

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的 临床疗效分析

李卓莉 郝敏 赵卫红

【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)治疗深部浸润型子宫内膜异位症(DIE)的临床疗效。方法 选取山西医科大学第二医院2010年8月至2012年8月收治的43例经组织病理学检查证实的DIE患者的临床病历资料为研究对象,年龄为22~47岁,其中,合并不孕不育者为15例。按照患者本人是否愿意接受GnRH-a治疗,将其分为GnRH-a组($n=28$,腹腔镜手术联合GnRH-a治疗)和对照组($n=15$,单纯行腹腔镜手术)。GnRH-a组患者于腹腔镜术后月经来潮第1天给予3.75 mg GnRH-a皮下注射,每28 d注射1次,共治疗3~6次;对照组患者单纯行腹腔镜手术治疗,术后未用任何药物。对两组患者的临床疗效(缓解率、改善率、无效率、复发率及总有效率)、术后疼痛缓解率及自然妊娠率进行统计学分析(本研究遵循的程序符合山西医科大学第二医院人体试验委员会制定的伦理学标准,得到该委员会批准,分组征得受试对象的知情同意,并为之签署临床研究知情同意书)。结果 GnRH-a组临床总有效率为92.9%(26/28),对照组为66.7%(10/15),两组比较,差异有统计学意义($P=0.040$);GnRH-a组复发率显著低于对照组[3.6%(1/28) vs. 26.7%(4/15)],且差异有统计学意义($P=0.043$);GnRH-a组痛经缓解率、慢性盆腔痛缓解率及总疼痛缓解率均显著高于对照组[95.2%(20/21) vs. 63.6%(7/11);91.7%(26/27) vs. 57.1%(4/7),96.4%(27/28) vs. 60.0%(9/15)],且差异均有统计学意义($P<0.05$)。GnRH-a组和对照组中合并不孕患者的术后自然妊娠率分别为80.0%(8/10)和60.0%(3/5),两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 腹腔镜手术联合GnRH-a治疗DIE较单纯腹腔镜手术能提高总有效率及疼痛缓解率,降低术后复发率。

【关键词】 腹腔镜; 促性腺激素释放激素; 子宫内膜异位症; 疼痛

Analysis of Clinical Effects of Laparoscopy Combined with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist on Deep Infiltrating Endometriosis Li Zhuoli, Hao Min, Zhao Weihong. Department of Obstetrics and Gynecology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. (Corresponding author: Hao Min, Email: 2yuanhaomin@163.com)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effects of laparoscopy combined with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) in the treatment of deep infiltrating endometriosis (DIE). **Methods** From August 2010 to August 2012, a total of 43 patients with DIE underwent laparoscopy in the Department of Obstetrics and Gynecology, Second Hospital of Shanxi Medical University. All the patients were performed laparoscopic surgery and confirmed by pathology. They were divided into GnRH-a group ($n=15$) and control group ($n=28$) according to patients' will. GnRH-a group were treated by laparoscopy combined with GnRH-a and received 3-6 courses of GnRH-a, 3.75 mg per time, every 28 days. Control group received laparoscopy only. The clinical effects, recurrence rate, pain relief rate and ongoing pregnancy rate were statistically analyzed. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Investigation in Second Hospital of Shanxi Medical University. Informed consent was obtained from all participates. **Results** The total effective rates of GnRH-a group and control group were 92.9% (26/28), 66.7% (10/15), respectively, with significant difference ($P<0.05$). The recurrence rates of GnRH-a group and control group were 3.6%(1/28), 26.7%(4/15), respectively, with significant difference ($P<0.05$). The dysmenorrhea relief rates of GnRH-a group and control group were 95.2%(20/21) and 63.6%(7/11), respectively, with significant difference ($P<0.05$). The chronic pelvic pain relief rate of GnRH-a group and control group were 91.7%(26/27) and 57.1%(4/7), respectively, with significant difference

($P < 0.05$). The total pain relief rate of GnRH-a group and control group were 96.4% (27/28), 60.0% (9/15), respectively, with significant difference ($P < 0.05$). The number of infertility patients were 10 cases in GnRH-a group, 5 cases in control group. But there was no significant difference between two groups on ongoing pregnancy rate [80.0% (8/10) vs. 60.0% (3/5)] ($P > 0.05$). **Conclusions** Compared with laparoscopy use only, laparoscopy combined with GnRH-a could increase the rate of the total clinical effects and pain relief rates, and reduce the recurrence rate.

【Key words】 Laparoscopy; Gonadotropin-releasing hormone; Endometriosis; Pain

* Project No. 20090311059-6, supported by the Science and Technology Research Project of Shanxi Province

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是育龄期妇女的常见病,发病率为10%~15%,占因良性疾行妇科手术患者的30%~40%^[1]。盆腔EMs可分为腹膜型EMs、卵巢内膜异位囊肿和深部浸润型EMs(deep infiltrating endometriosis, DIE),其中DIE发病率为1%~2%^[2]。DIE病灶多位于盆腔后部,表现为宫骶韧带变粗、缩短或子宫后壁下段出现颗粒状散在的结节,子宫直肠凹陷变浅或消失,直肠窝深部或阴道直肠隔结节,以疼痛、不孕为主要临床表现。目前认为,腹腔镜手术联合药物治疗EMs在一定程度上可降低其术后复发率,是治疗该病的首选方法^[3],但其治疗DIE的临床疗效,尚未阐明。本研究探讨腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)治疗DIE的临床疗效,旨在为临床治疗DIE提供参考依据。现将研究结果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年8月至2012年8月山西医科大学第二医院收治的43例DIE患者(均合并卵巢子宫内膜异位囊肿)的临床病历资料为研究对象,年龄为22~47岁。按照患者本人是否愿意接受GnRH-a治疗,将其分为GnRH-a组($n=28$,腹腔镜手术联合GnRH-a治疗)和对照组($n=15$,单纯行腹腔镜手术)。两组患者的年龄、临床表现和美国生育协会提出的修正EMs分期法(revised classification of American Fertility Society, r-AFS)分期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)(本研究遵循的程序符合山西医科大学第二医院人体试验委员会制定的伦理学标准,得到该委员会批准,分组征得受试对象的知情同意,并与之签署临床研究知情同意书)。43例DIE患者中共15例合并不孕,其中GnRH-a组为10例,对照组为5例。本组患者术后均经组织病理学检查证实为DIE,根据r-AFS分为Ⅲ期和Ⅳ期;按照Donnez等^[4]对DIE的3型分类方法进行分型,则分为Ⅰ型(阴道、直肠隔病灶)和Ⅱ型

(阴道后穹窿病灶)。纳入标准:①所有患者均无内分泌、免疫、代谢性疾病及恶性肿瘤;②月经规律;③术前3个月未接受激素治疗;④腹腔镜手术均由同一术者进行。

1.2 方法

1.2.1 疼痛评分标准 术前详细记录患者痛经、性交痛及慢性盆腔痛等情况,并根据视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)进行评分,采用0~10分评估患者疼痛程度,其中,1~4分为轻度疼痛,5~7分为中度疼痛,8~10分为重度疼痛^[5]。

1.2.2 手术治疗方法 所有患者在腹腔镜下行EMs保守性手术,包括盆腔黏连松解+卵巢囊肿剔除+异位病灶切除和电灼术(包括DIE病灶切除)。合并不孕者于月经干净后3~7 d手术,术中同时行腹腔镜检查+双侧输卵管通液术。具体手术步骤为:置入腹腔镜后,全面探查盆、腹腔,按照r-AFS法^[6]对患者进行临床分期。首先行盆、腹腔黏连松解,再行卵巢囊肿剔除术,以充分暴露术野。DIE病灶切除方法:先分离输尿管并向外侧推开,确认其位置及走行;分离直肠、结肠侧窝,将直肠及结肠推开;输尿管、直肠及结肠推开后,可切除宫骶韧带结节;并于阴道穹窿放置纱布卷作为指示,切除子宫、直肠窝部位的DIE病灶后采用双极电凝止血。手术结束前行阴道及直肠检查,以确认病灶是否切净。术毕使用大量生理盐水反复冲洗盆、腹腔,并在创面使用壳聚糖以预防黏连,术中切除病灶送组织病理学检查。

1.2.3 术后治疗方法 GnRH-a组患者于接受腹腔镜手术后月经来潮第1天给予3.75 mg GnRH-a皮下注射,每28 d注射1次,共注射3~6次(至少注射3次,注射6次可获得最佳疗效)。对照组患者单纯行腹腔镜手术,术后仅定期随访,未作其他处理。

1.2.4 观察指标 观察项目包括临床疗效(缓解率、改善率、无效率、复发率及总有效率)、疼痛(性交痛、痛经、慢性盆腔痛)缓解率和自然妊娠率。病灶切净程度的判断标准:病灶切除后,若腹腔镜器械触诊各切缘组织柔软,并结合三合诊检查未触及质硬结节,则视为病

灶切除干净。疼痛评估指标:治疗后患者疼痛症状 VAS 评分较术前下降 $>50\%$, 则为有效, 反之, 则无效^[8]。临床总有效率 = [(缓解例数 + 改善例数) / 总例数] $\times 100\%$; 复发率 = (复发例数 / 总例数) $\times 100\%$; 疼痛缓解率 = (疼痛缓解例数 / 疼痛总例数) $\times 100\%$; 自然妊娠率 = (自然妊娠例数 / 有生育要求者总例数) $\times 100\%$ 。

1.2.5 深部浸润型子宫内膜异位症的疗效判定标准

①缓解: 无症状, 未发现盆腔包块; ②改善: 原症状程度减轻, 体检无阳性体征, 未发现盆腔包块; ③无效: 症状程度无改善, 未见明显盆腔包块; ④复发: 术后 6 个月再次出现周期性、渐进性腹痛或超声检查再次示盆腔包块^[7]。

1.2.6 随访 两组患者术后均电话随访 1 年。随访内容包括: 疼痛改善情况、有无复发及自然妊娠情况等。

1.3 统计学分析方法

本研究所得数据采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计学分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 对总例数 <40 或单个频数 <5 的资料采用 Fisher's 精确概率法。以 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

两组患者的临床疗效比较, 如表 1 所示。

表 1 两组患者的临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical effects of two groups[n(%)]

组别	n	缓解率	改善率	无效率	复发率	总有效率
GnRH-a 组	28	15(53.6)	11(39.3)	1(3.6)	1(3.6)	26(92.9)
对照组	15	6(40.0)	4(26.7)	1(6.7)	4(26.7)	10(66.7)
χ^2		0.720	—	—	—	—
P		0.396	0.512	1.000	0.043	0.040

注: “—”为单个样本 <5 的项目, 采用 Fisher's 精确概率法, 故无 χ^2 值

2.2 两组患者的术后疼痛缓解率比较

GnRH-a 组和对照组术后性交痛缓解率比较 [100.0%(3/3) vs. 100.0(1/1)], 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 痛经缓解率比较 [95.2%(20/21) vs. 63.6%(7/11)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 慢性盆腔痛缓解率比较 [91.7%(26/27) vs. 57.1%(4/7)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 总疼痛缓解率比较 [96.4%(27/28) vs. 60.0%(9/15)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 两组合并不孕患者的术后自然妊娠率比较

GnRH-a 组患者术后 1 年的自然妊娠率为 80.0%

(8/10), 对照组为 60.0%(3/5), 两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 腹腔镜手术治疗深部浸润型子宫内膜异位症的局限性

近年来, 随着腹腔镜技术的不断发展, 腹腔镜手术已成为治疗 DIE 的首选方式, 其优势在于腹腔镜更易进入腹膜后间隙, 同时具有放大功能, 易辨别病灶。但腹腔镜手术治疗 DIE 存在以下局限性: ①由于 DIE 病灶多位于盆腔后部, 呈多中心分布, 且多数患者盆腔粘连严重, 单纯腹腔镜手术难以彻底切净病灶, 导致术后复发率较高^[9]。②对于 DIE 合并不孕者, 单纯腹腔镜手术并不能显著提高术后成功妊娠率。Vercellini 等^[10]对 105 例合并不孕的 DIE 患者的临床疗效分析结果显示, 腹腔镜手术治疗和保守治疗(期待疗法)的术后 24 个月累计妊娠率分别为 44.9% 和 46.8%, 二者比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.75, P = 0.38$)。③DIE 病变范围广泛, 常累及结肠、直肠、输尿管、膀胱等部位, 且因盆腔粘连严重, 手术难度大, 术中易损伤邻近器官, 即使术者经验丰富, 并发症发生率亦高达 10%^[11-12]。目前关于 DIE 的手术范围仍存争议, 但多数学者主张保守治疗, 以达到缓解症状为目的, 而不需冒手术风险而一味地切净病灶。GnRH-a 是目前公认治疗 EMs 的有效药物。Bayoglu 等^[13]的研究显示, 重度盆腔 EMs 术后使用 GnRH- α 类药物和放置宫内节育器均可获得满意疗效。杨琳等^[14]的研究结果显示, DIE 患者于腹腔镜术后连续使用 GnRH-a 类药物治疗 6 个疗程后, 可获得满意的临床疗效。本研究结果显示, GnRH-a 组患者的临床总有效率显著高于对照组, 且差异有统计学意义 ($P = 0.040$), 复发率显著低于对照组, 且差异亦有统计学意义 ($P = 0.043$), 提示腹腔镜术后联合 GnRH-a 治疗 DIE 较单纯腹腔镜手术治疗具有更好的临床疗效。

3.2 腹腔镜手术联合 GnRH-a 治疗深部浸润型子宫内膜异位症对疼痛的影响

疼痛是 DIE 最常见的临床症状。Chopin 等^[15]的研究纳入 132 例有疼痛症状的 DIE 患者, 通过手术切除 DIE 病灶后, 术后痛经、深部性交痛和慢性盆腔痛 VAS 评分较术前下降, 分别为 (5.2 \pm 3.6) 分, (4.6 \pm 3.1) 分和 (4.6 \pm 3.4) 分。Chapron 等^[16]的研究纳入 29 例接受腹腔镜下经阴道切除阴道直肠隔的 DIE 病灶及部分受累阴道后穹窿的 DIE 患者, 结果显示, 术后 91.7% 患者的痛经症状、100.0% 患者的深部性交痛和 92.9% 患者的慢性盆腔痛症状得到改善, 其术前

VAS 评分显著高于术后 $[(7.6 \pm 2.0)$ 分 *vs.* (1.7 ± 2.6) 分, (7.5 ± 1.9) 分 *vs.* (0.5 ± 1.1) 分]和 (5.9 ± 2.8) 分 *vs.* (1.4 ± 3.2) 分],且差异有统计学意义($P < 0.001$)。本研究结果显示,43例DIE患者术前均有不同程度的疼痛症状,腹腔镜手术治疗后,GnRH-a组患者的痛经及总疼痛缓解率均显著高于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$),提示与单纯腹腔镜手术比较,术后联合GnRH-a治疗可显著改善DIE患者的部分疼痛症状。这可能与GnRH-a通过抑制异位内膜释放炎性介质的刺激作用有关,从而有效缓解DIE所致的疼痛症状。故对于以疼痛症状为主的DIE患者,建议腹腔镜术后给予GnRH-a治疗。

3.3 腹腔镜手术联合GnRH-a治疗深部浸润型子宫内膜异位症对妊娠的影响

Loverro等^[17]的研究结果显示,临床分期为Ⅲ~Ⅳ期EMs患者于腹腔镜术后使用GnRH-a类药物,其术后成功妊娠率较单纯腹腔镜手术患者无显著升高。本研究结果显示,43例DIE患者中,合并不孕者为15例,GnRH-a组的术后自然妊娠率高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示腹腔镜术后联合GnRH-a治疗DIE并不能提高患者的自然妊娠率。但Surrey等^[18]研究纳入经腹腔镜确诊的EMs合并不孕患者,结果显示,行体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)前先接受长效GnRH-a治疗3个月者较直接行IVF-ET者,具有更高的持续妊娠率和着床率(80.00% *vs.* 53.85% , 42.68% *vs.* 30.38%)。2007年中华医学会妇产科学分会EMs协作组发表的EMs的诊断与治疗规范中指出,IVF-ET适用于重度EMs患者或其他治疗方法失败(包括自然受孕、诱导排卵、人工授精、手术治疗等)、病程长、高龄的不孕患者,并建议于接受IVF-ET前使用GnRH-a预处理2~3个月,有助于提高妊娠成功率^[19-20]。因此,对于临床分期为Ⅲ期及其以上的DIE合并不孕或有生育要求的患者,术后建议使用GnRH-a类药物治疗2~3个月后,再行辅助生殖技术进行助孕治疗。

综上所述,腹腔镜手术联合GnRH-a可作为治疗DIE的优选方式,尤其适用于以疼痛为主诉的DIE患者。

参 考 文 献

1 郎景和,主编. 子宫内膜异位症的基础与临床研究[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2003:35-50.

李卓莉,郝敏,赵卫红. 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的临床疗效分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2014,10(2):189-192.

- 2 Giudice LC. Clinical practice: endometriosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2389-2398.
- 3 Kim NY, Ryoo U, Lee DY, *et al.* The efficacy and tolerability of short-term low-dose estrogen-only add-back therapy during post-operative GnRH agonist treatment for endometriosis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 154(1): 85-89.
- 4 Donnez J, Squifflet J. Laparoscopic excision of deep endometriosis[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2004, 31(3): 567-580.
- 5 Anaf V, Simon P, El Nakadi I, *et al.* Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules[J]. Hum Reprod, 2000, 15(8): 1744-1750.
- 6 Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985[J]. Fertil Steril, 1985, 43(3): 351-352.
- 7 宋菁华,鲁桦,张军,等. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗内异症的临床研究[J]. 中华妇产科杂志,2013,48(8): 584-588.
- 8 戴毅,冷金花,郎景和,等. 后盆腔深部浸润型子宫内膜异位症的临床病例特点及腹腔镜手术治疗效果[J]. 中华妇产科杂志,2010,45(2): 93-98.
- 9 Carmona F1, Martinez-Zamora A, González X, *et al.* Does the learning curve of conservative laparoscopic surgery in women with rectovaginal endometriosis impair the recurrence rate? [J]. Fertil Steril, 2009, 92(3): 868-875.
- 10 Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, *et al.* Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? [J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 195(5): 1303-1310.
- 11 Vercellini P1, Crosignani PG, Abbiati A, *et al.* The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story [J]. Hum Reprod Update, 2009, 15(2): 177-188.
- 12 冷金花. 重视深部浸润型子宫内膜异位症的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(1): 1-3.
- 13 Bayoglu TY, Dilbaz B, Altinbas SK, *et al.* Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue[J]. Fertil Steril, 2011, 95(2): 492-496.
- 14 杨琳,张金玲,张琳,等. 深部浸润型子宫内膜异位症38例临床病例分析[J]. 中外医学研究,2013,11(1): 125-126.
- 15 Chopin N, Vieira M, Borghese B, *et al.* Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2005, 12(2): 106-112.
- 16 Chapron C, Jacob S, Dubuisson JB, *et al.* Laparoscopically assisted vaginal management of deep endometriosis infiltrating the rectovaginal septum[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001, 80(4): 349-354.
- 17 Loverro G, Carriero C, Rossi AC, *et al.* A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 136(2): 194-198.
- 18 Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, *et al.* Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of *in vitro* fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2002, 78(4): 699-704.
- 19 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊断与治疗规范[J]. 中华妇产科杂志,2007,42(9): 645-648.
- 20 姚冬梅. GnRH-a联合腹腔镜手术在子宫内膜异位症中的综合应用价值研究[J]. 成都医学院学报,2013,8(6): 680-682.

(收稿日期:2014-02-02 修回日期:2014-03-18)