

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 07. 013

促性腺激素释放激素激动剂对早期宫颈癌行 保留卵巢根治术患者的作用

万妮娅

(海南省三亚市中医院妇产科 572000)

摘要:目的 探究促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂对早期宫颈癌行保留卵巢根治术患者卵巢功能的保护作用。方法 选取该院 2015 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 80 例早期宫颈癌患者作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组各 40 例,观察组患者进行保留卵巢根治术,同时给予 GnRH 激动剂治疗,对照组患者仅进行保留卵巢根治术,比较两组患者化疗前后基础卵泡刺激素(bFSH)、血清抗苗勒管激素(AMH)、基础雌激素(bE2)水平和基础窦状卵泡数(bAFC)。结果 两组患者化疗前 bFSH、bE2、AMH 水平和 bAFC 差异均无统计学意义($P>0.05$);化疗后,观察组患者 bFSH 和 bE2 水平均明显低于对照组,AMH 水平和 bAFC 均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);化疗后,两组患者 bFSH 水平均高于化疗前,bE2、AMH 水平和 bAFC 均低于化疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 GnRH 激动剂可以有效保护早期宫颈癌行保留卵巢根治术患者的卵巢储备功能,值得临床进一步推广应用。

关键词:促性腺激素释放激素激动剂; 早期宫颈癌; 卵巢根治术; 卵巢功能

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)07-0934-03

Effects of gonadotropin releasing hormone agonist on ovarian function in patients with early stage cervical cancer undergoing ovarian preservation

WAN Niyi

(Department of Obstetrics and Gynecology, Sanya Traditional Chinese Medicine
Hospital, Sanya, Hainan 572000, China)

Abstract: Objective To investigate the protective effect of gonadotropin releasing hormone(GnRH) agonist on ovarian function in patients with early stage cervical cancer undergoing ovarian preservation. **Methods** A total of 80 cases of early stage cervical cancer in the hospital from January 2015 to January 2016 were selected as subjects, they were randomly divided to observation group and control group, 40 cases in each group. Patients in the observation group received ovarian preservation and GnRH agonist treatment, the control group patients received ovarian preservation only. The basal follicle stimulation hormone(bFSH) levels, serum anti Mullerian tube hormone(AMH) level, basic estrogen(bE2) levels, and the basal antral follicle number(bAFC) between two groups before and after chemotherapy were compared. **Results** There were no significant differences found between two groups in bFSH, bE2, AMH and bAFC before chemotherapy($P>0.05$), but after chemotherapy, the bFSH and bE2 of observation group were statistically lower than that in control group($P<0.05$), while AMH and bAFC of observation group were higher than that in control group, the difference were statistically significant($P<0.05$). And after chemotherapy, the bFSH of both groups were statistically higher than before chemotherapy, while bE2, AMH and bAFC were lower than before chemotherapy, the difference were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** GnRH agonists can effectively protect the early cervical cancer patients with radical resection of ovarian reserve and ovarian reserve function, it is worthy of further promotion in clinical application.

Key words: gonadotropin releasing hormone agonist; early stage cervical cancer; ovarian radical operation; ovarian function

近年来,患宫颈癌的人数逐渐增多,而患者在治疗过程中其卵巢功能在必需的化疗中会受到严重的损害,导致患者将来可能会丧失卵巢的分泌功能和生育能力,这将严重影响其生活质量^[1]。有相关报道显

示,促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂可以对患有早期宫颈癌患者的卵巢功能起到保护作用^[2],但目前国内对此方面的研究还相对较少^[3],故本研究对本院 2015 年 1 月至 2016 年 1 月收治的早期宫颈癌患者进

行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 80 例早期宫颈癌患者作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组各 40 例。对照组年龄 27~40 岁,平均(32.46±2.32)岁;IA2 期 3 例,IB1 期 24 例,IB2 期 8 例,IIA1 期 4 例,IIA2 期 1 例;鳞癌 31 例,腺癌 7 例,腺鳞癌 2 例。观察组年龄 26~39 岁,平均(31.89±2.15)岁;IA2 期 4 例,IB1 期 25 例,IB2 期 7 例,IIA1 期 3 例,IIA2 期 1 例;鳞癌 33 例,腺癌 6 例,腺鳞癌 1 例。两组患者均符合早期宫颈癌的诊断标准,且均排除其他干扰疾病。两组患者均签署知情同意书,且本研究经医院伦理委员会研究通过。两组患者在年龄、疾病情况等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 观察组患者进行保留卵巢根治术,同时给予 GnRH 激动剂治疗,对照组患者仅进行保留卵巢根治术。两组患者均采用广泛子宫切除术或者次广泛子宫切除术联合盆腔淋巴结清扫术以及双侧卵巢移位术,对于 IA2 期患者应行改良子宫颈癌根治术,而对于 IB1 和 IIA1 期患者则行宫颈癌根治术,必要的时候应对腹主动脉旁的淋巴结取样;IB2 和 IIA2 期患者则直接行宫颈癌根治术以及腹主动脉旁淋巴结取样。两组患者均在手术后进行第三代 GnRH 拮抗剂方案辅助化疗,其中紫杉醇剂量为 135~175 mg/m²,顺铂剂量为 80~100 mg/m²,1 个疗程共 3 周,一共化疗 4~6 个疗程。观察组患者在化疗前半个月开始皮下注射 3.6 mgGnRH 激动剂,28 d 注射 1 次,连续注射 4~6 次直到化疗结束。

1.3 观察指标 比较两组患者化疗前后基础卵泡刺激素(bFSH)、血清抗苗勒管激素(AMH)、基础雌激素(bE2)水平和基础窦状卵泡数(bAFC)。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 19.0 统计软件对各项资料进行处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者化疗前和化疗后 6 个月 bFSH 和 bE2 水平比较 两组患者化疗前 bFSH 和 bE2 水平差异均无统计学意义($P>0.05$);化疗后,观察组患者 bFSH 和 bE2 水平均明显低于对照组,且两组患者 bFSH 水平均高于化疗前,bE2 水平均低于化疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者化疗前后 bFSH 和 bE2 水平比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	<i>n</i>	bFSH(mU/mL)		bE2(pmol/L)		<i>P</i>
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	
观察组	40	5.41±1.59	6.72±2.58	148.57±40.65	45.87±12.24	0.000
对照组	40	5.51±1.62	22.13±6.36	138.85±39.47	58.75±17.03	0.000
<i>t</i>		17.854		16.866		
<i>P</i>		0.000		0.000		

2.2 两组患者化疗前和化疗后 6 个月血清 AMH 水平和 bAFC 比较 化疗前,两组患者 AMH 水平和 bAFC 差异无统计学意义($P>0.05$);化疗后,观察组患者 AMH 水平和 bAFC 均明显高于对照组,且两组患者 AMH 水平和 bAFC 均低于化疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者化疗前后血清 AMH 水平和 bAFC 比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	<i>n</i>	AMH(ng/mL)		bAFC(个)		<i>P</i>
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	
观察组	40	3.89±1.64	2.17±1.47	16.71±2.78	11.93±3.23	0.000
对照组	40	3.55±1.45	0.89±0.59	17.78±4.25	3.75±3.01	0.000
<i>t</i>		14.963		15.368		
<i>P</i>		0.000		0.000		

3 讨 论

卵巢对于女性来说是延续生命,承担生育能力的重要器官,以及承担着内分泌等多种女性生理功能^[4]。在宫颈癌的治疗过程中必需的化疗对女性的卵巢功能有严重的损害,从而影响患者的生育能力。化疗药物会导致卵巢功能早衰,且化疗药物对卵巢的损伤是不可逆的,使卵泡数目逐渐减少,最后导致卵巢组织纤维化^[5-6]。有研究显示,GnRH 激动剂可以有效保护卵巢功能^[7-8];人体内由下丘脑分泌 GnRH,GnRH 与垂体前叶的 GnRH 受体结合从而促进 GnRH 的释放,GnRH 可以促进性腺分泌特异性激素以及促进卵子发育成熟,而 GnRH 激动剂的大量持续注入可以使垂体前叶的 GnRH 受体缺乏,从而抑制了 GnRH 的分泌^[9],同时也可以直接阻断卵巢合成雌、孕激素,使原始卵泡的募集和成熟受到抑制,从而有可能进一步使卵泡被化疗药物的破坏而减少,降低卵巢对细胞毒性药物的灵敏度。

本研究结果显示,两组患者化疗前 bFSH 和 bE2 水平差异均无统计学意义($P>0.05$),化疗后,观察组患者 bFSH 和 bE2 水平均明显低于对照组,bFSH 水平均高于化疗前,bE2 水平均低于化疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),这说明 GnRH 激动剂可以有效保护卵巢的储备功能,这与国内学者罗珊等^[10]报道内容相近;两组患者化疗前 AMH 水平和 bAFC 差异无统计学意义($P>0.05$),化疗后,观察组患者 AMH 水平和 bAFC 均明显高于对照组,AMH 水平和 bAFC 均低于化疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),这说明 GnRH 激动剂可以有效改善卵巢功能,这与国外学者 POTOLOG-NAHARI 等^[11]报道内容相近。

综上所述,GnRH 激动剂在早期宫颈癌行保留卵巢根治术过程中可以有效保护患者的卵巢储备功能,值得临床进一步推广应用。(下转第 939 页)

果报告解释及临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(4): 296-300.

[2] YAN L B, ZHU X, BAI L, et al. Mutations in basal core promoter is associated with significant fibrosis in both HBeAg positive and negative treatment-naïve chronic hepatitis B[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2017, 41(3): 296-302.

[3] CHUAYPEN N, SRIPRAPUN M, PRAIANANTATHAVORN K, et al. Kinetics of serum HBsAg and intrahepatic cccDNA during pegylated interferon therapy in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 2017, 89(1): 130-138.

[4] 林琼花. 乙型肝炎病毒前 S1 抗原与乙型肝炎标志物联合测定临床意义探讨[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(13): 1668-1669.

[5] 闵筱辉, 刘婷, 张立伐. 胸腺肽治疗低病毒载量的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的随机对照研究[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(9): 1089-1091.

[6] FERREIRA S D, CHACHÁ S G, SOUZA F F, et al. The HLA-G 14-base pair deletion allele and the deletion/deletion genotype are associated with persistent HBe antigenemia in chronic hepatitis B infection[J]. Hum Immunol, 2017, 78(2): 166-171.

[7] 叶芳丽, 张平安, 杨相升, 等. HBV 感染者血清中 HBeAg, HBeAb 与 Pre-S1 抗原的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(5): 45-46.

[8] PARK Y M, LEE S G. Clinical features of HBsAg sero-clearance in hepatitis B virus carriers in South Korea: A retrospective longitudinal study[J]. World J Gastroen-

terol, 2016, 22(44): 9836-9843.

[9] 王娜, 张淑艳. 乙型病毒性肝炎 5 项检测结果与 HBV-DNA 的关系及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(2): 256-258.

[10] CHIEN T L, WANG J H, KEE K M, et al. Factors predicting HBsAg seroclearance and alanine transaminase elevation in HBeAg-Negative hepatitis B Virus-Infected patients with persistently normal liver function[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0166543.

[11] 黄永珍. 乙型病毒性肝炎患者的血清标志物检验结果分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(11): 1374-1375.

[12] 韩建委, 刘海雄. HBsAg 阳性乙型病毒性肝炎患者 HBsAg, HBeAg 定量值和 HBV-DNA 分析[J]. 现代实用医学, 2014, 26(5): 591-592.

[13] 明翠玲, 李娅. 乙型肝炎 PreS1Ag 表达与 HBV-DNA、HBeAg 相关性研究[J]. 中外医学研究, 2016, 14(29): 56-57.

[14] SHEN T, WU W M, DU W H, et al. Positive association between serum apolipoprotein M levels and hepatitis B virus DNA load in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 210.

[15] CHUAYPEN N, SRIPRAPUN M, PRAIANANTATHAVORN K, et al. Kinetics of serum HBsAg and intrahepatic cccDNA during pegylated interferon therapy in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 2017, 89(1): 130-138.

(收稿日期: 2017-09-14 修回日期: 2017-11-12)

(上接第 935 页)

参考文献

[1] 陈慧. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗卵巢巧克力囊肿的疗效及对卵巢功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 20(8): 2214-2216.

[2] 张萍, 薛秀华, 李锦行. 促性腺激素释放激素激动剂对宫颈癌术后辅助化疗患者卵巢功能的保护作用[J]. 山东医药, 2015, 34(12): 36-37.

[3] 余蓉, 赵军招, 肖仕全, 等. 早卵泡期促性腺激素释放激素激动剂降调节联合人绝经期促性腺激素在卵巢储备功能低下者促排卵中应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 9(23): 1033-1038.

[4] 彭萍, 杨冬梓, 郑澄宇, 等. 促性腺激素释放激素激动剂在化疗患者卵巢功能保护中应用的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 2(11): 139-141.

[5] 蒋凤艳, 张晴晴, 曾健. 促性腺激素释放激素激动剂对乳腺癌术后辅助化疗患者卵巢的保护作用[J]. 山东医药, 2013, 8(25): 16-18.

[6] MUNSTER P N, MOORE A P, ISMAIL-KHAN R, et al. Randomized trial using Gonadotropin-Releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (Neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer[J].

J Clin Oncol, 2012, 30(5): 533-538.

[7] 张晴晴, 蒋凤艳. 促性腺激素释放激素激动剂在女性患者中的临床应用进展[J]. 医学综述, 2013, 15(28): 2710-2712.

[8] FORREST J, PRESUTTI J, DAVIDSON M, et al. A dosimetric planning study comparing intensity-modulated radiotherapy with four-field conformal pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical carcinoma[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24(4): e63-e70.

[9] KOH W J, GREER B E, ABU-RUSTUM N R, et al. Cervical cancer, version 2. 2015[J]. J Nat Compr Canc Netw, 2015, 13(4): 395-404.

[10] 罗珊, 李尚为, 马黔红, 等. 长方案中短效促性腺激素释放激素激动剂使用时间对临床结局的影响[J]. 华西医学, 2014, 6(32): 1082-1085.

[11] POTOLOG-NAHARI P C, FISHMAN A, COHEN I. Protection of ovarian function and fertility using a combination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist during cancer treatment in young females[J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 23(5): 290-294.

(收稿日期: 2017-09-08 修回日期: 2017-11-05)