

子宫内膜异位症腹腔镜术后亮丙瑞林和妈富隆疗效比较

张 婧, 洛若愚[△] (武汉大学人民医院妇产科, 武汉 430060)

【摘要】 目的 比较子宫内膜异位症(EM)腹腔镜术后促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)亮丙瑞林和妈富隆的疗效差异。**方法** 选择EM患者为研究对象,根据治疗方法分为单纯腹腔镜手术治疗组(CON组)、腹腔镜手术联合妈富隆治疗组(MAR组)和腹腔镜手术联合亮丙瑞林治疗组(LEU组),比较3组研究对象有效率、复发率、妊娠率和不良反应的差异。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测治疗前、治疗后4周和治疗后12周血清糖链抗原125(CA125)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9),并比较其差异。**结果** MAR组和LEU组I+II期、III+IV期有效率和妊娠率显著高于CON组($P<0.05$),复发率显著低于CON组($P<0.05$)。LEU组III+IV期EM患者有效率和妊娠率显著高于MAR组($P<0.05$),复发率显著低于MAR组($P<0.05$)。CON组、MAR组和LEU组患者阴道不规则流血、肝肾功能异常及体质量异常发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。LEU组患者更年期症状发生率显著高于MAR组和CON组($P<0.05$)。LEU组EM患者治疗后4周和治疗后12周的CA125和MMP-9水平显著低于MAR组($P<0.05$)。**结论** III+IV期EM患者腹腔镜术后适合联用亮丙瑞林,而I+II期EM患者术后更宜联用妈富隆。

【关键词】 子宫内膜异位症; 腹腔镜; GnRH-a; 亮丙瑞林; 妈富隆

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.07.021 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)07-0928-03

Comparison of effects of Leuporelin and Marvelon in on endometriosis after laparoscopic surgery ZHANG Jing, LUO Ruoyu[△] (Department of Obstetrics and Gynecology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

【Abstract】 Objective To compare the effects of Leuporelin and Marvelon on endometriosis (EM) after laparoscopic surgery. **Methods** Patients with EM were enrolled and divided into laparoscopic surgery group (CON group), laparoscopic surgery combined with Marvelon group (MAR group), and laparoscopic surgery group combined with Leuporelin group (LEU group), according to the therapeutic methods. The effective rates, recurrence rates, pregnancy rates and adverse reactions of the three groups were compared. The levels of CA125 and MMP-9 were detected by ELISA before treatment, 4 weeks and 12 weeks after treatment respectively, and the results were analyzed. **Results** Comparing with CON group, the effective rates and the pregnancy rates of EM patients in I + II and III + IV stages in MAR group and LEU group were significantly higher, and the recurrence rates were significantly lower ($P<0.05$). Comparing with MAR group, the effective rates and the pregnancy rates of EM patients in III + IV stage of LEU group were significantly higher ($P<0.05$), and the recurrence rate was significantly lower ($P<0.05$). There was no marked difference of incidences of irregular vaginal bleeding, liver and kidney function abnormalities, and weight abnormality of CON group, MAR group, and LEU group ($P>0.05$). The incidences of menopausal symptoms of LEU group patients were significantly higher than those of MAR group and CON group ($P<0.05$). The concentrations of CA125 and MMP-9 in LEU group were significantly lower than MAR group after 4-week and 12-week treatment ($P<0.05$). **Conclusion** With regard to the drug treated after laparoscopic surgery, Leuporelin is suitable for EM patients in III + IV stage, while Marvelon is suitable for EM patients in I + II stage.

【Key words】 endometriosis; laparoscopic surgery; GnRH-a; leuporelin; marvelon

子宫内膜异位症(EM)在育龄妇女中发病率高,传统的腹腔镜手术治疗无法完全清除异位子宫内膜,极易导致术后复发,故目前腹腔镜术后往往需要药物治疗^[1-2]。基于异位子宫内膜增生具有激素依赖性,目前腹腔镜术后多采用降低雌激素水平的药物进行治疗,包括妈富隆及促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)亮丙瑞林等,但目前相关报道较少^[3-4]。因此,本研究比较了EM腹腔镜术后应用亮丙瑞林和妈富隆清除异位子宫内膜的疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1~6月于本院诊治的EM行腹腔镜手术治疗患者为研究对象。入选标准:(1)经腹腔镜镜检查确诊为EM,按照美国生育协会修正标准分期(r-AFS)进行分

期;(2)无其他严重脏器疾病,无高血压、糖尿病及遗传性疾病;(3)半年内未服用影响本研究结果的药物;(4)配偶生殖系统正常,无不育指征。根据研究对象治疗方法分为单纯腹腔镜手术治疗组(CON组)、腹腔镜手术联合妈富隆治疗组(MAR组)和腹腔镜手术联合亮丙瑞林治疗组(LEU组),3组研究对象一般临床资料见表1,在年龄、r-AFS分期和病程方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 CON组仅行腹腔镜手术治疗,气管内插管建立全身麻醉,建立二氧化碳气腹后再以常规的三孔法进行腹腔镜手术治疗,首先对患者的盆腔进行全面细致的探查,然后对盆腔粘连者进行有效的粘连松解术,对于卵巢部位的异位症采用剥除术进行治疗,而对于其他部位的小病灶则采用烧灼的方

法进行处理。MAR 组在 CON 组治疗的基础上联合妈富隆治疗,腹腔镜手术同 CON 组,术后第 5 天口服 1 片妈富隆,连续服用 21 d,于下次月经的 1~5 d 内重复上述用药方法,连用 6 个周期。LEU 组在 CON 组治疗的基础上联合亮丙瑞林治疗,腹腔镜手术同 CON 组,术后第 5 天皮下注射亮丙瑞林,每次 3.75 mg,每 4 周注射 1 次,连续应用 4 个周期。

表 1 3 组研究对象一般临床资料比较

组别	n	年龄	分期	病史
		(岁, $\bar{x}\pm s$)	(n, I / II / III / IV)	(年, $\bar{x}\pm s$)
CON 组	40	31.2 $\pm$ 4.7	10/15/10/5	1.5 $\pm$ 0.3
MAR 组	40	31.5 $\pm$ 4.9	9/15/10/6	1.6 $\pm$ 0.5
LEU 组	40	31.3 $\pm$ 4.5	10/15/11/4	1.5 $\pm$ 0.5
P		>0.05	>0.05	>0.05

1.3 观察指标及方法

1.3.1 有效率和复发率 患者治疗后 EM 相关症状体征消失,血液及影像学检查正常为显效;治疗后 EM 相关症状体征及其他的血液、影像学检查明显改善为有效;治疗后 EM 相关症状体征及血液、影像学检查改善轻微或无改善为无效;总有效为显效加有效;在此期间若见 EM 症状体征再次出现,且囊肿再次出现为复发。

1.3.2 不良反应 包括阴道不规则流血、性欲减退、体质量异常、盗汗、潮热和肝功能损害等。

1.3.3 CA125 和 MMP-9 3 组研究对象于治疗前、治疗后 4 周、治疗后 12 周空腹 8 h 后取静脉血,离心后取血清检测糖链抗原 125(CA125)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9),检测方法为酶联免疫吸附试验(ELISA)。

1.3.4 妊娠率 治疗后随访 1 年,比较 3 组研究对象的妊娠率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS12.0 软件进行数据处理和统计分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。3 组间均数比较采用 SNK 两两比较计算 P 值,率的比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 4 3 组研究对象治疗前后 CA125 和 MMP-9 对比($\bar{x}\pm s$)

组别	CA125(U/mL)			MMP-9(ng/mL)		
	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 12 周
CON 组	127.8 $\pm$ 5.3	90.5 $\pm$ 4.5	86.1 $\pm$ 3.9	209.4 $\pm$ 10.7	156.1 $\pm$ 7.3	123.6 $\pm$ 6.5
MAR 组	127.5 $\pm$ 5.1	79.8 $\pm$ 4.1 ^{* #}	58.6 $\pm$ 3.5 ^{* #}	210.1 $\pm$ 12.1	120.9 $\pm$ 6.5 ^{* #}	92.9 $\pm$ 5.3 ^{* #}
LEU 组	127.9 $\pm$ 5.7	60.4 $\pm$ 3.7 [*]	44.2 $\pm$ 3.2 [*]	209.8 $\pm$ 10.9	100.7 $\pm$ 6.1 [*]	65.8 $\pm$ 4.7 [*]

注:与 CON 组比较, ^{*} $P<0.05$;与 LEU 组比较, [#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

尽管腹腔镜手术治疗 EM 较传统开腹手术具有创伤小、有效率高及术后恢复快等优点,但无法清除全部的异位子宫内膜,无法达到手术根治的目的,导致术后复发率极高,故目前腹腔镜手术治疗 EM 后多配合药物治疗^[5]。妈富隆和亮丙瑞林是目前腹腔镜手术治疗 EM 后最常用的药物。妈富隆可抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,显著降低雌激素水平并减轻对子宫内膜的刺激,抑制子宫内膜的植入,减少手术过程中医源性子宫内膜细胞的播散,此外妈富隆可减少卵巢生发层的破损,阻断经血逆流的子宫内膜组织浸润卵巢,从而减少疾病的复发,其中孕激素成分可转化和萎缩子宫内膜,减少经血量及逆流^[6-7]。GnRH-a 可抑制垂体分泌促性腺激素,导致卵巢甾体激素分泌减少,从而发生暂时性绝经,即药物性卵巢切除,使病灶萎缩,防止和延缓复发。此外,GnRH-a 可直接作用于子宫内膜细胞

2 结 果

2.1 疗效及不良反应 MAR 组和 LEU 组 I + II 期、III + IV 期有效率和妊娠率均显著高于 CON 组($P<0.05$),复发率显著低于 CON 组($P<0.05$);MAR 组和 LEU 组 I + II 期 EM 患者有效率、复发率及妊娠率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);LEU 组 III + IV 期 EM 患者有效率和妊娠率显著高于 MAR 组($P<0.05$),复发率显著低于 MAR 组($P<0.05$),见表 2。CON 组、MAR 组和 LEU 组阴道不规则流血、肝肾功能异常及体质量异常发生率差异无统计学意义($P>0.05$);LEU 组患者更年期症状发生率显著高于 MAR 组和 CON 组($P<0.05$),见表 3。

表 2 3 组研究对象有效率、复发率及妊娠率对比(n)

组别	有效率		复发率		妊娠率	
	I + II 期	III + IV 期	I + II 期	III + IV 期	I + II 期	III + IV 期
CON 组	5	2	11	15	5	3
MAR 组	13 [*]	5 ^{* #}	4 [*]	8 ^{* #}	10 [*]	5 ^{* #}
LEU 组	15 [*]	11 [*]	3 [*]	3 [*]	12 [*]	10 [*]

注:与 CON 组比较, ^{*} $P<0.05$;与 LEU 组比较, [#] $P<0.05$ 。

2.2 CA125 和 MMP-9 对比 CON 组、MAR 组和 LEU 组 EM 患者治疗前 CA125 和 MMP-9 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 4 周和治疗后 12 周的 CA125 和 MMP-9 水平显著低于治疗前($P<0.05$);LEU 组 EM 患者治疗后 4 周和治疗后 12 周的 CA125 和 MMP-9 水平显著低于 MAR 组($P<0.05$),见表 4。

表 3 3 组研究对象治疗不良反应对比(n)

不良反应	CON 组	MAR 组	LEU 组
更年期症状	0 [*]	3 [*]	10
阴道不规则流血	1	2	4
肝肾功能异常	0	2	3
体质量异常	0	1	3

注:与 LEU 组比较, ^{*} $P<0.05$ 。

抑制子宫内膜细胞生长^[8-9]。本研究中,MAR 组和 LEU 组 I + II 期、III + IV 期有效率和妊娠率显著高于 CON 组($P<0.05$),复发率显著低于 CON 组($P<0.05$);MAR 组和 LEU 组 I + II 期 EM 患者有效率、复发率及妊娠率无明显差异($P>0.05$);LEU 组 III + IV 期 EM 患者有效率和妊娠率显著高于 MAR 组($P<0.05$),复发率显著低于 MAR 组($P<0.05$);LEU 组患者更年期症状发生率显著高于 MAR 组($P<0.05$),而其他不良反应无明显差异,这些证据表明 III + IV 期 EM 患者腹腔镜术后联用亮丙瑞林疗效显著高于联用妈富隆和单纯腹腔镜手术。而 I + II 期 EM 患者术后更适合联用妈富隆,具有不良反应少及费用低等优点。

体外实验发现,子宫内膜细胞株有侵袭胶原的能力,即子宫内膜异位细胞具有和肿瘤细胞相似的侵袭和转移特性,有侵袭细胞外基质或基底膜的可能性。进一步研究发现,在 EM 中

CA125 和 MMP-9 在子宫内膜破坏及降解过程中具有重要作用,可用于评估治疗后疗效及复发^[10-11]。MMP-9 是一类锌依赖性的蛋白水解酶,在子宫内膜细胞的异位黏附、种植和生长过程中发挥重要作用^[12];CA125 在 EM 患者中显著升高,且其水平变化与 EM 的临床分期有关^[13]。本研究中,CON 组、MAR 组和 LEU 组 EM 患者治疗前 CA125 和 MMP-9 水平无明显差异,治疗后 4 周和治疗后 12 周的 CA125 和 MMP-9 水平显著低于治疗前($P<0.05$);LEU 组 EM 患者治疗后 4 周和治疗后 12 周的 CA125 和 MMP-9 水平显著低于 MAR 组($P<0.05$)。这些证据表明,尽管腹腔镜手术自身可显著降低 EM 患者 CA125 和 MMP-9 水平,但术后联用妈富隆和亮丙瑞林对 CA125 和 MMP-9 的降低更为显著,其中亮丙瑞林降低 CA125 和 MMP-9 的能力显著高于妈富隆,从分子水平为亮丙瑞林疗效高于妈富隆提供了客观证据,故亮丙瑞林在临床应用中值得推广。

参考文献

[1] 王敏,于力,周玲,等.腹腔镜保守性手术后联合促性腺激素释放激素治疗子宫内膜异位症的荟萃分析[J].中华医学杂志,2013,93(39):3128-3130.

[2] 刘丹,张治宁,哈春芳,等.子宫内膜异位症相关性不孕患者腹腔镜术后生殖预后的影响因素分析[J].实用妇产科杂志,2013,29(1):52-55.

[3] 陶爱群.腹腔镜联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症临床疗效观察[J].中国计划生育学杂志,2012,20(11):777-778.

[4] 肖茂翠,王爱文,孟丽,等.腹腔镜手术联合妈富隆治疗子宫内膜异位症的疗效分析[J].现代中西医结合杂志,2012,21(32):3574-3575.

[5] 许希中.子宫内膜异位症伴不孕患者腹腔镜术后不同治

疗方法对妊娠率的影响[J].重庆医学,2014,43(5):611-612.

[6] 吕淑霞,许秀芹.诺雷德联合妈富隆口服对子宫内膜异位术后复发的预防效果观察[J].山东医药,2012,52(6):38-39.

[7] 王爱文,孟丽,肖茂翠,等.妈富隆联合丹莪妇康煎膏治疗子宫内膜异位症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(14):1520-1521.

[8] 胡晓军,刘玉玲,党群,等.重度子宫内膜异位症腹腔镜术后应用 GnRHa 及反向添加疗法的临床效果[J].实用医学杂志,2014,30(4):557-560.

[9] 何永珍,坑艳,许旭,等.促性腺激素释放激素激动剂联合反向添加疗法治疗子宫内膜异位症的临床疗效研究[J].中国全科医学,2011,14(17):1914-1916.

[10] 李双梅,邵华江,马建婷,等.子宫内膜芳香化酶与血清 CA125 联合检测对卵巢子宫内膜异位症的诊断价值[J].中国实验诊断学,2012,16(4):621-624.

[11] 郭君丽,张永利.子宫内膜异位症患者子宫内膜组织 MMP-9、AQP5 的表达及意义[J].山东医药,2014,54(6):82-83.

[12] 郑婷婷,刘义,于岚,等.靶向 siRNA 阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路对子宫内膜异位症裸鼠模型异位子宫内膜 VEGF 和 MMP-9 表达的影响[J].华中科技大学学报:医学版,2011,40(1):22-27.

[13] 李孟慧,冷金花,史精华,等.子宫内膜异位症类型及相关因素对血清 CA125 水平的影响[J].中华妇产科杂志,2011,46(12):940-942.

(收稿日期:2014-10-25 修回日期:2015-01-15)

(上接第 927 页)

et al. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: recommendations from a national workshop [J]. Am J Pre Med, 2010, 38(4 Suppl):502-509.

[2] Eriksson BI, Borris LC, Friendman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J]. N Engl J Med, 2008, 358(26):2765-2775.

[3] 黄爱英,吴清美.下肢骨折术后深静脉血栓的预防与干预效果分析[J].中国基层医药,2013,20(22):3505-3507.

[4] 陶树贵.益气活血方在预防下肢骨折术后深静脉血栓形成的临床疗效[J].湖南中医药大学学报,2013,33(10):33-34.

[5] 黄绍贤,李洪韬,谭勇明,等.丹参注射液联合低分子肝素预防骨科手术后下肢深静脉栓塞 60 例[J].广西医学,2009,31(12):1787-1788.

[6] 梅汉尧,周永顶,索鹏,等.丹参预防人工全髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的研究[J].中国中医骨伤科杂志,2006,14(3):14-17.

[7] 靖光武,叶树楠,杨述华,等.髋关节置换后利伐沙班与低分子肝素预防下肢深静脉血栓的比较[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(22):4028-4031.

[8] 侍冬成,吴蔚,赵钢,等. D-二聚体峰值变化与下肢骨折、

骨盆骨折患者深静脉血栓的关系研究[J].重庆医学,2011,40(13):1291-1293.

[9] 王美堂,胡秋敏,李强,等.高同型半胱氨酸血症与肺血栓栓塞症和(或)深静脉血栓形成的关系[J].中国急救医学,2004,24(9):625-627.

[10] 徐余兴,刘斌,朱化刚,等.下肢深静脉血栓形成急性期 C-反应蛋白、IL-6、IL-8 及纤维蛋白原的作用研究[J].安徽医科大学学报,2012,47(4):471-473.

[11] 欧永强. D-二聚体、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白对深静脉血栓性疾病早期诊断及预后的价值[J].中国老年学杂志,2012,32(11):2290-2291.

[12] 韦激,杨星华,官正华,等.血液流变学及血浆 D-9 二聚体对骨科大手术后发生深静脉血栓的诊断价值[J].中华创伤杂志,2013,29(8):782-784.

[13] 黄增峰,陈如康,黄学仄,等.参麦和复方丹参注射液联用对休克早期患者血液流变学指标的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(2):114-116.

[14] 徐建国.利伐沙班对原位肝移植大鼠血液流变学的影响[J].江苏医药,2010,36(9):1071-1073.

(收稿日期:2014-10-05 修回日期:2014-11-20)