

腹腔镜术后联合 GnRH- α 治疗子宫内膜异位症伴不孕 患者的妊娠结局分析

孟维杰, 胡莎, 李亚, 谭世桥[△]

四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨子宫内膜异位症伴不孕患者腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH- α)治疗后的自然妊娠率及妊娠结局。**方法** 将子宫内膜异位症伴不孕患者 256 例,随机分为单纯腹腔镜手术组 127 例(A组),腹腔镜联合 GnRH- α 组 129 例(B组),术后电话随访 12~28 个月,对两组患者术后试孕 6 个月、12 个月的累计自然妊娠率及自然流产、宫外孕、早产、足月活产率等妊娠结局进行分析。**结果** 最终纳入患者 229 例。A、B 两组患者术后试孕 12 个月的累积妊娠率分别是 52.7%(58/110)与 69.7%(83/119),差异有统计学意义($P<0.05$)。A、B 两组患者之间自然流产率、宫外孕率、早产率、足月活产率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 腹腔镜术后联合 GnRH- α 治疗较单纯腹腔镜手术治疗对提高子宫内膜异位症不孕患者的妊娠率有更好的效果。

【关键词】 子宫内膜异位症 腹腔镜 促性腺激素释放激素激动剂 不孕 妊娠结局

子宫内膜异位症简称内异症,在生育期女性的发病率约为 10%~15%,其中约 50%的内异症患者伴有不孕^[1],成为导致女性不孕的三大原因之一(输卵管因素、排卵障碍、内异症)^[2]。同时研究发现内异症不仅会导致女性生育力下降,而且会增加自然流产、宫外孕、早产等不良妊娠结局的发生率。目前腹腔镜术后联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH- α)是治疗内异症的常用方法,但术后应用 GnRH- α 药物治疗是否能提高内异症患者的自然妊娠率、改善妊娠结局,目前尚没有统一结论。本研究对 259 例行腹腔镜治疗的内异症伴不孕患者进行分析,比较单纯腹腔镜手术与腹腔镜术后联合 GnRH- α 药物治疗对自然妊娠率及妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2009 年 1 月至 2010 年 6 月在我院就诊的 256 例内异症伴不孕患者,随机分为单纯腹腔镜手术组 127 例(A组)、腹腔镜联合 GnRH- α 组 129 例(B组)。所有患者均经腹腔镜及术后病理检查确诊,同时满足月经规律、月经第 2~3 d 性激素检查提示卵巢储备功能正常、无排卵障碍、无生殖道畸形及宫腔病变、术中通液双侧输卵管通畅(双侧输卵管均见美兰流出)。术中根据美国生殖协会制定的(r-AFS)分期系统^[3]对内异症患者进行分期。不孕的诊断标准为正常性生活未避孕不孕 1 年^[4]。

排除标准:①丈夫精液异常;②合并甲状腺疾病、盆腔结核、严重肝肾功异常及全身严重脏器病变;③输卵管积水、积脓;④术后避孕或无正常性生活者;⑤术后 1 年内行体外受精-胚胎移植术(IVF-ET)或其他助孕术者;⑥术后应用除 GnRH- α 外其他药物治疗者。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有患者于月经干净后 3~7 d 入院手术,由临床经验丰富的操作者完成手术并进行术中内异症分期。术中分离盆腔粘连,恢复盆腔正常的解剖位置,卵巢子宫内膜异位囊肿行囊肿剥除术及缝合术,盆腔腹膜异位病灶行烧灼术及异位结节切除术,术中剥除的卵巢囊肿壁及切除的异位病灶均行病理检查。有输卵管伞端粘连者行粘连松解术,术中同时行美兰通液术检查输卵管通畅情况。最后生理盐水冲洗腹盆腔,手术创面应用透明质酸钠预防粘连。

1.2.2 术后治疗及随访 A 组患者术后不应用任何药物,避孕 1 个月月开始试孕。B 组患者术后第 3 d 开始肌肉注射 GnRH- α (达菲林)3.75 mg/次,每 28 d 注射 1 次,共用 3 次,停药后开始试孕。术后每 3 个月随访 1 次,随访 12~28 个月,随访内容包括术后月经恢复情况,避孕时间,有无应用其他药物治疗或辅助生殖技术,是否妊娠及妊娠结局。纳入的 256 例患者其中 229 例顺利完成随访,随访率 89.5%,失访的 27 例中 A 组 17 例,B 组 10 例。

1.2.3 统计学方法 本研究中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,满足正态分布与方差齐性的采用 t 检验,不满足的采用校正 t' 检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A、B 两组患者一般情况比较

最终 229 例患者纳入研究,其中单纯腹腔镜手术组 110 例(A组)、腹腔镜联合 GnRH- α 组 119 例(B组)。A 组 I~IV 期内异症患者分别为 33、37、27、13 例,B 组分别为 32、34、34、19 例。A 组的平均年龄为 (29.3 ± 4.1) 岁,B 组为 (28.8 ± 3.5) 岁,A 组平均不孕时间为 (2.9 ± 2.1) 年,B 组为 (2.9 ± 2.0) 年,A 组的平均孕次为 (1.1 ± 1.2) 次,B 组为 (1.2 ± 1.3) 次。两组患者在各期内异症患者构成比、年龄、不孕时间及孕次方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。

[△] 通讯作者, E-mail: tanshiqiao@126.com

2.2 A、B 两组患者术后的自然妊娠情况

B 组患者术后试孕 12 个月的累计自然妊娠率(69.7%)高于 A 组(52.7%),差异有统计学意义($P<0.05$)。术后试孕 6 个月的累计妊娠率 B 组(47.1%)高于 A 组(39.1%),但差异无统计学意义。按内异症分期进行分层,轻度内异症为 I~II 期,中重度内异症为 III~IV 期,B 组轻、中重度患者

试孕 6 个月及 12 个月的累计妊娠率均高于 A 组,但只有中重度内异症患者术后试孕 12 个月的累计妊娠率与 A 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。A、B 两组患者组内比较,中重度内异症患者 6 个月及 12 个月的累计妊娠率均较轻度内异症患者的累计妊娠率低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。A、B 两组患者术后累计妊娠情况详见表 1。

表 1 A、B 两组患者术后妊娠情况比较

内异症分期	例数		术后试孕 6 个月累计妊娠率			术后试孕 12 个月累计妊娠率		
	A 组	B 组	A 组 (n=110)	B 组 (n=119)	P_1	A 组 (n=110)	B 组 (n=119)	P_1
I~II	70	66	44.3% (31/70)	54.5% (36/66)	0.23	57.1% (40/70)	71.2% (47/66)	0.09
III~IV	40	53	30.0% (12/40)	37.7% (20/53)	0.44	45.0% (18/40)	67.9% (36/53)	0.03
合计	110	119	39.1% (43/110)	47.1% (56/119)	0.22	52.7% (58/110)	69.7% (83/119)	0.01
P_2			0.14	0.07		0.22	0.70	

P_1 : A、B 两组间比较; P_2 : A、B 两组组内比较

2.3 妊娠结局

A、B 两组患者术后试孕 12 个月的累计自然流产率、宫外孕率、早产率及足月产率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 A、B 两组患者试孕 12 个月累计妊娠结局比较

组别	自然流产率	异位妊娠率	早产率	足月产率
A 组	15.5% (9/58)	3.4% (2/58)	5.2% (3/58)	75.9% (44/58)
B 组	8.4% (7/83)	2.4% (2/83)	7.2% (6/83)	81.9% (68/83)
P	0.19	0.55	0.62	0.38

3 讨论

目前研究发现内异症导致不孕的机制包括:①盆腔正常解剖结构的破坏,影响排卵、输卵管拾卵及配子运输;②腹腔微环境的改变(包括腹腔液增多,激活的巨噬细胞募集增多,腹腔液中前列腺素、白介素-1、肿瘤坏死因子等细胞因子增加);③内膜容受性改变影响胚胎种植;④内分泌及排卵异常,引起黄素化卵泡不破裂综合症,黄体功能不足,卵泡生长异常等^[5]。本研究结果提示腹腔镜手术可以提高内异症患者的生育力,单纯腹腔镜手术治疗后内异症不孕患者术后试孕 6 个月及 12 个月的累计妊娠率可以提高至 39.1%及 52.7%。腹腔镜手术是改善内异症不孕的有效方法^[6],术中可以分离粘连恢复正常的输卵管卵巢解剖结构、去除卵巢及盆腔内异症病灶、改善盆腔微环境,从而提高妊娠率。本研究还显示中重度内异症患者的术后妊娠率低于轻度内异症患者的妊娠率。

一些研究发现内异症患者行 IVF-ET 时不良妊娠结局的发生率增加。Stephansson 及 Fernando 等^[7, 8]发现内异症患者的早产率增加。同时有研究表明内异症患者发生自然流产及宫外孕的风险增加^[9, 10]。一般群体自然妊娠中发生自然流产、宫外孕及早产的发生率分别为 10%~15%、1%、5%~15%。本研究中单纯腹腔镜手术患者与术后联合 GnRH-α 治疗的患者宫外孕发生率均高于一般群体,单纯腹腔镜手术患者的自然流产率稍高于一般群体。虽然单纯腹腔镜手术与术后联合 GnRH-α 治疗的患者比较两组间自然流产率差异无统计学意义,但术后联合 GnRH-α 治疗的患者自然流产发生率明显降低。研究发现内异症导致不良妊娠

结局增加的机制与在位子宫内膜功能异常、腹腔液中前列腺素增加、免疫功能异常等有关^[8, 11]。腹腔镜手术只能去除肉眼可见的内异症病灶,难以彻底清除输卵管内部内异症病灶、隐匿部位的内异症病灶及微小病灶,因此,术后内异症对妊娠结局的影响仍然或多或少的存在。同时,中重度内异症病灶对输卵管卵巢结构造成破坏,术后虽然可以恢复正常的盆腔解剖结构,但对输卵管卵巢功能的破坏难以完全恢复,可能是导致本研究中内异症患者宫外孕率较一般群体增加的原因。GnRH-α 可以抑制隐匿内异症病灶及微小病灶生长、促进病灶萎缩,术后联合 GnRH-α 治疗的患者自然流产的发生率明显降低,提示 GnRH-α 对改善自然流产结局有益,但与单纯手术治疗比较差异无统计学意义,可能与我们纳入的样本量较少有关。

术后复发仍是目前治疗内异症的棘手问题,因此术后联合药物治疗是临床治疗内异症的重要方法,其目的是促进手术残余病灶、微小病灶萎缩吸收,防止手术操作中造成的医源性扩散。术后应用药物治疗预防内异症复发的效果较肯定^[12],但腹腔镜术后联合药物治疗是否改善生育力一直存在争议。GnRH-α 是临床常用药物,通过降调节垂体功能使体内雌激素水平降低。同时研究发现在位子宫内膜组织及异位内膜组织均表达 GnRH 受体(GnRHR),GnRH-α 直接与内膜受体结合产生促细胞凋亡、抑制炎症反应、抑制血管生成及抑制细胞增殖的作用^[13, 14]。本研究中虽然只有 GnRH-α 组患者术后试孕 12 个月的累计妊娠率与单纯腹腔镜手术者比较差异有统计学意义,但本研究还显示术后联合 GnRH-α 治疗对轻度、中重度内异症患者的累计妊娠率均有改善。

综上,腹腔镜手术可以明显改善内异症不孕患者的妊娠能力,术后联合 GnRH-α 治疗较单纯腹腔镜手术治疗对提高子宫内膜异位症不孕患者的妊娠率有更好的效果。GnRH-α 对宫外孕、早产不良妊娠结局的发生无改善,是否改善内异症患者自然流产的妊娠结局,需要扩大样本量进一步研究。

参 考 文 献

1 Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, *et al.* Endometriosis and

- infertility. J Assist Reprod Genet, 2010; 27(8): 441-447.
- 2 Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. JAMA, 2003; 290(13): 1767-1770.
 - 3 Canis M, Donnez JG, Guzik DS, *et al.* Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis; 1996. Fertil Steril, 1997; 67(5): 817-821.
 - 4 Evers JL. Female subfertility. Lancet, 2002; 360(9327): 151-159.
 - 5 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. Fertil Steril, 2004; 81(5): 1441-1446.
 - 6 Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, *et al.* Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev, 2010; 20(1): 1-20.
 - 7 Stephansson O, Kieler H, Granath F, *et al.* Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. Hum Reprod, 2009; 24(9): 2341-2347.
 - 8 Fernando S, Breheny S, Jaques AM, *et al.* Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. Fertil Steril, 2009; 91(2): 325-330.
 - 9 Matalliotakis I, Cakmak H, Dermizaki D, *et al.* Increased

- rate of endometriosis and spontaneous abortion in an *in vitro* fertilization program: no correlation with epidemiological factors. Gynecol Endocrinol, 2008; 24(4): 194-198.
- 10 Malak M, Tawfeeq T, Holzer H, *et al.* Risk factors for ectopic pregnancy after *in vitro* fertilization treatment. J Obstet Gynaecol Can, 2011; 33(6): 617-619.
- 11 金力, 郎景和. 子宫内膜异位症与不育和自然流产的关系. 生殖与避孕, 2009; 29(2): 92-95.
- 12 Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, *et al.* ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod, 2005; 20(10): 2698-2704.
- 13 Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, *et al.* Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. Hum Reprod, 2010; 25(3): 642-653.
- 14 Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, *et al.* Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. Hum Reprod, 2010; 25(11): 2878-2890.

(2013-06-24 收稿, 2013-09-10 修回)

编辑 沈进

(上接第 337 页)

AIMH 的相关数据, 可以用于 AIMH 的监测、随访并指导临床选择恰当的治疗方案。DSCTA 检查也可以准确显示 AIMH 腔内支架植入术后血肿的转归、有无支架内漏等并发症、重要分支血管是否通畅等情况。因此, DSCTA 检查可以作为 AIMH 诊断及 EVE 术后随访重要的影像学工具。

参 考 文 献

- 1 Chao CP, Walker TG, Kalva SP, *et al.* Natural history and CT appearances of aortic intramural hematoma. Radiographics, 2009; 29(3): 791-804.
- 2 Hoey ET, Wai D, Ganeshan A, *et al.* Aortic intramural haematoma: pathogenesis, clinical features and imaging evaluation. Postgrad Med J, 2012; 88(1045): 661-667.
- 3 印隆林, 杨志刚, 陈加源等. 主动脉夹层的临床病理特点及 CT 诊断. 中国医学影像技术, 2010; 26(7): 1373-1375.
- 4 Pérez-Baztarrica G, Salvaggio F, Villecco S, *et al.* Aortic intramural hematoma type B: images of an entity with different evolution pathways. Arch Cardiol Mex, 2012; 82(1): 31-33.
- 5 Ho HH, Cheung CW, Jim MH, *et al.* Type A aortic intramural hematoma: clinical features and outcomes in Chinese patients. Clin Cardiol, 2011; 34(3): E1-E5.
- 6 Chiu KW, Lakshminarayan R, Ettles DF. Acute aortic syndrome: CT findings. Clin Radiol, 2013; 68(7): 741-748.
- 7 郭钧忠, 李春平, 郭丹等. 主动脉壁内血肿的比较影像学诊断价值. 国际医学放射学杂志, 2011; 34(2): 138-140.
- 8 Evangelista A, Carro A, Moral S, *et al.* Imaging modalities for the early diagnosis of acute aortic syndrome. Nat Rev

Cardiol, 2013; 10(8): 477-486.

- 9 Li DL, Zhang HK, Cai YY, *et al.* Acute type B aortic intramural hematoma: treatment strategy and the role of endovascular repair. J Endovasc Ther, 2010; 17(5): 617-621.
- 10 印隆林, 杨志刚, 陈加源等. 64 层螺旋 CT 血管成像技术在主动脉病变腔内支架隔绝术后随访中的临床应用价值. 中华放射学杂志, 2009; 43(5): 522-526.
- 11 Monnin-Bares V, Thony F, Rodiere M, *et al.* Endovascular stent-graft management of aortic intramural hematomas. J Vasc Interv Radiol, 2009; 20(6): 713-721.
- 12 Gerber M, Immer FF, Do DD, *et al.* Endovascular stent-grafting for diseases of the descending thoracic aorta. Swiss Med Wkly, 2003; 133(3-4): 44-51.
- 13 Patel PJ, Grande W, Hieb RA. Endovascular management of acute aortic syndromes. Semin Intervent Radiol, 2011; 28(1): 10-23.
- 14 Kitai T, Kaji S, Yamamuro A, *et al.* Clinical outcomes of medical therapy and timely operation in initially diagnosed type a aortic intramural hematoma: a 20-year experience. Circulation, 2009; 120(11 Suppl): S292-S298.
- 15 Droste J, Zadeh HZ, Arif M, *et al.* Acute aortic intramural hematoma presenting with painless recurrent syncope. Heart Surg Forum, 2012; 15(5): E286-E288.
- 16 Zhu HG, Zha BS, Liu B. Aortic intramural hematoma presenting as paraplegia progressed into segmental aortic dissection. Thorac Cardiovasc Surg, 2012; 60(8): 548-551.

(2013-09-25 收稿, 2013-12-27 修回)

编辑 余琳