

· 论著 ·

定坤丹联合GnRH-a治疗腹腔镜术后卵巢子宫内膜异位症囊肿不孕患者的疗效观察

黎译励^{1,*} 何芝兰² 王彩芳²

1.东莞广济医院生殖科(广东 东莞 523690)

2.东莞广济医院妇科(广东 东莞 523690)

【摘要】目的 探究定坤丹联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)对腹腔镜手术治疗后子宫内膜异位症囊肿不孕患者的应用效果。**方法** 从我院2020年1月到2021年6月选取62例子宫内膜异位症患者,将患者随机分成两组,每组31例,一组为对照组,采用腹腔镜手术与GnRH-a治疗;另一组为观察组,在对照组的基础上,使用定坤丹治疗。观察比较两组患者的治疗效果。**结果** 观察组患者治疗后第1个月、第4个月、第7个月,血清雌二醇(E2)无明显差异($P>0.05$),但观察组患者的抗苗勒氏管激素(AMH)明显高于对照组,具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后第1个月糖类抗原125(CA125)低于对照组($P<0.05$),第4个月、第7个月CA125无明显差异($P>0.05$)。观察组治疗后的疼痛评分(VAS)及绝经期症状评分(Kman)明显比对照组更低,两组数据存在明显差异($P<0.05$)。观察组患者的妊娠率为58.06%,高于对照组(45.16%, $P>0.05$),观察组患者的复发率9.68%,低于对照组(19.35%, $P>0.05$),观察组患者的窦卵泡数明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 定坤丹联合GnRH-a治疗腹腔镜手术后的子宫内膜异位症囊肿伴不孕患者,能够有效缓解患者的疼痛,改善临床症状,提高妊娠率,降低复发率,并对卵巢功能有改善作用。

【关键词】 定坤丹; GnRH-a; 腹腔镜手术; 子宫内膜异位症囊肿

【中图分类号】 R271.14; R285.6

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.018

Dingkundan Combined with GnRH-a for Laparoscopic Surgery in Patients with Endometriosis

LI Yi-li^{1,*}, HE Zhi-lan², WANG Cai-fang².

1.Department of Reproductive, Guangji Hospital, Dongguan 523690, Guangdong Province, China

2.Department of Gynecology, Guangji Hospital, Dongguan 523690, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To explore the effect of Dingkun Dan combined with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) on infertility patients with endometriosis cyst after laparoscopic surgery. **Methods** From January 2020 to June 2021 in our hospital, 62 patients with endometriosis were selected, and the patients were randomly divided into two groups, each with 31 cases, and one group was the control group. Laparoscopic surgery and GnRH-a treatment. The other group is the observation group. On the basis of the control group, Dingkun Dan is used for treatment. Observe and compare the treatment effects of the two groups of patients. **Results** There were no significant differences in serum estradiol (E2) and anti-Müllerian hormone (AMH) in the observation group at the first, fourth, and seventh months after treatment ($P>0.05$), no statistics Learn meaning. The carbohydrate antigen 125 (CA125) of the observation group was lower than that of the control group at the first month after treatment ($P<0.05$), and there was a significant difference in CA125 between the fourth and seventh months ($P>0.05$). The pain score (VAS) and menopausal symptom score (Kman) of the observation group after treatment were significantly lower than those of the control group. There was a significant difference between the two groups ($P<0.05$), which was statistically significant. The number of antral follicles in the observation group was higher than that in the control group. At the same time, the pregnancy rate of the observation group was 58.06%, which was 45.16% higher than that of the control group. The recurrence rate of the observation group was 9.68%, which was significantly lower than that of the control group. No statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** Dingkundun combined with GnRH-a in the treatment of patients with endometriotic cysts and infertility after laparoscopic surgery can effectively relieve the patient's pain, improve the clinical symptoms, increase the pregnancy rate, reduce the recurrence rate, and treat the ovaries. The function has an improving effect.

Keywords: Dingkun Dan; GnRH-a; Laparoscopic Surgery; Endometriosis Cyst

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)简称内异症,是指有活性的内膜细胞种植在子宫内以外的位置,是育龄妇女的常见病,70%~80%EMT患者有不同程度的盆腔疼痛^[1],40%~50%的患者合并不孕^[2-3]。1%会发生癌变。EMT会对卵巢产生侵犯,在卵巢内膜形成异位囊肿。研究发现,所有良性肿瘤女性中,卵巢EMT囊肿占8%~12%,且发病率呈逐年上升趋势,在不孕症者中20%~35%患者均由卵巢子宫内膜异位症囊肿引起^[4],给女性生活质量带来严重不良影响^[5-6],是临床治疗的难题之一。随着医疗技术的发展,微创手术(腹腔

镜)已得到广泛应用,腹腔镜手术具创伤小、并发症少、恢复快等优点,已成为治疗卵巢子宫内膜异位症囊肿的首选^[7]。但手术属于创伤性操作,可影响卵巢功能,对术后妊娠会造成一定不良影响^[8],且术后复发率高^[9],有研究表明其术后复发率为19%~50%^[10]。若不给予干预,大部分患者短时间内就会复发,而反复手术经济费用高,也严重影响卵巢功能,故术后须采取措施防止复发,避免反复手术操作给患者带来身心巨大创伤。促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRH-a)能够抑制促性腺

【第一作者】 黎译励,女,主治医师,主要研究方向:中西医综合生殖及内分泌。E-mail: 2971427386@qq.com

【通讯作者】 黎译励

激素,使机体处于低雌激素状态,促使病灶萎缩,可降低卵巢子宫内异位病灶术后复发率,是治疗子宫内异位症的主流药物,常用于腹腔镜手术后辅助治疗,优化治疗效果^[3-4]。医学实践表明中医药治疗在本病有独特的疗效。本研究选取2020年1月到2021年6月的EMT囊肿不孕患者62例,采用不同治疗方案对效果予以分析,如下为获得的研究结果及相关数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取收治于2020年1月至2021年6月的62例腹腔镜术后EMT囊肿不孕患者,采用随机数字表法,具体为发放随机信封,信封中从1~62随机放置数字卡片,分组依据每人数字卡片奇偶数的不同,均31例。

观察组年龄20~40岁,平均年龄(28.7±6.9)岁,单侧囊肿20例,双侧囊肿11例,囊肿直径(6.63±1.87)cm,不孕年限(2.55±0.78)年,双侧窦卵泡总数(8.56±5.44)个。对照组年龄21~40岁,平均年龄(28.6±6.3)岁,单侧囊肿19例,双侧囊肿12例,囊肿直径(6.76±1.81)cm,不孕年限2.47±0.63年,双侧窦卵泡数(8.61±5.41)个。两组患者的基础资料无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:超声诊断显示卵巢囊肿,均行腹腔镜手术,术后超声、MRI诊断确诊为EMT囊肿不孕;无避孕正常性生活1年以上未妊娠,且配偶生育功能无异常;年龄20~40岁月经周期较为规律;术后接受GnRH-a治疗。排除标准:近三个月应用过激素药物;伴随重要脏器严重损伤;卵巢囊肿扭转、破裂者;合并子宫腺肌症、子宫肌瘤、一般卵巢囊肿及生殖器恶性肿瘤者;过敏体质或对本临床观察药物过敏者;伴随免疫系统疾病或代谢障碍。研究前为患者及家属介绍目的与意义,在知情并了解的基础上征得患者同意,签署知情同意书,医学伦理会查阅申请及相关项目表示认可,并予以支持。

1.2 方法 所有患者均行腹腔镜下卵巢EMT囊肿剔除术。两组患者术后采用不同方案治疗。(1)对照组:月经来潮1~3d给予达菲林注射治疗,药物来源厂家为Pharma Biotech,国药准字X20000428,每次3.75mg,治疗3个月经周期。(2)观察组在对照组的基础上,使用定坤丹(山西广誉远国药有限公司)水蜜丸,每次7g,每天2次,腹腔镜术后第5日开始服,每月服用3周,连服4个周期。

1.3 观察指标 (1)观察术前和术后注射达菲林后第1个月、第4个月、第7个月血清雌二醇(E2)、AMH、糖类抗原125(CA25)变化及盆腔超声的情况。

(2)采用视觉模拟评分(VAS)对患者术前及治疗后疼痛程度予以评估,选择无分割的标尺,分别于左右两端标记0分、10分,0分表示无痛,10分表示疼痛最高级别。<3分表示伴随轻微痛感,可耐受;4~6分表示疼痛明显对睡眠会产生一定的影响,但仍可以忍受;7~10分表示疼痛剧烈,无法耐受,食欲及睡眠均受到影响,需要镇痛治疗。

(3)Kman更年期评分用于对患者绝经期症状严重程度的评估,其中>35分为重度,20~35分为中度,6~19分为轻度。

(4)观察两组患者腹腔镜术后10个月内的妊娠率。

1.4 统计学分析 数据统计分析及检验均在SPSS 22.0软件包上完成,研究涉及的计数资料、计量资料表示方法分别为(%)、 $(\bar{x} \pm s)$,检验时前者用 χ^2 ,后者用t检验,结果评估以0.05为衡量界限, $P<0.05$ 表示组间差异大,有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者注射第一针达菲林术后第1个月、第4个月、第7个月E2、AMH、CA125变化及盆腔超声情况比较 两组患者E2水平在治疗后1个月、4个月差异不显著($P>0.05$),治疗后第7个月雌激水平波动范围较大,由于恢复排卵时间的不一,处于月经各个时期者均有,此时无可比性。

治疗后第1个月、第4个月、第7个月两组病例的AMH值均低于术前,两组患者AMH水平比较观察组较对照组高,差异显著($P<0.05$)。与术前相比,两组患者治疗后1个月、4个月、7个月CA125水平均降低,观察组治疗1个月后CA125低于对照组,其他差异无统计学意义,如表1~表3所示。

表1 两组术后E2变化比较

组别	E2(pg/mL)			
	治疗前	治疗后第1个月	治疗后第4个月	治疗后第7个月
对照组(n=31)	57.32±20.45	28.75±12.21	20.13±6.27	81.26±50.13
观察组(n=31)	56.86±19.69	25.57±12.68	18.05±2.18	83.38±50.41
t	0.090	1.006	1.744	0.166
P	0.928	0.319	0.086	0.869

表2 两组术后AMH变化比较

组别	AMH(ng/mL)			
	治疗前	治疗后第1个月	治疗后第4个月	治疗后第7个月
对照组(n=31)	2.52±1.36	1.54±0.12	1.56±0.23	1.68±0.35
观察组(n=31)	2.48±1.29	1.71±0.36	1.78±0.54	1.93±0.54
t	0.119	2.641	2.087	2.163
P	0.906	0.011	0.041	0.035

表3 两组术后CA125变化比较

组别	CA125(U/mL)			
	治疗前	治疗后第1个月	治疗后第4个月	治疗后第7个月
对照组(n=31)	85.13±47.76	41.36±8.13	18.03±7.04	28.12±8.34
观察组(n=31)	86.21±43.54	35.52±6.69	21.26±8.17	25.23±8.12
t	0.093	3.088	1.668	1.382
P	0.926	0.003	0.101	0.172

2.2 两组患者疼痛情况比较 对比两组VAS评分在治疗后的差异,观察组明显较低,差异显著($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者疼痛评分(VAS)比较(分)

组别	治疗前	治疗后
对照组(n=31)	4.13±1.95	1.75±0.78
观察组(n=31)	4.24±1.91	1.01±0.53
t	0.224	4.369
P	0.823	<0.001

2.3 治疗过程两组患者绝经期症状程度比较 统计学软件对两组间Kman评分进行检验显示治疗前差异不大, 治疗后观察组较对照组降低明显($P < 0.05$), 见表5。

表5 两组患者绝经期症状评分(Kman)比较(分)

组别	治疗前	治疗中	治疗后第7个月
对照组(n=31)	12.54±8.23	27.86±10.69	16.54±5.63
观察组(n=31)	12.46±8.35	21.75±10.04	13.18±3.46
t	0.038	2.320	2.831
P	0.970	0.024	0.006

2.4 两组患者妊娠率、复发率及窦卵泡数比较 观察组妊娠例数、复发例数分别为14(45.16%)、3例(9.68%), 均较对照组低, 但差异不明显($P > 0.05$), 对比两组窦卵泡数, 观察组较对照组多, 差异显著($P < 0.05$), 见表6。

表6 两组患者妊娠率比较

组别	妊娠率[n(%)]	复发率[n(%)]	窦卵泡数(个)
对照组(n=31)	14(45.16)	6(19.35)	6.12±1.81
观察组(n=31)	18(58.06)	3(9.68)	7.76±3.53
χ^2	1.033	0.520	2.302
P	0.309	0.471	0.025

3 讨论

作为临床常见的妇科疾病, 卵巢EMT囊肿以下腹痛、痛经、月经紊乱为主要临床特征, 是不孕的主要原因之一, 在育龄期女性有着较高的发病率, 且随着饮食结构、生活习惯、环境的变化其发病率逐年攀升, 呈现出年轻化趋势。若治疗不及时或治疗方案不当将会导致疾病进一步恶化, 甚至发生浸润、转移, 降低女性生活质量。随着现代医疗卫生技术的进步及医疗器械的发展, 腹腔镜手术被应用于EMT囊肿治疗中, 其具有创伤小、恢复快的优势, 能够提供清晰的手术视野, 受到了国内外医学界的一致认可。但手术为有创操作, 会影响卵巢功能, 经济费用高, 而术后复发率也较高。故术后须采取措施防止复发, 避免反复手术操作给患者带来身心巨大创伤。GnRH-a能够抑制促性腺激素, 有利于雌激素水平降低, 使得患者机体处于低雌激素状态, 加快病灶萎缩, 大大降低术后复发几率。但使用GnRH-a患者也会因垂体降调节雌激素水平明显降低而产生潮热、盗汗、情绪改变、阴道干燥、血管舒缩、致骨质丢失等一系列不良反应。中医学将卵巢EMT囊肿归属为“痛经”“积聚”范畴。现代中医学经过大量的临床实践认为其主要病机为患者气血亏虚、血瘀阻滞聚集于胞络、胞宫和下焦而成囊肿, 而定坤丹是一个品牌老药, 始创于清代乾隆四年(公元1739年), 京师大医院广集全国名医, 集思广益, 汇集奇方而成的中成药, 被列为“宫帙专用圣药”, 定坤丹由多种名贵药材组成, 组方独

特, 配伍得宜, 以补肾为主, 辅以养血、疏肝、健脾, 全方寓补于行, 补而不滞, 从本研究结果看, 尽管两组治疗后VAS评分均有改善, 但观察组改善更为显著, 且Kman评分也明显低于对照组($P < 0.05$), 提示定坤丹联合治疗能够有效缓解患者的疼痛、有效改善患者绝经期症状。观察组患者治疗后血清雌二醇(E2)及治疗后第4个月、第7个月CA125水平与对照组对比无明显差异($P > 0.05$)。经过治疗患者AMH指标在第1个月、4个月、7个月均较对照组高, 提示联合定坤丹对患者临床指标改善效果更好。检测患者CA125指标两组在治疗后第1个月差异显著, 观察组较对照组好, 体现了该治疗方案的优势。

子宫内异位症患者往往合并不孕, 可能与局部微环境失衡、卵巢子宫炎性改变、盆腔局部解剖异常等有关^[10]。本研究结果显示, 观察组妊娠率较对照组高, 复发率低于对照组, 但经过统计学检验, 差异不显著, 说明其对患者妊娠结局影响不大。但在窦卵泡数方面观察组较对照组多, 提示治疗有效性。定坤丹可以调节胞宫、天癸、肝肾, 理气疏郁, 活血化淤, 滋补气血。从而改善盆腔内微环境, 有免疫调节作用, 可以促进子宫发育, 提高窦卵泡数, 增强细胞免疫的功能, 缓解子宫平滑肌收缩, 提高妊娠的成功率。但基于研究时间及现有条件的限制, 收集样本量较少, 有待进一步大规模研究, 且观察指标相对单薄, 应加强后续随访及远期效果评估, 挖掘其临床价值, 更好地服务于临床。

综上, EMT囊肿不孕患者腹腔镜术后联合采用定坤丹与GnRH-a, 在改善患者临床症状、缓解疼痛方面效果显著, 有利于提高妊娠率, 可予以推广。

参考文献

- [1] 徐敏, 季新梅, 朱春仁. 定坤丹联合米非司酮治疗子宫内异位症[J]. 中国临床研究, 2019, 32(4): 556-559.
- [2] 华玲珍, 薛青, 汤月萍, 等. 定坤丹联合复方孕酮颗粒治疗子宫内异位症的疗效及对血清MCP-1、sICAM-1、CA125水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(2): 329-332.
- [3] 刘刚英, 谭丽. 定坤丹联合米非司酮对子宫内异位症患者疗效及相关血清指标水平的影响[J]. 中国合理用药探索, 2020(3): 43-46.
- [4] 方亚. 子宫内异位症腹腔镜术后应用GnRH-a的临床效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(24): 4514-4516.
- [5] 闫喜秋. GnRH-a联合腹腔镜手术对子宫内异位症不孕患者临床疗效及性激素的影响[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(12): 1994-1995.
- [6] 王利娟, 赵麦娟. 腹腔镜手术分别联合GnRH-a与孕三烯酮治疗子宫内异位症的临床效果分析[J]. 贵州医药, 2020, 44(4): 592-593.
- [7] 刘海琳, 熊志芳. GnRH-a联合腹腔镜手术治疗子宫内异位症合并不孕的临床疗效[J]. 医学综述, 2020, 26(1): 204-208.
- [8] 濮莲芳, 金友存, 蔡钱根, 等. 重度子宫内异位症术后左炔诺孕酮宫内缓释系统联合GnRH-a辅助治疗效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(1): 22-25.
- [9] 马玉平, 黄秀敏. GnRH-a联合腹腔镜手术治疗卵巢子宫内异位症疗效及对卵巢储备功能的影响[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(1): 85-86.
- [10] 石少权, 洪婷, 姜芳芳, 等. 腹腔镜手术后辅助GnRH-a治疗子宫内异位症患者的临床疗效及血清LH、FSH及E2水平变化[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(21): 5053-5055.

(收稿日期: 2021-07-25)