

- (2) 赵娜. 高通量血液透析和血液灌流对肾炎 β_2 -微球蛋白的清除效果研究 (J). 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(2): 302-305.
- (3) 崔晓磊, 高恒波, 田英平, 等. 急性有机磷农药中毒的诊断及鉴别诊断: 《急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)》解读 (J). 河北医科大学学报, 2019, 40(8): 869-871.
- (4) 郑学花, 孙蓉媛, 张利华, 等. 心理护理对重症有机磷农药中毒患者的预后效果 (J). 工业卫生与职业病, 2020, 46(4): 344-346.
- (5) 白艳丽, 李艳, 袁玲玲, 等. 连续性床旁血液滤过对急性有机磷农药中毒患者血清脂蛋白胆碱酯酶活力及心功能指标的影响 (J). 河北医学, 2022, 6(1): 71-76.
- (6) Zhang M, Zhang W, Zhao S, et al. Hemoperfusion in combination with hemofiltration for acute severe organophosphorus pesticide poisoning: A systematic review and meta-analysis (J). J Res Med Sci, 2022, 27(4): 33-37.
- (7) 李晓东, 郭彦聪, 张红, 等. 阿托品微量泵泵入联合血液透析和灌流成功抢救老年尿毒症患者重度有机磷中毒 1 例 (J). 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(2): 175-176.
- (8) 李锋, 薛华, 翟梅, 等. 急性有机磷农药中毒血清 KL-6、TGF- β 水平与呼吸衰竭及预后的相关性 (J). 解放军医药杂志, 2022, 34(4): 43-46.

[文章编号] 1007-0893(2022)17-0090-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.17.029

曲普瑞林辅助腹腔镜下卵巢囊肿剥除术治疗 OMA 患者的效果

姜隽楹 郑昕烨* 陈丽

(福建省妇幼保健院, 福建 福州 350000)

[摘要] **目的:** 分析曲普瑞林与地诺孕素辅助腹腔镜下卵巢囊肿剥除术治疗卵巢子宫内膜异位囊肿 (OMA) 患者的临床效果。**方法:** 选取福建省妇幼保健院 2019 年 10 月至 2021 年 8 月收治的 80 例 OMA 患者为研究对象, 采用奇偶数分组法分为对照组 40 例、观察组 40 例。对照组予以腹腔镜下卵巢囊肿剥除术+地诺孕素治疗, 观察组予以腹腔镜下卵巢囊肿剥除术+地诺孕素+曲普瑞林治疗。比较两组患者临床疗效及治疗前后血清性激素水平、卵巢储备功能、宫颈相关指标、血清生化指标及妊娠率、复发率。**结果:** 治疗后, 两组患者血清卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E2) 水平低于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者血清抗米勒管激素 (AMH) 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者卵巢基质血液阻力指数 (RI)、搏动指数 (PI)、子宫内膜厚度、子宫体积均低于治疗前, 观察组治疗后 RI、PI、子宫内膜厚度均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者血清血管内皮生长因子 (VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、糖类抗原 (CA) 125 水平降低, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组妊娠率为 60.00%, 高于对照组的 37.50%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 曲普瑞林、地诺孕素辅助腹腔镜下卵巢囊肿剥除术治疗 OMA 患者临床疗效及其对性激素水平影响相似, 曲普瑞林辅助治疗更有利于改善卵巢储备功能, 增加卵巢血供, 降低子宫内膜厚度, 提高妊娠率。

[关键词] 卵巢子宫内膜异位囊肿; 曲普瑞林; 地诺孕素; 卵巢囊肿剥除术

[中图分类号] R 711.75 **[文献标识码]** B

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMS) 属于良性等恶性生物学行为, 卵巢子宫内膜异位囊肿 (ovarian endometrioma, OMA) 是 EMS 常见亚型, 其病理特征为

[收稿日期] 2022-07-05

[作者简介] 姜隽楹, 女, 副主任医师, 主要研究方向是妇科内分泌疾病治疗。

[*通信作者] 郑昕烨 (E-mail: zxy9901@163.com)

子宫内膜腺体、间质细胞于子宫腔外生长,治疗根本在于缩小或去除包块,卵巢囊肿剥除术是其主要治疗方案^[1]。地诺孕素属于选择性黄体激素类药物,卵巢囊肿剥除术后采用地诺孕素治疗可降低雌激素水平,减轻子宫内膜异位性疼痛^[2]。促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)可抑制雌激素分泌,促进卵巢囊肿剥除术后残留子宫内膜凋亡,研究显示曲普瑞林属于人工合成 GnRH-a 类药物,可降低雌激素水平,抑制卵巢功能,并可降低血小板源性生长因子水平,改善患者临床症状^[3]。本研究主要探讨曲普瑞林、地诺孕素辅助腹腔镜下卵巢囊肿剥除术对 OMA 患者血清性激素及妊娠率的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取福建省妇幼保健院 2019 年 10 月至 2021 年 8 月收治的 80 例 OMA 患者为研究对象,采用奇偶数分组法分为对照组 40 例、观察组 40 例。对照组患者年龄 28~37 岁,平均(32.48±1.31)岁,体质量指数 19~26 kg·m⁻²,平均(21.35±0.68) kg·m⁻²,痛经时间 35~65 个月,平均(53.67±3.22)个月。观察组患者年龄 26~42 岁,平均(33.29±2.26)岁,体质量指数 18~27 kg·m⁻²,平均(21.77±1.23) kg·m⁻²,痛经时间 32~71 个月,平均(54.16±5.38)个月。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1)符合 OMA 诊断标准^[4];(2)接受卵巢囊肿剥除术者;(3)单侧囊肿者;(4)囊肿直径>5 cm 者;(5)近 3 个月内未服用激素类药物者。

1.1.2 排除标准 (1)合并子宫肌瘤者;(2)单房囊肿≥4 cm;(3)合并恶性肿瘤者;(4)高泌乳素血症、库兴综合征等内分泌系统疾病者;(5)既往行附件手术者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 予以腹腔镜下卵巢囊肿剥除术,使用腹腔镜探查盆腹腔,分离盆腔粘连,在脐轮下缘做切口(1 cm)建立气腹,置于镜体,于两侧麦氏点置入穿刺套管(5 mm),腹腔镜探头明确囊肿大小、粘连范围,第 2、3 孔置入分离钳。使用冷器械行卵巢囊肿剥除术,切开卵巢皮质,使用分离钳分离,切除囊肿,术毕用 0.9% 氯化钠注射液清洗创面止血,明确出血点,采用双极电流进行点状电凝止血,使用 3-0 聚酯线缝合,缝合完成后在卵巢皮质内打结,反复向冲洗盆腹腔。术后第 1 次

月经来潮第 2 天开始口服地诺孕素(德国 Jenapharm GmbH & Co.KG, 国药准字 H20180090) 2 mg·d⁻¹, 治疗 1 周,连续治疗 3 个月经周期。

1.2.2 观察组 在对照组基础上予以曲普瑞林(丹东医创药业有限责任公司, 国药准字 H20054645) 治疗,术后第 1 次月经来潮第 2 天开始皮下注射曲普瑞林, 500 μg·次⁻¹, 1 次·d⁻¹, 治疗 1 周,连续治疗 3 个月经周期。

1.3 观察指标

(1) 治疗结束后评价两组患者临床疗效^[5]。显效:临床症状基本消失, B 超检查显示盆腔无囊肿,未复发;有效:临床症状明显改善, B 超检查显示盆腔囊肿物明显减小,无复发;无效:盆腔囊肿物又再次增大或出现复发。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。(2) 采集血液样本。分别于治疗前、治疗结束后第 1 次月经来潮第 2 天,采集两组空腹静脉血 5 mL, 3500 r·min⁻¹ 离心 15 min 分离血清,置于-80℃冰箱待测。(3) 比较两组患者治疗前后血清性激素水平。采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E2)水平,上海酶联生物提供检测试剂盒,使用 COBAS INTEGRA 800 全自动生化分析仪(瑞士罗氏)检测。

(4) 比较两组治疗前后卵巢储备功能。采用电化学发光法检测血清抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平,广州奥瑞达生物提供检测试剂盒;LOGIQ 型彩色多普勒超声(美国 GER 公司)进行阴道超声检查双侧卵巢窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)。

(5) 比较两组患者治疗前后宫颈相关指标。超声检测卵巢基质血流阻力指数(resistance Index, RI)、搏动指数(pulsatility index, PI)、子宫内膜厚度、子宫体积。

(6) 比较两组患者治疗前后血清生化指标。ELISA 法检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA) 125 水平,上海酶联生物提供 VEGF 检测试剂盒,武汉艾美捷提供 TNF-α、CA125 检测试剂盒。(7) 比较两组患者妊娠率、复发率。随访 6 个月后记录妊娠、复发情况,妊娠定义为月经第 35 d 经 B 超检查出孕囊,复发定义为影像学检查时盆腔内存在肿物且伴随渐进性腹痛症状。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较 ($n = 40$, 例)

组别	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	23	10	7	82.50
观察组	20	16	4	90.00

2.2 两组患者血清性激素水平比较

治疗后,两组患者血清FSH、LH、E2水平低于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但两组患者组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组患者血清性激素水平比较 ($n = 40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FSH/ $U \cdot L^{-1}$	LH/ $U \cdot L^{-1}$	E2/ $ng \cdot L^{-1}$
对照组	治疗前	5.41 ± 0.82	6.82 ± 1.27	176.34 ± 27.78
	治疗后	2.78 ± 0.46 ^a	2.82 ± 0.46 ^a	118.87 ± 22.29 ^a
观察组	治疗前	5.38 ± 0.79	6.88 ± 1.29	178.42 ± 28.47
	治疗后	2.83 ± 0.54 ^a	2.71 ± 0.40 ^a	113.46 ± 20.82 ^a

注:FSH—卵泡刺激素;LH—黄体生成素;E2—雌二醇。与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者卵巢储备功能比较

治疗后,两组患者AMH水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者AFC比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组患者卵巢储备功能比较 ($n = 40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	AMH/ $\mu g \cdot L^{-1}$	AFC/个
对照组	治疗前	5.34 ± 1.18	8.49 ± 2.41
	治疗后	4.31 ± 1.09 ^b	8.42 ± 2.39
观察组	治疗前	5.30 ± 1.06	8.55 ± 2.45
	治疗后	3.45 ± 1.05 ^{bc}	7.89 ± 2.33

注:AMH—抗米勒管激素;AFC—窦卵泡计数。与同组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者宫颈相关指标比较

治疗后,两组患者RI、PI、子宫内膜厚度、子宫体积均低于治疗前,观察组治疗后RI、PI、子宫内膜厚度均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 两组患者宫颈相关指标比较 ($n = 40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	RI	PI	子宫内膜厚度/mm	子宫体积/ cm^3
对照组	治疗前	0.84 ± 0.19	3.61 ± 1.12	9.81 ± 2.27	148.27 ± 29.42
	治疗后	0.63 ± 0.14 ^d	3.08 ± 0.85 ^d	6.66 ± 1.89 ^d	101.08 ± 26.93 ^d
观察组	治疗前	0.82 ± 0.17	3.58 ± 1.09	9.88 ± 2.29	151.02 ± 30.34
	治疗后	0.51 ± 0.11 ^{de}	2.71 ± 0.53 ^{de}	5.62 ± 1.57 ^{de}	96.34 ± 22.11 ^d

注:RI—阻力指数;PI—搏动指数。与同组治疗前比较,^d $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^e $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者血清生化指标比较

治疗后,两组患者血清VEGF、TNF- α 、CA125水平降低,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表5 两组患者血清生化指标比较 ($n = 40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	VEGF/ $pg \cdot mL^{-1}$	TNF- α / $ng \cdot mL^{-1}$	CA125/ $IU \cdot mL^{-1}$
对照组	治疗前	237.19 ± 59.06	1.80 ± 0.51	59.85 ± 14.95
	治疗后	131.16 ± 30.05 ^f	1.11 ± 0.31 ^f	22.37 ± 6.46 ^f
观察组	治疗前	233.47 ± 54.82	1.78 ± 0.49	61.03 ± 16.34
	治疗后	105.32 ± 25.11 ^{fg}	0.89 ± 0.20 ^{fg}	18.86 ± 5.28 ^{fg}

注:VEGF—血管内皮生长因子;TNF- α —肿瘤坏死因子- α ;CA125—糖类抗原。

与同组治疗前比较,^f $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^g $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者妊娠率、复发率比较

观察组复发率5.00%(2/40),对照组复发率7.50%(3/40),两组组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组妊娠率为60.00%(24/40),高于对照组的37.50%(15/40),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

OMA异位子宫内膜组织可出现纤维化、周期性出血等,破坏卵巢、盆腔腹膜组织,引起盆腔慢性炎症反应,造成组织淤血或盆腔粘连,最终增加不孕发生风险。腹腔镜下卵巢囊肿剥除术可恢复OMA解剖结构,去除可见病变,具有创伤小、恢复快等优点,术后联合GnRH-a可提高手术治疗效果。

地诺孕素具有抗雄激素活性作用,可抑制卵巢机能、子宫内膜细胞增殖,致使病灶减小,促进卵巢功能恢复。曲普瑞林可调节垂体功能,继而抑制促性腺激素分泌,可抑制氧化应激反应继而改善雌激素水平,研究表明曲普瑞林可与外周GnRH受体结合,降低内膜细胞活性,降低子宫内膜厚度,促使异位内膜组织退化,进而抑制病情发展,提高妊娠率^[6]。本研究显示两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明术后曲普瑞林、地诺孕素辅助治疗效果相似。OMA与内源性雌激素水平有关,该疾病发生、发展、消退与雌激素关系密切,FSH、LH属于促性腺激素,可促使卵巢分泌雌激素及机体排卵,并可促使破裂卵泡形成黄体,进一步分泌雌激素、孕激素;E2属于雌激素,可维持女性性功能、第二特征,促进女性内外生殖器生长发育,其与孕激素相互作用可形成月经周期,一旦性激素水平紊乱可能促进OMA发生发展。本研究发现,治疗后,两组患者血清FSH、LH、E2水平低于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但两组患者组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),

表明术后曲普瑞林、地诺孕素辅助治疗可改善性激素紊乱状态,降低雌激素水平,阻止病情发展。

AMH、AFC 可反映卵巢功能状态,其中 AMH 是反映卵巢储备功能的主要指标,本研究结果显示,治疗后两组 AMH 水平低于治疗前,且观察组低于对照组,而两组间 AFC 比较无明显差异,这与曹啸俊等^[7]研究结果近似,表明术后曲普瑞林辅助治疗可改善卵巢储备功能。结合上述结果表明曲普瑞林可改善卵巢微循环、调节性激素轴,抑制子宫内膜细胞增殖,促使病灶萎缩,抑制促性腺激素释放,以此减轻其对病灶组织刺激,进而促使卵巢功能恢复。子宫内膜功能、血流灌注之间存在密切联系,RI、PI、子宫内膜厚度、子宫体积可反映子宫血液循环状态,本研究中治疗后观察组 RI、PI、子宫内膜厚度低于对照组,表明术后曲普瑞林辅助治疗可改善子宫血流状态,促使子宫内膜血液灌流量升高,以此增强子宫内膜组织耐受性。

OMA 与炎症、激素、血管生成异常有关,子宫内膜脱落发生后发生迁移,移植于卵巢、子宫直肠窝等,进而促使异位病灶形成,其生长发育需充足血液供给。VEGF 属于血管壁生长因子,可作用于血管内皮细胞,促使新生血管生成,其水平升高可刺激血管网增生,促进 EMS 发生;TNF- α 可促进子宫内膜细胞/间质细胞增殖、黏附,促进 EMS 病灶形成;EMS 病灶处腹膜损伤导致血液中 CA125 水平升高^[8]。本研究显示治疗后观察组血清 VEGF、TNF- α 、CA125 水平低于对照组,表明术后曲普瑞林辅助治疗可抑制 VEGF、TNF- α 、CA125 表达,抑制 OMA 病灶发展,进而改善其卵巢功能。同时本研究发现观察组、对照组复发率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),其妊娠率明显高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),表明术后曲普瑞林辅助治疗可提高 OMA 患者妊娠率,但曲普瑞林、地诺孕素辅助治疗

后复发率相似,这可能是由于 OMA 复发还受其他因素调节,仍需进一步探究。

综上所述,曲普瑞林、地诺孕素辅助腹腔镜下卵巢囊肿剥除术对 OMA 治疗效果相似,可降低性激素水平,曲普瑞林辅助治疗更有利于改善卵巢储备功能、卵巢血供及降低子宫内膜厚度,并可抑制 VEGF、TNF- α 、CA125 表达,提高妊娠率。

〔参考文献〕

- (1) 宋雯,吴丹,丛慧芳,等.桂香温经止痛颗粒联合中药灌肠治疗卵巢子宫内膜异位囊肿疗效观察[J].中医药学报,2021,49(10):72-75.
- (2) 王久兰,何伟,周夏伶,等.地诺孕素、亮丙瑞林辅助治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的临床效果比较[J].中国妇产科临床杂志,2022,23(3):275-277.
- (3) 赵骏达,梁凌云,马俊旗.曲普瑞林联合腹腔镜子宫肌瘤剔除术对子宫肌瘤患者激素水平、月经及子宫肌瘤复发的影响[J].新疆医科大学学报,2020,43(6):741-744.
- (4) 中国中西医结合学会妇产科专业委员会.子宫内膜异位症中西医结合诊治指南[J].中国中西医结合杂志,2019,39(10):1169-1176.
- (5) 周鑫,唐晖,金莉,等.腹腔镜术后坤泰胶囊联合促性腺激素释放激素激动剂治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的临床效果[J].广西医学,2020,42(10):1224-1227.
- (6) 徐铮铮,汪向红,李利玲,等.醋酸曲普瑞林注射液联合炔雌醇环丙孕酮片治疗 PCOS 不孕症的效果及对相关激素水平的影响[J].中国性科学,2020,29(4):63-66.
- (7) 曹啸俊,刘姝灵,陆舜华,等.地诺孕素对卵巢子宫内膜异位囊肿患者术后复发及卵巢储备功能的影响[J].实用药物与临床,2021,24(9):809-812.
- (8) 夏莹,周晓莉,刘杰,等.活血通络解毒汤对血瘀蕴毒型子宫内膜异位症患者卵巢功能及血清 VEGF、TNF- α 、CA125 水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(23):2556-2561.