

· 论著 ·

米非司酮联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫肌瘤患者疗效及对子宫动脉血流指数、血清肿瘤标志物、MMP-2的影响研究

余黎吉^{1,*} 伍丹丹¹ 刘佳¹ 孙境亮²

1.福建医科大学附属泉州市第一医院妇科(福建 泉州 362000)

2.福建医科大学附属泉州市第一医院妇产科(福建 泉州 362000)

【摘要】目的 研究米非司酮联合左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)治疗子宫肌瘤(UF)患者的疗效, 及对子宫动脉(UtA)血流指数、血清肿瘤标志物、金属基质蛋白酶(MMP)-2的影响。**方法** 选择2020年7月至2022年6月间于我院接受治疗的126例UF患者, 按随机数表法分为实验组(n=65)和对照组(n=61)。对照组接受米非司酮片治疗, 实验组在此基础上放置LNG-IUS。比较两组疗效, 血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、孕酮(P)和雌二醇(E2)等性激素水平, 搏动指数(PI)、阻力指数(RI)和S/D等UtA血流指数以及血清糖类抗原125(CA125)、MMP-2和血管内皮生长因子(VEGF)等肿瘤相关指标水平。**结果** 治疗后, 实验组子宫体积和月经量评分均较对照组降低更明显($P<0.05$), FSH、LH、P和E2水平均较对照组降低更明显($P<0.05$), PI、RI和S/D均较对照组升高更明显($P<0.05$), CA125、MMP-2和VEGF水平均较对照组降低更明显($P<0.05$)。**结论** 米非司酮联合LNG-IUS治疗UF患者具有确切疗效, 并可有效调节UtA血流灌注和降低肿瘤标志物、MMP-2水平, 利于病情向好转归。

【关键词】 子宫肌瘤; 米非司酮; 左炔诺孕酮宫内缓释系统; 子宫动脉血流指数; 肿瘤标志物

【中图分类号】 R737.33

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.7.034

Therapeutic Effect of Mifepristone Combined with Levonorgestrel-releasing Intrauterine System on Uterine Fibroids and Its Effect on Uterine Artery Blood Flow Index, Serum Tumor Markers and MMP-2

YU Li-ji^{1,*}, WU Dan-dan¹, LIU Jia¹, SUN Jing-liang².

1.Gynecological Department of Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

2.Obstetrics and Gynecology Department of Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Abstract: Objective To research the efficacy of mifepristone combined with levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) on uterine fibroids (UF), and its effects on uterine artery (UtA) blood flow index, serum tumor markers and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). **Methods** 126 UF patients admitted to our hospital from July 2020 to June 2022 were selected, and split as research group (n=65) and control group (n=61) by random number method. The control group received mifepristone tablets therapy, and LNG-IUS were applied in the research group as additional treatment based on mifepristone. Therapeutic effects, sex hormone levels including follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone (P) and estradiol (E2), UtA blood flow index including pulsatility index (PI), resistance index (RI) and S/D as well as tumor-related indicators including carbohydrate antigen 125(CA125), MMP-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) were compared between 2 groups. **Results:** After therapy, decrease extent of uterine volume and menstrual blood score were greater in research group than control group ($P<0.05$), decrease extent of FSH, LH, P and E2 levels were greater in research group than control group ($P<0.05$), increase extent of PI, RI and S/D were greater in research group than control group ($P<0.05$), decrease extent of CA125, MMP-2 and VEGF levels were greater in the research group than control group ($P<0.05$). **Conclusion** Mifepristone combined with LNG-IUS have significantly effects on UF patients, and could effectively regulate UtA blood perfusion as well as down-regulate tumor marker and MMP-2 levels, which are beneficial for the recovery of disease.

Keywords: Uterine Fibroids; Mifepristone; Levonorgestrel-releasing Intrauterine System; Uterine Artery Perfusion Index; Tumor Markers

子宫肌瘤(uterine fibroids, UF)是妇科常见的良性肿瘤, 手术切除虽具有确切疗效, 但也存在机体损伤、影响生育能力等问题, 易引起患者产生排斥心理等, 积极探索有效的UF药物治疗方案具有重要意义^[1]。UF的发生、进展过程与性激素及其受体有关, 米非司酮对机体内孕激素及其受体具有明显的调节作用, 左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS)在子宫腺肌症、子宫内膜异位症的治疗中具有可靠疗效, 尤其在改善子宫出血、子宫肥大等症状上具有显著的效果, 近年来逐渐应用于UF患者的治疗^[2-3]。国内对米非司酮联合LNG-IUS治疗UF患者的报道较少, 本研究观察了米非司酮联合LNG-IUS治疗UF患者的疗效, 及对性激素水平、子宫动脉(uterine artery, UtA)血流、肿瘤标志物等的影响, 以期对UF的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年7月至2022年6月间于我院接受治疗的126例UF患者。

纳入标准: 符合《子宫肌瘤的诊治中国专家共识》^[4]中诊断标准; 肿瘤最大直径 ≤ 5 cm。排除标准: 符合外科治疗指征; 宫腔变形; 合并其他子宫病变。按随机数表法分为实验组和对照组, 两组一般资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表1。本研究经我院伦理委员会批准, 患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者均于非经期开始治疗, 对照组给予米非司酮片(上海新华联制药有限公司; 国药准字H10950202; 25mg)口服, 剂量为12.5~25mg/次, 1次/d。实验组在此基础上, 于月经来潮完毕5d后行刮宫术后放置曼月乐环(Bayer Oy; 国药准字J20140088; 含52mg左炔诺孕酮)于患者子宫底部并固定, 左炔

【第一作者】余黎吉, 女, 住院医师, 主要研究方向: 妇科。E-mail: safv20230526@163.com

【通讯作者】余黎吉

诺孕酮释放速率为24g/d。两组均持续治疗6个月。

1.3 疗效相关指标 治疗前后均行多普勒彩色超声检查获取子宫及病灶的体积。给予统一规格的日用卫生巾，根据血液浸染面积和血块大小记分^[5]：浸染面积占卫生巾面积1/3以下为1分、占1/3~3/5为5分、占3/5以上为20分，小于1元硬币的血块记1分，大于1元硬币的血块记5分。月经量积分=血染面积积分+血块积分。

1.4 性激素 治疗前及治疗6个月后均抽取静脉血4mL，采用化学发光法检测血清卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、孕酮(progesterone, P)和雌二醇(estradiol, E2)水平。

1.5 UtA血流指数 治疗前及治疗6个月后均行多普勒超声血流流速检测，获取UtA搏动指数(pulsatility index, PI)、阻力指数(resistance index, RI)及收缩期峰值流速与舒张末期流速比值S/D。

1.6 肿瘤相关血清指标 治疗前及治疗6个月后均抽取静脉血4mL，采用酶联免疫吸附法检测血清糖类抗原(carbohydrate antigen 125, CA125)、金属基质蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF)水平，上述两指标为取标本后送至院外检测公司进行检测。

1.7 统计学方法 数据处理采用SPSS 22.0软件，计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示，采用LSD-t检验进行比较。双尾检验P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗后，两组子宫体积、病灶体积和月经量评分均降低(P<0.05)，且实验组子宫体积和月经量评分均较对照组降低更明显(P<0.05)。见表2。

2.2 两组性激素水平比较 治疗后，两组FSH、LH、P和E2水平均降低(P<0.05)，且实验组FSH、LH、P和E2水平均较对照组降低更明显(P<0.05)。见表3。

2.3 两组UtA血流指数比较 治疗后，两组PI、RI和S/D均升高(P<0.05)，且实验组PI、RI和S/D均较对照组升高更明显(P<0.05)。见表4。

2.4 两组肿瘤相关血清指标比较 治疗后，两组CA125、MMP-2和VEGF水平均降低(P<0.05)，且实验组CA125、MMP-2和VEGF水平均较对照组降低更明显(P<0.05)。见表5。

表1 两组一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m²)	最大肿瘤直径(cm)	病程(年)	月经周期(d)
对照组	61	30.12±4.01	20.84±3.04	3.55±1.13	2.28±0.46	29.43±2.85
实验组	65	29.33±4.26	21.07±3.15	3.32±1.06	2.12±0.66	29.15±2.61
t		0.501	1.530	1.195	1.406	0.638
P		0.617	0.129	0.234	0.162	0.524

注：BMI为体质质量指数。

表2 两组疗效比较

组别	n	子宫体积(cm³)		病灶体积(cm³)		月经量评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	147.42±26.73	118.64±23.19a	16.52±3.15	9.72±2.87a	248.57±10.62	87.62±7.18a
实验组	65	146.31±24.36	102.73±19.58a	16.41±3.09	9.94±2.95a	251.73±11.09	66.54±5.22a
t		0.223	3.401	0.293	0.454	1.582	16.986
P		0.824	0.001	0.770	0.650	0.116	<0.001

注：与治疗前比较，^aP<0.05。

表3 两组性激素水平比较

组别	n	FSH(g/L)		SLH(IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	30.45±5.72	15.82±3.15a	18.51±4.17	13.33±3.19a
实验组	65	30.13±5.41	12.32±3.20a	19.85±3.87	10.73±2.78a
t		0.443	3.624	1.145	3.196
P		0.658	<0.001	0.254	0.006
组别	n	P(g/L)		E2(pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	28.04±4.74	14.82±2.56a	265.07±62.25	193.17±29.74a
实验组	65	27.69±4.23	12.56±2.16a	272.24±63.17	184.67±24.88a
t		0.879	4.222	0.338	2.936
P		0.481	<0.001	0.736	0.004

注：与治疗前比较，^aP<0.05。

表4 两组UtA血流指数比较

组别	n	PI		RI		S/D	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	1.92±0.41	2.31±0.67a	0.58±0.15	0.71±0.22a	2.86±0.64	4.28±1.25a
实验组	65	1.86±0.45	2.64±0.63a	0.61±0.12	0.82±0.17a	2.91±0.71	5.17±2.09a
t		0.852	3.054	1.035	2.459	0.581	3.099
P		0.396	0.003	0.303	0.015	0.562	0.002

注：与治疗前比较，^aP<0.05。

表5 两组肿瘤相关指标水平比较

组别	n	CA125(IU/mL)		MMP-2(ng/mL)		VEGF(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	38.25±8.57	25.16±6.15a	216.47±34.15	152.74±21.58a	1.76±0.24	1.21±0.15a
实验组	65	37.86±8.44	22.57±5.21a	221.65±31.56	141.93±17.73a	1.71±0.31	1.03±0.18a
t		0.270	2.653	0.791	2.869	0.605	3.899
P		0.788	0.009	0.431	0.005	0.546	<0.001

注：与治疗前比较，*P<0.05。

3 讨论

UF的发生、生长及转移依赖于性激素，研究表明，UF的发生过程与雌激素、孕激素及其受体相关，雌激素和孕激素可与UF细胞表面特异性受体结合进而调控相关信号通路，起到促进增殖和抑制凋亡的作用^[6-7]。米非司酮对孕激素具有竞争性拮抗作用，可减少孕激素与UF细胞表面孕激素受体结合，从而减少孕激素对病灶生长的促进作用。此外，由于孕激素与雌激素的拮抗作用，米非司酮与孕激素受体结合可下调雌激素受体相关信号通路激活水平，从而抑制雌激素对病灶生长、转移的促进作用^[8-9]。LNG-IUS是一种用于UF治疗的植入型给药系统，LNG-IUS通过直接在宫腔给药，使宫内的孕激素水平局部升高，细胞表面的雌激素受体收到抑制，子宫内膜细胞及肌层细胞对机体内的雌激素的敏感性降低，雌激素对内膜细胞及肌层细胞分裂的促进作用下调，研究表明LNG-IUS可有效改善子宫出血、子宫肥大等症状^[10]。本研究结果显示，联合治疗的子宫体积和月经量显著低于单独治疗，表明在米非司酮基础上联用LNG-IUS可有效缩小子宫体积、减少月经量，利于病情向好转归。

FSH和LH均是由垂体前叶分泌的促性腺激素，可通过垂体-卵巢轴促进卵巢细胞分泌P等孕激素和E2等雌激素，对子宫内膜细胞及肌层细胞的增生和UF细胞的分裂具有促进作用，进而可造成UF患者月经量增多、子宫肥大和病灶体积增大^[11]。本研究结果显示，联合和单独治疗均可显著降低FSH、LH、P和E2水平，且联合治疗患者FSH、LH、P和E2水平均显著低于单独治疗，表明米非司酮联合LNG-IUS治疗可有效降低UF患者性激素水平，利于改善UF症状、缩小子宫及病灶体积。

UF病灶生长依赖于良好的血流供应，而其外周血流供应主要来自UtA^[12]。UF病灶生长会压迫周边组织形成假包膜，假包膜中的血管丰富，血流通过的阻力小，病灶获得的血流供应增加^[13-14]。本研究比较了UF患者接受单独治疗和联合治疗后的UtA血流指数，结果显示联合和单独治疗后的PI、RI和S/D均显著升高，且联合治疗的PI、RI和S/D均显著高于单独治疗。其中PI、RI、S/D升高提示血流阻力升高、流量减少，故结果表明，米非司酮单独治疗UF患者可减少病灶的血液供养，米非司酮联合LNG-IUS治疗可进一步减少病灶获得的血液供养，利于UF病灶的消除^[15]。

肿瘤标志物及相关细胞因子方面，本研究显示，联合和单独治疗均可降低CA125、MMP-2和VEGF水平，且接受联合治疗的UF患者CA125、MMP-2和VEGF均显著低于单独治疗。UF可造成肿瘤标志物CA125水平升高，故结果表明米非司酮可有效降低CA125水平，在米非司酮基础上联合LNG-IUS治疗可进一步降低CA125水平，提示UF病灶的生长受明显抑制。MMP-2可促进细胞基底膜的水解，破坏组织学屏障，进而引起UF病灶的浸润，而VEGF主要由成纤维细胞分泌，具有促进血管生成的作用，可诱导病灶的血管生成^[16-17]。故结果表明，米非司酮联合LNG-IUS治疗UF患者对UF病灶的血管生成及UF细胞侵袭具有抑制作用。

综上所述，米非司酮联合LNG-IUS治疗可有效改善UF症状和调节UtA血流灌注，并可降低肿瘤标志物、MMP-2水平，利于病

情向好转归。

参考文献

- [1]李虎,胡丽娜.子宫肌瘤的非手术治疗进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(8):872-877.
- [2]Gupta M,Jamwal N,Sabharwal S,et al.A prospective interventional study to evaluate the effects of medical therapy (Mifepristone 25 mg) on the management of uterine fibroids[J].J Family Med Prim Care,2020,9(7):3230-3235.
- [3]Giuliani E,As-Sanie S,Marsh E E.Epidemiology and management of uterine fibroids[J].Int J Gynaecol Obstet,2020,149(1):3-9.
- [4]子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组.子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2017,52(12):793-800.
- [5]杨赛花,陈滢.曼月乐联合GnRH-a对于子宫腺肌病患者子宫内膜容受性的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(13):2382-2385.
- [6]Rafique S,Segars J H,Leppert P C.Mechanical signaling and extracellular matrix in uterine fibroids[J].Semin Reprod Med,2017,35(6):487-493.
- [7]张传琪,张怡舜,王敏.子宫肌瘤组织硫酸基转移酶1A3与雌激素受体亚型ER α 、ER β 的表达及临床意义研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(2):205-208.
- [8]陈敏秀,翟建军.不同剂量米非司酮治疗子宫肌瘤100例临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(S1):138-139.
- [9]Arora D,Chawla J,Kochar S,et al.A randomized control trial to assess efficacy of Mifepristone in medical management of uterine fibroid[J].Med J Armed Forces India,2017,73(3):267-273.
- [10]李晴晴,王晓东,韩璐.宫腔镜病灶切除术联合宫腔内左炔诺孕酮释放系统治疗内突型子宫腺肌病的近中期临床疗效观察[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(8):837-840.
- [11]Cui Y,Dong Y,Guo B,et al.Effect of HIFU on endometrial receptivity and sex hormone level in uterine fibroid patients and analysis of influencing factors for its treatment rate[J].Exp Ther Med,2019,17(3):2291-2297.
- [12]Otonkoski S,Sainio T,Komar G,et al.Oxytocin selectively reduces blood flow in uterine fibroids without an effect on myometrial blood flow:a dynamic contrast enhanced MRI evaluation[J].Int J Hyperthermia,2020,37(1):1293-1300.
- [13]何惠珍,黄伟俊,蓝宁辉,等.彩色多普勒超声鉴别子宫肉瘤与子宫肌瘤的价值[J].中国超声医学杂志,2020,36(3):255-257.
- [14]Manyonda I,Belli A M,Lumsden M A,et al.Uterine-artery embolization or myomectomy for uterine fibroids[J].N Engl J Med,2020,383(5):440-451.
- [15]邢丽丽,赵白信,黄蕾.子宫动脉血流动力学超声检测参数对胚胎停育的预测价值[J].中国计划生育学杂志,2020,28(12):2049-2051,2137.
- [16]Yousefi B,Semmani V,Mokhtari T,et al.Co-administration of aluminum sulfate and propolis regulates matrix metalloproteinases-2/9 expression and improves the uterine leiomyoma in adult rat model[J].Biol Trace Elem Res,2021,199(3):1002-1012.
- [17]沈方方,阮爱春,徐秋霞,等.血清中可溶性血管内皮生长因子受体-1与多发性子宫肌瘤的相关性分析[J].中国临床药理学杂志,2020,36(13):1801-1803.

(收稿日期:2023-06-25)

(校对编辑:孙晓晴)