

• 妇科病专题

促性腺激素释放激素激动剂对子宫内膜异位症伴不孕症患者
卵巢功能与妊娠结局的影响

黄 芹

(通山县人民医院妇产科, 湖北 咸宁 437600)

【摘要】目的 探讨促性腺激素释放激素激动剂对子宫内膜异位症伴不孕症患者的临床效果及对其血清糖类抗原 125 (CA125)、人附睾蛋白 4 (HE4)、趋化因子受体-4 (CXCR-4)、基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 水平的影响。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2021 年 6 月通山县人民医院收治的子宫内膜异位症伴不孕症患者 108 例, 按随机数字表法分为两组, 各 54 例。对照组患者采用腹腔镜手术治疗, 观察组患者术后应用促性腺激素释放激素激动剂治疗, 术后均定期随访 1 年。比较两组患者术后 6 个月的治疗效果, 术前和术后 6 个月的主观症状评分, 血清雌二醇 (E_2)、抗苗勒管激素 (AMH)、窦卵泡数目 (AFC) 及 CA125、HE4、CXCR-4、SDF-1 水平, 以及随访 1 年期间的妊娠率和复发率。**结果** 相比对照组, 观察组的总有效率升高; 相比术前, 术后 6 个月两组患者主观症状评分, 血清 E_2 、AMH、CA125、HE4、CXCR-4、SDF-1 水平均降低, 观察组明显低于对照组; 术后两组患者 AFC 均减少, 但较对照组, 观察组增多; 随访期间, 相较于对照组, 观察组患者妊娠率升高, 复发率降低 (均 $P < 0.05$)。**结论** 子宫内膜异位症伴不孕症患者术后应用促性腺激素释放激素激动剂治疗, 可改善其临床症状与卵巢功能, 降低疾病相关肿瘤因子水平, 提高妊娠率, 降低临床复发率, 临床效果显著。

【关键词】 子宫内膜异位症; 不孕症; 促性腺激素释放激素激动剂; 卵巢功能

【中图分类号】 R711.71

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.05.0004.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.05.002

子宫内膜异位症的主要症状表现为持续加重的痛经, 且具有复发、转移等类似恶性肿瘤的特点, 通常会因为输卵管周围粘连对卵母细胞产生影响, 致使多数子宫内膜异位症患者伴有不孕症。腹腔镜手术可将患者的病灶切除, 在临床上具有一定的治疗效果, 但对于深层侵袭、非典型等肉眼看不见的病灶难以清除彻底, 致使术后复发的风险升高^[1]。因此, 术后用药对提高临床治疗效果, 减少复发至关重要。促性腺激素释放激素激动剂被机体吸收后可对卵巢分泌释放雄性激素的过程产生干预效果, 进而对暂时性闭经产生诱导作用, 导致病灶细胞加速凋亡, 改善患者的临床症状^[2]。本研究旨在探讨子宫内膜异位症伴不孕症患者应用促性腺激素释放激素激动剂治疗的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将 2018 年 1 月至 2021 年 6 月通山县人民医院收治的子宫内膜异位症伴不孕症患者 108 例分为两组, 各 54 例。对照组患者病程 1~9 年, 平均 (4.83 ± 1.17) 年; 年龄 22~45 岁, 平均 (28.95 ± 3.62) 岁; 孕次 0~3 次, 平均 (1.82 ± 0.51)

次。观察组患者病程 1~8 年, 平均 (4.76 ± 1.22) 年; 年龄 21~43 岁, 平均 (28.87 ± 3.56) 岁; 孕次 0~4 次, 平均 (1.89 ± 0.53) 次。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《子宫内膜异位症的诊治指南》^[3] 中子宫内膜异位症和《实用不孕不育诊疗学》^[4] 中不孕症的诊断标准者; 经期下腹出现疼痛症状者; 近 3 个月内未接受激素类药物治疗者等。排除标准: 属于男方生殖器发育异常或精液异常导致的不孕者; 伴有生殖器肿瘤者; 合并有子宫肌腺病者等。研究经院内医学伦理委员会批准, 患者及家属均签订知情同意书。

1.2 手术与治疗方法 对照组采用腹腔镜手术, 在患者月经结束后 3~7 d 实施手术操作, 行气管插管后实施全身麻醉, 采用三孔法或四孔法建立主副操作孔和观察孔, 建立气腹, 入腹后观察盆腔情况, 对病灶的位置、大小及其类型进行确定, 手术过程中将腹腔粘连分离, 采用穿刺吸除的方式将较大的病灶清除, 采用剔除术将卵巢型病灶清除, 采用电凝烧灼术和异位结节切除术将骶韧带、腹膜位及深部浸润型病灶清除, 及时将移位的盆腔结构进行恢复, 术中用亚甲蓝测试输卵管通畅情况, 吸去腹腔液, 用 100 mL 0.9% 氯化钠注射液冲洗盆腔, 后用中分子

右旋糖酐 200 mL+ 糜蛋白酶 5 mg+ 地塞米松 10 mg 混合液置于盆腔中防止粘连, 术后实施常规处理。观察组患者术后应用促性腺激素释放激素激动剂治疗: 在术后每月月经来潮第 1 天给予促性腺激素释放激素激动剂达菲林 (Ipsen Pharma Biotech, 注册证号 H20140298, 规格: 3.75 mg/ 剂) 肌肉注射治疗 1 次, 3.75 mg/ 次, 共计注射 6 次。术后均定期随访 1 年。

1.3 观察指标 ①评估两组患者术后 6 个月的临床效果, 症状体征显著缓解, 经超声检查显示盆腔包块消失, 输卵管单侧或双侧通畅且无阳性特征评为显效; 症状体征有所好转, 经超声检查显示盆腔包块明显缩小, 输卵管一侧通畅且阳性特征不明显评为有效; 症状体征无改善, 经超声检查显示仍具有明显的盆腔包块, 输卵管不通畅且阳性特征明显评为无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。②比较两组患者术前和术后 6 个月的主观症状评分^[5], 主要包括体征 (硬结、盆腔触痛) 和盆腔症状 (盆腔痛、痛经、性交痛), 每项评分范围为 0~3 分, 总分 15 分, 得分越高表明主观症状越严重。③分别于术前和术后 6 个月采集患者清晨空腹静脉血 5 mL, 离心处理 10 min, 转速为 3 000 r/min, 用化学发光法检测血清雌二醇 (E_2)、抗苗勒管激素 (AMH); 用阴道超声检测两组患者窦卵泡数目 (AFC)。④血液采集和血清制备方法同③, 用酶联免疫吸附法检测血清糖类抗原 125 (CA125)、人附睾蛋白 4 (HE4)、趋化因子受体 -4 (CXCR-4)、基质细胞衍生因子 -1 (SDF-1)。⑤比较两组患者随访 1 年期间的妊娠情况和复发情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 总有效率及妊娠、复发情况为计数资料, 以 [例 (%)] 表示, 行 χ^2 检验; 主观症状评分, 血清 E_2 、AMH、AFC 及

CA125、HE4、CXCR-4、SDF-1 为计量资料均经检验符合正态分布且方差齐, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 相比对照组, 观察组患者的总有效率升高, 且组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较 [例 (%)]					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	54	28(51.85)	18(33.33)	8(14.81)	46(85.19)
观察组	54	36(66.67)	17(31.48)	1(1.85)	53(98.15)
χ^2 值					4.364
P 值					<0.05

2.2 两组患者主观症状评分比较 与术前相比, 术后 6 个月两组患者的主观症状评分均降低, 观察组较对照组降低, 组间差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者卵巢功能指标比较 与术前相比, 术后 6 个月两组患者的血清 E_2 、AMH 水平均降低, 观察组较对照组降低; 两组患者 AFC 减少, 但观察组较对照组增多, 组间差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者疾病相关肿瘤因子水平比较 与术前比, 术后 6 个月两组患者的血清 CA125、HE4、CXCR-4、SDF-1 水平均降低, 观察组较对照组降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者妊娠率和复发率比较 随访 1 年期间对照组患者的妊娠率为 42.59% (23/54), 观察组为 68.52% (37/54), 观察组高于对照组 ($\chi^2=7.350$); 对照组患者的复发率为 25.93% (14/54), 观察组为 1.85% (1/54), 观

表 2 两组患者主观症状评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体征		盆腔症状		总分	
		术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月
对照组	54	3.68 \pm 1.17	1.67 \pm 0.59*	6.14 \pm 1.52	1.75 \pm 0.75*	9.37 \pm 1.76	2.66 \pm 0.97*
观察组	54	3.74 \pm 1.12	0.46 \pm 0.18*	6.22 \pm 1.55	0.43 \pm 0.12*	9.42 \pm 1.82	0.79 \pm 0.24*
t 值		0.272	14.415	0.271	12.771	0.145	13.752
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与术前比, * $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者卵巢功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	E_2 (U/L)		AMH(ng/mL)		AFC(个)	
		术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月
对照组	54	68.74 \pm 7.73	61.77 \pm 6.29*	2.43 \pm 0.86	2.11 \pm 0.52*	8.67 \pm 1.76	5.36 \pm 1.34*
观察组	54	68.82 \pm 7.65	42.39 \pm 6.07*	2.39 \pm 0.89	1.86 \pm 0.44*	8.69 \pm 1.83	6.95 \pm 1.47*
t 值		0.054	16.292	0.238	2.697	0.058	5.874
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与术前比, * $P < 0.05$ 。 E_2 : 雌二醇; AMH: 抗苗勒管激素; AFC: 窦卵泡数目。

表 4 两组患者疾病相关肿瘤因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA125(U/mL)		HE4(pmol/L)		CXCR-4(μ g/L)		SDF-1(μ g/L)	
		术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月
对照组	54	43.17 \pm 4.23	31.25 \pm 3.19*	58.83 \pm 5.22	49.65 \pm 3.73*	30.23 \pm 3.26	6.58 \pm 1.43*	25.77 \pm 3.11	4.95 \pm 1.07*
观察组	54	43.22 \pm 4.25	18.89 \pm 2.55*	58.77 \pm 5.31	40.46 \pm 3.18*	30.19 \pm 3.29	3.38 \pm 0.95*	25.85 \pm 3.13	2.46 \pm 0.64*
<i>t</i> 值		0.061	22.240	0.059	13.778	0.063	13.697	0.133	14.676
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与术前比，**P*<0.05。CA125：糖类抗原 125；HE4：人附睾蛋白 4；CXCR-4：趋化因子受体 -4；SDF-1：基质细胞衍生因子 -1。

察组低于对照组 ($\chi^2=13.084$)，差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05)。

3 讨论

子宫内膜异位症伴不孕症的发病因素较复杂，与子宫内膜异位症本身对卵巢功能的破坏有关，致使患者的输卵管变硬、变形等异常情况，进而导致不孕。腹腔镜手术在临床应用广泛，其手术创伤较小，可通过手术切除的方式将病灶进行清除，有效缓解患者的症状表现，但清除效果会受到一定的限制，影响预后。

促性腺激素释放激素激动剂达菲林作用部位是异位子宫内
膜与子宫内
膜受体，故其比较适用于子宫内膜异位症治疗，是其术前、术后的辅助用药。E₂可维持女性生殖功能和第二性征；AMH可用来评估卵巢内异位囊肿手术前后的卵巢功能；卵巢储备功能降低主要表现为 AFC 减少^[6]。促性腺激素释放激素激动剂在机体内被吸收后可与垂体后叶受体进行结合，对性腺激素的分泌和释放产生抑制作用，降低 E₂ 水平，改善盆腔内微环境，降低雌激素对子宫内膜的敏感性，抑制异位子宫内膜的生长，使得肉眼不可见或浸润较深的异位病灶发生萎缩，有效降低复发的风险；且能够改善患者盆腔内环境，恢复患者术后卵巢功能，因而促进 AFC 的提升，提高临床妊娠率^[7]。本研究中，相比对照组，观察组患者的总有效率与妊娠率升高，主观症状评分，血清 E₂、AMH 水平及复发率降低，AFC 增多，表明应用促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症伴不孕症患者可有效改善其临床症状与卵巢功能，提高妊娠率，降低复发率。

子宫内膜异位症的病理基础在于血管形成、侵袭等，其病情发展与肿瘤因子密切相关，CA125、HE4、CXCR-4、SDF-1 作为常见的肿瘤因子，在子宫内膜异位症患者体内呈高表达，随着病情加重，患者血液中肿瘤因子水平相应升高^[8]。促性腺激素释放激素激动剂与机体内的促性腺激素受体进行竞争性的结合，将多种激酶、信号通路等进行激活，进而对子宫内膜细胞的浸润和增殖过程产生干预效果，抑制肿瘤因子的生成，有效控制病情进展^[9-10]。本研究中，相比对照组，术后 6 个月观察组患者与疾病相关的

肿瘤因子水平均降低，表明应用促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症伴不孕症患者可有效降低疾病相关因子水平，改善患者临床症状。

综上，应用促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症伴不孕症患者可有效改善患者的临床症状与卵巢功能，降低疾病相关肿瘤因子水平，提高妊娠率，降低复发率，临床效果显著，值得临床应用和推广。

参考文献

[1] 吴玲姣,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.

[2] 方金华,许莉,原二芳.腹腔镜手术联合 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症伴不孕症对患者血清自身免疫功能及卵巢功能影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(6): 1249-1253, 1257.

[3] 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治指南[J].中华妇产科杂志,2015,50(3): 161-169.

[4] 张天华.实用不孕不育诊疗学[M].西安:交通大学出版社,2015: 43-91.

[5] 陈行,苏椿淋,陆鹏荣.腹腔镜术后联合 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症合并不孕患者主观症状、性激素水平及妊娠结局[J].中国计划生育学杂志,2019,27(5): 624-627.

[6] 陈关凤,陆庆春.腹腔镜术后促性腺激素释放激素激动剂、反加疗法联合坤泰胶囊在子宫内膜异位症中的应用效果[J].广西医学,2020,42(11): 1358-1363.

[7] 潘柔屹,余洋,谢祥浩.促性腺激素释放激素激动剂对子宫内膜异位症生育期患者炎症因子及 CXCR-4、SDF-1 的影响[J].实用医院临床杂志,2020,17(3): 142-145.

[8] 冯丽霞,张剑玲,张吉丽,等.同步水降温电凝止血法在腹腔镜卵巢囊肿剥除术中的应用[J].成都医学院学报,2022,17(4): 452-455.

[9] 张泽心,王秀美,薛晓玲.促性腺激素释放激素激动剂对保守性腹腔镜手术后卵巢子宫内膜异位症患者疼痛及生殖激素水平的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(8): 785-788, 791.

[10] 刘海琳,熊志芳.GnRH-a 联合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症合并不孕的临床疗效[J].医学综述,2020,26(1): 204-208.