

米非司酮治疗围绝经期子宫肌瘤的临床研究

Clinical trial of mifepristone in the treatment of uterine fibroids in peri menopausal period

方海娅¹, 张海燕¹, 寿华锋²

(1. 浦江县人民医院 妇产科, 浙江 金华 322200; 2. 浙江省肿瘤医院 妇科, 杭州 310022)

FANG Hai - ya¹,
ZHANG Hai - yan¹,
SHOU Hua - feng²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Pujiang County People's Hospital, Jinhua 322200, Zhejiang Province, China; 2. Department of Gynecology, Tumor Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China)

收稿日期: 2016 - 02 - 22

修回日期: 2016 - 03 - 23

基金项目: 浙江省医药卫生平台重点资助计划
基金资助项目(2011ZDA015)作者简介: 方海娅(1975 -)女, 副主任医师,
主要从事妇产科的临床工作

通信作者: 方海娅

MP: 13777505439

E - mail: fanghaiyadr@163.com

摘要: 目的 观察米非司酮治疗围绝经期子宫肌瘤的临床疗效及安全性。方法 将92例围绝经期子宫肌瘤患者随机分为对照组46例与试验组46例。对照组于月经周期第1~2日皮下注射醋酸亮丙瑞林微球3.75 mg, 每4周1次; 试验组于月经周期第1~3日睡前口服米非司酮10 mg *bid*。2组患者均连续治疗3个月。比较2组患者的临床疗效、治疗前后血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、孕酮(P)、细胞淋巴瘤因子2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)水平以及不良反应发生情况。结果 治疗后, 试验组的总有效率为95.65%显著高于对照组的80.43% ($P < 0.05$)。治疗后2组患者的血清FSH、LH、E2、P、Bcl-2水平均较治疗前显著降低, 且试验组治疗后的上述指标显著低于对照组 ($P < 0.05$); 2组患者的血清Bax水平较治疗前显著升高, 且试验组治疗后的Bax水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。试验组和对照组的不良反应发生率比较差异无统计学意义(6.52% vs 15.22% $P > 0.05$)。结论 米非司酮治疗围绝经期子宫肌瘤的临床疗效显著, 且不增加不良反应的发生率。

关键词: 米非司酮; 围绝经期子宫肌瘤; 临床疗效; 安全性**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.11.009

中图分类号: R984 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2016)11-0987-03

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of mifepristone in the treatment of uterine fibroids in peri menopausal period. **Methods** A total of 92 patients with uterine fibroids in peri menopausal period included were randomly divided into control group ($n = 43$) and treatment group ($n = 43$). Control group was given leupro-relin acetate microspheres 3.75 mg by subcutaneous injection, in menstrual cycle day 1-2, every 4 weeks. Treatment group was received oral mifepristone 10 mg every night, in menstrual cycle day 1-3. The course of treatment was 3 months for two groups. The clinical efficacy, levels of serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), progesterone (P), cell lymphoma factor 2 (Bcl-2) and Bcl-2 associated X protein (Bax), and incidence of adverse drug reactions were compared between two groups. **Results** After treatment, the clinical efficacy in treatment group was significantly higher than that of control group (95.65% vs 80.43%, $P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of serum FSH, LH, E2, P and Bcl-2 significantly decreased after treatment, and the indexes in treatment group after treatment were significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum Bax in treatment group

was higher than that of control group with significant difference ($P < 0.05$). The adverse drug reactions were not statistically different between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Mifepristone has a definitive clinical efficacy and safety for the treatment of uterine fibroids in peri menopausal period.

Key words: mifepristone; uterine fibroids in peri menopausal period; clinical efficacy; safety

子宫肌瘤是女性常见的良性肿瘤之一,临床可见月经过多、下腹部包块、排尿困难等症状,伴随着绝经期的到来,中年女性开始出现“雌激素控制期”,卵巢功能衰退,常发生由于单一雌激素刺激导致的雌激素突破出血^[1]。米非司酮一种具有甾体结构的孕酮受体拮抗药,具有抗孕酮、抗着床、促进宫颈成熟以及抗糖皮质激素等作用^[2]。因此,本研究旨在观察米非司酮治疗围绝经期子宫肌瘤的临床疗效及安全性。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、开放、阳性药对照、单中心临床研究设计。

2 病例选择

入选 2013 年 8 月至 2015 年 11 月浦江县人民医院收治的围绝经期子宫肌瘤患者 92 例为研究对象。本研究经浦江县人民医院医学伦理委员会批准。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《妇科肿瘤学》^[3]中子宫肌瘤的诊断标准。妇科彩超、宫腔镜、腹腔镜、B 超、计算机断层扫描、核磁共振等证实为子宫肌瘤者。有 1 个或多个瘤体,最小径线 ≥ 25 mm,子宫内膜厚度 ≤ 7 mm。

排除标准 近期使用激素治疗者,艾滋病、梅毒、病毒性肝炎以及结核等传染性疾病者,血液性疾病者,严重心、肝、肾等多脏器功能障碍或衰竭者,子宫及其附件的其他肿瘤者,癫痫等神经系统疾病者,对本研究中使用药物有过敏体质者。

3 药品与仪器

注射用醋酸亮丙瑞林微球(抑那通),规格:每支 3.75 mg,批号:20131208,日本 Takeda Pharmaceutical Company Limited 生产;米非司酮(弗乃尔),规格:每支 10 mg,批号:20100531,上海新华制药有限公司生产。卵泡刺激素(FSH)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒,上海康朗生物科技有限公司生产;人黄体生成素(LH)ELISA 试剂盒,上海江莱生物科技有限公司生产;人雌二醇(E2)ELISA 试剂盒,上海蓝基生物科技有限公司生产;人孕酮(P)ELISA 试剂盒,上海笃

玛生物科技有限公司生产;人细胞淋巴瘤因子 2 (Bcl-2)ELISA 试剂盒,上海乔羽生物科技有限公司生产;凋亡因子 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)ELISA 试剂盒,上海美轩生物科技有限公司生产。

DxC600 全自动生化分析仪,美国贝克曼库尔特公司产品;SpectraMax i3x 多功能酶标仪,美谷分子仪器(上海)有限公司产品。

4 分组与治疗方法

将 92 例患者随机分为对照组 46 例与试验组 46 例。对照组于月经周期第 1~2 日皮下注射醋酸亮丙瑞林微球 3.75 mg,每 4 周 1 次;试验组于月经周期第 1~3 日睡前口服米非司酮 10 mg *bid*。2 组患者均连续治疗 3 个月。若患者出现月经量多或不规则,则进行诊断性刮宫及病理学检查。

5 观察指标及疗效判断

于治疗前和治疗后,采集左肘静脉血 5 mL,不抗凝,静置后以 $2000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离血清置于 -20°C 保存待测。严格按照试剂盒说明书步骤操作,用化学发光免疫法检测血清 FSH、LH、E2 以及 P 水平,用酶联免疫吸附检测 Bcl-2 和 Bax。

疗效判定按《妇科肿瘤学》^[3]中关于子宫肌瘤疗效评定的方法进行评价,分为显效、有效和无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。

6 统计学处理

用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用方差分析;计数资料用率表示,组间比较用 Fisher 确切概率法。

结 果

1 一般资料

2 组患者的一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组的总有效率为 95.65% 显著高于对照组的 80.43%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患者生化指标的结果

治疗后,2 组患者血清 FSH、LH、E2、P、Bcl-2

表1 2组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of general characteristics in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 46$)	Treatment($n = 46$)
Age(year)	47.39 \pm 6.04	46.48 \pm 5.98
Height(cm)	161.68 \pm 16.59	162.63 \pm 16.73
Weight(kg)	55.48 \pm 5.76	56.04 \pm 5.78
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	20.62 \pm 2.15	20.96 \pm 2.16
HR($\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$)	76.47 \pm 7.88	75.95 \pm 7.74
SBP(mmHg)	105.48 \pm 10.96	108.58 \pm 11.84
DBP(mmHg)	76.48 \pm 7.84	77.03 \pm 7.93

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Leuprolide microspheres 3.75 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$; Treatment group: Mifepristone 10 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$

水平显著低于治疗前,且试验组血清 FSH、LH、E₂、P、Bcl-2 水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组患者的血清 Bax 水平均显著高于治疗前,且试验组治疗后血清 Bax 水平显著高于对照组,

表3 2组患者生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of biochemical indexes in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 46$)		Treatment($n = 46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FSH($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	29.78 \pm 3.16	18.47 \pm 2.27 [*]	30.04 \pm 3.11	13.58 \pm 1.53 ^{* #}
LH($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	23.68 \pm 2.44	16.48 \pm 1.79 [*]	23.74 \pm 2.58	11.47 \pm 1.26 ^{* #}
E ₂ ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	335.25 \pm 34.82	210.35 \pm 22.83 [*]	336.88 \pm 35.79	139.28 \pm 15.73 ^{* #}
P($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	21.73 \pm 2.26	19.28 \pm 2.37 [*]	20.92 \pm 2.15	15.20 \pm 1.73 ^{* #}
Bcl-2($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	1.93 \pm 0.21	1.64 \pm 0.20 [*]	1.92 \pm 0.23	1.22 \pm 0.16 ^{* #}
Bax($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.39 \pm 0.31	3.29 \pm 0.37 [*]	2.38 \pm 0.26	4.03 \pm 0.42 ^{* #}

FSH: Serum follicle stimulating hormone; LH: Luteinizing hormone; E₂: Estradiol; P: Progesterone; Bcl-2: Cell lymphoma factor 2; Bax: Bcl-2 associated X protein; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group, [#] $P < 0.05$

讨 论

子宫肌瘤患者内膜细胞凋亡趋势减弱,血液逆流入腹腔内,Bcl-2 高表达,Bax 低表达,细胞存活率升高,促使病情的发展。米非司酮是一种合成类固醇抗孕激素,能够在分子水平与内源性孕酮竞争受体,起到拮抗作用,诱导排卵停止,降低孕激素受体水平,致肌瘤体积缩小,小剂量应用在疗效相同的情况下,能够降低不良反应发生率,节约资源^[4]。

本研究结果表明,试验组的总有效率为 95.65% 显著高于对照组的 80.43%,试验组治疗后的血清 FSH、LH、E₂、P、Bcl-2 水平显著低于对照组,试验组治疗后的血清 Bax 水平显著高于对照

表2 2组患者的临床疗效比较 [$n(\%)$]Table 2 Comparison of clinical efficacy in two groups [$n(\%)$]

Item	Control($n = 46$)	Treatment($n = 46$)
Excellence	18(39.13)	23(50.00)
Effective	19(41.30)	21(45.65)
Invalid	9(19.57)	2(4.35)
Total effective rate	37(80.43)	44(95.65) [*]

Compared with control group, ^{*} $P < 0.05$

差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

4 安全性评价

试验组出现 1 例多汗燥热、1 例焦虑不安、1 例阴道干涩,总不良反应发生率为 6.52% (3/46),对照组出现 2 例头痛、2 例焦虑不安、1 例阴道干涩、2 例皮疹,总不良反应发生率为 15.22% (7/46)。2 组患者不良反应率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

组。同时,安全性评价结果表明,2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。因此,米非司酮治疗围绝经期子宫肌瘤的临床疗效显著,且不增加不良反应的发生率。

参考文献:

- [1] 欧阳振波,苏欢欢,张秋实. 子宫肌瘤动脉栓塞治疗的疗效预测[J]. 实用放射学杂志, 2014, 30(8): 1396-1399.
- [2] 邓梅先. 米非司酮治疗子宫内位症的临床研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(24): 4027-4028.
- [3] 张敏. 妇科肿瘤学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2013: 79-80.
- [4] 杨幼林,郑淑蓉,李克敏,等. 长期小剂量米非司酮对子宫肌瘤患者子宫内位的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 1997, 13(2): 78-81.

(本文编辑 戴荣源)