

曲普瑞林联合他莫昔芬治疗子宫肌瘤的临床观察及对血清TGF- β 1、VEGF及HIF-1 α 水平的影响

白长焕¹, 王利蕊², 岳瑞芹^{3*}, 陈美霞⁴

1. 聊城市第二人民医院&山东第一医科大学附属聊城二院 药学部, 山东 聊城 252600

2. 临清市人民医院 妇产科, 山东 聊城 252600

3. 聊城市第二人民医院&山东第一医科大学附属聊城二院 妇科, 山东 聊城 252600

4. 山东省立医院&山东第一医科大学附属省立医院 妇科, 山东 济南 250021

摘要: 目的 探讨曲普瑞林联合他莫昔芬治疗子宫肌瘤的临床疗效及对血清转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平的影响。方法 选取2018年5月—2020年5月聊城市第二人民医院收治的140例子宫肌瘤患者作为研究对象,根据治疗方法分为对照组(70例)和观察组(70例)。对照组患者口服枸橼酸他莫昔芬片,1片/次,1次/d。观察组患者在对照组基础上肌内注射注射用醋酸曲普瑞林,月经周期开始的第3~5天肌内注射1次,之后每隔28 d注射1次,3.75 mg/次。两组均治疗3个月。观察两组临床疗效、不良反应,并比较治疗前后子宫体积、肌瘤体积及血清促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)、TGF- β 1、VEGF、HIF-1 α 水平。结果 治疗后,观察组总有效率为91.43%,明显高于对照组的75.71% ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者子宫体积、肌瘤体积均明显小于治疗前 ($P < 0.05$),且观察组患者子宫体积、肌瘤体积均明显小于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清FSH、E₂、P水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$),且观察组患者血清FSH、E₂、P水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清TGF- β 1、VEGF、HIF-1 α 水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$),且观察组患者血清TGF- β 1、VEGF和HIF-1 α 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间,两组不良反应发生率相比差异无统计学意义。结论 在他莫昔芬基础上联用曲普瑞林治疗子宫肌瘤,可提高疗效,缩小子宫、肌瘤体积,明显降低血清雌激素、TGF- β 1、VEGF、HIF-1 α 水平,且具有一定安全性。

关键词: 曲普瑞林; 他莫昔芬; 子宫肌瘤; 转化生长因子- β 1; 血管内皮生长因子; 缺氧诱导因子-1 α

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 07-1463-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.015

Clinical observation of triptorelin combined with tamoxifen in treatment of uterine fibroids and its effect on serum levels of TGF- β 1, VEGF and HIF-1 α

BAI Changhuan¹, WANG Lirui², YUE Ruiqin^{3*}, CHEN Meixia⁴

1. Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Liaocheng & Liaocheng Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Liaocheng 252600, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Linqing, Liaocheng 252600, China

3. Department of Gynecology, The Second People's Hospital of Liaocheng & Liaocheng Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Liaocheng 252600, China

4. Department of Gynecology, Shandong Provincial Hospital & Provincial Hospital Affiliated of Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of triptorelin combined with tamoxifen in treatment of uterine fibroids and its influences on serum TGF- β 1, VEGF, HIF-1 α levels. **Methods** A total of 140 patients with uterine fibroids treated in The Second People's Hospital of Liaocheng from May 2018 to May 2020 were selected as the research subjects, and were divided into control group (70 cases) and observation group (70 cases) according to the treatment methods. Patients in the control group were *po*

收稿日期: 2021-05-21

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2018GSF118126)

第一作者: 白长焕(1983—),女,硕士,主管药师,主要从事医院药学工作。

*通信作者: 岳瑞芹(1983—),女,本科,主治医师,主要从事妇科临床工作。E-mail: zrn715398@163.com

administered with Tamoxifen Citrate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the observation group were given intramuscular injection of Triptorelin Acetate for Injection on the basis of control group, one intramuscular injection was given on the 3rd to 5th day of the menstrual cycle, and once every 28 days thereafter, 3.75 mg/time. Both groups were treated for 3 months. Clinical efficacy and adverse reactions of two groups were observed. Uterine volume, fibroid volume, and serum levels of FSH, E₂, P, TGF-β1, VEGF, and HIF-1α were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of observation group was 91.43%, which was significantly higher than 75.71% of control group ($P < 0.05$). After treatment, the uterine volume, and fibroid volume in two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the uterine volume and fibroid volume in observation group were significantly lower than control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of FSH, E₂ and P in two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the serum levels of FSH, E₂ and P in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum TGF-β1, VEGF, and HIF-1α levels in two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the serum TGF-β1, VEGF, and HIF-1α levels in observation group were significantly lower than control group ($P < 0.05$). During treatment, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Triptorelin combined with tamoxifen in treatment of uterine fibroids can improve the efficacy, reduce the volume of uterine and fibroids, and significantly reduce the levels of serum estrogen, TGF-β1, VEGF and HIF-1α, with certain safety.

Key words: triptorelin; tamoxifen; uterine fibroids; TGF-β1; VEGF; HIF-1α

子宫肌瘤是一种良性肿瘤,多发群体为30~50岁女性,患者症状与肌瘤数目、位置及是否恶性等有关,常表现为阴道分泌物异常及下腹坠胀、疼痛。目前,子宫肌瘤的病因尚不明确,考虑可能与女性的性激素水平、局部生长因子间的相互作用有关,且雌激素可能是导致肌瘤生长的主要因素^[1]。因此对于可药物治疗的子宫肌瘤患者,临床一般通过控制雌激素水平以达到治愈或缩小肌瘤的目的。曲普瑞林是一种激素抑制药物,可通过与促性腺激素释放激素受体结合,抑制雌激素的合成与释放,具有缩小子宫和肌瘤体积的作用^[2]。他莫昔芬作为一种E₂竞争性拮抗药,可通过与体内雌激素受体结合,削弱E₂对肌瘤的促进作用,从而起到治疗效果^[3]。因此,本研究着重探讨二者联合用药治疗子宫肌瘤的效果,及其对血清转化生长因子-β1(TGF-β1)、血管内皮生长因子(VEGF)及缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年5月—2020年5月聊城市第二人民医院收治的子宫肌瘤患者140例作为研究对象,年龄30~55岁,平均年龄(41.02±10.57)岁;病程1~3年,平均病程(1.90±0.58)年;肌瘤数目:单发79例,多发61例;肌瘤位置:壁间52例,浆膜下47例,黏膜下41例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合诊断标准^[4],并经影像学检查确诊;(2)均为首次治疗;(3)资料齐全。

排除标准:(1)有恶变倾向;(2)合并子宫内膜异位症者;(3)肝、肾功能异常;(4)对曲普瑞林或他莫昔芬过敏;(5)哺乳期者;(6)有手术指征。

1.3 治疗方法

对照组患者口服枸橼酸他莫昔芬片(扬子江药业集团有限公司,规格:10 mg,产品批号:18012311、18092611、19040111),1片/次,1次/d。观察组患者在对照组基础上肌内注射注射用醋酸曲普瑞林(Ipsen Pharma Biotech,规格:3.75 mg,产品批号:F18343、F20352),月经周期开始的第3~5天肌内注射1次,之后每隔28 d注射1次,3.75 mg/次。两组均治疗3个月。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

治愈:临床症状、肌瘤均消失,且子宫大小恢复正常;显效:临床症状基本消失,肌瘤显著缩小或子宫三径之和缩小>2.5 cm;有效:临床症状有所改善,但肌瘤缩小不明显或子宫三径之和缩小1.5~2.5 cm;无效:临床症状和肌瘤均无明显变化。

总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 子宫和肌瘤体积 采用B超测量治疗前后患者子宫和肌瘤体积。测量子宫和肌瘤的三维径线(长、宽、高)半径,根据公式计算体积,即体积=0.654×(长、宽、高的半径)。

1.5.2 血清学指标 于治疗前后抽取患者空腹静脉血,每例5 mL,离心(3 000 r/min,时间为10 min)后提取血清备用。采用HH6003型γ放射免疫分析仪(上海何亦仪器仪表有限公司)检测血清促卵泡

激素(FSH)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)水平。采用酶联免疫吸附法检测血清 TGF-β1、VEGF、HIF-1α 水平,具体检测方法按照人 TGF-β1、VEGF、HIF-1α 试剂盒(均由上海延慕实业有限公司生产)说明书操作。

1.6 不良反应观察

治疗期间,观察并记录两组患者胃肠道反应、潮热、恶心、头痛发生情况,计算不良反应发生率。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 处理数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,行 *t* 检验;计数资料用百分比描述,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法将患者分为对照组(70例)和观察组(70例)。其中对照组年龄30~55岁,平均年龄(41.94±10.83)岁;病程1~3年,平均病程(1.79±0.53)年;肌瘤数目:单发41例,多发29例;肌瘤位置:壁间25例,浆膜下24例,黏膜下21例。观察组年龄30~55岁,平均年龄(40.27±10.16)岁;病程1~3年,平均病程(2.01±0.60)年;

肌瘤数目:单发38例,多发32例;肌瘤位置:壁间27例,浆膜下23例,黏膜下20例。两组一般资料(年龄、病程、肌瘤数目和位置)比较差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率为91.43%,明显高于对照组的75.71%(*P*<0.05),见表1。

2.3 两组子宫和肌瘤体积比较

治疗后,两组患者子宫体积、肌瘤体积均明显小于治疗前(*P*<0.05),且观察组患者子宫体积、肌瘤体积均明显小于对照组(*P*<0.05),见表2。

2.4 两组血清激素水平比较

治疗后,两组患者血清 FSH、E₂、P 水平均明显低于治疗前(*P*<0.05),且观察组患者血清 FSH、E₂、P 水平均明显低于对照组(*P*<0.05),见表3。

2.5 两组血清 TGF-β1、VEGF 和 HIF-1α 水平比较

治疗后,两组患者血清 TGF-β1、VEGF、HIF-1α 水平均明显低于治疗前(*P*<0.05),且观察组患者血清 TGF-β1、VEGF 和 HIF-1α 水平均明显低于对照组(*P*<0.05),见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	70	5	28	20	17	75.71
观察	70	8	34	22	6	91.43*

与对照组比较:**P*<0.05

**P*<0.05 vs control group

表2 两组子宫和肌瘤体积比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of uterine and myoma volume between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	子宫体积/cm ³		肌瘤体积/cm ³	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	142.88±20.39	119.74±18.60*	69.36±15.09	40.58±10.22*
观察	70	145.06±21.15	103.52±17.34**	71.94±15.52	29.73±7.49**

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

表3 两组血清激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FSH/(U·L ⁻¹)		E ₂ /(pmol·L ⁻¹)		P/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	18.66±4.70	14.25±3.63*	312.47±58.11	182.60±37.04*	25.08±6.30	16.72±4.23*
观察	70	19.03±4.81	9.74±2.48**	309.85±56.29	135.94±20.15**	24.31±6.12	10.39±2.64**

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

表4 两组血清TGF- β 1、VEGF和HIF-1 α 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of serum levels of TGF- β 1, VEGF and HIF-1 α between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	TGF- β 1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		VEGF/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)		HIF-1 α /($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	88.02 \pm 23.10	57.44 \pm 15.21 [*]	1.70 \pm 0.45	1.19 \pm 0.30 [*]	76.31 \pm 19.70	39.52 \pm 9.93 [*]
观察	70	89.36 \pm 22.97	32.95 \pm 8.53 ^{*#}	1.68 \pm 0.43	0.74 \pm 0.21 ^{*#}	74.85 \pm 18.86	20.06 \pm 5.14 ^{*#}

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

2.6 两组不良反应比较

治疗期间,对照组出现胃肠道反应5例,潮热1例,恶心1例,头痛1例,发生率为11.43%;观察组出现胃肠道反应3例,潮热1例,恶心1例,发生率为7.14%。两组不良反应发生率相比,差异无统计学意义。

3 讨论

他莫昔芬的结构与雌激素相似,其可与细胞膜上雌激素受体结合,且结合后形成的复合物可阻止雌激素发挥效应,目前主要用于治疗子宫肌瘤等与雌激素相关的疾病^[6-7]。曲普瑞林属于促性腺激素释放激素类似物,其应用后机体可快速释放促性腺激素,具有抑制FSH、 E_2 等合成与释放的作用,以此实现降低雌激素水平及缩小肌瘤体积的目标^[8]。动物实验也证明曲普瑞林具有抑制肌瘤生长的作用^[9]。本研究采用曲普瑞林联合他莫昔芬治疗子宫肌瘤,结果显示二者联合用药的总有效率明显高于他莫昔芬单独服用,提示曲普瑞林联合他莫昔芬治疗子宫肌瘤的效果优于单独口服他莫昔芬,具有一定的增效作用,考虑可能与药物的协同效应有关。同时发现治疗后两组患者子宫体积、肌瘤体积均较治疗前缩小,且观察组患者子宫体积、肌瘤体积缩小更明显,提示在口服他莫昔芬基础上肌内注射曲普瑞林,更有利于缩小患者的子宫和肌瘤体积。

TGF- β 1属于转化生长因子- β 超家族,具有调节细胞生长和分化的作用,并可通过诱导新生血管形成而提高子宫肌瘤的血液供应^[10]。VEGF是一种具有高度特异性的糖基化多肽分泌因子,在提高血管通透性及血管形成中均发挥重要作用,其表达升高与子宫肌瘤等多种良恶性肿瘤发病有一定关联^[11]。HIF-1 α 是一种核转录因子,具有明显的促血管生成作用^[12]。蔡尚霞等^[13]研究中,子宫肌瘤患者血清HIF-1 α 水平较健康对照组高,其水平升高与子宫肌瘤发病有关。本研究结果发现,治疗后两组患者血清TGF- β 1、VEGF、HIF-1 α 水平均较治疗前低,且观察组患者血清TGF- β 1、VEGF、HIF-1 α 水平降低更

明显,提示在他莫昔芬基础上应用曲普瑞林,更能降低子宫肌瘤患者血清TGF- β 1、VEGF、HIF-1 α 水平,从而较好的抑制肌瘤生长。

子宫肌瘤是一种激素(雌、孕激素)依赖性肿瘤,其病情严重程度与体内激素水平变化明显相关。因此,临床测定血清FSH、 E_2 、P水平,可作为反映子宫肌瘤治疗效果的一个重要指标。本研究结果发现,治疗后两组患者血清FSH、 E_2 、P水平均较治疗前低,且观察组患者血清FSH、 E_2 、P水平降低更明显,提示曲普瑞林联合他莫昔芬更有利于降低子宫肌瘤患者血清激素水平,通过观察治疗前后血清激素水平的变化,对了解病情及指导临床用药有所帮助。此外,本研究还发现曲普瑞林联合他莫昔芬治疗子宫肌瘤,其不良反应发生率相对较低,提示二者联用具有一定的安全性。虽然本研究得出曲普瑞林联合他莫昔芬治疗的效果较二者单独用药效果好,但结果准确性仍需更多的研究进行验证。

综上所述,在他莫昔芬治疗基础上联用曲普瑞林治疗子宫肌瘤,可提高疗效及缩小子宫、肌瘤体积,明显降低血清雌激素、TGF- β 1、VEGF、HIF-1 α 水平,且具有一定安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张影,吴潇,李杰,等.子宫肌瘤患者血清性激素水平的Meta分析[J].肿瘤预防与治疗,2019,32(2):130-138.
Zhang Y, Wu X, Li J, et al. A Meta analysis of serum sex hormone in patients with uterine fibroids [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2): 130-138.
- [2] 马利文,徐小慧.子宫肌瘤剔除术联合曲普瑞林用于治疗子宫肌瘤的效果观察[J].浙江创伤外科,2020,25(6):1141-1142.
Ma L W, Xu X H. Effect of uterine myomectomy combined with tripraline in the treatment of uterine myoma [J]. Zhejiang J Traumat Surg, 2020, 25(6): 1141-

- 1142.
- [3] Attilakos G, Fox R. Regression of tamoxifen-stimulated massive uterine fibroid after conversion to anastrozole [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2005, 25(6): 609-610.
- [4] 沈 铿. 妇产科学(第3版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 307-310.
Shen Z. *Obstetrics and Gynecotokology (Third Ed)* [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2015: 307-310.
- [5] 吴少祯. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 537-538.
Wu S Z. *Diagnosis and Curative Effect Evaluation of Common Diseases (Standard)* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1999: 537-538.
- [6] 毕 蕾, 周建政. 他莫昔芬相关的子宫内膜病变的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 2036-2040.
Bi L, Zhou J Z. Research progress in tamoxifen-related endometrial lesions [J]. *Int J Pathol Clin Med*, 2019, 39(9): 2036-2040.
- [7] 丁瑜莉, 王海霞, 俞腾飞. 他莫昔芬临床应用研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(2): 275-279.
Ding Y L, Wang H X, Yu T F. Tamoxifen clinical application: research advances [J]. *J Int Pharm Res*, 2016, 43(2): 275-279.
- [8] 张志恒, 谢 卓, 陈 娟. 曲普瑞林联合不同剂量米非司酮在子宫肌瘤治疗中的应用价值研究 [J]. *中国性科学*, 2021, 30(2): 85-88.
Zhang Z H, Xie Z, Chen J. Value of triptorelin combined with different doses of mifepristone in the treatment of uterine leiomyoma [J]. *Chin J Hum Sex*, 2021, 30(2): 85-88.
- [9] 杨 静, 杨 娟, 徐亚吉. 曲普瑞林抑制子宫平滑肌瘤细胞的性激素受体表达、诱导瘤细胞凋亡 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2019, 28(4): 304-310.
Yang J, Yang J, Xu Y J. Tripraline inhibits the expression of sex hormone receptors in uterine leiomyoma cells and induces the apoptosis of tumor cells [J]. *Chin J Histochem Cytochem*, 2019, 28(4): 304-310.
- [10] 易宇凌, 阳 笑, 向 华. 子宫肌瘤患者体内 MMP-9、TGF- β 1 和 EGF 水平变化特点及意义 [J]. *中国性科学*, 2020, 29(3): 109-112.
Yi Y L, Yang X, Xiang H. Characteristics and significance of changes of MMP-9, TGF- β 1 and EGF levels in patients with uterine fibroids [J]. *Chin J Hum Sex*, 2020, 29(3): 109-112.
- [11] 张冬红, 刘恩令. VEGF、TNF- α 、miR-18a 和 MCM7 在子宫肌瘤组织中的表达及临床意义 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(6): 750-753.
Zhang D H, Liu E L. Expression and clinical significance of VEGF, TNF- α , miR-18a and MCM7 in uterine myoma tissues [J]. *Lab Med Clin*, 2018, 15(6): 750-753.
- [12] Ishikawa H, Xu L, Sone K, et al. Hypoxia induces hypoxia-inducible factor 1 α and potential HIF-responsive gene expression in uterine leiomyoma [J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(3): 428-435.
- [13] 蔡尚霞, 姜海英, 杨 浩. 子宫肌瘤患者血清 VEGF、HIF-1 α 和 TGF- α 水平变化的临床意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(11): 1951-1952.
Cai S X, Jiang H Y, Yang H. The clinical significance of changes in serum VEGF, HIF-1 α and TGF- α levels in patients with uterine leiomyoma [J]. *Chin J Lab Diagn*, 2019, 23(11): 1951-1952.

[责任编辑 高 源]