

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.13.020

文章编号: 1005-8982 (2018) 13-0109-05

卵巢子宫内膜异位囊肿患者术前应用促性腺激素释放激素激动剂的临床研究*

曾辛¹, 段颖卿¹, 徐静¹, 胡雪莉¹, 李游², 袁霞³

(1. 江西省妇幼保健院 检验科, 江西 南昌 330006; 2. 江西省妇幼保健院 妇科, 江西 南昌 330006; 3. 江西省肿瘤医院 放疗科, 江西 南昌 330029)

摘要: **目的** 探讨术前应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH- α)对行微创手术治疗卵巢子宫内膜异位囊肿患者性激素、窦卵泡计数及基质血流峰值流速水平的影响。**方法** 选取行微创手术治疗卵巢子宫内膜异位囊肿患者共140例。采用随机数字表法分为对照组(70例)和干预组(70例),分别给予单纯腹腔镜单用和在此基础上术前加用GnRH- α 辅助治疗。比较两组患者手术用时、术中出血量、术后体温、术后腹腔引流流量、术后排气时间、性激素指标、抗苗勒管激素水平、窦卵泡计数及基质血流峰值流速水平。**结果** 干预组患者围手术期临床指标水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中干预组的手术时间、术中出血量、术后体温、术后腹腔引流流量以及排气时间均低于对照组。治疗前干预组和对照组各指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,两组患者术后6个月卵泡刺激素水平表达增高,雌二醇和抗苗勒管激素水平表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,干预组患者术后6个月卵泡刺激素表达以及窦卵泡计数和基质血流峰值流速水平均高于对照组,抗苗勒管激素表达低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者术后6个月雌二醇水平组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 行微创手术治疗卵巢子宫内膜异位囊肿患者术前应用GnRH- α 能够缩短手术用时,减少手术创伤,促进术后康复,改善性激素水平,并有助于提高卵巢储备功能。

关键词: 促性腺激素释放激素激动剂;腹腔镜;卵巢子宫内膜异位囊肿

中图分类号: R711.71

文献标识码: A

Clinical study of GnRH- α premedication in patients receiving minimally-invasive operation for ovarian endometriotic cysts*

Xin Zeng¹, Ying-qing Duan¹, Jing Xu¹, Xue-li Hu¹, You Li², Xia Yuan³

(1. Clinical Laboratory, 2. Department of Gynaecology, Jiangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 3. Department of Radiotherapy, Jiangxi Tumor Hospital, Nanchang, Jiangxi 330029, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of GnRH- α medication before minimally-invasive operation on the levels of sex hormone, antral follicle count (AFC) and peak systolic velocity (PSV) of matrix blood flow in the patients with ovarian endometriotic cysts. **Methods** Totally 140 patients with ovarian endometriotic cysts were chosen and randomly divided into control group (70 patients) with minimally-invasive endoscopy used alone and intervention group (70 patients) with GnRH- α before operation. The operation time, intraoperative blood loss, postoperative body temperature, postoperative intraperitoneal drainage volume, postoperative exhaust time, the

收稿日期: 2017-07-07

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No.: 81260103); 江西省自然科学基金 (No.: 20114BAB205012); 江西省卫生计生委科技计划项目 (No.: 20155520, 20155528)

levels of sex hormone, anti-Mullerian tube hormone (AMH), AFC and PSV of both groups were compared. **Results** Using *t* test to compare the two groups, the levels of perioperative clinical indicators in the intervention group were better than those of the control group, the operation time and exhaust time were shorter, the intraoperative bleeding volume and postoperative abdominal drainage volume were smaller, and postoperative temperature was lower in the intervention group than in the control group with significant differences ($P < 0.05$). There was no statistical difference in any index between the two groups before treatment ($P > 0.05$). Compared with the levels before treatment, follicle-stimulating hormone (FSH) level statistically increased, and estradiol and AMH levels significantly decreased 6 months after operation in both groups ($P < 0.05$). The levels of FSH, AFC and PSV in the intervention group were higher than those in the control group, but the AMH expression was lower than that of the control group 6 months after operation ($P < 0.05$). There was no significant difference in estradiol level between the two groups 6 months after operation ($P > 0.05$). **Conclusions** GnRH- α premedication in the treatment of patients with ovarian endometriotic cysts by minimally-invasive operation can efficiently shorten the operation time, reduce the degree of surgical trauma, speed up the recovery process after operation and improve the level of sex hormone, and is helpful to improve the ovarian reserve function.

Keywords: GnRH- α ; laparoscopy; ovarian endometriotic cyst

我国卵巢子宫内膜异位囊肿发病率和发病人数逐年增多, 并已成为导致育龄期女性生活质量下降重要疾病之一; 卵巢子宫内膜异位囊肿患者主要临床表现为痛经、月经周期异常及不孕等^[1]。目前, 腹腔镜手术因其具有微创、操作简便及术后恢复时间短等优势逐渐成为卵巢子宫内膜异位囊肿推荐的外科治疗方案, 但报道证实^[2], 因病灶与正常卵巢形成紧密粘连, 在腹腔镜手术过程中极易造成卵巢皮质损伤, 在降低病灶清除效果的同时, 亦对卵巢功能产生不利影响。已有研究^[3]显示, 在微创手术后给予促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH- α) 应用有助于改善激素水平, 提高治疗效果, 但术前应用该类物质是否能够获得相近临床收益, 特别是保护卵巢储备功能方面尚缺乏相关随机对照研究。本研究探讨术前应用 GnRH- α 术前给药对行微创手术治疗卵巢子宫内膜异位囊肿患者性激素、窦卵泡计数及基质血流峰值流速水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 5 月-2017 年 5 月江西省妇幼保健

院收治的卵巢子宫内膜异位囊肿患者共 140 例。采用随机数字表法分为对照组和干预组, 每组各 70 例。两组患者年龄、初潮年龄、病程、囊肿直径及合并痛经等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

1.1.1 纳入标准 ①根据临床症状、超声影像学检查等确诊卵巢子宫内膜异位囊肿, 并符合美国生殖学会 III、IV 期诊断标准^[4]; ②囊肿直径超过 5 cm; ③年龄 18 ~ 40 岁; ④研究方案经医院伦理委员会批准; ⑤患者及家属签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①既往盆腹腔手术史; ②出血倾向; ③研究药物过敏; ④精神系统疾病; ⑤重要脏器功能不全; ⑥妊娠哺乳期女性; ⑦临床资料不全。

1.2 治疗方法

对照组患者单纯采用腹腔镜手术治疗, 即全身麻醉下放置头低臀高位, 建立 13 ~ 15 mmHg 人工气腹后置入单孔 Trocar, 全面探查盆腔情况, 对异位囊肿囊壁进行有效剥离及分离粘连组织; 在囊肿破裂后尽量抽吸内容物, 持续以生理盐水溶液进行持续冲洗直至液体清亮; 再沿破裂处剪开并通过反向牵拉皮质完成囊肿彻底剥除, 电凝止血后对正常卵巢进行缝合。干预

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=70$)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	初潮年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 / (年, $\bar{x} \pm s$)	囊肿直径 / (mm, $\bar{x} \pm s$)	合并痛经 例 (%)
对照组	34.04 $\pm$ 4.92	14.29 $\pm$ 0.74	3.77 $\pm$ 0.52	64.03 $\pm$ 7.28	36 (51.43)
干预组	33.82 $\pm$ 4.87	14.21 $\pm$ 0.71	3.83 $\pm$ 0.55	64.27 $\pm$ 7.33	34 (48.57)
<i>t</i> / χ^2 值	0.266	0.653	0.663	-0.194	2.123
<i>P</i> 值	0.791	0.515	0.508	0.846	0.651

组患者则在腹腔镜术前给予醋酸曲普瑞林注射液(成都天台山制药有限公司生产, 国药准字 H20058648, 规格 1 ml : 0.1 mg)皮下注射治疗, 即月经来潮第 1 天给药, 3.75 mg/次, 1 次/1 个月, 连用 3 个月, 腹腔镜均由同一组临床及麻醉医师完成。

1.3 观察指标

①记录患者手术用时、术中出血量、术后体温、术后腹腔引流量及术后排气时间, 计算平均值; ②性激素指标: 卵泡刺激素和雌二醇, 观察时间分别为治疗前和术后 6 个月, 于月经第 2 天采用酶联免疫吸附法进行检测, 试剂盒由上海凯创生物技术有限公司生产; ③抗苗勒管激素: 观察时间、检测方法及试剂盒生产厂家同性激素指标; ④窦卵泡计数和基质血流峰值流速: 观察时间为术后 6 个月, 于月经第 2 天采用德国西门子公司 Acuson S2000 型彩色多普勒超声诊断仪进行检测。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者围手术期临床指标比较

干预组患者围手术期临床指标水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中干预组的手术时间、术中出血量、术后体温、术后腹腔引流量以及排气时间均低于对照组。见表 2。

2.2 两组患者性激素指标和抗苗勒管激素水平比较

两组患者性激素指标和抗苗勒管激素水平比较, 治疗前干预组和对照组各指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与治疗前比较, 两组患者术后 6 个月卵泡

表 2 两组患者围手术期临床指标比较 ($n = 70, \bar{x} \pm s$)

组别	手术时间 /min	术中出血量 /ml	术后体温 /℃	术后腹腔引流量 /ml	术后排气时间 /h
对照组	89.36 ± 10.29	124.64 ± 18.90	38.56 ± 0.71	84.46 ± 10.13	26.96 ± 5.59
干预组	61.72 ± 7.05	89.50 ± 12.63	37.09 ± 0.53	67.81 ± 8.15	23.40 ± 4.08
t 值	18.539	12.933	13.881	10.714	4.303
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患者性激素指标和抗苗勒管激素水平比较 ($n = 70, \bar{x} \pm s$)

组别	卵泡刺激素 / (IU/L)		雌二醇 / (pg/ml)		抗苗勒管激素 / (ng/ml)	
	治疗前	术后 6 个月	治疗前	术后 6 个月	治疗前	术后 6 个月
对照组	6.32 ± 1.10	8.03 ± 1.29 ¹⁾	67.56 ± 5.51	60.33 ± 4.98 ¹⁾	2.71 ± 0.84	1.65 ± 0.48 ¹⁾
干预组	6.27 ± 1.06	9.72 ± 1.50 ^{1) 2)}	67.47 ± 5.47	59.94 ± 4.93 ¹⁾	2.66 ± 0.81	1.17 ± 0.35 ^{1) 2)}
t 值	0.273	7.146	0.097	0.465	0.358	6.760
P 值	0.607	0.000	0.538	0.678	0.639	0.000

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与对照组比较, $P < 0.05$

表 4 两组患者窦卵泡计数和基质血流峰值流速水平比较 ($n = 70, \bar{x} \pm s$)

组别	窦卵泡计数 / 个	基质血流峰值流速 / (cm/s)
对照组	4.32 ± 0.62	5.20 ± 1.03
干预组	5.70 ± 0.95	7.82 ± 1.27
t 值	10.177	13.405
P 值	0.000	0.000

刺激素水平表达增高, 雌二醇和抗苗勒管激素水平表达降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 干预组患者术后 6 个月卵泡刺激素表达高于对照组, 抗苗勒管激素表达低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者术后 6 个月雌二醇水平组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者窦卵泡计数和基质血流峰值流速水平比较

由表 4 可见, 干预组患者术后 6 个月窦卵泡计数

和基质血流峰值流速水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

近年来以腹腔镜为代表的微创手术在卵巢子宫内异位囊肿临床治疗中获得广泛认可; 但单纯腹腔镜手术治疗仅能在直视下对可辨别病灶进行剥除, 对于体积较小、深部隐蔽病灶则难以彻底处理, 而残留病灶导致性激素水平异常被认为是导致病灶复发主要原因^[5-6]。目前, 卵巢子宫内异位囊肿患者腹腔镜手术前后药物辅助治疗越来越成为医学界关注的热点和难点之一。GnRH- α 是卵巢子宫内异位囊肿临床主要辅助治疗药物之一, 具有与生理性促性腺激素释放激素相近作用, 可有效促进促性腺激素释放, 改善促卵泡生成素和促黄体素水平, 通过紧密结合垂体 GnRH 受体引起垂体降调节效应, 导致卵巢激素水平下降^[7-8]。

本研究干预组患者围手术期临床指标水平均优于对照组, 证实腹腔镜手术卵巢子宫内异位囊肿患者给予 GnRH- α 术前注射在减少手术时间、降低手术创伤程度和感染风险、缩短术后康复所需时间方面优势明显, GnRH- α 术前给药形成以上优势可能与其能够促进病灶萎缩、粘连程度减轻及范围缩小、提高病灶清除效果密切相关^[9]; 此外 GnRH- α 应用还有助于控制病灶周围炎症反应, 降低新生血管形成速率及囊壁厚度^[10]。

已有研究显示^[11], 手术治疗卵巢子宫内异位囊肿患者可影响机体性激素水平, 降低远期卵巢储备功能; 因卵巢子宫内异位囊肿患者病灶与周围组织粘连紧密, 手术剥除极易损伤正常卵巢皮质, 导致滤泡明显丢失; 同时术中电凝止血亦可对卵巢血供造成影响, 不利于卵泡正常生长。本研究两组患者术后 6 个月卵泡刺激素水平增高, 雌二醇和抗苗勒管激素水平降低, 与以往研究结果接近, 且术前给予 GnRH- α 注射亦难以完全避免该问题。部分学者认为^[12-13], 行微创手术卵巢子宫内异位囊肿患者术后给予 GnRH- α 具有一定卵巢储备功能保护作用, 但有关其术前注射研究则相对较少。本研究干预组患者术后 6 个月卵泡刺激素表达高于对照组, 抗苗勒管激素表达低于对照组, 进一步证实术前应用 GnRH- α 有助于促进卵巢子宫内异位囊肿患者巢储备功能恢复, 改善远期生活质量。笔者认为其具有该方面优势的可能机制包括: ① GnRH- α 能够通过结合垂体相关受体, 降低促性腺

激素和雌二醇水平, 调节卵巢滤泡正常生长发育过程, 进而避免术中皮质剥除造成滤泡丢失; ② GnRH- α 进入人体后可抑制周围新生血管形成, 缩小病灶范围, 这对于减少术中出血, 缩短电凝止血时间及避免热效应对卵巢组织医源性损伤具有重要意义^[14-15]。

综上所述, 微创手术治疗卵巢子宫内异位囊肿患者术前应用 GnRH- α 能够缩短手术时间, 减少手术创伤, 促进术后康复, 改善性激素水平, 并有助于提高卵巢储备功能。但鉴于随访时间短、入选样本量少及单一中心等因素制约, 所得结论还有待更大规模随机对照研究证实。

参考文献:

- [1] VERCELLINI P, CROSIGNANI P, SOMIGLIANA E, et al. Waiting for godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis[J]. Human Reproduction(Oxford, England), 2011, 26(1): 3-13.
- [2] JUNG M K, SONG K C, KWON A R, et al. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 19(4): 214-219.
- [3] 张玲玲, 应小燕. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内异位症疗效的比较研究[J]. 中国微创外科杂志, 2015, 15(4): 305-308.
- [4] 中华医学会妇产科学分会子宫内异位症协作组. 子宫内异位症的诊断与治疗规范[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(9): 645-648.
- [5] 巩春梅. 联合腹腔镜治疗子宫内异位症型不孕症近远期疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(10): 1605-1607.
- [6] 高霞, 张毅, 岳艳, 等. 子宫内异位症不同治疗方法临床疗效比较[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(32): 5212-5215.
- [7] HAAS D, CHVATAL R, HABELSBERGER A, et al. Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population[J]. Fertil Steril, 2011, 95(5): 1574-1578.
- [8] KITAWAKI J, KUSUKI I, YAMANAKA K, et al. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain[J]. Eur J Obstet Gyn R B, 2011, 157(2): 212-216.
- [9] JOHNSON N P, HUMMELSHOJ L. World Endometriosis Society Montpellier consortium consensus on current management of endometriosis[J]. Hum Reprod, 2013, 28(6): 1552-1568.
- [10] 张茜茜, 丁玲玲, 唐蓉, 等. 卵巢囊肿手术对卵巢储备及体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(3): 180-185.
- [11] HAAS D, CHVATAL R, HABELSBERGER A, et al. Comparison of revised American fertility society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population[J]. Fertil Stril, 2012, 95(5): 1574-1578.

- [12] 叶丽虹,方雅琴,田国琴,等.腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术联合使用 GnRH-a 对卵巢储备功能的影响[J].现代妇产科进展,2014,23(3):171-174.
- [13] RUDOLF F O, KADOKAWA H. Effects of STX, a novel estrogen membrane receptor agonist, on GnRH-induced luteinizing hormone secretion from cultured bovine anterior pituitary cells[J]. J Vet Med Sci, 2014, 76(12): 1623-1625.
- [14] 洪威阳,胡敏.腹腔镜下卵巢囊肿剥除术前后抗苗勒氏管激素与基础促卵泡刺激素水平的变化与临床价值[J].中国内镜杂志,2015,21(12):1307-1310.
- [15] TAKEHITO I, KHALEQUE N K, AKIRA F. Effect of GnRH agonist therapy on the expression of human heat shock protein 70 in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014, 157(9): 16-23.

(张蕾 编辑)

欢迎订阅《中国现代医学杂志》

《中国现代医学杂志》创刊于1991年,系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊(RCCSE)(A-)及湖南省十佳期刊,被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国内外多个检索系统收录。本刊是中华人民共和国教育部主管的综合性医学学术期刊,以服务于广大医药卫生科技人员,促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办,湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

《中国现代医学杂志》辟有基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。主要刊登国内外临床医学、基础医学、预防医学以及医学相关学科的新理论、新技术、新成果,以及医院医疗、教学、科研、管理最新信息、动态等内容。读者为广大医药卫生工作者。

《中国现代医学杂志》为旬刊,国际标准开本(A4),全刊为彩色印刷,无线胶装。内芯采用90g芬欧汇川雅光纸(880×1230mm),封面采用200g紫鑫特规双面铜版纸(635×965mm)印刷,每个月10、20、30日出版。定价25元/册,全年900元。公开发行,国内统一刊号:CN43-1225/R;国际标准刊号:ISSN1005-8982;国内邮发代号:42-143。欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅,漏订或需增订者也可直接与本刊发行部联系订阅。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国现代医学杂志》发行部,邮编:410008

电话:0731-84327938;传真:0731-89753837;E-mail:journal@zgxdyx.com

唯一官网网址:www.zgxdyx.com