

GnRHa 在卵巢囊肿术后患者中的应用研究

温占格

(河南省洛阳市伊川县妇幼保健院妇产科 伊川 471300)

摘要:目的:探究促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)对卵巢囊肿术后患者卵巢储备功能、血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)水平、复发率、妊娠率及不良反应的影响。方法:选取 2017 年 6 月至 2019 年 3 月收治的 66 例卵巢囊肿患者,随机分为对照组和观察组,各 33 例。对照组术后口服孕三烯酮,观察组皮下注射 GnRHa 治疗,两组均治疗 6 个月。比较两组术后 1 年复发率、妊娠率;对比两组治疗前、治疗 6 个月后卵巢储备功能[窦卵泡计数、卵巢体积、抗苗勒氏管激素(AMH)]、性激素水平(血清 FSH、LH、E₂);统计两组不良反应发生情况。结果:术后 1 年随访,观察组妊娠率高于对照组,复发率低于对照组($P<0.05$);治疗 6 个月后,两组窦卵泡计数、AMH 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);治疗 6 个月后,两组 FSH、LH、E₂ 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:卵巢囊肿患者术后采用 GnRHa 治疗可以大幅度降低 E₂ 水平,改善症状和卵巢功能,进而降低复发率,提高妊娠率,且不良反应少。

关键词:卵巢囊肿术后;促性腺激素释放激素激动剂;卵泡刺激素;黄体生成素;雌二醇

中图分类号:R737.31

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.07.031

卵巢囊肿是一种常见的卵巢肿瘤,20~50 岁女性是高发人群,其中以卵巢子宫内膜异位囊肿多见,典型症状为盆腔包块、月经异常、下腹疼痛、性交痛、不孕不育^[1]。目前,该疾病的治疗措施主要包括药物治疗法、手术摘除,手术摘除囊肿已在临床中广泛开展,效果较好,但手术会一定程度干扰卵巢功能,且术后复发率高,故临床术后多联合药物治疗^[2]。孕三烯酮是目前广泛应用于卵巢囊肿切除术后的药物,为中等强度孕激素,可抑制孕激素分泌,降低卵巢囊肿复发风险,但部分患者经治疗仍存在复发风险^[3]。因此寻找有效的术后辅助药物治疗卵巢囊肿,对提高患者治疗效果尤为重要。促性腺激素释放激素激动剂类似物(Gonadotropin Releasing Hormone Agonist, GnRHa)可调控促性腺激素的表达,使卵巢囊肿术后患者处于低雌激素水平状态,有利于防止疾病复发^[4]。结合 GnRHa 的作用特点,考虑将其应用于卵巢囊肿术后患者,可进一步提高临床治疗效果。本研究探究 GnRHa 对卵巢囊肿术后患者卵巢储备功能、血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)水平、复发率、妊娠率及不良反应的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医院医学伦理委员会批

准[伦理批号:2017(审)065 号]。选取医院 2017 年 6 月至 2019 年 3 月收治的 66 例卵巢囊肿患者,随机分为对照组和观察组,各 33 例。对照组年龄 19~47 岁,平均 (33.25 ± 7.37) 岁;有生育要求 15 例,无生育要求 18 例;体质量指数(BMI)20~30 kg/m²,平均 (25.74 ± 2.59) kg/m²;病程 1~5 年,平均 (2.33 ± 0.64) 年;卵巢囊肿位置,左侧 13 例,右侧 17 例,双侧 3 例;囊肿直径 2~8 cm,平均直径 (4.83 ± 1.05) cm。观察组年龄 19~48 岁,平均 (32.75 ± 8.19) 岁;有生育要求 16 例,无生育要求 17 例;BMI 20~30 kg/m²,平均 (25.81 ± 2.61) kg/m²;病程 1~6 年,平均 (2.39 ± 0.72) 年;卵巢囊肿位置,左侧 11 例,右侧 18 例,双侧 4 例;囊肿直径 3~8 cm,平均直径 (4.78 ± 1.02) cm。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:符合《妇产科学》(第 8 版)^[5]卵巢囊肿诊断标准;盆腔无严重炎症和粘连,肿块活动度好;经糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 199(CA199)等肿瘤相关指标检查确诊为良性肿瘤;对本研究内容知情并签署知情同意书。(2)排除标准:术前半年使用过性激素治疗者;合并贫血和其他血液疾病者;严重肝、肾功能不全者;对本研究使用药

物过敏或存在禁忌证者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 口服孕三烯酮胶囊（国药准字 H19980020）治疗，术后月经来潮第 1 天开始服用，2.5 mg/ 次，2 次 / 周。共治疗 6 个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上，术后月经来潮第 1 天开始皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球（国药准字 H20093852），3.75 mg/ 次，1 次 / 月。共治疗 6 个月。

1.4 观察指标 （1）复发情况：术后 1 年随访，超声检查可见盆腔肿块为复发。（2）卵巢储备功能：治疗前、治疗 6 个月，采集患者空腹静脉血 3 ml，离心分离（3 000 r/min，半径 8 cm），采用酶联免疫吸附法测定血清抗苗勒氏管激素（Anti Mullerian Hormone, AMH）水平；使用阴道超声测定窦卵泡计数。（3）性激素水平：于治疗前、治疗 6 个月在卵泡期早晨抽取患者空腹静脉血 3 ml，采用免疫化学发光法检测两组血清 FSH、LH、E₂ 水平。（4）药物不良反应：统计两组治疗期间头晕乏力、体质量增加、经期改变、胃部不适等不良反应情况。（5）比较两组术后 1 年内妊娠率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS21.0 软件进行数据处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间采用独立样本 *t* 检验，组内比较用配对样本 *t* 检验；计数资料用 % 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 两组术后 1 年复发率对比 观察组术后 1 年复发率低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组术后 1 年复发率对比[例(%)]			
组别	<i>n</i>	复发	未复发
对照组	33	8 (24.24)	25 (75.76)
观察组	33	2 (6.06)	31 (93.94)
χ^2		4.243	
<i>P</i>		0.039	

2.2 两组卵巢储备功能对比 治疗前，两组窦卵泡计数、AMH 水平对比，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗 6 个月后，两组窦卵泡计数、AMH 水平均较治疗前升高，且观察组高于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组卵巢储备功能对比($\bar{x} \pm s$)				
时间	组别	<i>n</i>	窦卵泡计数(个)	AMH (μg/L)
治疗前	对照组	33	4.88± 1.24	1.83± 0.37
	观察组	33	4.95± 1.32	1.88± 0.43
	<i>t</i>		0.222	0.506
	<i>P</i>		0.825	0.614
治疗 6 个月	对照组	33	6.14± 1.55*	2.31± 0.55*
	观察组	33	7.27± 1.84*	2.75± 0.62*
	<i>t</i>		2.698	3.050
	<i>P</i>		0.009	0.003

注：与同组治疗前对比，**P* < 0.05。

2.3 两组 FSH、LH、E₂ 水平对比 治疗前，两组 FSH、LH、E₂ 水平对比，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗 6 个月后，两组 FSH、LH、E₂ 水平均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组 FSH、LH、E ₂ 水平对比($\bar{x} \pm s$)						
时间	组别	<i>n</i>	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E ₂ (pmol/L)	
治疗前	对照组	33	6.80± 1.23	7.52± 2.09	133.85±	34.08
	观察组	33	6.89± 1.10	7.49± 2.13	134.29±	33.73
	<i>t</i>		0.313	0.058	0.053	
	<i>P</i>		0.755	0.954	0.958	
治疗 6 个月	对照组	33	4.30± 1.09*	4.90± 1.39*	66.18±	10.46*
	观察组	33	2.41± 0.91*	2.51± 0.68*	45.52±	10.87*
	<i>t</i>		7.646	8.873	7.867	
	<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	

注：与同组治疗前对比，**P* < 0.05。

2.4 两组不良反应发生情况对比 治疗期间两组不良反应总发生率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况对比[例(%)]						
组别	<i>n</i>	头晕乏力	体质量增加	经期改变	胃部不适	合计
对照组	33	1 (3.03)	1 (3.03)	0 (0.00)	1 (3.03)	3 (9.09)
观察组	33	2 (6.06)	0 (0.00)	1 (3.03)	2 (6.06)	5 (15.15)
χ^2						0.142
<i>P</i>						0.706

2.5 两组妊娠率对比 观察组术后 1 年内妊娠率为 27.27% (9/33)，显著高于对照组的 6.06% (2/33)，差异有统计学意义 ($\chi^2=5.346$, *P*=0.021)。

3 讨论

卵巢囊肿是一种常见的妇科疾病，各年龄段均可发病，临床多表现下腹不适、腹内肿物、月经紊乱，甚至导致患者不孕。若囊肿直径 > 5 cm，且未及时治

疗,易发生囊肿破裂或蒂扭转,从而出现大出血或卵巢坏死,危及患者生命安全^[6]。目前,手术摘除囊肿是该疾病的主要治疗方法,且手术以腹腔镜手术为主。腹腔镜手术可以通过放大视野,确定囊肿位置,并尽可能彻底清除病灶和分离粘连组织,改善盆腔环境,具有创伤小、并发症少、术后恢复快的优势^[7]。但对于有保留生育能力需求的育龄期女性,手术难以彻底清除所有病灶,且术后复发率较高,故需联合其他药物强化治疗效果,以期降低复发率^[8]。目前,术后常用药物包括 GnRHa、孕三烯酮、口服避孕药等,目的在于纠正患者性腺轴激素紊乱,抑制卵巢出现病理性增生^[9]。

GnRHa 是一种人工合成 GnRH 类似物,可以结合垂体 GnRH 受体且亲和力极强,但长期使用后,可以耗尽 GnRH 受体,从而抑制垂体分泌 FSH、LH 及抑制卵巢产生 E₂,进而可以发挥药物性切除病灶的作用,预防囊肿复发^[10]。该类药可以减少囊肿导致的盆腔内炎症反应,减轻病灶对机体侵袭,缓解盆腔组织粘连状况,同时抑制病灶周围血管生成,减少血供,导致卵巢囊肿萎缩退化^[11]。此外,有研究发现,GnRHa 还能够预防化疗引起的卵巢功能不全,对卵巢细胞具有一定的保护作用^[12]。结合 GnRHa 的作用特点,考虑将其应用于卵巢囊肿切除术后患者中,可进一步提高治疗效果。本研究结果显示,术后 1 年随访,观察组妊娠率高于对照组,复发率低于对照组;治疗 6 个月后,两组 FSH、LH、E₂ 均降低,且观察组低于对照组,表明卵巢囊肿患者术后采用 GnRHa 治疗效果显著,可以大幅度降低性腺轴激素水平,改善症状和卵巢功能,进而降低复发率,提高妊娠率。究其原因,对于术后卵巢囊肿患者,GnRHa 可以降低机体 E₂ 水平,减少病灶血供,导致残余病灶萎缩坏死,治疗肉眼不可见或浸润较深的卵巢囊肿,降低术后复发率;同时减轻病灶周围炎症反应,改善盆腔环境,缓解患者腹部不适症状^[13-14]。此外,GnRHa 可以增强子宫内膜容受性,改善受精卵着床环境,并可以根据胚胎发育情况而调节子宫内膜种植窗开放时间,从而提高妊娠率^[15]。此外本研究观察了两组患者卵巢功能,结果显示,卵巢囊肿患者术后采用 GnRHa 治疗可改善卵巢功能。考虑主要是由于

GnRHa 可通过影响卵巢细胞凋亡、增殖,促进局部因子合成等多种途径促进卵泡发育、排卵,改善术后卵巢储备功能^[16]。同时,GnRHa 持续使用还能调节垂体 GnRHa 受体表达,降低 GnRH 的反应性,进而改善患者的卵巢局部功能,有利于提高患者术后妊娠成功率。此外 GnRHa 还能上调 1- 磷酸神经鞘氨醇的活性,通过神经鞘磷脂途径对卵泡细胞的凋亡产生抑制作用,进而增加卵泡细胞数量,并能直接作用于卵泡颗粒细胞、卵母细胞,抑制细胞凋亡,保护卵巢功能。综上所述,卵巢囊肿患者术后采用 GnRHa 治疗效果显著,可以大幅度降低 E₂ 水平,改善症状和卵巢功能,进而降低复发率,提高妊娠率。

参考文献

[1]杨屹,康瑛,罗金维.腹腔镜下卵巢囊肿剥除术对不同程度卵巢囊肿患者卵巢储备功能的影响[J].中国性科学,2019,28(4):68-72.
[2]杜鑫,王军,徐锡娟,等.内异方联合 GnRh-a 对卵巢子宫内膜异位囊肿术后卵巢功能的影响[J].贵州医药,2018,42(9):1086-1088.
[3]Xue HL,Yu N,Wang J,et al.Therapeutic effects of mifepristone combined with gestrinone on patients with endometriosis [J].Pak J Med Sci,2016,32(5):1268-1272.
[4]Wang C,Yu XF.The protective effects of gonadotropin-releasing hormone agonist on ovarian functions in breast cancer patients receiving chemotherapy[J].Discov Med,2018,25(135):7-12.
[5]谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2013:321-326.
[6]杨红霞.散瘀消痰汤治疗卵巢囊肿 35 例疗效分析[J].中国中医药科技,2018,25(4):561-562.
[7]张军,魏延栋,刘树立,等.腹腔镜与开腹手术在卵巢囊肿剥除术中的对比研究[J].中华小儿外科杂志,2019,40(2):133-136.
[8]刘玲,方春丽,陈红霞.卵巢子宫内膜异位囊肿术后使用 GnRHa 及 LNG-IUS 预防复发的临床疗效[J].江苏医药,2019,45(4):359-361.
[9]陈敏.中药内异方联合 GnRh-a 治疗卵巢子宫内膜异位囊肿术后效果及对卵巢功能的影响[J].中国计划生育学杂志,2018,26(5):371-374.
[10]杜鑫,王雪,袁启霞,等.内异方联合 GnRh-a 对气滞血瘀型卵巢子宫内膜异位囊肿患者术后的影响[J].吉林中医药,2017,37(2):141-144.
[11]张芸,许红霞.促性腺激素释放激素激动剂对腹腔镜卵巢囊肿剥除术患者血清激素水平及盆腔血流的影响[J].江苏医药,2018,44(5):524-526.
[12]Choi M,Chung YS,Lee JW,et al.Feasibility and efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonists for the prevention of chemotherapy-induced ovarian insufficiency in patients with malignant ovarian germ cell tumours (KGOG 3048 R) [J].Eur J Cancer,2020,133:56-65.
[13]曾治华,李燕,周倩羽.腹腔镜手术联合 GnRHa 治疗卵巢巧克力囊肿伴不孕的临床效果观察[J].海南医学,2019,30(12):1545-1547.
[14]印慧琴.腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术联合 GnRh-a 对子宫内膜异位囊肿患者 FSH、LH、E₂ 的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(18):4589-4591.
[15]Herzberger EH,Knaneh S,Amir H,et al.Gonadotropin-releasing hormone agonist versus recombinant human chorionic gonadotropin triggering in fertility preservation cycles [J].Reprod Sci,2021,28(12):3390-3396.
[16]Lambertini M,Horicks F,Mastro L,et al.Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application[J].Cancer Treat Rev,2019,72:65-77.

(收稿日期: 2021-12-23)