

· 论著 ·

亮丙瑞林联合LNG-IUS对子宫腺肌症患者VEGF、MMP-9的影响

李 潇* 张凯敏 李晓飞

漯河市妇幼保健院(漯河市第三人民医院)妇科(河南 漯河 462300)

【摘要】目的 探讨亮丙瑞林联合左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel intrauterine extended-release system,LNG-IUS)对子宫腺肌症(adenomyosis,AM)患者血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、血清基质金属蛋白酶9(serum matrix metalloproteinase 9,MMP-9)的影响。**方法** 随机数字表法选取本院2019.05至2022.05收治的97例AM患者分为对照组(n=48)与研究组(n=49)。对照组(采用亮丙瑞林治疗),研究组(在对照组基础上采用LNG-IUS治疗),对比2组视觉模拟评分(visual analogue scoring of pain,VAS)、月经量变化、VEGF水平、促卵泡生长激素(follicle stimulating hormone,FSH)、雌二醇(Estradiol,E2)、黄体生成激素(luteinizing hormone,LH)水平,对比病灶体积、血红蛋白、子宫体积,对比治疗疗效。**结果** 治疗后,与对照组相比,研究组VAS及月经量评分、VEGF、MMP-9、MMP-2、E2水平降低($P<0.05$);治疗后,与对照组相比,研究组血清LH、FSH水平升高($P<0.05$);治疗后病灶、子宫体积降低、血红蛋白水平升高,且与对照组相比,研究组病灶、子宫体积较低,血红蛋白水平较高($P<0.05$);与对照组相比,研究组临床有效率升高($P<0.05$)。**结论** 通过亮丙瑞林联合LNG-IUS对AM患者进行治疗,能够有效改善患者子宫状况,促进卵巢功能恢复,降低激素水平,有助于患者月经恢复,安全性有效性更高。

【关键词】 子宫腺肌症; 亮丙瑞林; 左炔诺孕酮宫内缓释系统; 血管内皮生长因子; 血清基质金属蛋白酶9

【中图分类号】 R711.71

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.10.031

Effects of Leuprolide Combined with LNG-IUS on VEGF and MMP-9 in Patients with Adenomyosis

LI Xiao*, ZHANG Kai-min, LI Xiao-fei.

Department of Gynecology, Luohe Maternal and Child Health Hospital (Luohe Third People's Hospital), Luohe 462300, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the effects of leuprolide combined with levonorgestrel intrauterine extended-release system (LNG-IUS) on vascular endothelial growth factor (VEGF) and serum matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in patients with adenomyosis (AM). **Methods** The random number table method selected 97 AM patients admitted to our hospital from 2019.05 to 2022.05 and were divided into control group (n=48) and research group (n=49). Control group (treated with leuprolide) and study group (treated with LNG-IUS on the basis of the control group) were compared in visual analogue scoring of pain (VAS), changes in menstrual flow, VEGF levels, follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2) and luteinizing hormone (LH) level as well as lesion volume, hemoglobin, uterine volume, and the treatment efficacy. **Results** After treatment, compared to the control group, the study group's VAS and menstrual flow scores, VEGF, MMP-9, MMP-2, E2 levels decreased ($P<0.05$); after treatment, compared to the control group, the study group's serum LH, FSH levels increased ($P<0.05$); after treatment, compared to the control group, the study group had lower lesion volume, lower uterine volume, and higher hemoglobin levels ($P<0.05$); compared to the control group, the study group was clinically more effective ($P<0.05$). **Conclusion** The treatment of AM patients by leuprolide combined with LNG-IUS can effectively improve the patient's uterine condition, promote ovarian function recovery, reduce hormone levels, help patients recover menstruation, and have higher safety and effectiveness.

Keywords: Adenomyosis; Leuprolide; Levonorgestrel Intrauterine Extended-release System; Vascular Endothelial Growth Factor; Serum Matrix Metalloproteinase 9

AM是常见的妇科疾病之一,其病因表述至今不能明确,多发于30-50岁左右的经产妇。随着日常生活节奏的加快,女性生活压力的增大,AM逐渐年轻化^[1]。据了解,患有AM的女性在患病后如若不能及时进行治疗,严重的AM可导致不孕不育的发生。有相关研究显示,AM患者70%存在月经紊乱、经量异常和持续加重性痛经等临床症状,因而导致不孕,为患者带来巨大的烦恼或痛苦^[2]。AM根治的机会较小,且容易复发。临床通常口服孕激素来治疗,但部分女性对孕激素敏感性低,治疗疗效差^[3]。亮丙瑞林是一种微球剂,可通过调节血清雌激素含量缓解其症状,在疾病治疗中发挥重要作用,但长期应用可能会对患者的肝脏造成损伤、对胃肠道造成一定的刺激、乳房胀痛和萎缩、阴道不规则出血等现象,故临床多推荐联合治疗^[4]。LNG-IUS治疗AM引起的月经过多、子宫内膜异位症等疾病对内膜细胞凋亡具有促进作用^[5]。研究显示,联合疗法可一定程度上缓解患者因雌激素低下所致的不良反应发生率,缓解患者不适,但现代临床尚未完成统一的、理想的治疗方案^[6]。因此,本研究旨在探讨AM患者采用亮丙瑞林联合LNG-IUS进行治疗对VEGF、MMP-9水平的影响。

1 对象与方法

1.1 研究资料 研究对象:选取2019.05至2022.05收治的97例在我院接受治疗的AM患者,数字表法分为对照组48例年龄29~48(38.50 ± 8.08)岁,病程2~7(4.50 ± 2.13)年,平均产次(1.50 ± 1.28),平均BMI指数(26.84 ± 2.50) kg/m^2 ;研究组49例年龄28~47(37.50 ± 8.08)岁,病程3~7(5.00 ± 1.70)年,平均产次(1.50 ± 1.28),平均BMI指数(27.36 ± 2.71) kg/m^2 。所有受试患者基线资料均衡完整,具有可比性。自愿参与本文研究,患者、家属签订知情同意书,获得医院伦理委员会批准。

纳入标准:所有患者均参照AM的诊断《中华妇产科学》^[7]中的相关标准;均经妇科彩超、盆腔核磁、手术切除下的病变组织的病理结果共同确诊;就诊半年内未接受治疗措施;月经规律、周期正常、精神意识状态良好,可接受调查研究;签署知情同意书。**排除标准:**合并心肝肾功能异常者;患恶性肿瘤者;伴有其他盆腔炎和妇科疾病患者;子宫内膜病变者;处于妊娠、哺乳期者;近期接受激素类药物者;对研究药物过敏者。

1.2 方法 对照组:月经第1天采用亮丙瑞林(厂家:艾美捷科技,货号:MDK-598688-5.0mg,规格:5.0mg)行皮下注射治疗,

【第一作者】李 潇,女,主治医师,主要研究方向:子宫腺肌症、子宫内膜异位症等类似疾病。E-mail: henanlixiao@126.com

【通讯作者】李 潇

每28d/次，为1疗程，3.75mg/次，连续治疗6个疗程。

研究组：在对照组基础上采用LNG-IUS(厂家:Bayer Schering Pharma Oy, 国准药字J20090144,规格：含左炔诺孕酮52mg/个)治疗。宫内置入LNG-IUS，并联合妇科超声确保LNG-IUS位置准确。

1.3 指标观察

1.3.1 VAS及月经量评分 比较2组VAS、月经量评分。VAS评分(0~10为评估范围。无痛记为0分，轻度疼痛记为1~3分，中度疼痛记为4~6分，7~10记为剧痛。月经失血图(Menstrual blood loss chart,PBAC)以患者经期卫生巾染色面积记分，染色面积2/3记20分，评分越高说明月经量越大。

1.3.2 VEGF、MMP-9、MMP-2水平测定 采集空腹肘静脉血5mL，常温静置，高速离心10min，分离上清，首先，将低温保存血清样本取出使用。放置于37℃常温环境下，与VEGF、MMP-9、MMP-2试剂盒(购自于北京普非生物科技有限公司)进行结合检测。使用稀释液对血清进行稀释。其次，在反应孔内将进行稀释好的60μL标准品加入其试管内，随后将其置于室内常温环境中进行35min的孵育。再次，采用相关洗涤液来进行洗涤，洗涤次数为3次，待洗涤3次结束后，将相关抗体工作液(50μL)进行加入，加入后放置于常温中进行20min孵育。最后，进行洗涤3次，将115μL终止液加入其中，对其反应进行终止，于350nm波长出测定吸光度，计算VEGF、MMP-9、MMP-2水平。

1.3.3 FSH、E2、LH水平测定 采用化学发光法测定，每份标本冻融一次。采用迈克生物i100全自动化学发光免疫分析仪测定，试剂盒(购自北京贝尔生物工程股份有限公司)；采用盲法、复孔检测血清E2、LH、FSH水平。

1.3.4 病灶体积、血红蛋白、子宫体积测定 血红蛋白采用比色法。彩超测量子宫及病灶体积，病灶体积=病灶上下径×左右径×前后径×0.5322。子宫体积=长径(cm)×左右径(cm)×前后径(cm)×0.523。

1.3.5 治疗有效率 显效：痛经、月经量等临床症状改善显著，子宫体积缩小>50%；有效：痛经、月经量等症状缓解，子宫体积缩小≥20%；无效：临床症状无改善甚至加重。

1.4 统计学处理 采用软件通用方式SPSS 20.0统计数据分析采用软件操作方式可以进行样本统计数据分析以及数据处理。样本组间误差计量比较采用($\bar{x} \pm s$) 对比,组间频数比较计算结果误差采用t差值进行对比检验；计量资料行%检验,组间频数比较计算结果误差采用组间均数误差 $\times^2$ 检验，P<0.05为最小值该差异较具有有效的开展统计学习和现实意义。

2 结果

2.1 2组VAS及月经量评分变化 如表1所示，治疗前2组VAS及月经量评分组间比较(P>0.05)；治疗后，研究组 VAS、月经量评分低于对照组(P<0.05)。

2.2 2组VEGF、MMP-9、MMP-2水平变化 如表2所示，治疗前2组VEGF、MMP-9、MMP-2水平组间比较(P>0.05)；治疗后，与对照组相比，研究组VEGF、MMP-9、MMP-2水平降低(P<0.05)。

2.3 2组卵巢功能比较 如表3所示，治疗前，血清FSH、E2、LH水平比较(P>0.05)；治疗后，与对照组相比，研究组血清E2水平降低，LH、FSH水平升高(P<0.05)。

2.4 2组病灶体积、血红蛋白、子宫体积比较 如表4所示，治疗前2组病灶体积、血红蛋白、子宫体积组间下相比(P>0.05)；治疗后病灶、子宫体积降低，血红蛋白水平升高，且与对照组相比，研究组病灶、子宫体积较低，血红蛋白水平较高，组间差异显著(P<0.05)。

2.5 2组疗效分析 如表5所示，研究组临床有效率高于对照组，(P<0.05)。

表1 2组VAS及月经量评分变化

组别	例数(n)	VAS评分		月经量评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	6.68±1.74	1.45±0.43	161.94±18.13	23.48±3.42
研究组	49	6.70±1.72	0.71±0.33	162.25±17.34	18.63±2.53
t值		0.057	9.520	0.086	7.952
P值		0.955	0.001	0.932	0.001

表2 2组VEGF、MMP-9、MMP-2水平变化

组别	例数(n)	VEGF(ng/L)		MMP-9(ng/mL)		MMP-2(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	115.43±11.67	64.62±7.53	80.70±5.33	70.22±3.52	76.84±4.35	66.03±6.25
研究组	49	115.42±11.65	38.55±3.93	80.73±5.37	68.61±2.68	76.86±4.94	60.75±4.34
t值		0.004	21.440	0.028	2.538	0.021	4.841
P值		0.997	0.001	0.978	0.013	0.983	0.001

表3 2组卵巢功能比较

组别	例数(n)	FSH(U/L)		E2(ng/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	48	17.65±2.43	20.68±2.88	268.34±12.66	258.67±14.85	15.45±1.33	16.87±1.45
研究组	49	17.63±2.41	23.75±2.68	267.87±12.58	241.42±11.12	15.47±1.29	18.98±1.50
t值		0.041	5.436	0.183	6.485	0.075	7.042
P值		0.968	0.001	0.855	0.001	0.940	0.001

表4 2组病灶体积、血红蛋白、子宫体积比较

组别	例数(n)	病灶体积(m³)		血红蛋白(m³)		子宫体积(m³)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	26.93±3.36	9.47±1.81	10.25±2.04	10.78±2.02	151.83±18.73	129.18±14.16
研究组	49	27.12±3.42	7.05±1.71	10.22±2.42	11.88±2.31	151.87±19.35	117.88±15.72
t值		0.276	6.770	0.066	2.459	0.013	3.717
P值		0.783	0.001	0.948	0.014	0.989	0.001

表5 2组疗效分析[n%]

组别	例数(n)	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	48	17(35.42)	22(45.33)	9(18.75)	39(81.25)
研究组	49	27(55.10)	20(40.82)	2(4.08)	47(95.91)
t值					5.189
x ² 值					0.023

3 讨论

AM属于子宫内异位性疾病，由于子宫内异位生长引起一系列的症

状，约5%合并有子宫内异位症，大概半数合并有子宫肌瘤，虽是一个良性病变，但是具有一定的恶性行为，具有恶性肿瘤的容易复发性^[8]。目前手术治疗广泛应用于AM，但对有生育需求的女性来说，切除子宫不是最佳选择，只能够保留子宫，这个疾病就特别容易复发，且手术创伤较大，而且术后患者再无生育的可能性，对患者日常活动及生活质量造成威胁^[9]。

亮丙瑞林具有调节人体性激素的作用，对垂体性腺系统起到很好的调节作用。临床上药物主要可以用于性激素水平过高的相关疾病，比如可以用于子宫内异位症、子宫肌瘤等^[10]。LNG-IUS商品名叫“曼月乐”，可以明显减少患者月经量，从而纠正由于大量出血引起的贫血；药物作用于宫腔局部，吸收入血少，相对于口服副作用更小^[11]。MMP-9为MMPs家族一员，可促进VEGF释放，间接参与血管生成；VEGF最主要的作用是可刺激血管发生和血管生成，为腺上皮细胞增殖提供环境。当血液循环不足时，VEGF可参与回复组织供氧系统^[12]。陈静娴等^[13]相关学者指出，亮丙瑞林缓释微球可明显降低子宫内异位症患者血清VEGF水平，减少炎症反应，进而抑制异位病灶生成。研究表明，亮丙瑞林可通过降低子宫内异位症患者血清MMP-9水平，起到保护卵巢功能的作用^[14]。本文研究显示，治疗后VEGF、MMP-9、MMP-2水平均降低，提示亮丙瑞林联合LNG-IUS治疗可明显降低VEGF、MMP-9、MMP-2水平。研究表明，对于位置较隐秘的病灶，仍存在复发的可能性，亮丙瑞林单药治疗且副作用大，因此辅以LNG-IUS，可以更大程度减少病灶，延缓复发时间，缓解痛经症状，并能抑制MMP-9、MMP-2、VEGF水平的表达，抑制内膜浸润和血管新生^[15]。

E2是体内主要由卵巢成熟滤泡分泌的一种天然雌激素，能促进和调节女性性器官及副性征的正常发育^[16]。LH、FSH均属于促性腺激素，二者协同对卵巢产生刺激分泌雌激素，对卵泡成熟及机体排卵产生促进作用，使破裂卵泡形成黄体并分泌雌、孕激素^[17-18]。AM的发病及进展与卵巢功能及月经相关，张锦聪等^[19]学者指出，血清性激素水平可判定患者卵巢功能，随着卵巢功能降低，FSH水平逐渐升高、E2低状态，于本研究结果基本一致。王微等^[20]学者研究显示，血清性激素与AM之间存在密切联系，且与疾病的发生发展及消退具有重要作用。本研究显示，治疗后VAS、月经量评分降低，FSH水平下降，血清LH、E2水平升高，说明治疗亮丙瑞林、LNG-IUS联合治疗可显著缓解AM患者痛经程度，降低激素水平，对卵巢功能恢复具有积极促进作用。LNG-IUS对子宫内膜有较强的抑制作用，使月经持续之间及出血量减少；亮丙瑞林对性腺具有抑制性，起降低垂体反应作用，经临床研究发现对子宫腺肌病疗效显著^[21-22]。两者联合应用可发挥协同作用，提高临床疗效。

本研究结果显示，采用亮丙瑞林与LNG-IUS联合治疗AM患者，其治疗总有效率明显高于单用注射用亮丙瑞林治疗，且治疗后月经量评分、VAS评分均显著下降。LNG-IUS缓慢释放左炔诺孕酮，时间越长治疗效果越显著，较单一治疗明显提高疗效^[23]。且子宫体积、病灶体积减小，表明联合治疗可调节激素水平，抑制内膜增生，对异位的子宫内膜萎缩和子宫内膜修复有促进作用，进而达到治疗目的，疗效显著，改善痛经程度、子宫体积。

综上所述，亮丙瑞林、LNG-IUS联合治疗对AM患者性激素改

善具有积极作用，用药安全性高，使患者痛经程度、月经量等临床症状得到改善，缩小子宫体积，治疗效果优于单一药物治疗。

参考文献

[1] Moawad G, Kheil MH, Ayoubi JM, et al. Adenomyosis and infertility [J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39 (5): 1027-1031.

[2] Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, et al. Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis [J]. Semin Reprod Med, 2020, 38 (2-03): 129-143.

[3] Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach [J]. Hum Reprod Update, 2020, 26 (3): 392-411.

[4] 陈钟玉, 井水, 孙艳艳, 等. 亮丙瑞林联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗围绝经期异常子宫出血患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (4): 469-473.

[5] 陈伟静, 王铃, 苏兴凯, 等. 综合护理干预联合超声引导下射频消融、GnRH-a、LNG-IUS对子宫腺肌症的治疗效果 [J]. 河北医药, 2022, 44 (1): 157-160.

[6] 赵守辉, 闫国珍, 刘扬, 等. 微波消融联合GnRH-a与LNG-IUS治疗弥漫性子宫腺肌病临床研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38 (2): 189-192.

[7] 曹泽毅中华妇产科学 [M]. 3版北京: 人民卫生出版社2014: 399-408.

[8] Upson K, Missmer SA. Epidemiology of adenomyosis [J]. Semin Reprod Med, 2020, 38 (2-03): 89-107.

[9] Schrago S, Yogendran L, Marquez CM, et al. Adenomyosis: diagnosis and management [J]. Am Fam Physician, 2022, 105 (1): 33-38.

[10] Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial [J]. Circulation, 2021, 144 (16): 1295-1307.

[11] Ota I, Taniguchi F, Ota Y, et al. A controlled clinical trial comparing potent progestins, LNG-IUS and dienogest, for the treatment of women with adenomyosis [J]. Reprod Med Biol, 2021, 20 (4): 427-434.

[12] 熊元刚, 赵露, 姜森. 免疫组化法评估宫颈腺癌及宫颈上皮内瘤变组织中Survivin和mmp-9表达的临床意义 [J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (7): 74-76.

[13] 陈静娴, 林海鹏, 梁雪芳, 等. 益肾逐瘀汤联合醋酸亮丙瑞林微球治疗肾虚痰瘀型子宫内异位症的效果 [J]. 中国医药导报, 2021, 18 (35): 93-96, 109.

[14] Zakhari A, Delpero E, McKeown S, et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2021, 27 (1): 96-107.

[15] Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk [J]. Intern Emerg Med, 2020, 15 (2): 199-210.

[16] Milioli HH, Alexandrou S, Lim E, et al. Cyclin E1 and cyclin E2 in ER+ breast cancer: prospects as biomarkers and therapeutic targets [J]. Endocr Relat Cancer, 2020, 27 (5): R93-R112.

[17] 李耀伟. 91例不孕女性需求性激素六项水平检查结果分析及指导意义 [J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (2): 108-110.

[18] Buratini J, Dellaqua TT, Dal Canto M, et al. The putative roles of FSH and AMH in the regulation of oocyte developmental competence: from fertility prognosis to mechanisms underlying age-related subfertility [J]. Hum Reprod Update, 2022, 28 (2): 232-254.

[19] 张锦聪, 潘蕾, 郭凤琴. 益肾复巢汤治疗卵巢早衰/卵巢功能不全患者的疗效及对血清性激素水平的影响 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19 (3): 371-374.

[20] 王微, 高彦利, 杨芳芳, 等. 桂枝茯苓丸联合GnRH-a、LNG-IUS治疗子宫腺肌症疗效临床疗效及对子宫内厚度及血清性激素指标的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24 (3): 70-72.

[21] Klein KO, Freire A, Gryngarten MG, et al. Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (10): e3660-e3671.

[22] Chen MC, Kilday PS, Elliott PA, et al. Neoadjuvant leuprolide therapy with radical prostatectomy: long-term effects on health-related quality of Life [J]. Eur Urol Focus, 2021, 7 (4): 779-787.

[23] Zakhari A, Delpero E, McKeown S, et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2021, 27 (1): 96-107.

(收稿日期: 2023-06-25)

(校对编辑: 姚丽娜)