

左炔诺孕酮宫内释放系统对胰岛素样生长因子-1的影响与预防盆腔炎的相关性研究

吴晓杰,刘霞,陶跃平,王洁

(嘉兴市妇幼保健院妇科,浙江嘉兴 314051)

[摘要] 目的:研究左炔诺孕酮宫内释放系统对子宫内膜组织胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的影响及预防盆腔炎疗效分析。方法:选取2010—2013年在嘉兴市妇幼保健院行宫腔镜下子宫内膜息肉切除术患者450例进行随机分组,研究组术后子宫内即时放置左炔诺孕酮宫内释放系统,而对照组不予放置。分别对术前及术后6个月子宫内膜组织IGF-1的表达情况进行对比,且随访2年,了解患者盆腔炎发生情况。结果:所有手术均成功,研究组子宫内膜组织IGF-1表达术后明显低于术前,对照组术前及术后子宫内膜组织IGF-1表达变化无差异,二组相比,术后IGF-1表达差异有显著性。随访2年对照组224例患者中39例发生盆腔炎,复发率为10.89%,而研究组184例发生盆腔炎12例,差异有显著性;研究组子宫内膜厚度术后明显小于术前,差异有显著性,对照组子宫内膜厚度术后与术前变化无差异性。结论:左炔诺孕酮宫内释放系统对子宫内膜的IGF-1表达存在抑制作用,可能是其抑制子宫内膜增生并减少盆腔炎发生的机制之一。

[关键词] 左炔诺孕酮宫内系统;胰岛素样生长因子;盆腔炎

[中图分类号] R6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2015)06-0004-04

1 前言

盆腔炎是女性内生殖器及其周围结缔组织与盆腔腹膜组织慢性炎症的总称,是临床常见病、多发病,但彻底治愈尚无有效方案,目前以早发现、早诊断、早治疗为诊疗原则,常见治疗方法有抗生素抗炎、中药灌肠、理疗和盆腔介入^[1]。妇科盆腔炎症基本上因感染所致,因此如何通过减少感染来预防盆腔炎的发生比治疗盆腔炎显得更为重要,但目前对于盆腔炎预防的研究尚不多。本研究针对放置左炔诺孕酮宫内释放系统(LNG-IUS)的人群进行跟踪,对其预防盆腔炎的效果进行分析,并对其机制进行研究,以便为临床推广应用提供技术指导。

2 材料与方法

2.1 研究对象

本研究为前瞻性、随机对照临床试验,为减少系统误差,研究对象选取2010—2013年在嘉兴市妇幼保健院行宫腔镜下子宫内膜息肉切除术患者,所有患者仅存在子宫内膜息肉病变,无其他子宫病变,均能坚持随访2年。共选取住院患者450例,按就诊顺序排列,奇数为研究组、偶数为对照组随机分组,研究组内不愿放置左炔诺孕酮宫内系统者进入对照组。共总结研究组198例,对照组252例。两组均随访2年,研究组失访19例,失访率为9.59%,对照组失访24例,失访率为9.52%,两组一

[收稿日期] 2015-04-27

[基金项目] 浙江省医药卫生科技项目(2010KYB108)

[作者简介] 吴晓杰,1970年出生,男,浙江嘉兴市人,主任医师,主要研究方向为计划生育、生殖内分泌;E-mail:wxjie2007@163.com

般资料比较无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm S$)

Table 1 Two groups of patients with general information ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	年龄/岁	体重/kg	生育史/次			子宫手术史/例
				0	1	≥ 2	
研究组	198	34 \pm 6	52 \pm 5	36	136	26	48
对照组	252	35 \pm 6	51 \pm 5	43	178	31	64
P值		> 0.05	> 0.05	> 0.05			> 0.05

2.2 方法

2.2.1 手术方法

对照组:术前B超观察患者子宫内膜厚度(双层),无手术禁忌症下,手术取膀胱截石位,常规消毒铺巾,放入阴道窥器,探宫腔位置及大小,放入10 mm宫腔镜进行观察,组织钳钳取部分正常内膜组织,换美国强生双极电切镜予子宫内膜息肉电切除术,内膜组织与息肉组织分送病理学检查,免疫组化测胰岛素样生长因子-1(IGF-1)表达。

研究组:术前及手术方法同对照组,在手术结束时放入德国拜耳公司生产的左炔诺孕酮宫内释放系统,组织处理同对照组。

两组患者术后6月门诊B超观察子宫内膜厚度(双层),并行宫腔镜检查,手术取膀胱截石位,常规消毒铺巾,放入阴道窥器,探宫腔位置及大小,放入10 mm宫腔镜进行观察,镜下组织钳钳取部分内膜组织,组织送病理学检查,免疫组化测IGF-1表达。

2.2.2 检测方法

送检子宫内膜组织用免疫组化法测IGF-1,试剂选用北京中山公司的IGF-1抗体。根据组织切片免疫着色强度分为4级:0级为不着色,1级为轻度着色,2级为中度着色,3级为重度着色;0、1、2、3分

别代表IGF-1的阴性、弱、中、强表达。分级按每张切片大多数细胞着色强度而定,即根据标本的大小随机选择4~10个视野观察,用肉眼观察每个400倍高倍视野,取每个级别着色细胞的百分比,所有视野的级别均值为该切片的级别。

2.2.3 随访

所有患者术后1个月、6个月、12个月、24个月进行随访,随访内容包括月经恢复情况、腹痛情况、B超下子宫内膜情况,术后6月加测子宫腔内膜组织IGF-1表达情况。

2.3 统计分析

应用spss19.0统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm S$ 表示,符合正态分布的计量资料采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

患者手术全部成功,无术中并发症发生。术后随访24个月,研究组失访19例,失访率为9.59%,对照组失访24例,失访率为9.52%,对照组发生盆腔炎44例,发生率为19.3%,其中多次发生盆腔炎比例占总发生数34.1%,研究组发生盆腔炎14例,发生率为7.8%,其中多次发生盆腔炎比例占总发生数16.6%,对照组明显高于研究组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

研究组放置LNG-IUS后,IGF-1在子宫内膜腺体和间质中的表达均较对照组显著下调,差异有统计学意义($P < 0.01$),而术前二组的IGF-1在子宫内膜腺体和间质中的表达差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

研究组与对照组在术前B超提示子宫内膜厚度分别为(11.7 \pm 0.9)mm和(11.4 \pm 0.7)mm,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后6个月B超提示:研究组子宫内膜厚度为(6.4 \pm 0.8)mm,对照组子宫内膜厚度为(10.4 \pm 0.80)mm,差异有统计学意义($P < 0.01$);术

表2 两组患者术前及术后比较($\bar{x} \pm S$)

Table 2 Two groups of patients before and after operation ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	术前IGF-1表达		术后IGF-1表达		内膜/mm(双层)			盆腔炎发生/例	
		腺体	间质	腺体	间质	术前	6月	24月	1次	≥ 2 次
研究组	179	1.8 \pm 0.8	1.7 \pm 0.9	1.4 \pm 0.8	1.3 \pm 0.7	11.7 \pm 0.9	6.4 \pm 0.8	5.8 \pm 0.7	12	2
对照组	228	1.8 \pm 0.9	1.7 \pm 0.8	1.7 \pm 0.8	1.7 \pm 0.7	11.4 \pm 0.7	10.4 \pm 0.8	10.5 \pm 0.6	29	15
P值		> 0.05	> 0.05	< 0.01	< 0.01	> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	

后24个月B超提示:研究组子宫内膜厚度为(5.8±0.7)mm,对照组子宫内膜厚度为(10.5±0.6)mm,差异有统计学意义($P<0.01$);可见,研究组放置LNG-IUS后子宫内膜厚度术后明显小于术前,与对照组相比差异有显著性,而对照组子宫内膜厚度术后与术前变化无差异,见表2。

4 讨论

盆腔炎是妇科常见病、多发病之一,严重影响育龄妇女的身心健康。外源性致病菌侵入是常见的病因,如经期卫生不洁、性生活不卫生、宫腔手术操作感染都可导致炎性反应的出现。目前,针对盆腔炎的治疗有多种不同方法,中药、西药、理疗、介入疗法、手术都可以用在临床上治疗,但盆腔炎仍容易复发,彻底根治尚无有效方案,因此,预防盆腔炎的发生显得比治疗更为重要,但是对盆腔炎的预防研究并不多见,因此找到某些手段来预防或减少盆腔炎的发生显得尤为迫切。

左炔诺孕酮宫内释放系统目前已广泛用于妇科疾病治疗之中,尤其是治疗月经量过多,临床已经进行了深入的观察和研究,其阻止子宫内膜增生的特性值得关注^[2-4]。LNG-IUS能每天稳定释放左炔诺孕酮20 μg直接作用于子宫内膜和肌层,子宫局部高浓度的孕酮抑制了子宫内膜增殖,同时左炔诺孕酮入血极少,因此对卵巢生理功能不受影响,可使体内激素保持正常水平。

有人认为,LNG-IUS可以通过抑制增生过长的子宫内膜IGF-I表达,上调IGF-II的表达,抑制雌激素对子宫内膜的增生效应并使子宫内膜发生蜕膜样变,这可能是LNG-IUS治疗子宫内膜增生过长的重要机制之一,而且宫内放置LNG-IUS对子宫内膜IGF系统的调节作用较口服炔诺酮显著^[5]。多篇报道也证实LNG-IUS在治疗功能失调性子宫出血中取得良好效果^[6-8]。形态计量学研究表明LNG-IUS有慢性的抗子宫内膜增殖作用,其对子宫内膜增殖抑制程度显著大于口服炔诺酮治疗^[9]。

本研究发现:术中标本以及手术后6个月宫腔镜复查时子宫内膜活检标本通过免疫组化对比,发现研究组中IGF-1的表达术后标本明显低于术中标本,差异有统计学意义,而对照组中IGF-1的表达术后标本与术中标本无明显变化,无统计学意义,这也与以上文献报道的观察结果基本符合;研究组与对照组在术前、术后6个月、术后24个月的B超结果

显示,研究组放置LNG-IUS后子宫内膜厚度术后明显小于术前,而对照组子宫内膜厚度术后与术前变化无差异,二组相比差异有显著性($P<0.01$);同时,研究组在宫腔内放置LNG-IUS后,通过术后24个月的随访,患者发生盆腔炎的机会明显少于未放置LNG-IUS的对照组,尤其是多次发生盆腔炎的几率更为降低,二者差异有显著性($P<0.01$),说明LNG-IUS可以明显减少盆腔炎的形成。

笔者认为,LNG-IUS减少盆腔炎的机制可能是:通过LNG-IUS对子宫内膜的IGF-I表达的抑制作用,上调IGF-II的表达,抑制雌激素对子宫内膜的增生效应,产生慢性的抗子宫内膜增殖作用,使月经量减少或闭经,避免过长月经期内因宫颈松弛引起的上行性感染;LNG-IUS所含的左炔诺孕酮,可使宫颈粘液量减少而粘稠,形成屏障作用防止细菌上行性感染。

通过长达两年的随访观察,研究组无环位异常、放环不适或其他因素而取环者,也无类似服用孕激素产生的副反应,一致反映良好。因此,笔者认为LNG-IUS作为一种低风险、高效率的技术手段,对预防盆腔炎的发生有较大的正相关作用,有临床推广价值。

参考文献

- [1] 史华平,周良燕.三联疗法治疗慢性盆腔炎的疗效观察[J].中国基层医药,2013,20(12):18-54.
- [2] Braghetto A M, Caserta N, Bahamondes L, et al. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging[J]. Contraception, 2007, 76(3):195-199.
- [3] ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices intrauterine systems[J]. Hum Reprod Update, 2008, 14(3):197-208.
- [4] Sheng J, Zhang W Y, Zhang J P, et al. The LNG-IUS study on adenomyosis: A 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrheal associated with adenomyosis[J]. Contraception, 2009, 79(3):189-193.
- [5] 聂莉,谢梅青,王良岸.左炔诺孕酮宫内缓释系统对增生过长子宫内膜IGF-I和IGF-II及其相应受体表达的影响[J].实用诊断与治疗杂志,2006,20(8):550-552.
- [6] 张玉华,丛明燕.曼月乐治疗功能失调性子宫出血的临床观察[J].华北煤炭医学院学报,2008,10(4):515-516.
- [7] 吕映频,祁秀娟,段玉英,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗功能失调性子宫出血的临床观察[J].现代妇产科进展,2006,15(10):753-756.
- [8] 翁卓娅,朱旭霞.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗月经过多的临床观察[J].中国妇幼保健,2007,22:4816-4817.
- [9] 聂莉,谢梅青,王良岸.左炔诺孕酮宫内缓释系统对增生过长子宫内膜形态计量学的影响[J].临床医学,2006,26(9):74-75.

Effect of levonorgestrel intrauterine system on IGF-1 and the dependability study of prevention pelvic inflammatory disease

Wu Xiaojie, Liu Xia, Tao Yueping, Wang Jie

(Maternal and Children Health Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314051, China)

[Abstract] Objective: To study the effect of levonorgestrel intrauterine system on insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and the result of levonorgestrel intrauterine system prevention pelvic inflammatory disease. Methods: The 450 cases of hysteroscopic resection for endometrial polyps divided to study group (198 cases) who were placed levonorgestrel intrauterine system in uterus after hysteroscopic electroresection, and control group (252 cases) who were not placed at random. The IGF-1 expression of endometrial biopsy specimens during intraoperative and rechecked after 6 months were checked out by immunohistochemistry. Patients were followed up for 2 years to analyse the effluence of pelvic inflammatory disease. Results: All patients had successful surgery. Intraoperative specimens compared with afteroperation specimens of the IGF-1 expression, there was a significant difference in study group but control group. Followed up for 2 years, 14 cases had pelvic inflammatory disease in study group, 39 cases had pelvic inflammatory disease in control group, there was a significant difference. The thickness of endometrium after operation is lower than before operation in study group but control group. Conclusions: It may be the main mechanism of prevention pelvic inflammatory disease and inhibition endometrium that levonorgestrel intrauterine system can prevent endometrial IGF-1 expression.

[Key words] levonorgestrel; intrauterine system insulin-like growth factor-1; pelvic inflammatory disease