

【文章编号】1006-6233(2019)01-0050-05

子宫腺肌病患者采用曼月乐联合小剂量米非司酮治疗的效果及对血清神经生长因子可溶性 CD147 血管内皮生长因子水平变化的影响

吴晓虹¹, 张文杰², 武冬娜²

(1.陕西省西安市妇幼保健院妇女保健科, 陕西 西安 710002

2.西北妇女儿童医院, 陕西 西安 710061)

【摘要】目的:探讨子宫腺肌病患者采用曼月乐联合小剂量米非司酮治疗的效果及对血清神经生长因子(NGF)、可溶性 CD147(sCD147)、血管内皮生长因子(VEGF)水平变化的影响。**方法:**选择 2015 年 4 月至 2017 年 4 月于我院接受治疗的 92 例子宫腺肌病患者,按简单随机数字表法分为对照组和研究组,每组 46 例。对照组予以曼月乐治疗,研究组在对照组基础上加以小剂量米非司酮治疗。比较两组临床疗效,治疗前、治疗后 2 个月、4 个月月经量,痛经程度评分,子宫内膜厚度,子宫体积,血清 NGF, sCD147, VEGF, 及不良反应发生情况。**结果:**研究组总有效率高于对照组,比较有统计学差异($P < 0.05$)。治疗后 2 个月、4 个月,两组月经量,痛经程度评分,子宫内膜厚度,子宫体积均较治疗前下降,研究组均低于对照组($P < 0.05$)。两组血清 NGF, sCD147, VEGF 均低于治疗前,研究组低于对照组,比较有统计学差异($P < 0.05$)。两组不良反应发生情况比较无差异($P > 0.05$)。**结论:**曼月乐联合小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病的疗效肯定,有效改善临床症状,能够降低血清 NGF、sCD147、VEGF 水平,可作为子宫腺肌病的优选治疗方案。

【关键词】 子宫腺肌病; 曼月乐; 小剂量米非司酮; 神经生长因子; 血管内皮生长因子; 可溶性 CD147

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.01.013

Clinical Efficacy of Menorrine combined with Small Dose Mifepristone in treatment of Adenomyosis Patients and its Influences on Nerve Growth Factor Soluble CD147 Vascular Endothelial Growth Factor

WU Xiaohong, et al

(Xi'an Maternal and Child Health Care Hospital, Shaanxi Xi'an 710002, China)

【Abstract】Objective: To discuss the clinical efficacy of menorrine combined with small dose mifepristone in treatment adenomyosis patients and its influences on nerve growth factor (NGF), soluble CD147 (sCD147), vascular endothelial growth factor (VEGF). **Methods:** 92 patients with adenomyosis who received therapy from April 2015 to April 2017 in our hospital were treated, according to simple random number table method, those patients were divided into control group and the research group, with 46 cases in each group. The control group was treated with mirena, and the research group was treated with low-dose mifepristone based on the control group. Then clinical outcomes, menstrual volume, menstrual pain score, endometrial thickness, uterine volume, serum NGF, sCD147, VEGF before treatment, 2 months, 4 months after treatment, and adverse reactions occurred between two group was compared. **Results:** Total effective rate in research group was higher than that the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment 2 months, 4 months, menstrual quantity, menstrual pain score, endometrial thickness, uterine volume, in both group was decreased, the research group was lower than the control group ($P < 0.05$). serum levels of NGF, sCD147, VEGF in both group were decreased, the research group was lower than the control

【基金项目】陕西省自然科学基金项目,(编号:2013Q4025)

【通讯作者】张文杰

group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The adverse reactions between the two groups was no difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** Manyela combined with low-dose mifepristone in the treatment of adenomyosis has a definite effect. It can effectively improve the clinical symptoms and reduce the levels of serum NGF, Scd147 and VEGF. It can be used as an optimal treatment for adenomyosis.

【Key words】 Adenomyosis; Mirena; Low-dose mifepristone; Neurogrowth factor; Vascular endothelial growth factor; Soluble CD147

子宫腺肌病是子宫内膜腺体和间质侵及子宫肌层的局限性或者弥漫性病变,主要于30~50岁经产妇中发生,以持续加重的痛经、经期延长、经量过多为主要表现,严重影响患者的身心健康。子宫切除术为子宫腺肌病的根治性疗法,但仅适用于无生育要求者,因此临床需根据患者实际情况进行个体化选择性治疗^[1]。曼月乐作为一种新型宫内节育器,现已广泛开展于临床,临床研究证实其对子宫腺肌病有一定治疗作用^[2]。米非司酮可与孕激素受体起到拮抗作用,其小剂量应用可发挥不错的临床效果,但作用机制尚未完全明确。近期研究发现^[3],神经生长因子(NGF)能够于子宫腺肌病起到重要调节作用。子宫腺肌病患者子宫内膜组织存在一定的恶性肿瘤浸润能力,可溶性CD147属细胞表层粘附分子,能够调节子宫内膜组织的行为和细胞功能^[4]。血管内皮生长因子(VEGF)作为一种促血管生成因子,可诱导血管内皮细胞产生有丝分裂,并增加其通透性,通过观察其水平改变能够了解疾病进展程度。本研究就分析子宫腺肌病患者采用曼月乐联合小剂量米非司酮治疗的效果及对血清NGF、sCD147、VEGF水平变化的影响,明确其可能的作用机制,为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择2015年4月至2017年4月于我院接受治疗的92例子宫腺肌病患者,入选标准:均伴经期时间延长、进行性加重痛经表现,B超提示子宫体积增大、子宫肌层增厚;宫腔深度在9cm以下;不接受手术治疗。排除标准:肝肾等器官明显病变;宫内节育器放置禁忌症;内分泌系统病变,或者内生殖系统恶性肿瘤;免疫或者血液系统异常;重度痛经。按简单随机数字表法分为对照组和研究组,每组46例。对照组年龄28~50岁,平均(40.11±6.09)岁;病程6~55月,平均(34.11±7.80)月;产次1~3次,平均(2.41±0.42)次。研究组年龄27~51岁,平均(41.11±5.62)岁;病程6~50月,平均(35.93±8.23)月;产次1~3次,平均(2.28±0.53)次。两组一般资料比较无差异($P > 0.05$)。

1.2 方法:研究组予以曼月乐联合小剂量米非司酮治疗,于月经第3~5天放置曼月乐(52mg左炔诺孕酮+1

个放置器,Bayer Oy),嘱患者排空膀胱,指导患者为膀胱截石位,常规消毒处理后参照手术操作流程于子宫内放置曼月乐,并于子宫口3cm间断尾丝。于放置前1d口服10mg米非司酮(10mg/片,150219,上海新华制药有限公司),再于月经来潮前2~3d口服1次,共治疗4次。对照组予以曼月乐治疗,操作方法同研究组。于治疗4个月时评估临床疗效。

1.3 观察指标:临床疗效:子宫体积缩小20%~40%,经期阴道流血量减少30%~50%,痛经表现完全消失即显效;子宫体积缩小小于20%,经期阴道流血量有一定减少,痛经表现显著减轻即有效;以上表现无改善或者加重即无效^[7]。总有效率=显效率+有效率。于治疗前及治疗第2个月、第4个月观察月经量,痛经程度评分(按视觉模拟评分进行,分数越高提示痛经程度越明显),予以B超评估子宫内膜厚度及子宫体积情况。同期抽取患者外周肘试剂盒分别来自上海语燕生物技术有限公司、上海江莱生物技术有限公司、上海酶远生物技术有限公司,以上操作均严格参照说明书进行。

1.4 统计学分析:数据处理选用SPSS18.0进行,用($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,比较选用独立样本t检验进行,不同时间点计量资料选用重复测量方差分析,用n(%)表示计数资料,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较:研究组总有效率高于对照组,比较有统计学差异($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

组别	显效	有效	无效	总有效率%
对照组	19	15	12	73.91
研究组	27	15	4	91.30
χ^2				4.842
P				0.028

2.2 两组治疗前后月经量、痛经程度评分、子宫内膜厚度、子宫体积比较:两组治疗前月经量、痛经程度评分、子宫内膜厚度、子宫体积比较无统计学差异($P>0.05$);

两组治疗后2个月、4个月月经量、痛经程度评分、子宫内膜厚度、子宫体积均较治疗前下降,研究组均小于对照组,比较有统计学差异($P<0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后月经量、痛经程度评分、子宫内膜厚度、子宫体积比较($\bar{x}\pm s$)

组别	月经量(mL)			痛经程度评分(分)		
	治疗前	治疗后2个月	治疗后4个月	治疗前	治疗后2个月	治疗后4个月
对照组	103.92±14.11	87.13±12.09	76.54±9.65	2.59±0.42	2.23±0.35	1.90±0.25
研究组	108.89±12.90	81.24±9.76	70.32±7.50	2.74±0.32	1.87±0.26	1.42±0.17
组间	F=154.229, P=0.000			F=265.002, P=0.000		
不同时间点	F=80.965, P=0.000			F=114.276, P=0.000		
组间·不同时间点	F=128.713, P=0.000			F=210.659, P=0.000		

组别	子宫内膜厚度(mm)			子宫体积(cm ³)		
	治疗前	治疗后2个月	治疗后4个月	治疗前	治疗后2个月	治疗后4个月
对照组	10.64±1.90	8.12±1.45	6.19±0.87	403.87±52.41	280.75±35.49	190.54±27.05
研究组	11.30±1.31	7.34±0.87	5.90±0.61	415.11±50.87	221.08±30.69	165.29±21.44
组间	F=351.220, P=0.000			F=521.006, P=0.000		
不同时间点	F=167.431, P=0.000			F=380.715, P=0.000		
组间·不同时间点	F=320.986, P=0.000			F=454.239, P=0.000		

2.3 两组治疗前后血清NGF、sCD147、VEGF比较:两组治疗前血清NGF、sCD147、VEGF比较无统计学差异($P>0.05$);

两组治疗后2个月、4个月血清NGF、sCD147、VEGF均较治疗前下降,研究组均低于对照组,比较有统计学差异($P<0.05$),见表3。

表3 两组治疗前后血清NGF、sCD147、VEGF比较($\bar{x}\pm s$)

组别	月经量(mL)			痛经程度评分(分)			子宫内膜厚度(mm)		
	治疗前	治疗后2个月	治疗后4个月	治疗前	治疗后2个月	治疗后4个月	治疗前	治疗后2个月	治疗后4个月
对照组	61.09±9.70	58.20±8.17	51.25±6.71	3.69±0.42	3.01±0.29	2.40±0.31	189.22±25.60	171.90±27.85	145.38±18.99
研究组	64.42±8.65	54.21±6.24	46.30±5.03	3.42±0.53	2.78±0.34	1.95±0.25	197.63±23.11	150.234±21.97	127.90±15.42
组间	F=58.081, P=0.000			F=290.865, P=0.000			F=120.986, P=0.000		
不同时间点	F=31.298, P=0.000			F=198.74, P=0.000			F=65.003, P=0.000		
组间·不同时间点	F=45.301, P=0.000			F=214.096, P=0.000			F=90.864, P=0.000		

2.4 两组不良反应比较:两组均有恶心呕吐、阴道不规则出血、乳房胀痛发生,两组不良反应发生率比较无

统计学差异($P>0.05$),见表4。

表4 两组不良反应比较 n (%)

组别	恶心呕吐	阴道不规则出血	乳房胀痛	合计
对照组	6(13.04)	4(8.69)	4(8.69)	14(30.43)
研究组	4(8.69)	1(2.17)	3(6.52)	8(17.39)
χ^2	0.449	1.903	0.155	2.151
P	0.503	0.168	0.694	0.143

3 讨论

子宫腺肌病为育龄妇女的常见疾病,可引起多种临床症状,临床资料统计^[5],近年来其发病率呈上升和年轻化趋势。子宫切除虽可避免复发,但其创伤较大,不利于术后,且无法保留子宫,导致患者生育功能丧失,有一定局限性。口服避孕药的短期效果较好,但停药后容易复发,孕三烯酮的副作用明显,无法长时间使用。

曼月乐为宫内节育器的缓释系统,能够于子宫内定向释放固定剂量的左炔诺孕酮,刺激周围肌层,避免前列腺素、血栓素的生成,抑制子宫平滑肌的痉挛性收缩,减轻痛经表现^[6]。同时能够结合孕激素,拮抗子宫内增生,引起腺体萎缩,减小子宫体积,引起蜕膜化及萎缩,导致月经量减少,且可维持子宫内膜的正常厚度,现已成为子宫腺肌病的安全、有效的治疗手段。曼月乐治疗子宫腺肌病的临床效果已得到多个研究证实^[7],但其带器时间较长,且阴道不规则流血可能性高,甚至可发生闭经。本结果也证实少数患者放置曼月乐后发生阴道不规则流血,考虑与宫内放置曼月乐后能够对子宫内膜形成刺激,导致无菌性炎症,加上其可引起雌孕激素不协调,从而产生突破性出血。

米非司酮作为孕激素拮抗剂,于子宫内膜异位症、子宫肌瘤等妇科方面已取得了不错的疗效。米非司酮联合曼月乐治疗子宫腺肌病备受临床关注,小剂量米非司酮能够抑制孕激素的正常表达,并竞争性结合雌激素受体,发挥治疗作用^[8]。本结果显示,曼月乐联合小剂量米非司酮组总有效率高于曼月乐组,说明两者联合治疗可提高临床效果,同时本结果发现治疗组月经量、痛经程度评分、子宫内膜厚度、子宫体积改善更明显,进一步证实其疗效,可能与米非司酮能够抑制炎症炎症和巨噬细胞分泌,缓解局部子宫内膜的炎症反应,减少阴道出血,加上其可调节增生内膜静止期,使细胞凋亡运动增强,抑制异位子宫内膜增生活动,从而减轻痛经程度,避免子宫内膜增殖,缩小子宫

内膜厚度及子宫体积。

曹丽娟^[9]等研究表明曼月乐联合小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病的临床效果肯定,但缺乏对相关作用机制的探讨,本研究通过分析治疗前后血清 NGF、Scd147、VEGF 改变情况,进一步探讨其机制。NGF 属靶源性神经营养因子,其高表达能够刺激异位内膜,导致痛经过敏,降低疼痛阈值,减弱机体对伤害性刺激的抵抗力,出现痛经。sCD147 于多种恶性肿瘤中高度表达,属癌细胞胶原酶刺激因子,能够诱导肿瘤细胞表面生成基质金属蛋白酶,增强其侵袭及转移力。血管因素为子宫腺肌病发生发展的主要诱因,VEGF 能够参与子宫内血管过度生成,为子宫肌层提供相应营养,诱导其浸润和增殖,扩大病灶范围,加剧临床症状。本结果显示,两组治疗后血清 NGF、Scd147、VEGF 均下降,但联合治疗组下降更为明显,提示两者联合治疗可能通过多种途径缓解疾病,促进内环境稳定。同时本结果显示,联合治疗组不良反应率低于单用曼月乐组,但组间比较无差异。

综上所述,曼月乐联合小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病的疗效肯定,有效改善临床症状,能够降低血清 NGF、Scd147、VEGF 水平,可作为子宫腺肌病的优选治疗方案。

【参考文献】

- [1] de Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Vasc Interv Radiol, 2017, 28(12):1629~1642.
- [2] 桂琦,刘洋,孙春意,等.曼月乐环治疗子宫腺肌病 75 例临床观察[J].昆明医科大学学报,2015,36(5):115~117.
- [3] 邓丽,刘其友.子宫腺肌病神经生长因子蛋白表达水平与盆腔疼痛的发生机制研究[J].川北医学院学报,2017,32(1):93~95.
- [4] Prathoomthong S, Tingthanatikul Y, Lertvikool S, et al. The Effects of Dienogest on Macrophage and Natural Killer Cells in Adenomyosis: A Randomized Controlled Study[J]. Int

- Fertil Steril, 2018, 11(4):279~286.
- [5] Choi EJ, Cho SB, Lee SR, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2017, 60(6):579~586.
- [6] 张风格, 米鑫. 曼月乐治疗子宫腺肌病所致月经量增多及中重度痛经的临床疗效观察[J]. *生殖医学杂志*, 2015, 24(6):494~496.
- [7] 徐晓颖, 尤静洁. 曼月乐治疗子宫腺肌症的临床疗效和安全性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(13):2876~2878.
- [8] 郭芝亮, 区霞晖, 石莹. 左炔诺孕酮缓释系统联合小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病的临床研究[J]. *现代医学*, 2014, 42(3):273~276.
- [9] 曹丽娟, 舒新军. 曼月乐联合米非司酮治疗子宫腺肌病的临床研究[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(6):586~588.

【文章编号】1006-6233(2019)01-0054-05

环磷酰胺联合小剂量激素治疗膜性肾病的疗效观察及血清 PLA2R 25(OH)D3 NGAL 水平变化分析

吴刚¹, 王利平¹, 赵成志¹, 黄鑫²

(1. 四川省凉山彝族自治州第二人民医院肾内科, 四川 西昌 615000

2. 四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610000)

【摘要】目的:分析环磷酰胺联合小剂量激素治疗膜性肾病的疗效及血清磷脂酶 A2 受体 (PLA2R)、25-羟维生素 D3(25(OH)D3)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 水平变化。**方法:**选取 2015 年 4 月至 2018 年 3 月我院收治的 87 例膜性肾病患者, 根据简单随机分组法分为观察组 (42 例) 和对照组 (45 例)。对照组使用环磷酰胺, 观察组联合小剂量激素治疗。比较两组患者临床疗效, 24h 尿蛋白定量、血清总胆固醇、血清肌酐、血清白蛋白, 血清 PLA2R、25(OH)D3、NGAL 水平。**结果:**治疗后, 观察组临床总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者 24h 尿蛋白定量、血清总胆固醇、血清肌酐、血清白蛋白比较无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗 1 个月、3 个月、6 个月后, 两组患者 24h 尿蛋白定量呈降低趋势 ($P < 0.05$), 但观察组始终低于对照组 ($P < 0.05$), 血清白蛋白呈上升趋势 ($P < 0.05$), 观察组始终高于对照组 ($P < 0.05$), 两组患者的 24h 尿蛋白定量、血清白蛋白在组间、不同时间点、组间·不同时间点交互效应比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗 1 个月、3 个月、6 个月后, 两组血清总胆固醇、血清肌酐呈下降趋势 ($P < 0.05$), 但两组比较无显著差异 ($P > 0.05$)。治疗前, 两组血清 PLA2R、25(OH)D3、NGAL 水平比较无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗 1 个月、3 个月、6 个月后, 两组血清 PLA2R、NGAL 水平呈下降趋势 ($P < 0.05$), 观察组始终低于对照组 ($P < 0.05$), 两组血清 25(OH)D3 水平呈上升趋势 ($P < 0.05$), 观察组始终高于对照组 ($P < 0.05$), 两组在组间、不同时间点、组间·不同时间点交互效应比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组和对照组不良反应率比较无显著差异 ($P > 0.05$)。**结论:**环磷酰胺联合小剂量激素治疗膜性肾病能有效降低患者血清 PLA2R、NGAL 水平, 升高血清 25(OH)D3 水平, 改善患者临床症状, 临床疗效良好, 安全性较高。

【关键词】 膜性肾病; 环磷酰胺; 激素

【文献标识码】A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.01.014

Therapeutic Effect of Cyclophosphamide Combined with Low dose Hormone on Membranous Nephropathy and Analysis of Serum PLA2R 25(OH)D3 and NGAL Levels

WU Gang, WANG Liping, ZHAO Chengzhi, et al

(The Second People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Sichuan Xichang 615000, China)

【Abstract】Objective: To analyze the efficacy of cyclophosphamide combined with low-dose hormone in