

戈舍瑞林对子宫内膜异位囊肿腹腔镜术后患者血清学指标及疼痛程度的影响

李大为, 宋秀卿

(苏州大学附属第一医院生殖医学中心, 江苏 苏州 215006)

【摘要】目的 探讨戈舍瑞林对子宫内膜异位囊肿腹腔镜术后患者疼痛程度、雌激素及肿瘤标志物水平的影响。**方法** 选取2020年1月至2022年9月苏州大学附属第一医院收治的80例子宫内膜异位囊肿患者,以随机数字表法将其分为对照组(40例)和观察组(40例)。对照组患者以腹腔镜手术进行治疗,观察组患者在此基础上术后加用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗,28d为1个周期,持续治疗6个周期。比较两组患者临床疗效,术前及术后6个月经周期疼痛改善情况及血清雌二醇(E₂)、催乳素(PRL)、促卵泡刺激素(FSH)、人附睾蛋白4(HE4)、糖类抗原125(CA125)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)水平。**结果** 观察组患者的临床总有效率高于对照组;与术前比,术后6个月经周期两组患者痛经、性交痛、盆腔触痛的疼痛评分及血清E₂、PRL、FSH、HE4、CA125、MAPK水平均降低,观察组低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 子宫内膜异位囊肿腹腔镜术后患者加用戈舍瑞林能够有效改善其疼痛程度,降低患者雌激素与肿瘤标志物水平,进一步提高治疗效果。

【关键词】 子宫内膜异位囊肿;腹腔镜;戈舍瑞林;雌激素;肿瘤标志物;疼痛程度

【中图分类号】 R713

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.13.0074.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.13.025

子宫内膜异位囊肿指具有活性的内膜细胞种植在子宫内以外的位置所形成的囊肿,属子宫内膜异位症的一种,患者临床常表现为月经异常、不孕及性交疼痛等症状。虽然子宫内膜异位囊肿在组织学上属于良性疾病,但其具有浸润、转移、复发等恶性生物学行为发生的可能性,如未得到及时治疗,会不断发展、恶化,引发严重后果。目前子宫内膜异位囊肿发病机制尚不完全明确,但主要以经血逆流种植、体腔上皮化生及诱导学说为主导理论^[1-2]。国内临床对于子宫内膜异位囊肿目前主要以手术或药物治疗为主,腹腔镜手术是临床常见微创术式之一,用于子宫内膜异位囊肿的治疗能够有效减少手术创伤,促进患者术后恢复,但由于该疾病是一种激素依赖性疾病,仅切除病灶无法完全根治,术后复发风险较高^[3]。戈舍瑞林作为一种天然促性腺激素释放素的合成类似物,能够有效抑制脑垂体促黄体生成素的合成,从而使雌激素维持在较低的水平,继而使异位内膜组织萎缩,获得更好的治疗效果^[4]。本研究旨在探讨戈舍瑞林对子宫内膜异位囊肿腹腔镜术后患者血清学指标及疼痛程度的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2020年1月至2022年9月苏州大学附属第一医院收治的80例子宫内膜异位囊肿患者,采

用随机数字表法分为对照组(40例)和观察组(40例)。对照组患者年龄23~42岁,平均(34.51±4.25)岁;病程1~5年,平均(3.03±0.98)年;产次0~3次,平均(1.75±0.58)次。观察组患者年龄22~43岁,平均(34.36±4.11)岁;病程1~6年,平均(3.11±0.95)年;产次1~4次,平均(1.79±0.62)次。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。纳入标准:符合《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》^[5]中子宫内膜异位囊肿的相关诊断标准者,且经影像学检查确诊者;有生育需求或需保留卵巢功能;近3个月内未曾服用过激素类药物者等。排除标准:肝、肾功能异常者;合并有其他生殖系统疾病者;对本研究药物过敏者;合并有精神疾病或无法进行交流沟通者等。患者均签署知情同意书,且本研究经苏州大学附属第一医院医学伦理委员会批准。

1.2 手术与治疗方法 对照组患者以腹腔镜手术进行治疗,患者取膀胱截石位,以腰麻联合持续硬膜外麻醉,麻醉生效后建立二氧化碳(CO₂)人工气腹,以套管针刺经右髂前上棘与脐连线的中外1/3交界处和左侧置入,于电子腹腔镜(上海欧太医疗器械有限公司,型号:OEV-LS5500)直视下置入操作套管对盆腔进行探查,确认患者病灶位置及附近器官情况后对病灶进行粘连分离,囊肿者行异位囊肿剔除术,检查输卵管通畅情况,以美蓝通液术进行检查,一旦存在阻塞则进行输卵管修复造

作者简介:李大为,硕士研究生,主治医师,研究方向:生殖医学,妇科常见疾病的诊治。

口术,术中出血点以电凝法进行止血,尽可能保留患者卵巢及子宫组织,手术完成后以生理盐水进行冲洗并缝合创口,并在术后以抗生素进行抗感染治疗。观察组手术方法与对照组相同,并加用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(AstraZeneca UK Limited,注册证号HJ20160259,规格:3.6 mg/支),3.6 mg/次,随后于术后月经来潮第1天注射,1次/28 d,28 d为1个周期,持续治疗6个周期。

1.3 观察指标 ①临床疗效。治疗6个周期后参照《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》^[5]拟定疗效判断标准。痛经、性交痛及下腹痛等临床症状消失,B超检查下未发现盆腔包块为显效;痛经、性交痛及下腹痛等临床症状有所改善,B超检查下发现腹部包块缩小 $\geq 50\%$,临床症状有所改善为有效;痛经、性交痛及下腹痛等临床症状未见改善,甚至加重,B超检查下发现腹部包块缩小 $<50\%$ 或增大,但临床症状无明显改善为无效。总有效率=显效率+有效率。②疼痛程度。两组患者术前及术后6个月经周期疼痛程度对比,包括痛经、性交痛及盆腔触痛,痛觉以视觉模拟疼痛量表(VAS)^[6]评估,分值范围为0~10分,其中0分表示无疼痛,10分表示剧烈疼痛,得分越高,疼痛程度越严重。③激素水平。两组患者术前及术后6个月经周期后血清雌二醇(E₂)、催乳素(PRL)、促卵泡刺激素(FSH)水平对比,于患者术前及术后6个月经周期后卵泡期空腹采集肘部静脉血4 mL左右,离心(3 000 r/min、10 min)取血清,以放射免疫法检测血清E₂、PRL、FSH水平。④肿瘤标志物。两组患者术前及术后6个月经周期后血清人附睾蛋白4(HE4)、糖类抗原125(CA125)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)水平对比,血液标本采集及血清制备与③中方法相同,采用酶联免疫吸

附法检测血清HE4、MAPK水平;以化学发光法检测血清CA125水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,用 χ^2 检验;计量资料经S-W法检验符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,用t检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者的临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	18(45.00)	13(32.50)	9(22.50)	31(77.50)
观察组	40	22(55.00)	16(40.00)	2(5.00)	38(95.00)
χ^2 值					5.165
P值					<0.05

2.2 两组患者疼痛改善情况比较 术后6个月经周期两组患者痛经、性交痛及盆腔触痛的疼痛评分均低于术前,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 两组患者血清E₂、PRL、FSH水平比较 术后6个月经周期两组患者血清E₂、PRL、FSH水平均低于术前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者血清HE4、CA125、MAPK水平比较 术后6个月经周期两组患者血清HE4、CA125、MAPK水平均低于术前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表4。

表2 两组患者疼痛改善情况比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	痛经		性交痛		盆腔触痛	
		术前	术后6个月经周期	术前	术后6个月经周期	术前	术后6个月经周期
对照组	40	5.98 \pm 0.32	3.04 \pm 0.56*	5.86 \pm 0.35	3.13 \pm 0.57*	5.85 \pm 0.88	3.23 \pm 0.67*
观察组	40	6.09 \pm 0.41	1.99 \pm 0.40*	5.87 \pm 0.42	2.09 \pm 0.31*	5.78 \pm 0.85	2.09 \pm 0.31*
t值		1.338	9.650	0.116	10.137	0.362	9.766
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与术前比,* $P<0.05$ 。

表3 两组患者血清E₂、PRL、FSH水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	E ₂ (pg/L)		PRL(ng/mL)		FSH(mU/L)	
		术前	术后6个月经周期	术前	术后6个月经周期	术前	术后6个月经周期
对照组	40	227.74 \pm 22.82	140.59 \pm 17.33*	20.08 \pm 1.72	13.37 \pm 2.69*	6.36 \pm 1.04	4.19 \pm 0.88*
观察组	40	227.91 \pm 21.99	82.61 \pm 11.84*	20.03 \pm 1.09	9.42 \pm 2.88*	6.37 \pm 1.07	1.97 \pm 0.33*
t值		0.034	17.471	0.155	6.339	0.042	14.939
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与术前比,* $P<0.05$ 。E₂:雌二醇;PRL:催乳素;FSH:促卵泡刺激素。

表4 两组患者血清 HE4、CA125、MAPK 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HE4(ng/mL)		CA125(U/mL)		MAPK(μ g/mL)	
		术前	术后6个月经周期	术前	术后6个月经周期	术前	术后6个月经周期
对照组	40	18.95 \pm 3.94	11.02 \pm 3.97*	43.58 \pm 3.76	20.35 \pm 4.93*	6.63 \pm 1.08	4.84 \pm 0.80*
观察组	40	17.62 \pm 3.78	6.12 \pm 2.15*	43.25 \pm 3.57	14.45 \pm 3.66*	6.58 \pm 1.05	3.89 \pm 0.63*
t 值		1.541	6.864	0.403	6.077	0.210	5.900
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与术前比，* $P < 0.05$ 。HE4：人附睾蛋白4；CA125：糖类抗原125；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶。

3 讨论

子宫内膜异位囊肿是由于子宫内膜异位生长在卵巢内，并随着月经周期而出血，形成陈旧性积血囊肿，囊肿内容物通常呈咖啡色，黏稠如糊状，与巧克力类似，因此也常被称为卵巢巧克力囊肿，是妇科临床常见疾病，多发于25~45岁育龄期女性。由于腹腔镜手术治疗子宫内膜异位囊肿的创伤较小，术后恢复速度较快且较少形成粘连，已成为该病临床最佳的治疗方式，但由于该疾病具有类似于恶性肿瘤的种植、侵袭及远处转移能力，术后仍存在有复发可能。

戈舍瑞林具有抗癌、抑制内分泌及调节雄激素和促卵泡激素的作用，能够使下丘脑减少促性腺激素释放，从而导致雌激素水平逐渐降低，营造假绝经环境，子宫内膜的腺体和间质无法继续增生修复，病灶也会在缺乏雌激素的刺激下逐渐停止生长并发生萎缩，在减轻疼痛症状的同时，有效降低复发的风险^[7]。本研究结果显示，观察组患者的临床总有效率高于对照组；与术前比，术后6个月经周期两组患者痛经、性交痛及盆腔触痛的疼痛评分降低，且观察组低于对照组，表明子宫内膜异位囊肿腹腔镜术后患者加用戈舍瑞林能够有效降低其疼痛程度，进一步提高治疗效果。

临床研究证实，子宫内膜异位囊肿生长、维持与雌激素的分泌代谢具有密切联系，雌激素刺激产生的前列腺素会进一步刺激芳香化酶活性，使得芳香化酶异常表达，进一步刺激异位子宫内膜的生长，使病灶得以维持发展^[8]。子宫内膜异位囊肿虽然是一种良性病变，但内膜细胞附着和侵入表面生长的过程均呈现恶性特征，因此HE4、CA125、MAPK等参与细胞癌变进程的血清因子能够在一定程度对子宫内膜异位囊肿病情进行较为准确的评估^[9]。本研究结果显示，与术前比，术后6个月经周期两组患者血清E₂、PRL、FSH、HE4、CA125、MAPK水平降低，且观察组低于对照组，表明子宫内膜异位囊肿腹腔镜术后患者加用戈舍瑞林能够有效降低患者雌激素水平与肿瘤标志物。分析其原因，可能是由于长期使用戈舍瑞林后能够抑制垂体的促黄体生成素的分泌，通过垂体降调作用减少雌激素分泌；雌激素水平降低一方面会破坏子宫内膜异位囊肿生成

环境，另一方面子宫内膜一旦失去雌激素支持时，会导致内膜细胞无法及时修复，抑制异位子宫内膜活动，使残存病灶逐渐萎缩^[10]。

综上，子宫内膜异位囊肿腹腔镜术后患者加用戈舍瑞林能够有效改善其疼痛程度，降低患者雌激素与肿瘤标志物水平，进一步提高治疗效果，在临床上具有一定的应用价值。但是，由于本研究中心单一、缺乏长期随访，还需要进行后续的长期随访研究，来支持本研究的结论。

参考文献

- [1] 杨敏,李艳,高成英,等.腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术联合使用GnRH-a对卵巢储备功能的影响[J].中国性科学,2019,28(1):93-95.
- [2] 孙宏平,肖惠超.腹腔镜手术治疗绝经期卵巢子宫内膜异位囊肿的有效性与其安全性[J].实用临床医药杂志,2019,23(5):83-85.
- [3] 吴瑜诗,李晓燕,戴毅,等.卵巢子宫内膜异位囊肿合并DIE患者的临床特征和腹腔镜手术后的远期预后[J].中华妇产科杂志,2021,56(12):842-848.
- [4] 刘铃铃,刘振贤.醋酸戈舍瑞林辅助治疗中重度子宫内膜异位症的效果[J].中国临床药理学杂志,2021,37(8):974-976.
- [5] 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.
- [6] 孙兵,车晓明.视觉模拟评分法(VAS)[J].中华神经外科杂志,2012,28(6):645.
- [7] 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.
- [8] 郎景和.子宫内膜异位症的诊断与处理[J].现代妇产科进展,2005,14(1):5-8.
- [9] 姬霞,金娜,傅金英.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.
- [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.