

棉酚治疗子宫内膜异位症和子宫肌瘤的临床观察及其作用部位

中国医学科学院

首都医院妇产科 韩美玲 葛秦生 王慧兰 马雪华
药物研究所 周兰芳

在我国某些地区,人们食用生棉籽油后男性发生不育,女性出现闭经和子宫萎缩。大量动物实验证实其有效成份棉酚能抑制精子发生并已应用于临床作为男性避孕药⁽¹⁾。1977年起棉酚试用于女性治疗功能性子宫出血有一定疗效⁽²⁾,并发现对子宫内膜有明显的萎缩作用。根据棉酚对子宫内膜的特异作用,我们重点观察了对子宫内膜异位症和子宫肌瘤的疗效并探讨其作用部位。

材料和方法

一、一般资料:选择自愿接受棉酚治疗并定期随访者共 74 例。其中子宫内膜异位症 21 例、子宫肌瘤 30 例及子宫内膜异位合并肌瘤 23 例。年龄:40 岁以下 13 例,40~50 岁 54 例(72.0%),50 岁以上 7 例;最小 23 岁,最大 56 岁。病程:5 年以上 37 例,10 年以上 15 例;最短 3 个月,最长 17 年。治疗前除 2 例因痛经严重已切除子宫外,72 例中 66 例(91.7%)月经过多,46 例(63.9%)周期紊乱。

二、观察方法:设专题门诊观察病人。治疗前全面检查除外心、肝、肾疾病,包括血尿常规、肝功能及血钾,必要时作心电图。当出现较重的症状时需重复上述化验。妇科检查包括治疗前、治疗中及治疗后基础体温、阴道涂片、盆腔检查、子宫内膜病理形态与组织化学检查及血中 FSH 和 LH (WHO 试剂)等变化。组织化学按 Gomeri 法检查酸性磷酸酶,Denielli 法检查硷性磷酸酶,过碘酸雪夫反应显示糖元,苏丹黑 B 显示脂质以及 Drechet 法检查核糖核酸。

三、药物剂量:应用西安油脂厂生产的醋酸棉酚,开始一日二次,每次 20mg 共 20 天;后减为 40mg,每周二次;临床症状开始减轻,即减为 20mg,每周二次;明显见效或出现闭经后用维持量 20mg,每周一次。一般服药 5~6 个月为一疗程,少数延长至 7~8 个月。体弱、严重贫血或反应重者,适当减量或短期停药。棉酚有排钾作用,为防止低钾必须同时补钾,可加用 10%枸橼酸钾 10ml,日 2~3 次。

四、随访:54 例停药后每 1~2 个月随访观察基础体温、阴道涂片、肌瘤大小、内膜异位结节和巧克力囊肿等变化以了解晚期疗效。随访时间停药后半年以上 36 例(66.7%),1 年以上 25 例(46.0%),最长 1 年 8 个月。

结 果

一、疗效评定

(一)近期疗效标准。1.子宫内膜异位症:消失一指痛经、异位结节和触痛或巧克力囊肿消失。减轻一症状和体征减轻。无效一症状和体征同前。2.子宫肌瘤出血,闭经一出血停止。显效一经量减少一半以上、周期延长二周以上。有效一经量减少不及一半、周期延长一周以上。无效一经量和周期无改变。治疗结束时肌瘤如比治疗前减小妊娠二周以上称缩小。

(二)晚期疗效标准:指停药月经恢复后症状和体征的表现,分消失、减轻和同前(复发)。

二、近期疗效

1.子宫内膜异位症的疗效:子宫内膜异位症 21 例,子宫肌瘤合并内膜异位 23 例,共 44 例,其中 2 例子宫切除后仍有周期疼痛。用棉酚治疗后,35 例(83.3%)达闭经,7 例(16.7%)经量显著减少,痛经和异位病灶触痛全部消失或减轻。32 例异位结节中 90.6%消失或减轻,3 例(9.4%)无改变。另有 7 例盆腔检查有粘连性小囊肿,3×2.5×2cm³~4×4×3cm³大小,临床诊断为巧克力囊肿。治疗后 2 例消失,4 例同前,1 例虽症状显著减轻,囊肿突然增大至 8×8×9cm³,手术切除证实为巧克力囊肿。

2.子宫肌瘤的疗效:单纯子宫肌瘤 30 例,肌瘤合并内膜异位 23 例,共 53 例。治疗后出现闭经 40 例(75.5%);显效 5 例(9.4%);有效 7 例(4 例为粘膜下肌瘤);1 例合并血液病无效。闭经病例的疗程均在 5 个月以上,服药 5 个月 9 例,6 个月 20 例,7 个月 6 例,8 个月 5 例。疗程结束时复查肌瘤 46 例(86.8%)较治疗前缩小,5 例(9.4%)无变化,2 例未查。

三、卵巢功能和垂体促性腺激素变化

1. 基础体温: 74例中有体温记录者68例, 其中治疗前为双相型46例, 单相型21例, 时单时双型1例。服药1个月无明显变化, 2个月后有13例从双相转为单相(28.2%), 3个月后有36例(78.2%)转为单相, 10例仍维持双相但黄体期短, 服药4与5个月时体温单相各为41例(89.1%)与45例(97.8%), 服药6个月后全部转为单相。

2. 阴道涂片: 治疗前共检查涂片72例, 激情素水平角化细胞中度影响59例(82.0%), 轻度影响13例(18.0%)。服药3个月后复查, 激情素水平明显下降, 中度影响仅6例(8.3%), 轻度影响29例(40.3%), 呈低落者37例(51.4%)。

3. 子宫内膜: 治疗前在经前一周取内膜进行病理检查共41例。治疗2~3个月后同期复查15例, 1例在中期取材。结果: 3例分泌腺体明显减少, 6例为增殖期(图1-a, 1-b见插页1), 1例已萎缩; 5例无明显改变; 1例取材不满意。治疗4~5个月后复查25例。20例内膜已极度萎缩, 几无内膜(图2-a, 2-b见插页1); 5例内膜极薄, 只见少许增殖期腺体。治疗前后内膜组织化学检查16例, 治疗后2~3个月取材, 酸、硷性磷酸酶无明显变化, 脂质和核糖核酸稍有变化但意义不大, 9例有不同程度的糖元减少。治疗后4~5个月上述指标均明显减少。

4. 垂体促性腺激素测定: 本文20例进行了血LH与FSH的测定。16例年龄为40岁以上, 4例20~30岁。最小23岁, 最大52岁。治疗前于月经中期及黄体期各取血一次, 治疗后每1~2个月重复取血至疗程结束, 2例追查至月经恢复, 结果服药前, 中期FSH平均7.9mIU/ml, LH 15.6 mIU/ml, 黄体期FSH 3.5mIU/ml, LH 7.3 mIU/ml。服药1~2个月无明显改变, 3个月后FSH、LH明显上升达绝经后水平(见附表)。2例月经恢复后FSH与LH下降到正常水平。有2例48与52岁, 各服药1~2个月雌激素水平立即下降, FSH、LH相继升高; 2例29岁、30岁, 服药4~6个月雌激素水平无明显下降, FSH、LH仍维持低水平。另1例41岁服药2个月, FSH正常, LH > 50mIU/ml, 后中断治疗1个月, LH下降至原水平, 再继续服药2个月, FSH上升 > 40 mIU/ml, LH > 50 mIU/ml, 说明血中FSH、LH波动与服药直接有关, 停药后可恢复。

四、副作用: 本组开始剂量较大, 产生灼热、潮红、心悸、胸闷、浮肿、多尿、皮疹、无力以及消化道症状。当剂量改为每周20mg 2次, 仅有轻度恶心,

附表 棉酚治疗前后FSH、LH测定20例均数

		FSHmIU/ml	LHmIU/ml
治疗前	中 期	7.9	15.6
	黄 体 期	3.5	7.3
治 疗 后	1 月	6.8	10.0
	2 月	5.8	12.3
	3 月	22.7	25.9
	4 月	35.8	42.2
	5 月	33.5	42.4
	6 月	27.2	33.9
	7 月	>40.0	>50.0
	8 月	>40.0	>50.0

浮肿和无力。发生闭经后出现轻度潮红、发热、出汗等绝经症状。2例未定时补钾, 各于停药后1个月和3个月出现低血钾软瘫和期前收缩, 血钾低于3 mEq/L, 心电图出现u波。2例均经静脉补钾2~4周而愈, 分别随诊半年和1年无复发。另有6例服药5个月出现转氨酶升高, 停药1~3个月内均恢复。

五、晚期疗效:

1. 月经恢复: 54例停药后定期随诊。47例治疗期间出现闭经, 5例经量显著减少, 2例有子宫切除史。33例月经已恢复, 其中28例(84.8%)于停药半年内恢复。月经恢复与服药时间关系不明显。45岁以下、卵巢和内膜抑制较轻者比45岁以上容易恢复。另14例仍闭经。10例随诊仅4个月, 另4例年龄各41、45、46、55岁已随诊1年, 尚未恢复月经, 可能已进入绝经。

2. 出血情况: 33例已恢复月经者, 27例第一次经量很多, 对症治疗后19例再次来经出血减少, 8例持续增多, 另外3例于月经恢复3~4个月和半年后出血增多, 共11例(30%)复发。另有三例正常。

3. 痛经: 随诊21例。8例症状消失, 8例减轻, 5例复发(24%)。2例月经恢复即复发, 另3例于月经恢复后4、6、7个月复发。

4. 内膜异位病灶: 异位病灶触痛19例中13例消失(68.4%)、2例减轻(10.5%)、4例同前(21.1%)。异位结节16例中9例消失(56.2%)、2例减轻(12.5%)、5例同前(31.3%)。巧克力囊肿6例中2例消失、4例同前。内膜异位病变范围按Acosta分类⁽³⁾分轻、中、重度。轻度内膜异位8例中1例复

发、中度7例中2例复发、重度2例中1例复发。内膜异位病变的程度与复发成正比。

5. 肌瘤：随诊28例中，20例(71.4%)比治疗前缩小、6例(21.4%)同前、2例(7.1%)比治疗前增大。

6. 卵巢功能恢复：月经恢复的33例中治疗前为双相型体温26例，治疗后23例继续观察体温，15例(65.2%)已恢复双相。激情素水平33例中除3例仍维持轻度低落，其余均恢复原水平。

讨 论

一、棉酚的作用部位：近十年的实验证明长期服用棉酚对雄性动物和人类有抗生育作用，其作用机理为抑制和干扰睾丸曲细精管生精上皮的增殖和分化⁽⁴⁾对雌性动物的研究报道较少。对大鼠在灌药期间虽减少受孕，但不影响正常性周期，卵巢内各级卵泡和黄体依然存在⁽⁵⁾，临床上妇女服用棉酚后产生明显的生殖功能减退^(6~8)武汉医学院报告在棉酚影响下开始1~2个周期尿中雌素排量无变化，孕二醇低于正常值；当服药2~5个月后尿中雌素和孕二醇明显下降。北京市棉酚协作组的观察结果相似，服药60天(每天20mg)后起效，血清雌二醇和孕酮含量不同程度下降，生物测定尿中促性腺激素升高。本文资料从基础体温，阴道涂片以及血中垂体促性腺激素测定看出服药2~3个月后黄体功能先受影响，随服药时间延长，基础体温单相，激情素水平继续下降，血中FSH、LH含量明显升高。说明棉酚的作用直接抑制卵巢，并不作用于垂体。更年期妇女的卵巢对棉酚反应更为敏感，治疗后雌激素水平下降快，年轻妇女服药后对卵巢功能的抑制较慢，疗程相应延长，但亦有个体差异。

棉酚对内膜的作用更为突出。服药2~3个月后蓄元和分泌腺体不同程度的减少符合黄体功能消退。服药4~5个月后内膜高度萎缩，其程度重于雌素下降水平，应考虑棉酚对内膜有直接的特异作用。最近刘以训⁽⁹⁾等给患者服棉酚3天(每日40mg)，服药前后测定血清和内膜中雌孕激素以及内膜组织中雌孕激素受体含量。结果血清中雌孕激素无明显改变；内膜组织中雌素含量稍有下降，而孕酮含量棉酚组比对照组明显下降。子宫内膜中细胞质雌孕激素受体显著下降，细胞核内雌激素受体含量下降较少。上述试验说明短期服用棉酚，卵巢功能未受影响。血中雌孕激素未产生变化之前，子宫内膜组织中雌孕激素受体以及孕酮含量均已显著下降。显然这一作用并不通过垂体—卵巢系统而直接作用于内膜。结合我们的观察，看来内膜对棉酚的反应比卵巢的作用更为敏感。这一

特异作用提示棉酚亦可能作为女性避孕的新药物。

二、棉酚对子宫内膜异位与子宫肌瘤的疗效评价：过去对内膜异位症用孕激素产生假孕的保守疗法，效果不甚满意。虽近年丹那唑在美国被推崇，效果显著^(10~12)，但价格高昂。由于棉酚对卵巢和内膜的特异作用，用以治疗内膜异位症造成假绝经，疗效显著，作用持久，停药后月经仍能恢复。晚期疗效亦较满意，多数病例症状和体征消失和减轻，复发率24%，疗效与丹那唑相似，而棉酚药源充足，价格低廉，便于推广。

对子宫肌瘤，过去除切除子宫外，保守疗法主要为随诊观察。利用棉酚对内膜和子宫的萎缩作用，能控制出血和肌瘤发展，为保守治疗提供一项新的有效方法，尤其适合于中小型肌瘤。至于棉酚对子宫肌瘤的萎缩作用，继发于抑制卵巢功能使雌激素低落，或对肌纤维有直接作用尚待研究。

三、棉酚的缺点是起效慢，不能立即起止血作用，且有排钾作用和微毒。本组所用剂量较大，使用中产生低血钾2例，个别病例尚有一过性肝功能异常。今后应继续摸索使用方法，寻找最低有效剂量以减轻副作用和提高安全性。

参 考 文 献

1. 男用节育药全国协作组：一种新的男性节育药——棉酚 中华医学杂志58:455, 1978
2. 周苏文等：棉酚治疗更年期子宫功能性出血病的初步体会. 北京第二医学院医学资料12:13, 1979
3. Acosta AA, et al: A proposed classification of pelvic endometriosis. Obstet Gynecol 42:19, 1973
4. 王迺功等：醋酸棉酚对雄性大鼠抗生育作用. 中华医学杂志59:402, 1979
5. 周苏文等：棉酚对雌性大白鼠生殖器官作用的实验观察. 北京第二医学院医学资料12:171, 1979
6. 韩美玲：棉酚治疗更年期功能性出血、子宫肌瘤及内膜异位症的初步报告. 中国医学科学院学报2(3):167, 1980
7. 武汉医学院第二附属医院妇产科教研室等：棉酚在妇科应用的临床观察及其作用机理的初步探讨. 中华妇产科杂志16(3):132, 1981
8. 周苏文：醋酸棉酚在妇科临床应用的总结. 中华妇产科杂志16(3):137, 1981
9. 刘以训等：醋酸棉酚对人的子宫内膜性甾体激素受体含量的影响. 中华妇产科杂志16(3):129, 1981
10. Buttram VC, et al: Endometriosis. Current Problems in Obstetrics and Gynecology 2(2):37, 1979
11. Rannevik G: Hormonal metabolic and clinical effects of danazol in treatment of endometriosis. Postgraduate Medical Journal 55(suppl.5):14, 1979
12. Rönnberg, et al: Effect of danazol in the treatment of severe endometriosis. Postgraduate Medical Journal 55(suppl.5):21, 1979

棉酚治疗子宫内膜异位症和子宫肌瘤 的临床观察及其作用部位

韩美玲等

(正文见 159 页)

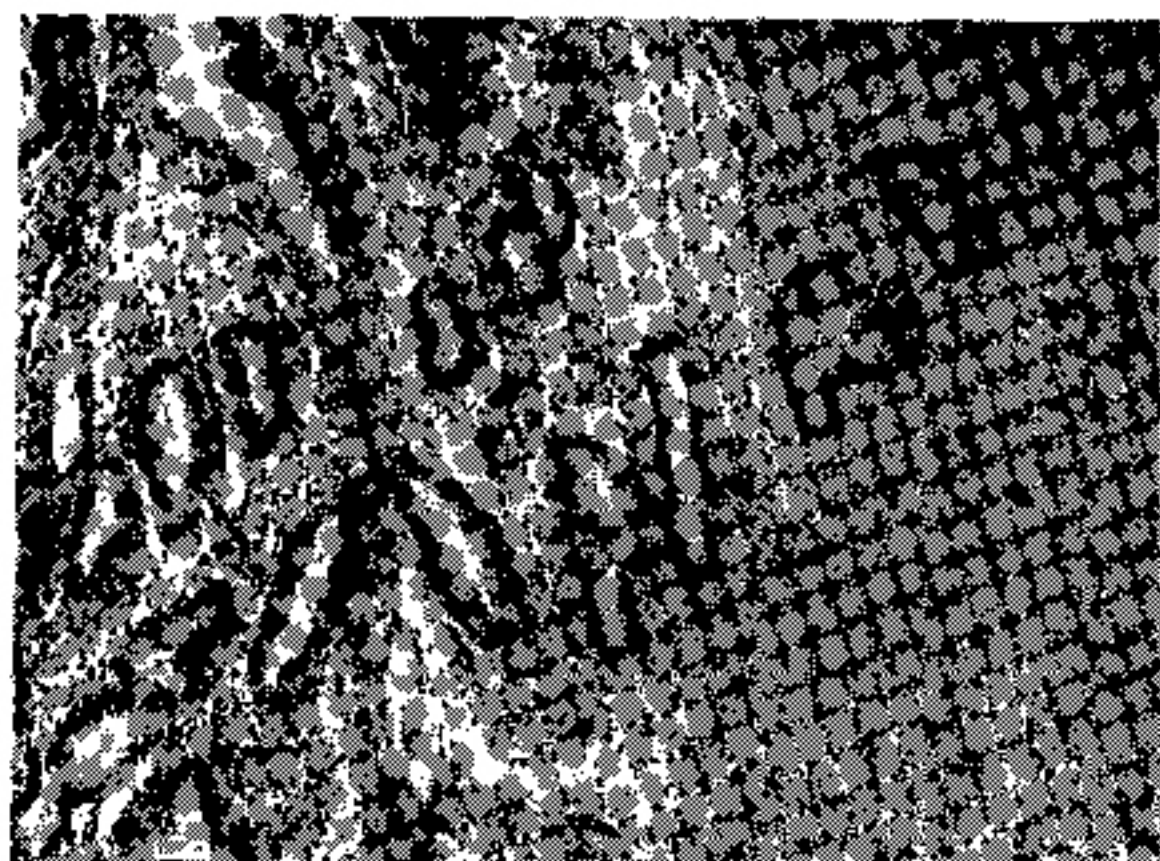


图 1—a 棉酚治疗前：呈中期分泌期子宫内膜，腺体弯曲，间质水肿。 $\times 100$

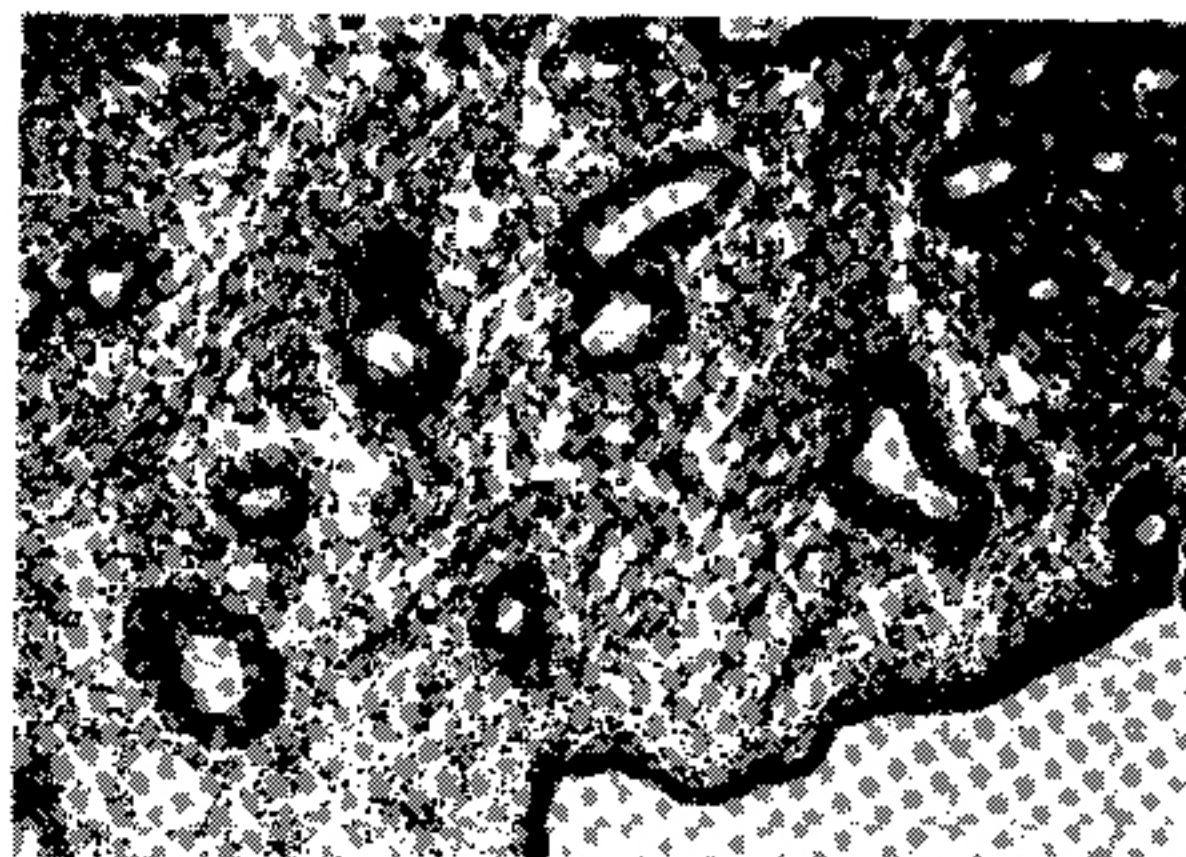


图 1—b 棉酚治疗 2~3 个月：子宫内膜为中期增殖期，间质水肿。 $\times 100$

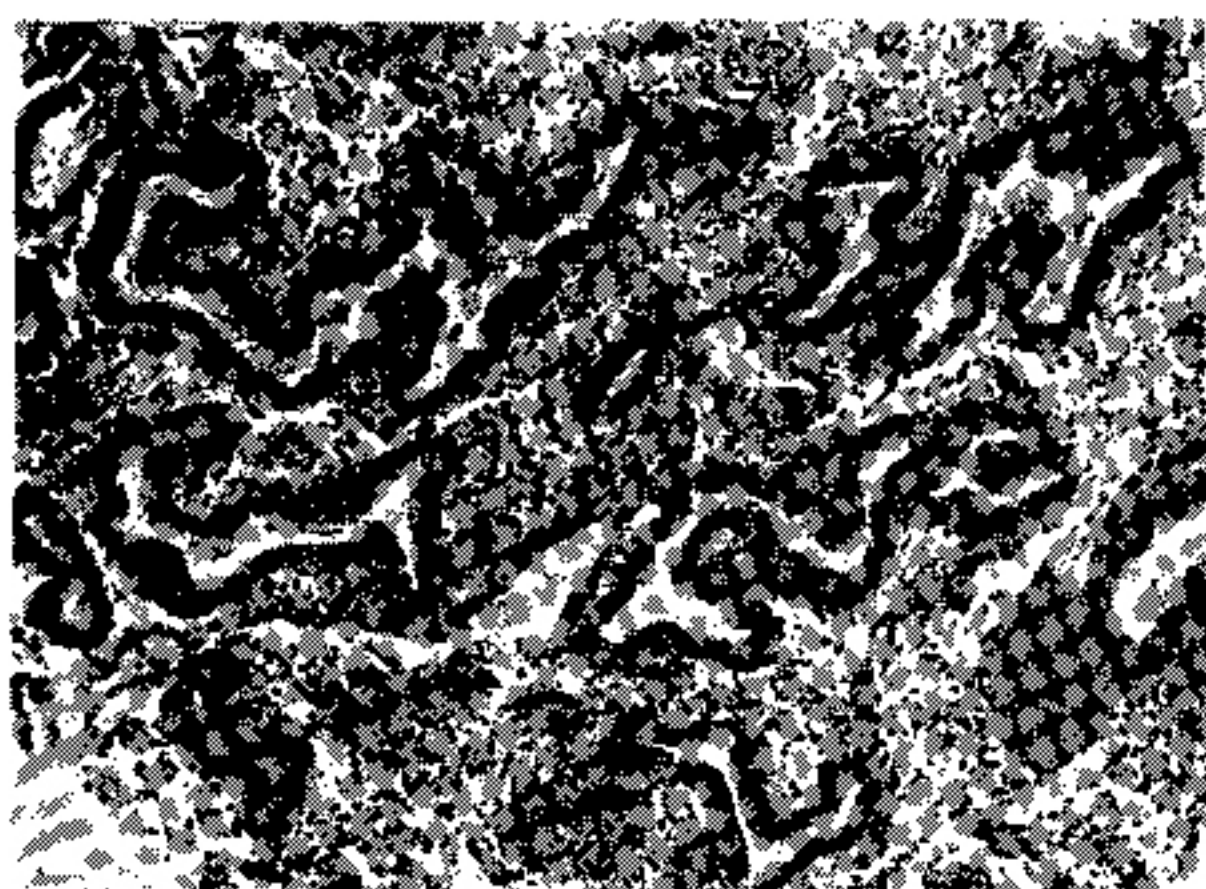


图 2—a 棉酚治疗前：中期分泌期子宫内膜，腺体较多，弯曲，腺腔内有分泌物，间质水肿。

$\times 125$

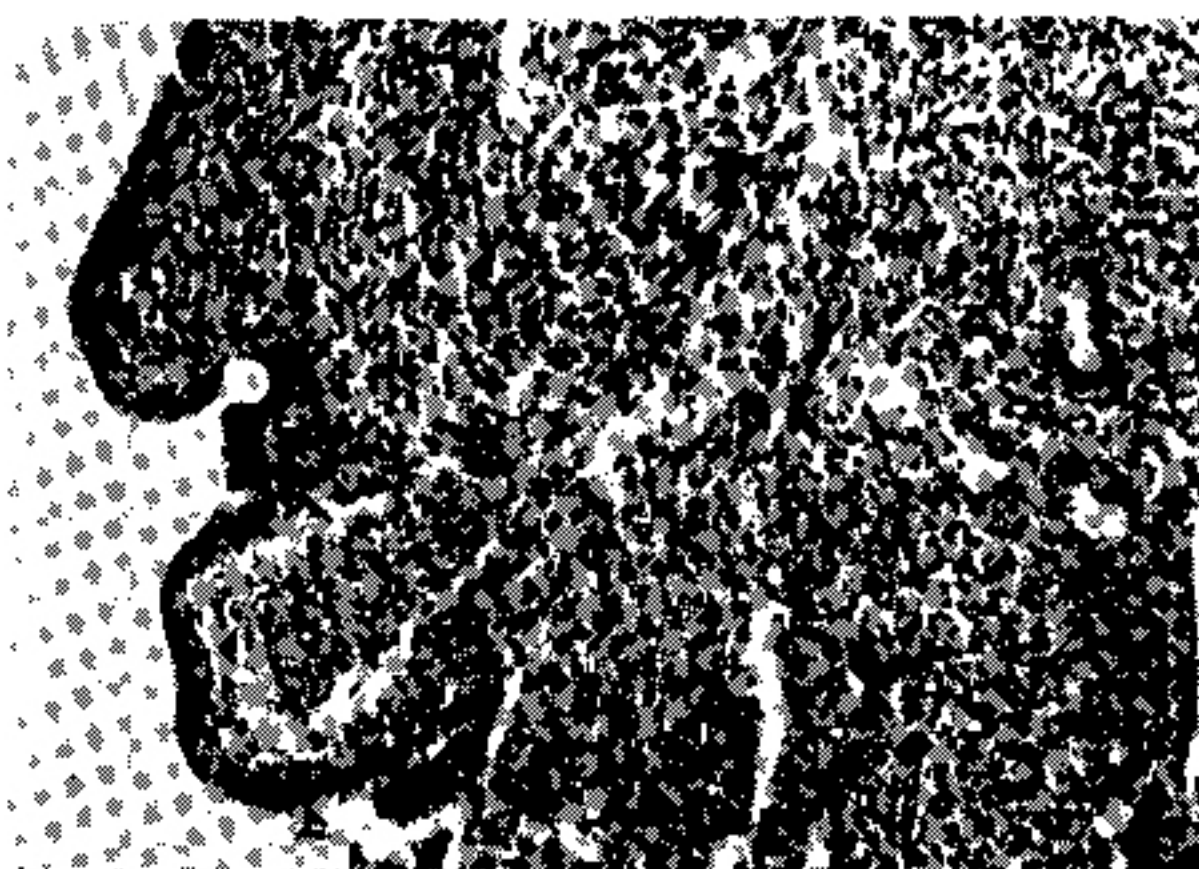


图 2—b 棉酚治疗后 4~5 个月：子宫内膜萎缩，变薄，腺体稀少，呈管状。

$\times 250$