

米非司酮在妇科疾病治疗中的研究进展

黄玲

(秭归县人民医院妇产科,湖北 秭归 443600)

摘要:米非司酮是一种作用于受体水平的孕激素拮抗剂,其在临床上主要应用于生殖医学上的调节月经、紧急避孕和终止早期妊娠等方面。近年来研究发现米非司酮具有抑制细胞增殖和促进细胞凋亡的能力,可以用于抑制妇科恶性肿瘤和因细胞过度增长引起的子宫内膜异位和子宫肌瘤等妇科疾病的治疗。该文就米非司酮在妇科疾病治疗中的作用作一综述。

关键词:米司非酮;卵巢癌;子宫内膜癌;宫颈癌;子宫肌瘤;子宫内膜异位症

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.01.043

Research progress of mifepristone in the treatment of gynecological diseases

HUANG Ling

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Zigui People's Hospital, Zigui, Hubei 443600, China)

Abstract: Mifepristone is a progestational hormone antagonist affecting the level of receptor, which is mainly applied in menstruation regulation, emergency contraception and the termination of early pregnancy and other aspects in clinical practice of reproductive medicine. Recent studies have found that mifepristone has the ability to inhibit cell proliferation and promote apoptosis, so it can be used to inhibit gynecological malignancies, and treat endometriosis and uterine fibroids caused by the excessive cell growth. This article is a review of mifepristone's effect in the treatment of gynecological diseases.

Key words: Mifepristone; Ovarian cancer; Endometrial cancer; Cervical cancer; Uterine fibroids; Endometriosis

米非司酮(mifepristone, MF)是1981年由法国Roussel-Uclaf药厂研发生产的一种抗孕激素的药物,又称Ru486。它是一种类固醇样化合物,结构与炔诺酮相似,对孕激素受体(progesterone receptors, PR)和雌激素受体(estrogen receptors, ER)均有高亲和力,可与孕激素受体结合而对孕激素起拮抗作用^[1-2]。随着对米非司酮研究的深入,目前其应用已从最初的生殖医学领域,扩展到子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌等恶性肿瘤和子宫内膜异位症、腺肌症、子宫肌瘤等良性增生性疾病的治疗。

1 孕激素拮抗剂在妇科恶性肿瘤治疗中的应用

1.1 卵巢癌 卵巢癌(Ovarian Cancer)是死亡率最高的女性生殖系统肿瘤,过去30年来其5年生存率始终低于30%,因此新的治疗手段的研究对卵巢癌是十分必要的^[3-4]。

Goyeneche等^[5]发现米非司酮在体外能够抑制不同遗传背景的卵巢癌细胞株的增殖,且小剂量的米非司酮对小鼠移植性卵巢癌有效。其机制可能是米非司酮促进细胞周期蛋白依赖性激酶2(cdk2)与cdk抑制剂p21^{cip1}和p27^{kip1}的结合,并减少核cdk2/细胞周期素E复合物的活性,从而降低cdk2

的活性。去掉药物作用后又能够恢复细胞周期,但超药理剂量的抗孕激素会促进卵巢癌细胞的凋亡^[6]。米非司酮不仅能抑制卵巢癌细胞的增殖,也能够增加其对化疗药物的敏感性并降低耐药性。刘颖等^[7]发现米非司酮能增强卵巢癌耐药亚系COC1/DDP细胞对DDP敏感性;与COC1相比,COC1/DDP细胞的葡萄糖神经酰胺合成酶(GCS)在mRNA水平的表达升高,而米非司酮使GCS表达降低,效应呈剂量依赖关系。又有研究发现^[8-9]米非司酮及其类似物均能够联合铂剂增强铂剂对卵巢癌细胞的毒性并提高总体疗效,且米非司酮不影响卵巢癌细胞对铂剂和紫杉醇介导的细胞毒性的敏感性,长期使用的米非司酮对顺铂和紫杉醇治疗无效的复发性卵巢癌细胞有效。综上所述,米非司酮不仅可用于卵巢癌的联合治疗,更是可以作为常规化疗方案无效病人的新选择。

米非司酮对卵巢癌细胞作用的体外实验研究较多,但是临床研究较少。Rocereto等^[10]在一个II期临床试验中,对34例紫杉醇经顺铂化疗无效的复发性卵巢癌病人采用每天口服200 mg米非司酮治疗28 d后,发现26.5%的病人的肿瘤体积减少了50%

以上,且癌抗原 125(CA-125)水平下降。卵巢肿瘤组织协会(OTTA)对全球 3 000 例侵袭性上皮性卵巢癌进行了分析^[11],发现高分化浆液性卵巢上皮癌病人的孕激素受体表达量与生存率正相关,但在黏液性卵巢癌、透明细胞癌和低分化浆液性卵巢癌中不存在相关性。米非司酮作为最常见的孕激素受体拮抗剂,因此,临床研究可根据卵巢癌的病理性别和孕激素受体的表达水平对病人进行分类,可将其作为米非司酮治疗卵巢癌的一个筛选指标。

1.2 子宫内膜癌 子宫内膜癌(Endometrial Cancer)是女性生殖系统常见性激素依赖性肿瘤,使用孕激素拮抗剂治疗子宫内膜癌被广泛接受。Moe 等^[12]发现分化良好的人子宫内膜腺癌 Ishikawa 细胞能表达具有功能性的 PR,而米非司酮能够抑制其增殖。路真真等^[13]发现米非司酮通过诱导 H19 的甲基化抑制其转录,导致 HMGA2 和 vimentin 表达下调,并上调钙黏蛋白的表达,从而抑制子宫内膜癌细胞的迁移。黄玉秀^[14]发现不同浓度的米非司酮对人子宫内膜癌 HEC-1-B 细胞株均有一定的增殖抑制作用,且随浓度的增加,作用时间的延长,抑制作用明显增强。其机制是通过 Ki-67 和 C-myc 通路抑制人子宫内膜癌 HEC-1-B 细胞株的增殖,且呈剂量依赖性。Schneider 等^[15]发现临床有效剂量的米非司酮可抑制 Hec-1A、LEK 和 RL95-2 三种子宫内膜癌细胞系的生长,三种细胞中都出现 DNA 片段化,细胞凋亡抑制性基因 bcl 和 bax 表达下调;且在 LEK 和 RL95-2GR 细胞中 GR 表达水平下降。杨丽君等^[16]对 60 例子宫内膜癌病人使用米非司酮治疗后发现,较治疗前子宫内膜癌细胞凋亡率和 G0/G1 比率升高,S 期比率下降,PR-B mRNA 表达显著下降,PR-B 与 PR-A 的比例明显降低。笔者认为米非司酮可以下调 PR-B 的表达,使癌细胞阻滞于 G1 期,从而促进癌细胞凋亡并抑制肿瘤的生长。综上可知,米非司酮可以通过下调 PR 及 GR 的表达水平抑制子宫内膜癌细胞的增殖,亦可通过其他通路促进肿瘤细胞的凋亡。

1.3 宫颈癌 宫颈癌(Cervical Cancer)是发病率最高的女性生殖系统肿瘤,其发生与 HPV 感染密切相关^[17]。传统的手术、放化疗也未能完全解决之一难题,近年来不少研究者希望借助米非司酮这一妇科常用药物来协同现有放化疗手段来治疗宫颈癌,提高病人的生存率。Li 等^[18]应用低浓度的米非司酮($10\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)联合顺铂处理宫颈癌 Hela 细胞后,发现较顺铂单独处理组其 HPV E6 蛋白表达降低而 p53 蛋白表达上调,宫颈癌细胞凋亡增加。因

此,笔者认为米非司酮可以提高宫颈癌细胞对顺铂的化学敏感性。最近研究报道^[19],米非司酮联合顺铂处理宫颈癌 Hela 细胞后,其 VEGF mRNA 表达水平比单用顺铂更低,且细胞增殖受到抑制,认为是米非司酮能够增强顺铂的细胞毒性。李彩虹等^[20]研究发现米非司酮联合 5-氟尿嘧啶(5-Fu)作用于宫颈癌 SiHa 细胞可增强 5-Fu 对 SiHa 细胞的增殖抑制,且对米非司酮的作用浓度呈剂量依赖作用,其机制可能与上调 p53 和 Bax 蛋白,下调 Bcl-2 蛋白的表达有关。Chen 等^[21]研究发现米非司酮可以逆转 Hela 细胞对丝裂霉素 C 的耐药性,其逆转耐药机制可能与降低增殖细胞相关核抗原(ki-67)的表达有关。曾委等^[22]发现米非司酮可通过调节细胞周期促进细胞凋亡降低 p-gP 的表达发挥抗肿瘤及耐药逆转作用。李华菊等^[23]发现米非司酮在裸鼠体内可逆转 Hela/MMC 细胞对 MMC 的耐药性且无明显毒副作用。结合以上研究情况,我们认为米非司酮不仅可以协同现在常用的放化疗手段抑制宫颈癌细胞的增殖,增强治疗效果,同时也能够降低或逆转宫颈癌细胞的耐药性,为耐药性宫颈癌病人提供了新的治疗思路。

2 孕激素拮抗剂在妇科良性疾病治疗中的应用

2.1 子宫平滑肌瘤 子宫平滑肌瘤(Uterine Leiomyoma)是一种平滑肌细胞的良性肿瘤,其生长依赖雌激素和孕激素。米非司酮作为雌、孕激素拮抗剂可以减少子宫肌瘤病人月经出血量、减小肌瘤体积,并明显改善其生活质量,可以作为治疗子宫肌瘤的新选择^[24]。米非司酮不仅能抑制肌瘤生长也可以改善绝经前子宫肌瘤病人的临床症状,Eisinger 等^[25]用低剂量的米非司酮治疗 6 个月后,发现其子宫肌瘤体积明显减小,出血量减少,疼痛也得以减轻,总体的生存质量得到提高。在另一项研究中^[26],30 例子宫肌瘤病人服用 $50\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 米非司酮 3 个月后发现平滑肌瘤体积显著减小且出血量减少。Shen 等^[27]的 Meta 分析中概括了全球范围内 11 个临床研究发现,使用剂量为 $2.5 \sim 25\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的米非司酮治疗子宫肌瘤 3~6 个月是有效的,表明米非司酮能够抑制子宫平滑肌瘤的生长,减小病灶体积,并缓解平滑肌瘤引起的出血和盆腔疼痛等临床症状。且应用米非司酮后没有发现子宫内膜的非典型性或异型性增生。Yerushalmi 等^[28]报道在二期临床试验中经阴道给药米非司酮 $10\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,治疗 3 个月后能够有效控制出血量并减小肌瘤的体积。以上研究均表明,米非司酮治疗子宫肌瘤具有广阔的应用前景:它可以使子宫肌瘤体

积缩小、减少子宫出血量,具有明显的临床疗效。

2.2 子宫内膜异位症 子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)是指子宫内膜组织在子宫腔被覆内膜以外的部位生长、浸润。全球超过 7 000 万女性患有此病,其在育龄妇女中发病率高达 5% ~ 15%,且近年来临床发病率呈明显上升趋势。其临床表现主要为进行性痛经和不孕,不孕率高达 30% ~ 40%。Zhang^[29]采用米非司酮对 65 例子宫内膜异位症病人保守治疗 12 个月后,发现病人体内 FSH、E2 和 LH 水平明显改善($P < 0.001$),子宫内膜厚度变薄,症状明显减轻。且与腹腔镜微创结合药物治疗组相比,米非司酮治疗组的病人怀孕率更高。Mei 等^[30]研究表明,米非司酮能够抑制子宫内膜异位模型大鼠体内植入内膜的增殖。周青松^[31]对 37 例中重度痛经的子宫内膜异位症病人进行月经第 14 天开始口服米非司酮 $6.25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,每次连续用药 4 d。治疗 1 年后发现对其中 89.19% 的病人有效:痛经减轻、月经量明显减少,月经前子宫内膜厚度亦有降低,但子宫大小及卵巢异位内膜囊肿大小变化不明显。劳丹青等^[32]对 50 例子宫内异位症采用米非司酮治疗后发现,病人血清中脂联素较对照组明显升高,而肝细胞生长因子水平降低,病人病情也得到明显改善。综上可知,米非司酮对于抑制内膜细胞增殖、缓解子宫内膜异位症症状有着较好的效果,值得推广,但用量和疗效、长期应用的安全性等还有待进一步研究。

2.3 子宫异常出血 子宫异常出血(Abnormal Uterine Bleeding, AUB)是妇科一种可由多种原因导致的育龄期妇女常见疾病,泛指与正常月经的周期频率、出血量及出血时间长短等任何一项不符的、源自子宫腔的异常出血^[33]。其病因大多数是调节生殖系统的内分泌紊乱引起的,米非司酮可调节机体的雌激素水平,避免体内因雌激素水平的波动而导致的子宫异常出血。刘秀敏等^[34]认为米非司酮能改善子宫组织结构、减轻子宫重量,并抑制子宫卵泡的发育,促使残余卵泡凋亡,在治疗子宫异常出血中有较好效果。

3 小结与展望

米非司酮是目前唯一进行大规模临床试验的孕激素拮抗剂,现阶段主要应用于生殖医学领域。近年来众多体外研究发现其也具有抑制细胞增殖分化作用,尤其是对宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌等恶性肿瘤以及一些恶性增殖的良性疾病具有较强的抑制作用。此外,米非司酮长期应用副作用小,价格便宜,口服方便,病人易于接受。希望随着

基础研究和临床前研究的不断深入,其作用机制更加清楚,效果更加确切,使得米非司酮能够早日成为这些妇科疾病的临床常规用药。

参考文献

- [1] HAGAN CR, LANGE CA. Molecular determinants of context-dependent progesterone receptor action in breast cancer[J]. BMC Medicine, 2014, 12(2): 32-40.
- [2] KNUTSON TP, LANGE CA. Tracking progesterone receptor-mediated actions in breast cancer[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2014, 142(1): 114-125.
- [3] COLEMAN RL, MONK BJ, SOOD AK, et al. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2013, 10(4): 211-224.
- [4] 焦丽敏, 梁进, 王琼, 等. 卵巢癌组织中 microRNA-7 表达水平及其临床意义[J]. 安徽医药, 2016, 20(3): 504-507.
- [5] GOYENECHE AA, CARON RW, TELLERIA CM. Mifepristone inhibits ovarian cancer cell growth in vitro and in vivo[J]. Clinical Cancer Research, 2007, 13(11): 3370-3379.
- [6] GOYENECHE AA, SEIDEL EE, TELLERIA CM. Growth inhibition induced by antiprogesterins RU-38486, ORG-31710, and CDB-2914 in ovarian cancer cells involves inhibition of cyclin dependent kinase2[J]. Investigational New Drugs, 2012, 30(3): 967-980.
- [7] 刘颖, 王丽莉. 米非司酮调控卵巢癌细胞表达葡萄糖神经酰胺合成酶并逆转其多药耐药性[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(9): 1727-1730.
- [8] GAMARRA-LUQUES CD, HAPON MB, GOYENECHE AA, et al. Resistance to cisplatin and paclitaxel does not affect the sensitivity of human ovarian cancer cells to antiprogesterin-induced cytotoxicity[J]. Journal of Ovarian Research, 2014, 4(7): 45-56.
- [9] TELLERIA CM. Repopulation of ovarian cancer cells after chemotherapy[J]. Cancer Growth and Metastasis, 2013, 18(6): 15-21.
- [10] ROCERETO TF, SAUL HM, AIKINS JA, et al. Phase II study of mifepristone (RU486) in refractory ovarian cancer[J]. Gynecologic Oncology, 2000, 77(3): 429-432.
- [11] SIEH W, KOBEL M, LONGACRE TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: An ovarian tumor tissue analysis consortium study[J]. Lancet Oncology, 2013, 14(9): 853-862.
- [12] MOE BG, VEREIDE AB, ORBO A, et al. High concentrations of progesterone and mifepristone mutually reinforce cell cycle retardation and induction of apoptosis[J]. Anticancer Res, 2009, 29(4): 1053-1058.
- [13] 路真真, 颜磊, 张辉, 等. 米非司酮通过调控 H19 基因甲基化抑制子宫内膜癌细胞的迁移[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(6): 411-416.
- [14] 黄玉秀. 不同浓度米非司酮抑制子宫内膜癌细胞增殖的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(15): 1533-1535.
- [15] SCHNEIDER CC, GIBB RK, TAYLOR DD, et al. Inhibition of endometrial cancer cell lines by mifepristone (RU 486) [J]. J Soc Gynecol Invest, 1998, 5(6): 334-338.
- [16] 杨丽君, 张秋实, 李敏清, 等. 米非司酮对子宫内膜癌细胞增殖抑制的研究[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(19): 2640-2642.