doi:10.11659/jjssx.11E022145

·临床研究·

腹腔镜手术联合抗感染及地诺孕素治疗子宫内膜异位症的临床研究

张 森,常 茹,郭 超 (衡水市人民医院手术室,河北 衡水 053000)

[摘 要] **目的** 探析腹腔镜手术联合术后抗感染及地诺孕素三联策略在子宫内膜异位症(EMs)中的应用效果。**方法** 选择于本院就诊的90例EMs患者,采用随机数表法分为观察组和对照组,每组45例。2组均使用腹腔镜手术联合术后抗感染治疗策略,观察组在此基础上联合地诺孕素持续治疗3个月。对比2组症状改善率、手术前后子宫内膜异位症生育指数(EFI)、细胞因子[高迁移率族蛋白1(HMGB1)、纤维蛋白原(FIB)、转化生长因子β1(TNF-β1)]表达水平、输卵管通畅率、妊娠率、复发率、不良反应发生率。**结果** 观察组症状改善率高于对照组($P<0.05$)。观察组术后EFI高于对照组($P<0.05$),HMGB1、FIB、TNF-β1水平低于对照组($P<0.05$)。观察组术后输卵管通畅率、妊娠率高于对照组($P<0.05$),复发率低于对照组($P<0.05$);2组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 基于腹腔镜手术联合术后抗感染及地诺孕素的三联策略治疗EMs的临床效果显著,可有效提高EFI、输卵管通畅率、妊娠率,纠正HMGB1、FIB、TNF-β1等细胞因子水平,降低复发率,安全性较高。

[关键词] 腹腔镜手术;抗感染;地诺孕素;子宫内膜异位症;输卵管通畅率;妊娠率
[中图分类号] R713.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-11-27

Clinical study of laparoscopic surgery combined with anti-infection and dienogest in the treatment of endometriosis

ZHANG Sen, CHANG Ru, GUO Chao (Operating Room, Hengshui People's Hospital, Hengshui Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy of laparoscopic surgery combined with postoperative anti-infection and dienogest in endometriosis (EMs). **Methods** A total of 90 patients with EMs were selected and divided into the observation group and the control group by random number table method, with 45 cases in each group. Both groups were treated with laparoscopic surgery combined with postoperative anti-infective treatment strategy, and the observation group continued to treat with dienogest for 3 months. The symptom improvement rates, endometriosis fertility index (EFI) before and after surgery, expression levels of cytokine [high mobility groupbox-1 (HMGB1), fibrinogen (FIB), and transforming growth factor beta 1 (TNF-β1)], tubal patency rate, pregnancy rate, recurrence rate, and incidence of adverse reactions. **Results** The symptom improvement rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). The EFI after surgery of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$), the levels of HMGB1, FIB, TNF-β1 were lower than those in the control group ($P<0.05$). The tubal patency rate and pregnancy rate after surgery of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$), and the recurrence rate was lower than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The triple strategy of laparoscopic surgery combined with postoperative anti-infection and dienogest has significant clinical effect in the treatment of EMs, which can effectively improve the EFI, tubal patency rate, and pregnancy rate, and correct the levels of cytokines such as HMGB1, FIB, TNF-β1, and reduce the recurrence rate, with high safety.

Keywords: laparoscopic surgery; anti-infection; dienogest; endometriosis; tubal patency rate; pregnancy rate

子宫内膜异位症(endometriosis,EMs)属于育龄期女性常见的妇科疾病,临床主要表现为痛经、盆腔结节、包块、阴道出血、不孕等。有研究报道,育龄期女性EMs患病率约为10%,与女性不孕、慢性疼痛、生活质量下降及既往痛经史、EMs史和怀孕史等密切相关,且病因存在地区差异[1-2]。腹腔镜手术可以减轻EMs相关疼痛,但腹腔镜手术仍有一定局限性,如无法完全切除病灶组织、存在术后感染及其他相关并发症等,其疗效及安全性仍有待进一步提高[3-5]。EMs术后感染风险较高,术后给予抗感染是临床的常规策略,可有效预防感染和并发症的发生。而术后联合药物治疗对预防感染、提高疗效有重要意义。研究发现,在腹腔镜联合抗感染基础上加用其他药物可有效提高EMs的治疗效果[6],但临床对联用药物类型仍存在一定争议。地诺孕素耐受性好,可长时间服用,能有效缓解疼痛,抑制内膜增生,且不易损伤卵巢功能[7],具有作为联用药物的潜质,但目前临床对腹腔镜手术联合术后抗感染及地诺孕素的三联策略治疗EMs的研究较少,其有效性仍有待更多临床研究证实。基于此,本研究拟对腹腔镜手术联合术后抗感染及地诺孕

[通信作者] 常 茹,E-mail:ge14122@163.com

素在EMs中的应用效果进行分析，旨在为临床提供更理想的综合治疗策略。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院2021年1月至2022年1月收治的90例EMs患者，采用随机数表法将其分为观察组和对照组，每组45例。观察组年龄23~39岁，平均(31.24±4.39)岁；病程1~7年，平均(4.35±1.26)年；已婚29例，未婚16例，分娩史20例；美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine，ASRM)分期：Ⅰ期(微小病变)3例，Ⅱ期(轻度)27例，Ⅲ期(中度)11例，Ⅳ期(重度)4例。对照组年龄21~40岁，平均(31.18±4.25)岁；病程1~9年，平均(4.39±1.24)年；已婚28例，未婚17例，分娩史18例；ASRM分期：Ⅰ期2例，Ⅱ期26例，Ⅲ期12例，Ⅳ期5例。2组患者一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。

诊断标准：参照《子宫内膜异位症诊治指南(第三版)》[8]中EMs诊断标准，即表现为痛经、慢性盆腔疼痛、不孕、盆腔结节、包块、阴道出血症状，经阴道超声或腹部超声检查证实存在EMs。

纳入标准：符合EMs的诊断标准；年龄18~50岁；符合腹腔镜手术适应证。排除标准：有腹腔镜手术妇科治疗史；对本研究用药存在禁忌；合并恶性肿瘤，心、肝、肾等严重器质性疾病；精神疾病；由于生殖道系统畸形或其他原因导致的不孕。本研究经我院医学伦理委员会批准(20210125)，患者签署治疗知情同意书。

1.2 方法

2组患者均行腹腔镜手术联合术后抗感染治疗。腰麻联合硬膜外麻醉起效后，患者取膀胱截石位，行气管插管，采用标准四孔操作建立人工气腹(维持腹腔压力1.995 kPa)，四孔分别为脐孔上缘(直径1.0 cm，腹腔镜置入孔)、脐部右麦氏点(直径1.0 cm)、脐部左麦氏点偏上偏内5.0 cm(直径0.5 cm)、耻骨联合偏上3.0 cm(直径0.5 cm)，并应用套管针刺经下腹左侧置入腹腔镜，于腹腔镜辅助下在脐孔、双侧髂前上棘连接处分别建立操作通道，并置入套管鞘和手术器械，探查盆腔及周围组织，观察病变组织及毗邻组织情况。超声刀钝性分离盆腔粘连组织(包括直肠管、子宫、卵巢等)，恢复盆腔正常解剖结构，并根据患者具体病灶实施不同操作：对于微小异位病灶采用电凝法烧灼处理；对病灶囊肿者进行囊肿剔除，并应用美蓝通液对输卵管通畅程度进行评估，存在阻塞的患者进行输卵管修复造口术，并实施电凝止血，尽可能保留患者正常卵巢、子宫组织。术后应用生理盐水进行冲洗后，进行抗感染治疗，采用头孢拉定静脉滴注，每6 h注射1 g，总注射剂量不超过8 g。观察组在此基础上联合地诺孕素治疗，于经期第2~5天开始餐后服用，1片/次，1次/天，持续3个月。

1.3 观察指标

对比2组疗效，其中痛经、慢性盆腔疼痛等症状基本消失，输卵管单双侧通畅，腹部超声显示盆腔内无肿块为显效；痛经、慢性盆腔疼痛等症状有所改善，输卵管单侧通畅，腹部超声显示盆腔内肿块出现明显缩小为有效；痛经、慢性盆腔疼痛等症状无改善甚至加重，输卵管双侧均不通畅，腹部超声显示盆腔内肿块无改善甚至扩大为无效。症状改善率=显效率+有效率。

于术前、术后采用子宫内膜异位症生育指数(endometriosis fertility index，EFI)对患者生育力进行评估，总分0~10分，分值越高表明妊娠率越高。

比较2组细胞因子表达水平。于治疗前及治疗后3个月采集患者空腹静脉血5 mL，以3 500 r/min离心10 min(离心半径：10 cm)后获取上层血清。采用酶联免疫吸附法检测高迁移率族蛋白1(high mobility groupbox-1 protein，HMGB1)、转化生长因子β1(transforming growth factor beta 1，TNF-β1)水平；采用全自动血凝分析仪检测纤维蛋白原(fibrinogen，FIB)水平。

对比2组输卵管通畅率、妊娠率、复发率、不良反应发生率。输卵管通畅标准：术中推注美蓝通液无阻力，且顺利流经输卵管进入盆腔，经输卵管造影检查证实无异常。于术后6个月评估患者妊娠率，经B超证实存在孕囊，记录妊娠患者例数，并计算妊娠率。于术后6个月复查B超，证实存在子宫内膜异位原位病灶或新发病灶，并计算复发率。记录患者术后3个月发热、切口感染、乳房胀痛、潮热等不良反应，计算总发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组内比较采用配对样本t检验，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以率(%)表示，组间比较采用χ^2检验，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者疗效

观察组症状改善率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表1。

表1 患者症状改善分析[$n=45$，例(%)]

组别	显效	有效	无效	症状改善
观察组	27(60.00)	16(35.56)	2(4.44)	43(95.56)
对照组	21(46.67)	14(31.11)	10(22.22)	35(77.78)
χ^2				6.154
P				0.013

2.2 患者EFI

2组术前EFI比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；2组术后EFI均明显升高，且观察组EFI高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

表2 患者EFI比较($\bar{x}\pm s$，$n=45$，分)

组别	术前	术后
观察组	3.47±1.28	7.14±1.29*
对照组	3.42±1.26	6.45±1.23*
t	0.187	2.597
P	0.852	0.011

*：与术前对比，$P<0.05$

2.3 患者细胞因子表达水平

2组术后HMGB1、FIB、TNF-β1均较术前明显降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表3。

表3 患者细胞因子表达水平($\bar{x}\pm s$，$n=45$)

组别	HMGB1(ng/mL)		FIB(g/L)		TNF-β1(μg/L)	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	34.67±4.58	10.23±2.35*	3.58±1.21	2.48±0.71*	2.06±0.49	0.94±0.16*
对照组	34.79±4.51	19.48±2.67*	3.62±1.23	2.83±0.69*	2.09±0.45	1.48±0.23*
t	0.125	17.445	0.156	2.372	0.303	12.929
P	0.901	0.001	0.877	0.020	0.763	0.001

*：与术前对比，$P<0.05$

2.4 患者输卵管通畅、妊娠、复发、不良反应情况

观察组患者术后发热1例，切口感染1例，乳房胀痛1例，潮热2例；对照组患者术后发热、切口感染、乳房胀痛各1例；2组不良反应发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。观察组术后输卵管通畅率、妊娠率高于对照组，复发率低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表4。

表4 患者输卵管通畅、妊娠、复发、不良反应发生情况[$n=45$，例(%)]

组别	输卵管通畅	妊娠	复发	不良反应
观察组	39(86.67)	16(35.56)	1(2.22)	5(11.11)
对照组	30(66.67)	7(15.56)	6(13.33)	3(6.67)
χ^2	5.031	4.731	3.873	0.545
P	0.025	0.030	0.049	0.459

3 讨论

EMs的发病机制目前尚未完全明确，临床认为主要与性激素、免疫机制等有关[9]。慢性应激状态下，下丘脑-垂体-性腺轴被激活，促使下丘脑分泌的促性腺激素释放，继而分泌性激素直接作用于卵巢，促进其发育及性激素合成、分泌，尤其在病理状态下，促性腺激素的分泌受到抑制，引起性激素分泌异常，促进EMs发生，继而延缓或阻止卵泡发育，对排卵及胚胎着床产生影响[10]。免疫分子可以与相应受体结合，通过细胞识别、信息传递及相互作用，参与EMs细胞的黏附、侵袭、着床、增殖等过程[11]。EMs的临床治疗原则为减灭及消除病灶，减少及预防复发，缓解疼痛，提高生育能力，因而选择适宜、安全的治疗策略有重要意义。

腹腔镜手术通过腹腔镜辅助鉴别盆腔微小病灶，分离粘连组织，并切除增生组织，从而改善盆腔内病理环境，恢复卵巢的正常功能；但手术无法彻底清除侵袭较深的特殊病灶，而这些微小病灶易影响正常妊娠，且再次复发风险极高[12-15]。术后联合药物巩固治疗可以使残余病灶萎缩、坏死，继而持续改善内环境，降低疾病复发率，提高妊娠率。患者术后妊娠率主要与术后联合用药、输卵管通畅程度有关[16-17]。由于EMs无法治愈，其药物治疗应以长期坚持为主，因此应选择耐受性好、疗效理想的药物。此外，EMs存在免疫失衡的情况，术后感染将可能进一步加重疾病，因此加强疾病术后抗感染治疗很有必要[18]。有研究报道，相较于口服避孕药，在腹腔镜手术后应用地诺孕素，对患者疼痛及生活质量的改善有较好的效果[19]；此外，相较于复方激素避孕药，联合地诺孕素是一种可耐受的辅助手术策略，对肝肾功能、代谢功能影响较小，更适合长期用药[20]。本研究结果显示，观察组症状改善率高于对照组，术后EFI、输卵管通畅率、妊娠率均高于对照组。地诺孕素属于混合型孕激素，具有19-去甲睾酮和孕酮衍生物双重效应，其通过负反馈抑制下丘脑-垂体-卵巢轴，继而改善机体雌激素水平，抑制激素刺激子宫内膜组织及新生血管形成；同时其可以促进孕激素合成，引起子宫内膜蜕膜改变，从而引起子宫内膜萎缩[21]；还可通过抗炎、抗增殖、抗血管生成、诱

导凋亡等发挥外周机制,协同控制疾病状态,继而改善输卵管通畅程度,提高EFI及妊娠率[7,22]。

HMGB1与细胞损伤、坏死密切相关,并参与了EMs负向调控[23]。FIB属于内外源性凝血级联反应产物,其与血小板聚集、血液黏稠度有关;TNF-β1主要由巨噬细胞和T淋巴细胞产生,参与免疫调节和炎症反应;而高凝状态、炎症反应均与EMs的发病及发展有关[24]。本研究结果显示,观察组术后HMGB1、FIB、TNF-β1水平低于对照组,这是由于地诺孕素可通过促进异位细胞自噬的诱导作用,直接促进细胞凋亡,从而抑制子宫内膜组织增殖;同时可以通过抑制芳香化酶、环氧化酶-2表达,阻断雌激素和前列腺素E2形成的正反馈循环机制,发挥抗炎作用,继而影响HMGB1、FIB、TNF-β1因子产生。亓文博等[25]研究报道,腹腔镜手术联合药物治疗对改善患者盆腔疼痛效果明显,还可以提高妊娠率,本研究结果与之一致。

综上,腹腔镜手术联合术后抗感染及地诺孕素的三联策略在EMs治疗中效果显著,可有效提高EFI、输卵管通畅率、妊娠率,纠正HMGB1、FIB、TNF-β1等细胞因子水平,降低疾病复发率,且安全性较高。

[参考文献]

[1] Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature)[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10554. doi: 10.3390/ijms221910554.

[2] 聂伟哲,李舒婷,Zondervan KT,等. 中国和英国子宫内膜异位症患者的发病相关因素分析[J]. 南方医科大学学报,2022,42(1):137-142. doi:10.17816/jowd58194-42617.

[3] 张彬彬,刘晶晶,李 丹,等. 腹腔镜联合小金胶囊及亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症临床评价[J]. 中国药业,2020,29(6):128-131. doi:10.26549/yzlcyxzz.v3i7.6217.

[4] Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 10(10): CD011031. doi: 10.1002/14651858.

[5] 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. doi:10.12677/acm.2020.107227.

[6] Malik R, Mann MK. Role of dienogest in endometriosis in young women [J]. Obstet Gynaecol India, 2021, 71(5): 522-529. doi: 10.1007/s13224-021-01483-0.

[7] 段利利,李志斌,张 婵,等. 地诺孕素在子宫内膜异位症中的治疗效果[J]. 中国妇幼健康研究,2021,32(6):909-913. doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2021.06.024.

[8] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志,2021,56(12):812-824. doi:10.17816/jowd58194-42617.

[9] Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. F1000Res, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-529. doi:10.12688/f1000research.14817.1.

[10] 张屹立,许 泓. 慢性应激和子宫内膜异位症的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2022,14(1):33-36. doi:10.17816/jowd58194-42617.

[11] 于玲玉,孙振高. 子宫内膜异位症的免疫学发病机制研究现状[J]. 中国生育健康杂志,2021,32(2):187-189. doi:10.12677/acm.2023.132374.

[12] Ceccaroni M, Clarizia R, Liverani S, et al. Dienogest *vs.* GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial[J]. Gynecol Endocrinol, 2021, 37(10): 930-933. doi: 10.1080/09513590.2021.1929151.

[13] 王晓平. 不同手术方式对子宫内膜异位伴不孕症患者卵巢储备功能和妊娠率影响的比较[J]. 南昌大学学报(医学版),2017,57(2):65-68. doi:10.17816/jowd58194-42617.

[14] 孙红娟. 腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症的临床疗效[J]. 医学临床研究,2019,36(7):1388-1390. doi:10.26549/yzlcyxzz.v3i7.6217.

[15] 于晓川,朱 芳,吴丹丹. GnRH-a用于中、重度子宫内膜异位症腹腔镜手术后对妊娠的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2022,30(1):42-45. doi:10.17816/jowd58194-42617.

[16] 梁秀文,季新梅. 腹腔镜治疗子宫内膜异位症合并不孕症的疗效及影响术后妊娠的因素[J]. 医学临床研究,2017,34(4):711-714. doi:10.26549/yzlcyxzz.v3i7.6217.

[17] 郑红梅,李 伶,盛天驰,等. 卵巢子宫内膜异位囊肿腹腔镜术后自然妊娠影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志,2022,30(4):824-827. doi:10.12677/ns.2019.86075.

[18] 张 艳,钱 慧,蔡 燕,等. 子宫内膜异位症合并下生殖道感染患者外周血Th17/T reg和血清细胞因子变化[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(16):2511-2514. doi:10.17816/jowd64892-42614.

[19] Mehdizadeh Kashi A, Niakan G, Ebrahimpour M, et al. Arandomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2022, 156(1): 124-132. doi: 10.1002/ijgo.13677.

[20] Murji A, Biberoğlu K, Leng J, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary[J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(5): 895-907. doi: 10.1080/03007995.2020.1744120.

[21] 郑韵熹,易晓芳,徐丛剑. 地诺孕素在子宫内膜异位症治疗中的应用研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志,2020,40(10):828-831. doi:10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2020.0029..

[22] 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.

[23] 陈 静,陆晓媛. 高迁移率族蛋白B1和程序性坏死在子宫内膜异位症中的作用[J]. 中国临床研究,2020,33(4):446-451. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2020.04.004.

[24] 王小兰,李 美,童天夫,等. 中重度子宫内膜异位症患者凝血指标、血清炎症因子变化及其临床意义[J]. 中国计划生育学杂志,2022,30(1):129-134. doi:10.3969/j.issn.1004-8189.2022.01.030.

[25] 亓文博,张明乐,黄向华. 腹腔镜保守性手术联合药物治疗中、重度子宫内膜异位症及地诺孕素治疗复发性子宫内膜异位症性盆腔痛的疗效分析[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(5):384-388. doi:10.3760/cma.j.issn.2096-2716.2017.05.008.

(编辑:魏 源)