

## 米非司酮联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的疗效研究

李春晓

漯河市郾城区中医院妇产科, 河南 漯河 462300

**摘要:** 目的 探讨米非司酮联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床疗效。方法 以回顾性研究的方法选取2015年7月—2018年7月漯河市郾城区中医院88例子宫肌瘤患者为研究对象, 根据不同的给药方法将受试者进行分组, 其中对照组44例患者接受亮丙瑞林治疗, 观察组44例患者在对照组的基础上联合米非司酮治疗, 两组均连续治疗3个月。比较两组患者的临床疗效、治疗前后各性激素与血清细胞因子水平变化以及子宫与肌瘤体积变化。结果 观察组的治疗总有效率为93.18%, 显著高于对照组的77.27% ( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者孕激素(P)、雌二醇(E2)、促卵泡生长激素(FSH)、黄体生成激素(LH)等各性激素水平及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、表皮细胞生长因子(EGF)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等细胞因子水平较治疗前均显著降低( $P < 0.05$ ), 且观察组均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者的子宫及肌瘤体积较治疗前均显著减小( $P < 0.05$ ), 且观察组显著小于对照组( $P < 0.05$ )。结论 米非司酮联合亮丙瑞林可有效降低各性激素及血清细胞因子水平, 改善患者的临床症状及体征, 疗效确切, 在子宫肌瘤治疗中具有较高的应用价值。

**关键词:** 米非司酮; 亮丙瑞林; 子宫肌瘤; 性激素; 血清细胞因子

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)04-0712-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.023

## Efficacy study of mifepristone combined with leuprolide on patients with uterine fibroids

LI Chunxiao

Obstetrics and Gynecology Department, Yancheng District Traditional Chinese Medicine Hospital of Henan Luohe, Luohe 462300, China

**Abstract: Objective** To explore clinical efficacy of mifepristone combined with leuprolide on patients with uterine fibroids. **Methods** Selecting the method of retrospective study, 88 patients with uterine fibroids were selected as the subjects in our hospital from July 2015 to July 2018, Subjects are grouped according to different methods of administration. 44 patients in the control group were treated with mifepristone, 44 patients in the experimental group on the basis of this combination of leuprolide. The clinical efficacy, the changes of sex hormones and serum cytokines levels, and the changes of uterus and fibroid volume before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the study group were significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the sex hormones and serum cytokines levels of the two groups were significantly reduced than those before treatment, and the study group was significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the uterus and fibroid volume in the two groups were significantly reduced than those before treatment, and the study group was smaller than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Mifepristone combined with leuprolide can effectively reduce sex hormones and serum cytokines levels, improve the clinical symptoms and signs of patients, the curative effect is exact, which has high application value in the treatment of uterine fibroids.

**Key words:** Mifepristone; leuprolide; uterine fibroids; sex hormones; serum cytokines

子宫肌瘤是一种良性病变,在女性生殖系统中较常见,其中在育龄期妇女中的发生率高达30%以上,临床上常表现为月经紊乱、腹痛、白带增多等症,不仅严重影响患者的生殖健康及生活质量,随

收稿日期: 2018-12-17

第一作者: 李春晓(1978—),女,本科,副主任医师,研究方向为月经病,妇科肿瘤。Tel: 13939569272 E-mail: Lichunxiao\_7808@163.com

着病情进展还可能导致不孕或癌变,甚至威胁到患者的生命安全<sup>[1]</sup>。针对子宫肌瘤临床上首选药物保守治疗,亮丙瑞林可有效降低血清雌二醇水平及卵巢分泌雌性激素,促使患者出现短暂性闭经而缩小肌瘤及子宫体积,但长期应用效果常不理想<sup>[2]</sup>。米非司酮是子宫肌瘤治疗的常用药物,有研究表明,在亮丙瑞林的基础上联合应用有助于改善患者的临床症状,协同性的降低各性激素及细胞因子水平,保证治疗效果<sup>[3]</sup>。故本研究选取漯河市郾城区中医院88例子宫肌瘤患者为研究对象,探讨米非司酮联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年7月—2018年7月在漯河市郾城区中医院就诊治疗的88例子宫肌瘤患者为研究对象,所有患者经超声检查均符合《子宫肌瘤》中相关的诊断标准<sup>[4]</sup>,自愿接受药物治疗且知情同意本研究;排除单个瘤径在5 cm以上者、瘤体3枚以上者、有恶变倾向者、伴有其他子宫疾病及恶性肿瘤者、妊娠及哺乳期妇女、严重的器质性病变、相关药物过敏史及中途退出者。根据不同的给药方法将受试者进行分组,对照组44例患者年龄25~58岁,平均(40.26±2.27)岁;病程6个月~5年,平均(2.56±1.33)年,瘤体直径1.3~4.2 cm,平均(2.38±0.54) cm;观察组44例患者年龄26~57岁,平均(39.85±2.34)岁;病程5个月~6年,平均(2.63±1.27)年,瘤体直径1.2~4.4 cm,平均(2.41±0.62) cm。两组患者的基本资料经统计学分析具有可比性。

### 1.2 方法

对照组患者于月经开始后第1~5天sc 3.75 mg亮丙瑞林(上海丽珠制药有限公司,国药准字H20093852,规格3.75 mg,批号:20150216、20160354、20171025),每月1次。观察组患者在对照组的基础上于月经干净后第1天开始服用米非司酮片(上海新华联制药有限公司,国药准字H10950203,规格25 mg,批号:20150614、20161142、20170508)治疗,15 mg/次,1次/d。两组均连续治疗3个月。

### 1.3 观察指标

比较两组患者的临床疗效、治疗前后孕激素(P)、雌二醇(E2)、促卵泡生长激素(FSH)、黄体生成激素(LH)等性激素与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、表皮细胞生长因子(EGF)、超敏C

反应蛋白(hs-CRP)等细胞因子水平变化,并于治疗前后采用阴道超声检查计算患者子宫及肌瘤体积变化。

## 1.4 评价标准

**1.4.1 疗效评价标准<sup>[5]</sup>** 显效:治疗后临床症状消失,实验室检查各指标恢复正常,超声检查肌瘤消失;有效:治疗后临床症状消失,实验室检查各指标恢复正常,超声检查肌瘤缩小35%~50%;无效:以上指标均无明显变化。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

**1.4.2 实验室指标** 治疗前后于患者空腹状态下取肘静脉血5 mL,离心分离出血清后采用放射免疫法检测P、E2、FSH及LH等性激素水平,采用酶联免疫吸附法检测MMP-9、IGF-1、TNF- $\alpha$ 、EGF及hs-CRP等细胞因子水平<sup>[6]</sup>。

## 1.5 统计学分析

采用SPSS19.0,计量资料及计数资料分别采用 $\bar{x} \pm s$ 与率表示,组间及组内比较行 $t$ 检验及 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 治疗效果

观察组的治疗总有效率为93.18%,显著高于对照组的77.27%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	22	12	10	77.27
观察	44	26	15	3	93.18*

与对照组比较:\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 2.2 治疗前后各性激素水平变化

治疗后两组患者P、E2、FSH及LH等各性激素水平较治疗前均显著降低( $P < 0.05$ ),且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 治疗前后各血清细胞因子水平变化

治疗后两组MMP-9、IGF-1、TNF- $\alpha$ 、EGF及hs-CRP等细胞因子水平较治疗前均显著降低( $P < 0.05$ ),且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

### 2.4 治疗前后子宫及肌瘤体积变化

治疗后两组患者的子宫及肌瘤体积较治疗前

表2 两组治疗前后各性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on sex hormone levels before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	P/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	E <sub>2</sub> /( $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	FSH/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	LH/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )
对照	44	治疗前	31.52±5.57	354.98±37.48	18.07±4.32	19.33±6.48
		治疗后	14.58±3.67*	198.42±20.88*	12.48±1.29*	13.79±2.06*
观察	44	治疗前	31.42±5.43	355.16±37.85	18.12±4.25	19.31±6.52
		治疗后	10.31±3.56**	147.56±21.42**	9.55±1.31**	10.18±1.96**

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 两组治疗前后各血清细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum cytokine levels between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	MMP-9/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	IGF-1/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	EGF/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	TNF- $\alpha$ /( $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ )	hs-CRP/( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )
对照	44	治疗前	1.89±0.45	1 384.25±122.78	346.12±30.85	2.89±1.91	10.53±1.63
		治疗后	1.44±0.15*	786.53±69.24*	287.58±21.24*	1.65±1.73*	6.68±0.67*
观察	44	治疗前	1.87±0.46	1382.95±122.87	345.76±31.25	2.95±1.88	10.58±1.45
		治疗后	1.11±0.12**	431.26±61.17**	236.42±20.49**	0.29±0.17**	1.49±1.28**

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

均显著减小( $P < 0.05$ ), 且观察组显著小于对照组( $P < 0.05$ ), 见表4。

表4 两组治疗前后子宫及肌瘤体积比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparisons on uterine and leiomyoma volume before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	子宫体积/ $\text{cm}^3$	肌瘤体积/ $\text{cm}^3$
对照	44	治疗前	21.31±2.74	21.63±2.75
		治疗后	11.52±1.69*	11.95±1.89*
观察	44	治疗前	21.63±2.82	21.71±2.82
		治疗后	6.33±1.57**	7.42±1.36**

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

### 3 讨论

子宫肌瘤是妇科临床的常见疾病, 目前发病机制尚不明确, 具有病程长、发病率及复发率高的特点, 若未及时治疗则会导致不孕及流产, 严重影响患者的生殖健康<sup>[7]</sup>。手术切除可彻底清除病灶组织, 但创伤性较大, 不易被患者接受, 因此药物治疗目前是子宫肌瘤的首选治疗方式<sup>[8]</sup>。子宫肌瘤组织内雌孕激素丰富, 其中雌激素可促进肌瘤细胞的增殖分化及发生发展, 孕激素可促进肌瘤生长, MMP-9可促进子宫平滑肌细胞的增殖分化及新生血管形

成, IGF-1可有效调控肌瘤的生长分化, EGF可诱导细胞侵袭及增殖, 促进子宫肌瘤周围血管生成, hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平与机体的炎性反应有关, 是反映子宫肌瘤的可靠指标, 因此在药物治疗子宫肌瘤时应以降低各性激素及血清细胞因子水平为原则<sup>[9-11]</sup>。

亮丙瑞林为促性腺激素类药物, 可通过抑制垂体-性腺系统的功能, 随着用药时间的延长, 垂体的反应性降低使得P、FSH、E<sub>2</sub>及LH等性激素的分泌受到抑制, 引起闭经来缩小子宫及肌瘤体积, 改善子宫肌瘤症状<sup>[12]</sup>。米非司酮是临床上常用的抗孕激素, 常被临床用于促进宫颈成熟、终止妊娠, 因其具有促进子宫肌瘤萎缩、降低雌激素水平等作用, 近年来也被临床用于子宫肌瘤的治疗, 联合使用亮丙瑞林和米非司酮可协同性的提高治疗效果<sup>[13-14]</sup>。

本研究发现, 观察组的治疗总有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 治疗后两组各性激素及血清细胞因子水平变化较治疗前均显著降低, 且观察组低于对照组( $P < 0.05$ ), 提示米非司酮联合亮丙瑞林可协同性的改善患者的临床症状, 降低各性激素及血清细胞因子水平。结果还表明, 治疗后两组患者的子宫及肌瘤体积较治疗前均明显减小, 且观察组小于对照组( $P < 0.05$ )。提示米非司酮联合亮丙瑞林可协同性的抑制雌孕激素分泌, 引起闭经来缩小子宫及肌瘤体积<sup>[15]</sup>。可见, 米非司酮联合亮丙瑞林可有效降低各性激素及血清细胞因子水平, 改善患者的

临床症状及体征,疗效确切,在子宫肌瘤治疗中具有较高的应用价值。但值得说明的是,本研究随访时间较短,后期还应对其复发率、药物不良反应等指标进行更深入的研究,以更好的为临床提供参考。

#### 参考文献

- [1] 方海娅,张海燕,寿华锋.米非司酮治疗围绝经期子宫肌瘤的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(11):987-989.
- [2] 危丽华.平消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(2):303-307.
- [3] 张翠菊.双橘颗粒联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(5):840-843.
- [4] 郎景和,石一复,王智彪.子宫肌瘤[M].北京:人民卫生出版社,2014.
- [5] 谢可,叶斌斌.术前应用醋酸亮丙瑞林对腹腔镜下子宫肌瘤剔除患者激素水平、月经及子宫肌瘤复发的影响[J].实用临床医药杂志,2017,21(11):104-107.
- [6] 张莉敏,李芳,刘海英,等.米非司酮联合桂枝茯苓丸治疗子宫肌瘤的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2017,24(1):36-38.
- [7] 胡幼文.米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的疗效观察[J].北京医学,2013,35(12):1055-1056.
- [8] 李笠,高树苓.米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤患者的疗效分析[J].中国肿瘤临床与康复,2015,22(1):62-65.
- [9] 洪宇.小金片联合亮丙瑞林对子宫肌瘤患者激素水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(35):3947-3949.
- [10] 代小燕,邸石,方敏.米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的临床疗效及其对患者血清HE4和CA125水平的影响[J].中国性科学,2018,12(9):55-57.
- [11] 杨柳,何顺之,黄晓燕.米非司酮对减少子宫肌瘤术后复发的探讨[J].重庆医学,2014,43(17):2209-2211.
- [12] 田芬.醋酸亮丙瑞林在子宫肌瘤术后复发中的应用价值[J].河北医药,2014,36(2):250-251.
- [13] 杨艳玲.亮丙瑞林微球蛋白对子宫肌瘤术后患者雌激素受体、B淋巴细胞瘤-2基因蛋白表达及预后的影响[J].中国临床医生杂志,2018,46(10):1164-1166.
- [14] 耿维维.米非司酮及醋酸亮丙瑞林在子宫肌瘤切除术后的应用研究[D].苏州:苏州大学,2016.
- [15] 郭琳茹,代维,池景瑜.大黄蛰虫丸联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(5):1150-1153.