

米非司酮在子宫内膜异位症患者腹腔镜手术中的应用研究

张东霞

(佳木斯市中心医院妇科,黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 观察促黄体激素释放激素类似物与米非司酮联合治疗,子宫内膜异位症腹腔镜手术患者的血清性激素水平的变化情况。方法 选取我院2019年5月~2020年10月收治的116例子宫内膜异位症患者,根据住院尾号奇、偶数分为两组,各58例,对照组给予促性腺激素释放激素治疗,观察组促性腺激素释放激素联合米非司酮,比较治疗前、结束时血清相关指标[促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E_2)、睾酮(T)、黄体生成素(LH)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、脂氧素 A_4 (LXA $_4$)]及不良反应。结果 治疗结束时,观察组FSH、LH、 E_2 、T低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组VEGF、MMP-9水平低于对照组,LXA $_4$ 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗期间失眠、潮热、阴道干涩等不良反应总发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 子宫内膜异位症患者腹腔镜术后给予促黄体激素释放激素类似物联合米非司酮治疗,可改善机体血清性激素水平,缓解炎症状态,利于子宫内膜异位症腹腔镜手术患者恢复。

关键词:子宫内膜异位症;促黄体激素释放激素类似物;米非司酮;腹腔镜手术;性激素

中图分类号:R711.71;R713

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.16.050

文章编号:1006-1959(2021)16-0175-03

Application of Mifepristone in Laparoscopic Surgery in Patients with Endometriosis

ZHANG Dong-xia

(Department of Gynecology, The Central Hospital of Jiamusi City, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

Abstract: Objective To observe the changes of serum sex hormone levels in patients undergoing laparoscopic surgery for endometriosis during combined treatment of luteinizing hormone releasing hormone analogues and mifepristone. Methods A total of 116 patients with endometriosis admitted to our hospital from May 2019 to October 2020 were selected and divided into two groups according to the odd and even numbers of hospitalized tail numbers, with 58 cases in each group. The control group was given gonadotropin-releasing hormone therapy, and the observation group was given gonadotropin-releasing hormone combined with mifepristone. Compare serum related indicators before and at the end of treatment [Follicle Stimulating Hormone (FSH), Estradiol (E_2), Testosterone (T), Luteinizing Hormone (LH), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Levels, Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), lipoxin A_4 (LXA $_4$)] and adverse reactions. Results At the end of the treatment, the FSH, LH, E_2 and T of the observation group were lower than those of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); The levels of VEGF and MMP-9 in the observation group were lower than those in the control group, and LXA $_4$ was higher than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions such as insomnia, hot flashes, and vaginal dryness between the two groups of patients during treatment ($P>0.05$). Conclusion The treatment of luteinizing hormone releasing hormone analogue combined with mifepristone in patients with endometriosis after laparoscopic surgery can improve the body's serum sex hormone levels, relieve inflammation, and benefit the recovery of endometriosis patients undergoing laparoscopic surgery.

Key words: Endometriosis; Luteinizing hormone releasing hormone analog; Mifepristone; Laparoscopic surgery; Sex hormones

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)属于雌激素依赖性疾病,以月经异常、不孕、痛经等为主要表现,发病机制尚不明确,手术联合药物是常用的治疗方式,但具体治疗方案并未统一,且治疗后仍存在复发现象^[1-3]。因此,如何提高子宫内膜异位症治疗效果,是临床研究重点。促黄体激素释放激素类似物多属于人工合成,可抑制雌孕激素水平,促进内膜组织萎缩,最终达到预防复发的目的^[4]。但低雌激素状态容易出现血管舒缩与骨量丢失,治疗周期受限,治疗效果难达预期。米非司酮是治疗子宫内膜异位症的药物之一,单一治疗时对于残留在深部的病灶效果不佳,长期用药个体不良反应多,一旦停药病情易反复,个体依从性差^[4-5]。基于此,本研究选取促黄体激素释放激素类似物与米非司酮联合使用,观察其对子宫内膜异位症腹腔镜手术患者的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取佳木斯市中心医院 2019 年 5

作者简介:张东霞(1986.9-),女,黑龙江佳木斯人,硕士,主治医师,主要从事妇科疾病的诊治工作

月~2020年10月收治的116例子宫内膜异位症患者,根据住院尾号奇、偶数将患者分为对照组和观察组,每组58例。对照组年龄24~30岁,平均年龄(27.45 ± 1.25)岁;病程15~22个月,平均病程(18.52 ± 2.14)个月;临床症状:痛经58例,不孕不育20例;EMS分期:I期15例,II期18例,III期17例,IV期8例。观察组年龄22~31岁,平均年龄(28.01 ± 1.34)岁;病程15~25个月,平均病程(18.94 ± 2.33)个月;临床症状:痛经58例,不孕不育22例;EMS分期:I期16例,II期17例,III期17例,IV期6例。两组年龄、病程、临床症状、EMS分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究有可比性。本研究经我院伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①子宫内膜异位症符合《子宫内膜异位症的诊治指南》^[6]中诊断标准;②受试者月经周期无异常;③入组6个月内未服用激素类药物;④入组患者均接受腹腔镜手术治疗,且手术开展顺利。排除标准:①合并如子宫内膜癌的其他子宫内膜病变;②有宫内节育器患者;③伴发内分

泌及免疫疾病。

1.3 治疗方法 对照组给予促性腺激素释放激素治疗,具体治疗方案:术后首次月经来潮时,于经期第1天给予注射用曲普瑞林(德国:Ferring GmbH,生产批号 20190227,规格:3.75 mg)深部肌肉注射,3.75 mg/次,1次/28 d,治疗3个月。观察组在对照组基础上联合米非司酮治疗,米非司酮片(湖北葛店人福药业有限责任公司,生产批号 20190328,规格:25 mg×1片)6.25 mg/次,1次/d,治疗3个月。

1.4 评价指标 比较治疗前后血清性激素[促卵泡激素(follicle stimulating hormone,FSH)、雌二醇(estradiol,E₂)、睾酮(testosterone,T)、黄体生成素(luteinizing hormone,LH)、血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)、脂氧素 A₄(lipoxin A₄,LXA₄)及不良反应发生情况。不良反应包括失眠、潮热、阴道干涩、不规则阴道出血。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间用独立样本 *t* 检验,组内用配对样本 *t* 检验,计数资料以(*n*,%)表示,用 χ^2 检验,*P*<0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清性激素水平比较 治疗前,两组 FSH、LH、E₂、T 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗结束时观察组 FSH、LH、E₂、T 均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 血清相关指标水平比较 治疗前,两组 VEGF、MMP-9、LXA₄ 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗结束时,观察组 VEGF、MMP-9 水平低于对照组,LXA₄ 高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.3 不良反应 两组治疗期间失眠、潮热、阴道干涩等不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

表 1 两组治疗前后血清性激素水平检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FSH(IU/L)		LH(IU/L)		E ₂ (pg/ml)		T(nmol/L)	
		治疗前	治疗结束时	治疗前	治疗结束时	治疗前	治疗结束时	治疗前	治疗结束时
对照组	58	7.31±1.89	6.35±1.52	7.10±1.85	6.02±1.12	112.56±5.12	85.23±3.15	3.75±0.45	3.12±0.30
观察组	58	7.35±1.91	5.73±1.02	7.08±1.81	4.33±0.82	113.02±5.35	65.27±2.05	3.78±0.48	2.46±0.22
<i>t</i>		0.113	2.579	0.059	9.272	0.473	40.446	0.347	13.511
<i>P</i>		0.910	0.011	0.953	0.000	0.637	0.000	0.729	0.000

表 2 两组治疗前后血清相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF(ng/ml)		MMP-9(pg/ml)		LXA ₄ (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗结束时	治疗前	治疗结束时
对照组	58	420.12±15.12	195.25±10.25	280.56±14.35	198.42±11.25	321.25±15.24	360.45±20.12
观察组	58	421.15±15.35	125.24±8.15	281.42±15.02	126.45±8.68	319.25±15.01	445.15±26.15
<i>t</i>		0.364	40.716	0.315	38.574	0.712	19.550
<i>P</i>		0.717	<0.001	0.753	<0.001	0.478	<0.001

表 3 两组不良反应发生情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	失眠	潮热	阴道干涩	不规则阴道出血	总发生率
对照组	58	2(3.45)	2(3.45)	2(3.45)	2(3.45)	8(13.79)
观察组	58	3(5.17)	4(6.90)	1(1.72)	1(1.72)	9(15.52)*

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.514$,*P*=0.437

3 讨论

子宫内膜异位症以进行性、加重性痛经、盆腔痛为主,继而导致不孕。研究显示^[7],该病发病率约为20%,其中在不孕人群中约占50%。异位的内膜可侵犯全身,特别是卵巢、宫骶韧带,且存在转移、浸润、复发等类似恶性的生物学行为,严重损害组织、器官功能^[8]。手术是目前的重要治疗手段,但研究表明^[9],术后仍存在较高的复发率,给患者造成二次伤害,增加痛苦,故采取行之有效的治疗方案对确保腹腔镜手术效果,促进患者良好预后尤为关键。

子宫内膜异位症属于雌激素依赖性疾病,与卵巢分泌激素密切相关,故治疗常采用能够降低雌激素水平的药物。米非司酮是孕激素受体拮抗剂,抗孕激素效果显著,其主要机制为:①通过和孕激素受体结合达到抑制孕酮分泌,衰减卵巢功能,最终达到促进异位子宫内膜细胞萎缩、凋亡的目的;②抑制排卵、诱发黄体溶解,干扰子宫内膜完整性,直接作用于子宫内膜,抑制子宫内膜分化、增生、凋亡^[10]。促黄体激素释放激素类似物是人工合成的肽类化合物,治疗机制主要为抑制卵巢性激素分泌,目的在于达

到药物性的去卵巢状态,加速内膜细胞凋亡及其相关炎性介质的释放,对于腹腔镜无法切除的潜在微小病灶达到彻底清除的作用,减少术后痛经复发现象^[1]。本研究结果显示,治疗结束时,与对照组比较,观察组FSH、LH、E₂、T水平均较低,表明子宫内膜异位症患者腹腔镜术后给予促黄体激素释放激素类似物联合米非司酮治疗利于改善机体血清性激素水平。分析其原因可能为子宫内膜异位症是血管生成依赖性疾病,疾病发展过程中,血流供应是血管增生主要养分与动力的来源,血流供应增加为新生血管生长提供所需养分,对促进新生血管的生长尤为重要,与既往研究一致^[11]。

VEGF不仅可以促进血管内皮细胞增殖还能调节血管通透性。研究显示^[12],子宫内膜异位症发病机制之一可能与VEGF在卵巢内的异常分泌、表达、释放密切相关。MMP-9具有降解基底膜及细胞外基质效果,在降解过程中,可诱发血管内皮新生,加强组织细胞间黏附作用,当机体发生子宫内膜异位症时,MMP-9水平升高,诱发一系列病理性改变^[13]。本研究结果显示,治疗结束时,与对照组比较,观察组VEGF、MMP-9水平较低,表明子宫内膜异位症患者腹腔镜术后给予促黄体激素释放激素类似物联合米非司酮治疗,利于稳定机体内环境,降低术后复发风险。LXA₄是新型内源性脂质炎症消退介质,抗炎作用显著,对缓解血管抑制作用、组织侵袭能力、炎症反应及痛觉过敏等均具有理想价值^[14]。子宫内膜异位症亦属于炎症相关性疾病,机体免疫系统异常也是诱发子宫内膜发生异位的关键,子宫内膜碎片随经血逆流至盆腔诱发炎症反应,单核、巨噬细胞活性增加,大量细胞因子分泌,并参与炎症反应,促进组织转移、侵袭、血管形成等,造成局部性激素水平反应性增多^[15]。子宫内膜异位症患者LXA₄水平较低,表明逐渐加重的炎症反应导致机体LXA₄抗炎功能下降,病情加重。本研究结果显示,治疗结束时,与对照组比较,观察组LXA₄较高,表明该种联合方案改善机体炎症水平。除此以外,本研究还对比了两组用药安全性,结果显示,两组患者治疗期间失眠、潮热、阴道干涩等不良反应总发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$),表明用药安全性良好。但本研究的纳入样本数量单一,研究的可信度还需在未来开展相关研究加以验证,进而指导子宫内膜异位症的术后药物辅助治疗方案的制定。

综上所述,子宫内膜异位症患者腹腔镜术后给予促黄体激素释放激素类似物联合米非司酮治疗可改善机体血清性激素水平,缓解炎症状态,利于子宫内膜异位症腹腔镜手术患者恢复。

参考文献:

- [1]魏海玲,张虹,黄斌斌,等.子宫内膜异位症患者腹腔镜术后联用米非司酮治疗的价值分析[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(3):293-294.
- [2]Karwacka A,Zamkowska D,Radwan M,et al.Exposure to modern,widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women:an overview of current epidemiological evidence[J].Hum Fertil,2017,22(1):2-25.
- [3]淡堰璇,张震宇.常规腹腔镜与迷你腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症的比较[J].中国微创外科杂志,2018,18(4):31-33,40.
- [4]邵婕.米非司酮联合 GnRH-a 对子宫内膜异位症患者血清 IGF-1、HMGB1 水平的影响[J].中国妇幼保健,2019,34(7):1485-1487.
- [5]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):26-29.
- [6]中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症的诊治指南[J].中华妇产科杂志,2015,50(3):161-169.
- [7]朱丽波,丁少杰,竺天虹,等.子宫内膜异位症患者异位内膜和在位内膜组织中 P2X3 的表达及其意义[J].中华妇产科杂志,2017,52(4):264-267.
- [8]Hou XI,Zhou WM,Wang XK,et al.Fractalkine/CX3CR1 is involved in the pathogenesis of endometriosis by regulating endometrial stromal cell proliferation and invasion[J].Am J Reprod Immunol,2016,76(4):318-325.
- [9]Delbandi AA,Mahmoudi M,Shervin A,et al.1,25-Dihydroxy Vitamin D₃ Modulates Endometriosis-Related Features of Human Endometriotic Stromal Cells[J].Am J Reprod Immunol,2016,5(4):461-473.
- [10]Wang F,Wang AY,Chesnelong C,et al.ING5 activity in self-renewal of glioblastoma stem cells via calcium and follicle stimulating hormone pathways[J].Oncogene,2018,37(3):286-301.
- [11]Ben SA,Megdich F,Kacem O,et al.Vascular endothelial growth factor (VEGFA) gene variation in polycystic ovary syndrome in a Tunisian women population[J].BMC Genomics,2016,17(9 Supplement):748.
- [12]陈凤英,黄仕颖,何春容,等.多囊卵巢综合征患者血清血管内皮生长因子、内皮抑素水平及对卵巢间质血流的影响研究[J].中国综合临床,2018,34(2):170-172.
- [13]徐秀娟,杨玮.基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子联合检测对子宫内膜异位症的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2018,28(6):700-701.
- [14]王莉,黄冬梅,孙欣欣,等.GnRH-α 辅助腹腔镜对中重度子宫内膜异位症患者 5-脂氧化酶、脂素素 A₄ 的影响[J].中国现代医学杂志,2018,28(21):103-107.
- [15]冯双苗,袁银花,张化莲.微小 RNA-17-5p 靶向调控 S100 钙结合蛋白 A₄ 对子宫内膜异位症在位子宫内膜间质细胞增殖和凋亡的影响[J].中华生物医学工程杂志,2019,25(2):183-188.

收稿日期:2020-11-19;修回日期:2020-12-18

编辑/宋伟