

GnRH- α 与反向添加疗法减轻子宫内膜异位症患者疼痛的机制

李承秋,吕文艺*,吴玉兰

(武汉大学人民医院妇科 湖北 武汉 430060)

摘要: 探讨促性腺激素释放激素激动剂(GnRH- α)与反向添加疗法治疗子宫内膜异位症(EMS)对患者生殖激素、血清糖类抗原 125(CA125)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18(IL-18)水平的影响。比较患者治疗前后血清雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、糖类抗原(CA125)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18(IL-18)、视觉模拟疼痛评分(VAS 评分)、更年期症状评分(Kupperman 评分)。结果显示,GnRH- α 与反向添加疗法治疗后,患者血清 E2 水平升高;血清 TNF- α 、IL-18 水平降低;VAS 评分、Kupperman 评分降低。研究表明,GnRH- α 联合反向添加疗法治疗 EMS 患者较单纯使用 GnRH- α 治疗有利于维持雌激素水平、进一步减轻疼痛及围绝经期症状。

关键词: 促性腺激素释放激素激动剂; 反向添加疗法; 子宫内膜异位症; 糖类抗原 125; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-18

中图分类号:R711.71

文献标识码:A

Mechanism of reducing pain of GnRH- α and reverse addition therapy on endometriosis patients

LI Chengqiu, Lv Wenyi*, Wu Yulan

(Department of Gynecology, People's Hospital of Wuhan University Hubei Wuhan 430060)

Abstract: To investigate the effects of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH- α) and reverse-addition therapy on endometriosis (EMS) in patients with reproductive hormone, serum carbohydrate antigen 125 (CA125), tumor-derived factor- α (TNF- The effects of α) and interleukin-18 (IL-18) levels. Serum estradiol (E2), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), carbohydrate antigen (CA125), tumor-derived factor- α (TNF- α), interleukin-18 (IL-18), visual analogue pain score (VAS score) and menopause symptom score (Kupperman score) were compared before and after treatment. Results showed that after treatment with GnRH- α and reverse-addition therapy, serum E2 level increased, serum TNF- α -IL-18 level decreased and Kupperman score decreased. Although GnRH- α combined with reverse addition therapy in patients with EMS is more effective than GnRH- α alone in maintaining estrogen levels, further reducing pain and perimenopausal symptoms.

Key words: Gonadotropin-releasing hormone agonist; reverse additive endometriosis; carbohydrate antigen; TNF- α ; IL-18

子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)是妇科临床常见的疾病,子宫内膜出现于子宫以外的部位,好发于盆腔、卵巢、直肠阴道隔等部位,异位内膜受到激素水平的影响而发生周期性地生长、脱落,形成局部病灶,进而引起疼痛症状,部分患者可发生不孕、恶变等不良后果^[1]。促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-

α)是目前临床治疗 EMS 的常用药物,可通过抑制生殖激素的释放而抑制病灶生长,进而缓解疼痛感。但 GnRH- α 引起的低雌激素状态可导致骨质疏松、潮热等围绝经期症状,给患者造成额外的痛苦^[2]。

反向添加疗法是在使用 GnRH- α 治疗的基础上应用小剂量雌孕激素,以防止低雌激素状态引起的不良反应,孕激素对抗雌激素,抑制子宫内膜过度生长^[3]。血清糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、肿瘤坏死因子- α (tumor-derived factor- α ,

TNF- α 、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)均是与EMS的发生密切相关的血清指标^[4]。本研究探讨了GnRH- α 与反向添加疗法治疗EMS对患者生殖激素、血清CA125、TNF- α 、IL-18水平的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究获得医学伦理委员会的批准、患者的知情同意。选取我院2017年1月至2017年12月收治的300例EMS患者,采用随机数字表法分为研究组和对照组各150例。研究组,年龄24~47岁,平均(32.6 $\pm$ 5.6)岁,EMT分期:Ⅱ期67例、Ⅲ期56例、Ⅳ期27例;月经周期26~31天,平均(28.4 $\pm$ 1.3)天;体质量指数(BMI)(23.4 $\pm$ 1.8) kg/m²。对照组,年龄22~48岁,平均(32.4 $\pm$ 5.2)岁,EMT分期:Ⅱ期70例、Ⅲ期60例、Ⅳ期20例;月经周期27~31天,平均(28.6 $\pm$ 1.2)天;BMI(23.2 $\pm$ 2.0) kg/m²。两组患者的年龄、EMT分期、月经周期、BMI比较,差异不具有统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:(1)EMS患者的诊断标准参考人民卫生出版社第八版《妇产科学》^[5]中的标准;(2)EMT分期^[5]:Ⅱ期~Ⅳ期;(3)所有患者均在我院接受腹腔镜手术治疗,经病理学检查证实;排除标准:(1)子宫肌瘤等妇科肿瘤性疾病;(2)甲状腺疾病;(3)具有放化疗病史;(4)肝肾功能疾病;(5)结缔组织疾病、风湿性疾病。

1.2 治疗方法

对照组仅采取GnRH- α 治疗,月经第5天皮下注射亮丙瑞林(商品名:抑那通,日本武田药品工业株式会社,规格:3.75 mg,国药准字H20090052)

3.75 mg,1次/月,共给药3次。研究组采用GnRH- α 与反向添加疗法治疗,GnRH- α 用法用量同对照组,并在月经第2天起口服替勃龙片(商品名:利维爱,南京欧加农制药有限公司,规格:2.5 mg,国药准字H20051085)2.5 mg/天,顿服。共治疗12周。

1.3 观察指标及检测方法

对比两组患者治疗前后的血清雌二醇(estradiol, E2)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、CA125、TNF- α 、IL-18)、视觉模拟疼痛评分(VAS评分)、更年期症状评分(Kupperman评分)。

分别于治疗前、治疗12周后抽取患者空腹静脉血5 mL,转速3 000 r/min离心10 min,取上层血清冻存于-80℃冰箱,统一采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清E2、FSH、LH、CA125、TNF- α 、IL-18水平,检测仪器为美国伯腾公司ELX800多功能酶标仪,试剂盒均购自上海晶美生物工程有限公司。

1.4 统计学方法

计量数据表述采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,统计软件采用SPSS16.0版本进行统计学分析,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象的血清E2、FSH、LH、CA125水平

治疗前,研究组患者的血清E2、FSH、LH、CA125水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组患者血清E2高于对照组($P<0.05$);(表1)。

表1 两组研究对象的血清E2、FSH、LH、CA125水平比较

组别	E2 (pmol/L)		FSH (U/L)		LH (U/L)		治疗前	治疗后
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
研究组	194.4 $\pm$ 41.2	107.6 $\pm$ 22.8 ^a	6.25 $\pm$ 1.58	2.33 $\pm$ 0.89 ^a	5.84 $\pm$ 1.63	1.55 $\pm$ 0.60 ^a	60.5 $\pm$ 13.2	19.8 $\pm$ 5.8 ^a
对照组	200.1 $\pm$ 46.4	80.3 $\pm$ 25.1 ^a	6.10 $\pm$ 1.73	2.46 $\pm$ 0.98 ^a	5.70 $\pm$ 1.80	1.69 $\pm$ 0.82 ^a	58.3 $\pm$ 14.4	20.5 $\pm$ 6.6 ^a
t	-1.125	9.860	0.784	-1.203	0.706	-1.688	1.379	-0.976
P	0.261	0.000	0.434	0.230	0.481	0.093	0.169	0.330

与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ ($n=150$)

2.2 两组研究对象的血清TNF- α 、IL-18水平

治疗前,研究组患者的血清TNF- α 、IL-18水平

与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组患者血清TNF- α 、IL-18水平低于对照组

($P < 0.05$); (表 2)。

2.3 两组研究对象的 VAS 评分、Kupperman 评分

治疗前, 研究组患者的 VAS 评分、Kupperman 评分与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 研究组患者 VAS 评分、Kupperman 评分低于对照组 ($P < 0.05$); (表 3)。

表 2 两组研究对象的血清 TNF- α 、IL-18 水平比较

组别	TNF- α (mmol/L)		IL-18 (mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	173.8 $\pm$ 55.9	56.8 $\pm$ 18.3 ^a	589.3 $\pm$ 122.0	168.6 $\pm$ 56.8 ^a
对照组	177.2 $\pm$ 57.4	78.3 $\pm$ 21.6 ^a	568.6 $\pm$ 134.1	202.8 $\pm$ 58.1 ^a
<i>t</i>	-0.520	-9.301	1.398	-5.155
<i>P</i>	0.604	0.000	0.163	0.000

与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ ($n = 150$)

表 3 两组研究对象的 VAS 评分、Kupperman 评分比较 (分)

组别	VAS 评分		Kupperman 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	6.44 $\pm$ 1.75	2.50 $\pm$ 0.81 ^a	26.1 $\pm$ 7.5	10.7 $\pm$ 4.2 ^a
对照组	6.58 $\pm$ 2.00	3.16 $\pm$ 0.85 ^a	25.4 $\pm$ 8.2	13.5 $\pm$ 3.9 ^a
<i>t</i> 值	-0.645	-6.884	0.771	-5.983
<i>P</i> 值	0.519	0.000	0.441	0.000

与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ ($n = 150$)

3 讨 论

子宫内膜异位症多发生于育龄期妇女, 子宫内膜出现于盆腔、卵巢、直肠阴道隔等子宫以外的部位, 少数患者无明显症状, 绝大多数患者临床表现为疼痛症状, 包括性交痛、痛经、月经间期慢性盆腔痛等, 严重影响患者的身心健康和生活质量^[6]。尽管子宫内膜异位症属于妇科良性疾病, 但其具有转移、种植、复发等恶性特点, 应引起临床的高度重视^[7]。目前临床对于子宫内膜异位症的发病机制尚未完全阐明, 多数学者认为本病是一种雌激素依赖性疾病, 手术治疗、激素治疗均可获得一定的疗效^[8]。

GnRH- α 是目前治疗子宫内膜异位症的常用方法, GnRH- α 的活性是机体分泌的内源性 GnRH 的数十倍, 通过垂体降调节效应以减少卵巢分泌的雌激素而下促进子宫内膜上皮细胞凋亡、抑制病灶生

长、缓解疼痛^[9]。手术后应用 GnRH- α 还有助于预防复发, 保障手术效果^[10]。但有研究发现, GnRH- α 可引起低雌激素状态, 引起潮热、乏力、失眠、情绪激动、性欲减退、骨质疏松等一系列围绝经期症状^[11]。

有研究发现, 适当补充雌激素有助于减轻 GnRH- α 引起的不良反应, 在此基础上提出反向添加疗法, 即在 GnRH- α 治疗基础上应用小剂量雌激素, 以防止机体低雌激素状态引起的不良反应, 提高患者的依从性^[12]。反向添加疗法对雌激素剂量的控制非常重要, 既要在一定范围内升高体内的雌激素水平, 又要防止过高的雌激素水平导致子宫内膜异位症病灶的生长和疼痛再发^[13]。本研究结果发现, GnRH- α 联合反向添加疗法治疗子宫内膜异位症患者较单纯使用 GnRH- α 治疗有利于维持雌激素水平、进一步减轻疼痛及围绝经期症状。

子宫内膜异位症疼痛是神经内分泌系统复杂调控的结果, 前炎症因子、趋化因子、前列腺素等在子宫内膜异位症发生、发展的各个环节发挥重要的作用^[14]。有研究证实, 子宫内膜异位症患者血清、腹腔液中的 IL-18、TNF- α 水平显著升高^[15]。IL-18 是 IL-1 家族成员, 参与机体的细胞免疫, 可影响子宫内膜异位症的免疫清除机制而促进病情的进展^[16]。IL-18 可增强环氧合酶-2 表达, 促进前列腺素 E2 合成, 导致伤害传入感受器增敏而引起疼痛症状^[17]。TNF- α 是一种前炎症因子, 多由单核-巨噬细胞合成, 参与子宫内膜异位症病程中的异位内膜粘附、侵袭、生长等环节, 参与了神经源性疼痛、机械性疼痛的发生机制^[18]。

本研究中 GnRH- α 联合反向添加疗法治疗者治疗后血清 TNF- α 、IL-18 水平低于仅采用 GnRH- α 治疗者。这一结果提示, GnRH- α 联合反向添加疗法治疗子宫内膜异位症更有利于降低机体炎症因子水平, 阻断其神经源性疼痛、机械性疼痛的发生, 进而缓解子宫内膜异位症患者的疼痛症状。这可能是由于 TNF- α 可通过自分泌或旁分泌依赖的信号机制促进前列腺素 E2 形成; IL-18 可刺激环氧合酶-2 表达而升高前列腺素 E2 水平或直接刺激异位灶分泌前列腺素 E2, 进而引起疼痛。TNF- α 、IL-18 水平下降后更有利于疼痛的缓解。

综上所述, GnRH- α 联合反向添加疗法治疗子宫内膜异位症患者较单纯使用 GnRH- α 治疗有利于维持雌激素水平、进一步减轻疼痛及围绝经期症状, 其机制与降低炎症因子有关。

参考文献:

- [1] 吴敏,漆倩荣,邹宇洁,等.腹腔镜术后应用醋酸曲普瑞林治疗子宫内位异位症的临床观察[J].中国药房,2016,27(8):1094-6.
- [2] 艾婷,张莉.不孕伴子宫内位异位症患者腹腔镜术后联合药物治疗对妊娠结局的影响[J].中国慢性病预防与控制,2016,24(4):306-8.
- [3] 张小莎,黄作香,李萍,等. GnRHa 联合反向添加戊酸雌二醇对重度子宫内位异位症腹腔镜术后患者的疼痛感及远期复发率影响[J].中国生化药物杂志,2016,(1):134-6.
- [4] 陈观美,徐莉莉,杨武,等.重度子宫内位异位症术后 GnRH-a 与达英 35 联合治疗的疗效比较[J].重庆医学,2016,45(10):1387-8.
- [5] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:182.
- [6] 徐丹,李东方.子宫内位异位症相关性不孕腹腔镜术后妊娠率影响因素分析[J].现代仪器与医疗,2016,22(2):71-72.
- [7] 刘淑琴.子宫内位异位症合并不孕症患者腹腔镜手术后妊娠情况及其影响因素[J].山东医药,2016,(4):71-2.
- [8] 尤红霞,刘剑. GnRH-α 联合反向添加疗法治疗子宫内位异位症的疗效及对卵巢功能的影响[J].中南医学科学杂志,2017,45(6):580-3.
- [9] 杨建敏.曲普瑞林注射剂联合孕三烯酮胶囊治疗子宫内位异位症的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(3):257-9.
- [10] 张余芳,林尧,卢秀英,等.醋酸亮丙瑞林治疗子宫内位异位症的临床观察[J].中国药房,2016,27(26):3675-7.
- [11] 杨春丽,潘亮,杨敬敬,等. GnRH -a 退缩疗法及常规疗法对不同体重子宫内位异位症保守性手术后患者的疗效比较[J].广东医学,2016,37(4):616-20.
- [12] 陈帆,杨华娣.腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂对子宫内位异位症不孕的临床疗效研究[J].中国内镜杂志,2016,22(9):71-4.
- [13] AMIR-ARJMAND M H. Fresh versus frozen embryo transfer after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles among high responder women: a randomized, multi-center study[J]. REPROD BIOMED ONLINE, 2018, 16(1):9.
- [14] 许宝珍,薛芸.子宫内位异位症腹腔镜手术后醋酸亮丙瑞林联合坤泰胶囊对子宫内位膜受容性的影响[J].中国计划生育学杂志,2018,26(12):1183-8.
- [15] AFLATOONIAN A, MANSOORITORSI M, FARID MM, et al. Fresh versus frozen embryo transfer after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles among high responder women: a randomized, multi-center study[J]. INT J REPORT BIOMED, 2018, 16(1):9-18.
- [16] 黄梨,夏良斌,龙佑梅.子宫内位异位症药物新疗法的研究进展[J].实用医学杂志,2018,34(21):3648-51.
- [17] 王亚林,张丽萍.腹腔镜联合 GnRH-α 治疗子宫内位异位症的疗效及对相关炎症因子、VEGF 水平的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(16):3981-4.
- [18] 马莉,田金,陈江新. Urocortin 在子宫内位异位症患者组织及血清中的表达水平及临床意义[J].中南医学科学杂志,2018,46(2):186-9.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 406 页)

- [7] 刘福平,张星光,陈彬.二甲双胍联合西格列汀或格列美脲对 2 型糖尿病血糖波动和氧化应激的影响[J].中国现代医学杂志,2015,17(33):71-4.
- [8] 马雅辉,王立.胰岛素类似物取代人胰岛素联合口服降糖药对糖尿病患者用药量和 C 肽-胰岛素释放的影响[J].中南医学科学杂志,2016,44(3):296-8.
- [9] 王环君,皮银珍,谭荣,等.新发 2 型糖尿病并代谢综合征患者颈动脉内膜中层厚度相关影响因素分析[J].中南医学科学杂志,2016,44(5):527-30.
- [10] 张四青,刁燕华,钟树妹,等.格列美脲联合二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝病患者胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能的影响[J].中国全科医学,2016,14(5):525-8.
- [11] 汪敏,高方,薛耀明,等.格列美脲联合二甲双胍短期内强化治疗对初诊 2 型糖尿病疗效的观察[J].南方医科大学学报,2011,16(03):564-6.
- [12] 陈光明,胡艳飞,楼雪勇.单用二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者联用沙格列汀或格列美脲的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2015,11(19):1910-2.
- [13] JIA W, WENG J, ZHU D, et al. Standards of medical care for type 2 diabetes in China-0027s[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019,25: e3158.
- [14] MARUTHUR NM, TSENG E, HUTFLESS S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2016, 164 (11): 740-51.
- [15] RASHID M, SHAHZAD M, MAHMOOD S, et al. Variability in the therapeutic response of Metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35 (1): 71-6.
- [16] 吕登智,胡宗萍,罗亚莉.阿卡波糖联合社区干预对预混胰岛素血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者的影响[J].检验医学与临床,2015,15(19):2909-11.

(本文编辑:秦旭平)