瘤体体积比较($\overline{X} \pm s$, cm^3, $n=42$)

组别	子宫体积				瘤体体积			
	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
研究组	137.52±13.47	126.15±7.33	7.085	0.000	58.75±11.31	35.26±7.04	16.592	0.000
对照组	140.21±14.38	124.47±6.86	9.605	0.000	60.64±12.23	33.75±6.93	18.191	0.000
t值	0.885	1.084			0.735	0.991		
P值	0.379	0.281			0.464	0.325		

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=42$]

组别	恶心	呕吐	头晕	乏力	皮疹	合计
研究组	1(2.38)	0(0)	1(2.38)	0(0)	0(0)	2(4.76)*
对照组	3(7.14)	1(2.38)	2(4.76)	1(2.38)	2(4.76)	9(21.43)

注:与对照组比较,$\chi^2=5.126$,* $P=0.024<0.05$。

素密切相关[7]。

血管的形成在肿瘤的发生、发展及转归过程中起着十分重要的作用。肿瘤血管新生理论认为,实体肿瘤内的血管新生刺激因子及血管新生抑制因子间的平衡被打破,导致肿瘤内的血管新生处于失控的病理状态,促进了实体瘤的生长,子宫肌瘤的生长依赖于子宫动脉血液供应。MIF可通过减少子宫动脉对子宫肌瘤的血液供应,使其发生营养不良性坏死,有利于缩小子宫肌瘤体积[8]。本研究中,两组患者治疗后AUA血液V_{max}均较治疗前减慢,RI和PI均较治疗前升高,组间比较,差异无统计学意义,显示MIF可减少子宫肌瘤血供,从而抑制肌瘤生长,且该作用与剂量无关。陈志鹏[9]的研究也发现,MIF治疗后可使子宫动脉血流减少40%,使子宫肌瘤出现缺氧变性、坏死以致肌瘤体积缩小。VEGF是一种有丝分裂素,与$VEGFR_1$和$VEGFR_2$结合后,可促进毛细血管的增殖、迁移及管腔形成,在肿瘤组织新生血管形成、生长和转移中发挥重要作用[10]。本研究中,两组患者治疗后血清VEGF,$VEGFR_1$,$VEGFR_2$水平均较治疗前降低,组间比较,差异无统计学意义,显示MIF可通过抑制子宫肌瘤患者血清VEGF及其受体的表达发挥抑制肌瘤作用,且抑制程度与MIF使用剂量无关。SANT′ANNA等[11]的研究亦获得了类似结果。

同时,子宫肌瘤中雌激素受体(ER)、PR水平明显高于正常的肌组织,是肌瘤发生的重要因素之一[12]。相关研究表明,P可促进子宫平滑肌细胞的克隆增殖活动,刺激肌瘤的生长[13]。MIF为抗孕激素制剂,其与孕酮受体的结合力是孕酮的5倍,可竞争性抑制PR,并使已形成的黄体发生溶解,从而抑制雌、孕激素作用,破坏下丘脑-垂体-卵巢轴,降低血清P,E_2,LH,FSH水平,有助于抑制子宫肌瘤生长[14]。本研究中,两组患者治疗后血清P,E_2,LH,FSH水平均较治疗前降低,子宫及瘤体体积均较治疗前缩小,组间比较,差异无统计学意义,研究组不良反应发生率低于对照组,显示小剂量MIF治疗子宫肌瘤的疗效与常规剂量MIF相当,且前者不良反应发生率更低。PATEL等[15]的研究亦显示,小剂量MIF与常规剂量MIF同样具备控制肿瘤、平衡激素的特点,且前者更具安全性,与本研究结果基本一致。

综上所述,MIF可通过减少子宫肌瘤血供,抑制血清VEGF及其受体的表达,抑制雌、孕激素等作用,缩小子宫及瘤体体积,小剂量(12.5 mg/d)与常规剂量(25.0 mg/d)作用相当,但前者不良反应发生率更低。

参考文献:

[1] 欧阳晨捷. 子宫肌瘤的发病机制研究进展[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(6):708-711.
[2] 刘志宇,李 慧. 子宫肌瘤治疗新进展[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(29):3304-3306.
[3] ISLAM MS, CIAVATTINI A, PETRAGLIA F, et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics[J]. Hum Reprod Update, 2018, 24(1): 59-85.
[4] ARORA D, CHAWLA J, KOCHAR SPS, et al. A randomized control trial to assess efficacy of Mifepristone in medical management of uterine fibroid[J]. Med J Armed Forces India, 2017, 73(3): 267-273.
[5] 谢 幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:310-313.
[6] 戚 丽,刘国美,张军燕,等. 经阴道子宫肌瘤剜除术59例临床分析[J]. 解放军医药杂志,2013,25(4):40-42.
[7] 杨 帆. 米非司酮治疗子宫肌瘤200例临床研究[J]. 中国药业,2017,26(11):53-54.
[8] 朱 璐,陈红天,丁正香,等. 彩色多普勒超声评价不同证型子宫肌瘤血流特征研究[J]. 中医药导报,2016,22(24):94-96.
[9] 陈志鹏. 米非司酮联合丹鳖胶囊对子宫肌瘤患者的疗效、血液流变学、安全性及Bax、Bcl-2的影响[J]. 中国妇幼保健,2018,33(19):4414-4416.
[10] 喻灿阳,张 华,黄建美. 子宫肌瘤中VEGF和MVD的相关性及米非司酮治疗子宫肌瘤的机制研究[J]. 实用癌症杂志,2018,33(1):30-32.
[11] SANT′ANNA GDS, BRUM IS, BRANCHINI G, et al. Ovarian steroid hormones modulate the expression of progesterone receptors and histone acetylation patterns in uterine leiomyoma cells[J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33(8): 629-633.
[12] 封全灵,熊祯祯,王智霆,等. 米非司酮对孕激素受体M阳性子宫肌瘤细胞增殖、凋亡的影响[J]. 山东医药,2017,57(3):13-15.
[13] 徐 丽,黄三秀. 米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及潜在机制分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(5):738-739.
[14] 赵奕奕,刘晶珠. 米非司酮对拟行子宫肌瘤切除术患者相关指标的影响[J]. 中国药房,2017,28(18):2492-2495.
[15] PATEL A, MALIK M, BRITTEN J, et al. Mifepristone inhibits extracellular matrix formation in uterine leiomyoma[J]. Fertil Steril, 2016, 105(4): 1102-1110.

(收稿日期:2020-01-02)