

GnRHa 联合腹腔镜保守手术治疗子宫内膜异位症临床分析

王倩青, 郭祥翠

(新乡市中心医院, 河南 新乡 453000)

摘要: [目的] 分析促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)戈舍瑞林(goserelin)联合腹腔镜保守手术对子宫内膜异位症的疗效。[方法] 将 389 例育龄期Ⅲ/Ⅳ期子宫内膜异位症患者随机分为 3 组: 一组腹腔镜保守手术后皮下注射戈舍瑞林 3.6mg 治疗 3 个月(n=206), 一组同样于手术后皮下注射戈舍瑞林 3.6mg 治疗 6 个月(n=82), 对照组术后无其他治疗(n=101)。随访术后 18 个月子宫内膜异位症复发和妊娠率的情况。[结果] 戈舍瑞林治疗 6 个月和 3 个月组患者的子宫内膜异位症复发率($\chi^2=6.513, P=0.035$)差异有统计学意义, 两组间相关不孕症患者妊娠率差异无统计学意义($P=0.263$), 而戈舍瑞林治疗 6 个月组和 3 个月组患者与对照组相比, 妊娠率差异均有显著统计学意义($P<0.05$)。[结论] Ⅲ/Ⅳ期子宫内膜异位症患者腹腔镜保守手术术后应用戈舍瑞林, 能显著提高患者妊娠率, 同时延长戈舍瑞林治疗时间能更好地预防子宫内膜异位症复发。

关键词: 戈舍瑞林; 子宫内膜异位症; 腹腔镜检查

中图分类号: R711.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)05-0419-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.05.B015

Clinical Analysis on Gonadotropin-releasing Hormone Agonist Combined with Conservative Laparoscopic Surgery in the Treatment of Endometriosis

WANG Qian-qing, GUO Xiang-cui

(Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453300, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin combined with conservative laparoscopic surgery in the treatment of endometriosis. [Methods] Three hundred and eight-nine childbearing age women with endometriosis stages Ⅲ or Ⅳ were divided into three groups: 206 patients received 3 months goserelin 3.6mg i.h. after conservative laparoscopic surgery; 82 patients received 6 months goserelin 3.6mg i.h. after conservative laparoscopic surgery; and 101 patients with conservative laparoscopic surgery alone. Endometriosis relapse and pregnancy rate were evaluated during the following 18 months. [Results] There was significant difference in endometriosis relapse between patients treated with 6 months GnRHa and 3-months GnRHa ($\chi^2=6.513, P=0.035$), and no significant difference was found in the pregnancy rate between the two groups($P=0.263$). But there were significant differences in the pregnancy rate in either of the goserelin groups compared with control group ($P<0.05$). [Conclusion] GnRHa treatment after conservative laparoscopy for stage Ⅲ/Ⅳ endometriosis might improve the pregnancy rate in endometriosis-associated infertility. Prolonging goserelin therapy might effectively prevent the relapse of endometriosis.

Subject words: goserelin; endometriosis; laparoscopy

子宫内膜异位症是具有生长功能的子宫内膜组织(腺体和/或间质)在子宫腔以外的部位生长所致, 是育龄期女性的常见病, 其病变分布呈多态性, 虽为良性病变却有远处种植、侵袭生长和易复发的特性,

同时属激素依赖性疾病。因临床可引起慢性盆腔痛、痛经、性交痛、月经改变、不孕症等, 给罹患此病女性的生活质量带来严重影响, 故此, 子宫内膜异位症的治疗方法、疗效、复发率及相关不孕症患者治疗后的妊娠情况是目前研究的热点。2010 年 1 月至 2013 年 6 月就診于新乡市中心医院行腹腔镜保守手术治

通讯作者: 王倩青, 副主任医师, 硕士; 河南省新乡市中心医院妇科, 河南省新乡市金穗大道 56 号(453300); E-mail: wangq1111@126.com

收稿日期: 2015-02-16

疗的子宫内膜异位症患者共 389 例,按美国生殖学会(AFS)修订的分期标准(R-AFS)均为Ⅲ/Ⅳ期,以此为研究对象观察腹腔镜保守手术后联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)戈舍瑞林(goserelin)不同疗程治疗的疗效及妊娠情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010 年 1 月至 2013 年 6 月,以盆腔囊肿入院新乡市中心医院,结合腹腔镜手术及术后病理确诊为卵巢子宫内膜异位症的患者共 389 例,所有入选病例均无高血压、心脏病、糖尿病、肝炎、结核病史,术前至少 6 个月未使用激素类药物。

1.2 研究方法

1.2.1 诊断标准和手术方法

所有患者均于月经干净 3~7d 在全麻下行腹腔镜保守手术,术前 3d 予以无油渣半流质饮食行肠道准备,术前 1d 予以清洁灌肠。术中根据 R-AFS 分期:Ⅰ期(微型)1~5 分,Ⅱ期(轻型)6~15 分,Ⅲ期(中型)16~40 分,Ⅳ期(重型)>40 分。手术方式包括:盆腔黏连松解术、卵巢子宫内膜异位囊肿剥离术、子宫内膜异位病灶电灼术、输卵管伞端闭合行造口术,术毕温生理盐水冲洗腹腔,盆腔创面涂抹几丁糖医用凝胶预防黏连,术后以预防量抗生素预防感染及补液支持治疗。

1.2.2 分组及用药方法

根据术后用药与否,将子宫内膜异位症患者随机分为戈舍瑞林治疗 6 个月组、3 个月组和未用药物对照组,戈舍瑞林组患者术后 3d 于前腹壁皮下注

射戈舍瑞林缓释植入剂,每 28d 注射 1 次。对照组术后未使用任何子宫内膜异位症治疗药物。3 组患者年龄、体重、不孕症者、R-AFS 分期等比较差异无统计学意义($P>0.05$,Table 1)。

1.2.3 随访方法

用药期间每 28d 复诊 1 次,停药后于第 1 次月经起每 3 个月复诊 1 次,对照组术后第 2 个月复诊 1 次,之后每 3 个月复诊 1 次,随访 18 个月。

1.3 疗效判断标准

根据患者术后月经复潮时间、专科检查、彩超、症状等进行评估。治愈:既往症状全部消失,无盆腔包块;改善:症状较前减轻,无明显阳性体征;复发:上述症状消失或缓解后再次出现,或彩超发现盆腔包块。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同治疗组患者术后症状改善、复发及受孕情况

所有患者术后症状、体征均较前明显缓解,戈舍瑞林治疗 6 个月组分别与戈舍瑞林治疗 3 个月组、对照组相比,患者疼痛复发率、卵巢包块复发率差异均有统计学意义($P<0.05$),戈舍瑞林治疗 3 个月组与对照组比较,患者疼痛复发率、卵巢包块复发率差异无统计学意义 ($P>0.05$);戈舍瑞林治疗 6 个月组、3 个月分别与对照组相比,不孕症者的妊娠率差异有统计学意义($P<0.05$),但戈舍瑞林治疗 6 个月组与 3 个月组之间不孕症患者妊娠率差异无统计学意义 ($P>0.05$,Table 2)。

2.2 R-AFS 分期与术后疗效、妊娠率的关系

Ⅲ期、Ⅳ期患者治愈率、改善率、复发率相比差异均有统计学意义

Table 1 Clinical data of 3 groups

Groups	N	Age (years old)	Weight (kg)	Operation history	Infertility	Stages (Ⅲ/Ⅳ)
Goserelin 6 months	82	32.7 ± 7.4	59.0 ± 9.5	22	27	55/27
Goserelin 3 months	206	31.9 ± 7.4	57.9 ± 9.2	38	75	128/78
Controls	101	33.2 ± 6.3	59.5 ± 10.0	27	32	62/39

Table 2 Comparison of efficacy, recurrence and pregnancy among 3 groups(%)

Groups	N	Cure	Improvement	Recurrence of pain	Recurrence of mass	Fecundability
Goserelin 6 months	82	60(73.2)	10(1.2)	18(22.0)*	6(7.3)*	18(22.0)*
Goserelin 3 months	206	145(70.4)	19(9.2)	53(25.7) [△]	22(10.7) [△]	43(20.9)*
Controls	101	61(60.4)	14(13.9)	33(32.7)	16(15.8)	9(8.9)

Note: Compared with controls, *: $P<0.05$; [△]: $P>0.05$.

义 ($P<0.05$), 不孕者术后受孕率差异有统计学意义 ($P<0.05$)(Table 3)。

Table 3 Relation of R-AFS staging with treatment efficacy and pregnancy

Stages	N	Cure	Improvement	Recurrence	Fecundability
III	245	169(68.9)*	35(14.2)*	41(16.7)*	50(20.4)*
IV	144	91(63.2)	8(5.6)	45(31.2)	16(11.1)

Note: Compared with stage IV, *: $P<0.05$.

2.3 用药期间不良反应及术后月经情况

戈舍瑞林组有 31 例用药期间体重稍增加, 11 例面部轻度痤疮, 23 例出现潮热、盗汗、阴道干涩、阴道少许出血, 这些不良反应于停药后均自行消失, 用药组患者于用药后均表现为停经, 停药后 3 例自然绝经, 余停药后 30~98d 月经复潮, 对照组术后 17~37d 月经复潮。

3 讨论

子宫内膜异位症是由 Rokitansky 于 1860 年首先提出并报道的育龄期妇女常见疾病, 约 3%~10% 育龄期女性、2%~5% 月经后女性、25%~80% 不孕症女性罹患此病^[1], 临床主要表现为痛经、下腹痛、月经异常、性交痛和不孕等, 属激素依赖性良性病变。子宫内膜异位病灶内 ER β 的表达呈上调状态, 表达水平比在位内膜和正常内膜高^[2]。子宫内膜异位症组织学上属良性病变但具有远处种植、侵袭生长和易复发等特点, 不仅影响患者生活质量, 还与子宫内膜相关性卵巢癌, 特别是透明细胞癌之间存在密切的关系^[3]。子宫内膜异位症造成慢性盆腔痛及不孕的原因较为复杂, 除改变盆腔结构外, 还可能与盆腔微环境、机体免疫机制改变有关^[4], 目前手术治疗是有效治疗子宫内膜异位症的主要方法, 而保守手术不仅可以改善子宫内膜异位症患者的症状、去除潜在的恶变隐患, 还能保留患者的生育功能, 促进术后妊娠, 系目前治疗子宫内膜异位症的主要方法。

腹腔镜手术具有切口小、视野清楚、术后恢复快等优点, 对盆腔微小病灶放大、术中美兰通液能直观观察输卵管通畅情况并予以处理, 术毕反复冲洗腹腔, 改善盆腔微环境, 是诊断和治疗子宫内膜异位症的主要方法。但对于子宫内膜异位症非典型病灶、侵袭较深组织病灶的治疗就有待于术后联合药物控

制, 故有学者建议术后给予 3~6 个月药物巩固治疗, 以促进上述病灶萎缩、坏死, 从而降低复发率。戈舍瑞林是一种长效促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a), 是人工合成的十肽类化合物, 与垂体 GnRH-a 受体的亲和力强, 且半衰期长、稳定性好, 长期存在可抑制垂体分泌促性腺激素, 卵巢激素水平下降至绝经后水平, 出现暂时性闭经, 异位病灶因缺少激素支持而萎缩、退化, 此疗法为“药物性卵巢切除”。

Brown 等^[5]研究发现 GnRH-a 药物比安慰剂能明显改善子宫内膜异位症患者的疼痛症状、改善子宫内膜异位症相关不孕症患者妊娠率; 另有学者认为这与 GnRH-a 药物能降低子宫内膜异位症患者体内炎性分子有关^[6,7]。异位子宫内膜之所以能够突破盆腔腹膜及器官防线在局部种植生长, 与异位症子宫内膜能更好粘连于细胞外基质蛋白, 形成血管并侵入周围组织^[8], 同时多种细胞因子、信号通路参与其中有着莫大的关系^[9-11]。干细胞学说与在位子宫内膜决定论学说为子宫内膜异位症高发率给予了相关解释, 影响子宫内膜异位症复发的重要预后因素是 R-AFS 分期及术前盆腔痛^[12], 分期越高复发率越高, 本文 III 期、IV 期患者治愈率、改善率、复发率差异有统计学意义 ($P<0.05$), 不孕者的受孕率差异有统计学意义 ($P<0.05$), 同文献报道相符, 说明病变程度直接影响子宫内膜异位症患者疗效及生育情况, 病变越重越不利于受孕, 且复发率高。

本研究中 R-AFS 分期与疗效存在一定关系, 病变程度越重, 症状缓解率与妊娠率越低、复发率越高。戈舍瑞林治疗组和对照组均能明显改善患者症状、体征, 延长应用戈舍瑞林疗程能降低复发率。GnRH-a 治疗 6 个月组及 3 个月组不孕症者妊娠率均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 与文献报道相符, 但 GnRH-a 治疗 6 个月组及 3 个月组间妊娠率差异无统计学意义, 说明腹腔镜保守手术后应用 GnRH-a 能提高子宫内膜异位症相关不孕症患者妊娠率, 延长用药时间并不能进一步提高妊娠率, 但是能降低复发率。GnRH-a 的主要不良反应为低雌激素引起的围绝经期症状, 此研究中戈舍瑞林组患者用药期间均无肝肾功能损伤, 相应低雌激素症状表现于停药后可自行缓解。

总之, 腹腔镜保守手术治疗子宫内膜异位症不

仅去除了病灶,恢复盆腔组织正常解剖结构,保留了患者生育功能,改善盆腔微环境,还极大地改善了患者生活质量,术后应用戈舍瑞林能提高不孕症患者妊娠率,降低子宫内膜异位症复发率。因子宫内膜异位症是一种进行性发展的疾病,故早发现早治疗,术中彻底清除病灶及术后联合药物治疗,是子宫内膜异位症切实有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Nezhat F, Datta MS, Hanson V, et al. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(5): 1559–1570.
- [2] Cavallini A, Resta L, Caringella AM, et al. Involvement of estrogen receptor-related receptors in human ovarian endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(1): 102–106.
- [3] Nagle CM, Olsen CM, Webb PM, et al. Endometrioid and clear cell ovarian cancers: a comparative analysis of risk factors [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(16): 2477–2484.
- [4] Sang CN, Booher S, Gilron I, et al. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96: 1053–1061.
- [5] Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 12: CD008475.
- [6] Ferrero S, Gillott D J, Remorgida V, et al. GnRH analogue remarkably down-regulates inflammatory proteins in peritoneal fluid proteome of women with endometriosis [J]. *J Reprod Med*, 2009, 54(4): 223–231.
- [7] Wang J, Zhou F, Dong M, et al. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduced expression of nitric oxide synthase in the endometrium of women with endometriosis and infertility [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(4): 1037–1044.
- [8] Adachi M, Nasu K, Tsuno A, et al. Attachment to extracellular matrices is enhanced in human endometriotic stromal cells: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 155(1): 85–88.
- [9] Yoshino O, Osuga Y, Hirota Y, et al. Possible pathophysiological roles of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in endometriosis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2004, 52(5): 306–311.
- [10] Maeda-Yamamoto M, Suzuki N, Sawai Y, et al. Association of suppression of extracellular signal-regulated kinase phosphorylation by epigallocatechin gallate with the reduction of matrix metalloproteinase activities in human fibrosarcoma HT1080 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 1858–1863.
- [11] Tagashira Y, Taniguchi F, Harada T, et al. Interleukin-10 attenuates TNF- α -induced interleukin-6 production in endometriotic stromal cells [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91 (5 Suppl): 2185–2192.
- [12] Coccia ME, Rizzello F, Gianfranco S. Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate? [J]. *Womens Health (Larchmt)*, 2010, 19(11): 2063–2069.