

# 子宫内位症非激素药物治疗研究新进展

马晓春 综述, 李 娟 审校(重庆市南岸区人民医院妇产科 400060)

【关键词】 子宫内位症; 非激素类药物; 治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 17. 049 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)17-2450-03

子宫内位症是一种与雌激素水平密切相关的慢性炎症性疾病,好发于育龄期妇女,以导致痛经、盆腔疼痛以及不孕为主要临床特征<sup>[1]</sup>。手术治疗通常只能部分缓解症状,因此与其他慢性炎症性疾病一样,药物治疗是子宫内位症的主要治疗方法<sup>[2]</sup>。随着相关研究的深入,子宫内位症药物治疗有了比较大的进展。本文主要针对非激素药物治疗进行综述。

## 1 环氧合酶-2 抑制剂

环氧合酶(COX)又称前列腺素合成酶,是催化花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶。COX 包括 COX-1 和 COX-2 两种同工酶,前者为结构型,后者为诱导型。各种物理、化学、生物损伤性因子激活磷脂酶 A2 水解细胞膜磷脂,生成花生四烯酸,经 COX-2 催化加氧生成前列腺素。子宫内位组织 COX-2 表达水平增高<sup>[3]</sup>。研究表明,非选择性非甾体类抗炎药可有效缓解子宫内位症引起的疼痛<sup>[4]</sup>,主要机制是通过抑制 COX-1 和 COX-2 从而抑制前列腺素的合成,但同时也可能导致多种不良反应,如胃溃疡,以及在月经中期服用时抑制排卵等<sup>[5]</sup>。

近年来,关于采用 COX-2 特异性抑制剂治疗子宫内位症疼痛的研究较多。COX-2 特异性抑制剂胃肠道不良反应较小。帕瑞考昔是一种选择性 COX-2 抑制剂,在动物模型中,可减小子宫内位症病灶大小和微血管密度,同时也可降低血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(Flk-1),和前列腺素 E2 的表达水平<sup>[6]</sup>。罗非考昔是另一种选择性 COX-2 抑制剂。有研究显示,将罗非考昔应用于保守性手术治疗后仍然有明显疼痛的子宫内位症患者,可以明显缓解盆腔疼痛以及性交痛,而且没有明显的不良反应<sup>[4]</sup>。动物模型试验显示,以塞来昔布治疗子宫内位症,可以减少病灶数量、抑制病灶增殖、缩小病灶体积,同时也可促进病灶组织细胞的凋亡<sup>[7]</sup>。但是,也有动物试验证实,部分种类的 COX-2 抑制剂,如尼美舒利对子宫内位病灶没有任何作用<sup>[8]</sup>。所以,有必要通过更多的基础或临床试验证实 COX-2 抑制剂治疗子宫内位症的安全性和有效性。

## 2 抗氧化剂

**2.1  $\omega$ -3 脂肪酸**  $\omega$ -3 脂肪酸来源于鱼类动物的二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。子宫内位症患者炎症介质,如细胞因子、活性氧自由基和前列腺素水平增高。 $\omega$ -3 脂肪酸在子宫内位基质细胞(HESC)中可以抑制炎症介质(如白细胞介素-8 和前列腺素)的释放。以 EPA 和 DHA 作用于经肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )处理的 HESC,可以减少白细胞介素-8 和前列腺素 E2 的分泌和 COX-2 mRNA 的表达,说明  $\omega$ -3 脂肪酸有抗炎作用<sup>[9]</sup>。在子宫内位症所造成的炎症中,TNF- $\alpha$  是关键性调节因子之一,可以调节白细胞介素-8 的分泌和 COX-2 的表达<sup>[10]</sup>。在动物模型中, $\omega$ -3 脂肪酸可以减少前列腺素 E2 的生成,缩小子宫内位病灶,抑制与子宫内位症发病相关的蛋白表达,如白细胞介素-1b,白细胞介素-1R2 和白细胞介素-10<sup>[11]</sup>。一项非随机的前瞻性研究证实,给予子宫内位症患者口服  $\omega$ -3 脂肪酸治疗,可以明显缓解

患者的盆腔疼痛以及性交痛<sup>[12]</sup>。所以, $\omega$ -3 脂肪酸可用于子宫内位症的治疗,主要作用机制是调节细胞因子,降低炎症程度。

**2.2 他汀类药物** 他汀类药物具有抗氧化活性,同时也可抑制多种基质金属蛋白酶的活性。氧化作用以及抗氧化物活性的抑制可促进子宫内位基质的增殖,从而导致子宫内位症的发生<sup>[13]</sup>。因此他汀类药物也可用于子宫内位症的治疗。动物试验表明,洛伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀等均可减小子宫内位病灶的大小,抑制子宫内位基质细胞的增殖,抑制血管生成等<sup>[14-15]</sup>。他汀类药物治疗子宫内位症的作用机制也与降低雌激素水平有关。胆固醇是合成雌激素的前体物质,而他汀类药物可降低外周血胆固醇水平,间接促进雌激素水平的下降。因此,他汀类药物可以通过抗氧化、抗细胞增殖、抗血管生成、降低雌激素水平等作用机制达到治疗子宫内位症的目的。

**2.3 噻唑烷二酮类(TZDs)药物** TZDs 药物是一类新型的胰岛素增敏剂,可抑制多种炎症介质的表达,也可用于子宫内位症的治疗。罗格列酮和吡格列酮具有抗炎、抗氧化、抗血管生成的作用。动物模型试验表明,罗格列酮、吡格列酮、环格列酮均可抑制子宫内位病灶的生长,促进病灶退化,减少粘连,抑制细胞增殖和血管生成,促进子宫内位病灶组织细胞的凋亡<sup>[16-17]</sup>。

**2.4 维生素** 氧化应激在子宫内位症的发生、发展过程中具有重要作用。氧化应激可导致子宫内位细胞增殖和黏附于腹腔,从而导致子宫内位症的发生<sup>[18]</sup>。维生素 E、维生素 C 以及  $\beta$ -胡萝卜素等均为具有抗自由基功能的抗氧化剂。当自由基大量产生时,机体出现氧化应激,进而对细胞造成损伤。子宫内位症患者的腹水中,维生素 C 浓度很低,抗氧化剂摄入量也明显低于健康妇女。当子宫内位症患者增加饮食中的维生素摄入量后,体内抗氧化酶水平增高,而且外周血中氧化应激相关指标的水平下降<sup>[19]</sup>。但是,饮食补充维生素无法降低子宫内位症患者的术后复发率<sup>[20]</sup>。艾洛骨化醇是一种选择性维生素 D 受体激动剂。在动物模型中,艾洛骨化醇可以抑制子宫内位病灶的发展,并通过抑制细胞因子和巨噬细胞的募集抑制炎症的发生<sup>[21]</sup>。维生素可用于子宫内位症的辅助治疗,可以改善抗氧化剂平衡,降低子宫内位易感性。

## 3 中医治疗

子宫内位症动物模型试验显示,中药具有抗炎和抑制细胞增殖的作用,进而抑制病灶的发展,此外还具有诱导细胞凋亡的作用<sup>[22]</sup>。中药治疗子宫内位症盆腔疼痛也有比较明显的疗效。一项关于异位宁和孕三烯酮治疗子宫内位症的随机对照试验表明,异位宁和孕三烯酮在预防子宫内位症术后复发方面的疗效相似<sup>[23]</sup>。细胞及动物模型试验表明,夏枯草具有明显的抗雌激素作用,因此在治疗子宫内位症方面也有一定的价值<sup>[24]</sup>。白藜芦醇是多酚类化合物,主要来源于葡萄、虎杖、花生、桑葚等植物,具有抑制一氧化氮合成酶、

干扰花生四烯酸代谢的作用,从而可以抑制 COX-2 的生成。动物试验表明,白藜芦醇可以减少子宫内位病灶的数量,减小异位病灶的体积,细胞试验也表明白藜芦醇可以下调子宫内位病灶细胞的侵袭性<sup>[25]</sup>。针灸治疗也可明显缓解子宫内位病灶盆腔疼痛,并且可以治疗不孕,改善患者的生存质量<sup>[26]</sup>。

#### 4 抗血管生成药物

子宫内位病灶诱发因素较多,其中血管生成有比较重要的作用。VEGF 是异位内位血管形成的主要刺激因子,并且能增加血管的通透性。子宫内位病灶的形成、发展取决于 VEGF 与其他因子之间的平衡。子宫内位病患者腹腔液中 VEGF 及多种前血管生长因子的水平明显升高。深部子宫内位病患者体内 VEGF 及其受体的表达水平均明显增高<sup>[27]</sup>。因此,抗血管生成有可能成为治疗子宫内位病灶的新趋势。

贝伐单抗是重组的人源化单克隆抗体,具有抗血管生成的作用。动物模型试验表明,贝伐单抗可抑制子宫内位病灶的发展,抑制病灶中的细胞增殖,减少病灶中的血管密度,促进细胞凋亡,降低 VEGF 表达水平<sup>[28]</sup>。

罗咪酯肽是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂。在子宫内位病灶细胞中,罗咪酯肽可抑制 VEGF 基因的转录,下调 VEGF 蛋白的表达,从而减少 VEGF 蛋白的生成<sup>[29]</sup>。

西罗莫司是一种抗真菌药物,也具有抗血管生成的作用。动物模型试验表明,西罗莫司可通过抑制血管生成、抑制病灶细胞增殖,进而诱导异位病灶的退化<sup>[30]</sup>。

表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是绿茶的主要成分,具有抗血管生成的作用。动物模型试验表明,EGCG 可减小异位病灶体积,减少血管生成,减小微血管体积和密度,下调病灶中 VEGF mRNA 的表达,促进病灶中的细胞凋亡<sup>[31]</sup>。

#### 5 免疫调节剂

腹膜免疫监视系统受损与子宫内位病灶的发生密切相关。在子宫内位病灶患者的腹腔液中,自然杀伤细胞(NK 细胞)活性降低,T 淋巴细胞功能紊乱,巨噬细胞浸润,免疫相关细胞因子水平异常升高<sup>[32]</sup>。白细胞介素-12 具有促进 Th1 细胞反应,激活 NK 细胞活性,抑制血管生成的作用。动物模型试验表明,腹腔注射白细胞介素-12 可以抑制子宫内位病灶组织的生长<sup>[32]</sup>。其他类型的免疫调节剂,如 TNF- $\alpha$ 、干扰素等,对子宫内位病灶也具有一定的疗效,但有效性和安全性尚未完全明确。

#### 6 小 结

非激素药物在子宫内位病灶中应用研究已取得一定的成果,但目前尚缺乏特别针对子宫内位病灶的非激素药物,而且多数药物尚处于动物试验研究阶段,缺乏临床有效性、安全性相关证据,使用禁忌证以及相关不良反应也尚未明确。目前子宫内位病灶治疗药物的研究仍需着眼于如何有效缓解疼痛、提高患者生活质量、治疗不孕、降低复发率。

#### 参考文献

- [1] Giudice LC. Endometriosis[J]. New Eng J Med, 2010, 362 (25): 2389-2398.
- [2] Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, et al. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story[J]. Human Reproduction Update, 2009, 15(2): 177-188.
- [3] Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients[J]. Am J Reprod Immunol, 2002, 48(1):

- 50-56.
- [4] Cobellis L, Razzi S, De Simone S, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis[J]. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol, 2004, 116(1): 100-102.
- [5] Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis[J]. Human Reproduction, 2005, 20(10): 2698-2704.
- [6] Machado DE, Berardo PT, Landgraf RG, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis with an antiangiogenic effect in a rat model[J]. Fertil Steril, 2010, 93(8): 2674-2679.
- [7] Olivares C, Ricci A, Bilotas M, et al. The inhibitory effect of celecoxib and rosiglitazone on experimental endometriosis[J]. Fertil Steril, 2011, 96(2): 428-433.
- [8] Hull ML, Prentice A, Wang DY, et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, does not reduce lesion size or number in a nude mouse model of endometriosis[J]. Human Reproduction, 2005, 20(2): 350-358.
- [9] Novembri R, Luisi S, Carrarelli P, et al. Omega 3 fatty acids counteract the IL-8 and prostaglandins secretion induced by TNF-alpha in cultured endometrial stromal cells[J]. J Endometri, 2011, 3(1): 34-39.
- [10] Blitek A, Ziecik AJ. Role of tumour necrosis factor  $\alpha$  in stimulation of prostaglandins F2 $\alpha$  and E2 release by cultured porcine endometrial cells[J]. Reprod Domest Anima, 2006, 41(6): 562-567.
- [11] Netsu S, Konno R, Odagiri K, et al. Oral eicosapentaenoic acid supplementation as possible therapy for endometriosis[J]. Fertil Steril, 2008, 90(4): 1496-1502.
- [12] Lazzeri L, Luisi S, Sabbioni L, et al. Omega-3 fatty acids in the treatment of endometriosis related pain[C]. Montpellier, France; the 11th World Congress on Endometriosis, 2011: 181.
- [13] Foyouzi N, Berkkanoglu M, Arici A, et al. Effects of oxidants and antioxidants on proliferation of endometrial stromal cells[J]. Fertil Steril, 2004, 82(9): 1019-1022.
- [14] Nap AW, Dunselman GAJ, de Goeij AFPM, et al. Inhibiting MMP activity prevents the development of endometriosis in the chicken chorioallantoic membrane model[J]. Human Reproduction, 2004, 19(10): 2180-2187.
- [15] Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, et al. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2007, 87(2): 257-262.
- [16] Sharma I, Dhawan V, Saha SC, et al. In vitro effects of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ligands on gene expression in lipopolysaccharide-induced endometrial and endometriotic stromal cells[J]. Fertil Steril, 2011, 95 (2): 829-831.
- [17] Demirturk F, Aytan H, Caliskan AC, et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist Rosiglitazone on the induction of endometriosis in an experimental rat model[J]. J Soci Gynecol Investigat, 2006, 13(1): 58-62.
- [18] Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, et al. Oxidative stress and endometriosis[J]. Human Reproduction, 2005,

20(7);2014-2020.

- [19] Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Mendez S, et al. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7(54):83-94.
- [20] Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, et al. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy; a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo[J]. *Euro J Obstetr Gynecol Reprod Biol*, 2009, 147(1):72-77.
- [21] Mariani M, Vigano P, Gentilini D, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation[J]. *Human Reproduction*, 2012, 27(7):2010-2019.
- [22] Wieser F, Yu J, Park J, et al. A botanical extract from channel flow inhibits cell proliferation, induces apoptosis, and suppresses CCL5 in human endometriotic stromal cells[J]. *Biol Reprod*, 2009, 81(2):371-377.
- [23] Yang DX, Ma WG, Qu F, et al. Comparative study on the efficacy of Yiweining and Gestrinone for post-operational treatment of stage III endometriosis[J]. *Chin J Integrat Med*, 2006, 12(3):218-220.
- [24] Collins NH, Lessey EC, DuSell CD, et al. Characterization of antiestrogenic activity of the Chinese herb, prunella vulgaris, using in vitro and in vivo (Mouse Xenograft) models[J]. *Biol Reprod*, 2009, 80(2):375-383.
- [25] Bruner-Tran KL, Osteen KG, Taylor HS, et al. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro[J]. *Biol Reprod*, 2011, 84(1):106-112.
- [26] Rubi-Klein K, Kucera-Sliutz E, Nissel H, et al. Is acupuncture in addition to conventional medicine effective as pain treatment for endometriosis?; A randomised controlled cross-over trial[J]. *Euro J Obstetr Gynecol Reprod Biol*, 2010, 153(1):90-93.
- [27] Machado DE, Abrao MS, Berardo PT, et al. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(1):148-155.
- [28] Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, et al. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2011, 18(7):614-622.
- [29] Imesch P, Samartzis EP, Schneider M, et al. Inhibition of transcription, expression, and secretion of the vascular epithelial growth factor in human epithelial endometriotic cells by romidepsin[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(5):1579-1583.
- [30] Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, et al. Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation[J]. *Brit J Pharmacol*, 2006, 149(2):137-144.
- [31] Xu H, Lui WT, Chu CY, et al. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model[J]. *Human Reproduction*, 2009, 24(3):608-618.
- [32] Itoh H, Sashihara T, Hosono A, et al. Interleukin-12 inhibits development of ectopic endometriotic tissues in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model[J]. *Cytotechnology*, 2011, 63(2):133-141.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-04-13)

(上接第 2449 页)

- the progression of lethal porcine sepsis[J]. *Surg Infect*, 2001, 2(3):193-202.
- [13] Serezani CH, Ballinger MN, Aronoff DM, et al. Cyclic AMP; master regulator of innate immune cell function[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(2):127-132.
- [14] Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, et al. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(9):2091-2095.
- [15] Castelli GP, Pognani C, Cita M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis[J]. *Minerva Anestesiol*, 2006, 72(1/2):69-80.
- [16] Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection[J]. *Infection*, 1997, 25(3):133-134.
- [17] Chaouachi S, Marrakchi O, Ben HE, et al. Usefulness of serum procalcitonin in the early diagnosis of maternal-fetal bacterial infection[J]. *Arch Pediatr*, 2011, 18(3):267-271.
- [18] Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(2):356-362.
- [19] Preas HL 2nd, Nylen ES, Snider RH, et al. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia[J]. *J Infect Dis*, 2001, 184(3):373-376.
- [20] Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(18):2000-2007.
- [21] Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(3):601-607.
- [22] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9713):463-467.

(收稿日期:2014-02-22 修回日期:2014-05-13)