doi:10.11659/jjssx.04E023008

·临床研究·

地诺孕素对子宫内膜异位症腹腔镜手术后疗效的影响

黄 琦,崔彬彬,周丽华,叶明珠 (厦门大学附属中山医院妇产科,福建 厦门 361003)

[摘 要] **目的** 观察地诺孕素对子宫内膜异位症(EMT)腹腔镜手术后患者卵巢储备功能及妊娠的影响。**方法** 选择我院收治的120例EMT患者为研究对象,将其随机分为观察组(n=60)和对照组(n=60)。对照组术后于皮下注射醋酸亮丙瑞林微球治疗,观察组在对照组的基础上联合地诺孕素治疗。比较2组患者临床疗效、疼痛情况、卵巢储备功能指标、血清因子表达情况、妊娠与复发情况。**结果** 观察组患者治疗后总有效率明显高于对照组(P<0.05)。治疗后2组患者疼痛情况较治疗前明显改善(P<0.05),且观察组疼痛改善情况优于对照组(P<0.05)。2组患者治疗后窦卵泡(AFC)数量无明显变化(P>0.05),抗缪勒管激素(AMH)水平较治疗前明显降低(P<0.05),且观察组低于对照组(P<0.05)。2组患者治疗后血管内皮生长因子(VEGF)、糖类抗原125(CA125)、半乳糖凝集素3(Gal-3)以及基质金属蛋白酶-2(MMP-2)等血清因子表达较治疗前明显降低(P<0.05),且观察组低于对照组(P<0.05)。术后随访1年,观察组患者妊娠率明显高于对照组(P<0.05);2组患者复发率比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 地诺孕素应用于EMT腹腔镜术后可有效提高患者临床疗效,改善卵巢储备功能及疼痛症状,提高妊娠率。

[关键词] 地诺孕素;子宫内膜异位症;卵巢储备功能;妊娠
[中图分类号] R713.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2023-04-04

Effect of dinorgestrel on the curative effect after laparoscopic surgery for endometriosis

HUANG Qi, CUI Bin-bin, ZHOU Li-hua, YE Ming-zhu (Department of Obstetrics and Gynecology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen Fujian 361003, China)

Abstract: Objective To observe the effect of dinorgestrel on ovarian reserve function and pregnancy in patients with endometriosis (EMT) after laparoscopic surgery. **Methods** A total of 120 patients with EMT admitted to our hospital were selected as the research subjects, and they were randomly divided into the observation group (n=60) and the control group (n=60). The control group was treated with subcutaneous injection of leuprorelin acetate microspheres after operation, while the observation group was treated with dinorgestrel on the basis of the control group. The clinical efficacy, pain, ovarian reserve function index, serum factor expression, pregnancy and recurrence were compared between the two groups. **Results** The total effective rate after treatment of the observation group was significantly higher than that of the control group (P<0.05). The pain after treatment of the two groups was significantly improved compared to that before treatment (P<0.05), and the pain improvement of the observation group was better than that of the control group (P<0.05). The number of antral follicle count (AFC) after treatment in the two groups had no obviously change (P>0.05), the anti-müllerian hormone (AMH) levels were significantly lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group (P<0.05). The expressions of serum factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), carbohydrate antigen 125 (CA125), recombinant human galectin-3 (Gal-3), and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) after treatment in the two groups were significantly lower than those before treatment (P<0.05), and the observation group was lower than the control group (P<0.05). The patients were followed-up for 1 year, the pregnancy rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (P<0.05); there was no statistically significant difference in the recurrence rate between the two groups (P>0.05). **Conclusion** The application of dinorgestrel after laparoscopic surgery for EMT can effectively improve the clinical efficacy, improve the ovarian reserve function and pain symptoms, and increase pregnancy rate of patients.

Keywords: dinorgestrel; endometriosis; ovarian reserve function; pregnancy

子宫内膜异位症(endometriosis,EMT)是临床较为常见的妇科疾病,指子宫内膜腺体与间质出现于子宫体外部位,属于一种激素依赖性疾病,好发于育龄期女性[1-2]。EMT包括深部浸润型、腹膜型以及卵巢型,临床多表现为慢性盆腔疼痛以及痛经[3]。据报道,约10%的育龄期女性和50%的低生育率女性受EMT疾病影响,其中30%的患者并发不孕症,严重威胁患者身心健康[4-5]。目前临床治疗EMT的方式较多,其中以外科手术及药物治疗最为常见。虽然腹腔镜手术干预可有效提高EMT患者生活质量,但患者总体预后并不理想,且术后复发率也较高。为避免二次手术,术后多采用联合用药的方式进行干预[6-7]。然而部分患者治疗后的卵巢功能仍有待改善,且妊娠率较低。因

[基金项目] 福建省自然科学基金(2022J011342)
[通信作者] 叶明珠,E-mail:yemingzhu1222@163.com

此,寻找一种能够控制患者病情且不影响卵巢功能的药物联合干预方式尤为重要[8]。地诺孕素属于混合孕激素,具有孕酮衍生物和甲睾酮衍生物的双重特性,可有效改善患者疼痛症状,使其具有良好的耐受性与安全性[9]。但目前对于地诺孕素用于EMT腹腔镜术后的效果尚不清楚。基于此,本研究将地诺孕素用于EMT术后患者的治疗,观察其应用效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2019年1月至2022年3月我院收治的120例EMT患者为研究对象,将其随机分为观察组(n=60)和对照组(n=60)。对照组年龄(27.6±2.5)岁;囊肿直径(3.8±0.6)cm;病程(3.2±0.9)年;月经周期(31.1±2.8)d;经期(6.5±0.4)d。观察组年龄(28.1±2.2)岁;囊肿直径(3.6±0.8)cm;病程(3.0±0.8)年;月经周期(31.9±2.2)d;经期(6.6±0.6)d。2组患者临床资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。本研究已通过我院伦理会批准同意(2019第007号)。纳入标准:符合《子宫内膜异位症中西医结合诊治指南》[10]中相关诊断标准,且符合腹腔镜手术指征;患者伴侣生育功能正常;年龄≥18周岁,且愿意配合治疗;囊肿直径<5 cm;临床资料齐全。排除标准:存在手术禁忌证或对研究药物过敏;伴有恶性肿瘤或精神类疾病;因输卵管手术、人工流产以及盆腔炎等导致不孕;伴有其他妇科疾病或自身免疫疾病。

1.2 方法

所有患者于月经结束1周内进行腹腔镜手术,患者全身麻醉后,于脐上方1 cm处作穿刺口,然后置入腹腔镜,建立气腹。通过腹腔镜探头对患者盆腔仔细探查,确定病灶部位并进行切除或电凝,针对盆腔粘连部位,采用钝性剥离和双极电凝。如患者输卵管仍不通畅,则给予亚甲蓝注射液(规格2 mL∶20 mg),必要时行输卵管伞端造口术。采用生理盐水反复冲洗盆腔,直至灌洗液清澈透明。对照组患者于术后月经开始1~5 d皮下注射醋酸亮丙瑞林微球3.75 mg,每4周1次,治疗6个月。观察组患者则在此基础上给予地诺孕素片(规格2 mg)口服,每日1片,治疗6个月。

1.3 观察指标

采用视觉模拟量表(visual analogue scale,VAS)评分评估2组患者非经期下腹痛、痛经以及性交痛等疼痛情况,VAS评分为0~10分,0分表示无痛,10分表示剧痛。比较2组患者临床疗效[11],疗效判定标准:治愈为临床症状以及下腹疼痛、盆腔疼痛等体征消失,且B超检查示无盆腔包块;有效为临床症状以及下腹疼痛、盆腔疼痛等体征逐渐消失,且B超检查示盆腔包块缩小;无效为临床症状、体征以及盆腔包块(B超检查)较治疗前无明显变化,甚至出现加重趋势。比较2组患者卵巢储备功能,检查患者治疗前及治疗后的抗缪勒管激素(anti-müllerian hormone,AMH)水平,采用B超检查患者窦卵泡(antral follicle count,AFC)数量。比较2组患者治疗前后的血清糖类抗原125 (carbohydrate antigen 125,CA125)、半乳糖凝集素3(recombinant human galectin-3,Gal-3)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)以及基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2,MMP-2)等指标表达情况。术后随访1年,观察2组患者复发及妊娠情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床疗效比较

观察组患者治疗后总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 患者临床疗效比较[n=60,例(%)]

组别	治愈	有效	无效	总有效
对照组	28(46.67)	20(33.33)	12(20.00)	48(80.00)
观察组	33(55.00)	23(38.33)	4(6.67)	56(95.00)
χ^2				4.615
P				0.032

2.2 患者治疗前后VAS评分比较

2组患者治疗前非经期下腹痛、痛经以及性交痛等比较差异无统计学意义(P>0.05);2组患者治疗后疼痛情况较治疗前明显改善(P<0.05),且观察组疼痛改善情况优于对照组(P<0.05),见表2。

2.3 患者治疗前后卵巢储备功能比较

3组患者治疗前AFC、AMH等卵巢储备功能指标比较差异无统计学意义(P>0.05);2组患者治疗后AFC数量无明显变化(P>0.05),AMH水平较治疗前明显降低(P<0.05),且观察组低于对照组(P<0.05),见表3。

2.4 患者治疗前后血清因子表达情况

2组患者治疗前VEGF、CA125、Gal-3以及MMP-2等血清因子表达比较差异无统计学意义(P>0.05);2组患者治疗后VEGF、CA125、Gal-3以及MMP-2等血清因子表达较治疗前明显降低(P<0.05),且观察组低于对照组(P<0.05),见表4。

表2 患者治疗前后VAS评分比较($\bar{x}\pm s$,n=60,分)

组别	非经期下腹痛		痛经		性交痛	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	5.41±1.05	1.96±0.35*	5.92±0.82	2.37±0.30*	4.65±0.67	2.54±0.46*
观察组	5.32±1.02	1.74±0.32*	6.05±1.03	2.15±0.41*	4.57±0.73	2.20±0.39*
t	0.476	3.593	0.765	3.354	0.625	4.367
P	0.635	0.000	0.446	0.001	0.533	0.000

*:与治疗前比较,P<0.05

表3 患者治疗前后卵巢储备功能比较($\bar{x}\pm s$,n=60)

组别	AFC(个)		AMH(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	8.91±3.40	8.30±3.10	5.44±2.41	4.38±1.85*
观察组	8.82±3.25	7.47±2.31	5.51±2.33	3.48±1.73*
t	0.148	1.663	0.162	2.752
P	0.882	0.099	0.872	0.007

*:与治疗前比较,P<0.05

2.5 患者妊娠和复发情况

术后随访1年,观察组患者妊娠率为81.67%(49/60),高于对照组的65.00%(39/60),差异具有统计学意义(P<0.05);观察组的复发率为3.33%(2/60),与对照组的11.67%(7/60)比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

表4 患者治疗前后血清因子表达情况($\bar{x}\pm s$,n=60)

组别	VEGF(pg/mL)		CA125(IU/mL)		Gal-3(ng/L)		MMP-2(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	161.62±110.43	124.52±84.25*	74.41±13.69	60.83±11.30*	7.25±3.44	6.71±2.42*	222.66±41.58	168.62±22.36*
观察组	158.53±105.62	85.41±65.36*	72.22±13.74	41.72±9.24*	7.32±3.50	5.44±2.32*	219.71±46.39	138.51±15.40*
t	0.157	2.841	0.875	10.141	0.110	2.934	0.367	8.590
P	0.876	0.005	0.384	0.000	0.912	0.004	0.714	0.000

*:与治疗前比较,P<0.05

3 讨论

EMT在女性孕龄期阶段具有较高的患病率,在绝经女性群体中,其多呈萎缩退化状态[12]。EMT的病理变化包括周期性出血、异位内膜纤维化,其临床表现为慢性盆腔痛、异位结节、不孕等,可对患者盆腔器官、盆腔组织、胸、腹以及四肢造成较大影响,尤其是患者卵巢、宫底韧带等[13]。EMT患者以痛经最为常见,以继发性疼痛为主要表现,呈进行性持续加重趋势,于月经来潮数天前出现疼痛症状,月经最后1天疼痛最严重,随月经量减小,患者疼痛可逐渐减轻。痛经的主要原因与EMT病灶部位伴有出血,继而导致局部组织炎症反应相关[14]。有研究表明,约50%的EMT患者存在不孕,这是由于EMT会导致输卵管周围粘连,影响卵泡、卵子、精子及受精卵的运输,导致排卵异常[15]。既往研究表明,EMT与子宫内膜异位症的发生、发展密切相关,患者子宫内膜组织通常会出现异位生长现象,受卵巢激素的影响,可能引起周期性出血等情况[16]。此外,EMT病灶周围常见纤维组织增生,严重者甚至可能出现粘连,从而增加不孕风险。目前,针对EMT临床多以减少病灶、缓解疼痛以及提高妊娠率等为干预目标,腹腔镜手术虽然具有创伤小、出血少、术后恢复快等优势,但仍需联用相关药物以提高临床疗效。

地诺孕素是一种新型孕激素药物,为人工合成孕激素,无雄激素活性及糖皮质激素作用,并对患者脂代谢、糖代谢以及雌激素影响较小;同时地诺孕素的吸收率相对较高,药物半衰期10 h,可通过肾代谢排除。地诺孕素在EMT中的作用机制主要通过调节下丘脑-腺垂体-卵巢轴,从而影响卵巢功能,并抑制体内的雌激素代谢酶合成,降低雌激素表达。此外,地诺孕素在抗炎、抗血管生成等方面也具有较好的效果,可对异位病灶的发生及进展起到抑制作用。既往研究显示,地诺孕素能够有效抑制促性腺激素分泌,降低雌二醇表达,连续使用地诺孕素可使患者体内环境处于高孕激素、低雌激素状态,使子宫内膜蜕膜化,继而逐渐萎缩。多数患者服用地诺孕素耐受较好,即便是大剂量服用,亦不会对患者脂代谢、凝血、肾上腺、甲状腺以及肝等的功能产生影响[17],由此可见地诺孕素具有较高的安全性。

本研究将地诺孕素用于EMT患者中发现,观察组患者治疗后总有效率明显高于对照组。既往研究中EMT患者服用地诺孕素后的总有效率达95.62%[18],本研究结果与之基本相符。提示地诺孕素治疗EMT患者的效果可靠。本研究中观察组患者非经期下腹痛、痛经以及性交痛等的改善情况优于对照组,表明地诺孕素可有效缓解EMT患者的疼痛症状。AMH是评价

女性卵巢储备功能的可靠指标。有研究显示,与良性卵巢囊肿患者或健康女性相比,EMT患者的卵巢储备功能降低,并且AMH下降速度明显更快,随访发现,尽管患者的卵巢储备指标得到了改善,但仍未恢复到术前的水平,表明EMT病变对卵巢功能造成了较大的影响,而地诺孕素治疗可在一定程度上抑制卵巢储备功能,但需要更长时间才能恢复到正常水平[19]。Muzii等[20]给予EMT患者6个月的地诺孕素治疗发现,与治疗前相比,治疗后患者的AMH、AFC表达有所下降,可能由地诺孕素的抑制作用导致卵巢功能受到影响所致,但组内对比无明显差异,可能与样本量太小相关。本研究结果显示,治疗后2组患者AFC数量无明显变化,AMH较治疗前明显降低,且观察组AMH低于对照组。提示联合地诺孕素治疗对患者卵巢储备功能的抑制效果更佳。CA125是临床常用于辅助诊断EMT的可靠指标。MMP-2表达水平异常与子宫内膜的异位生长密切相关,其可诱导基底膜及细胞外基质中的成分降解,加速疾病进展。而Gal-3高表达可导致内膜细胞转移、侵袭,继而浸润体内正常组织,加剧病灶进展。VEGF属于一种血管生成因子,其表达水平升高可促进EMT患者体内异位灶新生血管形成,导致腹部疼痛、月经不尽以及充血等发生。本研究结果显示,2组患者治疗后VEGF、CA125、Gal-3以及MMP-2等血清因子表达较治疗前明显降低,且观察组低于对照组,提示地诺孕素在血清因子表达方面的调节效果更佳。此外,本研究随访1年发现,观察组患者妊娠率高于对照组,2组复发率对比无显著差异。提示地诺孕素可有效提高EMT患者的妊娠率,且不会增加术后复发风险。

综上所述,地诺孕素应用于EMT腹腔镜术后患者中可有效缓解疼痛,改善卵巢储备功能,提高妊娠率,且不会增加术后复发风险。但本研究样本量有限,且为单中心研究,结果偏倚风险较高,有关地诺孕素在EMT患者中的远期效果亦有待进一步探究。

[参考文献]

[1] Du Y, Zhang Z, Xiong W, et al. Estradiol promotes EMT in endometriosis via MALAT1/miR200s sponge function[J]. Reproduction, 2019, 157(2): 179. doi: 10.1530/REP-18-0424.

[2] Xiong W, Zhang L, Liu H, et al. E2-mediated EMT by activation of β-catenin/Snail signalling during the development of ovarian endometriosis[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12): 8035-8045. doi: 10.1111/jcmm.14668.

[3] Zubrzycka A, Migdalska-Sęk M, Jędrzejczyk S, et al. Circulating miRNAs related to epithelial-mesenchymal transitions (EMT) as the new molecular markers in endometriosis[J]. Curr Issues Mol Biol, 2021, 43(2): 900-916. doi: 10.3390/cimb43020064.

[4] 范晓玲,陈芳红. 子宫内膜异位症腹腔镜术后辅助应用孕三烯酮与米非司酮的疗效比较[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(34): 111-112. doi: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201934047.

[5] 朱晓华,张晓兰,赵 霞,等. 不同药物治疗子宫内膜异位症合并不孕的疗效对比[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(1): 85-89. doi: 10.3969/j.issn.1673-5293.2019.01.021.

[6] 章 琼,滕 慧,胡玉利,等. 注射用醋酸亮丙瑞林微球联合腹腔镜对子宫内膜异位症患者血清TIMP-1 MMP-9水平及受孕率的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(5): 726-732. doi: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.05.05.

[7] Wei Z, Hu Y, He X, et al. Knockdown hsa_circ_0063526 inhibits endometriosis progression via regulating the miR-141-5p/EMT axis and downregulating estrogen receptors[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(24): 26095. doi: 10.18632/aging.203799.

[8] Liu Y, Zhao R, Chi S, et al. UBE2C is upregulated by estrogen and promotes epithelial-mesenchymal transition via p53 in endometrial cancer UBE2C promotes EMT via p53 in endometrial cancer[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(2): 204-215. doi: 10.1158/1541-7786.

[9] 徐 冰,李华军,贾婉璐,等. 地诺孕素用于难治性子宫内膜异位症疼痛的临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(3): 178-184. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20200525-00444.

[10] 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.

[11] Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain [J]. J Pain Res, 2019, 29(12): 2371-2378. doi: 10.2147/JPR.S207599.

[12] Zmarzły N, Hermyt E, Kruszniewska-Rajs C, et al. Expression profile of EMT-related genes and miRNAs involved in signal transduction via the Wnt pathway and cadherins in endometrial cancer[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2021, 22(12): 1663-1671. doi: 10.2174/1389201021666201218125900.

[13] Zhang X, Nie D, Zhang L, et al. Study on diagnostic values and pathological conditions of serum HGF and CA199 in endometriosis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 2849.

[14] 叶凌玫,金万里,陈 纲. 不孕症合并子宫内膜异位症47例腹腔镜治疗术后疗效的影响因素分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(7): 1431-1433. doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.041.

[15] 王 爽. 曲普瑞林联合克龄蒙对腹腔镜子宫内膜异位症患者术后安全性及预后的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(8): 57-60. doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.014.

[16] 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. doi: 10.14053/j.cnki.ppcr.202109007.

[17] 李 倩,谈海东,潘晓微. 卵巢子宫内膜异位症术后地诺孕素结合体质辩证调理辅助疗效及对患者卵巢功能影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(7): 1520-1524. doi: 10.3969/j.issn.1004-8189.2022.07.012.

[18] Marcellin L, Santulli P, Bourdon M, et al. Serum antimüllerian hormone concentration increases with ovarian endometrioma size [J]. Fertil Steril, 2019, 111(5): 944-952. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.013.

[19] Yılmaz Hanege B, Güler Çekıç S, Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve[J]. Facts Views Vis Obgyn, 2019, 11(2): 151-157.

[20] Muzii L, Galati G, Di Tucci C, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(1): 81-83. doi: 10.1080/09513590.

(编辑:贺绍梅)