

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.05.026

醋酸乌利司他治疗子宫肌瘤临床研究*

冀玉琼¹, 米清仙¹, 侯庆香^{2△}

(1. 山西省太原市妇幼保健院, 山西 太原 030012; 2. 中国人民解放军火箭军特色医学中心, 北京 100088)

摘要:目的 探讨醋酸乌利司他治疗子宫肌瘤的临床疗效, 以及对患者血清性激素和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响。方法 选取中国人民解放军火箭军特色医学中心 2018 年 9 月至 2020 年 9 月收治的子宫肌瘤患者 86 例, 按随机双盲法分为对照组和观察组, 各 43 例。对照组患者采用醋酸亮丙瑞林微球治疗, 观察组患者采用醋酸乌利司他片治疗, 均连续治疗 3 个月。结果 治疗后, 观察组患者的血清雌二醇、促黄体素、促卵泡激素、TNF- α 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组有效率为 95.35%, 显著高于对照组的 81.40% ($P < 0.05$); 观察组不良反应发生率为 4.65%, 显著低于对照组的 18.60% ($P < 0.05$)。结论 醋酸乌利司他治疗子宫肌瘤疗效较好, 可有效改善患者的血清炎症因子及性激素水平, 提高药物治疗的安全性。

关键词: 子宫肌瘤; 醋酸乌利司他; 性激素; 肿瘤坏死因子- α ; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R984

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)05-0106-03

Clinical Study of Ulipristal Acetate in the Treatment of Uterine Fibroids

Ji Yuqiong¹, Mi Qingxian¹, HOU Qingxiang²

(1. Taiyuan Maternal and Child Care Hospital, Taiyuan, Shanxi, China 030012; 2. Rocket Army Characteristic Medical Center of the PLA, Beijing, China 100088)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of ulipristal acetate in the treatment of patients with uterine fibroids and its effect on the level of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Methods** A total of 86 patients with uterine fibroids admitted to the Rocket Army Characteristic Medical Center of the PLA from September 2018 to September 2020 were selected and divided into the control group and the observation group according to the double-blind random method, with 43 cases in each group. The patients in the control group were treated with Leuprolide Acetate Microspheres, while the patients in the observation group were treated with Ulipristal Acetate Tablets. Both groups were continuously treated for three months. **Results** After treatment, the levels of serum estradiol (E_2), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The effective rate of the observation group was 95.35%, which was significantly higher than 81.40% of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 4.65%, which was significantly lower than 18.60% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulipristal acetate is effective in the treatment of uterine fibroids, which can effectively improve the levels of serum inflammatory factors, sex hormones, and the medication safety.

Key words: uterine fibroids; ulipristal acetate; sex hormones; tumor necrosis factor- α ; clinical efficacy

子宫肌瘤为雌激素依赖性肿瘤, 在女性生殖器官中多发。其临床发病率为 30%, 好发于 30~50 岁女性群体, <20 岁的女性较少见^[1]。子宫肌瘤因平滑肌细胞增生形成, 瘤体内的雌激素、孕激素含量较高^[2]。临床主要使用激素类药物进行治疗, 醋酸亮丙瑞林微球为临床治疗子宫肌瘤的常用药物, 虽可改善患者的临床症状, 但停药后易复发, 且易出现不良反应^[3]。醋酸乌利司他用于子宫肌瘤的疗效较好^[4], 在降低血清性激素水平的同时, 还可降低血清炎症因子水平, 提高药物治疗的安全性。本研究中探讨了醋酸乌利司他治疗子宫肌瘤的疗效, 以及对患者性激素和血清炎症因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合子宫肌瘤诊断标准^[5]; 治疗前 3 个月未使用激素类药物; 经影像学检查确诊, 子宫肌瘤直径小于 5 cm, 且无恶变倾向; 按规定用药, 积极配合治疗。本研究方案经医院医学伦理委员会批准 (批件号为 Z171100012160511), 患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准: 盆腔肿瘤、子宫内膜异位症、宫颈癌; 合并严重脏器疾病与恶性肿瘤; 单个瘤体直径大于 5 cm; 药物过敏史; 存在失联风险。

病例选择与分组: 选取中国人民解放军火箭军特

* 基金项目: 北京市科技计划课题 [Z171100001017228]。

第一作者: 冀玉琼, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药事管理学, (电子信箱) 756096003@qq.com。

△通信作者: 侯庆香, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向为妇科肿瘤学, (电子信箱) 2690386026@qq.com。

色医学中心2018年9月至2020年9月收治的子宫肌瘤患者86例,按随机双盲法分为观察组和对照组,各43例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 43$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 43$)

项目	对照组	观察组	χ^2/t 值	P 值
学历[例(%)]				
大学专科及以上	23(53.49)	24(55.81)	0.047	0.829
大学专科以下	20(46.51)	19(44.19)		
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	43.58 $\pm$ 4.39	43.52 $\pm$ 4.35	0.064	0.949
病程($\bar{X} \pm s$,年)	4.16 $\pm$ 0.67	4.21 $\pm$ 0.72	0.333	0.740
体质量($\bar{X} \pm s$,kg)	52.36 $\pm$ 5.35	52.42 $\pm$ 5.39	0.052	0.959
最大肌瘤体积($\bar{X} \pm s$,cm ³)	61.26 $\pm$ 6.34	61.33 $\pm$ 6.40	0.051	0.960

1.2 方法

对照组患者皮下注射3.75 mg注射用醋酸亮丙瑞林微球(上海丽珠制药有限公司,国药准字H20093852,批号分别为20160702,20170901,规格为每支3.75 mg),月经第2天开始,每4周1次,连续治疗3个月。观察组患者给予5 mg醋酸乌利司他片,每日1次,每次1片,连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:抽取患者空腹静脉血3 mL,离心,置冰箱中保存,采用酶联免疫吸附法检测血清雌二醇、促黄体素(LH)、促卵泡激素(FSH)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 的水平。统计患者治疗期间皮疹、潮热、恶心等不良反应的发生情况。

疗效判定^[6]:临床体征消失,子宫肌瘤消失或体积缩小超过2/3,为显效;临床体征有所改善,子宫肌瘤体积缩小1/3~2/3,为有效;未达到上述标准,为无效。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 43$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 43$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	23(53.49)	18(41.86)	2(4.65)	41(95.35)
对照组	19(44.19)	16(37.21)	8(18.60)	35(81.40)
χ^2 值	0.745	0.195	4.074	4.074
P 值	0.388	0.659	0.044	0.044

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 43$]

Tab. 3 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n = 43$]

组别	皮疹	潮热	恶心	合计
观察组	1(2.33)	1(2.33)	0(0)	2(4.65)
对照组	3(6.98)	3(6.98)	2(4.65)	8(18.60)
χ^2 值	1.049	1.049	2.048	4.074
P 值	0.306	0.306	0.152	0.044

3 讨论

目前尚不清楚子宫肌瘤的发病机制,但部分学者认为其产生与性激素分泌异常、基层细胞突变等密切相关^[6],多数患者无明显临床症状,只有在盆腔超声诊断时才能被发现^[7]。子宫肌瘤患病率较高,可引起阴道出血、月经周期紊乱、腹部压迫、经量异常等症状^[8],如未及时治疗,肌瘤体积日益增长,可引起子宫病变或感染,甚至引发子宫癌,严重威胁女性的健康^[9]。对于子宫肌瘤瘤体直径不小于5 cm者,临床首选手术摘除;对于瘤体直径小于5 cm者,临床多采用药物干预。注射用醋酸亮丙瑞林微球是一种新型促性腺激素释放激素药物,可较缓慢地释放促黄体生成激素释放激素,并作用于腺垂体,对于雌激素的分泌有抑制作用,可促使血清雌二醇水平降低,卵巢分泌雌激素减少,引发闭经,有利于缩小子宫体积与瘤体体积,促进子宫内膜组织修复,提高排卵功能,缓解相关症状^[10-11]。短期疗效确切,有利于改善临床症状,但停药后易复发,且易出现皮疹、潮热、恶心等不良反应^[12-13]。

有研究发现,孕激素及其受体能促进子宫肌瘤生长,拮抗孕激素受体,可为该疾病的治疗提供新方向^[14]。醋酸乌利司他片是孕酮受体调节剂^[15],与孕激

表4 两组患者性激素和炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

Tab. 4 Comparison of sex hormone and inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	LH(IU/L)		FSH(IU/L)		雌二醇(pg/mL)		TNF- α (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.62 $\pm$ 1.57	6.36 $\pm$ 0.52	7.71 $\pm$ 1.64	6.42 $\pm$ 0.52	262.42 $\pm$ 27.17	207.85 $\pm$ 18.22	36.38 $\pm$ 3.38	21.65 $\pm$ 2.64
对照组	7.68 $\pm$ 1.61	7.08 $\pm$ 0.58	7.76 $\pm$ 1.68	7.38 $\pm$ 0.62	263.67 $\pm$ 28.19	238.64 $\pm$ 19.39	36.35 $\pm$ 3.33	30.39 $\pm$ 3.47
t 值	0.175	6.061	0.140	7.780	0.209	7.588	0.042	13.145
P 值	0.862	0.001	0.889	0.001	0.835	0.001	0.967	0.001

素受体有较强的亲和力,结合后既可激动孕激素受体,也能拮抗孕激素受体;可刺激基质金属蛋白酶2(MMP-2)的表达,诱导胶原降解,缩小子宫肌瘤体积,有利于缓解临床症状,控制肌瘤生长。在减小肌瘤体积、控制子宫肌瘤出血、改善疼痛方面的效果均优于安慰剂,且与亮丙瑞林疗效基本相当^[16]。同时,可抑制激活素A,调节血管内皮生长因子A与纤维连接蛋白的mRNA表达,抑制子宫肌瘤细胞增殖,控制肿瘤细胞的生长与凋亡,促进卵巢功能恢复。且长期间歇使用醋酸乌利司他片,服药方便,患者易接受。长期服用该药,子宫内膜可出现一种非生理性、良性、非增生性的组织学特异性改变,属可逆过程,停药后可逐渐恢复正常,且对非生理性内膜改变的影响较小,严重不良反应较少,安全性较高。LH是一种促性腺激素,能和FSH共同控制孕激素、睾酮和雌激素的分泌,促进卵泡成熟,水平升高提示卵巢功能紊乱。雌二醇主要由卵泡颗粒细胞分泌,活性强,水平降低提示卵巢功能下降。醋酸乌利司他片可提高MMP-2的活性,缩小子宫肌瘤体积,调节LH和雌二醇等性激素水平,改善排卵功能。TNF- α 是由单核细胞与巨噬细胞活化产生的细胞因子,可促进炎性细胞黏附血管壁并游出血管外,刺激巨噬细胞与内皮细胞释放白细胞介素1、白细胞介素8、白细胞介素10等。临床研究认为,子宫肌瘤患者的TNF- α 表达上升,明显高于健康妇女。由于子宫肌瘤的发生与内分泌紊乱关系密切,其母细胞和子细胞的增长受LH、FSH、雌二醇等影响,使肌纤维紊乱,子宫肌层增厚,血清TNF- α 水平升高,对免疫功能产生抑制作用。本研究中,与对照组比较,观察组患者治疗后的LH、FSH、TNF- α 及雌二醇水平均明显更低,皮疹、潮热、恶心等不良反应发生率均明显更低,提示醋酸乌利司他片治疗效果更佳,有利于降低血清性激素及炎症因子水平,提高药物治疗安全性,与文献^[17-18]研究结果一致。

综上所述,醋酸乌利司他治疗子宫肌瘤疗效较好,可有效改善患者的血清炎症因子及性激素水平,提高治疗安全性。

参考文献

- [1] 向佳兵,高媛,邱彦利,等. 红金消结胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对血清 Ang-2, EGF, NF- κ B p65 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(23): 4500-4503.
- [2] 刘炜,饶敏,谭宗建. 左氧氟沙星灌注对慢性子宫内膜炎患者血清 CRP, IL-2, TNF- α 因子水平的影响[J]. 贵州医药, 2019, 43(9): 1363-1365.
- [3] MOHAMMED NH, AL-TAIE A, ALBASRY Z. Evaluation of goserelin effectiveness based on assessment of inflammatory cytokines and symptoms in uterine leiomyoma[J]. International Journal of Clinical Pharmacy, 2020, 42(3): 931-937.
- [4] 桂玉然. 中药复方化瘤汤配合西药治疗对子宫肌瘤中医证候量化评分、临床症状及血清激素水平的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(3): 176-178.
- [5] 吴艳芳,陈蕾,魏燕,等. 亮丙瑞林治疗子宫肌瘤的疗效及对血清 IGF-1、VEGF 与性激素的影响[J]. 西部医学, 2019, 31(5): 702-706.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 926-927.
- [7] XIE HH, HU J, ZHANG XD, et al. Preliminary Utilization of Radiomics in Differentiating Uterine Sarcoma from Atypical Leiomyoma: Comparison on Diagnostic Efficacy of MRI Features and Radiomic Features[J]. European Journal of Radiology, 2019, 115: 39-45.
- [8] 徐蕾,朱晓莺,邓晓杨. 宫瘤清胶囊联合他莫昔芬治疗绝经期子宫肌瘤的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 196-199.
- [9] 秦传芬,李孝军,张宏玲. 宫瘤清胶囊对子宫肌瘤患者性激素、肿瘤标志物、炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(11): 862-866.
- [10] ANJUM S, SAHAR T, NIGAM A, et al. Transcriptome Analysis of mRNA in Uterine Leiomyoma Using Next-Generation RNA Sequencing[J]. Anti Cancer Agents Med Chem, 2019, 19(14): 1703-1718.
- [11] 王敏,方月兰,胡军武. 宫瘤清胶囊对围绝经期子宫肌瘤腹腔镜子宫切除术患者卵巢及性功能的影响[J]. 山东医药, 2020, 60(4): 70-72.
- [12] 焦晓坤,胡晓云,杨小英,等. 自拟消结化瘤汤联合米非司酮片治疗子宫肌瘤疗效及对性激素和生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(11): 1219-1222.
- [13] 苏萍,许永华,王伊,等. 增强 MRI 和超声造影评估高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的比较研究[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(2): 138-142.
- [14] GONG YY, GEORGE V, GUAN XM, et al. Single Incision Laparoscopic Surgery for Complex Uterine Pathology in the Pediatric and Adolescent Population[J]. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2020, 33(2): 236.
- [15] 马陈美,郎妙双,邵卓. 米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对患者外周血 microRNA-18a 和 microRNA-200a 水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(9): 1733-1735.
- [16] 樊玉祥,吴林波,周美亚,等. 不同栓塞材料栓塞子宫动脉治疗子宫肌瘤的临床效果研究[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(4): 423-426.
- [17] 石吟,阮凡,郑颖. 醋酸乌利司他片治疗子宫肌瘤的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(15): 1568-1570.
- [18] DEL BELLO B, MARCOLONGO P, CIARMAELA P, et al. Autophagy up-regulation by ulipristal acetate as a novel target mechanism in the treatment of uterine leiomyoma: an *in vitro* study[J]. Fertility and Sterility, 2019, 112(6): 1150-1159.

(收稿日期: 2021-02-22; 修回日期: 2021-07-26)