· 论著 ·

孕三烯酮与米非司酮治疗对腹腔镜术后子宫内膜异位症合并不孕症患者卵巢功能及IVF-ET结局的影响

柳玉璞*

河南省医药科学研究院附属医院妇科 (河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探究孕三烯酮与米非司酮对腹腔镜术后子宫内膜异位症(EMS)合并不孕症疗效及体外受精-胚胎移植(IVF-ET)结局影响。**方法** 回顾性分析97例腹腔镜术后EMS患者临床资料,根据术后治疗方案不同分为A组46例与B组51例,A组术后口服孕三烯酮(2.5mg/次,2次/周),B组口服米非司酮(10mg/次,1次/d),连续治疗3个月,比较2组恢复情况、疗效、卵巢功能[卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇(E₂)]、药物副反应及IVF-ET结局。**结果** B组盆腔疼痛消失、盆腔肿块消失、排卵恢复及月经恢复时间均明显短于A组(P<0.05);治疗后,B组总有效率96.08%,明显高于A组的82.61%(P<0.05);B组血清FSH、LH、E₂水平明显低于A组(P<0.05);2组副反应总发生率比较差异无统计学意义(P>0.05);A组IVF-ET妊娠率54.35%、妊娠者分娩率68.00%与B组58.82%、83.33%比较差异均无统计学意义(P>0.05)。**结论** 孕三烯酮和米非司酮均是EMS合并不孕症腹腔镜术后有效治疗药物,其中米非司酮在促进早期恢复、提高疗效、调节卵巢功能方面效果更好,但二者在药物副反应及IVF-ET结局上影响相当。

【关键词】 子宫内膜异位症;不孕症;腹腔镜手术;孕三烯酮;米非司酮;卵巢功能;体外受精-胚胎移植;妊娠结局

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.08.031

Effects of Gestrinone and Mifepristone on Ovarian Function and Outcome of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer in Patients with Endometriosis Infertility after Laparoscopic Surgery

LIU Yu-pu*

Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Henan Academy of Medical Sciences, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective to investigate the effect of gestrinone and mifepristone on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) in patients with endometriosis infertility after laparoscopic surgery. **Methods** The clinical data of 97 patients with EMS after laparoscopic surgery were analyzed retrospectively. According to the treatment plan, 46 patients in Group A and 51 patients in Group B were divided into two groups: Group A received oral gestrinone (2.5mg/time, 2 times/week), group B received oral mifepristone (10mg/time, once per day) for 3months. The recovery, efficacy, ovarian function, Follicle Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH) and Estradiol (E₂), side effects and IVF-ET outcomes were compared between the two groups. **Results** the recovery time of pelvic pain, pelvic mass, ovulation and menstruation in Group B was significantly shorter than that in Group A (P<0.05), and the total effective rate in group B was 96.08%, significantly higher than that in Group A (P<0.05) The serum levels of FSH, LH and E₂ in Group B were significantly lower than those in Group A (P>0.05) The pregnancy rate of Group A and Group B were 54.35%, 68.00% and 58.82%, 83.33% respectively (P>0.05). **Conclusion** Both gestrinone and mifepristone are effective drugs for patients with EMS complicated with infertility after laparoscopy, and mifepristone is more effective in promoting early recovery, improving curative effect and regulating ovarian function, however, the adverse drug reactions and the outcome of IVF-ET were similar.

Keywords: Endometriosis; Infertility; Laparoscopy; Gestrinone; Mifepristone; Ovarian Function; in Vitro Fertilization-Embryo Transfer; Pregnancy Outcome

子宫内膜异位症(EMS)是常见良性妇科疾病,约40%~50%可合并不孕症^[1]。目前EMS治疗包括手术、药物、介入及中医治疗,其中以腹腔镜手术+药物治疗模式应用最广泛,其中合并不孕症且有生育要求者,腹腔镜术后行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕是一种理想方式^[2]。EMS腹腔镜术后行IVF助孕前需采取一段时间药物治疗,但可供选择药物较多,寻找安全、有效辅助治疗药物十分重要。孕三烯酮与米非司酮均是EMS常用治疗药物,目前对二者治疗EMS疗效对比研究较多,但关于二者在EMS行IVF-ET助孕前应用对IVF-ET结局影响的报道并不多见^[3]。基于此,本研究旨在探究孕三烯酮和米非司酮在腹腔镜术后行IVF-ET助孕的EMS合并不孕症患者中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年1月至2018年12月行腹腔镜手术+IVF-ET的EMS患者临床资料。

纳入标准: 经腹腔镜检查及病理活检诊断EMS;正常性生活、未避孕下不孕时间>1年;年龄22~45岁;有生育要求;自愿接受IVF-ET术;移植1~2枚胚胎;临床资料完整。排除标准:合并子宫腺肌症、子宫畸形、宫腔粘连等影响胚胎着床子宫病

变;存在生殖道畸形或发育不良;合并多囊卵巢综合征、肾上腺皮质增生等内分泌疾病;合并重要脏器功能不全、免疫系统疾病;男方因素所致不孕者。共纳入97例(97个周期)患者,根据治疗方案不同分为A组46例与B组51例,A组年龄23~44岁,平均年龄(31.28±6.07)岁,BMI 19.3~25.1kg/m²,平均BMI(21.48±2.32)kg/m²,美国生育协会(r-AFS)分期: I期11例,II期20例,III期9例,IV期5例,不孕年限2~6年,平均年限(3.86±1.12)年;B组年龄22~45岁,平均年龄(31.59±7.12)岁,BMI19.1~25.3kg/m²,平均BMI(21.65±2.71)kg/m²,r-AFS分期: I期13例,II期24例,III期10例,IV期4例,不孕年限2~7年,平均年限(3.94±1.35)年;2组一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05),有可比性。

1.2 方法 2组由同一组医师根据病灶情况行异位病灶电凝术或切除术,或卵巢子宫内异位囊肿剥除术,必要时结合盆腔粘连分离术、输卵管修复整形术。A组于术后初产月经来潮第1日开始口服孕三烯酮(华润紫竹药业,国药准字H19980020),每次2.5mg,每周2次,连续3个月;B组口服米非司酮(华润紫竹药业,国药准字H20010633),每次10mg,每日1次,连续用药3个月。停药后监测卵泡发育,排卵后在黄体中期予以长效促性

【第一作者】 柳玉璞,女,主治医师,主要研究方向:不孕不育。E-mail: lyupu@sian.com

【通讯作者】 柳玉璞

腺激素释放激素激动剂(法国博福-益普生)1.5mg肌注进行降调节,降调节第14d后,予以人重组卵泡刺激素(德国默克雪兰诺)皮下注射以控制性促排卵;当主导卵泡直径至少2个≥17mm或至少1个≥18mm时,予以重组人绒毛促性腺激素(德国默克雪兰诺)250μg皮下注射,36~38h后经阴道超声引导下取卵,于37°C、6%CO₂培养箱培养卵母细胞,3~6h后行IVF,受精16~20h监测受精卵原核形成状况,继续培养3d,密切监测胚胎卵裂球数,取卵后(取卵后每日予以黄体酮60mg肌注支持)第3日行胚胎移植;胚胎移植后14d左右,测定血清HCG水平,>50U/L者视为生化妊娠,移植后4~5周,行阴道超声检查,见胎芽或胎心管波动视为临床妊娠;妊娠期间跟踪随访,了解妊娠及分娩情况。

1.3 观察指标 (1)恢复情况:记录2组术后盆腔疼痛消失及肿块消失、排卵恢复、月经恢复时间。(2)疗效^[4]:于治疗后3个月评价,显效:妇科检查未见阳性体征,EMS病灶基本消失,症状体征消退;好转:EMS病灶明显缩小但仍可见,症状体征部分缓解;无效:EMS病灶缩小及症状体征改善均不明显甚至加重,总有效率=显效率+好转率。(3)卵巢功能:治疗前、治疗后3个月,采集空

腹时静脉血3mL,离心(3500r/min、离心半径10cm)5min后留取上清液,检测卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇(E₂)水平,均采用酶联免疫吸附试验法。(4)药物副反应:记录用药期间药物副反应,包括异常阴道出血、骨密度异常、性欲低下、肝功能损伤、胃肠道反应等。(5)IVF-ET结局:IVF-ET术后经门诊、电话随访3~12个月,每月随访1次,了解妊娠及分娩情况。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,比较行独立样本t检验(组间)或配对样本t检验(组内);计数资料以[n(%)]描述,行 χ^2 检验或连续校正卡方, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恢复情况 B组盆腔疼痛消失、盆腔肿块消失、排卵恢复及月经恢复时间均明显短于A组($P < 0.05$)。

2.2 疗效 治疗后3个月,B组总有效率96.08%,明显高于A组的82.61%($P < 0.05$)。

表1 2组治疗后恢复情况比较

组别	n	盆腔疼痛消失时间(d)	盆腔肿块消失时间(d)	排卵恢复时间(d)	月经恢复时间(d)
A组	46	9.15±2.21	9.42±2.38	22.62±4.13	36.78±5.56
B组	51	7.96±2.69	8.05±2.53	15.47±3.96	28.25±4.41
t		2.365	2.739	8.701	8.410
P		0.020	0.007	<0.001	<0.001

表2 2组疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	好转	无效	总有效率
A组	46	20(43.48)	18(39.13)	8(17.39)	38(82.61)
B组	51	30(58.82)	19(37.25)	2(3.92)	49(96.08)
χ^2	--			5.692	
P	--			0.017	

2.3 卵巢功能 治疗前,2组血清FSH、LH、E₂水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组血清FSH、LH、E₂水平均较治疗前下降($P < 0.05$),且B组明显低于A组($P < 0.05$)。

2.4 药物副反应 2组异常阴道出血、骨密度异常、性欲低下、肝功能损伤、胃肠道反应各发生率及副反应总发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 IVF-ET妊娠结局 治疗后,A组IVF-ET妊娠率54.35%、妊娠者分娩率68.00%与B组58.82%、83.33%比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 2组治疗前后FSH、LH、E₂比较

组别	n	时间	FSH(U/L)	LH(U/L)	E ₂ (pmol/L)
A组	46	治疗前	9.52±1.98	8.42±1.69	284.18±58.26
		治疗后	8.24±1.57	7.29±1.42	233.62±49.44
t/P			3.544/<0.001	3.577/<0.001	4.622/<0.001
B组	51	治疗前	9.66±2.14	8.59±1.83	287.24±69.47
		治疗后	7.07±1.08	6.16±1.32	186.32±41.68
t/P			7.635/<0.001	7.553/<0.001	8.773/<0.001
组间比较					
t/P		治疗前	0.333/0.740	0.474/0.637	0.234/0.816
		治疗后	4.311/<0.001	4.061/<0.001	5.110/<0.001

表4 2组药物副反应发生率比较[n(%)]

组别	n	异常阴道出血	骨密度异常	性欲低下	肝功能损伤	胃肠道反应	总发生率
A组	46	3(6.52)	3(6.52)	0(0.00)	2(4.35)	2(4.35)	10(21.74)
B组	51	4(7.84)	1(1.96)	1(1.96)	2(3.92)	3(5.88)	11(21.57)
χ^2		0.020	0.380	0.003	0.165	0.014	0.051
P		0.887	0.537	0.959	0.685	0.906	0.821

表5 2组IVF-ET妊娠结局比较[n(%)]

组别	n	妊娠率	妊娠结局		
			宫外孕	流产	分娩
A组	46	25(54.35)	1(4.00)	7(28.00)	17(68.00)
B组	51	30(58.82)	0(0.00)	5(16.67)	25(83.33)
χ^2		0.197	0.003	0.654	1.434
P		0.657	0.959	0.419	0.231

3 讨论

目前EMS发病机制并未完全阐明,一般有遗传、免疫因素与炎症、体腔上皮化生、子宫内膜种植等不同学说,但毫无疑问,其发生会对女性健康及生育带来严重威胁^[5]。EMS合并不孕症治疗关键在于缓解症状、减少复发及提高妊娠率,行腹腔镜保守手术虽能一定程度上清除病灶,但对于深部、微小、非典型病灶难以做到彻底清除,术后继续辅助药物治疗十分必要,尤其是对拟行IVF-ET助孕者,选择对助孕结局有积极意义的药物十分必要^[6]。

孕三烯酮属于人工合成19-去甲睾酮甾体类药物,其药物活性无需依赖代谢产物,该药可直接作用于异位子宫内膜及子宫内膜细胞受体,发挥较强的抗雌激素、抗孕激素活性,进而促进异位子宫内膜及子宫内膜萎缩;还能通过抑制垂体分泌FSH、LH,有效下调机体自身雌激素及孕激素分泌,利于刺激异位子宫内膜细胞凋亡,促进子宫内膜异位病灶消失、改善临床症状^[7]。米非司酮是一种抗孕酮药物,可与子宫内膜孕酮受体结合阻断孕酮生物活性,促进子宫内膜退化;还可与下丘脑、垂体孕酮受体结合,能抑制FSH、LH分泌,抑制卵泡发育,下调雌激素水平,可促进闭经、加速子宫内膜异位病灶萎缩^[8]。有研究显示^[9],相较单纯腹腔镜手术,联合药物治疗EMT合并不孕症可取得更好疗效。本文显示,B组治疗后盆腔疼痛消失、盆腔肿块消失、排卵恢复及月经恢复时间均短于A组,总有效率高于A组,说明米非司酮在促进EMS患者腹腔镜术后恢复、提高疗效方面更具优势。研究指出^[10],相较孕三烯酮,米非司酮对孕激素受体竞争效应更强,但对患者排卵功能抑制较轻,规范治疗下,对患者月经周期影响小,更适合具有生育需求的患者,支持本文结果。

EMS属于性激素依赖性疾病,患者卵巢功能紊乱引起FSH、LH、E₂等性激素分泌紊乱,而子宫内膜作为雌激素、孕激素靶组织存在相应激素受体,性激素水平异常可引起相应靶器官一系列生理及病理改变^[11]。本文发现,B组治疗后血清FSH、LH、E₂水平低于A组,提示米非司酮可更好地调节卵巢功能,与陈媛媛等^[12]报道一致。本研究中,2组各副反应发生率及总发生率比较均无明显差异,提示2种药物在安全性方面相当。IVF-ET是重度内异症、高龄不孕患者首选辅助生殖治疗手段,其开展前通常进行3~6个月长效促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)预处理以提高妊娠成功率,但长时间应用GnRH-a成本较高,且患者因低雌激素带来的绝经期症状、骨密度丢失等副反应风险较高^[13]。许伟标等^[14]研究发现,采用孕三烯酮预处理+长效方案控制性排卵对改善IVF-ET患者优质胚胎率有积极意义,且临床妊娠率、流产率与常规方案降调节、超长方案降调节无明显差异。本文显示,A组与B组IVF-ET妊娠率、妊娠者分娩率比较均无明显差异,说明孕三烯酮、米

非司酮预处理对IVF-ET结局影响相当。研究认为^[15],在IVF-ET周期中应用口服避孕药预处理对控制患者促排卵时间、方便医务人员安排不孕患者进周期的时间、降低卵巢功能性囊肿形成方面具有一定优势,但对助孕结局影响不大,支持本文结果。

综上所述,孕三烯酮、米非司酮在EMS合并不孕症腹腔镜术后治疗均有较好疗效,且米非司酮在促进早期恢复、提高临床疗效、调节卵巢功能方面效果更据优势,但二者药物副反应及对IVF-ET结局影响相当。

参考文献

- [1]中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症的诊治指南[J].中华妇产科杂志,2015,50(3):161-169.
- [2]徐晓航,陈圆辉,张翠莲.盆腔子宫内膜异位症合并不孕患者腹腔镜术后体外受精-胚胎移植妊娠结局影响因素[J].中华生殖与避孕杂志,2019,39(4):274-278.
- [3]付义霞,夏良斌.临床常用子宫内膜异位症药物治疗利弊的研究进展[J].实用医学杂志,2016,32(21):3625-3628.
- [4]刘慧颖,韦钰颖,高颖,等.两种药物辅助腹腔镜手术对中重度子宫内膜异位症合并不孕患者妊娠率、实验室指标及不良反应的影响[J].河北医药,2017,39(21):3265-3267.
- [5]邱春萍,曹爱娥.腹腔镜手术对子宫内膜异位症合并不孕症患者的妊娠结局影响[J].中国妇产科临床杂志,2019,20(1):39-41.
- [6]徐健英,罗英,曲仕浩,等.子宫内膜异位症不孕患者腹腔镜术后IVF-ET妊娠结局影响因素分析[J].生殖医学杂志,2018,27(6):540-544.
- [7]苏惠文,黄浩,李新红,等.妇科千金胶囊辅助孕三烯酮对子宫内膜异位症患者性激素和血管新生因子的影响[J].中国计划生育学杂志,2020,28(2):180-183,188.
- [8]黄镇乐,宁艳,彭小鹏,等.米非司酮治疗对子宫内膜异位症患者腹腔液VEGF、IL-6、CA199表达的影响[J].中国医师杂志,2018,20(4):598-600.
- [9]李焱,张震宇,刘崇东.子宫内膜异位症合并不孕患者腹腔镜术后药物治疗妊娠结局分析[J].实用妇产科杂志,2015,31(1):53-56.
- [10]汪洋.米非司酮与孕三烯酮对子宫内膜异位症患者术后性激素水平和妊娠率的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(9):1849-1851.
- [11]朱芳,黄向华,官心鹏.TCDD对孕酮受体亚型的调节及与EMS发病的相关性[J].河北医药,2016,38(9):1409-1411.
- [12]陈媛媛,卢占斌,李维珍,等.米非司酮用于子宫内膜异位症手术患者的临床效果及对妊娠情况的影响[J].检验医学与临床,2016,13(23):3417-3419.
- [13]王天琪,孙振高,杨毅,等.高龄IVF患者应用黄体期促排卵方案与GnRH-a超短方案的助孕结局比较[J].中国现代医学杂志,2017,27(26):61-65.
- [14]许伟标,蔡洁,杨桂艳.孕三烯酮预处理对子宫内膜异位症患者体外受精-胚胎移植结局的影响[J].生殖医学杂志,2017,26(8):835-837.
- [15]吴重聪,雷萍,阮永铭,等.体外受精-胚胎移植中口服避孕药预处理对超排卵和妊娠结局影响的研究[J].中华男科学杂志,2012,18(7):623-626.

(收稿日期:2021-07-23)

(上接第54页)

但该药物半衰期长,细胞毒性的积聚导致部分患者无法耐受药物的不良反应,中途需减轻药物用量或中断治疗^[15]。对于索拉非尼和舒尼替尼的临床疗效,国内外大量临床研究^[16]结果显示,索拉非尼和舒尼替尼对mRCC的疾病控制率均较好,可有效延长患者的PFS和OS,本研究主要对二者的应用效果进行观察比较。

本研究结果显示,两组治疗总有效率均较好,两组的疾病进展率和6个月、12个月、24个月生存率比较,差异均无统计学意义(P>0.05),表明索拉非尼和舒尼替尼疗效相近,均能取得较高的疾病控制率,改善患者的生存情况。治疗后,两组外周血AFP、HF、CEA、CA199含量均显著降低(P<0.05),IgA、IgG、IgM含量均显著增加(P<0.05),但组间比较均无明显差异(P>0.05);表明索拉非尼和舒尼替尼均可有效改善患者抗肿瘤免疫抑制状态和免疫功能。治疗期间,舒尼替尼组血小板下降和中性粒细胞下降的发生率明显高于索拉非尼组(P<0.05),表明相较于舒尼替尼,索拉非尼的血液毒性较低。因此对于使用舒尼替尼治疗的mRCC患者应加强患者的血常规监测,以便于及时应对突发事件。

综上所述,索拉非尼和舒尼替尼治疗mRCC的临床疗效相近,均有较好的疾病控制率,可有效改善患者生存情况和免疫功能;但应用索拉非尼治疗血液毒性相对较小。

参考文献

- [1]袁树芳,吕衡,沈宇宙,等.肾细胞癌甲状腺转移一例及文献复习[J].罕少疾病杂志,2020,27(2):44-46.
- [2]陈琼,郑荣寿,张韶凯,等.2015年中国肾及泌尿系统其他癌发病死亡情况分析[J].中华肿瘤杂志,2020,42(12):1001-1006.

- [3]王媛,吴英,董丽,等.转移性肾癌的治疗新进展[J].临床误诊误治,2018,31(2):114-116.
- [4]陈卫东,刘怀民,张凤仙,等.分子靶向药物治疗转移性肾细胞癌的疗效及对患者生活质量的影响[J].癌症进展,2018,16(8):79-82.
- [5]Hahn A W,Klaassen Z,Agarwal N,et al.First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma:A systematic review and network meta-analysis[J].Eur Urol Oncol,2019,2(6):708-715.
- [6]蔡文,周立新,黄吉炜,等.索拉非尼和舒尼替尼一线治疗转移性肾癌的疗效比较及预后分析[J].中华肿瘤杂志,2018,40(5):384-389.
- [7]胡媛,耿倩倩,樊扬威,等.索拉非尼治疗转移性肾癌的疗效与安全性观察[J].现代肿瘤医学,2019,27(18):117-121.
- [8]方欢,陈成龙,郭强,等.舒尼替尼2/1方案与4/2方案治疗转移性肾癌临床研究Meta分析[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(9):59-71.
- [9]邢彦群.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册:2014版[M].北京:人民卫生出版社,2014:37-45.
- [10]Hodi F S,Ballinger M,Lyons B,et al.Immune-Modified response evaluation criteria in solid tumors(imRECIST):Refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy[J].J Clin Oncol,2018,36(9):850-858.
- [11]刘尚文,李文刚,周大庆,等.肾髓质癌肝转移1例并文献复习[J].罕少疾病杂志,2015,22(3):47.
- [12]王雨生,双卫兵.转移性肾细胞癌靶向治疗进展[J].海南医学院学报,2019,242(19):78-81.
- [13]周鑫,王禾.索拉非尼用于高危局部进展性肾细胞癌术后辅助治疗方案的探讨[J].现代泌尿外科杂志,2019,24(3):75-78.
- [14]王晓琴,高慧,刘静静,等.索拉非尼与舒尼替尼对转移性肾细胞癌患者的近远期疗效及预后影响因素分析[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(12):65-68.
- [15]刘畅,张宁.从VEGF和sVEGFR2探究分子靶向药物舒尼替尼治疗转移性肾癌的机制[J].现代泌尿外科杂志,2019,24(4):66-70.
- [16]姚家喜,胡晓轶,朱延军,等.舒尼替尼和索拉非尼一线治疗转移性肾细胞癌的疗效评估和比较[J].中国临床医学,2018,133(3):13-18.

(收稿日期:2021-07-16)