

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.21.020  
文章编号: 1005-8982 (2018) 21-0103-05

## GnRH- $\alpha$ 辅助腹腔镜对中重度子宫内膜异位症患者 5-脂氧化酶、脂氧素 A4 的影响

王莉, 黄冬梅, 孙欣欣, 范霞, 李灿灿

(郑州大学第二附属医院 妇产科, 河南 郑州 450000)

**摘要: 目的** 探讨促性腺激素释放激素 (GnRH- $\alpha$ ) 辅助腹腔镜治疗中、重度子宫内膜异位症患者的临床疗效及其对 5-脂氧化酶 (5-LOX)、脂氧素 A<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>) 表达的影响。**方法** 选取 2014~2016 年在郑州大学第二附属医院就诊的 78 例子宫内膜异位症患者随机纳入观察组 (腹腔镜联合 GnRH- $\alpha$ ) 及对照组 (单用腹腔镜), 每组 39 例; 观察治疗前后两组患者手术基本情况、各项 VAS 评分、临床疗效、性激素水平及 5-LOX、LXA<sub>4</sub> 水平。**结果** 观察组在手术用时、术中出血量、术后肛门首次排气时间及住院时间均少于对照组, 且在缓解慢性盆腔痛、痛经及性交痛的效果优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 此外, 在治疗有效率比较中观察组 (84.6%) 高于对照组 (61.5%), 同时, 治疗后观察组的性激素水平 (FSH、LH、E<sub>2</sub>) 改善效果优于对照组, 观察组 5-LOX ( $173.9 \pm 17.3$ ) pg/ml、LXA<sub>4</sub> ( $439.5 \pm 48.3$ ) pg/ml 表达水平均高于对照组的 ( $152.4 \pm 15.5$ ) pg/ml、( $367.1 \pm 42.4$ ) pg/ml, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 促性腺激素释放激素有助于提高机体 5-LOX、LXA<sub>4</sub> 表达水平, 调节性激素水平, 从而提高腹腔镜在子宫内膜异位症中的治疗效果。

**关键词:** 促性腺激素释放激素; 子宫内膜异位症; 5-脂氧化酶; 脂氧素 A<sub>4</sub>

**中图分类号:** R711.71

**文献标识码:** A

## Effect of GnRH- $\alpha$ -assisted laparoscopy on 5-LOX and LXA<sub>4</sub> in patients with moderate and severe endometriosis

Li Wang, Dong-mei Huang, Xin-xin Sun, Xia Fan, Can-can Li

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of gonadotropin-releasing hormone (GnRH- $\alpha$ ) assisted laparoscopy in the treatment of moderate and severe endometriosis and its expression on 5-lipoxygenase (5-LOX) and lipoxin A<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>). **Methods** Totally 78 patients with endometriosis who were treated at the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from 2014 to 2017 were randomly included in the observation group (laparoscopic GnRH- $\alpha$ ) and the control group (laparoscopic alone). The differences of VAS scores, clinical efficacy, sex hormone levels and 5-LOX and LXA<sub>4</sub> levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** In the observation group, the intraoperative blood loss, the first exhaust time and the time of hospitalization were lower than those of the control group, and the effect of relieving chronic pelvic pain, dysmenorrhea and sexual intercourse was better than that of the control group. ( $P < 0.05$ ). In addition, treatment efficiency of the observation group (84.6%) was higher than the control group (61.5%), and the sex hormone level (FSH, LH, E<sub>2</sub>) was improved after the treatment group. The expression of LXA<sub>4</sub> ( $439.5 \pm 48.3$  pg/ml) in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $152.4 \pm 15.5$  pg/ml,  $367.1 \pm 42.4$  pg/ml) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** GnRH- $\alpha$  helps to improve

收稿日期: 2017-09-19

[通信作者] 黄冬梅, E-mail: hdm@zzu.edu.cn; Tel: 13607699607

the level of expression of 5-LOX and LXA4 and regulates the level of sex hormones, thereby improving the therapeutic effect of laparoscopy in endometriosis.

**Keywords:** gonadotropin-releasing hormone; endometriosis; 5-lipoxygenase; lipoxin A4

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMT) 是指在宫体及子宫腔被覆膜外出现具有生长功能的子宫内膜组织的一种, 具有恶性行为的良性疾病<sup>[1]</sup>。研究显示<sup>[2]</sup>, 由于 EMT 具有类似于恶性疾病的强侵袭、增殖及转移能力, 使病灶常累及盆腔及盆腔腹膜, 并表现严重腹痛及不孕, 从而对患者的生活质量造成极大影响。目前, 针对 EMT 的治疗措施仍以腹腔镜保守手术治疗为主。但临床数据显示, 针对粘连严重的 EMT 患者, 单纯手术难以达到根除病灶目的, 以至于术后复发率居高不下<sup>[3]</sup>。由于 EMT 属于一种炎症相关性疾病, 而目前研究发现, EMT 患者多低表达 5- 酯氧化酶 (5-lipoxygenase, 5-LOX) 及脂氧素 A<sub>4</sub> (Lipoxin A<sub>4</sub>, LXA<sub>4</sub>), 而两者均对于炎症反应起负相调节作用。因此, 若能提高机体 5-LOX 或 LXA<sub>4</sub> 水平或将有助于降低复发率, 提高临床疗效<sup>[4]</sup>。而在临床应用中发现, 促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone- $\alpha$ , GnRH- $\alpha$ ) 除了调节机体性激素水平外, 还可调节免疫功能, 降低局部炎症反应<sup>[5]</sup>。因此, 本研究旨在探讨 GnRH- $\alpha$  联合腹腔镜在 EMT 治疗效果的同时, 重点分析 GnRH- $\alpha$  是否对 5-LOX 或 LXA<sub>4</sub> 表达水平的产生影响, 以期为进一步优化 EMT 治疗方法提供可参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 2 月-2016 年 3 月于郑州大学第二附属医院就诊的 78 例中、重症 EMT 患者为研究对象。纳入标准: ①经病理诊断确诊, 并符合美国生育学会 (American Fertility Society, AFS) 提出“修正子宫内膜异位症分期法”相关诊断标准<sup>[6]</sup>; ②月经周期规律; ③知情, 并签署知情同意书。排除标准: ①既往有子宫内膜异位症治疗病史; ②经 3 个月有激素治疗史; ③合并有其他恶性肿瘤; ④合并有自身免疫性疾病; ⑤不符合腹腔镜手术条件者。依据随机数字表, 将 78 例患者随机纳入对照组 (腹腔镜手术) 或观察组 (GnRH- $\alpha$  + 腹腔镜手术), 每组 39 例。对照组: 年龄 24 ~ 54 岁, 平均 (27.7 ± 6.9) 岁; 病程 4 ~ 60 个月, 平均 (25.8 ± 3.3) 个月; 孕次 1 ~ 4 次, 平均 (2.1 ± 1.1) 次; 不孕 20 例; r-AFS 分期: III 期 15 例,

IV 期 24 例; 卵巢型 21 例、腹膜型 5 例、混合性 13 例。观察组: 年龄 25 ~ 51 岁, 平均 (27.9 ± 6.6) 岁; 病程 4 ~ 55 个月, 平均 (25.3 ± 3.1) 个月; 孕次 1 ~ 4 次, 平均 (2.2 ± 0.9) 次; r-AFS 分期 III 期 16 例, IV 期 23 例; 不孕 18 例; 卵巢型 20 例、腹膜型 6 例、混合性 13 例。经统计, 两组患者在年龄、病程、孕次、不孕人数、r-AFS 分期及病理分型比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

腹腔镜手术安排在患者非月经期进行。手术当日, 采用气管内插管实现全身麻醉后, 通过腹腔镜先确认患者子宫内膜异位囊肿部位及其与周边脏器粘连情况, 并检查膀胱表面、子宫直肠凹陷等处是否存在其他病灶, 同时确认患者子宫大小、输卵管形态后, 先松懈盆腔粘连症状, 清除病灶, 并恢复盆腔解剖学结构, 对于如卵巢及腹膜等处的微小病灶, 以双极烧灼后直接破坏病灶。对存在输卵管远端阻塞患者, 行输卵管造口术。手术完毕, 使用生理盐水多次反复冲洗盆腔, 并涂抹医用几丁糖, 以便防止盆腔再次粘连。术后 3 d, 常规给予抗生素治疗。观察组在此基础上, 术前于月经第 1 天肌内注射 3.6 mg GnRH- $\alpha$  (诺雷德公司 Astra Zeneca UK Limited, H20040447), 每间隔 4 周注射皮下注射 1 次, 共给药 3 次。术后 1 ~ 3 d 内给予 GnRH- $\alpha$  3.6 mg, 每隔 4 周 1 次, 共给药 3 次。

### 1.3 评估标准

①记录两组患者手术情况, 包括手术用时、术中出血量、术后肛门首次排气及住院时间; ②采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分对患者术后慢性盆腔痛、痛经及性交痛进行评价; ③疗效判断: 根据患者术后症状缓解程度及是否新发盆腔肿物分为缓解、改善、复发。其中缓解是指患者无症状且未见盆腔肿块, 改善是指患者存在临床症状, 但较治疗前有所缓解, 且检查未见盆腔肿块, 复发是指复查盆腔可见肿块或患者主诉存在周期性腹痛。治疗有效率 = (缓解例数 + 改善例数) / 总例数 × 100%; ④于治疗前后, 采集患者晨起空腹静脉血 5 ml, 采用酶联免疫技术检测卵泡雌激素 (follicle estrogen, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二醇 (estradiol, E<sub>2</sub>)、5-LOX 以及 LXA<sub>4</sub>, 试剂盒均购自上海研盟生物科技有限公司; ⑤采用免疫组织化学检测两组患者手

术切除病灶中 5-LOX 表达情况, 其中一抗及二抗均购自 Abcam 公司, 其他相关试剂购自碧云天生物技术有限公司。根据细胞核或细胞浆阳性率及染色强度计分, 其中按细胞阳性率可分为阴性 <1%(0 分)、1% ~ 33% (1 分)、33% ~ 67% (2 分)  $\geq$  67% (3 分); 按染色强度可分为阴性 (0 分)、弱阳性 (1 分)、中等阳性 (2 分) 及强阳性 (3 分)。依据细胞阳性率和染色强度得分之和分为阴性 ( $\leq$  1 分) 及阳性 (>1 分)。

#### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验, 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 手术基本情况比较

观察组在手术用时、术中出血量以及术后肛门首次排气时间及住院时间均少于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 VAS 评分比较

结果显示, 治疗后观察组在慢性盆腔痛、痛经、性交痛 3 项 VAS 评分均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 临床疗效比较

观察组治疗有效率 84.6% 高于对照组治疗有效率 61.5%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 性激素水平比较

结果显示, 经治疗, 观察组 FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平均低于对照组, 两组均呈现下降趋势, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 5-LOX、LXA<sub>4</sub> 水平比较

手术病灶免疫组织化学结果显示, 观察组 5-LOX

表 1 两组手术基本情况比较 ( $n=39, \bar{x} \pm s$ )

组别	手术用时 / min	手术出血量 / ml	术后肛门首次排气时间 / h	住院时间 / d
对照组	98.8 $\pm$ 21.4	175.2 $\pm$ 13.4	23.1 $\pm$ 6.3	5.8 $\pm$ 1.2
观察组	75.2 $\pm$ 20.3	158.4 $\pm$ 14.8	19.5 $\pm$ 3.2	5.1 $\pm$ 1.1
$t$ 值	4.977	5.255	3.128	2.685
$P$ 值	0.000	0.000	0.002	0.009

表 2 两组各项 VAS 评分 ( $n=39, \bar{x} \pm s$ )

时间	组别	慢性盆腔痛	痛经	性交痛
治疗前	对照组	6.7 $\pm$ 1.2	7.3 $\pm$ 1.4	4.5 $\pm$ 0.8
	观察组	6.8 $\pm$ 1.4	7.5 $\pm$ 1.2	4.4 $\pm$ 0.9
	$t$ 值	0.339	0.677	0.519
治疗后	对照组	4.5 $\pm$ 0.5	5.7 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 0.3
	观察组	2.4 $\pm$ 0.3	4.4 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.5
	$t$ 值	22.491	6.051	17.136
	$P$ 值	0.000	0.000	0.000

表 3 两组治疗有效率比较 ( $n=39$ )

组别	缓解例 (%)	改善例 (%)	复发例 (%)	治疗有效率 / %
对照组	12 (30.8)	12 (30.8)	15 (38.4)	61.6
观察组	17 (43.6)	16 (41.0)	6 (15.4)	84.6
$\chi^2$ 值				5.278
$P$ 值				0.022

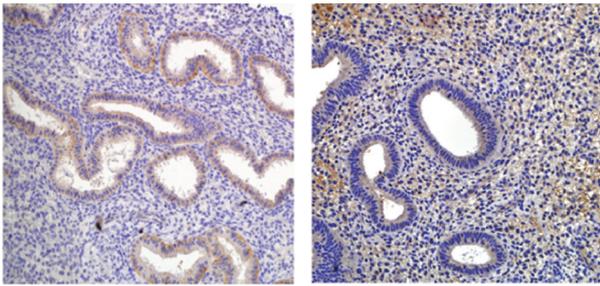
表 4 两组血清性激素水平比较 ( $n=39, \bar{x} \pm s$ )

时间	组别	FSH / (IU/L)	LH / (IU/L)	E <sub>2</sub> / (pg/ml)
治疗前	对照组	7.3 $\pm$ 1.4	7.4 $\pm$ 0.6	112.6 $\pm$ 24.6
	观察组	7.4 $\pm$ 1.2	7.2 $\pm$ 0.6	117.1 $\pm$ 27.3
	$t$ 值	0.339	1.472	0.765
治疗后	对照组	7.7 $\pm$ 1.5	6.1 $\pm$ 0.7	71.5 $\pm$ 8.5
	观察组	5.3 $\pm$ 1.8	3.9 $\pm$ 1.3	64.2 $\pm$ 8.8
	$t$ 值	4.264	9.305	3.726
	$P$ 值	0.000	0.000	0.000

阳性率 66.7% (26/39) 高于对照组 ER $\alpha$  阳性率 38.5% (15/39), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.221, P=0.013$ ), 见附图。治疗后观察组血清中 5-LOX 及 LXA<sub>4</sub> 水平均高于对照组, 差异有统计学意义。见表 5。

### 2.6 不良反应率

对照组不良反应率 38.4% (15/39) 与观察组不良反应发生率 25.6% (10/39) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 6。两组患者在给予小剂量雌激素治疗后, 症状均得到有效改善。



5-LOX 阴性                      5-LOX 阳性  
附图 两组 5-LOX 免疫组织化学结果 (×200)

表 5 两组 5-LOX、LXA<sub>4</sub> 水平比较  
(n=39, pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	5-LOX	LXA <sub>4</sub>
治疗前	对照组	134.2 ± 13.4	321.4 ± 37.6
	观察组	131.9 ± 14.2	315.9 ± 39.2
	t 值	0.736	0.632
	P 值	0.464	0.529
治疗后	对照组	152.4 ± 15.5	367.1 ± 42.4
	观察组	173.9 ± 17.3	439.5 ± 48.3
	t 值	5.780	7.045
	P 值	0.000	0.000

表 6 两组不良反应发生率比较 (n=39)

组别	骨质疏松 例 (%)	血管运动综合征 例 (%)	不良反应率 / %
对照组	9 (23.1)	6 (15.3)	38.4
观察组	7 (17.9)	3 (7.7)	25.6
$\chi^2$ 值		1.472	
P 值		0.225	

### 3 讨论

近年来,腹腔镜技术的快速发展,替代部分开腹手术,极大的提高 EMT 手术适应证及手术安全性。但是,据相关数据显示<sup>[7]</sup>,EMT 保守手术治疗后,1 年复发率接近 20%,5 年复发率在 30% ~ 50%,且多见于 III ~ IV 期 EMT 患者。由于该类患者多数存在严重的盆腔粘连,病灶与周围正常组织界限模糊,且伴有深度的组织浸润及存在微小病灶的缘故,导致手术不能完全切除,而残留病灶在雌激素刺激下,又可继续生长最终导致疾病复发。因此,目前,有研究建议在手术前后均辅助给予 GnRH- $\alpha$ 。术前给予 GnRH- $\alpha$  有利于缩小病灶,降低手术难度及手术出血量,术后

给予 GnRH- $\alpha$  则有利于降低雌激素水平,减少术后复发<sup>[8]</sup>。

本研究所示,对术前给予 GnRH- $\alpha$  的观察组,其手术用时、术中出血量以及术后肛门首次排气时间及住院时间均少于对照组。其结果与胡晓军等<sup>[9]</sup>一致,通过比较单用腹腔镜手术、腹腔镜手术联合 GnRH- $\alpha$  及腹腔镜手术反向添加 GnRH- $\alpha$  在 EMT 手术治疗效果可知,联合 GnRH- $\alpha$  在一定程度上有利于手术的顺利开展,提高治疗效果。笔者猜测,这与 GnRH- $\alpha$  降低雌激素水平,减少 EMT 进一步发展具有直接相关性。此外,有研究证实 GnRH- $\alpha$  还可增加内膜组织中 Bcl-2、Caspase3 蛋白表达量,诱导细胞凋亡,从而使病灶缩小,减少手术创口,从而使术出血量得到有效控制<sup>[10]</sup>。也正因为手术切口小,出血量少,加上术后仍辅助给予 GnRH- $\alpha$ ,降低雌激素水平,使得观察组在治疗有效率上高于对照组,且各项疼痛评分低于对照组。可见腹腔镜联合 GnRH- $\alpha$  在临床治疗效果上值得肯定。

但是 EMT 作为典型的炎症性疾病, GnRH- $\alpha$  是否通过减轻 EMT 炎症反应,来达到提高临床治疗效果的目的?据相关文献报道,花生四烯酸代谢产物 LXA<sub>4</sub> 具有抗炎、抗血管生成、抗纤维等多种功效,且 LXA<sub>4</sub> 还可提高因炎症反应导致的疼痛阈值<sup>[11]</sup>。而基于子宫内膜异位症的小鼠模型的研究显示, LXA<sub>4</sub> 可以下调 TNF- $\alpha$  及 IL- $\beta$ , 众所周知,后者是炎症反应中的主要效应因子。此外 5-LOX 作为花生四烯酸代谢中的关键酶,其含量的高低直接决定 LXA<sub>4</sub> 的表达水平,且两者存在正相关性<sup>[12]</sup>。本研究中两组患者治疗前血清中 5-LOX、LXA<sub>4</sub> 表达水平均处于较低水平,EMT 患者这两种因子的表达也低于卵巢囊肿患者,且 r-AFS 分期越靠后其 5-LOX、LXA<sub>4</sub> 越低。随后,笔者对手术切除后病灶中 5-LOX 表达水平进行分析,其结果发现使用 GnRH- $\alpha$  后,其病灶中 5-LOX 表达水平增高,笔者推测这可能与 GnRH- $\alpha$  可以调节机体免疫应答,减少炎症因子释放具有一定相关性。而研究证实过量的炎症因子可抑制 5-LOX 的活性及表达<sup>[13]</sup>。随后当 5-LOX 表达升高,进一步促进 LXA<sub>4</sub> 水平提高,从而抑制炎症因子释放,达到减轻炎症反应的效果。由此笔者认为, GnRH- $\alpha$  可以通过提高 5-LOX 及 LXA<sub>4</sub> 的表达水平,从而改善 EMT 的炎症环境。此外,从两组不良反应发生率来看,由于观察组使用 GnRH- $\alpha$  后不良反应率有所增加,但与对照组无差异,且再给与小剂量雌激素后,症状得到有效

缓解。

综上所述, GnRH- $\alpha$  辅助腹腔镜治疗方案在中、重度子宫内膜异位症治疗中, 有利于上调 5-LOX 及 LXA<sub>5</sub> 表达水平, 减轻炎症症状, 降低复发率及提高治疗效果。但鉴于本次纳入病例数较少, 且随访时间较短, 后续还需增加大样本、长随访双盲研究, 以便获得更为可靠的结论。

#### 参 考 文 献:

- [1] ARCHER D F, WATTS N, GALLAGHER C, et al. The effect of elagolix on bone mineral density: safety results from two randomized, placebo-controlled studies in women with endometriosis-associated pain[J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 106(3): e276-e277.
- [2] RADHIKA A G, CHAWLA S, NANDA P, et al. A multivariate analysis of correlation between severity and duration of symptoms, patient profile and stage of endometriosis[J]. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016, 6(10): 615-622.
- [3] BAR-EL L, KALMA Y, MALCOV M, et al. Blastomere biopsy for PGD delays embryo compaction and blastulation: a time-lapse microscopic analysis[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2016, 33(11): 1449-1457.
- [4] WU R, ZHOU W, CHEN S, et al. Lipoxin A4 suppresses the development of endometriosis in an ALX receptor - dependent manner via the p38 MAPK pathway[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2014, 171(21): 4927-4940.
- [5] WEI S, GONG Z, DONG J, et al. Effects of GnRH $\alpha$  active immunity on FSHR expression and uterine development in prepuberty and non cyclic ewes[J]. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 2014, 15(3): 244-249.
- [6] HORNSTEIN M D, GLEASON R E, ORAV J, et al. The reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis[J]. *Fertility and sterility*, 1993, 59(5): 1015-1021.
- [7] ZAREI A, SOHAIL P, PARSANEZHAD M E, et al. Comparison of four protocols for luteal phase support in frozen-thawed Embryo transfer cycles: a randomized clinical trial[J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2017, 295(1): 239-246.
- [8] ZHENG Q, MAO H, XU Y, et al. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? A meta-analysis[J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2016, 294(1): 201-207.
- [9] 胡晓军, 刘玉玲, 党群. 重度子宫内膜异位症腹腔镜术后应用 GnRH $\alpha$  及反向添加疗法的临床效果 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(4): 557-560.
- [10] 王菲, 刘丽学, 孟文斌, 等. 诱导子宫内膜异位症患者子宫内膜上皮细胞凋亡研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(3): 529-532.
- [11] BASIL M C, LEVY B D. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(1): 51-67.
- [12] PERRETTI M, COOPER D, DALLI J, et al. Immune resolution mechanisms in inflammatory arthritis[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2017, 13(2): 87-99.
- [13] MAO F, WANG M, WANG J, et al. The role of 15-LOX-1 in colitis and colitis-associated colorectal cancer[J]. *Inflammation Research*, 2015, 64(9): 661-669.

(王荣兵 编辑)