例治疗前卧床,生活完全不能自理,经过治疗后患者 UPDRS 各组分值明显下降,震颤减少,运动及非运动症状明显减少,卧床患者能转为轮椅生活,恢复部分自理能力,极大地改善了患者的生活质量。抑郁是 PD 患者生活质量下降的独立危险因素,普拉克索一个突出的特点是明显改善 PD 患者伴发的抑郁症状^[4]。多项研究表明普拉克索具有抗抑郁作用,而且在治疗 PD 患者时疗效优于经典的抗抑郁药物^[5]。普拉克索抗抑郁的机理与其能先激活主要与情绪及行为有关的边缘系统 D3 受体,而且其对 D3 受体的亲和力是 D2 受体的 7~10 倍^[6]。研究表明,晚期 PD 患者添加普拉克索疗效较单用左旋多巴疗效好,加用 0.75~1.5 mg/d 的普拉克索即使 UPDRS 评分显著下降,同时无明显的不良反应。其机制可能在于普拉克索与左旋多巴的协同作用,普拉克索除对 DA 受体的保护外,还提供了持续的多巴胺能刺激,减少左旋多巴脉冲式刺激导致的

症状波动,从而获得良好的疗效。

参考文献

- 1 Parkinson Study Group, Pramipexole vs levodopa initial treatment for Parkinson disease; a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2000, 284(15): 1931-1938.
- 2 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409.
- 3 吴桂英, 师聪红. 普拉克索治疗帕金森病的疗效分析[J]. 中国医药导报, 2011, 8(7): 73-74.
- 4 Eisenreich W, Sommer B, Hartter S, et al. Pramipexole extended release: a novel treatment option in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Dis, 2010, 19: 612-619.
- 5 Lemke MR, Brecht HM, Koester J. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2006, 248(1-2): 266-270.
- 6 Guttman M, Jaskolka J. The use of pramipexole in Parkinson's disease; are its D3 mediated? [J] Parkinsonism Relat Disord, 2001, 7: 231-234.

[收稿日期 2014-05-28][本文编辑 刘京虹 吕文娟]

博硕论坛·论著

乳腺癌患者术后服用三苯氧胺导致子宫内膜病变的临床病理分析

王亚丽, 陈龙舟, 李青国

作者单位: 223002 江苏, 扬州大学医学院附属医院淮安市妇幼保健院

作者简介: 王亚丽(1981-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 乳腺肿瘤的诊治。E-mail: wangyali_huaian@126.com

[摘要] 目的 探讨乳腺癌患者术后服用三苯氧胺(tamoxifen, TAM)引起的子宫内膜病理变化。方法 将服用TAM出现阴道不规则出血或B型超声提示子宫内膜异常患者80例分为绝经前组(58例)和绝经后组(22例)。根据服用TAM时间(T)长短,分为T<2年组40例和T≥2年组40例,进行子宫内膜活检。结果 口服TAM易发生子宫内膜病变,且子宫内膜重度不典型增生和子宫内膜癌均发生在绝经后组。乳腺癌患者使用TAM发生子宫内膜病变与服药时间长短并无显著关联。结论 乳腺癌患者使用TAM治疗发生子宫内膜病变的风险增加,建议用药前进行妇科评估,包括B超了解子宫内膜厚度,并加强用药期间的随访工作。

[关键词] 三苯氧胺; 内分泌治疗; 乳腺癌

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)08-0719-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.08.11

Clinical and pathologic analysis of endometrial lesion in breast cancer patients taking tamoxifen WANG Ya-li, CHEN Long-zhou, LI Qing-guo. Department of Breast Surgery, the Affiliated Hospital of Yangzhou Medical College, Huai'an Maternity and Child Hospitals, Jiangsu 223002, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of tamoxifen (TAM) on endometrium in postoperative breast cancer patients treated with TAM. **Methods** Endometrial biopsies were performed in 80 patients having abnormal va-

ginal bleeding or abnormal thickness of endometrial by ultrasound in TAM group. TAM group was divided into premenopausal and menopausal group or two groups including $T < 2$ years and $T \geq 2$ years according to the time with tamoxifen. **Results** The frequency of endometrial hyperplasia and polyps was higher in TAM group. All the atypical hyperplasia and endometrioid carcinoma cases occurred in menopausal group. The occurrence of endometrial disease had no relations with the duration of taking TAM. **Conclusion** Risk of endometrial disease in postoperative breast cancer patients treated with TAM will be increased. More attention should be paid to the patients who were treated with TAM for breast cancer, and endometrium should be evaluated by pelvic ultrasound before and during TAM usage.

[Key words] Tamoxifen; Endometrium; Breast cancer

三苯氧胺 (tamoxifen, TAM) 作为一种选择性雌激素受体调节剂, 在临床上被广泛应用于各期乳腺癌, 但其对子宫内膜潜在的副作用越来越引起重视^[1]。本研究对服用 TAM 的乳腺癌患者, 经阴道超声观察其子宫内膜的厚度及声像图表现, 对发现子宫内膜病变者行诊断性刮宫, 子宫内膜送病理检查, 以了解服用 TAM 后患者子宫内膜的变化。

1 资料与方法

1.1 病例资料 选择 2008-01 ~ 2014-01 我科收治的 80 例女性乳腺癌 I ~ III 期术后放化疗后患者, 年龄 37 ~ 70 岁, 平均 49 岁, 绝经前 58 例, 绝经后 22 例。雌激素受体 (ER) 阳性。服用 TAM (江苏扬子江药业, 生产批号 13091511) 进行辅助内分泌治疗, 剂量 10 mg, 2 次/d, 连续服用 3 个月 ~ 5 年。根据服用 TAM 时间 (T) 长短, 分为 $T < 2$ 年组 40 例和 $T \geq 2$ 年组 40 例。服用 TAM 前所有患者均行阴道超声检查, 内膜厚度均 < 5 mm。服用 TAM 1 年内, 每 3 个月行阴道超声检查 1 次; 1 ~ 2 年, 每 6 个月行阴道超声检查 1 次; 2 ~ 5 年, 每 1 年行阴道超声检查 1 次。服药期间禁止口服雌激素类药物。

1.2 方法 应用阴道超声 (SIMENS G60S 彩色多普勒超声诊断仪) 检测子宫内膜厚度及宫腔回声情况, 检测有无血流信号。对子宫内膜增厚 ≥ 10 mm 的患者行诊断性刮宫及子宫内膜病理学检查。王琳等^[2] 提出阴道超声下子宫内膜厚度 ≥ 8 mm 为诊断子宫内膜增厚的标准, 需做活检, 然而我们在前期研究中发现对内膜厚度在 8 ~ 10 mm 之间的患者进行诊刮, 病理均为良性, 所以对内膜厚度在 8 ~ 10 mm 之间的患者需要结合其他危险因素综合分析, 建议继续随访。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 绝经前组与绝经后组患者诊刮子宫内膜病理结果比较 本研究以阴道超声下子宫内膜厚度 ≥ 10 mm

作为诊断子宫内膜增厚的标准, 绝经前组 58 例中有 12 例患者子宫内膜增厚, 经诊断性刮宫, 病理诊断单纯子宫内膜增生 7 例, 复杂子宫内膜增生 1 例, 良性反应性改变 (子宫内膜萎缩) 1 例, 子宫内膜息肉 1 例, 宫颈息肉 1 例, 颈管内膜呈慢性炎症改变 1 例。绝经后组 22 例中有 5 例患者子宫内膜病变, 占 22.7% (5/22), 经诊断性刮宫, 病理诊断子宫内膜见少量黏液及纤维样细胞 2 例, 子宫内膜息肉伴不典型增生伴局灶癌变 1 例, 子宫内膜腺体呈乳头状、腺上皮复层、印戒样改变 1 例, 子宫内膜癌 1 例。绝经前组发生子宫内膜病变者 12 例, 占 20.7% (12/58)。绝经前、后两组发生子宫内膜病变差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但是, 子宫内膜重度不典型增生及子宫内膜癌均发生在绝经后组。

2.2 服用 TAM 不同时间诊刮子宫内膜病理结果比较 口服 TAM < 2 年组 40 例中, 子宫内膜增厚 10 例, 经诊断性刮宫, 病理诊断单纯子宫内膜增生 4 例, 子宫内膜见少量黏液及纤维样细胞 2 例, 宫颈息肉 1 例, 颈管内膜呈慢性炎症改变 1 例, 子宫内膜息肉伴不典型增生伴局灶癌变 1 例, 子宫内膜腺体呈乳头状、腺上皮复层、印戒样改变 1 例。口服 TAM ≥ 2 年组 40 例中, 子宫内膜增厚 7 例, 经诊断性刮宫, 病理诊断单纯子宫内膜增生 3 例, 复杂子宫内膜增生 1 例, 子宫内膜萎缩 1 例, 子宫内膜息肉 1 例, 子宫内膜癌 1 例。口服 TAM < 2 年发生子宫内膜病变者 10 例, 占 25.0% (10/40), 口服 TAM ≥ 2 年发生子宫内膜病变者 7 例, 占 17.5% (7/40), 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 TAM 同时具有抗雌激素和弱雌激素双重作用, 其作用机制是在靶细胞内争夺 ER, 使细胞浆内能与雌激素结合的 ER 含量下降, 从而阻断雌激素与 ER 结合后导致受体的激活引起的转录激活作用 (TAF2), 达到抗雌激素作用。而 TAM 与 ER 结合能激活 TBP 相关因子 1 (TAF1), 引起弱雌激素作用。TAM 为乳腺癌手术后及放射治疗后的首选辅

助药物,对预防乳腺癌复发或缓解病情有明显效果。据报道绝经后患者 ER 阳性应用 TAM 有效率达 35%~60%^[3]。Takahashi 等^[4]认为 TAM 对子宫内膜的作用效果与体内雌激素水平有关,他们通过一系列小鼠实验表明卵巢切除术后的实验鼠在接受 TAM 的治疗后,子宫重量显著增大;而存在卵巢的实验鼠经 TAM 治疗后,子宫重量却有轻微的减少。因而推测 TAM 的效应依赖于周围雌二醇的浓度,当分泌雌二醇水平较高时,TAM 表现出抗雌激素作用,当雌二醇水平较低时却表现出类雌激素作用。临床上认为,TAM 对绝经前的妇女,可以起到抗雌激素的作用,导致患者停经甚至内膜萎缩。而绝经后乳腺癌患者服用 TAM 后由于其弱雌激素作用可导致其子宫内膜呈现出了息肉-增生-恶性肿瘤等多样的病理组织学变化,长期服用 TAM 可以增加发生子宫内膜癌的风险^[5]。因此,对于口服 TAM 行内分泌治疗的乳腺癌患者,应特别关注子宫内膜的病变。常见的与 TAM 治疗相关的子宫内膜病变是子宫内膜息肉和增生,其次是子宫内膜癌变^[6]。Chan 等^[7]报道子宫内膜息肉的发病率为 5%~35%。子宫内膜增生的发病率为 4.7%~16%,包括单纯增生、复杂增生和不典型增生。本研究中子宫内膜增生的发病率为 10.0% (8/80),高于子宫内膜息肉的 2.5% (2/80)。

3.2 Swerdlow 等^[8]报道发生子宫内膜癌的风险与 TAM 使用剂量不相关,但是若使用 5 年以上,则明显增加内膜癌的发生。袁芳等^[9]研究结果表明 TAM 可促进绝经后妇女子宫内膜病变的发生,子宫内膜重度不典型增生和子宫内膜癌均发生在绝经后组,并且随使用时间的延长,子宫内膜病变发生率呈上升趋势,且导致罹患内膜疾病的恶性等级增加,发生内膜癌的 3 例患者均发生在用药 2 年以上。虽然本研究也发现子宫内膜重度不典型增生和子宫内膜癌均发生在绝经后组,但是我们的研究没有发现绝经后口服 TAM 患者比绝经前者更易发生子宫内膜病变,也没有发现随着使用 TAM 时间的延长会导致罹患内膜疾病的恶性等级增加,这与其他学者的研究结果一致^[10-12],结果上的差异可能与追踪的时间及例数等有关。今后应进行大样本、多中心、长时间前瞻性的研究,以确定 TAM 应用剂量、时间是否与子宫内膜病变相关联。

鉴于本研究,乳腺癌患者使用 TAM 发生子宫内

膜厚度的变化与患者绝经状况及服药时间并无显著相关性,所以对于此群体患者子宫内膜情况应该定期并持续动态观察,以求早期发现并予以治疗。建议服用 TAM 前常规妇科检查和阴道超声检查,服用 TAM 期间严格遵守乳腺癌随访要求,监测子宫内膜厚度,一旦发现子宫内膜增厚和宫腔内异常回声者,可进一步行宫腔镜检查或分段诊刮送病检,以明确诊断。

参考文献

- Smith RE, Good BC. Chemoprevention of breast cancer and the trials of the national surgical adjuvant breast and bowel project and others [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2003, 10(3): 347-357.
- 王琳,朱启江,秦叔逵. 三苯氧胺所致子宫内膜增生的诊断和处理 [J]. *中国处方药*, 2008, 6(3): 80-81.
- 韦彩芬. 乳腺癌患者应用三苯氧胺导致子宫内膜病变的超声诊断和动态观察 [J]. *海南医学*, 2011, 22(7): 111-112.
- Takahashi M, Shimomoto T, Miyajima K, et al. Promotion, but not progression, effects of tamoxifen on uterine carcinogenesis in mice initiated with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine [J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(9): 1549-1555.
- van de Velde CJ, Verma S, van Nes JC, et al. Switching from tamoxifen to aromatase inhibitors for adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with early breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(1): 54-62.
- Negoită M, Terinte C, Mihailovici MS. Tamoxifen and endometrial pathology [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2010, 114(4): 1114-1117.
- Chan SS, Tam WH, Yeo W, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women [J]. *BJOG*, 2007, 114(12): 1510-1515.
- Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(5): 375-384.
- 袁芳,王福玲,马德花,等. 乳腺癌患者术后服用三苯氧胺后子宫内膜病变的临床病理分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(8): 970-972.
- Le Donne M, Lentini M, De Meo L, et al. Uterine pathologies in patients undergoing tamoxifen therapy for breast cancer: ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2005, 26: 623-626.
- 尹玲,薛晴,孙立华,等. 乳腺癌患者服用三苯氧胺后子宫内膜病变 150 例临床病理分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2010, 1(2): 112-115.
- Salazar EL, Paredes A, Calzada L. Endometrial thickness of postmenopausal breast cancer patients treated with Tamoxifen [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2005, 21(6): 312-316.

[收稿日期 2014-03-07][本文编辑 杨光和 蓝斯琪]