

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.22.015

## 腹腔镜手术联合曲普瑞林治疗轻度子宫内膜异位症并不孕临床观察\*

钟沛文, 张四友<sup>△</sup>, 关宝星

(广东省佛山市第一人民医院, 广东 佛山 528000)

**摘要:**目的 探讨腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)曲普瑞林治疗子宫内膜异位症(EMS)并不孕的临床疗效。方法 选取医院2014年1月至2016年12月经腹腔镜手术确诊的EMS并不孕患者182例,按术后治疗方案的不同分为期待组(53例)、促孕组(71例)和GnRH-a组(58例)。期待组患者不采用药物治疗,促孕组患者予枸橼酸氯米芬胶囊,GnRH-a组患者予醋酸曲普瑞林注射液,疗程均为3个月,随访6个月。结果 促孕组及GnRH-a组的总有效率分别为88.73%和94.83%,显著高于期待组的79.25% ( $P < 0.05$ );GnRH-a组复发率为5.17%,显著低于期待组的20.75% ( $P < 0.05$ );与术前比较,3组患者术后3个月的视觉模拟评分(VAS)及Kupperman评分均显著降低 ( $P < 0.05$ ),促孕组患者血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇( $E_2$ )水平均显著升高,GnRH-a组患者的FSH,LH, $E_2$ 水平均显著降低 ( $P < 0.05$ );GnRH-a组总妊娠率为43.10%,显著高于期待组的26.42%和促孕组的39.44% ( $P < 0.05$ )。结论 腹腔镜手术联合GnRH-a治疗EMS并不孕可有效减轻疼痛症状,降低术后复发率,改善生育能力。

**关键词:** 子宫内膜异位症;轻度;不孕症;腹腔镜手术;促性腺激素释放激素激动剂;曲普瑞林;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.2+3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)22-0041-03

### Clinical Observation on Laparoscopic Surgery Combined with Triptoreline in the Treatment of Mild Endometriosis Complicated with Infertility

ZHONG Peiwen, ZHANG Siyou, GUAN Baoxing

(Foshan First People's Hospital, Foshan, Guangdong, China 528000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of laparoscopic surgery combined with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) triptoreline in the treatment of mild endometriosis(EMS) complicated with infertility. **Methods** Totally 182 patients with EMS complicated with infertility diagnosed by laparoscopic surgery in our hospital from January 2014 to December 2016 were selected and divided into the expectation group ( $n=53$ ), progestational group ( $n=71$ ) and GnRH-a group ( $n=58$ ) according to the postoperative treatment regimens. The patients in the expectation group were not treated with drugs, those in the pro-pregnancy group were given Clomiphene Citrate Capsules, and those in the GnRH-a group were given Triptoreline Acetate Injection. The course of treatment was 3 months, and the patients were followed up for 6 months. **Results** The total effective rates of progestational group and GnRH-a group were 88.73% and 94.83%, which were significantly higher than 79.25% of the expectation group ( $P < 0.05$ ), the recurrence rate of the GnRH-a group was 5.17%, which was significantly lower than 20.75% of the expectation group ( $P < 0.05$ ). Compared with those before operation, the visual analogue scale (VAS) score and Kupperman score in the three groups were significantly decreased in 3 months after operation ( $P < 0.05$ ), the levels of serum follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol ( $E_2$ ) in the progestational group were significantly increased, while the levels of FSH, LH and  $E_2$  in the GnRH-a group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The total pregnancy rates of the GnRH-a group was 43.10%, which was significantly higher than 26.42% of the expectation group and 39.44% of the progestational group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Laparoscopic surgery combined with GnRH-a in the treatment of EMS complicated with infertility can effectively alleviate pain symptoms, reduce the recurrence rate and improve fertility.

**Key words:** endometriosis; mild; infertility; laparoscopic surgery; gonadotropin-releasing hormone agonist; triptoreline; clinical efficacy

子宫内膜异位症(EMS)是因活性子宫内膜组织种植于宫腔外所引起的妇科疾病,异位内膜周期性出血可致周围组织纤维化,造成异位结节、月经异常、盆腔疼痛、不孕等<sup>[1]</sup>。EMS多见于25~40岁育龄期女性,其中30%~50%的患者可合并不孕症,且随病情进展不孕发生率逐渐升高<sup>[2]</sup>。腹腔镜保守手术是现阶段EMS诊断

和主要治疗手段,术后给予口服避孕药或促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)等辅助治疗可有效改善症状和减少复发,但药物治疗能否提高妊娠率目前尚无定论<sup>[3-4]</sup>。本研究中观察了轻度EMS并不孕症患者腹腔镜手术后采用泼尼松或GnRH-a进行辅助治疗的临床疗效。现报道如下。

\*基金项目:广东省佛山市自筹经费类科技计划项目[2017AB001891]。

第一作者:钟沛文,女,大学本科,副主任医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)fudu9129491@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:张四友,男,大学本科,主任医师,研究方向为内分泌学,(电子信箱)zsy@fsyy.com。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:经腹腔镜手术且病理检查结果显示为EMS;美国生殖医学协会子宫内膜异位症(r-AFS)分期 I~II 期;年龄 20~40 岁;未采取避孕措施且性生活正常,不短于 1 年未受孕;子宫内膜异位症生育指数(EFI)评分<sup>[5]</sup>不低于 8 分;术前均伴有月经异常及下腹坠痛、腰骶部疼痛及性交痛等临床症状,妇科检查及 B 超等影像学检查排除急性盆腔炎症,且肝肾功能检查未见明显异常。月经周期规律且 B 超显示连续 3 个排卵周期排卵正常;丈夫精液检查正常。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:有 EMS 手术或药物治疗史;卵巢或输卵管手术史;生殖系统发育异常或其他器质性病变;免疫功能异常所致不孕;子宫手术或创伤所致短期不能受孕;严重系统性疾病或恶性肿瘤;中途自行退出研究;不遵医嘱治疗;其他原因所致失访。

病例选择与分组:选取医院 2014 年 1 月至 2016 年 12 月收治的经腹腔镜手术确诊的轻度 EMS 并不孕患者 182 例,按术后治疗方案的不同分为促孕组(71 例)、GnRH-a 组(58 例)和期待组(53 例)。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	年龄 ( $\bar{X} \pm s$ , 岁)	病程 ( $\bar{X} \pm s$ , 年)	r-AFS 分期(例)		临床表现(例)		
			I 期	II 期	月经异常	下腹坠痛	性交痛
期待组( $n=53$ )	27.64±4.91	3.27±0.68	21	32	30	24	21
促孕组( $n=71$ )	28.03±4.76	3.42±0.71	28	43	42	29	23
GnRH-a 组( $n=58$ )	27.35±4.82	3.19±0.63	26	32	34	26	19
$F/\chi^2$ 值	0.303	1.824	0.461	0.086	0.313	0.830	
$P$ 值	0.739	0.164	0.794	0.958	0.855	0.660	

### 1.2 方法

促孕组患者术后第 1 个月予枸橼酸氯米芬胶囊(通化仁民药业股份有限公司,国药准字 H22022100,规格为每粒 50 mg)诱导排卵,于月经来潮第 3 天开始口服,每日 1 次,每次 50 mg,根据患者的年龄、身高、体质量、既往促排卵情况及 B 超监测卵泡发育情况进行剂量调整,用药 5 d,根据排卵期雌激素(E)水平指导患者同房,排卵后监测 E 及孕激素(P)水平,并于月经来潮第 2 天开始予黄体酮胶囊(浙江爱生药业有限公司,国药准字 H20031099,规格为每粒 100 mg)口服,每日 2 次,每次 100 mg,用药 10~15 d。GnRH-a 组患者术后第 1~5 天开始给予醋酸曲普瑞林注射液[丹东医创药业有限责任公司,国药准字 H20054645,规格为每瓶 1 mL:0.1 mg(以曲普瑞林计)]肌肉注射,每次 3.75 mg,每 28 天 1 次。期待组患者不予药物治疗。3 组疗程均为 3 个月,治疗

结束后随访 6 个月。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:疼痛评分,分别于术前和术后 3 个月时采用视觉模拟评分(VAS)法评估患者痛经、盆腔疼痛和性交痛程度,由轻到重计 0~10 分,各项得分相加为总分;围绝经期症状,采用 Kupperman 评分法<sup>[6]</sup>评估患者术前和术后 3 个月时因低雌激素状态所致绝经症状,总分为各项症状得分之和,分数越高表示症状越重;性激素水平,采集患者术前及术后空腹外周静脉血,检测血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇( $E_2$ )水平。

临床疗效判定:控制,症状显著改善,无盆腔包块;好转,症状减轻且未见盆腔包块;复发,原有症状加重或 B 超显示盆腔内新增异常囊肿。

随访妊娠情况:采用电话、微信或门诊等方式对患者进行定期随访,了解药物治疗、不良反应及妊娠情况,随访 6 个月(每月 1 次)。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行  $\chi^2$  检验;等级资料分析采用 Wilcoxon 秩和检验;计量资料以  $\bar{X} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 3 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	控制	好转	复发	总有效
期待组( $n=53$ )	27(50.94)	15(28.30)	11(20.75)	42(79.25)
促孕组( $n=71$ )	46(64.79)	17(23.94)	8(11.27)	63(88.73)
GnRH-a 组( $n=58$ )	41(70.69)	14(24.14)	3(5.17) <sup>#</sup>	55(94.83)

注:与期待组比较, $\chi^2=6.101$ ,<sup>#</sup> $P=0.041 < 0.05$ 。

表 3 3 组患者 VAS 及 Kupperman 评分比较( $\bar{X} \pm s$ , 分)

组别	VAS 评分		Kupperman 评分	
	术前	术后	术前	术后
期待组( $n=53$ )	6.17±1.09	3.62±0.78 <sup>*</sup>	10.76±2.39	8.01±2.03 <sup>*</sup>
促孕组( $n=71$ )	6.34±1.02	3.25±0.73 <sup>*</sup>	12.03±2.45	6.39±1.36 <sup>*</sup>
GnRH-a 组( $n=58$ )	6.03±1.15	2.91±0.59 <sup>*</sup>	13.24±3.08	4.25±1.08 <sup>*</sup>
$F$ 值	1.238	15.446	24.085	20.635
$P$ 值	0.292	<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组术前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ 。表 5 同。

表 4 3 组患者妊娠情况比较[例(%)]

组别	宫内妊娠	异位妊娠	总妊娠
期待组( $n=53$ )	14(26.42)	0(0)	14(26.42)
促孕组( $n=71$ )	26(36.62)	2(2.82)	28(39.44)
GnRH-a 组( $n=58$ )	24(41.38)	1(1.72)	25(43.10)
$F$ 值	5.269		6.719
$P$ 值	0.072	0.779	0.035

表5 3组患者性激素水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

组别	FSH(U/L)		LH(U/L)		E <sub>2</sub> (pg/mL)	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后
期待组(n=53)	9.13±1.68	8.91±1.57	7.64±1.83	7.28±1.74	361.45±72.63	352.06±68.34
促孕组(n=71)	9.36±1.72	12.08±2.14 <sup>*</sup>	7.39±1.76	9.05±1.92 <sup>*</sup>	349.26±74.12	413.58±82.97 <sup>*</sup>
GnRH-a组(n=58)	9.04±1.64	4.29±0.86 <sup>*</sup>	7.82±1.65	3.14±0.71 <sup>*</sup>	370.17±69.84	126.43±25.71 <sup>*</sup>
F值	0.587	359.682	0.928	232.539	1.286	341.397
P值	0.557	<0.001	0.397	<0.001	0.279	<0.001

### 3 讨论

EMS是雌激素依赖性疾病,虽然腹腔镜手术可有效切除病灶、分解黏连并改善盆腔结构和微环境,但在雌激素暴露下仍有较高复发风险,国外EMS保守手术治疗后复发率为38%~51%,国内约为50%,因此,术后采用药物或促孕等措施抑制E对促进EMS病灶萎缩和防止复发具有积极作用<sup>[7-8]</sup>。本研究结果显示,轻度EMS腹腔镜手术后采用促排卵或GnRH-a辅助治疗均有良好疗效,GnRH-a组及促孕组术后复发率均明显低于期待组。分析认为,促排卵治疗减少EMS复发的机制与氯米芬对内源性雌激素负反馈的干扰作用有关<sup>[9]</sup>。GnRH-a治疗可通过大量消耗GnRH受体,使FSH和LH分泌减少,导致卵泡停止发育和排卵,造成体内雌、孕激素水平降而低形成假绝经状态,从而引起异位子宫内膜萎缩死亡<sup>[10]</sup>。本研究中,3组患者术后3个月时VAS评分及Kupperman评分均明显降低,表明腹腔镜手术可有效改善轻度EMS患者症状,且促孕组和GnRH-a组VAS评分均低于期待组,表明术后辅助治疗对改善患者症状和提升疗效均有积极作用。激素水平结果显示,术后3个月时,期待组血清FSH,LH,E<sub>2</sub>水平均较术前无明显变化,促孕组血清FSH,LH,E<sub>2</sub>水平均明显升高,而GnRH-a组血清FSH,LH,E<sub>2</sub>水平均明显降低。这与各治疗方案作用机制一致:促排卵治疗因雌激素负反馈抑制和正反馈激活机制,使患者体内保持高激素水平;GnRH-a通过经典途径或直接作用于垂体内膜细胞而抑制促性腺激素释放,使体内雌激素保持较低水平。因本研究中疗程较短,且患者雌激素水平高于30~45pg/mL的治疗窗口<sup>[11]</sup>,故未采用反向添加方案。

腹腔镜术后辅助治疗EMS不仅有利于促进残余病灶萎缩坏死,同时还能改善盆腔和宫腔环境,为受精卵排卵和着床创造有利条件<sup>[12-13]</sup>。研究认为,I~II期EMS患者腹腔镜术后1年内为受孕最佳时机,采用氯米芬促进卵泡发育是提高患者生育能力的有效方法<sup>[14]</sup>。GnRH-a辅助治疗EMS对自然妊娠率改善效果临床尚无定论,欧阳萍等<sup>[15]</sup>发现,宫腹腔镜术后联合GnRH-a有利于改善轻、中度EMS伴不孕患者的生育能力。本研究中促孕组及GnRH-a组自然妊娠率均明

显高于期待组,与之一致。

综上所述,腹腔镜手术联合GnRH-a治疗轻度EMS并不孕可有效减轻疼痛症状,降低术后复发率,改善生育能力。

### 参考文献:

- [1] 张国瑞,郎景和. 子宫内膜异位症肉瘤变的研究进展[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(3):233-235.
- [2] 陈建欢,马彩玲. GnRH-a治疗腹腔镜术后子宫内膜异位症合并不孕症的作用机制与疗效[J]. 生殖与避孕,2013,33(5):333-337.
- [3] STREULI I, ZIEGLER DD, SANTULLI P, et al. An update on the pharmacological management of endometriosis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(3):291-305.
- [4] BROWN J, FARQUHAR C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 3(3):CD009590.
- [5] TOMASSETTI C, GEYSENBERGH B, MEULEMAN C, et al. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery[J]. Hum Reprod, 2013, 28(5):1280-1288.
- [6] CRUZ EF, NINA VJ, FIGUEREDO ED. Climacteric Symptoms and Sexual Dysfunction: Association between the Blatt-Kupperman Index and the Female Sexual Function Index[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2017, 39(2):66-71.
- [7] 武力,郑海燕. 子宫内膜异位症分子生物学研究进展[J]. 医学综述,2015,21(5):845-847.
- [8] KÖSSI J, SETÄLÄ M, MÄKINEN J, et al. Quality of life and sexual function 1 year after laparoscopic rectosigmoid resection for endometriosis[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(1):102-108.
- [9] 黄俊花,刘明星,陈晓红,等. 不同临床病理类型子宫内膜异位症合并不孕患者生育力的研究[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(7):594-598.
- [10] 陈能,康佳丽,刘晓俊,等. 促性腺激素释放激素激动剂联合加味桂枝茯苓汤对子宫内膜异位症不孕患者血清细胞因子的影响[J]. 中国药业,2017,26(15):27-29.
- [11] 陈韦君,周静,梁笑倾. 子宫内膜异位症术后GnRH-a反向添加疗法的效果及其对性激素、骨密度的影响[J]. 中国妇幼保健,2015,30(4):513-516.
- [12] 李安吉,俞超芹. 子宫内膜异位症患者卵泡液微环境与不孕症发生相关性研究进展[J]. 生殖医学杂志,2016,25(1):83-87.
- [13] MILLER JE, AHN SH, MONSANTO SP, et al. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility[J]. Oncotarget, 2017, 8(4):7138-7147.
- [14] 司远彬,李北氢,孙秀静. 子宫内膜异位症合并不孕患者腹腔镜术后行宫腔内人工授精妊娠率的影响因素分析[J]. 医学综述,2016,22(3):580-583.
- [15] 欧阳萍,张魁. 宫腹腔镜术后联合GnRH-a治疗轻中度内异症性不孕的疗效分析[J]. 现代妇产科进展,2013,22(10):816-819.

(收稿日期:2018-10-26;修回日期:2019-04-23)