

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.03.020

三维腹腔镜手术联合醋酸亮丙瑞林治疗盆腔深部浸润型子宫内膜异位症疗效观察*

周春娅, 刘高焰, 谢 蓉

(四川省彭州市人民医院, 四川 成都 611930)

摘要:目的 探讨三维(3D)腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)治疗盆腔深部浸润型子宫内膜异位症(DIE)的疗效。方法 选取医院2015年7月至2018年7月收治的行3D腹腔镜手术患者110例,分为观察组和对照组,各55例。观察组予皮下注射醋酸亮丙瑞林微球治疗,对照组予孕三烯酮治疗,均持续治疗6个月。结果 术后6个月,观察组治疗总有效率为94.55%,显著高于对照组的81.82% ($P < 0.05$);术后6个月,两组患者雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)、骨桥蛋白(OPN)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制物1(TIMP-1),MMP-9/TIMP-1水平均较术前显著下降,超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平均较术前显著升高 ($P < 0.05$);观察组患者痛经及盆腔痛缓解率显著高于对照组 ($P < 0.05$),而性交痛缓解率无显著差异 ($P > 0.05$)。用药6个月期间,两组患者药品不良反应发生率无显著差异(9.09%比12.73%, $P > 0.05$);随访12个月期间,两组患者复发率、妊娠率差异显著 ($P < 0.05$)。结论 3D腹腔镜联合GnRH-a治疗DIE,疗效显著,可改善患者的内分泌功能及氧化应激状态,抑制相关肿瘤因子,缓解疼痛,安全性较高,且可减少术后复发,提高妊娠率。

关键词: 三维腹腔镜;促性腺激素释放激素激动剂;亮丙瑞林;深部浸润型子宫内膜异位症;疗效

中图分类号:R969.4;R984

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)03-0069-05

Efficacy of Three-Dimensional Laparoscopic Surgery Combined with Leuporelin Acetate Microspheres for Injection in the Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis

ZHOU Chunya, LIU Gaoyan, XIE Rong

(Pengzhou People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611930)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of three-dimensional(3D) laparoscopic surgery combined with gonadotropin-releasing hormone agonist(GnRH-a) in the treatment of pelvic deep infiltrating endometriosis(DIE). **Methods** Totally 110 patients underwent 3D laparoscopic surgery in our hospital from July 2015 to July 2018 were selected and divided into the observation group and the control group, 55 cases in each group. The patients in the observation group were injected with Leuporelin Acetate Microspheres for Injection, while the patients in the control group were treated with gestrinone. Both groups were continuously treated for 6 months. **Results** Six months after surgery, the total effective rate of the observation group was 94.55%, which was significantly higher than 81.82% of the control group ($P < 0.05$). The levels of estradiol(E_2), follicle stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH), malondialdehyde(MDA), reactive oxygen species(ROS), osteopontin(OPN), matrix metalloproteinase-9(MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1) and MMP-9/TIMP-1 in the two groups were significantly decreased compared with those before surgery, while the levels of superoxide dismutase(SOD) and glutathione peroxidase(GSH-Px) were significantly increased compared with those before surgery ($P < 0.05$). The relief rate of dysmenorrhea and pelvic pain in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), while the relief rate of sexual intercourse pain was not different between the two groups ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups during 6 months of medication(9.09% vs. 12.73%, $P > 0.05$). During 12 months of follow-up, there were significant differences in the recurrence rate and pregnancy rate between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** 3D laparoscopy combined with GnRH-a is effective and safe in the treatment of patients with DIE, and it can significantly improve endocrine function and oxidative stress, inhibit tumor-related factors, relieve pain, and it can reduce postoperative recurrence and improve pregnancy rate.

Key words: three-dimensional laparoscopy; gonadotropin-releasing hormone agonist; Leuporelin Acetate Microspheres for Injection; deep infiltrating endometriosis; efficacy

子宫内膜异位症(EMT)是由于子宫内膜组织生长在卵巢、盆腔等子宫腔以外部位而引发的妇科疾病,多发于育龄期女性,随着生活方式、饮食结构的变化,EMT

的发病率呈上升趋势,严重影响患者身心健康^[1]。根据病灶部位、临床表现和预后处理的差异可分为3种类型,即腹膜型、卵巢型与深部浸润型^[2]。深部浸润型EMT

*基金项目:四川省2015年卫生和计划生育委员会科研课题项目[150098]。

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

(DIE)较常见,病灶浸润深度在5 mm及以上。DIE症状一般相对较重,治疗难度较大,一旦处理不当,发生并发症及复发的概率均较高,易累及其他组织器官,如肠道、输尿管、膀胱等,临床表现为盆骨慢性疼痛、痛经、性交痛、肛门坠胀等较严重症状,影响生存质量^[3]。目前,三维(3D)腹腔镜手术是治疗DIE的主要方法,相较于传统的二维(2D)腹腔镜手术,具有手术视野的立体感和手术操作的纵深感,可弥补传统腹腔镜的不足^[4],但不能根除小病灶,术后易复发,故术后需辅助药物治疗,以降低术后复发风险^[5]。促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)可下调垂体分泌促性腺激素,降低性激素水平,使残存的病灶萎缩,降低术后复发风险,且可促进恢复排卵^[6]。本研究中探讨了3D腹腔镜联用GnRH-a治疗DIE的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经超声或盆腔磁共振成像(MRI)检查确诊,且经术后病理检查证实;年龄22~45岁;经期规律。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者自愿参本研究,并签署知情同意书。

排除标准:术前6个月内采用激素治疗;内分泌系统疾病;精神异常;心、肝、肾功能不全;恶性肿瘤;免疫系统疾病;孕妇;临床资料不全。

病例选择与分组:选取我院2015年7月至2018年7月收治的行3D腹腔镜手术患者110例,分为观察组和对照组,各55例。两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 两组患者一般资料比较($n=55$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=55$)

组别	年龄	体质量指数	R-AFS分期[例(%)]		
	($\bar{X} \pm s$, 岁)	($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
观察组	33.17 ± 2.52	22.56 ± 1.47	2(3.64)	26(47.27)	27(49.09)
对照组	32.96 ± 2.45	22.47 ± 1.42	3(5.45)	28(50.91)	24(43.64)
t/χ^2 值	0.443	0.327		0.541	
P	>0.05	>0.05		>0.05	

1.2 方法

术前,严格检查两组患者阴道的清洁度,于术前3d开始阴道准备,术前1d以磷酸盐缓冲液45mL冲洗肠道清洁。

对照组患者使用3D腹腔镜手术+孕三烯酮治疗。患者取臀高头低截石位,行气管插管全麻,麻醉成功后,常规铺巾消毒,在脐孔上方1 cm处做1穿刺孔并置入腹腔镜,分别在下腹做2,3,4穿刺点;置入0.5 cm套管针,建立CO₂气腹并维持气腹压在12~14 mmHg。手术严格保证无菌操作,使用3D腹腔镜全面探查盆腔情

况,镜下行盆腔粘连松解,游离出双侧输尿管。如遇肠管粘连直肠陷凹封闭者,必要时需经阴道置入纱布球顶起阴道后穹窿,使阴道后穹窿保持一定张力,于直肠阴道间隙进行分离,显露被病灶侵犯的封闭子宫直肠陷凹,恢复肠管及子宫、附件至正常解剖部位,根据组织外观、质地及血运情况判断病变组织,逐步切除DIE病灶(较正常组织质地硬、增厚且弹性较低,病灶部位粘连、挛缩),切除后,周围组织血运丰富,盆腔解剖结构恢复正常。累及直肠阴道膈病灶者,可同时切除受累局部组织,之后在腹腔镜监视下对阴道后穹窿用2-0号可吸收线行间断或连续缝合;合并卵巢巧克力囊肿者,同时行巧克力囊肿剥除或卵巢切除术,卵巢用2-0号可吸收线缝合成型;合并子宫腺肌症且无生育要求者,同时行全子宫切除术。术中彻底清洗盆腔与腹腔,同时将切除的病灶组织送检,并使用强生 Interceed 防粘连膜覆盖创面,术后用抗生素防感染。术后经期第1天口服孕三烯酮胶囊(商品名言昌,华润紫竹药业有限公司,国药准字H19980020,规格为每粒2.5 mg),每次2.5 mg,每周服用2次,共连续服药6个月。

观察组患者使用3D腹腔镜手术+GnRH-a治疗。3D腹腔镜手术方法同对照组,术后经期第1天皮下注射醋酸亮丙瑞林微球(商品名贝依,上海丽珠制药有限公司,国药准字H20093852,规格为每支3.75 mg),每次3.75 mg,每4周注射1次,共连续用药6个月。

患者用药期间每月复诊1次,停药后3个月复诊1次,连续随访12个月。术后均按时复诊,无失访患者。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于术前、术后6个月取患者空腹静脉血各5 mL,分离得血清。使用自动化学免疫发光仪检测性激素指标,包括雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH);采用酶联免疫法检测氧化应激指标[包括超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)]和肿瘤相关指标[包括骨桥蛋白(OPN)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制物(TIMP-1)],并计算MMP-9/TIMP-1。

疗效判定^[7]:治愈,腹痛、性交痛、痛经等症状完全消失,盆腔无包块;有效,上述临床症状明显改善,盆腔无包块;无效,上述临床症状无改善甚至加重,盆腔未见明显包块。总有效=治愈+有效。术后6个月,以视觉模拟评分法(VAS)评估疼痛(包括痛经、性交痛、盆腔痛等)缓解情况,VAS评分较术前降低大于50%为有效;反之为无效^[8]。

安全性:记录用药6个月期间患者出现的药品不良反应(包括盗汗、潮热、阴道干涩、体质量增加等)发生情

况;随访12个月内患者复发(指术后6个月再次出现周期性腹痛、痛经等症状,经影像学检查盆腔有包块)及妊娠情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间对比采用独立 t 检验,组内对比采用配对 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料使用秩和 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。用药6个月期间,观察组患者中出现盗汗1例、潮热3例、阴道干涩1例;对照组患者中出现盗汗1例、潮热2例、阴道干涩3例,体质量增加1例。两组患者不良反应发生率分别为9.09%和12.73%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.374, P > 0.05$),且不良反应均在用药结束后逐渐缓解。随访12个月期间,观察组复发率为3.64%(2/55),对照组复发率为14.55%(8/55),两组对比差异显著($\chi^2 = 3.960, P < 0.05$);研究组患者成功妊娠率为76.36%(42/55),对照组为56.36%(31/55),两组对比差异显著($\chi^2 = 4.928, P < 0.05$)。

3 讨论

腹腔镜手术是治疗DIE的有效手段,创伤小,术后恢复快,可最大限度清除病灶。但常规2D腹腔镜下进行手术时易出现出血及膀胱、输尿管等损伤,而使用3D腹腔镜解剖更清晰,尤其是血管、输尿管等精细结构层次更分明,呈现自然状态下的三维关系,明显降低了解剖难度,能帮助手术医师快速准确识别组织,减少损伤及出血,缩短手术时间及住院时间,降低术后并发症发生率,且不增加手术费。但DIE是一种激素依赖性疾病,

术后的激素水平及残余病灶使其复发风险较高^[9]。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 55$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups
[case(%), $n = 55$]

组别	治愈	有效	无效	总有效
观察组	36(65.45)	16(29.09)	3(5.45)	52(94.55)
对照组	23(41.82)	22(40.00)	10(18.18)	45(81.82)
Z/χ^2 值		2.695		4.128
P		< 0.05		< 0.05

表3 两组患者内分泌功能比较($\bar{X} \pm s, n = 55$)

Tab. 3 Comparison of endocrine function between the two groups
($\bar{X} \pm s, n = 55$)

组别	E_2 (ng/L)		FSH(U/L)		LH(U/L)	
	术前	术后6个月	术前	术后6个月	术前	术后6个月
观察组	189.64 ± 20.52	102.32 ± 10.58*	8.76 ± 2.29	3.08 ± 1.19*	12.82 ± 3.51	4.64 ± 1.59*
对照组	187.61 ± 20.49	110.01 ± 11.24*	8.69 ± 2.24	4.56 ± 1.58*	12.75 ± 3.46	6.87 ± 2.32*
t 值	0.519	3.695	0.162	5.549	0.105	5.880
P	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:与本组术前比较,* $P < 0.05$ 。表5和表6同。

Note: Compared with those before surgery, * $P < 0.05$, as well as Tab. 5 and Tab. 6.

表4 两组患者疼痛缓解情况比较

Tab. 4 Comparison of pain relief between the two groups

组别	痛经			性交痛			盆腔痛		
	术前 (例)	术后6个月 (例)	缓解率 [例(%)]	术前 (例)	术后6个月 (例)	缓解率 [例(%)]	术前 (例)	术后6个月 (例)	缓解率 [例(%)]
观察组	26	4	22(84.62)	10	1	9(90.00)	19	3	16(84.21)
对照组	24	10	14(58.33)	13	5	8(61.54)	18	10	8(44.44)
χ^2 值			4.276			1.128			5.392
P			< 0.05			> 0.05			< 0.05

表5 两组患者氧化应激指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 55$)

Tab. 5 Comparison of oxidative stress indexes levels between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 55$)

组别	SOD(U/mL)		MDA(mmol/mL)		ROS(ng/mL)		GSH-Px(U/L)	
	术前	术后6个月	术前	术后6个月	术前	术后6个月	术前	术后6个月
观察组	105.83 ± 21.33	127.43 ± 25.06*	3.17 ± 1.15	2.11 ± 0.98*	6.09 ± 1.36	3.89 ± 1.12*	117.35 ± 40.05	139.44 ± 30.25*
对照组	106.18 ± 22.07	116.78 ± 23.64*	3.15 ± 1.11	2.57 ± 1.05*	6.03 ± 1.32	4.76 ± 1.26*	115.29 ± 39.93	126.32 ± 30.04*
t 值	0.085	2.292	0.044	2.375	0.235	3.827	0.270	2.282
P	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

表6 两组患者肿瘤相关指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 55$)

Tab. 6 Comparison of tumor-related indexes levels between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 55$)

组别	OPN(ng/mL)		MMP-9(pg/mL)		TIMP-1(pg/mL)		MMP-9/TIMP-1	
	术前	术后6个月	术前	术后6个月	术前	术后6个月	术前	术后6个月
观察组	20.84 ± 6.75	10.21 ± 3.29*	298.36 ± 35.42	152.43 ± 22.16*	189.64 ± 25.34	142.21 ± 18.84*	1.69 ± 0.38	0.98 ± 0.31*
对照组	20.61 ± 6.67	14.85 ± 4.16*	303.78 ± 37.47	213.15 ± 29.77*	193.59 ± 27.45	163.45 ± 20.37*	1.71 ± 0.42	1.44 ± 0.35*
t 值	0.180	6.488	0.780	12.134	0.784	5.677	0.262	7.296
P	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

为了降低术后复发风险,术后采用药物辅助治疗,如避孕药、孕三烯酮、GnRH-a等,以促进残余病灶萎缩^[10]。孕三烯酮通过抑制孕激素分泌而影响子宫内膜受体活性,促进病灶细胞萎缩,也能抑制垂体释放促性腺激素,诱导异位内膜细胞凋亡,同时也会影响生育功能^[11]。GnRH-a与受体的亲和力是天然GnRH的100~200倍,对肽酶分解的敏感性降低,其对垂体具有双相调节作用,通过抑制卵巢分泌性激素,使患者出现暂时性假绝经状态,降低残存异位细胞的活性,导致病灶萎缩退化,促进内膜细胞凋亡,并抑制其增殖;同时,GnRH-a可抑制白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的分泌,促进辅助性T细胞1的分裂增殖,提高患者免疫功能,增强机体对异位内膜细胞的杀伤作用^[12]。本研究中,观察组患者术后6个月的总有效及激素水平的改善程度均优于对照组。

EMT的发生、发展与机体氧化应激状态关系紧密,患者内膜细胞中的氧化酶与抗氧化酶的表达异常,机体氧化与抗氧化状态失衡,会引起ROS堆积,使体内组织器官受损。腹腔镜手术过程中因人工气腹、过氧化损伤,易引起再灌注损伤及缺血等,造成体内脂质过氧化及自由基增多而损害器官组织^[13]。本研究中,观察组患者氧化应激水平改善程度显著优于对照组,表明观察组治疗方案调节患者氧化应激状态更佳。具体作用机制尚不清楚,可能与GnRH-a可改善体内性激素水平,促进子宫内膜恢复,减轻机体炎症反应,进而促进体内氧化应激状态的调节有关。

DIE具有与恶性肿瘤类似的生物学特征,表现为浸润、侵袭、凋亡细胞数量减少等。研究显示,OPN、MMP-9、TIMP-1等肿瘤相关因子对EMT发病起重要作用^[14]。OPN是一种磷酸化糖蛋白,可促进肿瘤血管形成及恶化,抑制肿瘤细胞凋亡;OPN介导的黏附作用,促进异位内膜细胞黏附并清洗盆腔内组织器官与周围组织,导致异位病灶形成,且可诱导基质金属蛋白酶(MMPs)的分泌,并促进MMPs参与EMT的生物种植^[15]。MMP-9可降解基底膜及细胞外基质,生成血管内皮细胞生长因子(VEGF)而参与肿瘤血管的形成;TIMP-1为MMP-9的抑制剂。两者共同维持细胞外基质重建及分解动态平衡,正常生理状态下,MMP-9/TIMP-1比值趋近于1,MMP-9和TIMP-1比例失衡后易导致子宫内异位生长^[16]。本研究中,观察组患者术后6个月的OPN、MMP-9、TIMP-1水平均显著低于对照组,表明观察组用药方案更有助于抑制肿瘤相关因子。GnRH-a可干预垂体释放GnRH,抑制雌激素分泌,促进病灶萎缩、坏死;也可抑制机体VEGF的分泌,阻断异位内膜细胞增殖的同时促进其凋亡,同时也可竞争性抑制促性腺激素受

体激活相关激酶和信号通道而影响细胞增殖、浸润^[17]。

DIE患者常伴痛经、盆腔痛等症状,影响患者生活质量。本研究中,观察组患者痛经及盆腔痛缓解率均显著高于对照组,表明GnRH-a缓解疼痛的效果更佳,与GnRH-a可降低激素水平,促进异位内膜萎缩、退化有关;而两组患者性交痛缓解率对比无差异,可能与性交痛患者数量较少有关。另外,用药期间两组患者药品不良反应发生率相当,表明GnRH-a的安全性较高。且随访期间观察组患者复发率、妊娠率均显著优于对照组,表明GnRH-a可降低术后复发风险,提高妊娠率。但这仅为近期结果,长期疗效仍需进一步观察。

综上所述,3D腹腔镜联合GnRH-a治疗DIE疗效显著,可改善患者的内分泌功能及氧化应激状态,抑制肿瘤相关因子,缓解疼痛,减少术后复发,提高妊娠率,且安全性较高,有较好临床应用价值。

参考文献

- [1] AKBARZADEH - JAHROMI M, SHEKARKHAR G, ASLANI FS, et al. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovarian tumor[J]. Archives of Iranian Medicine, 2015, 18(12): 844 - 848.
- [2] 杨凤泊, 周应芳. 脑源性神经营养因子在子宫内膜异位症相关疼痛中的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 849 - 852.
- [3] 聂华. 腹腔镜手术治疗深部浸润型子宫内膜异位症的临床分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2015, 7(2): 35 - 37.
- [4] 郑民华, 马君俊. 3D腹腔镜手术技术专家共识(2015)[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(9): 967 - 969.
- [5] 陈艳, 闻静. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5282 - 5284.
- [6] 姬宝力. 促性腺激素释放激素激动剂联合腹腔镜手术治疗中重度子宫内膜异位症60例疗效评价[J]. 中国药业, 2015, 24(23): 78 - 79.
- [7] 张斌, 王鲁梅, 韦励, 等. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的临床效果[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(3): 251 - 252.
- [8] 刘超, 张雪玉. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗深部浸润型子宫内膜异位症效果分析[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(9): 839 - 841.
- [9] 魏刚, 史欣, 王恒, 等. 腹腔镜下保留神经手术联合GnRH-a治疗深部浸润型子宫内膜异位症的疗效分析[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(11): 1543 - 1547.
- [10] 葛莉莉, 叶春萍, 余宁珠. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者生殖内分泌激素水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(17): 4056 - 4059.
- [11] 李抗旱, 王云. 腹腔镜手术分别联合GnRH-a与孕三烯酮治疗子宫内膜异位症的临床效果分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2015, 23(4): 261 - 263.