

# 曲普瑞林对子宫肌瘤及内膜组织 ER、PR、bcl-2、bax 的影响

吴 蕾, 张瑞红, 申彩云, 徐 蕾

**【摘要】** 目的 观察曲普瑞林治疗子宫肌瘤的效果及对子宫内膜的影响。方法 子宫肌瘤患者(对照组)30例及经曲普瑞林治疗的子宫肌瘤患者(治疗组)40例,术中均取瘤体及内膜,采用免疫组化 SP 方法检测肌瘤和内膜组织中雌、孕激素受体 ER、PR 和凋亡基因 bcl-2、bax 的表达。结果 应用曲普瑞林后,肌瘤组织中 ER、PR 及内膜中 ER 的表达水平明显下降 ( $P < 0.01$ ),而内膜组织中的 PR 表达变化不明显 ( $P > 0.05$ ); bcl-2 在肌瘤组织的阳性表达率明显降低 ( $P < 0.05$ ),在内膜组织的阳性表达无显著变化 ( $P > 0.05$ ); bax 在肌瘤组织的阳性表达明显升高 ( $P < 0.05$ ),在内膜组织的阳性表达率稍上升 ( $P > 0.05$ )。曲普瑞林治疗后内膜 85.0% (34/40) 表现为增生期改变,其中 76.4% (26/34) 为增生不良。结论 曲普瑞林能使相应的肌瘤 ER、PR 减少,同时能促进子宫肌瘤细胞凋亡,又可能造成子宫内膜的增生不良。

**【关键词】** 曲普瑞林; 子宫肌瘤; 子宫内膜

**【中国图书分类号】** R737.3

## Effects of Diphereline on expressions of ER、PR、bcl-2 and bax in endometrium and hysteromyoma

WU Lei, ZHANG Ruihong, SHEN Caiyun, and XU Lei. Department of Obstetrics and Gynecology, Xinjiang Autonomous Regional Corps Hospital, Chinese People's Armed Police Forces, Urumqi 830091, China

**【Abstract】** **Objective** To study the effect of diphereline on endometrium after treatment of hysteromyoma with diphereline. **Methods** The expressions of ER, PR, bcl-2, and bax in both endometrium and hysteromyoma in control group ( $n = 30$ ), and treatment group ( $n = 40$ ) were detected by immunohistochemical S-P method. **Results** After diphereline treatment of hysteromyoma, the positive rate of ER expressions in hysteromyoma and endometrium in treatment group decreased ( $P < 0.05$ ) while the positive rate of PR expressions in hysteromyoma and endometrium in treatment group was not different from that in control group ( $P > 0.05$ ). The positive rate of bcl-2 expression in hysteromyoma was lower than in control group with statistically significant difference, but there was no significant difference in endometrium between the two groups before and after diphereline treatment. Compared with control group, the positive rate of bax expression in hysteromyoma was increased in diphereline group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in endometrium between the two groups ( $P > 0.05$ ). 85% (34/40) of the patients in diphereline group showed changes of the proliferative phase in endometrium, 76.4% of whom (26/34) showed simple hyperplasia. **Conclusion** Diphereline promotes apoptosis of hysteromyoma cells and probably contributes to proliferation of endometrium.

**【Key words】** diphereline; endometrium; hysteromyoma

近年来,子宫肌瘤发病有逐年增加趋势。促性腺激素释放激素药(GnRHa)用于治疗子宫肌瘤正受到临床医师的关注<sup>[1]</sup>。一般认为,GnRHa造成低雌激素血症是子宫肌瘤缩小的主要原因<sup>[2]</sup>,尤其对子宫肌瘤患者术前预处理和围绝经期子宫肌瘤患者诱发其绝经尤为实用。本研究旨在探讨曲普瑞林对子宫肌瘤内在细胞分子的影响机制及对子宫内膜的安全性,为临床治疗提

供理论指导。

### 1 对象与方法

1.1 对象 选择2005-08至2008-02在我院妇科就诊的患者,经妇科检查和B超确诊为子宫肌瘤,肌瘤大小为3~10 cm,子宫如孕6周~孕3个月大小,自愿应用曲普瑞林治疗40例作为治疗组。选择同期妇科住院的子宫肌瘤30例作为对照组,手术中留取肌瘤和内膜标本。以上两组均为生育期妇女,除外绝经期子宫肌瘤、子宫肌瘤合并腺肌症、子宫内膜异位症及卵巢肿瘤的患者,近6个月无激素类药物或中药使用史。治疗组

作者简介:吴蕾,女,1961年出生。本科学历,副主任医师。主要从事妇产科临床工作。

作者单位:830091 乌鲁木齐,武警新疆总队医院妇产科

40例,年龄22~45岁,平均(38±7)岁,肌瘤大小为(6.34±2.56)cm,增生期28例,分泌期12例,其中继发轻度贫血5例、中度贫血5例、重度贫血3例,排除血液病及内科疾患引起的贫血,经曲普瑞林治疗后住院手术。对照组30例,年龄31~47岁,平均(39±5)岁,肌瘤大小为(6.23±2.61)cm,增生期21例,分泌期9例,两组年龄、增生期、分泌期构成比、子宫肌瘤大小差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

1.2.1 用药方法 治疗组40例于月经来潮第5天给予曲普瑞林3.75 mg 肌肉注射,每28天注射1次,连用3次,于末次注射后4~6周手术。

1.2.2 标本处理 两组患者术中留肌瘤标本同时刮取子宫内膜组织,10%甲醛PBS稀液将新鲜标本分别固定,石蜡包埋,切成4 μm 薄的白片数张,冰箱储存。

1.2.3 检测方法 选用免疫组化SP法检测子宫肌瘤和内膜组织ER、PR、bcl-2、bax表达,单克隆抗体及S-P试剂盒购自福州迈新公司。

1.3 结果判断 (1)ER、PR结果判断:ER、PR阳性信号以细胞核内出现棕黄色颗粒着色为受体阳性细胞,以切片中全部细胞作为基数100%,根据受体阳性细胞的百分数显色强度分为:阴性(-):阳性细胞<25%或不显色;阳性(+):阳性细胞25%~50%,细胞核内着棕黄色;强阳性(++):阳性细胞>50%,细胞核内着深棕黄色。(2)bcl-2、bax结果判断:bcl-2、bax阳性信号以细胞浆内出现棕黄色颗粒为受体阳性细胞,显色强度判断同上述。

1.4 统计学处理 应用SPSS11.0统计软件包,组间等级资料采用Wilcoxon秩和检验进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗组与对照组比较,在ER、PR、bcl-2、bax 4项指标中,bax在子宫肌瘤的表达明显增强,bcl-2在子宫内膜的表达稍下降;在子宫肌瘤、内膜组织中ER表达下降,在肌瘤组织中PR表达明显下降,PR在内膜表达稍下降(表1)。曲普瑞林治疗后,bcl-2/bax比值在肌瘤组织中表现为下降(0.57<0.82),bax相比bcl-2呈现过量表达;在内膜组织变化不大(0.30<0.47)。

表1 曲普瑞林对子宫肌瘤及内膜组织中ER、PR、bcl-2和bax表达的影响 (n)

部位	指标	组别	表达情况			阳性率(%)
			-	+	++	
子宫肌瘤	ER	对照组	16	9	5	46.6
		治疗组	31	7	2	22.5 <sup>①</sup>
	PR	对照组	4	6	20	86.5
		治疗组	13	15	12	67.5 <sup>①</sup>
	bcl-2	对照组	6	16	8	80.0
		治疗组	17	17	6	57.5 <sup>①</sup>
bax	对照组	14	6	10	53.3	
	治疗组	7	20	13	82.5 <sup>①</sup>	
内膜组织	ER	对照组	14	11	5	53.3
		治疗组	29	7	4	27.5 <sup>①</sup>
	PR	对照组	6	7	17	80.0
		治疗组	9	10	21	77.5
	bcl-2	对照组	19	8	3	36.6
		治疗组	27	10	3	32.5
bax	对照组	17	5	8	43.3	
	治疗组	21	8	11	47.5	

注:与对照组比较,① $P<0.05$

## 3 讨论

子宫肌瘤系激素依赖性疾,雌、孕激素是促使肌瘤生长的主要因素。能抑制卵巢性激素的分泌则能抑制肌瘤的生长。药物治疗子宫肌瘤的目的,就是降低体内性激素水平,既抑制了肌瘤的生长,又不降低生活质量。

GnRHa是通过改变促性腺激素释放激素(GnRH)第6位和第10位氨基酸得到的。首次给药初期,GnRHa短暂地刺激FSH、LH增高使卵巢性激素短暂升高。持续应用后垂体受体被占领和耗尽,对GnRHa不再敏感,使垂体产生降调节作用,FSH、LH大幅度下降,进而导致卵巢性激素下降至近似于绝经水平。

曲普瑞林是GnRHa类药物,用后雌、孕激素水平明显下降;间接影响组织中雌、孕激素受体数量,阻断激素的作用。研究表明,曲普瑞林治疗后,子宫肌瘤发生了萎缩,超声多普勒检查发现子宫血管阻力增加了50%。本研究中治疗组应用曲普瑞林后,肌瘤组织中的ER、PR表达水平明显下降,说明肌瘤内ER、PR的减少是GnRHa缩小肌瘤的机制之一,与吕华等<sup>[3]</sup>报道一致。同时,内膜组织中的雌激素受体(ER)表达水平明显下降,而孕激素受体(PR)表达水平稍下降,ER较PR下降更多。服用曲普瑞林后,85.0%(34/40)表现为增生期改变,其中

76.4% (26/34)为增生不良。曲普瑞林治疗子宫肌瘤降低了瘤体内 ER、PR 含量,使子宫肌瘤缩小,同时也促进了子宫内膜的萎缩。内膜组织生长不良,与米非司酮促进子宫内膜增生的结果相反<sup>[4]</sup>。

细胞凋亡是细胞接受某种信号后或受到某些因素刺激后一种主动的、由一些凋亡相关基因相互作用引起的细胞消亡的过程。细胞凋亡的阻断与恶性肿瘤的发生发展密切相关。bcl-2 是与凋亡关系最密切的原癌基因之一,在调控肿瘤生长方面起关键作用。bcl-2 的主要生物学功能为延长细胞寿命并增加细胞对凋亡刺激因素的抗性。bax 基因是一种与 bcl-2 同源的相关蛋白质,具有对抗 bcl-2 生物活性,促进细胞凋亡的作用。在体内 bcl-2 与 bax 以二聚体形式发挥作用,当 bax 与 bcl-2 形成杂二聚体时可抑制 bcl-2 的抗凋亡功能。而 bax 的过量表达可抑制 bcl-2 的功能而使细胞凋亡。故有人认为,bcl-2/bax 的比值决定了细胞对凋亡刺激的敏感性<sup>[5]</sup>。本研究表明,bcl-2、bax 在子宫肌瘤中均表达,应用曲普瑞林后在子宫肌瘤组织中 bcl-2 基因表达明显降低,而 bax 明显增高,bcl-2/bax 比值表现为下降,bax 相对 bcl-2 呈现过量表达,能促进凋亡从而起到消减瘤体的作用,与其他学者结论一致<sup>[6]</sup>。

bcl-2 在月经周期的子宫内膜呈规律性表达,在增殖期,bcl-2 表达逐渐增强,到增生期末达最高峰,分泌期开始则消失;而 bax 在整个月经周期中均有表达,但在分泌期表达增强。本研究显示,应用曲普瑞林后 bcl-2 基因在子宫内膜表达稍下降,bax 表达稍增高,bcl-2/bax 比值在应用曲普瑞林治疗后下降,bax 相对 bcl-2 呈现表达稍强,能促使细胞凋亡,从而引起子宫内膜萎缩。用药后 85.0% (34/40)表现为增生期改变,其中 76.4% (26/34)为增生不良。bax 为促凋亡基因,治疗后 bax 在子宫肌瘤表达增强,促进肌瘤的萎缩,临床上表现为子宫肌瘤缩小。bcl-2 为抑凋亡基因,治疗后 bcl-2 在内膜表达减弱,抑制子宫内膜的凋亡作用减弱,子宫内膜表现为增生不良。

综上所述,应用曲普瑞林后肌瘤缩小,不仅与曲普瑞林所致的低雌、孕激素血症和肌瘤内 ER、PR 减少有关,而且与曲普瑞林导致的 bcl-2/bax 比值降

低及凋亡调节因子降低促进细胞凋亡有关<sup>[7]</sup>;曲普瑞林造成碱性成纤维生长因子、血小板源性生长因子、血管内皮生长因子等多种细胞生长因子表达水平下降在治疗子宫肌瘤疗效机制中起一定作用<sup>[8]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] 吕华,夏恩兰. GnRHa 治疗子宫平滑肌瘤研究进展[J]. 国外医学妇产科学分册,2006,33(1):33-36.
- [2] Di Lieto A, De Falco M, Pollio F, et al. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue treated women with uterine[J]. J Soc Gynecol Investing, 2005,12(2):123-128.
- [3] 吕华,夏恩兰,成九梅,等. 促性腺激素释放激素激动剂对子宫肌瘤及子宫基层组织中雌、孕激素受体和碱性成纤维生长因子表达的影响[J]. 中华妇产科杂志,2006,41(2):135-138.
- [4] 张瑞红,吴蕾,丁岩,等. 米非司酮对子宫肌瘤、内膜组织 ER、PR、bcl-2、bax 的影响[J]. 武警医学,2008,19(6):502-505.
- [5] Xiao J T, Tilly K L, Maravei D V, et al. Differential expression of members of the Bcl-2 gene family in proliferative and secretory human endometrium: glandular epithelial cell apoptosis is associated with increased expression of Bax[J]. Clin Endocrinol and Metab, 1997, 82(8):2738-2742.
- [6] 李卫平,林其德,严隽鸿,等. 促性腺激素释放激素激动剂对子宫肌瘤细胞凋亡调控基因 Bcl-2/Bax mRNA 表达的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2000,16(10):16-19.
- [7] Bifucio G, Miele C, Pellicano M, et al. Molecular mechanisms involved in GnRH analogue-related apoptosis for uterine leiomyomas[J]. Mol Hum Reprod, 2004, 10(1):43-48.
- [8] Di Lieto A, De Falco M, Mansueto G, et al. Preoperative administration of GnRHa plus tibolone to premenopausal women with uterine fibroids: evaluation of the clinical response, the immunohistochemical expression of PDGF, bFGF and VEGF and the vascular pattern[J]. Steroids, 2005, 70:95-102.

(2010-03-26 收稿 2010-06-02 修回)

(责任编辑 岳建华)