

宫腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂对子宫内膜异位症患者 MMPs 及 Caveolin-1 蛋白表达的影响

冯思思¹, 韩茹¹, 周卓¹, 贺同强^{2*}

(1. 陕西省第四人民医院妇产科, 陕西 西安 710043; 2. 西北妇女儿童医院
妇产科重症监护室, 陕西 西安 710061)

摘要: 分析宫腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)对子宫内膜异位症患者基质金属蛋白酶(metalloproteinases, MMPs)及小窝蛋白(Caveolin-1)表达的影响。采用回顾性方法将130例子宫内膜异位症患者均分为对照组($n=65$)和观察组($n=65$)。对照组患者接受宫腹腔镜治疗,观察组患者接受宫腹腔镜联合GnRH-a治疗。分析两组患者的临床治疗效果及治疗前后血清中TGF β -MMPs及Caveolin-1蛋白表达的变化。结果显示观察组患者的总有效率明显高于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后雌激素促卵泡激素(Follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(Luteotropic hormone, LH)和雌二醇(Estradiol, E2)水平均明显降低($P<0.05$),MMP2、MMP9、Caveolin-1水平均明显降低($P<0.05$),且观察组患者的上述指标降低比对照组患者更显著。因此,宫腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂能有效治疗子宫内膜异位症并降低雌激素水平,且其作用可能与抑制MMPs及Caveolin-1蛋白表达有关。

关键词: 宫腹腔镜; 促性腺激素释放激素激动剂; 子宫内膜异位症; 基质金属蛋白酶; 小窝蛋白
中图分类号:R711.71 文献标识码:A

Effect of hysteroscopy and laparoscopy combined with gonadotropin releasing hormone agonists on the expression of MMPs and Caveolin-1 in patients with endometriosis

FENG Sisi¹, HAN Ru¹, ZHOU Zhuo¹, HE Tongqiang^{2*}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Fourth People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710043, Shaanxi, China; 2. Northwest women's and children's Hospital Intensive Care Unit of Obstetrics and Gynecology, Xi'an 710061, Shaanxi, China)

Abstract: To investigate the effect of hysteroscopy combined with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) on the expression of MMPs and Caveolin-1 in patients with endometriosis. 130 patients with endometriosis were randomly divided into two groups: control group ($n=65$) and observation group ($n=65$). The control group received hysteroscopy and laparoscopy. The patients in the observation group were treated with hysteroscopy and laparoscopy combined with GnRH-a. The clinical effects of the two groups were analyzed. The changes of serum TGF beta-MMPs and Caveolin-1 protein expression were analyzed before and after treatment. The results showed that the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of estrogen E2, FSH and LH were significantly decreased in both groups ($P<0.05$), while the levels of MMP-2, MMP-9, Caveolin-1 protein were significantly decreased ($P<0.05$). The above indicators in the observation group were lower than those in the control group. So hysteroscopy combined with gonadotropin releasing hormone agonist can effectively treat endometriosis and reduce estrogen level, and its effect may be related to the inhibition of MMPs and Caveolin-1 protein expression.

Key words: hysteroscopy-laparoscopy; gonadotropin releasing hormone agonist; endometriosis; transforming factor beta; matrix metalloproteinase; caveolin

子宫内膜异位症是多发于育龄期妇女的常见妇科疾病,临床上多表现为月经异常、不孕、痛经等,给患者生活质量带来沉重负担^[1]。子宫内膜异位症的发病机制尚不完全明确,可能与经血逆流,内膜种植、良性转移和免疫功能缺陷等有关^[2]。宫腹腔镜是治疗子宫内膜异位症的常用方法,具有创伤小、患者恢复快和安全可靠的优点,而近年来的研究也发现促性腺激素释放激素激动剂对改善子宫内膜异位症患者术后的恢复具有积极的作用^[3]。基质金属蛋白酶(metalloproteinases, MMPs)与子宫内膜疾病的病理学过程密切相关^[4],而小窝蛋白(Caveolin-1)与血管的生成及生成抑制均密切相关^[5]。本研究分析宫腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)对子宫内膜异位症患者MMPs及Caveolin-1蛋白表达的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以本院2017年1月至2019年1月期间收治的子宫内膜异位症患者为研究对象。纳入标准:均符合中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组制定的《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》中对子宫内膜异位症的诊断标准^[6];临床资料完整且同意本研究;符合医院伦理委员会要求;生殖系统无异常;无输卵管堵塞。排除标准:有严重的肝肾功能异常或器质性病变患者;严重的代谢系统疾病患者;双侧输卵管堵塞患者;全身性免疫系统疾病患者;中途退出或不同意本研究患者。采用回顾性分析方法将130例患者均分为两组。对照组65例,年龄25~33岁,平均年龄(29.4±6.1)岁,不孕时间为1~4年,平均(2.9±2.2)年;观察组65例,年龄25~34岁,平均年龄(29.8±6.5)岁,不孕时间为1~4年,平均(2.8±2.5)年。两组研究对象在平均年龄、不孕时间等一般资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患者均于月经干净后4天及手术前3天行肠道和阴道准备。对照组研究对象接受宫腹腔镜治疗:全身麻醉后取截石位,建立气腹,在脐轮下缘套管穿刺置入腹腔镜和手术器械,常规探查内生殖器、盆腔和腹腔,观察盆腔、子宫、双侧卵巢和双侧输卵管的外形、解剖位置。宫腔镜探查宫颈管、宫腔形态及双侧输卵管开口状态,用生理盐水和亚甲

蓝稀释液向子宫腔及输卵管推注,观察输卵管的外形和通畅度,并进行相应处理。观察组患者在对照组患者治疗的基础上给予GnRH-a治疗(术后第一次月经来潮前1天给予GnRH-a治疗,皮下注射,4周/次),连续治疗6次后观察。GnRH-a为AstraZeneca AB公司产品。

1.3 观察指标及分析方法

1.3.1 临床治疗效果^[7] 显效:患者接受治疗后痛经及月经不调症状消失,彩超检查盆腔包块消失;有效:患者接受治疗后痛经及月经不调症状减轻,彩超检查盆腔包块减小;无效:患者接受治疗后痛经及月经不调症状无好转或有加重的现象。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.2 酶联免疫吸附测定法分析相关生物大分子水平 MMP2及MMP9检测试剂盒购自CST公司;Caveolin-1检测试剂盒购自R&D公司。所有检测操作均按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 雌激素水平检测采用放射免疫法进行促卵泡激素(Follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(Luteotropic hormone, LH)和雌二醇(Estradiol, E2)检测试剂盒购自罗氏公司。

1.4 统计分析

统计采用SPSS21.0统计软件完成。计数资料采用百分比(%)表示,两组间比较采用卡方检验,计量资料用均数±标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。组间 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 两组临床效果比较

观察组患者的总有效率为96.9%,明显高于对照组患者总有效率的89.2%($P<0.05$),见表1。

表1 两组临床效果比较 (例,%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	22(33.8)	34(52.3)	9(13.8)	58(89.2)
观察组	30(46.2)	33(50.8)	2(3.1)	63(96.9)
χ^2				2.843
P				0.002

($n=65$)

2.2 两组患者治疗后雌激素水平变化

两组患者治疗后雌激素E2、FSH及LH水平均明显降低($P<0.05$),且观察组患者的雌激素水平降

低比对照组患者降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组治疗后 MMPs 水平变化

两组患者治疗后 MMP2、MMP9 及 Caveolin-1 蛋

白水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组患者的 MMP2 及 MMP9 水平降低比对照组患者降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 宫腹腔镜联合 GnRH-a 治疗后患者雌激素水平变化

组别	E2 (pmol/mL)		FSH (U/L)		LH (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.77±1.12	6.34±1.07 ^a	6.81±1.09	6.10±1.08 ^a	256.1±20.4	180.3±12.6 ^a
观察组	7.90±1.09	6.01±1.12 ^{ab}	6.88±0.98	5.76±0.89 ^{ab}	260.6±21.6	165.6±15.3 ^{ab}

与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ ($n = 65$)

表 3 宫腹腔镜联合 GnRH-a 治疗后 MMPs 水平变化分析 ($\mu\text{g/mL}$)

组别	MMP2		MMP9		Caveolin-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25.4±6.12	19.3±3.01 ^a	33.3±4.01	26.5±4.01 ^a	10.3±1.62	7.11±1.02 ^a
观察组	26.1±3.09	13.2±2.99 ^{ab}	35.2±3.09	15.1±2.78 ^{ab}	10.9±1.21	5.91±1.09 ^{ab}

与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ ($n = 65$)

3 讨 论

子宫内膜异位症虽然属于雌激素依赖性的良性疾病, 但异位病灶容易引发输卵管和盆腔组织的粘连, 造成输卵管的变形、变硬, 导致患者的不孕。宫腹腔镜手术取出包块、分离粘连的盆腔组织并恢复输卵管功能是目前临床上的主要方法。同时, 子宫内膜异位症的发病过程与血管增生的异常也有一定的相关性, 而 Caveolin-1 蛋白是参与血管增生的重要蛋白。本研究也证实患者治疗后雌激素 E2、FSH 及 LH 水平均明显降低, MMP2、MMP9、Caveolin-1 蛋白水平均明显降低, 提示宫腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂能有效治疗子宫内膜异位症并降低雌激素水平, 且其作用可能与抑制 MMPs 及 Caveolin-1 蛋白表达有关。

子宫内膜异位症的病理学过程通常伴随细胞外基质的重构过程, 二十基质金属蛋白酶是发挥关键作用的分子^[8-9]。子宫内膜异位症患者体内 MMP-2、MMP-9 水平作为诊断和评估患者病情的指标^[10], EMs 患者异位子宫内膜组织中金属蛋白酶表达更高, 子宫内膜组织异位以及盆腔疼痛与其调节的蛋白水解有关^[11]。已有的证据显示腹腔镜手术联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症可有效调节 MMP 类物质水平, 提高妊娠率及输卵管通畅率^[12]。腹腔镜联合达菲林治疗子宫内膜异位症的效果显著, 可能与其有效降低患者的基质金属蛋白酶水平

有关^[13], 与本文结果一致。Galectin-3 参与卵巢 EM 的发生、发展, 可能是卵巢 EM 的潜在血清分子标记物, 且 Caveolin-1 表达异常, 可能是异位内膜种植、生长、侵袭以及转移的重要原因之一, Caveolin-1 下调可能解除对 VEGF 的抑制, 从而促进新生血管的形成^[14-15]。桂枝茯苓胶囊能提高子宫内膜异位症大鼠 caveolin-1 蛋白的表达水平发挥治疗作用^[16]。本文患者治疗后 Caveolin-1 蛋白水平明显降低, 提示宫腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂的临床作用可能与抑制 Caveolin-1 蛋白表达有关。

因此, 宫腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂能有效治疗子宫内膜异位症并降低雌激素水平, 且其作用可能与抑制基质金属蛋白酶及 Caveolin-1 蛋白表达有关。

参考文献:

- [1] 李友云, 张丽, 王永超. 补肾活血方联合米非司酮治疗子宫内膜异位症术后的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 1021-4.
- [2] 吴天玉, 刘湘鄂. 促性腺激素释放激素激动剂对子宫内膜异位症腹腔镜手术患者复发率及妊娠率的影响[J]. 中国医学创新, 2019(9): 34-7.
- [3] 吴颖, 陈燕娥, 葛菲, 等. 小金胶囊联合戈舍瑞林缓释植入剂治疗子宫内膜异位症腹腔镜术后的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 703-6.

(下转第 636 页)

前期的相对风险下降 53%^[10]。妊娠期高血压疾病的高龄孕妇,应加强母胎安危监测,积极治疗妊娠并发症,制定个性化诊疗方案,如积极实施药物治疗,稳定血液动力学,降低血管阻力,改善围生儿的不良结局。有研究发现^[11],高龄孕妇妊娠期高血压疾病临床给予药物治疗,有助于稳定血流动力学,改善胎盘循环,纠正组织缺氧,减少尿蛋白遗漏,促进宫内胎儿的成长,延长孕周提高其生存能力。同时选择合适的分娩方式,适时终止妊娠,做好围手术期产后出血、早产儿复苏及相关并发症的防治,以确保高龄孕妇的母婴安全。

参考文献:

- [1] 许建坡,陈颖,李海英. 高龄产妇并发妊娠期高血压疾病对围生期结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(15): 2268-70.
 - [2] 谢辛,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2015:70-204.
 - [3] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 206-13.
 - [4] 刘晓莉,阮炎,刘亚君,等. 14省、市、自治区妇女妊娠年龄与妊娠期高血压疾病关系的探讨[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(8): 800.
 - [5] 高玉霞,毛晓玲,张雪茹. 妊娠期高血压患者产后血压的变化及其影响因素[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2016, 3(2): 13-4.
 - [6] 吴建发,吴素勤. 浦东新区妊娠期高血压疾病的相关高危因素分析[J]. 天津医药, 2014, 42(2): 173-5.
 - [7] 刘学敏,杜鹃. 妊娠期糖尿病及高血压疾病孕前期体重及增加情况的调查分析[J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(10): 833-4.
 - [8] 高秀秀,徐光明. 高龄孕妇妊娠期糖尿病的发病风险及应对策略[J]. 中国临床医生杂志, 2015, (8): 3-6.
 - [9] 马淑状. 高龄并发重度子痫前期对母儿健康的影响[J]. 临床医药实践, 2018, 27(10): 28-30.
 - [10] ROBERGE S, NICOLAIDES K, DEMERS S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(2): 110-20.
 - [11] 李道花. 高龄产妇并发妊娠期高血压疾病对围生期结局的影响[J]. 中国医药指南, 2012, (36): 561-2.
- (本文编辑:秦旭平)
-
- (上接第 627 页)
- [4] 周艳,刘明珠. 宫瘤消胶囊对子宫内膜异位症气滞血瘀证血管生成机制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(21): 200-5.
 - [5] 韩燕燕,朱俊宝,李淑华. Caveolin-1 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国癌症防治杂志, 2017, 9(3): 201-4.
 - [6] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊断与治疗规范[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(9): 2546.
 - [7] 刘榕娟,费晓璐,毛晓玲. 巨噬细胞与白介素 1 β 、TGF- β 在子宫内膜异位症中诊断效能[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(2): 177-9.
 - [8] 张科群,戎颖,楼俊晓. 补肾化瘀方合宫瘤消胶囊治疗子宫内膜异位症疗效及对 MMPs、促血管生成因子水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 428-30.
 - [9] 陆月梅,王秀美,刘娅,等. 基质细胞衍生因子-1、趋化因子受体-4 对子宫内膜异位症患者子宫内膜组织 MMP-9 和 VEGF 表达的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(22): 5251-4.
 - [10] 孟宪宁,李红霞,吴亚男,等. 血清及腹腔液中 VEGF、MMP-2、MMP-9 水平在子宫内膜异位症中的诊断价值[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(8): 825-7.
 - [11] 郭敏,朱波,黄凌霄,等. 子宫内膜异位症患者异位子宫内膜组织中基质金属蛋白酶表达及氧化应激相关分子含量检测的意义[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(16): 3766-8.
 - [12] 甄宗慧. 腹腔镜手术联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症合并不孕对基质金属蛋白酶及炎性因子的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 2373-6.
 - [13] 刘长青,陈勇,谢冰帆. 腹腔镜联合达菲林对子宫内膜异位症患者基质金属蛋白酶水平的影响[J]. 临床医学工程, 2019, 26(2): 141-2.
 - [14] 李灿宇,刘欢欢,王婷婷,等. COX-2、VEGF 和 Galectin-3 在卵巢子宫内膜异位症中的表达及意义[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(12): 914-7.
 - [15] 胡玉红,沈琦,冯晓娜. Caveolin-1、VEGF 在子宫内膜异位症患者中的表达及意义[J]. 黑龙江医药科学, 2018, 41(6): 1-3.
 - [16] 刘明星,许越,蒋亚玲,等. 桂枝茯苓胶囊抑制子宫内膜异位症大鼠子宫内膜血管新生[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(8): 1927-9.
- (本文编辑:蒋湘莲)