

基于骨密度、炎症因子探讨 GnRH-a 联合地屈孕酮 治疗子宫内膜异位症的效果

张萍, 索辉, 王园园

(开封一五五医院 妇产科, 河南 开封 475000)

摘要: **目的** 探讨促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 联合地屈孕酮治疗子宫内膜异位症 (EM) 的临床疗效, 分析其对骨密度、炎症因子水平的影响。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月开封一五五医院收治的 93 例 EM 患者为研究对象, 随机分为单一组 46 例、联合组 47 例。单一组予以地屈孕酮治疗, 联合组予以 GnRH-a 联合地屈孕酮治疗。对比两组临床疗效及妊娠结局。统计对比两组治疗前后性激素 [雌二醇 (E_2)、促黄体生成素 (LH)、促卵泡激素 (FSH)]、骨代谢相关指标 [骨钙素 (OC)、I 型前胶原-N 末端长肽 (PINP)、骨密度 (BMD)]、炎症因子 [白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)] 及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路相关因子水平 [磷酸化 mTOR (p-mTOR)、细胞周期蛋白 1 (Cyclin D1)]。**结果** 联合组总有效率、妊娠率高于单一组 ($P < 0.05$); 治疗后, 联合组血清 E_2 、LH、FSH 水平低于单一组 ($P < 0.05$); 治疗后, 联合组 BMD、OC 高于单一组, PINP 低于单一组 ($P < 0.05$); 治疗后, 联合组血清 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 、p-mTOR mRNA、Cyclin D1 mRNA 水平低于单一组 ($P < 0.05$)。**结论** GnRH-a 联合地屈孕酮治疗 EM 的疗效显著, 可改善妊娠结局, 降低性激素水平, 且对骨代谢损害影响较小, 并可减轻炎症反应, 其机制可能与抑制 mTOR 信号通路活化有关。

关键词: 子宫内膜异位症; 促性腺激素释放激素激动剂; 地屈孕酮; 骨密度; 炎症因子

中图分类号: R711.71

子宫内膜异位症 (EM) 是内膜从基底部向肌层生长所致, 我国 EM 发生率约为 10%~15%, 随着病情进展可引起继发性痛经、经期延长、不孕^[1-2]。临床治疗方式主要为腹腔镜手术、激素治疗, 但不同个体疗效差异较大, 临床预期不佳。地屈孕酮属于口服孕激素药物, 可促进子宫内膜分泌, 抑制子宫内膜增生^[3]。促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 可抑制促性腺激素、性激素分泌, 诱发低雌激素状态, 并可阻止自然排卵, 延长着床窗开启期, 还可缓解炎症反应, 抑制血管形成, 改善卵巢功能, 促使子宫异位病灶萎缩坏死^[4-5]。但 GnRH-a、地屈孕酮在 EM 中联合应用研究报道相对较少, 因此, 本研究主要探讨 GnRH-a 联合地屈孕酮治疗 EM 的临床疗效, 分析其对骨密度、炎症因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月开封一五五医院收治的 93 例 EM 患者为研究对象, 采用随机

数字表法分为单一组 46 例、联合组 47 例。单一组: 年龄 26~36 岁, 平均 (30.63 ± 1.52) 岁, 病程 1~5 年, 平均 (3.02 ± 0.46) 年, 体重指数 (BMI) 19~28 (23.45 ± 1.46) kg/m^2 , 美国生育协会修订标准 (rAFS) 分期: II 期 18 例、III 期 18 例、IV 期 10 例; 痛经程度: 轻度 12 例、中度 16 例、重度 18 例。联合组: 年龄 26~34 岁, 平均 (30.09 ± 1.23) 岁, 病程 1~5 年, 平均 (2.96 ± 0.52) 年, BMI 18~28 kg/m^2 , 平均 (23.08 ± 1.55) kg/m^2 , rAFS 分期: II 期 16 例、III 期 15 例、IV 期 16 例; 痛经程度: 轻度 15 例、中度 13 例、重度 19 例。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准。

纳入标准: 符合 EM 诊断标准^[6], 且经影像学检查确诊; 临床症状主要为月经不调、月经量较大、腹痛、呕吐、痛经; 有生育需求且男方生殖功能正常; 婚后性生活正常且未采取避孕措施; 签署知情同意书。**排除标准:** 伴有异位灶破裂; 合并子宫肌瘤者; 既往子宫切除术史、卵巢手术

史者；人绒毛膜促性腺激素<10 mIU/mL；近 3 个月内服用激素类药物者；肝肾功能异常者；合并高血压、血液系统疾病者。

1.2 治疗方法

两组予以腹腔镜手术治疗，单一组在月经后第 2 天口服地屈孕酮（荷兰 Abbott Biologicals B.V., 批准文号 H20110208, 规格：10 mg），10 mg/次，2 次/d。联合组予以 GnRH-a（益普生制药，国药准字 H20140298, 规格：3.75 mg）联合地屈孕酮治疗，地屈孕酮治疗方案同单一组，同时在月经来潮第 2 天腹部前壁皮下注射 GnRH-a, 3.75 mg/次，4 周/次。两组连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 临床疗效及妊娠结局 治疗结束后比较两组临床疗效^[7]：以临床症状、B 超检查结果为依据。显效：症状基本消失且包块已消失；有效：症状有所改善且包块明显缩小；无效：不符合上述标准。总有效率为显效、有效比例之和。治疗结束后以门诊复查、电话问询等方式随访 1 年，统计随访期间内妊娠情况，以 B 超检查显示有孕囊、胎心且人绒毛膜促性腺激素（β-HCG）≥2 000 IU/L 视为妊娠成功。

1.3.2 性激素 分别于治疗前后采集两组空腹外周静脉血 15 mL，常规离心后分离血清冻存。分别取两组治疗前后冻存血清样本（3 mL），采用放射免疫法检测血清性激素水平 [雌二醇（E₂）、促黄体生成素（LH）、促卵泡激素（FSH）]，检测试剂盒购自北京贝尔生物工程股份有限公司。

1.3.3 骨代谢相关指标 分别取两组治疗前后冻存血清样本（3 mL），采用电化学发光法检测骨钙素（OC）、I 型前胶原-N 末端长肽（P I NP）水平（上海康朗生物公司），采用 X 线骨密度仪（上海企晟医疗公司）检测第 3 腰椎骨密度（BMD）。

1.3.4 炎性因子 分别取两组治疗前后冻存血清样本（4 mL），采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清白细胞介素-1β（IL-1β）、白细胞介素-8（IL-8）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平（上海酶联生物公司）。

1.3.5 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路相关因子 分别取两组治疗前后冻存血清样本（4 mL），采用 Trizol 试剂从血清中提取总 RNA，使用反转录试剂盒将 RNA 反向转录合成 cDNA，依据荧光定量 PCR 试剂盒进行 qRT-PCR 检测，采用 2^{-ΔΔCt} 法计算磷酸化 mTOR（p-mTOR）、

细胞周期蛋白 1（Cyclin D1）mRNA 水平，检测试剂盒均购自北京天根生化公司。p-mTOR、Cyclin D1 引物由上海生物工程公司设计合成，p-mTOR 正向引物 5'-GCAGCATTTCGTCCAGACCA-3'，反向引物 5'-GTGCTCTCATTGATGCCCTG-3'；Cyclin D1 正向引物 5'-GCATGTTCGTGGCCTCTAAG-3'，反向引物 5'-TTCAATGAAATCGTGCGGGG-3'；GAPDH 正向引物 5'-TGTTGCCATCAATGACCCCTT-3'，反向引物 5'-CTCCACGACGTACTCAGCG-3'。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用独立样本 *t* 检验；计数资料以百分率（%）表示，两组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效、妊娠结局比较

联合组总有效率、妊娠率高于单一组，差异有统计学意义（ $\chi^2=4.299$ ，*P*=0.038； $\chi^2=6.216$ ，*P*=0.013），见表 1。

表 1 两组临床疗效、妊娠结局比较 [n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率	妊娠率
联合组	47	28(59.57)	13(27.66)	6(12.77)	41(87.23)	37(78.72)
单一组	46	22(47.83)	10(21.74)	14(30.43)	32(69.57)	25(54.35)

2.2 两组性激素水平比较

治疗后联合组血清 E₂、LH、FSH 水平低于单一组，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表 2。

2.3 两组骨代谢相关指标比较

联合组治疗后 BMD、OC 高于单一组，P I NP 水平低于单一组，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表 3。

2.4 两组炎性因子水平比较

联合组治疗后血清 IL-1β、IL-8、TNF-α 水平低于单一组，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表 4。

2.5 两组 mTOR 信号通路相关因子水平比较

治疗前两组血清 p-mTOR mRNA、Cyclin D1 mRNA 水平比较差异无统计学意义（*P*>0.05）。治疗后两组血清 p-mTOR mRNA、Cyclin D1 mRNA 水平低于治疗前，且联合组低于单一组，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表 5。

表 2 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	E ₂ /(pg/mL)		LH/(mIU/mL)		FSH/(mIU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	47	88.75±15.24	50.24±11.74 [†]	9.16±1.05	4.03±0.34 [†]	8.24±1.15	3.38±0.82 [†]
单一组	46	86.84±18.95	61.18±10.72 [†]	9.05±1.08	6.51±0.57 [†]	8.19±1.20	4.85±1.11 [†]
<i>t</i>		0.536	4.690	0.498	25.546	0.205	7.275
<i>P</i>		0.593	<0.001	0.620	<0.001	0.838	<0.001

注：†与治疗前比较，*P*<0.05。

表 3 两组骨代谢相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BMD/(g/cm ²)		OC/(μg/L)		P I NP/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	47	1.25±0.08	1.16±0.04 [†]	9.78±2.26	7.87±1.24 [†]	45.63±6.57	27.45±5.46 [†]
单一组	46	1.27±0.06	1.01±0.03 [†]	9.81±2.30	6.33±1.21 [†]	44.82±6.19	34.96±5.23 [†]
<i>t</i>		1.362	20.425	0.063	6.060	0.612	6.771
<i>P</i>		0.177	<0.001	0.950	<0.001	0.542	<0.001

注：†与治疗前比较，*P*<0.05。

表 4 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1β/(ng/L)		IL-8/(mg/L)		TNF-α/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	47	11.36±2.18	4.22±1.26 [†]	14.41±3.81	6.59±2.08 [†]	62.85±13.95	22.39±5.46 [†]
单一组	46	11.85±2.14	5.31±1.37 [†]	14.65±3.75	9.22±2.13 [†]	63.04±14.02	31.87±6.03 [†]
<i>t</i>		1.094	3.995	0.306	6.024	0.066	7.951
<i>P</i>		0.277	<0.001	0.760	<0.001	0.948	<0.001

注：†与治疗前比较，*P*<0.05。

表 5 两组 mTOR 信号通路相关因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	p-mTOR mRNA		Cyclin D1 mRNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	47	1.01±0.07	0.55±0.08 [†]	1.00±0.06	0.49±0.07 [†]
单一组	46	1.00±0.08	0.71±0.09 [†]	1.01±0.05	0.68±0.10 [†]
<i>t</i>		0.642	9.066	0.872	10.634
<i>P</i>		0.523	<0.001	0.385	<0.001

注：†与治疗前比较，*P*<0.05。

3 讨论

EM 发病机制可能与氧化应激、免疫-炎性反应、新生血管形成、细胞凋亡、异位子宫内膜间质细胞增殖或侵袭等有关，临床治疗原则为减灭病灶、改善生育^[8]。

地屈孕酮可增强上皮细胞自噬活性，改善子宫内膜容受性，抑制异位内膜生长，促进卵巢功能恢复，引起异位子宫内膜间质细胞凋亡，并可调节血清性激素水平，抑制新型内异灶形成^[9]。GnRH-a 可诱导性腺功能减退，促进子宫内膜异位病灶萎缩或退化，提高 T 细胞增殖/分化能力，增强机体免疫功能，并可调节盆腔内环境，提高卵

母细胞质量，改善基质血流^[10-11]。本研究结果显示，联合组总有效率、妊娠率高于单一组，提示联合治疗效果更优。分析原因为联合治疗可促使残存异位病灶坏死或被吸收，并可发挥协同作用，有助于控制病情进展，以改善妊娠结局。同时本研究发现联合组治疗后血清 E₂、LH、FSH 水平低于单一组，与既往研究相似^[12]。分析其原因可能为联合治疗可调节性激素水平，阻断卵巢性激素分泌，抑制病灶生长。雌激素可增加骨形成因子释放量，促进肠内钙吸收，而雌激素降低可能造成骨代谢异常，BMD 可反映骨骼强度、骨矿含量；OC 可反映骨细胞转化水平、骨功能强度；P I NP 可参与成骨细胞 I 型胶原代谢过程^[13]。本研究中联 合 组 治 疗 后 BMD、OC 高 于 单 一 组 ，P I NP 低 于 单 一 组 ，提 示 联 合 治 疗 对 骨 代 谢 的 影 响 较 小 。

子宫内膜异位可破坏细胞外基质，子宫内膜细胞可穿破基底膜，降解细胞外基质、纤维黏连蛋白，进而加剧炎性反应，而炎性因子水平异常与 EM 发生发展密切相关，IL-1β、IL-8、TNF-α 属于炎性细胞因子，且随着 EM 临床分期增加，其

水平呈上升趋势,并可促进异位内膜细胞血管再生,诱发局部组织出现非细菌性炎性反应,还可增加血管通透性,促使纤维蛋白沉积于病灶周围,发挥神经源性炎性作用^[14]。本研究结果显示,联合组治疗后血清 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 水平低于单一组,提示联合治疗可减轻炎性反应,并可能抑制盆腔粘连形成、异位内膜细胞浸润。mTOR 信号通路可调节细胞生长、营养代谢过程,该通路主要包括 p-mTOR、Cyclin D1,其水平升高可促进异位子宫内膜间质细胞增殖、浸润,并可加重炎性反应程度,造成子宫组织损伤,进而参与 EM 发生发展过程^[15]。本研究结果显示,治疗后联合组血清 p-mTOR mRNA、Cyclin D1 mRNA 水平低于单一组,提示联合治疗可能抑制 mTOR 信号通路活化,进而抑制异位子宫内膜间质细胞增殖,减少子宫内膜异位病灶形成。

综上所述, GnRH-a 联合地屈孕酮治疗 EM,可提高治疗效果及妊娠成功率,并可调节性激素水平,抑制炎性反应,且对骨代谢影响较小,其机制可能与调节 mTOR 信号通路表达有关。

参 考 文 献

- [1] 刘慧敏,李筱薇,李会芳. 单侧卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术后患者血清抗苗勒管激素的变化及临床意义[J]. 海南医学, 2020, 31(18): 2366-2369.
- [2] 梁海莹,周雪勤,胡明森,等. 地诺孕素与促性腺激素释放激素激动剂类药物联合治疗对子宫内膜异位症手术患者血清糖类抗原 125、骨密度、雌二醇和肿块大小的影响[J]. 中国性科学, 2023, 32(3): 54-58.
- [3] 谭细凤,李怀芳,王玉凤,等. 地屈孕酮联合来曲唑治疗对子宫内膜异位症患者性激素、炎性因子、CA125 及 VEGF 的影响[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(3): 392-395.
- [4] 胡婷婷,程静,董利平. 加味桂枝茯苓汤联合 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者性激素及体液免疫功能的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(8): 1016-1019.
- [5] 苏丽梅,刘淑君,郝斌彬. 育阴潜阳方加减联合促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症对患者性激素和骨密度的影响[J]. 中国性科学, 2021, 30(1): 109-112.
- [6] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 268-274.
- [7] 张燕,吴英杰,陈悦,等. 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合地屈孕酮对子宫内膜异位症患者血清 VEGF、E2、CA125 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(16): 3125-3128.
- [8] CHAPRON C, MARCELLIN L, BORGHESE B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(11): 666-682.
- [9] 张玉侠,刘萍,郭爱玲,等. 卵巢型子宫内膜异位症腹腔镜术后地屈孕酮辅助治疗效果及对血清 HE4、AMH 影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(6): 1286-1289.
- [10] 孙鸿博,刘丽娜,朱曼丽,等. 腹腔镜手术联合 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症近期疗效及预后复发分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(1): 79-80.
- [11] 高原,杨文,孙倩,等. 腹腔镜手术联合孕三烯酮或 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症的临床效果分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(4): 136-139.
- [12] 阎蓓,邸石,代小燕,等. GnRH-a 联合腹腔镜手术用于子宫内膜异位症的疗效及对患者性激素水平和再妊娠的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2022, 43(3): 499-502.
- [13] 岳斌,张巍,徐丽,等. 老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者骨密度变化与血清激素水平、骨代谢指标及血脂的关系[J]. 海南医学, 2023, 34(2): 185-189.
- [14] 贾聚坤,刘桂英,魏倩璞,等. 清热化瘀方联合孕三烯酮胶囊治疗子宫内膜异位症效果及对雌激素、NGF 和炎性因子的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(6): 101-104.
- [15] 易金玲,吐比克孜·依比力,古丽胡马尔·艾尼瓦尔,等. 受体酪氨酸激酶对子宫内膜异位症患者哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(2): 7-12, 16.

(方丽蓉 编辑)