

# 米非司酮对子宫内膜异位症患者血清 VEGF 和 HGF 的影响

王丹(湖北省新华医院, 武汉 430015)

**摘要:** 目的 探讨米非司酮对子宫内膜异位症患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的影响。方法 116 例手术后子宫内膜异位症患者随机分为 2 组, 观察组 58 例, 对照组 58 例, 观察组采用米非司酮治疗, 对照组采用孕三烯酮治疗, 2 组共治疗 6 个月, 测定治疗前后血清 VEGF 和 HGF 水平。结果 观察组总有效率为 93.1%, 对照组总有效率为 82.8%, 2 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 组治疗后血清 VEGF 和 HGF 均有明显降低, 与对照组比较, 观察组降低更明显( $P < 0.05$ )。结论 米非司酮可以更明显抑制子宫内膜异位症患者血清 VEGF 和 HGF 的表达。

**关键词:** 子宫内膜异位症; 米非司酮; 血管内皮生长因子; 肝细胞生长因子

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)08-1007-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.025

## Effect of Mifepristone on Serum VEGF and HGF in Patients with Endometriosis

WANG Dan(Hubei Xinhua Hospital, Wuhan 430015, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study mifepristone on serum vascular endothelial growth factor(VEGF) and hepatocyte growth factor(HGF) in patients with endometriosis. **METHODS** All of 116 cases of endometriosis after surgery were randomly divided into 2 groups, the observation group and the control group with 58 patients. The patients in the observation group were treated through mifepristone and the patients in the observation group were treated with gestrinone. Both groups were treated for 6 months. Serum VEGF and HGF were determined. **RESULTS** The total effective rates were 93.1% in the observation group and 82.8% in the control group, the two groups were significantly different( $P < 0.05$ ). After treatment, serum VEGF and HGF in observation group were significantly reduced compared with the control group( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION** Mifepristone can be more significantly inhibit serum VEGF and HGF expression in patients with endometriosis.

**KEY WORDS:** endometriosis; mifepristone; VEGF; HGF

子宫内膜异位症是一种育龄妇女的常见疾病, 侵袭性生长及反复发作是该疾病的特点, 严重困扰着广大妇女的身心健康。下腹痛、盆腔包块、不孕为其主要临床表现。手术治疗已公认为治疗该疾病的首选方法, 但单纯术后易于复发, 术后用药很重要。临床已有大量报道使用米非司酮, 但由于其机制未完全明了, 目前米非司酮并未经 FDA 批准为治疗子宫内膜异位症的药物。但已有研究显示<sup>[1]</sup>, 米非司酮治疗子宫内膜异位症是有效和安全的。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生成的最重要因子, 近年多见报道有关内异症患者血清 VEGF 水平变化, 并且血清 VEGF 水平能反映病变的程度<sup>[2-4]</sup>。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的生物学作用多样, 可以诱导上皮细胞侵袭、迁移及诱生新生血管等<sup>[5]</sup>。有研究显示, 血清 HGF 水平在子宫内膜异位症患者明显高于正

常组和对照组妇女, 且血清 HGF 水平随着疾病发展不断上升, 表明血清 HGF 的表达水平与子宫内膜异位症病变的严重程度呈正相关<sup>[6]</sup>。本研究主要观察米非司酮对子宫内膜异位症患者血清 VEGF 和 HGF 的影响。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择 2008 年 10 月—2012 年 12 月在湖北省新华医院进行手术后治疗的子宫内膜异位症患者 116 例作为研究对象, 按照数字表法随机分为观察组和对照组 2 组。观察组 58 例, 年龄 24~47 岁, 平均年龄(33.2±4.6)岁, 按照 1985 年美国生育协会的 EM 分期(AFS 分期)法, I 期 6 例, II 期 14 例, III 期 26 例, IV 期 12 例。对照组 58 例, 年龄 23~46 岁, 平均年龄(32.9±4.2)岁, AFS 分期法, I 期 5 例, II 期 13 例, III 期 27 例, IV 期 13 例。所有患者均排除①盆腔炎患者; ②原发性痛经患

者；③合并子宫肌瘤或子宫腺肌症者；④全身性恶性肿瘤患者；⑤精神病者或患有心脑血管、肝、肾或造血系统等严重疾病者；⑥同时接受其他治疗者；⑦近 3 个月接受激素类药物治疗者。所有试验均征得患者同意，并经医院医学伦理委员会批准。2 组患者的年龄、分期、病情、手术方式等比较无明显差异( $P>0.05$ )，具有可比性。

### 1.2 治疗方法

2 组均行腹腔镜手术；2 组均于手术后第 1 次月经来潮第 1 天开始用药，观察组服用米非司酮  $12.5 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ ， $1 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ；对照组服用孕三烯酮  $2.5 \text{ mg}$ ，每周 2 次，2 组共治疗 6 个月。

### 1.3 效果评价标准

记录包括痛经、不规则腹痛、性交痛及盆腔触痛等自觉症状及体征，复查 B 超。术后定期随访，随访时间 6 个月。显效为症状全部消失或改善。有效为仅有 1~2 项症状消失或改善，无效为无明显改善或复发患者。有效率=(显效数+有效数)/总数 $\times 100\%$ <sup>[7]</sup>。

### 1.4 血清 VEGF 和 HGF 的测定

6 个月后最后 1 次用药前及用药后次日清晨空腹抽取静脉 3 mL，静置 30 min，以  $2\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min 分离血清，将其吸取后放入 Ependoff 管中，置于  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱保存备检。酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 VEGF 和 HGF 的水平。ELISA 试剂盒均购自上海晶美生物工程有限公司 (批号：20120704)。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 11.5 统计软件对所有实验数据进行整理与分析，计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验，计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示，两样本均数比较的  $t$  检验采用成组设计。检验水准定为  $\alpha=0.05$ ， $P<0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组总疗效的比较

经比较，观察组总有效率为 93.1%，对照组总有效率为 82.8%，2 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )，见表 1。

### 2.2 2 组血清 VEGF 和 HGF 的比较

经比较，2 组治疗后血清 VEGF 和 HGF 均明显降低，并且与对照组比较，观察组降低更明显( $P<0.05$ )，结果见表 2。

表 1 2 组总疗效的比较( $n=58$ )

Tab. 1 The comparison of total effect of the two groups ( $n=58$ )

组别	显效	有效	无效
观察组	37	17	4
对照组	21	27	10

表 2 2 组血清 VEGF 和 HGF 的比较( $n=58$ )

Tab. 2 The comparison of serum VEGF and HGF ( $n=58$ )

组别	时间	VEGF/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	HGF/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$
观察组	治疗前	241.3 $\pm$ 47.8	0.69 $\pm$ 0.27
	治疗后	171.5 $\pm$ 25.1 <sup>1)3)</sup>	0.27 $\pm$ 0.09 <sup>2)3)</sup>
对照组	治疗前	239.4 $\pm$ 46.1	0.65 $\pm$ 0.24
	治疗后	201.3 $\pm$ 33.6 <sup>1)</sup>	0.39 $\pm$ 0.12 <sup>1)</sup>

注：与治疗前比较，<sup>1)</sup> $P<0.05$ ，<sup>2)</sup> $P<0.01$ ；与对照组治疗后比较，<sup>3)</sup> $P<0.05$ 。  
Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup> $P<0.05$ , <sup>2)</sup> $P<0.01$ ; compared with control group after treatment, <sup>3)</sup> $P<0.05$ .

## 3 讨论

子宫内位症是指具有生长功能的子宫内位膜在子宫被覆面及宫体肌层以外的地方生长繁殖而形成的一种妇科疾病，其临床表现多样，主要包括下腹痛、盆腔包块、不孕等，其中影响较大的是不育，因此，对于子宫内位膜异位症的治疗探讨一直是临床研究的重点<sup>[8-10]</sup>。子宫内位膜异位症患者行手术可使病灶消减，同时输卵管、卵巢周围组织的粘连得到松解，输卵管、卵巢的功能加快恢复，盆腔内环境通过术中反复冲洗盆腔可以改善，术后妊娠率得到提高，国内外公认治疗子宫内位膜异位症的首选方式是手术<sup>[11]</sup>。然而，子宫内位膜异位症由于具有增生、浸润、扩散、粘连以及巧克力囊液可流出等特性，肉眼看不到的病灶采用单纯手术方式很难被清除。因此，延缓复发的必要措施是术后辅以药物治疗<sup>[12-13]</sup>。过去多使用孕三烯酮治疗，但是由于异位内位膜不能被清除，所以对于盆腔粘连改善无效<sup>[14]</sup>，减慢了吸收已形成的囊肿和包块结节的速度。米非司酮是作用于孕激素受体的一种类固醇药物，并且具有抗糖皮质激素的作用<sup>[15]</sup>。与受体结合后，米非司酮阻断内位膜对体内孕激素的反应性，对子宫内位膜的生长进行干扰，其生长潜能被降低；达到减小及抑制病灶生长，导致患者子宫内位膜的萎缩、变性、坏死，缓解痛经的目的。并且可通过抑制黏附分子、免疫与炎症因子、肿瘤坏死因子等，使异位的内位膜在腹腔中种植得到抑制<sup>[16]</sup>。本研究显示，观察组总有效率为 93.1%，对照组总有效率为 82.8%，2

组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 因此, 米非司酮效果优于孕三烯酮。

近年来的研究表明<sup>[17]</sup>, 子宫内膜异位症患者的内膜有类似恶性肿瘤细胞生物学行为的能力, 如具有转移、种植、生长等。脱落的子宫内膜黏附并种植在腹腔或组织器官上需要依赖建立、维持足够的血液供应, 因此子宫内膜需要大量的新生血管种植灶才能快速生长。VEGF 能够在血管内皮细胞特异地产生作用, 是由二硫键交联形成的一种糖蛋白二聚体, 微静脉、小静脉的通透性在其作用下能够得到增强, 血管内皮细胞分裂、增殖同样被增强, 促进诱导新生血管形成。HGF 是一种多效性的生长因子, 来源于间质细胞, 它在间质细胞-上皮细胞间起着重要的调节作用, 可以增加有丝分裂活性, 还作为一种离散因子(SF)对细胞扩散、迁徙产生增强作用, 而且具有独特的形态发生源作用, 在其作用下, 各种上皮细胞分裂、运动和形态发生改变同样被增强。近年来研究发现<sup>[18]</sup>, 子宫内膜在月经周期中增生及血管细胞生成、脱落与凋亡可以被 HGF 参与调控, 而且与子宫内膜在病理情况下的细胞迁移、增生、种植及血管新生有着密切的关系。本研究显示, 2 组治疗后血清 VEGF 和 HGF 均明显降低, 并且与对照组比较, 观察组降低更明显( $P<0.05$ ), 因此, 米非司酮治疗可以更明显抑制内膜血管的增生。

## REFERENCES

- [1] JIANG X L. Clinical observation of small dose of mifepristone in treating endometriosis [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2007, 5(7): 2701-2703.
- [2] KAIU E, SUMAR N, GIANNOPOULOS T, et al. Cytokine profiles in serum and PF from infertile women with and without endometriosis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2007, 33(4): 490-495.
- [3] GARCÍA-MANERO M, ALCAZAR J L, TOLEDO G. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and ovarian endometriosis: correlation between VEGF serum levels, VEGF cellular expression and pelvic pain [J]. Fertil Steril, 2007, 88(2): 513-515.
- [4] WANG X L, LIU Q. Clinical study on determination of vascular endothelial growth factor VEGF in the serum of patients with endometriosis and peritoneal fluid [J]. Health

Vocat Educ(卫生职业教育), 2008, 26(11): 138-139.

- [5] KHAN K N, MASUZAKI H, FUJISHIT A, et al. Mnterleukin-6-and tumour necrosis factor alpha-mediated expression of hepatocyte growth factor by stromal cells and its involvement in the growth of endometriosis [J]. Hum Reprod, 2005, 20(10): 2715-2723.
- [6] ZHOU J, LIU Y J, DAI X. Expression and clinical significance of hepatocyt growth factor in endometriosis [J]. Shandong Med J(山东医药), 2011, 51(44): 7-9.
- [7] LUO X. Effects of combination of laparoscopy and medicine in the treatment of endometriosis [J]. J Pract Obstet Gynecol (实用妇产科杂志), 2008, 24(10): 616-617.
- [8] HUANG X Y, LOU H Y, HUANG X H, et al. Study on Serum MMP-9 and TIMP-1 Levels in endometriosis by caulis sargentodoxae formula [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(2): 194-196, 203.
- [9] HE M, ZHOU Y, LIU F. Systematic review on the efficacy and safety of Danefukang soft extracts in the treatment of endometriosis [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(7): 528-524.
- [10] FANG Y, ZHANG Q S, WU F, et al. Influence of crucumin on the expression of hormones and their receptors in rats with endometriosis [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(4): 272-276.
- [11] QI Y H, LIAN F. Clinical study on treatment of endometriosis-related infertility patients by laparoscopic surgery in combination of quyu jiedu recipe [J]. Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志), 2011, 31(7): 892-895
- [12] LONG Y M. Combined mifepristone surgery in treatment of endometriosis [J]. Chin J Misdiagn(中国误诊学杂志), 2007, 7(19): 4520-4521.
- [13] HUANG Z J, WEI Y P, HUANG Y. Clinical effect of GnRH-a in treatment of patients with endometriosis lifter laparoscope surgery [J]. Chin J Prim Med Pharm(中国基层医药), 2012, 19(4): 495-496.
- [14] WANG R Y, LÜ J Q. Progress of drug therapy with endometriosis [J]. Anhui Med J(安徽医药), 2008, 12(5): 388-390.
- [15] WANG Q H. Mifepristone in treating 78 cases of endometriosis [J]. China Pharm(中国药业), 2012, 21(7): 43-44.
- [16] JIA J R, WEN Y, JIA Y X, et al. Clinical analysis on small dose Mifepristone auxiliary treatment of postoperative endometriosis [J]. Chin J Mater Child Health Care(中国妇幼保健), 2008, 23(21): 2960-2962.
- [17] CHEN X, ZHAO J Z, ZHOU W, et al. Detection of infertile patients with endometriosis uterine vascular endothelial growth factor and its clinical significance [J]. J Wenzhou Med Coll(温州医学院学报), 2011, 41(3): 257-259.
- [18] WU J Z, LIU J, ZHU G G, et al. Expression of HGF and HGF activator in ectopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis [J]. Chin J Mater Child Health Care(中国妇幼保健), 2008, 23(28): 4033-4036.

收稿日期: 2013-10-21