

[8] 岳艳玲,殷波涛. 湖北省某三甲医院呼吸内科护理风险管理效果分析[J]. 医学与社会, 2014, 27(9): 30-32.

[9] 汪钟灵. 护理风险管理在呼吸内科病房中的应用效果探讨[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(21): 236-237.

[10] 杨义芳. 呼吸内科病房无创呼吸机的风险管理体会[J]. 中国护理管理, 2014, 14(1): 10-11.

[11] 潘伟. 风险管理在呼吸内科护理管理中的应用[J]. 解放军护理杂志, 2015, 32(8): 66-67.

[12] 唐春梅. 呼吸内科护理安全的隐患分析及防范措施[J].

中国实用医药, 2014, 9(14): 267-268.

[13] 凌世英. 护理风险管理在呼吸科护理管理中的应用分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(15): 134-135.

[14] 金珠凤. 呼吸内科护理安全隐患分析与防范对策[J]. 护理实践与研究, 2013, 10(11): 84-85.

[15] 李利群. 护理风险管理在呼吸内科住院患者中的应用效果[J]. 中华现代护理杂志, 2014, 20(12): 1440-1442.

(收稿日期: 2016-08-01 修回日期: 2016-11-18)

• 临床探讨 •

米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及潜在机制分析

徐 丽¹, 黄三秀²

(1. 广东省佛山市顺德区大良医院妇科 528399; 2. 湖北省汉川市人民医院妇产科 431600)

摘要:目的 探讨手术前应用米非司酮治疗子宫肌瘤, 对子宫肌瘤组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及表皮生长因子受体(EGFR)表达的影响。**方法** 回顾性分析在 2011 年 5 月至 2015 年 5 月广东省佛山市顺德区大良医院收治的 80 例子宫肌瘤的患者, 均行手术治疗, 其中有 40 例患者在术前给予米非司酮治疗, 将其纳入研究组, 另外 40 例患者术前未给予米非司酮及其他激素类药物, 将其纳入对照组。比较两组患者手术前后子宫肌瘤组织大小及肌瘤组织中 ER、PR 及 EGFR 的表达情况。**结果** 在给予米非司酮治疗后, 研究组患者中有效者 35 例, 占 87.5%, 无效者 5 例, 占 12.5%; 两组患者的子宫肌瘤组织中的 ER 表达量差异无统计学意义($P>0.05$); 研究组子宫肌瘤组织中的 PR 及 EGFR 表达量均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对于子宫肌瘤患者, 手术前应用米非司酮能够明显抑制子宫肌瘤的生长, 发挥药效的机制可能是和下调 EGFR 有关。

关键词: 子宫肌瘤; 雌激素受体; 孕激素受体; 表皮生长因子受体; 米非司酮
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.058 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)05-0738-02

子宫肌瘤好发于育龄期的女性, 是女性生殖器官中最常见的良性肿瘤, 既往多认为子宫肌瘤组织内的雌激素受体(ER)的过表达在促进肌瘤生长上发挥着重要的作用^[1]。而近年来, 国内外研究发现孕激素受体(PR)在子宫肌瘤的发病过程中也起着重要的作用, 给予 PR 拮抗剂后能够显著地抑制肌瘤的生长, 且能够改善患者的临床表现, 但具体的药理机制尚未完全明确^[2]。本研究中, 笔者对收治的子宫肌瘤患者在手术前给予米非司酮治疗, 对手术中切除的子宫肌瘤标本进行免疫组织化学检测, 观察 ER、PR 及表皮生长因子受体(EGFR)的表达情况, 并与对照组进行比较, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 两组研究对象均来源于在 2011 年 5 月至 2015 年 5 月, 于广东省佛山市顺德区大良医院妇科住院的子宫肌瘤患者, 共 80 例, 均行手术治疗, 其中有 40 例患者在术前给予米非司酮治疗, 将其作为研究组, 另外 40 例患者术前未给予米非司酮及其他激素类药物, 将其作为对照组。入院前均行 B 超、心电图等常规检查, 所选患者均无心肝肾等器官的疾病、均无手术禁忌证。研究组患者年龄 30~51 岁, 平均(41.5±2.3)岁, 体质量 50~68 kg, 平均(56.1±6.1)kg; 对照组患者年龄 31~52 岁, 平均(43.1±2.5)岁, 体质量 51~69 kg, 平均(57±5.9)kg。两组患者的年龄、体质量等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 两组患者均行手术治疗, 对照组患者术前未给予米非司酮治疗, 研究组患者术前给予米非司酮治疗: 每天口服 6.25 mg, 在饭前服药, 连续治疗 3~6 个月后, 进行肌瘤剔除术或子宫切除术治疗。

1.3 观察项目 (1)B 超检查: 在服用米非司酮治疗前后, 研究组行 B 超检查, 测量肌瘤前后径线, 对于多发肌瘤, 测量肌瘤最大径线, 观察肌瘤体积变化情况。(2)免疫组织化学法(SP 法): 取肌瘤中心组织, 放入 4% 的多聚甲醛中, 经石蜡包埋, 每个切片厚度制成 4 μm, 然后经过二甲苯脱脂、乙醇脱水, 再使用磷酸盐缓冲液进行 3 次冲洗, 每次冲洗 4 min。试剂购买自福建迈新生物公司, 按照 SP 法行免疫组织化学, 然后抗原修复, DAB 试剂显色。呈棕黄色颗粒表示免疫组织化学结果阳性, 随机选择 5 个高倍镜视野, 取其均值对强度进行分级。ER、PR 定位在胞核, EGFR 定位在细胞质。阳性细胞数目在 25% 以内, 表达强度为 1; 阳性细胞数目在 25%~50%, 表达强度为 2; 阳性细胞数目在 >50%~75%, 表达强度为 3; 阳性细胞数目在 75% 以上, 表达强度为 4。(3)蛋白质印迹法(Western Blot): 从肌瘤组织及对照组织中提取蛋白, 取总蛋白样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 冰浴下以 80 V 电压转至 PVDF 膜, 时间为 1.5 h。PBST 缓冲液洗膜 3 次后, 封闭 1.5 h。剪膜后加入一抗, 4 ℃ 孵育过夜, 兔抗人 Pi3k 抗体、兔抗人 Akt 抗体的稀释比例均为 1:1 000。次日复温, PBST 清洗后加入对应二抗, 室温孵育 60 min。条带结果使用凝胶成像分析系统采集, 条带进行量化分析使用 Image J 软件。

1.4 疗效判定 行 B 超检查, 子宫肌瘤体积较治疗前缩小在 25% 以上, 即为有效; 子宫肌瘤体积较治疗前缩小在 25% 及以下, 即为无效^[3]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

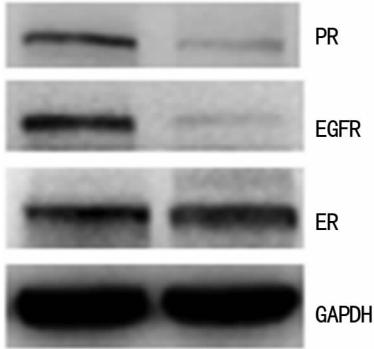
2 结 果

2.1 研究组患者用药后子宫肌瘤体积变化情况 在给予米非司酮治疗后,研究组患者中,有效者有 35 例,占 87.5%,无效者有 5 例,占 12.5%。

2.2 免疫组织化学检测两组患者子宫肌瘤组织中 PR、ER、EGFR 表达情况 两组患者的子宫肌瘤组织中的 ER 表达量差异无统计学意义($P>0.05$);研究组子宫肌瘤组织中的 PR 及 EGFR 表达量低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者子宫肌瘤组织中 PR、ER、EGFR 表达情况的比较($\bar{x}\pm s, \%$)				
组别	<i>n</i>	PR	ER	EGFR
研究组	40	0.89±0.13	3.73±0.25	0.93±0.07
对照组	40	3.12±0.93	3.86±0.22	3.16±1.08
<i>P</i>		<0.05	>0.05	<0.05

2.3 Western Blot 检测两组患者子宫肌瘤组织中 PR、ER、EGFR 表达情况 两组患者的子宫肌瘤组织中的 ER 蛋白表达量差异无统计学意义($P>0.05$);研究组子宫肌瘤组织中的 PR 及 EGFR 蛋白表达量均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。



注:左侧为对照组,右侧为研究组;GAPDH 为甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

图 1 Western Blot 检测两组中 PR、EGFR 及 ER 蛋白的表达

3 讨 论

子宫肌瘤为妇科常见疾病,多数患者可无明显的临床症状,不易被发现,而有部分患者的临床表现较为明显,常见的有腹部胀痛、月经失调、腰部不适等,对患者的生活和工作造成影响,使其生活质量降低。目前,针对子宫肌瘤的治疗主要包括手术治疗及药物治疗,随着对该病研究的深入,药物治疗发挥着越来越重要的作用^[4]。

米非司酮作为抗孕酮药物,通过在孕酮受体水平上发挥作用。据张秉杰等^[5]报道,米非司酮是 PR 拮抗剂,是炔诺酮的衍生物,米非司酮与 PR 具有较高的亲和力,是孕酮与 PR 亲和力的 5 倍。在米非司酮与 PR 发生结合后,使后者发生结构性的改变,而 PR 与热休克蛋白结合后,会增强其拮抗效果,通过在 PR 上的 DNA 结合区域绑定,影响其与孕酮的结合,从而抑制其转录激活,影响蛋白质的生成,因而起着竞争性的拮抗孕酮的作用。据关红琼^[6]报道,在给予子宫肌瘤患者服用米非司

酮治疗后,患者的肌瘤体积明显缩小,通过 Western Blot 及聚合酶链反应检测肌瘤组织内的 PR 蛋白及 PR mRNA 均较对照组下降。近年来,越来越多的研究发现,表皮生长因子(EGF)与子宫肌瘤的发生发展关系密切。EGF 为多肽类生长因子,由 3 个氨基酸残基组成,促进有丝分裂的生物作用较强,当 EGF 与 EGFR 结合后,对细胞的增殖起着重要的调节作用^[7]。杨柳等^[8]通过测定子宫肌瘤患者体内血清及组织中 EGFR 的表达量发现,与健康对照组相比,血清中的 EGFR 水平差异无统计学意义($P>0.05$),而与正常子宫组织比较,子宫肌瘤组织中的 EGFR 表达量明显较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

本研究结果发现,研究组患者服用米非司酮治疗后,87.5% 的患者的肌瘤体积下降在 25% 以上,推测米非司酮发挥作用可能与 ER、PR 及 EGFR 等表达相关。通过免疫组织化学染色技术对子宫肌瘤组织进行染色,观察 ER、PR 及 EGFR 的表达变化,发现肌瘤组织中 PR 及 EGFR 的表达水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),而 ER 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究利用 Western Blot 检测两组患者肌瘤组织 ER、PR 及 EGFR 蛋白表达情况,发现两组患者的子宫肌瘤组织中的 ER 蛋白表达量差异无统计学意义($P>0.05$);研究组子宫肌瘤组织中的 PR 及 EGFR 蛋白表达量均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。上述研究结果表明,米非司酮具有抑制子宫肌瘤生长的生物学作用,而其发挥作用的机制可能与拮抗 PR 及下调 EGFR 的表达量有关,与 ER 无明显关联。

综上所述,对于子宫肌瘤患者,手术前应用米非司酮能够明显地抑制子宫肌瘤的生长,其发挥药效的机制可能与下调 EGFR 有关。

参考文献

[1] 古力茹·阿不里米提,孙群.米非司酮治疗子宫肌瘤的临床观察[J].吉林医学,2012,33(12):2536.
[2] 程雪梅.米非司酮对子宫肌瘤雌、孕激素水平及受体表达的影响[J].贵阳医学院学报,2012,37(4):419-420.
[3] 余霞,袁晓燕,犹力.不同剂量米非司酮在子宫肌瘤保守治疗中的疗效分析[J].西部医学,2014,26(5):639-640.
[4] 黎金兰.不同剂量米非司酮对子宫肌瘤患者 MMP-9、VEGF 的影响[J].医学临床研究,2013,30(6):1144-1146.
[5] 张秉杰,杨魁红.手术前后小剂量应用米非司酮对子宫肌瘤手术的效果影响[J].检验医学与临床,2014,11(16):2226-2228.
[6] 关红琼.米非司酮对子宫肌瘤细胞增殖的影响[J].中国医药指南,2013,10(15):106-107.
[7] 范颖芳.米非司酮对子宫肌瘤组织病理学及 ER、PR、EGFR 影响研究[J].甘肃医药,2014,33(2):115-117.
[8] 杨柳,何顺之,黄晓燕.米非司酮对减少子宫肌瘤术后复发的探讨[J].重庆医学,2014,42(17):2209-2211.