

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.09.023

❖ 临床研究 ❖

曲普瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对子宫动脉血流动力学和血清相关肿瘤因子水平的影响

李婷娜, 周小飞, 王晓暖, 韩一栩

(海口市妇幼保健院妇女保健科, 海南 海口 570203)

【摘要】目的: 探讨曲普瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效和安全性。**方法:** 选取 109 例子宫肌瘤患者按照治疗方式不同分为对照组 ($n=55$) 与观察组 ($n=54$)。对照组予以米非司酮治疗; 观察组予以曲普瑞林联合米非司酮治疗, 两组均连续治疗 3 个月。于治疗前后检测并比较两组患者临床症状积分、肌瘤体积、性激素 [黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2) 及促卵泡生成素 (FSH)] 水平、子宫动脉血流动力学参数 [搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI)、收缩期峰值流速/舒张期峰值流速 (S/D)]、血清肿瘤标志物 [糖链抗原 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)]、血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 并观察不良反应发生情况。**结果:** 观察组治疗总有效率为 94.44%, 高于对照组的 74.55% ($P<0.05$)。治疗后, 观察组患者肌瘤体积和症状积分、血清 LH、 E_2 、FSH 水平均低于对照组 ($P<0.05$); 子宫动脉 RI、PI 及 S/D 均高于对照组 ($P<0.05$); 血清 CA125、CEA、MMP-9、VEGF 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:** 曲普瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤能够有效降低性激素水平, 调节子宫动脉血流动力学, 降低血清相关肿瘤因子水平, 提高疗效。

【关键词】 子宫肌瘤; 米非司酮; 曲普瑞林; 子宫动脉血流动力学; 肿瘤标志物; 血管生成

【中图分类号】 R711 **【文献标志码】** A

Efficacy of triptorelin combined with mifepristone in the treatment of uterine fibroids and its effect on uterine artery hemodynamics and serum related tumor factors

LI Ting-na, ZHOU Xiao-fei, WANG Xiao-nuan, HAN Yi-xu

(Department of Women's Health, Haikou Hospital of the Maternal and Child Health, Haikou 570203, Hainan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and safety of triptorelin combined with mifepristone in the treatment of uterine fibroids. **Methods:** 112 patients with uterine fibroids were selected and divided into control group and observation group according to the different treatment methods, with 56 cases in each group. The control group was treated with mifepristone, and the observation group was treated with triptorelin combined with mifepristone for 3 months. Before and after treatment, the clinical symptom scores, fibroid volume, sex hormones [luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2) and follicle stimulating hormone (FSH)] levels, uterine artery hemodynamic parameters [pulsatility index (PI), resistance index (RI), peak systolic velocity/peak diastolic velocity (S/D)], serum tumor markers [carbohydrate antigen (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA)], serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels were evaluated. The differences of clinical efficacy and various detection indexes between the two groups were compared, and the adverse reactions were observed. **Results:** The total effective rate of the observation group was 94.44%, which was higher than that of the control group (74.55%, $P<0.05$). After treatment, the volume of myoma and symptom score, and the levels of serum LH, E_2 and FSH in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the uterine artery RI, PI and S/D were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum CA125, CEA, MMP-9 and VEGF in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Triptorelin combined with mifepristone in the treatment of uterine fibroids can effectively reduce sex hormone levels, regulate uterine artery hemodynamics, reduce serum-related tumor factor levels, and improve efficacy.

【Key words】 Uterine fibroids; Mifepristone; Triptorelin; Uterine artery hemodynamics; Tumor markers; Angiogenesis

子宫肌瘤是女性常见的生殖系统良性肿瘤,在育龄女性中的患病率约为 20%,且呈逐年递增趋势^[1-2]。该病以阴道出血、腹部疼痛、月经量过多和贫血等为常见症状表现,严重影响患者身心健康,是导致女性子宫切除的重要原因^[3-4]。米非司酮是临床治疗子宫肌瘤的常用药物,能够有效抑制肌瘤的生长,但单独应用疗效有限,停药易复发^[5]。曲普瑞林是一种促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a),能够调节女性内分泌,使肌瘤体积减小^[6]。研究^[7]显示,GnRH-a对子宫肌瘤有确切的治疗作用,但目前关于曲普瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效尚缺乏系统报道,且对患者机体细胞因子影响的研究尚少。本研究拟采用曲普瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤,并对患者进行多项指标观察,探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月在海口市妇幼保健院收治的 109 例子宫肌瘤患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《妇产科学(第 8 版)》中关于子宫肌瘤的诊断标准^[8];(2)肌瘤最大径 ≤ 5 cm;(3)年龄 20~60 岁;(4)入组前未进行任何相关治疗。排除标准:(1)合并其他子宫病变者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)严重心肝肾功能障碍者;(4)近 3 个月内有应用激素类药物者;(5)合并严重精神障碍者;(6)合并严重血液系统疾病者;(7)孕妇或哺乳期女性者;(8)对本试验用药过敏者。根据治疗方式不同将患者分为对照组($n=55$)与观察组($n=54$)。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究得到本院伦理审批通过,入组对象均签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	病程(月)	BMI(kg/m ²)	肌瘤类型 (单发/多发)	肌瘤最大径 (cm)
观察组($n=54$)	44.21 \pm 6.25	2.89 \pm 0.71	22.58 \pm 2.65	38/16	3.21 \pm 0.75
对照组($n=55$)	43.87 \pm 6.14	2.64 \pm 0.68	23.11 \pm 2.87	36/18	3.15 \pm 0.68
t/χ^2 值	0.286	1.878	1.001	0.172	0.438
P 值	0.775	0.063	0.319	0.679	0.663

1.2 治疗方法

对照组予以米非司酮片(浙江仙琚制药股份有限公司)治疗,剂量为 25 mg/次,给药次数 1 次/d,于晚餐后 30 min 服用,连续用药 3 个月。在对照组基础上,观察组予以曲普瑞林(成都天台山制药有限公司)治疗,每次剂量为 3.75 mg,于月经 2 d 肌内注射,每月进行 1 次,共给药 3 次。

1.3 观察指标

(1)症状积分,于治疗前后对患者各项临床症状(阴道出血、腹痛、月经血块、小腹凉等)进行记分,根据严重程度按无(0分)、轻(2分)、中(4分)、重(6分)进行计分。(2)肌瘤体积,于治疗前和治疗后行子宫彩超检查,对子宫肌瘤的三维径线(a、b、c)进行测量,并计算肌瘤体积,计算公式= $4/3\pi abc$ 。(3)性激素,于治疗前和治疗后抽取患者外周静脉血 4 mL,离心(3 000 r/min) 10 min,得到血清,进行黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)和促卵泡生成素(FSH)的测定,测定方法使用化学发光免疫法。(4)子宫动脉血流动力学,于治疗前和治疗后应用超声对患者子宫动脉血流动力学进行评估,包括搏动指数(PI)、阻力指数(RI),并对收缩期峰值流速/舒张期峰值流速(S/D)进行计算。(5)血清肿瘤标志物,于治疗前后抽取患者外周静脉血 3 mL,离心(3 000 r/min) 10 min,得到血清,进行糖链抗原(CA125)的测定(使用酶联免疫吸附法)和癌胚抗原(CEA)的测定(使用放射免疫分析法)。(6)血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和血管内皮生长因子(VEGF)的测定,于治疗前和治疗后抽取患者外周静脉血 3 mL,离心(3 000r/min) 10 min,收集血清,应用酶联免疫吸附法进行血清 MMP-9、VEGF 水平测定。(7)不良反应,对患者用药过程中不良反应进行观察并记录。

1.4 疗效评价

疗效分四个等级,参照文献^[9]拟定。治愈:患者经治疗后各项临床症状(阴道出血、腹痛、月经量增多等)消失,超声显示子宫体积恢复正常,未见肌瘤或者可见肌瘤已萎缩;显效:患者经治疗后各项临床症状明显缓解,超声显示肌瘤相比治疗前缩小 $>50\%$;有效:患者经治疗后各项临床症状有缓解,超声显示肌瘤相比治疗前缩小 $30\% \sim 50\%$;无效:不满足以上标准。将治愈、显效、有效合计为总有效,计算每组总有效率。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 描述,组间比较用独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组治疗总有效率为 94.44%,高于对照组的 74.55% ($\chi^2=8.196, P=0.004$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组 (n=54)	5(9.26)	27(50.00)	19(35.19)	3(5.56)	51(94.44)
对照组 (n=55)	3(5.45)	20(36.36)	18(32.73)	14(25.45)	41(74.55)

2.2 两组患者肌瘤体积和症状积分比较

治疗前,两组肌瘤体积和症状积分比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组肌瘤体积和症状积分低于均治疗前 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者性激素水平比较

治疗前,两组血清 LH、 E_2 及 FSH 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组 LH、 E_2 及 FSH 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LH(U/L)		E_2 (pmol/L)		FSH(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	14.78 ± 3.45	6.12 ± 1.24 *	320.45 ± 35.45	136.58 ± 12.69 *	29.51 ± 3.45	14.21 ± 2.54 *
对照组 (n=55)	14.95 ± 3.24	7.52 ± 1.19 *	315.47 ± 30.59	184.87 ± 13.45 *	28.79 ± 3.51	17.89 ± 2.76 *
t 值	0.265	6.015	0.786	19.273	1.080	7.240
P 值	0.791	<0.001	0.434	<0.001	0.283	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

表 5 两组患者子宫动脉血流动力学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RI		PI		S/D	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	0.69 ± 0.11	0.94 ± 0.15 *	1.84 ± 0.31	2.98 ± 0.44 *	5.12 ± 0.68	8.11 ± 1.25 *
对照组 (n=55)	0.67 ± 0.12	0.81 ± 0.14 *	1.82 ± 0.26	2.32 ± 0.34 *	5.09 ± 0.57	6.89 ± 0.92 *
t 值	0.907	4.679	0.365	8.772	0.250	5.811
P 值	0.367	<0.001	0.716	<0.001	0.803	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.5 两组患者血清肿瘤标志物比较

治疗前,两组血清 CA125 和 CEA 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组 CA125 和 CEA 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者血清肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CA125(U/mL)		CEA(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	38.45 ± 9.23	18.69 ± 4.17 *	6.74 ± 0.61	2.64 ± 0.51 *
对照组 (n=55)	37.58 ± 10.14	23.57 ± 3.56 *	6.69 ± 0.58	3.75 ± 0.69 *
t 值	0.468	6.575	0.439	9.537
P 值	0.641	<0.001	0.662	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.6 两组患者血清 MMP-9、VEGF 水平比较

治疗前,两组血清 MMP-9、VEGF 水平对比均无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗后,两组 MMP-9、VEGF 水平相比治疗前均降低 ($P < 0.05$),且观察组

表 3 两组患者肌瘤体积和症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	肌瘤体积(mm ³)		症状积分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	325.78 ± 76.14	136.79 ± 31.58 *	19.45 ± 3.41	4.21 ± 0.74 *
对照组 (n=55)	319.58 ± 81.42	187.58 ± 40.67 *	19.12 ± 3.74	7.04 ± 1.26 *
t 值	0.410	7.273	0.481	14.265
P 值	0.682	<0.001	0.631	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.4 两组患者子宫动脉血流动力学比较

治疗前,两组子宫动脉 RI、PI 和 S/D 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组子宫动脉 RI、PI 和 S/D 均高于治疗前 ($P < 0.05$),且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

相比对照组更低 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 两组患者血清 MMP-9、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-9(μg/mL)		VEGF(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	2.32 ± 0.51	1.35 ± 0.41 *	158.54 ± 28.49	112.55 ± 12.36 *
对照组 (n=55)	2.21 ± 0.48	1.89 ± 0.36 *	150.97 ± 31.23	139.48 ± 14.12 *
t 值	1.160	7.310	1.321	10.587
P 值	0.249	<0.001	0.189	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.7 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.694, P = 0.405$)。见表 8。

表 8 两组患者不良反应比较 [n(%)]

组别	恶心呕吐	头晕	潮热	皮疹	合计
观察组 (n=54)	2(3.70)	2(3.70)	4(7.411)	2(3.70)	10(18.52)
对照组 (n=55)	3(5.45)	2(3.64)	1(1.82)	1(1.82)	7(12.73)

3 讨论

临床常使用抗雌孕激素受体药物来治疗子宫肌瘤^[10]。米非司酮是一种孕激素拮抗剂药物,能够有效缩小子宫肌瘤,使得肌瘤的发展受抑制,但停药后复发率高,单独应用的疗效有待提高^[11]。本研究结果表明,曲普瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤能够促进患者临床症状缓解,提高临床疗效。

曲普瑞林是一种 GnRH-a,能够抑制卵巢对促性腺激素的反应,使 E₂ 表达水平下降,从而促进肌瘤体积的缩小^[2,12]。本研究结果显示,相比于对照组,观察组治疗总有效率提高,治疗后症状积分降低,且肌瘤体积显著缩小,表明曲普瑞林联合米非司酮能够提高治疗子宫肌瘤疗效,使患者临床症状缓解,有效抑制肌瘤生长。分析原因可能在于:米非司酮能够阻断孕激素受体,使孕激素活性受到抑制,进而降低性激素水平;曲普瑞林能够通过抑制患者性腺轴功能,使得患者机体性激素水平降低;二者联合使用,有着协同作用,通过不同的机制更有效地降低性激素水平,从而提高临床疗效。本研究中,治疗后,观察组血清 LH、E₂ 和 FSH 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$),也证实了联合用药能够更好地调节性激素水平。

研究显示^[13],子宫肌瘤患者存在子宫动脉血流动力学的异常改变,表现为 RI、PI 和 S/D 减小。本研究结果显示,治疗后,观察组 RI、PI 和 S/D 均高于对照组,表明曲普瑞林联合米非司酮能够改善患者子宫动脉血流动力学。

CA125、CEA 均是常见的恶性肿瘤标志物,研究^[14]发现,CA125、CEA 在子宫肌瘤的诊疗中也有着重要意义,其水平检测能够反映患者治疗转归。本研究结果显示,治疗后,观察组血清 CA125、CEA 水平低于对照组,表明曲普瑞林联合米非司酮能够抑制患者血清肿瘤标志物表达,进而使肿瘤生长受到抑制。血管生成是肿瘤生长的重要条件,是肿瘤生长的关键因素。VEGF 是典型的血管生成促进因子,能够促进肿瘤血管的生长,研究^[15]发现,子宫肌瘤组织中 VEGF 表达显著增高;MMP-9 不仅能够调节子宫平滑肌的修复,还能够诱导血管新生,进而促进肿瘤细胞生长^[16]。本研究结果显示,治疗后,曲普瑞林联合米非司酮能够显著降低患者血清 VEGF、MMP-9 水平,有助于抑制肿瘤生长。本研究结果还显示,观察组不良反应发生率与对照组相比无统计学差异,表明联合用药不会增加不良反应,安全性良好。

综上,在米非司酮治疗子宫肌瘤的基础上联用曲普瑞林能够更有效地降低性激素水平,改善子宫动脉血流动力学,降低血清肿瘤标志物和 VEGF、MMP-9 水平,改善患者临床症状,且安全性良好。

参考文献

- [1] 王玉琴,蔡婉静,李振圆,等.海口市女性体检人群子宫肌瘤检出情况及影响因素研究[J]. 华南预防医学,2021,47(5):642-644.
- [2] Osuga Y, Enya K, Kudou K, et al. Oral gonadotropin-releasing hormone antagonist relugolix compared with leuporelin injections for uterine leiomyomas; a randomized controlled trial [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2019, 133(3):423-433.
- [3] Sheline E, Tracy B, Gelbard R. Traumatic avulsion of a uterine fibroid after a motor vehicle collision [J]. *The American Surgeon*, 2019, 85(12):e602-e603.
- [4] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas; ACOG Practice Bulletin, Number 228 [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(6):e100-e115.
- [5] 张定红,王宏丽.不同剂量米非司酮治疗子宫肌瘤的临床疗效比较[J]. 中国计划生育学杂志,2020,28(11):1821-1823.
- [6] 赵骏达,梁凌云,马俊旗.曲普瑞林联合腹腔镜子宫肌瘤剔除术对子宫肌瘤患者激素水平、月经及子宫肌瘤复发的影响[J]. 新疆医科大学学报,2020,43(6):741-744.
- [7] 白长焕,王利蕊,岳瑞芹,等.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[J]. 药物评价研究,2021,44(7):1463-1467.
- [8] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [9] 张敏,张森,王东晖.妇科肿瘤学[M].北京:科学技术文献出版社,2013:79-80.
- [10] Iwahashi N, Mabuchi Y, Shiro M, et al. Large uterine pyomyoma in a perimenopausal female: a case report and review of 50 reported cases in the literature [J]. *Molecular and Clinical Oncology*, 2016, 5(5):527-531.
- [11] 潘惠兰,史佳.益气化瘤汤联合米非司酮对子宫肌瘤患者的临床疗效[J]. 中成药,2020,42(5):1195-1199.
- [12] 徐丽燕.亮丙瑞林注射液治疗子宫肌瘤的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(7):624-626.
- [13] 吴素贞,唐宪明,伍映红.超声下血流动力学对卵巢和子宫良恶性肿瘤的诊断价值[J]. 分子影像学杂志,2019,42(1):35-38.
- [14] 李利玲.血清结缔组织生长因子、血管生成素-2 及糖类抗原 125 水平与子宫肌瘤患者术后转归的相关性[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(8):965-968.
- [15] Wang W, Zhang W, Li D, et al. Lichong Decoction inhibits microangiogenesis by reducing the expressions of hypoxia inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in hystero-myoma mouse model [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung i Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2020, 40(6):928-937.
- [16] 冯利,杨欣慰,李晓兰. MMP-9、EGF 水平对子宫肌瘤诊断特异性及准确性作用分析[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(6):931-933.

(收稿日期:2023-04-05

修回日期:2023-06-11)