

他莫昔芬联合米非司酮对围绝经期子宫肌瘤的疗效及血清性激素水平的影响

张同美¹, 李会荣²

1. 宝鸡市妇幼保健院 生殖健康科, 陕西 宝鸡 721000

2. 宝鸡市妇幼保健院 妇科, 陕西 宝鸡 721000

摘要: **目的** 探讨他莫昔芬联合米非司酮对围绝经期子宫肌瘤的疗效及血清性激素水平的影响。**方法** 选取2012年3月—2017年3月在宝鸡市妇幼保健院诊治的97例围绝经期子宫肌瘤患者,按治疗方法分成对照组、观察组,分别47、50例。对照组进行米非司酮治疗,观察组在此基础上联合他莫昔芬治疗,两组均治疗6个月。比较两组治疗前后瘤体体积、血清性激素水平的变化,比较两组临床疗效、治疗期间不良反应的发生情况。**结果** 治疗前两组患者瘤体体积间无显著差异;两组治疗后瘤体体积均明显减小,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组明显小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组的临床疗效总有效率间无显著差异,但观察组显效率更高($P<0.05$)。治疗前两组患者血清FSH、LH、E、P水平间无显著差异;治疗后两组的血清FSH、E、P水平均显著降低同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率间比较无显著差异。**结论** 他莫昔芬联合米非司酮对围绝经期子宫肌瘤的疗效确切,安全可靠,可显著减少瘤体体积、降低血清FSH、E、P水平,值得临床推广应用。

关键词: 他莫昔芬; 米非司酮; 子宫肌瘤; 性激素

中图分类号: R730.53 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)04-0603-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.019

Effects of tamoxifen combined with mifepristone on efficacy and serum hormone levels of uterine fibroids in perimenopausal period

ZHANG Tongmei¹, LI Huirong²

1. Reproductive Health Department, Maternal and Child Health Hospital of Baoji City, Baoji 721000, China

2. Gynecology Department, Maternal and Child Health Hospital of Baoji City, Baoji 721000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of tamoxifen combined with mifepristone on the efficacy and serum sex hormone levels of uterine fibroids in menopausal women. **Methods** Selected 97 patients with uterine fibroids in menopausal women in our hospital from March 2012 to March 2017. All patients were divided into control group and observation group by treatment method, 47, 50 cases respectively. The control group was treated with mifepristone. The observation group was given tamoxifen on the basis of the control group. The changes of tumor volume and serum sex hormone levels before and after treatment were compared between two groups. The clinical efficacy and the incidence of adverse reactions during the treatment between two groups were compared. **Results:** There was no significant difference between the two groups of tumor volume before treatment. The tumor volume of both groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), and the observation group was significantly smaller than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the total effective rate, but the effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum FSH, LH, E, P levels between the two groups before treatment. Serum FSH, E, P levels in the two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions between the two groups showed no significant difference. **Conclusions** Tamoxifen combined with mifepristone on peri-menopausal uterine fibroids curative effect is accurate, safe and reliable, can significantly reduce the volume of the tumor, lower serum FSH, E, P levels, worthy of clinical application.

Key words: tamoxifen; mifepristone; uterine fibroids; peri-menopausal

收稿日期: 2017-12-11

第一作者: 张同美(1971—),女,本科,副主任医师,研究方向为妇产科。E-mail: zhangtongmei_1971@medhos2017.com

子宫肌瘤在女性生殖相关疾病中较常见,属良性肿瘤,由于其子宫平滑肌细胞增生形成,其中有少量纤维结缔组织,故也称作子宫平滑肌瘤^[1]。子宫肌瘤多发于40~50岁围绝经期妇女,可能与患者体内性激素水平异常相关,现阶段关于子宫肌瘤的病因仍不十分清楚,有研究提示可能与正常肌层的细胞突变、局部生长因子、性激素间的相互作用相关^[2]。临床中对子宫肌瘤的治疗方法包括手术、介入、激素、中药等,由于开腹手术治疗的费用较高、创伤较大、术后并发症等给患者带来生理、心理方面的创伤较大,故很多患者会选择进行保守治疗,近些年药物的保守治疗日益受到人们的关注^[3]。米非司酮是临床治疗中常用的激素类药物,可以通过

拮抗雌激素、孕激素受体抑制其激活导致的平滑肌细胞的增殖,以促进肌瘤组织细胞的凋亡,从而达到治疗效果^[4]。他莫昔芬是一种雌二醇竞争性拮抗药,可与雌激素受体结合,使雌激素无法发挥作用而起到治疗效果^[5]。本研究在围绝经期子宫肌瘤的保守治疗中使用米非司酮联合他莫昔芬,效果较好。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2012年3月—2017年3月在宝鸡市妇幼保健院诊治的97例围绝经期子宫肌瘤患者,按治疗方法分成对照组、观察组,分别47、50例。两组一般资料比较无显著差异,见表1。本研究已通过医院伦理委员会的审批。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	年龄/岁	病程/月	肌瘤例数		肌瘤位置/例			
				单发	多发	浆膜下	壁间	黏膜下	混合
对照	47	48.6±6.5	18.6±7.7	28	19	9	28	8	2
观察	50	48.3±5.9	17.8±8.4	32	18	11	31	6	2

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合诊断标准^[6];②处于围绝经期;③已通过影像学检查确诊;④子宫肌瘤直径<5 cm;⑤无子宫内膜恶性病变;⑥无手术指征。

排除标准:①子宫肌瘤直径≥5 cm;②子宫内膜发生恶性病变,需要进行手术治疗;③对他莫昔芬、米非司酮过敏者;④依从性差;⑤治疗中断或资料不全者。

1.3 方法

对照组口服米非司酮(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H10950347,规格25 mg,生产批号:43120201、43120627、130906、140707、160701、170609),12.5 mg/d。观察组在此基础上联合他莫昔芬(上海复旦复华药业有限公司,国药准字H31021545,规格10 mg,生产批号:110805、130103、130109、150803、160802、170804)治疗,10 mg/d。两组均治疗6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 瘤体体积 测量并计算治疗前后瘤体体积的变化情况。

1.4.2 疗效 显效:临床表现消失,子宫肌瘤体积缩小超过50%;有效:临床症状明显改善,子宫肌

瘤体积缩小30%~50%;无效:临床症状无明显改善甚至恶化,子宫肌瘤体积缩小<30%。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.3 血清性激素 治疗前后患者清晨空腹外周静脉血5 mL,通过化学发光法测定并比较血清促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estrogen, E)、孕酮(progesterone, P)水平的变化。

1.4.4 月经 观察并记录两组患者治疗后月经情况。

1.5 不良反应

治疗期间患者每2周需要复查1次,记录不良反应发生率。

1.6 统计学分析

用SPSS 20.0,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验,计数资料以百分率表示,进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后瘤体体积的比较

治疗前两组患者瘤体体积间无显著差异;两组治疗后瘤体体积均明显减小,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组明显小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后瘤体体积的比较

Table 2 Comparison on volume of tumor body before and after treatment between two groups

组别	n/例	瘤体体积/cm ³	
		治疗前	治疗后
对照	47	63.73±18.84	36.46±10.63*
观察	50	64.35±17.26	21.52±6.87*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

2.2 两组临床疗效的比较

两组的临床疗效总有效率间无显著差异, 但观察组显效率更高 ($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组治疗前后血清性激素的比较

治疗前两组患者血清 FSH、LH、E、P 水平间差异不显著; 治疗后两组的血清 FSH、E、P 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组以上指标明显对于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表4。

表3 两组临床疗效的比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效		有效		无效		总有效率/%
		n/例	率/%	n/例	率/%	n/例	率/%	
对照	47	15	31.91	28	59.57	4	8.52	91.48
观察	50	27	54.00*	19	18.00	4	8.00	92.00

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表4 两组治疗前后血清性激素的比较

Table 4 Comparison on serum sex hormones before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	FSH/(U·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	E/(pmol·L ⁻¹)	P/(g·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	18.78±4.25	17.97±3.82	263.95±43.85	23.64±4.36
		治疗后	15.56±3.42*	17.46±3.53	194.46±46.74*	16.43±4.24*
观察	50	治疗前	18.97±4.38	17.92±3.24	274.47±48.56	23.47±4.62
		治疗后	13.62±3.13*#	17.12±3.37	162.84±37.56*#	12.45±3.26*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应的发生情况

对照组患者出现 10 例胃肠道反应、2 例潮红, 观察组出现 9 例胃肠道反应、1 例潮红, 两组不良反应发生率间比较无显著差异 ($\chi^2=0.423$, $P=0.516$)。

3 讨论

子宫肌瘤在妇科生殖器官疾病中较常见, 其恶变率在 0.4%~1.25%, 临床中会出现月经过多、排尿困难、下腹部包块等症状, 对患者的日常生活与工作影响较大^[7]。临床中治疗子宫肌瘤使用手术治疗较为多见, 其中包括子宫肌瘤剥除术、子宫切除术等^[8], 研究显示, 子宫具有内分泌功能, 可产生多种生物活性物质, 这些物质参与了体内多种生理病理过程^[9], 若绝经前切除子宫, 那么即使保留卵巢, 也会引起更年期、冠心病、骨质疏松等的提前出现, 故药物的保守治疗越来越受到医者和患者的

重视^[10]。有研究^[11]显示, 子宫肌瘤是一种激素依赖性良性肿瘤, 绝经后由于机体内雌激素、孕激素含量的降低可自行萎缩甚至消退, 故患者若能顺利度过围绝经期则可免受手术带来的伤害, 临床中对围绝经期子宫肌瘤患者常采用药物治疗^[12], 其中包括醋酸乌利司他、促性腺激素释放激素类似物、芳香化酶抑制剂、雌激素孕激素拮抗剂等^[13]。

有研究^[14]显示, 孕激素在子宫肌瘤发生发展中具有重要作用, 孕激素能够刺激子宫肌瘤的细胞核分裂, 从而促进肌瘤的生长, 米非司酮是孕酮受体拮抗药, 具有甾体结构, 能间接抑制平滑肌细胞的增殖, 造成肌瘤组织细胞凋亡, 使肌瘤体积明显缩小, 达到治疗子宫肌瘤的作用^[15]。本研究结果显示, 治疗后对照组肌瘤体积显著降低, 且临床疗效的总有效率达到 91.48%, 这与显著降低患者体内血清 FSH、E、P 水平密切相关, 上述结果提示米非司酮

治疗子宫肌瘤的效果较好,与江娜等^[16]研究报道相一致。他莫昔芬能与雌激素受体选择性结合,使雌激素无法发挥作用,无法促进肌瘤生长,从而起到治疗子宫肌瘤的作用^[17]。本研究中,观察组使用米非司酮联合他莫昔芬治疗子宫肌瘤,结果显示,观察组的临床疗效显著高于对照组,治疗后血清 FSH、E、P 水平的降低程度均比对照组明显,说明米非司酮联合他莫昔芬使用效果要优于单纯使用米非司酮,这可能与两种药物的协同效应有关,此结果与姬化革^[18]研究一致,且治疗期间两组均为发生严重的不良反应,说明两种药物治疗是安全的,提示两药可在临床中推广应用。

综上所述,他莫昔芬联合米非司酮对围绝经期子宫肌瘤的疗效确切,安全可靠,可显著减少瘤体体积、降低血清性激素水平,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Stewart E A, Laughlin T S K, Catherino W H, et al. Uterine fibroids [J]. *Lancet*, 2016, 2(9252):16043.
- [2] Donnez J, Dolmans M M. Uterine fibroid management: from the present to the future [J]. *Human Reprod Update*, 2016, 22(6): 665-686.
- [3] Ekine A A, Lawani L O, Iyoke C A, et al. Review of the clinical presentation of uterine fibroid and the effect of therapeutic intervention on fertility [J]. *IEEE Electr Dev Lett*, 2015, 3(1): 9-13.
- [4] 龚敏. 米非司酮预防子宫肌瘤腹腔镜术后复发的临床效果及其影响因素 [J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(11): 1698-1700.
- [5] Howe S R, Pass H I, Ethier S P, et al. Presence of an insulin-like growth factor I autocrine loop predicts uterine fibroid responsiveness to tamoxifen [J]. *Canc Res*, 1996, 56(17): 4049-4055.
- [6] 叶明珠, 邓新粮, 薛 敏. 围绝经期子宫肌瘤的处理 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(2): 126-131.
- [7] Hung-Rong Y, Ying-Yu C, Tzu-Ping H, et al. Prescription patterns of Chinese herbal products for patients with uterine fibroid in Taiwan: A nationwide population-based study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 171: 223-230.
- [8] Zepiridis L I, Grimbizis G F, Tarlatzis B C. Infertility and uterine fibroids [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016, 16(34):66-73.
- [9] Emanuel M H. Hysteroscopy and the treatment of uterine fibroids [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015, 29(7):920-929.
- [10] Gurusamy K S, Vaughan J, Fraser I S, et al. Medical therapies for uterine fibroids - a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *PloS One*, 2016, 11(2): e0149631.
- [11] Petraglia F. Uterine fibroid: From pathogenesis to clinical management [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016, 16(34):1-2.
- [12] Chittawar P B, Kamath M S. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments and open myomectomy for uterine fibroids [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015, 27(6): 391-397.
- [13] 周应芳. 子宫肌瘤药物治疗之评价 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(3): 180-182.
- [14] 朱晓兰, 李洁明. 米非司酮联合宫瘤消胶囊对子宫肌瘤患者细胞因子和性激素水平影响研究 [J]. *中国性科学*, 2016, 25(4): 56-59.
- [15] 李爱民. 米非司酮配伍他莫昔芬在腹式子宫肌瘤切除术的术前应用 [J]. *中国医师进修杂志*, 2009, 32(15): 43-44.
- [16] 江 娜, 朱雪琼, 陈文兵. 不同剂量米非司酮治疗子宫肌瘤 106 例临床观察 [J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(34): 5128-5131.
- [17] Attilakos G, Fox R. Regression of tamoxifen-stimulated massive uterine fibroid after conversion to anastrozole [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2005, 25(6): 609-610.
- [18] 姬化革. 他莫昔芬联合米非司酮治疗围绝经期子宫肌瘤的疗效观察 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(20): 4929-4932.