

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.07.020

· 临床研究 ·

戈舍瑞林联合安宫黄体酮治疗子宫内膜异位症的效果 及对血清生长因子、肿瘤标志物水平的影响

孙红霞

(乳山市中医院 妇产科, 山东 威海 264500)

摘要: **目的** 探讨分析戈舍瑞林联合安宫黄体酮治疗子宫内膜异位症的效果及对血清生长因子、肿瘤标志物水平的影响。**方法** 选择2021年6月至2023年6月乳山市中医院收治的76例子宫内膜异位症患者, 随机分为对照组(安宫黄体酮)与观察组(戈舍瑞林联合安宫黄体酮)各38例, 比较分析两组治疗情况。**结果** 观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$); 治疗后观察组黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、促卵泡激素(FSH)水平低于对照组($P<0.05$); 治疗后观察组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、上皮中性粒细胞激活肽 78 (ENA-78) 水平低于对照组($P<0.05$); 治疗后观察组血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125 (CA125) 水平低于对照组($P<0.05$)。**结论** 戈舍瑞林联合安宫黄体酮治疗子宫内膜异位症可提高疗效, 促进患者性激素、炎症指标改善, 也能调节血清生长因子、肿瘤标志物水平, 值得推广。

关键词: 戈舍瑞林; 安宫黄体酮; 子宫内膜异位症; 生长因子; 肿瘤标志物

中图分类号: R711.71

Effect of goserelin combined with medroxyprogesteron acetate in treatment of endometriosis and its impact on serum growth factor and tumor marker levels

SUN Hongxia

(Obstetrics and Gynecology, Rushan city Hospital of Traditional Chinese Medicine, WeiHai,
ShanDong 264500, China)

Abstract: **[Objective]** To explore and analyze the effect of goserelin combined with medroxyprogesteron acetate on the treatment of endometriosis and its impact on serum growth factor and tumor marker levels. **[Methods]** Seventy-six patients with endometriosis admitted to Rushan city Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2021 to June 2023 were randomly divided into a control group (medroxyprogesteron acetate) and an observation group (goserelin combined with medroxyprogesteron acetate), with 38 cases in each group. The treatment outcomes of the two groups were compared and analyzed. **[Results]** Compared with the control group, the therapeutic effect of the observation group was significantly higher ($P<0.05$). After treatment, the observation group showed significantly lower levels of luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), and follicle stimulating hormone (FSH) compared with the control group ($P<0.05$); serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and epithelial neutrophil activating peptide 78 (ENA-78) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$); the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), carcinoembryonic antigen (CEA), and carbohydrate antigen 125 (CA125) were significantly lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **[Conclusion]** The combination of goserelin and medroxyprogesteron acetate can improve the therapeutic effect for endometriosis, promote the improvement of sexual hormones and inflammatory indicators in patients, and also regulate the levels of serum growth factors and tumor markers. It is worth promoting.

Keywords: goserelin; medroxyprogesteron acetate; endometriosis; growth factors; tumor markers

收稿日期: 2023-11-30

子宫内膜异位症是以痛经、性交痛、不孕等为主要表现的妇科常见病，发生后需及时予以有效治疗^[1]。子宫内膜异位症的发病机制复杂，目前多认为该病与盆腔微环境改变、炎症反应、免疫失调等因素密切相关，还有研究发现血管内皮生长因子、肿瘤标志物在子宫内膜异位症患者中也呈现出异常表达^[2]。在子宫内膜异位症治疗中，手术、激素类药物作为常规手段，但手术存在有创、复发率高等局限性，孕激素类药物安宫黄体酮可抑制子宫内膜组织增殖，单独使用时疗效也并不理想^[3]。戈舍瑞林是具有调节性激素水平、促使异位子宫内膜萎缩等作用的促性腺激素释放激素激动剂，在子宫内膜异位症治疗中已取得一定成效^[4]。本研究将戈舍瑞林与安宫黄体酮联合应用于子宫内膜异位症的治疗中，以期通过联合用药提高临床疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 6 月至 2023 年 6 月乳山市中医院收治的 76 例子宫内膜异位症患者，随机分为观察组和对照组，各 38 例。本研究经医院伦理委员会批准。对照组：年龄 21~37 岁，平均 (28.64 ± 5.91) 岁；体重指数 (BMI) 18~28 kg/m²，平均 (22.97 ± 1.34) kg/m²；病程 0.8~6.0 年，平均 (3.79 ± 1.14) 年；美国生育学会修订的内异症分期 (r-AFS) 标准：Ⅰ期 7 例，Ⅱ期 18 例，Ⅲ期 8 例，Ⅳ期 5 例。观察组：年龄 20~38 岁，平均 (29.13 ± 5.46) 岁；BMI 18~27 kg/m²，平均 (23.05 ± 1.28) kg/m²；病程 0.9~8.0 年，平均 (3.83 ± 1.09) 年；AFS 标准：Ⅰ期 6 例，Ⅱ期 17 例，Ⅲ期 9 例，Ⅳ期 6 例。两组间一般资料比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。

纳入标准：①符合《子宫内膜异位症的诊治指南》^[5] 中的诊断标准；②年龄 ≥ 18 岁；③近 3 个月未使用安宫黄体酮、戈舍瑞林等相关药物；④既往无盆腔手术史；⑤认知、沟通能力正常；⑥依从性好；⑦签署知情同意书。

排除标准：①合并恶性肿瘤；②合并生殖系统肿瘤；③肝肾功能障碍；④合并严重感染；⑤合并其他生殖系统疾病；⑥对研究药物过敏；⑦合并内分泌系统、造血系统疾病；⑧合并精神疾病；⑨中途退出。

1.2 方法

对照组 (安宫黄体酮)：取安宫黄体酮 (北京

益民药业有限公司，国药准字 H11020895) 予以患者口服治疗，初始剂量 6~8 mg/d，根据症状变化逐渐增加剂量至 20~30 mg/d。

观察组 (戈舍瑞林联合安宫黄体酮)：取醋酸戈舍瑞林 (阿斯利康制药有限公司，国药准字 J20160091) 予以患者皮下注射治疗，3.75 mg/d，每 4 周治疗 1 次；安宫黄体酮用法用量与对照组相同。

两组均持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

①对两组疗效进行评估。判定标准^[6]：症状消失，盆腔包块消失，判定为治愈；症状改善与盆腔包块缩小达 60% 以上，判定为显效；症状与盆腔包块改善 30%~60%，判定为有效；未达上述标准视为无效。②在治疗前后，采集两组患者血液样本离心分离血清送检 (空腹静脉血 4 mL，离心速度 3 000 r/min，离心时间 10 min)。测定黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E₂)、促卵泡激素 (FSH) 水平，仪器为全自动生化分析仪 (珠海高瑞特医疗科技有限公司，型号：BLA-360)，检测方法为酶联免疫吸附法，试剂盒为配套试剂盒。③在治疗前后，采集两组患者血液样本离心分离血清送检 (处理方法同上)。测定肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、上皮中性粒细胞激活肽 78 (ENA-78) 水平，仪器厂家、型号同上。④在治疗前后，采集两组患者血液样本离心分离血清送检 (处理方法同上)。测定血管内皮生长因子 (VEGF)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125) 水平，仪器厂家、型号同上。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件分析数据。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验；计数资料以百分率 (%) 表示，采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

观察组治疗总有效率高于对照组，差异有统计学意义 ($\chi^2=5.029, P=0.025$)，见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较 [n=38, n(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	20(52.63)	12(31.58)	5(13.16)	1(2.63)	37(97.37)
对照组	14(36.84)	10(26.32)	7(18.42)	7(18.42)	31(81.58)

2.2 两组患者性激素指标水平比较

FSH 水平低于对照组，差异有统计学意义
治疗前两组患者性激素指标水平比较差异无
($P<0.05$)。见表 2。
统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后观察组 LH、E₂、

表 2 两组患者性激素指标水平比较 (n=38, $\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	LH		E ₂		FSH	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.71±1.03	0.53±0.16 [‡]	49.76±8.52	11.95±3.24 [‡]	5.46±1.37	3.58±0.74 [‡]
对照组	3.68±1.19	0.98±0.33 [‡]	49.31±9.48	16.83±4.79 [‡]	5.51±1.22	4.23±0.89 [‡]
t	0.118	7.564	0.218	5.202	0.168	3.462
P	0.907	<0.001	0.828	<0.001	0.867	0.001

注：‡与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

2.3 两组患者炎症反应指标水平比较

MMP-9、ENA-78 水平低于对照组，差异有统计学
治疗前两组患者各炎症指标比较差异无统计
意义 ($P>0.05$)；治疗后观察组血清 TNF- α 、

表 3 两组患者炎症反应指标水平比较 (n=38, $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α /(ng/L)		MMP-9/(pg/mL)		ENA-78/(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	114.86±13.49	58.53±6.84 [‡]	3.26±0.41	0.68±0.15 [‡]	289.61±24.79	151.87±13.42 [‡]
对照组	115.21±10.97	70.62±8.93 [‡]	3.29±0.35	1.24±0.31 [‡]	290.28±26.83	178.36±15.29 [‡]
t	0.124	6.626	0.343	10.024	0.113	8.027
P	0.902	<0.001	0.733	<0.001	0.910	<0.001

注：‡与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

2.4 两组患者血清生长因子及肿瘤标志物指标比较

义 ($P>0.05$)；治疗后观察组血清 VEGF、CEA、
治疗前两组患者各指标比较差异无统计学意
CA125 水平低于对照组，差异有统计学意义
($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清生长因子及肿瘤标志物指标比较 (n=38, $\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF/(ng/L)		CEA/(μ g/L)		CA125/(kU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	107.63±17.85	54.38±8.46 [‡]	3.78±0.42	2.84±0.53 [‡]	76.53±6.28	27.92±3.85 [‡]
对照组	108.41±15.52	63.79±9.81 [‡]	3.81±0.37	3.19±0.44 [‡]	76.81±5.96	38.47±5.73 [‡]
t	0.203	4.478	0.330	3.132	0.199	9.421
P	0.840	<0.001	0.742	0.003	0.843	<0.001

注：‡与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

3 讨论

子宫内膜异位症是子宫内膜组织于子宫腔以外部位沉积、增生的一种常见妇科疾病，不仅影响患者生殖健康，也对其生活质量造成严重影响，需及时治疗。手术是治疗子宫内膜异位症的常用有效方式之一，但该方法较难将病灶彻底清除，复发率高，整体疗效并不理想^[7]。激素类药物治疗也是子宫内膜异位症患者常用疗法，安宫黄体酮是一种常规高效孕激素药，其能对排卵进行有

效抑制，促进月经量减少、痛经减轻，作为 19-去甲睾酮的衍生物，可通过负反馈作用对卵巢激素分泌进行抑制，促使异位内膜组织萎缩，在子宫内膜异位症治疗中已取得一定效果。但研究发现，单独使用安宫黄体酮治疗时难以达到有效浓度，部分患者疗效欠佳^[8]。
戈舍瑞林是一种促性腺激素释放激素激动剂，由天然促性腺激素释放激素合成，可通过下丘脑垂体对性激素表达进行抑制，加速异位子宫内膜

病灶萎缩、退化，修复内膜组织。近年来的研究显示戈舍瑞林在联合用药治疗中取得了不错的效果，但关于戈舍瑞林与安宫黄体酮联合应用的研究报道较少^[9]。为探索治疗子宫内膜异位症更有效的方法，本次研究采用戈舍瑞林联合安宫黄体酮治疗，并与单纯安宫黄体酮的效果相比，结果显示观察组疗效高于对照组（ $P<0.05$ ），治疗后观察组 LH、 E_2 、FSH 水平低于对照组（ $P<0.05$ ），说明戈舍瑞林联合安宫黄体酮治疗子宫内膜异位症可提高疗效，有效调节患者性激素水平。究其原因在于戈舍瑞林可通过抑制患者垂体功能，在短时间内促进其机体内 LH、 E_2 、FSH 水平降低，减少月经出血量、出血时间，减轻痛经程度、盆腔痛、性交痛等症状；安宫黄体酮也可抑制卵巢激素分泌，下调 LH、 E_2 、FSH 表达，并作用于异位内膜上的受体，达到治疗目的；两者联合应用可提高局部药物浓度，并通过不同靶点作用于病变，协同提升治疗效果。

血清 TNF- α 是常见炎症因子，其高度表达可促进间皮细胞和异位内膜之间相互粘连，形成更多新生血管，加重子宫内膜异位症患者病情程度^[10]。MMP-9 是反映炎症的常用指标，可降解基底膜、细胞外基质，对子宫内膜完整性造成破坏，促使病变远处侵袭；ENA-78 也是一种炎性因子，高表达可促进间皮细胞和异位内膜相互粘连，趋化中性粒细胞，促进新生血管产生，加重病情^[11]。VEGF 可为异位生成的腺上皮细胞提供物质基础，促进异位内膜增生、侵袭；CEA、CA125 是常见肿瘤标志物，在子宫内膜异位症患者体内也呈现出异常升高的现象^[12]。本研究发现，观察组治疗后血清 TNF- α 、MMP-9、ENA-78、VEGF、CEA、CA125 明显更低（ $P<0.05$ ），说明戈舍瑞林联合安宫黄体酮还有助于减轻炎症，下调血清生长因子、肿瘤标志物水平。可能是因为戈舍瑞林联合安宫黄体酮能增强对性激素含量的抑制作用，一方面通过下调性激素含量来缩小子宫内膜异位病灶，降低 VEGF、CEA、CA125 表达，另一方面抑制性

激素异常表达介导的炎症反应，促进异位病灶周边微循环改善，加速子宫内膜组织修复、炎症吸收，下调血清 TNF- α 、MMP-9、ENA-78 表达。

综上所述，戈舍瑞林联合安宫黄体酮治疗子宫内膜异位症可提高疗效，促进患者性激素、炎症指标改善，也能调节血清生长因子、肿瘤标志物水平，值得推广。

参 考 文 献

- [1] 赵娜,周灵雪,杨向荣. 桂枝茯苓胶囊联合戈舍瑞林对子宫内膜异位症患者子宫动脉血流动力学及 Th₁/Th₂ 细胞因子的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(4): 446-449.
- [2] 陈超君. 不同剂量米非司酮对子宫内膜异位症患者 CA125、CA199 及 EMAb 水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4687-4690.
- [3] 高隽,孙红艳. 安宫黄体酮联合桂枝茯苓胶囊对子宫内膜异位症患者内膜血供的影响[J]. 贵州医药, 2023, 47(6): 869-871.
- [4] 杨华琴,胡霞,王慧,等. 戈舍瑞林联合替勃龙治疗子宫内膜异位症的临床效果[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(6): 64-68.
- [5] 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治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(3): 161-169.
- [6] 李颖,侯萍,李雪洁. 复宫宁联合安宫黄体酮治疗子宫内膜异位症及对血清 FS、sICAM-1、sIL-2R 影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(9): 1142-1145.
- [7] 张先锋,黄烁,王岩. 宣郁通经汤加味对子宫内膜异位术后卵巢功能及血清 EMAb、MMP-9 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(17): 1901-1904.
- [8] 傅慧婷,李统怀,严红艳,等. 安宫黄体酮 戊酸雌二醇联合亮丙瑞林对中重度子宫内膜异位症患者卵巢储备功能和相关临床症状的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(18): 3398-3401.
- [9] 黄昌萍,李蓓,杨小蕾. 戈舍瑞林联合妇科千金胶囊对子宫内膜异位术后血流动力学及雌激素水平的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(5): 744-746, 761.
- [10] 潘惠兰,史佳,戴海青. 四逆汤化裁联合安宫黄体酮治疗子宫内膜异位症的疗效及对炎性因子、内膜血供的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(2): 168-171.
- [11] 黄莉莉,张智勤,杜瑜,等. 醋酸戈舍瑞林联合安宫黄体酮对子宫内膜异位症患者可溶性人类白细胞抗原-G、E-钙黏附蛋白影响[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(3): 315-317, 320.
- [12] 孟侠,王静依,刘海凤,等. 醋酸亮丙瑞林对子宫内膜异位症患者 VEGF 和 CEA 及 CA125 水平的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(1): 97-101.

(张咏 编辑)