

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.022

❖ 临床研究 ❖

# 亮丙瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤对性激素水平和血清细胞因子水平的影响

房姝妍, 李涛淘, 梁婷, 侯杰

(盘锦辽油宝石花医院妇产科, 辽宁 盘锦 124010)

**【摘要】目的:** 探讨亮丙瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤对性激素水平和血清细胞因子水平的影响。**方法:** 选取 86 例子宫肌瘤患者为研究对象, 按照治疗方法不同分为对照组与实验组, 每组各 43 例。对照组患者采用亮丙瑞林治疗; 实验组患者采用亮丙瑞林联合米非司酮治疗, 疗程均为 3 个月。比较两组患者治疗前后的性激素雌二醇 (E2)、黄体生成激素 (LH)、孕激素 (P) 和促卵泡生长激素 (FSH) 水平; 血清细胞因子超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、胰岛素样生长因子 (IGF-1) 和表皮细胞生长因子 (EGF) 水平; 子宫和肌瘤体积及临床疗效。**结果:** 治疗前, 两组患者 E2、LH、P、FSH、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IGF-1、EGF 水平及子宫、肌瘤体积比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗 3 个月后, 两组患者 E2、LH、P、FSH、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IGF-1、EGF 水平均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且实验组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 子宫及肌瘤体积均小于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且实验组小于对照组 ( $P < 0.05$ )。观察组临床治疗总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 亮丙瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤疗效显著, 可有效缩小子宫、肌瘤体积, 降低性激素水平和血清细胞因子水平, 有推广使用价值。

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

**【中图分类号】** R711.74 **【文献标志码】** A

## Effect of leuprorelin combined with mifepristone on sex hormone and serum cytokine levels in uterine leiomyoma

FANG Shu-yan, LI Tao-tao, LIANG Ting, Hou Jie

(Department of Obstetrics and Gynecology, Baoshihua Hospital, Liaohe Oilfield, Panjin 124010, Liaoning, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of Liangprolin combined with mifepristone on sex hormone and serum cytokine levels in uterine leiomyoma. **Methods:** 86 patients with uterine leiomyoma were selected and divided into control group and experimental group according to different treatment methods, with 43 cases in each group. The control group were treated with Liangproline, and the experimental group were treated with Liangproline combined with mifepristone, the course of treatment was 3 months. The levels of sex hormone estradiol (E2), luteinizing hormone (LH), progesterone (P) and follicle stimulating hormone (FSH), serum cytokine sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), insulin like growth factor-1 (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF), uterine and leiomyoma volume and clinical efficacy were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** There was no significant difference in E2, LH, P, FSH, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IGF-1 and EGF levels and volume of uterus and leiomyoma before treatment ( $P > 0.05$ ). The E2, LH, P, FSH, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IGF-1 levels of both groups after 3 months of treatment were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the experimental group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The total clinical effective rate of the experimental group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Liangprolin combined with mifepristone is effective in the treatment of uterine leiomyoma, which can effectively reduce the volume of uterus and leiomyoma, reduce the level of sex hormone and serum cytokines, and has the value of popularization and application.

**【Key words】** Keywords uterine leiomyoma; Mifepristone; Leuprorelin; Sex hormone; Serum cytokines

子宫肌瘤是女性生殖器官中最常见的一种良性肿瘤, 主要是由子宫平滑肌细胞增生形成, 其中有少量纤维结缔组织作为一种支持组织, 可称为子宫平滑肌瘤。子宫肌瘤多发于育龄期妇女, 发病率达 30% 以上<sup>[1]</sup>, 患者常出现腹痛、白带增多和月经不

调等临床症状, 对患者生殖健康及其生活质量产生较大影响。但部分患者症状不明显, 随着子宫肌瘤病情发展及病程延长, 若不及时进行有效治疗干预, 会增大肌瘤体积, 易导致不孕或癌症病变, 甚至危及生命<sup>[2]</sup>。临床子宫肌瘤通常选择药物保守治疗, 亮

丙瑞林对降低患者卵巢分泌雌性激素和雌二醇等血清水平效果较好,也可有效促进患者出现短暂性闭经,以此使患者子宫和肌瘤体积缩小,但部分患者长期采用此药物治疗效果不佳<sup>[3]</sup>。米非司酮是治疗子宫肌瘤的临床常用药,有报道<sup>[4]</sup>显示,亮丙瑞林与米非司酮联用治疗子宫肌瘤有较好协同性,对患者临床症状改善效果较好。本研究旨在探讨亮丙瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤对性激素水平和血清细胞因子水平的影响,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年6月至2020年6月盘锦辽油宝石花医院诊治的86例子宫肌瘤患者为研究对象,按照治疗方法不同分为对照组与实验组,每组各43例。对照组中,年龄24~59岁,平均(38.47±3.61)岁;病程6个月~6年,平均(2.97±1.02)年;肌瘤直径1.3~4.3 cm,平均(2.43±0.49)cm。实验组中,年龄25~58岁,平均(38.52±3.63)岁;病程5个月~6年,平均(2.85±1.01)年;肌瘤直径1.2~4.5 cm,平均(2.47±0.54)cm。两组患者年龄、病程、肌瘤直径等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。纳入标准:(1)患者均为经超声检查后确诊者;(2)伴有不同程度痛经、经期延长等症状;(3)治疗依从性较好者。排除标准:(1)对本研究所用药物存在过敏史和禁忌证者;(2)有严重心血管系统疾病或存在凝血功能障碍者;(3)术前3个月内有激素药物服用史者;(4)存在其他原发性严重疾病者。

### 1.2 方法

对照组患者于月经来潮第1天开始采用亮丙瑞林(上海丽珠制药有限公司)皮下注射,3.75 mg/

次,1次/周;观察组患者在对照组治疗基础上于月经干净后第1天开始用米司非酮片(湖北葛店人福药业有限责任公司),15 mg/次,1次/d;疗程均为3个月。

### 1.3 观察指标

(1)性激素水平:治疗前、治疗3个月后采用化学发光法检测患者雌二醇(E2)、黄体生成激素(LH)、孕激素(P)和促卵泡生长激素(FSH)等性激素水平;(2)血清细胞因子水平:治疗前、治疗3个月后采用双抗体酶联免疫法(ELISA)检测患者超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、胰岛素样生长因子(IGF-1)和表皮细胞生长因子(EGF)等血清细胞因子水平;(3)子宫及肌瘤体积:治疗前、治疗3个月后超声检查并计算子宫及肌瘤体积;(4)临床疗效:显效为治疗后临床症状消失,性激素、细胞因子指标水平均恢复正常,肌瘤消失;有效为治疗后临床症状消失,性激素、细胞因子指标水平恢复正常,肌瘤体积缩小35%~50%;无效为上述相关指标均无明显改变。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以[ $n$ (%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者血清性激素水平比较

治疗前,两组患者血清E2、LH、P、FSH水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗3个月后,两组患者血清E2、LH、P、FSH水平均低于治疗前( $P < 0.05$ ),且实验组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组患者血清性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	E2(pmol/L)		LH(U/L)		P( $\mu$ g/L)		FSH(U/L)	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
实验组( $n=43$ )	263.47±27.89	137.54±12.36*	18.92±5.84	9.57±1.78*	32.49±5.32	9.97±2.73*	17.86±4.17	9.32±1.28*
对照组( $n=43$ )	263.43±27.63	172.13±13.21*	18.96±5.73	12.84±2.03*	32.57±5.49	13.86±3.59*	17.83±4.21	12.35±1.24*
$t$ 值	0.007	12.538	0.032	7.942	0.069	5.656	0.033	11.149
$P$ 值	0.995	<0.001	0.975	<0.001	0.946	<0.001	0.977	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

### 2.2 两组患者血清细胞因子水平比较

治疗前,两组患者血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IGF-1、EGF水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗3个月后,两组患者血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IGF-1、EGF水平均低于治疗前( $P < 0.05$ ),且实验组低于对照

组( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组患者子宫及肌瘤体积比较

治疗前,两组患者子宫及肌瘤体积比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗3个月后,两组患者子宫及肌瘤体积均小于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组

小于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.4 两组患者临床疗效比较

实验组患者临床总有效率高高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 两组患者血清细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	hs-CRP(mg/L)		TNF- $\alpha$ (ng/L)		IGF-1( $\mu$ g/L)		EGF(pg/mL)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
实验组 ( $n=43$ )	10.55 $\pm$ 1.43	1.51 $\pm$ 0.24 *	2.96 $\pm$ 0.81	0.31 $\pm$ 0.07 *	1381.47 $\pm$ 122.28	432.19 $\pm$ 61.34 *	345.87 $\pm$ 31.19	235.97 $\pm$ 20.36 *
对照组 ( $n=43$ )	10.51 $\pm$ 1.59	6.57 $\pm$ 0.71 *	2.91 $\pm$ 0.83	1.59 $\pm$ 0.37 *	1382.19 $\pm$ 122.34	787.17 $\pm$ 68.27 *	346.14 $\pm$ 30.78	286.54 $\pm$ 21.18 *
$t$ 值	0.123	44.272	0.283	22.290	0.027	25.363	0.040	11.287
$P$ 值	0.903	<0.001	0.778	<0.001	0.978	<0.001	0.968	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与组内治疗前相比。

表 3 两组患者子宫及肌瘤体积变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{cm}^3$ )

组别	子宫体积		肌瘤体积	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
实验组 ( $n=43$ )	322.37 $\pm$ 32.87	227.19 $\pm$ 25.86 *	87.31 $\pm$ 7.92	48.26 $\pm$ 5.76 *
对照组 ( $n=43$ )	322.49 $\pm$ 33.15	238.67 $\pm$ 26.34 *	88.14 $\pm$ 8.03	51.79 $\pm$ 6.03 *
$t$ 值	0.017	2.039	0.483	2.776
$P$ 值	0.987	0.045	0.631	0.007

\*  $P < 0.05$ , 与组内治疗前相比。

表 4 两组患者临床疗效比较 [ $n$  (%) ]

组别	显效	有效	无效	总有效率
实验组 ( $n=43$ )	25(58.14)	16(37.21)	2(4.65)	41(95.35)
对照组 ( $n=43$ )	22(51.16)	13(30.23)	8(18.60)	35(81.40)
$\chi^2$ 值				4.074
$P$ 值				0.044

## 3 讨论

子宫肌瘤是常见于女性生殖器官内的一种良性肿瘤, 目前尚无明确发病原因, 具有发病率和复发率高、病程长等特征。早期临床症状不明显, 随着疾病发展和病程延长, 可使患者经期发生改变, 阴道不规则出血, 甚至会导致患者不孕或流产, 严重影响了患者生育功能及身体健康<sup>[5-6]</sup>。以往临床治疗子宫肌瘤常采用手术切除子宫, 可彻底清除肌瘤病灶组织, 但患者子宫切除后易导致骨质疏松症, 更年期综合征也会提前出现。此外, 手术还会对患者产生较大创伤, 造成术后生活质量下降<sup>[7-8]</sup>。近年来, 大部分患者保留子宫的意愿较大, 对子宫切除术的治疗手段接受度逐渐降低。因此, 积极寻求对子宫肌瘤合理有效的药物治疗方案尤为重要。有研究<sup>[9]</sup>显示, 子宫肌瘤组织内的雌、孕激素受体水平要高于正常子宫组织, 肌瘤的发生发展与雌、孕激素紊乱有关。目前, 临床存在较多种类药物可治疗子宫肌瘤, 亮丙瑞林是一种高活性的黄体生成素释放激素类似物, 具有抑制性腺激素释放和垂体生成作用, 可使内源性雌、孕激素水平降低, 促进瘤体缩小。米司非酮是一种合成类固醇, 可与孕激素受体结合, 对孕激素的

作用进行抑制<sup>[10-11]</sup>。

子宫肌瘤为一种激素依赖性肿瘤, 雌激素可促进肌瘤细胞增殖, 孕激素对肌瘤生长有促进作用<sup>[12-13]</sup>。亮丙瑞林对性腺激素有促进作用, 可对垂体-性腺系统功能产生抑制, 随着用药时间的延长会降低垂体反应性, 可有效抑制 E2、LH、P、FSH 等性激素分泌, 引起闭经, 有效缩小子宫及肌瘤体积<sup>[14]</sup>。米司非酮是临床常用抗孕激素, 有使雌激素水平降低, 利于缩小瘤体等作用<sup>[15]</sup>。本研究显示, 经药物联合治疗 3 个月后, 观察组临床总有效率高高于对照组 ( $P < 0.05$ ); E2、LH、P、FSH 等性激素水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IGF-1、EGF 等细胞因子水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 表明亮丙瑞林联合米司非酮治疗子宫肌瘤具有较好协同性, 可对患者临床症状有效改善, 促进性激素、血清细胞因子水平有效降低<sup>[16]</sup>。米司非酮有促进宫颈成熟, 终止妊娠的作用, 还可有效降低雌激素水平, 被广泛应用于临床治疗子宫肌瘤, 亮丙瑞林与米司非酮联合治疗可有效提高疗效<sup>[17]</sup>。观察组子宫、肌瘤体积均小于对照组 ( $P < 0.05$ ), 说明联合用药对缩小子宫及肌瘤体积效果较好。亮丙瑞林与米司非酮联合治疗具有协同性作用, 可有效抑制雌、孕激素分泌, 使患者闭经, 达到子宫及肌瘤体积缩小的治疗效果。米司非酮具有较好缩小子宫肌瘤作用, 使子宫出血减少, 在内分泌环境改善效果方面与亮丙瑞林比较具有较大优势, 联合药物治疗效果优于单一药物治疗<sup>[18]</sup>。

综上, 亮丙瑞林联合米司非酮治疗子宫肌瘤疗效好, 可有效缩小子宫、肌瘤体积, 降低性激素和血清细胞因子水平, 临床应用价值较高。但由于本研究对患者治疗后随访时间较短, 后续还应进一步研究其用药后不良反应和复发情况, 以期为临床治疗子宫肌瘤提供更好参考。

(下转第 123 页)