

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00562

• 短篇论著 •

## 早期子宫内膜癌患者术后应用黑升麻制剂治疗绝经相关症状

李文\*, 孙宁霞, 陈旭, 郎涤飞, 金志军

第二军医大学长征医院妇产科, 上海 200003

**[摘要]** **目的** 探讨黑升麻制剂(莉芙敏片)用于治疗早期子宫内膜癌患者术后绝经相关症状的安全性和有效性。**方法** 60例因子宫内膜癌Ⅰ期术后出现绝经相关症状的患者,根据用药意愿分为莉芙敏研究组及不用药对照组,每组各30例。莉芙敏组口服莉芙敏片20 mg,每日2次,共24周;对照组不服药。随访12个月,比较2组的Kupperman绝经指数(KMI)总分、骨密度、肝肾功能、血常规等实验室检查项目及肿瘤复发率、死亡率。**结果** 莉芙敏组治疗前KMI总分为 $26 \pm 7$ ,治疗24周后为 $9 \pm 4$ ,较治疗前明显降低( $P < 0.05$ );对照组KMI总分治疗前、后分别为 $25 \pm 8$ 和 $21 \pm 5$ ,差异无统计学意义。莉芙敏组骨密度值在治疗前、后分别为 $(0.790 \pm 0.17)$ 和 $(0.891 \pm 0.21)$  g/cm<sup>2</sup>,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组骨密度值治疗前、后分别为 $(0.808 \pm 0.19)$ 和 $(0.816 \pm 0.15)$  g/cm<sup>2</sup>,差异无统计学意义。莉芙敏组服药期间无不良事件发生。随访1年对照组有1例肿瘤复发,莉芙敏组和对对照组各有1例死亡。**结论** 黑升麻制剂可用于改善早期子宫内膜癌患者术后的绝经相关症状,且不增加肿瘤的复发率。

**[关键词]** 子宫内膜肿瘤;绝经期;黑升麻**[中图分类号]** R 737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)05-0562-03

### Cimicifuga racemosa for treatment of menopausal symptoms in patients with early endometrial cancer after operation

LI Wen\*, SUN Ning-xia, CHEN Xu, LANG Di-fei, JIN Zhi-jun

Department of Obstetrics and Gynecology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of black cohosh (cimicifuga racemosa, Remifemin) for treatment of menopausal symptoms in patients with early endometrial cancer after operation. **Methods** Sixty patients with early endometrial cancer, who suffered menopausal symptoms after operation, were evenly divided into experimental group and control group. Patients in the experimental group took Remifemin tablet (20 mg) twice a day for 24 weeks. Patients in the control group took no drugs. All the patients were followed up for 12 months. The Kupperman menopause index (KMI), bone mineral density (BMD), cancer recurrence rate, death rate, and hepatic and renal functions were compared between the two groups. **Results** The KMI score of the experimental group was significantly decreased 24 weeks after treatment with Remifemin ( $9 \pm 4$  vs  $26 \pm 7$ ,  $P < 0.05$ ), and that in the control group was not significantly changed ( $21 \pm 5$  vs  $25 \pm 8$ ,  $P > 0.05$ ). The BMD in the experimental group was significantly increased 24 h after treatment with Remifemin ( $[0.891 \pm 0.21]$  g/cm<sup>2</sup> vs  $[0.790 \pm 0.17]$  g/cm<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ ); and there was no significant difference in the control group ( $[0.816 \pm 0.15]$  g/cm<sup>2</sup> vs  $[0.808 \pm 0.19]$  g/cm<sup>2</sup>,  $P > 0.05$ ). No adverse effects were observed in the experimental group. During 1-year follow-up, one patient died in the experimental group; one had recurrence and one died in the control group. **Conclusion** Black cohosh can improve the menopausal symptoms in patients with early endometrial cancer after operation, without increasing the risk of tumor recurrence.

**[Key words]** endometrial cancer; menopause; cimicifuga racemosa

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(5):562-564]

随着对恶性肿瘤的治疗手段不断提高,患者的生存时间得到延长,因此术后的生存质量成为人们日益关注的问题。妇科恶性肿瘤尤其是子宫内膜癌患者的手术往往造成患者卵巢的去势,大多数患者很快出现绝经相关症状,具备激素替代治疗的指征,但子宫内膜癌是雌激素依赖性肿瘤,外源

性雌激素是否会刺激体内隐匿性肿瘤细胞的生长,从而引起肿瘤复发,这个问题一直困扰着妇科医生。既能改善内膜癌患者的生活质量,又不会增加肿瘤的复发率和病死率的药物是临床医生和患者的迫切需要。莉芙敏片是黑升麻根茎异丙醇提取物,体外实验证实无雌激素样作用,对子宫内膜细

**[收稿日期]** 2011-12-28 **[接受日期]** 2012-05-05**[作者简介]** 李文,副教授,副主任医师。

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885873, E-mail: lyliwen@sina.com

胞无刺激作用<sup>[1-2]</sup>。该药用于治疗围绝经期症状已经有50年的历史,本研究应用莉芙敏片治疗子宫内膜癌术后患者的围绝经期症状,以探讨其安全性和有效性。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 2007年3月至2010年8月间在我院门诊就诊的子宫内膜癌手术后患者,病理证实为子宫内膜腺癌I期,行全子宫及双侧附件切除术,或同时行盆腔淋巴结清扫术,无淋巴结转移,术后无须放、化疗,符合以下条件者:年龄在55岁以下,术后半年以上出现绝经期症状,Kupperman绝经指数(KMI)总分<sup>[3]</sup>≥15分,共60例。排除条件:服药前4周内使用过激素类、抗抑郁及镇静药物;服药前1周使用过大豆异黄酮等药物和食品。

1.2 方法 根据患者用药意愿分为不用药对照组和莉芙敏组。患者年龄、手术分期、肿瘤生长范围和侵犯深度、手术范围,及治疗前的一般情况在2组间比较差异无统计学意义。具体见表1。本研究所使用的药物为口服的黑升麻根茎的异丙醇提取物[商品名莉芙敏片(进口药注册证号:Z20080002),德国 Schaper&Brummer 公司生产]。每片莉芙敏片含20 mg生药(批号:824821)。莉芙敏组口服莉芙敏20 mg,2片/d,对照组不服药。连续24周。莉芙敏片用药前询问患者病史,记录KMI评分,测量身高、体质量、血压,进行妇科检查及阴道残端刮片、盆腔B超、乳腺B超等检查。应用双能X线测定全身骨密度平均值,测血常规、肝肾功能、血脂、血糖、CA125以及雌二醇、卵泡刺激素水平。

表1 患者的一般资料

项目	莉芙敏组	对照组
年龄(岁)	50.2±7.9	52.1±9.1
手术分期(n)		
I A	9	7
I B	16	17
I C	5	6
病理分级(n)		
1	16	13
2	11	12
3	3	5
术后放疗或化疗(n)	2	1
术后入组时间(月)	10.5±3.9	11.7±6.0

1.3 疗效观察和评价 所有患者经过评估后入组,服药后4周、12周、24周、12个月进行随访和记录,包括KMI评分、骨密度(双能X线)、体质量、血压、盆腔情况(妇检、超声)、不良事件和合并用药等。24周及12个月时复查用药前所有项目。实验过程中不能使用其他激素类药物、可能干扰围绝经期症状的药物和食物以及镇静、抗抑郁等药物。

以KMI总分(KMI总分包括11项:潮热多汗、感觉异常、失眠、紧张焦虑、易激动、眩晕、乏力、关节痛、头痛、心悸及皮肤蚁走感)和骨密度作为主要疗效指标。以肿瘤复发和治疗前后的血压、体质量、乳腺检查情况、盆腔检查及超声情况和各项实验室检查指标等作为安全性指标。通过临床检查或影像学检查判断是否有肿瘤复发,以及因肿瘤或其他疾

病死亡情况。无瘤生存时间为服药开始到随访结束时。

1.4 统计学处理 采用SPSS 15.0软件进行统计学分析,KMI评分数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验进行统计学分析。不良事件发生情况用百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验进行比较。检验水平( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 疗效比较 治疗前2组KMI评分差异无统计学意义。应用莉芙敏片治疗4周后,患者的围绝经期症状明显改善,在24周时的KMI评分比治疗前明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组KMI评分在24周时略有下降,但差异无统计学意义。24周时莉芙敏组KMI评分与对照组相比明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前2组骨密度差异无统计学意义,应用莉芙敏片24周后患者的骨密度水平增加,与治疗前及对照组治疗后相比差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者治疗效果比较

指标	莉芙敏组	对照组
KMI评分		
治疗前	26±7	25±8
治疗后24周	9±4*△	21±5
骨密度( $g \cdot cm^{-1}$ )		
治疗前	0.790±0.17	0.808±0.19
治疗后24周	0.891±0.21*△	0.816±0.15

\* $P < 0.05$ 与治疗前比较;△ $P < 0.05$ 与对照组比较

2.2 患者肿瘤复发和生存情况 莉芙敏组在用药过程中均未出现药物引起的不良反应,肝肾功能、血常规、血脂等治疗前后均未发生显著改变。莉芙敏组在随访的12个月中有1例死亡,死因为急性心肌梗死。对照组有1例肿瘤复发,复发部位为盆腔;1例因肿瘤盆腹腔转移死亡。两组比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

3.1 子宫内膜癌术后的激素替代治疗(HRT) 子宫内膜癌在欧美等发达国家是发病率最高的妇科恶性肿瘤,在我国尤其是上海、北京等经济发达地区发病率也日益增加。全子宫+双侧附件切除术后多出现围绝经期症状,具有HRT的应用指征。但有研究表明长期无保护雌激素的外源性服用会造成患者子宫内膜癌的危险性增加<sup>[4]</sup>。而另有国内外的报道表明对于有明确指征的患者使用HRT,死亡率和复发率并未增加,甚至有文献报道HRT可以降低内膜癌术后的复发率<sup>[5]</sup>。因此对于子宫内膜癌患者术后是否应用HRT一直存在争议。

一项针对内膜癌患者术后使用雌激素的安全性的随机双盲的研究进行了7年,由于2003年WHO发表的关于HRT的结论而停止,但是在停止前已经完成的病例资料的分析表明,接受HRT的患者内膜癌的复发率和新的肿瘤的发生率都很低,提示子宫内膜癌患者术后应用HRT较安全<sup>[6]</sup>。尽管如此,出于对外源性雌激素使用安全性的担心,

HRT的使用一直不能被广泛接受。这使得妇科医生和患者希望寻找到能够缓解症状的非雌激素类药物,黑升麻类药物正成为可能的选择。

3.2 黑升麻(莉芙敏片)治疗围绝经期症状的有效性和安全性 莉芙敏是一种黑升麻根茎的异丙醇提取物。黑升麻的药用部分为根和茎,最主要的活性成分是三萜皂苷,以及植物甾醇、异阿魏酸等<sup>[7]</sup>。目前的研究表明,黑升麻根茎提取物无雌、孕、雄激素活性,也不属于植物雌激素,其作用机制尚未完全明确;黑升麻提取物(莉芙敏)可能作为一种神经递质调节物,直接作用于中枢神经系统,或直接作用于5-羟色胺受体和 $\mu$ -阿片受体而发挥作用<sup>[8]</sup>。莉芙敏用于围绝经期症状的治疗在国外已经有50多年历史,许多报道证实莉芙敏对于缓解潮热、盗汗等血管舒缩症状的效果和经皮雌激素相当,可能原因是通过调节下丘脑视前区的体温调节中枢的5-羟色胺1A受体(5-HT<sub>1A</sub>R)和5-羟色胺2A受体(5-HT<sub>2A</sub>R)的表达,使得二者保持动态平衡,恢复体温中枢的正常状态。而5-HT系统不仅参与体温调节,对其他生理功能和病理状态也有重要调节作用,包括睡眠、摄食和精神情感性疾病等,因此莉芙敏的应用对缓解围绝经期的失眠、抑郁和焦虑等也很有效<sup>[9]</sup>。我们的前期研究也表明,黑升麻制剂对绝经后妇女阴道萎缩症状有一定疗效<sup>[10]</sup>。对于骨质疏松的预防作用也开始有了一些研究。动物实验表明,莉芙敏具有骨保护作用,可明显减少骨丢失。推测黑升麻可能具有SERM的活性,能够抑制破骨样细胞(OCs)的合成及重吸收,从而减少骨丢失,防止骨质疏松发生<sup>[11]</sup>。我们的研究表明莉芙敏的应用不仅可以明显缓解潮热、盗汗、失眠等围绝经期症状,还可以提高骨密度,明显改善骨质疏松,与国外报道基本一致<sup>[12]</sup>。

3.3 黑升麻(莉芙敏片)用于子宫内腔癌术后的安全性和有效性 过去,子宫内腔癌一直被列为HRT的禁忌证。但是近年来越来越多的医生对内膜癌患者进行了HRT,主要是FIGO I期患者,包括少数II期患者。目前,德国和美国已经不再将内膜癌作为HRT的绝对禁忌证,但是目前尚无前瞻性、随机对照研究对HRT和肿瘤复发的关系做深入研究。是否进行HRT不仅需要个体化分析和判断,还与医生、患者对内膜癌与HRT的认识有关。

近年来国内外大量的体外、体内研究均未发现莉芙敏的雌激素活性。乳腺癌是一种对雌激素更为敏感的肿瘤,黑升麻类药物在乳腺癌患者中的应用已经有了较长时间的病例研究和随访,发现黑升麻类药物不仅可以改善患者生存质量,不增加乳腺癌的复发率,而且可以延长乳癌患者的无瘤生存时间。更让人意外的是,体外实验显示黑升麻对MCF-7雌激素受体阳性的乳癌细胞表现出抗雌激素活性<sup>[13]</sup>。

在子宫内腔癌患者中应用黑升麻的报道很少。我们的研究中尽管应用莉芙敏的时间不长,病例数不多,但已有的结果表明黑升麻(莉芙敏片)的应用在有效改善围绝经期症状的同时,没有增加内膜癌复发的风险。因此,可以认为莉芙敏用于子宫内腔癌术后患者,以治疗围绝经期症状,提高生活质量,有效且安全。当然这一初步结论还需要今后在更多患者的长期观察中进一步证实。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Kretzschmar G, Nisslein T, Zierau O, Vollmer G. No estrogen-like effects of an isopropanolic extract of Rhizome *Cimicifuga racemosa* on uterus and vena cava of rats after 17 day treatment[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 97: 271-277.
- [2] Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin H H, Boblitz N, Wüstenberg P, Rahlfs V W. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh(*cimicifuga racemosa* rhizome): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect [J]. *J Womens Health Gend Based Med*, 2002, 11: 163-174.
- [3] Kupperman H S, Blatt M H, Wiesbader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1953, 13: 688-703.
- [4] Jain M G, Rohan T E, Howe G R. Hormone replacement therapy and endometrial cancer in Ontario, Canada[J]. *J Clin Epidemiol*, 2000, 53: 385-391.
- [5] Suriano K A, McHale M, McLaren C E, Li K T, Re A, DiSaia P J. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study[J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 97: 555-560.
- [6] Barakat R R, Bundy B N, Spirtos N M, Bell J, Mannel R S. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 587-592.
- [7] Viereck V, Emons G, Wuttke W. Black cohosh: just another phytoestrogen? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2005, 16: 214-221.
- [8] Powell S L, G decke T, Nikolic D, Chen S N, Ahn S, Dietz B, et al. *In vitro* serotonergic activity of black cohosh and identification of N(omega)-methylserotonin as a potential active constituent[J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56: 11718-11726.
- [9] 马晓艳, 张 慧, 王 珂, 杨立元, 朱赛楠, 濮鸣亮, 等. 莉芙敏对去卵巢大鼠下丘脑视前区5-HT<sub>1A</sub>R和5-HT<sub>2A</sub>R表达的影响[J]. *国际妇产科学杂志*, 2011, 38: 148-154.
- [10] 孙宁霞, 金志军, 贾晓峰, 李 文. 黑升麻制剂改善绝经后妇女阴道萎缩症状的探讨[J]. *第二军医大学学报*, 2012, 33: 339-342.
- [11] Sun N X, Jin Z J, Jia X F, Li W. Black cohosh improves vaginal atrophy in postmenopausal women[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2012, 33: 339-342.
- [12] Qiu S X, Dan C, Ding L S, Peng S, Chen S N, Farnsworth N R, et al. A triterpene glycoside from black cohosh that inhibits osteoclastogenesis by modulating RANKL and TNF $\alpha$  signaling pathways[J]. *Chem Biol*, 2007, 14: 860-869.
- [13] Seidlova-Wuttke D, Hesse O, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Becker T, et al. Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh(*Cimicifuga racemosa*) extract: comparison with estradiol-17[J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149: 351-362.
- [13] Hirschberg A L, Edlund M, Svane G, Azavedo E, Skoog L, von Schoultz B. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women[J]. *Menopause*, 2007, 14: 89-96.

[本文编辑] 贾泽军