

· 论著 ·

米非司酮联合地屈孕酮对子宫内膜异位症Kupperman评分及血清VEGF, MMP-9的影响*

位二丽* 韩咏梅 韩孟珂 杨婷婷
项城市中医院妇产科(河南 项城 466200)

【摘要】目的 探讨米非司酮联合地屈孕酮对子宫内膜异位症患者Kupperman评分及血清血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响。**方法** 选取我院2019年3月至2021年3月收治的子宫内膜异位症患者102例作为研究对象,随机分为对照组与观察组各51例,对照组采取地屈孕酮治疗,观察组在对照组基础上联合米非司酮治疗,比较两组患者治疗效果、治疗前后Kupperman评分、血清VEGF与MMP-9水平、血清孕酮(P)水平、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)变化以及药物不良反应情况。**结果** 观察组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后比较观察组Kupperman评分低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后比较观察组血清VEGF、MMP-9水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组P、LH、FSH的血清激素水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组总的不良反应发生率与对照组比较,差异不显著无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 米非司酮联合地屈孕酮对子宫内膜异位症患者治疗效果显著,让低雌激素造成的异常状况不明显,使血清VEGF、MMP-9的水平降低到正常范围,其不良反应发生少,较为安全,可在临床上使用。

【关键词】 米非司酮; 地屈孕酮; 子宫内膜异位症; Kupperman评分

【中图分类号】 R711.71

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ202032044)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.3.041

Effect of Mifepristone Combined with Dydrogesterone on Kupperman Score and Serum VEGF, MMP-9 in Patients with Endometriosis*

WEI Er-li*, HAN Yong-mei, HAN Meng-ke, YANG Ting-ting.

Department of Obstetrics and Gynecology, Xiangcheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiangcheng 466200, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the effects of mifepristone combined with didroxyprogesterone on Kupperman score, serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with endometriosis. **Methods** 102 patients with endometriosis admitted to our hospital from March 2019 to March 2021 were selected as the research object, and randomly divided into control group and observation group with 51 cases each. The control group was treated with didroxyprogesterone. The observation group was treated with mifepristone on the basis of the control group. The treatment effect, Kupperman score, serum VEGF and MMP-9 levels, serum progesterone (P) levels Changes of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and adverse drug reactions. **Results** The effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the Kupperman score in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum VEGF and MMP-9 levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum hormone levels of P, LH and FSH in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the observation group and the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Mifepristone combined with dydrogesterone is effective in the treatment of patients with endometriosis, so that the abnormal condition caused by low estrogen is not obvious, and the levels of serum VEGF and MMP-9 are reduced to the normal range. It has less adverse reactions, is relatively safe, and can be used clinically.

Keywords: Mifepristone; Dydrogesterone; Endometriosis; Kupperman Score

子宫内膜异位症是女性疾病常见的良性症状之一,是有活力的内膜细胞生长在子宫内以外的地方而形成的病灶,较为常见症状表现为经期痛、月经不规律及不孕等,其发病率达到15%,而且每年有上升趋势,对女性健康造成一定程度影响^[1-2]。所以需采用有效的方式治疗,根据子宫内膜异位症目前临床指征,采用药物作为首选治疗方案。地屈孕酮属于孕激素类药物,对于子宫内膜异位症可以起到一定治疗效果^[3]。为使治疗效果达到更佳,在此基础上联合米非司酮使用。米非司酮属于抗孕激素药物,有着抗糖皮质激素的作用,在妇产科疾病的治疗中比较常用^[4-5]。本研究将米非司酮与地屈孕酮联合治疗子宫内膜异位症,并观察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年3月至2021年3月我院收治的子宫内膜异位症患者102例作为研究对象,随机分为对照组与观察组

各51例。对照组年龄24~45岁,平均年龄(36.48±1.39)岁;平均病程(2.31±0.94)年;平均经期(28.42±2.56)天;观察组年龄24~44岁,平均年龄(36.31±1.48)岁;平均病程(2.47±0.63)年;平均经期(28.10±2.67)天;两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:符合本病诊断标准^[6];年龄>18岁,在5个月内未用过相关治疗药物;无药物过敏者。排除标准:未配合治疗者;存在其他妇科、血液疾病等;有器官功能损害者,临床资料不全者。本研究已得到医院伦理委员会审批,患者对研究知情自愿参与,并已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采取地屈孕酮(荷兰Abbott Biologicals B. V. 规格:10mg,国药准字HJ20170221)治疗,每天服用一次,一次10mg,连续服用5个月。

1.2.2 观察组 在对照组治疗基础上联合米非司酮(上海新华联制药

【第一作者】 位二丽,女,主治医师,主要研究方向:子宫内膜异位症。E-mail: wel155386367688@163.com

【通讯作者】 位二丽

有限公司, 规格: 25mg, 国药准字H10950202)治疗, 每天服用一次, 一次剂量为25mg, 持续5个月。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果 显效, 无盆腔、月经等异常症状; 有效, 盆腔、月经等异常症状减轻; 无效, 以上症状未发生改变或者症状加重, 总有效=有效+显效。

1.3.2 治疗前、治疗5个月后 记录Kupperman评分^[7], 项目包括、性生活、心悸、眩晕等, 严重程度分为正常、轻、中、重分别记为0、1、2、3分, 最后总分值越高表示绝经症状越严重, 分值越低表示绝经症状越不明显。记录血清VEGF与MMP-9水平, 采集患者早晨空腹静脉血约4mL, 离心后取上层血清, 将其置于-20℃下保存待检, 采用酶联免疫吸附试验检测血清VEGF与MMP-9水平, 放射免疫法测定P、LH、FSH, 所用仪器为迈瑞Mindray全自动生化分析仪BS-230, 试剂盒采用迈瑞, 所有操作均由同一批医护人员按照仪器说明书规定下进行。

1.3.3 记录患者不良反应发生情况 如皮疹、恶心与呕吐、月经紊乱、腹痛、乳房胀痛。

1.4 统计学方法 用SPSS 25.0统计软件分析数据, 计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 两组均数的比较采用成组t检验; 计数资料采用率

“%”表示, 采用组间比较四格表法 χ^2 检验。(P<0.05)表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组治疗效果 观察组总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 见表1。

2.2 比较两组治疗前后Kupperman评分 治疗前两组比较, 差异不显著无统计学意义(P>0.05); 治疗后比较观察组Kupperman评分低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 见表2。

2.3 比较两组血清指标水平 治疗前两组血清VEGF、MMP-9水平比较, 差异不显著无统计学意义(P>0.05); 治疗后比较观察组血清VEGF、MMP-9水平低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 见表3。

2.4 比较两组治疗前后血清激素水平 治疗前两组各血清激素水平比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 治疗后观察组P、LH、FSH的血清激素水平低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 见表4。

2.5 比较两组不良反应情况 观察组总的不良反应发生率与对照组比较, 差异不显著无统计学意义(P>0.05), 见表5。

表1 两组治疗效果(n, %)

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=51)	27(52.94)	21(41.17)	3(5.88)	48(94.12)
对照组(n=51)	21(41.18)	19(37.25)	11(21.56)	40(78.43)
χ^2				5.299
P				0.021

表2 两组治疗前后Kupperman评分

组别	治疗前	治疗后
观察组(n=51)	14.46±2.61	7.36±2.28 ^a
对照组(n=51)	14.73±2.92	11.58±2.73 ^a
t	0.492	8.473
P	0.624	0.000

注: a与组内治疗前比较(P<0.05)。

表3 两组血清指标水平

组别	VEGF(pg/mL)		MMP-9(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=51)	232.38±14.62	121.63±9.47 ^a	274.13±27.58	131.39±14.65 ^a
对照组(n=51)	235.61±14.59	136.44±9.80 ^a	276.57±28.11	178.24±17.60 ^a
t	1.117	7.761	0.443	14.923
P	0.267	0.000	0.660	0.000

注: a与组内治疗前比较(P<0.05)。

表4 两组治疗前后血清激素水平

组别	P(nmol/L)		LH(IU/L)		FSH(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=51)	24.87±4.25	6.32±2.69 ^a	21.42±4.23	9.87±2.07 ^a	26.64±5.40	13.61±3.27 ^a
对照组(n=51)	25.12±4.29	8.61±2.74 ^a	20.69±4.87	14.31±3.84 ^a	26.22±5.63	18.24±3.05 ^a
t	0.296	4.259	0.808	7.269	0.385	7.394
P	0.768	0.000	0.421	0.000	0.701	0.000

注: a与组内治疗前比较(P<0.05)。

表5 两组不良反应情况(n, %)

组别	皮疹	恶心与呕吐	月经紊乱	腹痛	乳房胀痛	总的不良反应发生率
观察组(n=51)	2(3.92)	3(5.88)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	8(15.7)
对照组(n=51)	1(1.96)	2(3.92)	1(1.96)	0(0.00)	2(3.92)	6(11.76)
t						0.330
P						0.566

3 讨论

子宫内膜异位症是育龄妇女多见的炎性疾病,有侵袭、远处转移、易复发等特点,且病变能够殃及临近盆腔组织与器官,多见于卵巢、子宫直肠等位置^[8-9]。所以及时的给予治疗,而手术切除病变组织虽然迅速,但是易复发,进一步又采取药物进行综合治疗,减轻患者,利于其之后身体恢复,保证正常生育状态,故手术后采用药物治疗是有着重要作用。地屈孕酮主要适用于内源性孕酮不足引起的疾病,可以补充孕激素,能够治疗子宫内膜异位症、经前期综合征等疾病^[10]。米非司酮作为常用于女性避孕、药物流产、辅助治疗宫外孕药物,其作为抗孕激素药物,在女性妇科疾病治疗中非常常见,且在临床应用价值较高^[11]。因此,将以上两种药物联合治疗子宫内膜异位症,观察患者Kupperman评分及血清VEGF, MMP-9等变化情况。

本研究结果所示,观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。分析原因,地屈孕酮是孕激素类药物,有增强机体上皮细胞内自噬活性,可以不影响排卵功能与内膜正常生长过程,从而使异位内膜逐渐萎缩,起到抑制内膜生长的作用。米非司酮能使卵巢黄体融化,抑制孕酮活性,使孕激素受体隔离,然后与孕酮受体相互作用,使药物机制发生变化,使孕酮受体结合受到影响,阻碍异位的子宫内膜生长,加快异位的子宫内膜衰老^[12]。而两种药物结合治疗利于增加药物的疗效,使患者盆腔、月经等异常症状减轻甚至消失。与既往研究结果^[13-14]一致,本研究的两种药物对子宫内膜异位症治疗均有效。本研究结果所示,治疗后比较观察组Kupperman评分低于对照组($P<0.05$)。分析原因, Kupperman评分降低,表明低雌激素所导致的绝经症状程度减轻^[15]。米非司酮与地屈孕酮使得病灶活性受到抑制,进而影响了雌激素的表达,使雌激素水平趋于正常,与既往研究结果^[16-17]相似,这两种药物有利于减轻女性绝经症状,可以用于更年期综合征治疗。本研究结果所示,治疗后比较观察组血清VEGF、MMP-9水平低于对照组($P<0.05$)。分析原因,VEGF能使细胞外基质变性,与血管内皮细胞融合,促使血管内皮细胞的生长、转移,进而使血管更加通畅透明,利于皮下血管网络的形成,促进了异位子宫内膜血管形成,故血清VEGF表达量上升^[18]。MMP-9属于胶原酶,可以降解细胞外基质与其他细胞外基质成分,增加细胞间黏附机制,进而使异位子宫内膜细胞粘连并顽固生长,其血清表达量上升^[19]。米非司酮与地屈孕酮通过药物作用机制,减少异位子宫内膜病灶繁殖,阻碍新生异位细胞生长,与俞佳丽^[20]、郑新艳^[21]等人研究结果相似,这两种药物对子宫内膜异位症治疗,使得血清VEGF、MMP-9水平降低。

本研究结果所示,治疗后观察组P、LH、FSH的血清激素水平低于对照组($P<0.05$)。分析原因,根据血清激素P对促进卵巢的卵泡发育和成熟有着重要作用,LH、FSH能控制生殖腺组织的生长和生殖活性机制^[22]。因此,对子宫内膜异位症、卵巢等有着重要的影响,加速子宫内膜间质与腺体分泌期改变,使得内皮血管形成增快,导致病情进展性加重,故可用评估病情严重程度。米非司酮与地屈孕酮使血清激素作为妇科常用药,其作用有利于降低患者血清激素P、LH、FSH水平,与既往研究结果^[23-24]相似,其有利于降低妇科疾病患者激素水平,使其保持在正常范围。由本研究结果可知,观察组总的不良反应发生率与对照组比较($P>0.05$),说明米非司酮与地屈孕酮药物治疗药物不良反应少,临床使用较为安全,与前人研究结果^[25-26]一致,这两种药物在疾病治疗过程中不良反应发现少。

综上所述,米非司酮联合地屈孕酮对子宫内膜异位症患者治疗效果显著,让低雌激素造成的异常状况不明显,使血清VEGF、MMP-9的水平与激素P、LH、FSH的水平降低到正常范围,其药物出现异常状况少,较为安全,可用于临床推广使用。

参考文献

- [1] 王祎祎,汪沙,沈雪,等.非编码RNA在子宫内膜异位症发病机制中的研究进展[J].实用妇产科杂志,2020,36(7):503-506.
- [2] R Laura, H Rüdiger, Bernhard K, et al. Pseudoaneurysm of the uterine artery—a rare complication in a patient with deep infiltrating endometriosis[J]. *Ultraschall in der Medizin*(Stuttgart, Germany): 1980, 2021, 42. (5): 447-449.
- [3] 黄燕,黄冠君,沈小燕,等.地屈孕酮片治疗异常子宫出血患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(19):503-506.
- [4] 王丽霞,杨晓棠.米非司酮对腹腔镜子宫肌层剔除术患者复发率性激素水平及疼痛应激反应的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(24):4720-4722.
- [5] Shi S, Ye Q, Yu C, et al. The efficacy and safety of Xuefu Zhuyu Decoction combined Mifepristone in the treatment of Uterine leiomyoma: A protocol systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(3): 24306.
- [6] 袁增,王立杰.子宫内膜异位症临床诊断和早期治疗相关问题[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,1(3):296-301.
- [7] 项晓亮,孙腾飞,张云霞,等.二仙汤辅助治疗绝经后女性高血压的临床效果及对雌激素和Kupperman评分的影响[J].中国医药导报,2020,17(8):170-173.
- [8] 程鹏飞,童岚,贾丹,等.输卵管子宫内膜异位症18例诊断分析[J].中国实验诊断学,2019,23(11):1996-1998.
- [9] 方晨.生长抑素及其受体在子宫内膜异位症中的研究进展[J].现代妇产科进展,2019,28(7):556-558.
- [10] 冯书改,王会娟.地屈孕酮片联合拜阿司匹林治疗对薄型子宫内膜不孕患者子宫内膜厚度的影响[J].医药论坛杂志,2020,41(7):57-60.
- [11] 高宝荣,刘虹.米非司酮对上皮性卵巢癌耐药细胞系SKOV3/DDP的增殖抑制,耐药性逆转作用观察[J].山东医药,2020,60(30):57-60.
- [12] 南燕,侯妍妍,李玉洁.不同剂量米非司酮对子宫内膜异位症大鼠异位内膜组织中环氧合酶-2和血管内皮生长因子表达的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(6):521-524.
- [13] 孙丽.促性腺激素释放激素激动剂联合地屈孕酮对深部浸润型子宫内膜异位症患者的临床疗效[J].中国临床药理学杂志,2019,28(5):337-341.
- [14] 张晓勇,时培景,马春燕,等.补肾调经汤联合米非司酮治疗子宫内膜异位症临床研究[J].中华中医药学刊,2019,37(3):707-709.
- [15] 闫丽华,韩颖,张馨,等.芬吗通联合高压氧治疗对原发性卵巢功能不全患者改良Kupperman积分,性激素及抗苗勒管激素水平的影响[J].中国性科学,2021,30(9):104-106.
- [16] 申巧燕,胡国红,陈妙娟,等.葆宫止血颗粒联合地屈孕酮治疗功能失调性子宫出血的临床疗效和预后观察[J].中国妇幼保健,2021,36(13):2972-2974.
- [17] 张微,卢建军.疏肝养血通络方联合米非司酮对子宫内膜异位症痛经患者疼痛程度及血清PGE₂, PGF₂(2α), NGF水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(32):3576-3580.
- [18] 向欠欠,杨孜,淮静,等.普伐他汀对同子病前期模型小鼠sFlt-1、PlGF、VEGF表达的影响[J].中华妇产科杂志,2019,54(9):601-607.
- [19] Mohammedi F, Javid H, Afshari A R, et al. Substance P accelerates the progression of human esophageal squamous cell carcinoma via MMP-2, MMP-9, VEGF-A, and VEGFR1 overexpression[J]. *Molecular Biology Reports*, 2020, 47(9864): 4263-4272.
- [20] 俞佳丽,朱鸣萍,赵文龙,等.官瘤宁胶囊联合米非司酮对子宫肌瘤患者的临床疗效[J].中成药,2020,42(1):94-96.
- [21] 郑新艳,颜红丽,李金鸽,等.醋酸亮丙瑞林联合地屈孕酮片对子宫内膜异位症的疗效及对血清HE4, VEGF, TIMP, MCP-1的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(12):2370-2374.
- [22] 金吉如.戊酸雌二醇片联合黄体酮胶囊及更年期安片对PPS患者FSH, LH, E₂及骨密度水平的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(18):3434-3436.
- [23] 王燕,李明清,贾罗琦,等.来曲唑联合地屈孕酮治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者性激素和CA125水平的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(24):4699-4702.
- [24] 徐敏,季新梅,朱春仁,等.定坤丹联合米非司酮治疗子宫内膜异位症[J].中国临床研究,2019,32(4):556-559.
- [25] 陈晓晓,林永汉,胡力,等.米非司酮联合官瘤消胶囊治疗子宫肌瘤疗效[J].中国计划生育学杂志,2020,28(11):56-59.
- [26] 潘晓,王玉珍.戊酸雌二醇片与雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装在更年期妇女中的应用效果[J].中国妇幼保健,2019,34(11):2546-2548.

(收稿日期: 2023-11-25)

(校对编辑: 姚丽娜)