

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.16.015  
文章编号: 1005-8982 (2019) 16-0080-05

## GnRH-a 联合 LNG-IUS 对子宫内膜异位症术后患者血清 ENA-78 及 MCP-1 水平的影响 \*

尤珺, 刘颖蕾, 开海丽, 韩云, 单峰, 乔海风, 郑艳莉, 刘曼华  
(南通大学第二附属医院 妇产科, 江苏 南通 226001)

**摘要:目的** 探讨促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 联合左炔诺孕酮宫内缓释系统 (LNG-IUS), 对子宫内膜异位症 (EMT) 术后患者血清上皮细胞来源的中性粒细胞活化肽 78 (ENA-78) 及单核细胞趋化因子 1 (MCP-1) 水平的影响。**方法** 选取 2013 年 7 月—2016 年 2 月在南通大学第二附属医院实施腹腔镜手术的 96 例 EMT 患者作为研究对象, 并分为对照组 (单用 GnRH-a) 和观察组 (GnRH-a 联合 LNG-IUS), 每组 48 例。采用门诊复查或电话随访的方式在治疗前 ( $T_0$ ) 及治疗第 3 ( $T_1$ ), 6 ( $T_2$ ), 12 ( $T_3$ ) 及 24 ( $T_4$ ) 个月记录患者疼痛视觉模拟评分 (VAS)、血清 ENA-78、MCP-1 及糖类抗原 125 (CA125) 水平, 比较两组复发率和药物不良反应率的差异。**结果** 两组不同时间点 VAS 评分、ENA-78、MCP-1 及 CA125 有差异 ( $P < 0.05$ ); 两组间 VAS 评分、ENA-78、MCP-1 及 CA125 有差异 ( $P < 0.05$ ); 两组 VAS 评分、ENA-78、MCP-1 及 CA125 变化趋势有差异 ( $P < 0.05$ )。观察组复发率低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组治疗期间无严重药物不良反应。**结论** GnRH-a 联合 LNG-IUS 不仅可降低 EMT 患者术后血清 ENA-78、MCP-1 及 CA125 水平, 缓解疼痛, 降低术后复发率, 同时还具有较高的安全性, 值得临床应用。

**关键词:** 子宫内膜异位症; 促性腺激素释放激素; 左炔诺孕酮; 疼痛  
**中图分类号:** R446.1 **文献标识码:** A

## Effect of GnRH-a combined with LNG-IUS on serum ENA-78 and MCP-1 levels in postoperative patients with endometriosis\*

Jun You, Ying-lei Liu, Hai-li Kai, Yun Han, Feng Shan, Hai-feng Qiao, Yan-li Zheng, Man-hua Liu  
(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of  
Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the role of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) combined with levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the neutralization of serum epithelial cells in patients with endometriosis (EMT) after surgery of granulocyte activation peptide-78 (ENA-78) and monocyte chemokine-1 (MCP-1) levels. **Methods** Ninety-six patients with EMT undergoing laparoscopic surgery in our hospital from July 2013 to February 2016 were included in the study and included either a control group (GnRH-a alone) or an observation group (GnRH-a combined with LNG-IUS), 48 cases in each group. Patients' pain visual analogue scale (VAS), serum ENA were recorded before treatment ( $T_0$ ) and treatment 3rd ( $T_1$ ), 6th ( $T_2$ ), 12th ( $T_3$ ), 24th ( $T_4$ ) months by outpatient review or telephone follow-up. Serum ENA-78, MCP-

收稿日期: 2019-02-12

\* 基金项目: 江苏省南通市科技局重点病种的临床规范化诊疗研究 (No: HS2014074), 江苏省南通市卫生局青年基金 (No: WQ2014023)

[通信作者] 乔海风, Tel: 13912282112

1, and carbohydrate antigen 125 (CA125) levels, and the differences in relapse rate and adverse drug response rates between the two groups. **Results** The VAS scores and the expression differences of ENA-78, MCP-1 and CA125 at different time points were statistically significant ( $P < 0.05$ ); the difference in VAS score, ENA-78, MCP-1, and CA125 between the observation group and the control group was also statistically significant ( $P < 0.05$ ). At the same time, the observation group and the control group were statistically significant in the trends of VAS score and the expression levels of ENA-78, MCP-1 and CA125. ( $P < 0.05$ ). The recurrence rate of observation group was lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). In addition, both groups were treated during no serious adverse drug reactions were observed. **Conclusions** GnRH-a combined with LNG-IUS can not only reduce the serum ENA-78, MCP-1, and CA125 levels in patients with EMs, relieve pain and reduce postoperative recurrence rate, but also has high safety, which is worthy of clinical application.

**Keywords:** endometriosis; gonadotropin-releasing hormone; levonorgestrel; pain

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs) 严重影响女性的生活质量<sup>[1]</sup>。腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH- $\alpha$ ) 治疗 EMT 术后 2 年复发率接近 30%<sup>[2]</sup>。左炔诺孕酮宫内缓释系统 (levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS) 可降低 EMT 术后疼痛及复发率<sup>[3]</sup>, 但缺乏大数据支持。本研究观察 EMT 患者术后单用 GnRH- $\alpha$  和联合 LNG-IUS 对疼痛的改善程度, 检测血清中性粒细胞活化 78 (epithelial neutrophil-activating peptide, ENA-78)、单核细胞趋化因子 1 (Monocyte chemokine-1, MCP-1) 及糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 水平, 统计复发率, 揭示其疼痛改善的作用机制及远期疗效<sup>[4-6]</sup>, 为临床改善 EMT 治疗结局提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用前瞻性研究方法选取 2013 年 7 月—2016 年 2 月南通大学第二附属医院诊治的 96 例中重度 EMT 患者, 根据药物治疗治疗方案不同, 分为观察组 (GnRH- $\alpha$  + LNG-IUS) 和对照组 (GnRH- $\alpha$ ), 每组 48 例。纳入标准: ①行腹腔镜手术治疗且病理诊断证实为 EMT; ② r-AFS 分期为 III、IV 期<sup>[7]</sup>, 术前主诉痛经、盆腔痛及性交痛; ③已婚已育且无生育意愿; ④停用固醇类药物半年以上。排除标准: ①合并有 EMT; ②合并肿瘤; ③合并有糖尿病、高血压等慢性病。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

### 1.2 方法

两组腹腔镜手术由同一组医生完成, 术中剥除

卵巢子宫异位囊肿, 并清除镜下可见的其他病灶, 恢复盆腔的解剖学结构。对照组术后第 5 天起, 每 28 天肌内注射 3.75 mg GnRH- $\alpha$  (英国阿斯利康公司, J20160052), 共注射 3 次。观察组在对照组基础上, 在末次肌内注射 GnRH- $\alpha$  时, 宫内放置 LNG-IUS (芬兰拜耳先灵制药公司, J20090144)。两组给药期间, 需持续监测雌激素水平。当雌激素水平  $< 30$  pg/ml 时, 每天需反向添加 1.25 mg 替勃龙片 (北京华润紫竹药业有限公司, H20020198) 直至雌激素水平  $> 30$  pg/ml。

### 1.3 评估标准

分别在治疗前 ( $T_0$ ) 和治疗第 3 ( $T_1$ )、6 ( $T_2$ )、12 ( $T_3$ ) 及 24 ( $T_4$ ) 个月对患者电话随访或门诊复查, 其随访或复查内容包括: ①疼痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS), 即由患者根据疼痛程度, 从 0 ~ 10 内选择一个整数值来反应痛经的疼痛程度; ②抽取外周血, 通过酶联免疫技术检测血清 CA125、ENA-78 及 MCP-1 水平, 操作步骤严格按试剂盒 (广州瑞博奥生物科技有限公司或 invitrogen) 说明书进行; ③记录随访期间与治疗相关的不良反应发生率; ④通过盆腔超声及疼痛程度, 判断 EMT 的复发率。其中, 复发标准为: ①盆腔彩超可见子宫内膜异位囊肿, 且经抗炎治疗无效; ②疼痛症状缓解后再次出现, 且疼痛程度达到或超过未治疗前。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用重复测量设计的方差分析; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

96 例 EMT 患者中, 89 例完成 2 年随访。其中, 观察组 45 例, 对照组 44 例。失访 7 例中, 5 例离开本地外出, 2 例更换了联系方式无法连接, 随访完成率为 92.7%。两组年龄、病程、术后住院时间、VAS 评分及血清 CA125 水平等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见

表 1 两组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄 / 岁	病程 / 年	术后住院时间 / d	VAS 评分	CA125 / (mIU/ml)
对照组	44	32.1 ± 5.2	6.1 ± 2.5	5.4 ± 0.7	5.3 ± 1.2	58.9 ± 18.4
观察组	45	32.5 ± 5.6	5.9 ± 2.2	5.3 ± 0.9	5.5 ± 1.1	59.5 ± 17.9
t 值		0.349	0.401	0.584	0.820	0.156
P 值		0.728	0.689	0.561	0.414	0.876

表 2 两组不同时间点 VAS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
对照组	44	5.3 ± 1.2	1.1 ± 0.2 <sup>1)</sup>	1.3 ± 0.5 <sup>1)</sup>	1.7 ± 0.4 <sup>1)</sup>	2.6 ± 0.8 <sup>1)</sup>
观察组	45	5.5 ± 1.1	1.0 ± 0.2 <sup>1)</sup>	1.1 ± 0.5 <sup>1)</sup>	1.0 ± 0.2 <sup>1)2)</sup>	1.1 ± 0.3 <sup>1)2)</sup>

注: 1) 与 T<sub>0</sub> 比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与对照组比较,  $P < 0.05$

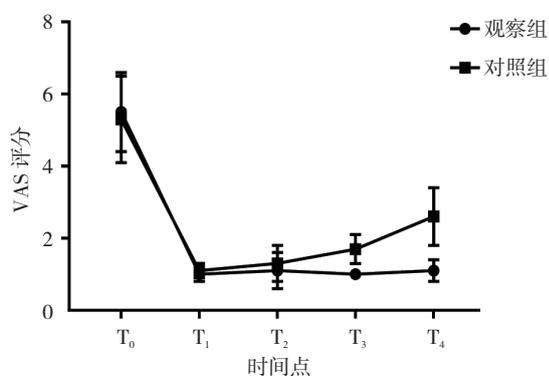


图 1 两组 VAS 评分不同时间点变化趋势 ( $\bar{x} \pm s$ )

表 1。

### 2.2 两组 VAS 评分比较

两组 T<sub>0</sub>、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 及 T<sub>4</sub> 时 VAS 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点 VAS 评分有差别 ( $F = 13.221, P = 0.000$ ); ②两组间 VAS 评分有差别 ( $F = 16.173, P = 0.000$ ), 观察组较对照组 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时 VAS 评分低; ③两组 VAS 评分变化趋势有差别 ( $F = 8.917, P = 0.004$ )。见表 2 和图 1。

### 2.3 两组血清 ENA-78、MCP-1 水平比较

两组 T<sub>0</sub>、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 及 T<sub>4</sub> 时血清 ENA-78、MCP-1 水平比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点 ENA-78、MCP-1 水平有差别 ( $F = 10.434, 8.935$ , 均  $P = 0.000$ ); ②两组间 ENA-78、MCP-1 水平有差别 ( $F = 6.942, 5.439, P = 0.013, 0.022$ ), 观察组较对照组 T<sub>2</sub> ~ T<sub>4</sub> 时 ENA-78、MCP-1 水平低; ③两组 ENA-78、MCP-1 水平变化趋势有差别 ( $F = 3.583, 3.195, P = 0.037, 0.042$ )。见表 3 和图 2。

表 3 两组不同时间点血清中 ENA-78、MCP-1 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
ENA-78 (ng/ml)						
对照组	44	19.5 ± 3.5	9.5 ± 1.2 <sup>1)</sup>	10.3 ± 2.4 <sup>1)</sup>	14.7 ± 2.4 <sup>1)</sup>	17.5 ± 2.9
观察组	45	19.2 ± 3.1	9.2 ± 0.9 <sup>1)</sup>	9.6 ± 2.3 <sup>1)</sup>	9.8 ± 2.2 <sup>1)2)</sup>	10.1 ± 2.7 <sup>1)2)</sup>
MCP-1 (pg/ml)						
对照组	44	44.3 ± 5.8	21.5 ± 2.8 <sup>1)</sup>	24.6 ± 5.3 <sup>1)</sup>	32.9 ± 4.9 <sup>1)</sup>	41.8 ± 4.8
观察组	45	45.6 ± 5.2	21.8 ± 2.4 <sup>1)</sup>	22.5 ± 5.1 <sup>1)</sup>	22.8 ± 4.7 <sup>1)2)</sup>	23.1 ± 4.2 <sup>1)2)</sup>

注: 1) 与 T<sub>0</sub> 比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与对照组比较,  $P < 0.05$

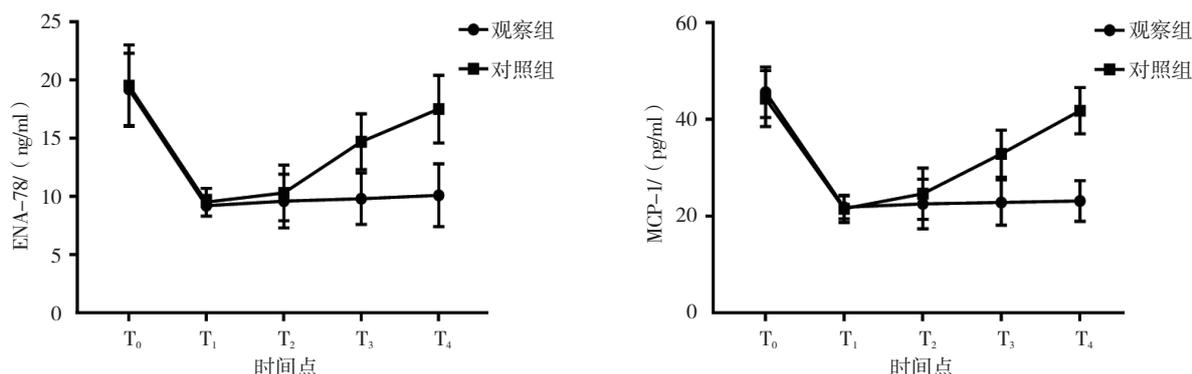


图 2 两组血清 ENA-78、MCP-1 水平的变化趋势 ( $\bar{x} \pm s$ )

### 2.4 两组血清 CA125 水平比较

两组 T<sub>0</sub>、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 及 T<sub>4</sub> 时血清 CA125 水平比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点 CA125 水平有差别 ( $F = 7.118, P = 0.004$ ); ②两组

间 CA125 有差别 ( $F = 5.157, P = 0.012$ ), 观察组较对照组 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时 CA125 表达水平低; ③两组 CA125 水平变化趋势有差别 ( $F = 3.199, P = 0.048$ )。见表 4 和图 3。

表 4 两组不同时间点血清 CA125 水平比较 (ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
对照组	44	58.9 ± 18.4	13.1 ± 5.7 <sup>1)</sup>	18.1 ± 7.8 <sup>1)</sup>	25.7 ± 8.6 <sup>1)</sup>	42.6 ± 10.7 <sup>1)</sup>
观察组	45	59.5 ± 17.9	12.7 ± 5.2 <sup>1)</sup>	15.7 ± 7.3 <sup>1)</sup>	18.4 ± 7.2 <sup>1) 2)</sup>	19.1 ± 7.3 <sup>1) 2)</sup>

注: 1) 与 T<sub>0</sub> 比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与对照组比较,  $P < 0.05$

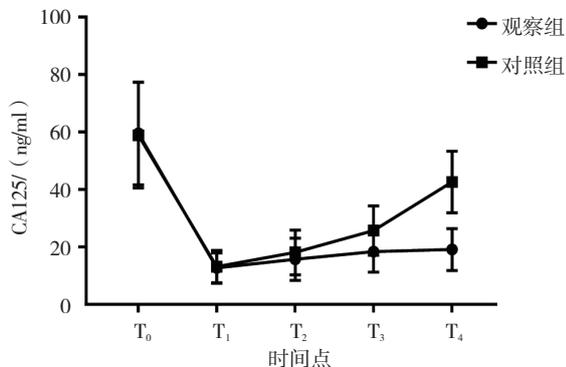


图 3 两组 CA125 水平的变化趋势 ( $\bar{x} \pm s$ )

### 2.5 两组复发率比较

两组 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 时未发现复发患者。但在 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时, 对照组复发率分别为 9.1%、20.5%; 观察组复发率分别为 2.2%、4.5%。两组 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 复发率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 1.979$  和 5.264,  $P = 0.159$  和 0.021)。

### 2.6 两组不良反应发生率情况

两组围手术期未见并发症发生。药物治疗期间, 两组出现不同程度的更年期症状, 但经激素反添加法治疗后, 症状缓解。观察组因宫内放置 LNG-IUS, 因此有 60% 患者出现阴道不规则出血; 22.2% 患者出现乳房胀痛; 6.7% 患者出现节育器位置下移; 2.2% 患

者出现痤疮。其中, 乳房胀痛及痤疮未经治疗后, 症状自行缓解; 阴道不规则出血患者给予宫血宁治疗后, 症状缓解。节育器位置下移的 3 例患者, 经阴道超声监护后再次置入, 无再次位置下移情况发生。

## 3 讨论

目前, 保守性腹腔镜手术是治疗中重度 EMT 的金标准, 为降低术中微小残留病灶复发, 术后多联合其他药物进行预防性治疗, 而 GnRH- $\alpha$  正是主要治疗药物之一。研究显示, GnRH- $\alpha$  与天然促性腺激素释放激素具有相同的生物学功能, 短期可刺激卵巢激素升高。但一旦 GnRH 受体被耗尽, 黄体生成素及卵泡刺激素水平则大幅下降, 进而导致卵巢激素水平下降, 出现短暂性绝经症状, 并引起内膜萎缩, 最终起到抑制 EMT 复发的作用<sup>[8]</sup>。正如本研究所示, 治疗 3 个月内, 单用 GnRH- $\alpha$  疗效显著。但是长期使用 GnRH- $\alpha$  会导致患者体内雌激素水平处于偏低, 从而出现更年期症状<sup>[9]</sup>; 此外, GnRH- $\alpha$  药物价格较高, 使得患者在临床治疗上依从性较差。因此有必要在原有治疗基础上, 联合其他药物, 从而达到既减轻副反应、提高疗效, 同时又可使患者具有较高的临床治疗依从性。

LNG-IUS 是一种临床常用的避孕器械, 由于采

用宫内植入的方式,从而具有较高的治疗依从性。研究显示发现,LNG可抑制子宫内膜腺上皮细胞增殖,促进内膜细胞的凋亡、加速内膜组织萎缩,使子宫内膜处于低功能状态<sup>[10]</sup>。由此推测ING-IUS可作为GnRH- $\alpha$ 停药后的有效补充药物。另外,疼痛症状是EMT常见的并发症之一,其不仅可以直观的反应出治疗效果,同时可以作为术后复发的重要参考指标之一<sup>[11]</sup>。本研究首先比较不同药物治疗对疼痛症状改善的影响,观察组与对照组治疗3~6个月时疼痛评分比较无差异,且较未治疗前具有改善,但在治疗12~24个月时,对照组VAS评分呈现升高趋势,而观察组仍保持较低水平。笔者推测,治疗3~6个月时残留GnRH- $\alpha$ 仍发挥强生物学效应。而随着时间的推移,GnRH- $\alpha$ 逐渐消耗殆尽,导致对照组部分患者存在EMT复发,从而导致VAS评分增高。

由于VAS评分较为主观,因此本研究检测血清ENA-78及MCP-1水平,以便提供更可信的证据。既往研究证实,高浓度MCP-1不仅会触发细胞因子瀑布效应,同时还可诱导新生血管生成,从而为病灶形成提供炎症微环境及血氧供应<sup>[12-13]</sup>。此外,ENA-78表达水平还与疼痛程度呈正相关性,其是导致盆腔炎症粘连的危险因素<sup>[14]</sup>。MCP-1则是趋化单核巨噬细胞及激活炎症反应的重要细胞因子之一,其通过增加残留病灶中的无吞噬活性的细胞数量,为EMT发生发展提供微环境。通过血清中ENA-78及MCP-1水平的变化,对于解释VAS评分变化及EMT复发情况具有指示作用。本研究所示,ING及GnRH均可抑制ENA-78及MCP-1的表达,但是其具体的作用机制则有待进一步揭示。LNG-IUS有利于抑制EMT的早期复发,而这可能与LNG可以抑制细胞增殖,促进细胞凋亡及诱导内膜组织凋亡有关。此外笔者发现,联合LNG-IUS后,观察组主要出现阴道不规则出血及乳房胀痛的药物不良反应,但患者均可耐受,同时且在经对症治疗或不治疗的情况下,患者以上症状均有缓解。因此GnRH- $\alpha$ 联合LNG-IUS仍具有较高的安全性。

综上所述,对于进行保守性腹腔镜手术后的EMT患者,联合使用GnRH- $\alpha$ 及ING-IUS,不仅可降低血清中ENA-78、MCP-1水平,缓解疼痛,还可以降低术后复发率。临床治疗表现出较高的临床有效性及安

全性,具有较高的临床推广价值。但本研究样本量较小,随访时间较短,有待临床进一步大样本、多中心的循证医学证据支持。

#### 参 考 文 献:

- [1] 岳静,靳镭. 子宫内膜异位症对女性生育力的影响及评估方法[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1): 7-9.
- [2] 权丽丽,曲丽霞. 子宫内膜异位症腹腔镜术后复发的相关危险因素分析[J]. 中国卫生统计, 2015, 32(1): 86-87.
- [3] FLORES R C, LARA E B, CORRAL L C Q, et al. Quality of life in women with endometriosis pelvic pain treated with the levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. Open Journal of Obstetrics & Gynecology, 2015, 5(3): 167-172.
- [4] 郝敏,侯勇丽. NF- $\kappa$ Bp65蛋白及ENA-78在子宫内膜异位症发病中的作用研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(7): 640-644.
- [5] JOLICOEUR C, LEMAY A, AKOUM A. Comparative effect of danazol and a GnRH agonist on monocyte chemotactic protein-1 expression by endometriotic cells[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2015, 45(2): 86-93.
- [6] SHEN A, XU S, MA Y, et al. Diagnostic value of serum CA125, CA19-9 and CA15-3 in endometriosis: a meta-analysis[J]. Journal of International Medical Research, 2015, 43(5): 599-609.
- [7] YIN Y, ZHU Z, GUI S. Correlation between TCM Syndromes and r-AFS Stages in Endometriosis Patients[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2011, 52(23): 2021-2023.
- [8] GONG L, ZHANG S, HAN Y, et al. Initiation of GnRH agonist treatment on 3-5 day post-operation in endometriosis patients: a randomized controlled trial[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 55(8): 848-853.
- [9] 杨冰,江红,王晓谦,等. GnRH-a及反加疗法治疗子宫内膜异位症的疗效和安全性分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(10): 3963-3969.
- [10] 王玉,杨清,顾雪桥. 左炔诺孕酮宫内缓释系统预防子宫内膜异位症术后复发的疗效[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(9): 812-815.
- [11] 刘开江. 子宫内膜异位症疼痛的伴随症状与治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(9): 650-652.
- [12] VOHR H W. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1)[J]. Cytokine, 2016, 60(1): 1-12.
- [13] 黄勇,罗书,李娟. 外周血MCP-1, sft-1, IL-6水平变化与子宫内膜异位症发病及不孕的关系[J]. 广东医学, 2017, 38(10): 1571-1573.
- [14] 郝敏,侯勇丽. NF- $\kappa$ Bp65蛋白及ENA-78在子宫内膜异位症发病中的作用研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(7): 640-644.

(唐勇 编辑)