

醋酸戈舍瑞林缓释植入剂结合腹腔镜手术 治疗子宫内膜异位症的疗效观察

罗红元

[惠阳三和医院(有限合伙)妇科, 广东 惠州 516211]

摘要: **目的** 探讨醋酸戈舍瑞林缓释植入剂结合腹腔镜手术对子宫内膜异位症患者卵巢功能及血清骨桥蛋白(OPN)、组织抑制因子-1(TIMP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响。**方法** 选择2020年1月至2021年1月于惠阳三和医院(有限合伙)进行治疗的72例子宫内膜异位症患者作为研究对象,依据随机数字表法将其分为对照组(36例)和观察组(36例)。两组患者均接受腹腔镜手术治疗,对照组患者术后不联合药物治疗,观察组患者术后联合应用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂皮下注射治疗,每28 d用药1次,持续治疗6个月。比较两组患者术前、术后6个月血清促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)及血清OPN、TIMP-1、MMP-9水平,以及术后并发症发生率。**结果** 与术前比,术后6个月两组患者血清FSH、LH、E₂及血清OPN、TIMP-1、MMP-9水平均降低,且观察组低于对照组;观察组患者术后并发症总发生率低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂结合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症患者,能够有效降低血清OPN水平,调节MMP-9/TIMP-1平衡与性激素水平,改善患者卵巢功能,提高治疗效果,并减少并发症的发生,安全有效。

关键词: 子宫内膜异位症;腹腔镜;醋酸戈舍瑞林缓释植入剂;卵巢功能;骨桥蛋白;组织抑制因子-1;基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R711.71

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.13.0061.03

子宫内膜异位症是女性常见的妇科疾病,也是女性不孕的主要原因之一,其是指活性内膜细胞种植在子宫内宫外引起的疾病,该病的发病机制尚不明确,目前认为其主要致病原因有社会因素、环境变化、遗传因素及免疫功能异常等。近年来,腹腔镜技术不断发展成熟,逐渐被应用于子宫内膜异位症患者的治疗中,并取得了良好的治疗效果^[1]。既往研究表明,腹腔镜手术具有创伤小、术后恢复快等优势,能够快速改善患者症状,但是腹腔镜手术治疗亦属于一种侵入操作,具有一定的风险性,且术后复发率高,因此治疗该病时往往需要结合药物进行治疗^[2]。醋酸戈舍瑞林缓释植入剂属于天然促性腺激素释放激素的一种合成类似物,该药物能抑制脑垂体促性腺激素的分泌,降低血清雌激素水平,改善子宫内膜异位症患者卵巢功能,进而预防术后复发^[3]。因此,本研究旨在探讨醋酸戈舍瑞林缓释植入剂结合腹腔镜手术对子宫内膜异位症患者卵巢功能及血清骨桥蛋白(OPN)、组织抑制因子-1(TIMP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年1月至2021年1月于惠阳三和医院(有限合伙)进行治疗的72例子宫内膜异位症患者作为研究对象,依据随机数字表法将其分为对照组(36例)和观察组(36例)。对照组患者年龄

21~37岁,平均(28.23 ± 5.56)岁;病程1~10个月,平均(3.64 ± 1.07)个月;临床分期^[4]:Ⅲ期23例,Ⅳ期13例。观察组患者年龄22~41岁,平均(26.56 ± 3.32)岁;病程1~8个月,平均(3.62 ± 1.05)个月;临床分期:Ⅲ期21例,Ⅳ期15例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。纳入标准:符合《妇产科学(第8版)》^[5]中子宫内膜异位症的相关诊断标准,且均经病理检查证实者;符合腹腔镜手术指征者;病情稳定,入院前月经正常,盆腔无明显炎症者等。排除标准:合并免疫性疾病、恶性肿瘤者;合并排卵障碍疾病者;长期服用药物的糖尿病、高血压等慢性病患者等。本研究已经院内医学伦理委员会审核并批准,且患者签署知情同意书。

1.2 手术与治疗方法 两组患者均接受腹腔镜手术治疗,于月经后3~7 d进行手术,患者均行气管插管全身麻醉,仰卧,头高脚低膀胱截石位,置入举宫器,于脐下作约1 cm切口,建立气腹,控制气腹压在11~14 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),于麦氏点作2个约0.5 cm的穿刺点,并常规置入10 mm Trocar穿刺,放置观察镜。在腹腔镜下探查,仔细检查卵巢子宫内膜异位病灶的位置及其与周围器官的粘附情况,借助腹腔镜的放大作用,仔细观察子宫、卵巢、输卵管、盆腔各部位腹膜、结直肠壁、阑尾及其他腹腔脏器表面,分离粘连。卵巢内子宫

内膜异位，行剔除术，切除病灶后缝合；骶韧带、腹膜位子官内膜异位，以电凝灼烧病灶，至病灶组织完全破坏，确认止血后将盆腹腔彻底清洗，放置透明质酸钠制剂以减少术后粘连，关腹。术前、术后均常规给予抗生素药物预防感染。对照组患者术后不联合药物治疗，观察组患者腹腔镜手术后第 1 次月经来潮第 1 天给予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂（AstraZeneca UK Limited，注册证号 HJ20160244，规格：10.8 mg/ 支）皮下注射治疗，3.6 mg/ 次，每 28 d 用药 1 次，持续用药治疗 6 个月。

1.3 观察指标 ①卵巢功能。分别于术前、术后 6 个月采集两组患者空腹静脉血 5 mL，以 3 000 r/min 的转速离心 10 min，分离血清，采用酶联免疫吸附实验法测定两组患者血清促卵泡激素（FSH）、促黄体生成素（LH）、雌二醇（E₂）水平。②血清 OPN、TIMP-1、MMP-9 水平。血液采集、血清制备和检测方法同①。③并发症。对两组患者术后出现的头晕头痛、失眠、性欲减退、便秘腹泻等并发症的发生情况进行统计并比较。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件分析本研究数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，行 χ^2 检验；计量资料均经正态性和方差齐性检验，检验符合正态分布且方差齐则以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较行独立 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者卵巢功能指标水平比较 与术前比，术后 6 个月两组患者血清 FSH、LH、E₂ 水平均降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组患者血清 OPN、TIMP-1、MMP-9 水平比较 与术前比，术后 6 个月两组患者血清 OPN、TIMP-1、MMP-9 水平均降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患者并发症发生率比较 观察组患者术后并发症总发生率低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

3 讨论

子宫内膜异位症典型的临床症状有痛经、性交痛及月经不调，已经成为女性不孕的主要原因之一，患者机体会伴有卵巢激素分泌异常、排卵功能障碍等，对妊娠及日常生活产生较大影响。目前子宫内膜异位症的临床治疗主要包括手术治疗和药物治疗，腹腔镜手术是治疗该病的首选手术，该术式不但能缓解子宫内膜异位症患者的痛经、下腹痛、性交痛、月经异常等症状，清除潜在的恶变组织，而且能有效保留患者的生育功能，利于术后妊娠^[6]，但相关研究发现，单独采用腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症较难彻底清除侵袭较深病灶和非典型病灶，导致术后仍有一定的复发率风险，而术后辅助用药则有利于促使残余病灶

表 1 两组患者卵巢功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH(U/L)		LH(U/L)		E ₂ (pmol/L)	
		术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月
对照组	36	11.40±3.62	9.23±1.41*	10.32±2.69	6.13±0.89*	169.55±8.21	125.21±3.02*
观察组	36	11.39±3.63	6.21±1.25*	10.35±2.72	4.43±0.71*	169.39±7.22	96.21±4.68*
t 值		0.012	9.616	0.047	8.959	0.088	31.240
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与术前比，* $P < 0.05$ 。FSH：促卵泡激素；LH：促黄体生成素；E₂：雌二醇。

表 2 两组患者血清 OPN、TIMP-1、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OPN(ng/mL)		TIMP-1(pg/mL)		MMP-9(pg/mL)	
		术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月
对照组	36	23.41±3.25	14.39±2.61*	195.71±12.15	163.27±11.54*	295.32±16.63	174.35±10.59*
观察组	36	23.39±3.23	10.21±2.14*	195.64±12.13	140.39±10.21*	293.27±16.47	143.57±6.71*
t 值		0.026	7.431	0.024	8.909	0.526	14.731
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与术前比，* $P < 0.05$ 。OPN：骨桥蛋白；TIMP-1：组织抑制因子-1；MMP-9：基质金属蛋白酶-9。

表 3 两组患者并发症发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	头晕头痛	失眠	性欲减退	腹泻便秘	总发生
对照组	36	3(8.33)	2(5.56)	2(5.56)	1(2.78)	8(22.22)
观察组	36	1(2.78)	0(0.00)	1(2.78)	0(0.00)	2(5.56)
χ^2 值						4.181
P 值						<0.05

萎缩、坏死，抑制病情进展，避免复发^[7]。

子宫内膜异位症的发生与发展是一个多因素过程，常伴有卵巢功能的变化，属于一种激素依赖性疾病，主要表现为患者血清 FSH、LH、E₂ 性激素紊乱与生育功能异常^[8]。醋酸戈舍瑞林缓释植入剂能够抑制术后垂体分泌促性腺激素，从而抑制 FSH、LH 的释放，调节机体性激素含量，减少卵巢甾体激素分泌，并使雌激素和孕激素的释放受到抑制，促使腹腔镜术后残留病灶萎缩、病灶处微血管形成障碍，最终导致残留病灶逐步坏死^[9-10]。醋酸戈舍瑞林缓释植入剂还能够用于治疗由于雌激素缺乏而引起的一系列生殖泌尿道营养性疾病和精神性疾病，减少腹腔镜术后并发症的发生^[11]。本研究结果中，术后 6 个月观察组患者血清 FSH、LH、E₂ 水平均低于对照组；且观察组患者头晕头痛、失眠、性欲减退、腹泻便秘等并发症总发生率低于对照组，提示醋酸戈舍瑞林缓释植入剂结合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症患者，能够有效改善患者卵巢功能，并减少并发症的发生，安全有效。

OPN 属于一种多功能分泌型磷酸化糖蛋白，其具有促肿瘤细胞增殖、抑制凋亡及血管生成等作用，子宫内膜异位症能够借助 OPN 介导的黏附作用，促进异位内膜细胞黏附并侵袭盆腔内的组织器官表面及周围组织，引起细胞增生与新生血管形成，最终形成异位病灶^[12-13]。MMP-9 属于一种能降解细胞外基质与基底膜的重要酶类，而基底膜和细胞外基质的降解与子宫内膜异位症的形成存在紧密的联系，其能够促进血管内皮细胞增殖，并生成新血管，且能够强化组织细胞间的黏附作用，促使子宫内膜细胞间异位黏附及种植、生长，增强异位子宫内膜的侵袭能力；TIMP-1 作为 MMP-9 的特异性抑制剂，与 MMP-9 建立动态平衡共同维持细胞外基质重建和分解，两者失衡常引发子宫内膜异位生长，导致子宫内膜异位症^[14]。醋酸戈舍瑞林缓释植入剂能够对卵巢分泌功能起到短暂性抑制作用，该作用是可逆的，用药期间能够使患者机体内雌激素高水平状态得以控制，持续性维持残留病灶的无雌激素刺激状态，调控相关促进异位内膜组织增生的因子表达，从而达到促进病灶萎缩甚至消失的目的，控制病情进展^[15]。本研究中，术后 6 个月观察组患者血清 OPN、TIMP-1、MMP-9 水平均低于对照组，提示醋酸戈舍瑞林缓释植入剂结合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症患者，能够有效降低血清 OPN 水平，调节 TIMP-1/MMP-9 平衡，提高治疗效果。

综上，醋酸戈舍瑞林缓释植入剂结合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症患者，能够有效改善患者卵巢功能，降低血清 OPN 水平，调节 TIMP-1/MMP-9 平衡，缓解患者临床症状，提高治疗效果，并减少并发症的发生，安全有效，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] DIZE S P, BORGHESEAN G, JOYEUX L, et al. Evaluation of haptic feedback on bimanually teleoperated laparoscopy for endometriosis surgery[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2019, 66(5): 1207-1221.
- [2] 钱睿亚, 吴霞, 盛洁, 等. 子宫内膜异位症生育指数在腹腔镜手术后的子宫内膜异位症合并不孕患者中的应用价值 [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(4): 233-238.
- [3] ROBERTA G, ANTONINO P, GLORIA C, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multi-center randomized trial[J]. Acta Obstet Gyn Scan, 2015, 94(6): 637-645.
- [4] 付静, 许俊龙, 解建军, 等. 妇产科病理与临床 [M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2010: 158.
- [5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 284.
- [6] SURREY E S, SOLIMAN A M, YANG H, et al. Treatment patterns, complications, and health care utilization among endometriosis patients undergoing a laparoscopy or a hysterectomy: a retrospective claims analysis[J]. Advances in Therapy, 2017, 34(11): 2436-2451.
- [7] 徐燕, 陆菊英. 经腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症的探讨 [J]. 中国妇幼健康研究, 2014, 25(1): 115-118.
- [8] 朱卓儿, 刘英楠, 陈波. 子宫内膜异位症腹腔镜术后应用诺雷得的治疗效果及对雌激素水平和妊娠率的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(20): 4617-4620.
- [9] 刘阳, 郭端英, 姜晓琦. 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症效果 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(1): 28-32.
- [10] 褚媛媛, 何春雷, 朱瑞玉. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂对子宫内膜异位症患者卵巢功能的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(20): 4789-4791.
- [11] 王丽娜. 腹腔镜手术联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗子宫内膜异位症患者的临床效果 [J]. 医疗装备, 2021, 34(19): 109-110.
- [12] 贾晨虹, 李侠. 腹腔镜手术联合诺雷得治疗子宫内膜异位症疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(29): 3243-3245.
- [13] 姬霞, 金娜, 傅金英, 等. 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂在子宫内膜异位囊肿腹腔镜术后患者中的应用研究 [J]. 成都医学院学报, 2017, 12(4): 469-472.
- [14] 庞海霞, 孙静莉. 腹腔镜手术联合戈舍瑞林缓释植入剂治疗子宫内膜异位症合并不孕症 3 年随访观察 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(3): 452-456.
- [15] 吴玲蛟, 邓晓杨, 徐蕾, 等. 腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂治疗有生育要求子宫内膜异位症患者的临床疗效评价 [J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(5): 33-36.