

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.04.015

· 临床研究 ·

孕激素与二甲双胍联合米非司酮治疗子宫内膜癌的疗效以及对生殖激素的影响

陈丹, 王清芬, 杨鑫焱

(新乡市第二人民医院 妇产科, 河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 探讨孕激素与二甲双胍联合米非司酮治疗子宫内膜癌的疗效以及对生殖激素的影响。**方法** 按照随机数字表法抽取新乡市第二人民医院 2020 年 1 月至 2021 年 12 月因子宫内膜癌入院的 72 名患者, 分为对照组和观察组, 各 36 例。对照组使用孕激素与二甲双胍治疗子宫内膜癌, 观察组在对照组的基础上加用米非司酮, 比较两组患者的疗效、生殖激素 [促卵泡激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、泌乳素 (PRL)、雌二醇 (E_2)、孕酮 (P)、睾酮 (T)] 的水平以及肿瘤标志物水平 [血清糖类抗原 125 (CA125) 和人附睾蛋白 4 (HE4)]、恶性肿瘤生存质量量表 (QOL) 评分。**结果** 观察组患者的疾病缓解率为 83.33%, 对照组患者的疾病缓解率为 58.33%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组 FSH、LH、T 激素水平均低于对照组 ($P<0.05$); 观察组与对照组 PRL、 E_2 、P 激素水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组 CA125、HE4 值均降低, 且观察组与对照组比较, CA125、HE4 值更低 ($P<0.05$); 治疗后两组患者生存质量皆有所改善, 且观察组改善情况优于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 孕激素与二甲双胍联合米非司酮治疗子宫内膜癌能够调节生殖激素水平, 加强抗癌细胞作用, 抑制并促进癌细胞凋亡, 提高患者的生活质量, 具有较好的临床效果。

关键词: 子宫内膜癌; 孕激素; 二甲双胍; 米非司酮; 生殖激素; 生活质量; 肿瘤标志物

中图分类号: R737.33

To investigate the efficacy of progesterone and metformin combined with mifepristone in treatment for endometrial cancer and its effect on reproductive hormones

CHEN Dan, WANG Qingfen, YANG Xinyan

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second People's Hospital of Xinxiang, Xinxiang, Henan 453000, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the effect of progesterone and metformin combined with mifepristone in the treatment of endometrial cancer and its influence on reproductive hormones. **[Methods]** Seventy-two patients admitted to the Second People's Hospital of Xinxiang due to endometrial cancer from January 2020 to December 2021 were selected using the random number table approach and were split into two groups: a control group (36 cases) and an observation group (36 cases). The control group was treated with progesterone and metformin for endometrial cancer, while the observation group received mifepristone in addition to the control group. The levels of reproductive hormones [follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E_2), progesterone (P), testosterone (T)], tumor marker levels [serum carbohydrate antigen 125 (CA125) and human epididymal protein 4 (HE4)], quality of life (QOL) score of malignant tumor quality of life survey, and the curative effect were compared between the two groups. **[Results]** The disease remission rate was 83.33% in the observation group and 58.33% in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of FSH, LH and T hormones in the observation group were lower than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the levels of PRL, E_2 and P hormones between the observation group and the control group ($P>0.05$). After treatment, the CA125 and HE4 values of both groups were decreased, and the CA125 and HE4 values of the observation group were lower than those of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the quality of life of both groups was

improved, and the improvement in the observation group was better than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). **【Conclusion】** In the treatment of endometrial carcinoma, progesterone and metformin combined with mifepristone can regulate the level of reproductive hormone, strengthen the effect of anticancer cells, inhibit and promote the apoptosis of cancer cells, improve the quality of life of patients, and have good clinical effects.

Keywords: endometrial cancer; progesterone; metformin; mifepristone; reproductive hormone; quality of life; tumor marker

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤, 又称子宫体癌, 是女性生殖道三大常见恶性肿瘤之一。根据报告, 在 2018 年, 世界范围内, 估计新发生的子宫内膜癌患者数量是 382 069, 而新增的患者数量是 89 929^[1]。在我国, 子宫内膜癌的发病率仅次于宫颈癌, 已经位居常见妇科恶性肿瘤第 2 位。子宫内膜癌的主要症状体征包括不规则阴道流血、子宫增大等^[2]。子宫内膜癌渐趋年轻化, 然而其病因尚未明确, 根据流行病学显示^[3], 子宫内膜癌的起病原因可能与代谢综合征、子宫内膜息肉、子宫内膜增生、药物激素、月经史与生育史、吸烟与饮酒、饮食保健品等作用因素有关。现阶段, 临床多用激素治疗子宫内膜癌, 常用药物有孕激素、抗雌激素制剂以及芳香化酶抑制剂, 很多是单一的药物治疗, 故本研究, 分析其联合用药对子宫内膜癌患者疗效以及生殖激素水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照随机数字表法抽取新乡市第二人民医院 2020 年 1 月至 2021 年 12 月因子宫内膜癌入院的 72 名患者, 分为对照组和观察组, 每组各 36 例。对照组使用孕激素与二甲双胍进行治疗, 观察组在对照组的基础上加用米非司酮。对照组年龄 18~65 岁, 平均 (54.07 ± 8.17) 岁; 体重指数 (BMI) (23.56 ± 3.29) kg/m²; 肿瘤直径 (1.18 ± 0.21) cm; 肿瘤位置: 15 例宫底、11 例宫角、10 例子官体后壁; 生育史: 22 例有, 14 例无。观察组年龄 19~65 岁, 平均 (54.16 ± 8.15) 岁; BMI 为 (23.78 ± 3.53) kg/m²; 肿瘤直径 (1.17 ± 0.16) cm; 肿瘤位置: 17 例宫底, 10 例宫角, 9 例子官体后壁; 生育史: 23 例有, 13 例无。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已取得新乡市第二人民医院伦理委员会同意。

1.2 纳入标准

诊断标准: 依据《中国实用妇科与产科杂

志》^[4] 中子宫内膜癌诊断标准; 病理结果表明, 所有患者的子宫内膜呈高分化, 宫腔镜下呈散在的单发病灶; 其病理诊断为 I 期的子宫内膜癌; 盆腔和腹腔的核磁共振显示肿瘤位于子宫内膜。将标准治疗方案和保留生育或卵巢功能的治疗利弊告诉患者及其家人, 并且患者均已签署知情同意书。

1.3 排除标准

孕激素、二甲双胍、米非司酮过敏史和禁忌证; 合并急危重症、其他肿瘤或重要器官功能障碍者; 已接受相关治疗者; 合并库欣综合征; 免疫系统有障碍者; 有精神疾病史者。

1.4 治疗方法

对照组口服醋酸甲地孕酮 (上海信谊天平药业有限公司, 批号: 国药准字 H20053712, 规格: 160 mg), 首月 160 mg/次, 2 次/d; 第 2、3 个月 160 mg/次, 1 次/d; 治疗 3 个月; 盐酸二甲双胍片 (I) (中美上海施贵宝制药有限公司生产, 批号: 国药准字: H20023370, 规格: 0.5/片) 1 片/1 次, 2 次/d, 观察组在对照组的基础上联合米非司酮片 (武汉九珑人福药业有限责任公司, 生产批号: 国药准字 H20033551, 规格: 25 mg/片) 4 片/次, 1 次/d。

两组患者均持续治疗 3 个疗程, 每个疗程为 1 个月, 在每 1 个疗程的末尾, 进行 1 次诊断性刮宫术及盆腔核磁共振检查, 以子宫内膜的病理分级为依据, 对治疗的效果进行评估, 以确定是否存在宫外的浸润或转移。同时通知患者和家属, 让其尽快做手术。与此同时, 还需要对患者的肝脏和肾脏进行检查, 如果出现异常情况, 及时调整药物的使用。

1.5 观察指标

①临床疗效。疗效判定标准^[5]。完全缓解 (CR): 病变消失, 内膜腺体萎缩, 基质出现类蜕膜; 部分缓解 (PR): 仅有增生的内膜, 未见正常的细胞; 稳定 (SD): 病理切片的结果与治疗前的结果相符合; 病程进展 (PD): 子宫内膜侵袭程度

不断加深，甚至出现转移。疾病缓解率 (RR) = CR+PR。②生殖激素：两组患者治疗前后均空腹抽取清晨静脉血 5 mL，离心后取血清，使用全自动化学发光免疫分析仪测定治疗后两组患者促卵泡激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、泌乳素 (PRL)、雌二醇 (E₂)、孕醇 (P)、睾酮 (T) 的水平。③肿瘤标志物：两组患者治疗前后均空腹抽取清晨静脉血 5 mL，离心后取血清，采用化学发光免疫分析仪（由北京科美生物有限公司提供）检测血清糖类抗原 125 (CA125) 和人附睾蛋白 4 (HE4) 水平。④肿瘤患者生存质量量表 (QOL)^[6]：评价患者治疗前后生存质量，共有 42 个条目，包括生理、心理、精神状态和社会功能 4 个维度，每一个维度总分为 100 分，分值越高则生存质量越佳。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理，计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较行 *t* 检验；计数资料用百分率 (%) 表示，组间比较行 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

表 2 两组生殖激素表达水平比较 (n=36, $\bar{x} \pm s$)

组别	FSH/(IU/L)	LH/(IU/L)	PRL/(μg/L)	E ₂ /(pmol/L)	P/(nmol/L)	T/(nmol/L)
观察组	7.41±1.21	6.74±1.03	13.78±5.53	170.45±14.53	1.23±0.31	1.45±0.48
对照组	10.42±1.09	7.91±1.34	13.89±4.32	171.96±15.76	1.45±0.46	2.09±0.57
<i>t</i>	11.090	4.154	0.094	0.395	1.190	5.153
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.925	0.694	0.238	<0.001

表 3 治疗前后肿瘤标志物比较 (n=36, $\bar{x} \pm s$)

组别	CA125/(kU/L)	HE4/(pmol/L)
观察组		
治疗前	85.53±14.52	201.33±16.95
治疗后	30.67±7.17 [†]	135.63±13.48 [†]
<i>t</i>	20.437	18.202
<i>P</i>	<0.001	<0.001
对照组		
治疗前	83.68±15.61	199.69±17.82
治疗后	43.27±9.77	155.23±16.13
<i>t</i>	13.166	11.098
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注：†与对照组比较，*P* < 0.05。

2.4 两组患者 QOL 评分比较

治疗前，两组患者 QOL 各项指标评分比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；与治疗前相比，两

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

三个疗程完成后，观察组患者疾病缓解率高于对照组患者，差异有统计学意义 ($\chi^2=2.251$, *P* = 0.025)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n=36, n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	RR
观察组	20(55.56)	10(27.78)	5(13.87)	1(2.78)	30(83.33)
对照组	13(36.11)	8(22.22)	9(25.00)	6(16.67)	21(58.33)

2.2 两组生殖激素表达水平比较

观察组 FSH、LH、T 激素水平均低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；观察组与对照组 PRL、E₂、P 激素水平比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

2.3 两组肿瘤标志物比较

治疗前，两组 CA125、HE4 比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后，两组 CA125、HE4 值均降低，且观察组与对照组比较，CA125、HE4 值更低，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

组患者治疗后生活质量各项评分皆有所改善，且观察组改善情况优于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 治疗前后 QOL 评分比较 (n=36, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	生理	心理	精神状态	社会功能
观察组				
治疗前	72.57±6.52	70.83±7.95	77.39±6.71	75.63±5.68
治疗后	85.67±2.17 [†]	84.63±3.48 [†]	89.27±1.57 [†]	85.76±2.04 [†]
<i>t</i>	11.438	9.541	10.344	10.071
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组				
治疗前	72.43±6.61	70.69±7.82	76.96±6.73	75.59±5.67
治疗后	81.27±3.77	80.23±1.13	82.76±3.46	82.79±2.74
<i>t</i>	6.970	7.240	4.599	6.860
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：†与对照组比较，*P* < 0.05。

3 讨论

我国子宫内膜癌发病率约为 60/10 万, 死亡率约为 20/10 万, 发病率呈上升趋势^[7]。子宫内膜癌的临床表现主要包括不规则阴道出血、阴道流液、下腹痛等, 现有的治疗方法大多数为以全子宫、双附件加淋巴结切除术为主, 对于一些保守药物治疗还在探索中。

相关报道显示, 使用孕激素进行治疗, 可以获得比较好的临床效果。但是, 也有很多关于患者对孕激素的治疗效果产生抗药性的现象^[8]。本研究中观察组临床治疗有效率为 83.33%, 对照组有效率为 58.33%, 说明了孕激素与二甲双胍联合米非司酮的疗效比孕激素与二甲双胍联合的效果好。也有研究表明^[9-10], 子宫内膜癌对孕激素耐药是保守治疗失败的主要原因, 二甲双胍可以调控子宫内膜癌细胞对黄体酮类药物的抗性, 其机理是: 增加黄体酮类药物受体亚型 [孕激素受体 (PR) 亚型 (PR-B)] 的表达, 从而提高黄体酮类药物的抗性, 二甲双胍可增加子宫内膜癌细胞对孕激素的敏感性, 可能也有促进肿瘤细胞凋亡与调节自噬有相关性。米非司酮是 19-去甲睾酮的衍生物, 对孕激素受体、糖皮质激素受体有较强的亲和力, 但对雄激素受体和雌激素亲和力较弱, 米非司酮可以通过抗孕激素作用和“非竞争性”抗雌激素作用抑制癌细胞的基因转录, 达到抗癌作用, 大大提升治疗效果^[11]。

本研究结果显示, 观察组的生殖激素水平 (FSH、LH、T) 均优于对照组, PRL、E₂、P 激素与对照组比较, 差异无统计学意义, 提示联合用药对患者卵巢功能无明显影响, 有助于保护患者生育功能^[12]。米非司酮还可下调 PR-B 的表达, 使癌细胞阻滞于 G1 期, 促进癌细胞凋亡, 抑制子宫内膜癌肿瘤细胞的生长^[13]。

CA125、HE4 与子宫内膜癌生理、病理变化存在密切的关系, 其水平随着子宫内膜癌组织的浸润、转移而不断升高^[14]。本研究结果显示, 治疗后, 两组 CA125、HE4 值均降低, 且观察组较对照组 CA125、HE4 值较低。说明孕激素与二甲双胍联合米非司酮治疗能够降低肿瘤标志物水平。黄好亮等^[15]有类似研究, 研究结果表明采用米非司酮治疗子宫内膜癌能够降低肿瘤标志物水平, 提高临床疗效, 与笔者研究结果一致。分析原因可能为孕激素与二甲双胍能够通过降低下丘脑促性腺激素释放激素的敏感性, 抑制促性腺激素的

释放, 从而抑制雌激素释放, 最终达到抑制肿瘤细胞生长的作用。而米非司酮能够抑制癌细胞增殖, 促进癌细胞凋亡, 从而抑制癌变组织进展。进一步研究发现, 治疗后, 观察组生活质量高于对照组。与张慧芳等^[16]研究结果相一致。

综上所述, 孕激素与二甲双胍联合米非司酮治疗子宫内膜癌能够调节生殖激素水平, 加强抗癌细胞作用, 抑制并促进癌细胞凋亡, 提高患者的生活质量, 具有较好的临床效果。

参考文献

- [1] 谢玲玲, 林荣春, 林仲秋. 国际权威子宫内膜癌诊治指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(6): 428-432.
- [2] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(8): 880-886.
- [3] 廖梦丹, 周怀君. 雄激素及其受体与子宫内膜癌的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(3): 196-199.
- [4] 贾琳, 孔北华. 子宫内膜癌的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(11): 811-814.
- [5] 杨艳红, 孔薇, 马艳, 等. 认知行为干预对子宫内膜癌手术患者心理状态、自我效能及生活质量的影响[J]. 癌症进展, 2021, 19(18): 1937-1940.
- [6] 黄向红, 郭一卜. 二甲双胍联合孕激素治疗有生育要求早期子宫内膜癌患者的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(10): 1178-1180.
- [7] 金明珠, 狄文. 子宫内膜癌分型的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(1): 15-18.
- [8] 赵璐璐, 鹿群, 周蓉, 等. 子宫内膜癌高效孕激素治疗后合并子宫内膜过薄中西医结合助孕成功一例[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(4): 363-364.
- [9] 左卫微, 高丽梅, 张娜, 等. 二甲双胍联合孕激素治疗早期子宫内膜癌年轻患者的疗效分析[J]. 河北医药, 2019, 41(11): 1685-1688.
- [10] 张富乐, 凌盼丽, 王铁英, 等. 年轻子宫内膜癌保守治疗的研究进展[J]. 中国临床研究, 2019, 32(5): 689-691, 695.
- [11] 鹿群. 米非司酮治疗子宫内膜癌的基础与临床研究[D]. 济南: 山东大学, 2001.
- [12] 田晓玮. 左炔诺孕酮宫内缓释系统辅助局灶早期子宫内膜癌宫腔镜电切术效果探究[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(2): 125-128.
- [13] 杨曦, 马珂, 吴成. 子宫内膜癌的流行病学及高危因素[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(7): 485-488.
- [14] 刘家利, 谢小军. 子宫内膜癌组织 HIF-1 α 、血清 CA₁₂₅ 水平在患者病情与疾病预后评估中的价值[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(6): 800-802.
- [15] 黄好亮, 侯青霞, 马丹丹. 醋酸甲地孕酮联合米非司酮治疗子宫内膜癌 60 例临床观察[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(6): 92-93.
- [16] 张慧芳, 李婷, 刘文博. 腹腔镜手术联合醋酸甲地孕酮在早期子宫内膜癌治疗中的应用与效果[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(9): 1458-1461.

(龚仪 编辑)