

腹腔镜病灶切除术后联合药物序贯治疗子宫腺肌病的效果

张晓丽, 李晶晶, 谭广萍, 岑福柱

(柳州市工人医院妇产科, 广西 柳州 545005)

摘要:目的 探讨腹腔镜病灶切除术后联合药物序贯治疗子宫腺肌病的效果。方法 选取 2015 年 1 月~2018 年 12 月我院收治的子宫腺肌病患者 53 例,予腹腔镜病灶切除术后序贯使用亮丙瑞林及优思明治疗,比较术前术后血清 CA125、血红蛋白含量、痛经 VAS 评分、经量 PBLAC 评分、子宫体积、不良反应、复发情况及妊娠结局。结果 53 例子宫腺肌病患者行腹腔镜病灶切除手术均获成功,手术时间(126.51 ± 41.40)min,术中出血量(168.42 ± 139.61)ml,平均住院(8.00 ± 3.50)d,肛门排气时间(3.41 ± 2.23)d。术后 3 个月血清 CA125 低于术前,血红蛋白水平高于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后 6、12、24、36 个月痛经 VAS 评分、经量 PBLAC 评分均低于术前,子宫体积小于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后 6、12、24、36 个月痛经 VAS 评分、经量 PBLAC 评分、子宫体积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者均未出现手术及药物不良反应,未观察到复发病例。15 例有生育要求者,2 例术后辅助生殖受孕,其中 1 例单胎妊娠 38⁺ 周行剖宫产,分娩一健康婴儿,无胎盘植入。结论 腹腔镜病灶切除术后联合亮丙瑞林及优思明序贯治疗子宫腺肌病患者疗效确切,可有效缓解痛经,改善月经量情况,值得临床应用。

关键词:子宫腺肌病;病灶切除;腹腔镜;亮丙瑞林;优思明

中图分类号:R711.7

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.03.029

文章编号:1006-1959(2020)03-0102-03

The Effect of Sequential Drug Treatment on Adenomyosis After Laparoscopic Focal Resection

ZHANG Xiao-li, LI Jing-jing, TAN Guang-ping, CEN Fu-zhu

(Department of Obstetrics and Gynecology, Liuzhou Workers' Hospital, Liuzhou 545005, Guangxi, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of sequential drug treatment on adenomyosis after laparoscopic lesion resection. Methods 53 patients with adenomyosis treated in our hospital from January 2015 to December 2018 were treated with leuprolide and yosmin sequentially after laparoscopic lesion resection, and serum CA125 before and after surgery was compared. Hemoglobin content, dysmenorrhea VAS score, menstrual PBLAC score, uterine volume, adverse reactions, recurrence and pregnancy outcomes. Results Laparoscopic resection of 53 patients with adenomyoma was successfully performed. The operation time was (126.51 ± 41.40) min. The intraoperative blood loss was (168.42 ± 139.61) ml. The average hospitalization was (8.00 ± 3.50) d, anal exhaust time (3.41 ± 2.23) d. The serum CA125 was lower than that before surgery and the hemoglobin level was higher than that before surgery at 3 months after operation, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The dysmenorrhea VAS score and menstrual volume PBLAC scores at 6, 12, 24 and 36 months after surgery were lower than those before surgery, and the uterine volume was smaller than before surgery, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); There were no significant differences in dysmenorrhea VAS score, menstrual volume PBLAC score, and uterine volume at 6, 12, 24 and 36 months after surgery ($P > 0.05$). None of the patients had surgery or adverse drug reactions, and no recurrence was observed. Fifteen patients had fertility requirements, two were assisted reproductive pregnancy, one of them had a cesarean section with a single pregnancy at 38⁺ weeks, and delivered a healthy baby without placental implantation. Conclusion Sequential treatment of leuprolide and yosmin in patients with adenomyosis after laparoscopic focal resection is effective, it can effectively alleviate dysmenorrhea, improve menstrual flow, and is worthy of clinical application.

Key words: Adenomyosis; Focal resection; Laparoscopy; Leuprolide; Yosmin

子宫腺肌病(adenomyosis)指具有生长功能的子宫内膜腺体和间质浸润子宫肌层,在激素影响下发生周期性出血而形成的局限或弥漫性肌层内病变,常导致痛经、月经过多、不孕等,发病率为 10%~70%,严重影响女性身心健康^[1]。治疗后的高复发率、低生育率一直是临床治疗的难点,至今国内外尚未达成统一共识,目前主张采用多元化联合或序贯疗法,强调微无创,健康保护、器官保护、功能保护和生育保护^[2]。局部病灶切除术联合促性腺激素释放激素(GnRH-a)类药物是主要的治疗方式之一。虽然病灶切除术因能保留子宫及生育功能备受临床关注,但病灶难以完全切除。有研究显示^[3,4],腹腔镜单纯病灶切除术后 2 年、3 年复发率分别高达 17.6%、

30.6%。而 GnRH-a 类药物近期疗效明显,但长期用药停药后易复发且存在低雌激素症状等副作用,长期用药依从性低。屈螺酮炔雌醇片(优思明)是一种含有独特孕激素屈螺酮的短效避孕药,其屈螺酮是最接近天然的孕激素成分,长期服用不会增加患者体质量,在控制月经周期治疗不规律阴道出血方面疗效确切。本研究通过对 2015 年 1 月~2018 年 12 月我院子宫腺肌病患者,采用腹腔镜下病灶切除、术后联合亮丙瑞林及优思明序贯治疗,评价其临床疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月~2018 年 12 月柳州市工人医院收治的子宫腺肌病患者 53 例,年龄 26~44 岁,平均年龄(38.12 ± 5.20)岁;孕次 1~7 次,平均孕次(2.91 ± 1.13)次;已生育者 33 例,未生育者中有生育要求者 15 例,无要求者 5 例;有腹腔镜手术史者 31 例,其中腺肌病病灶切除术后复发 2 例、子宫

基金项目:广西医药卫生科研课题(编号:Z2016184)

作者简介:张晓丽(1985.2-),女,四川遂宁人,硕士,主治医师,主要从事妇科肿瘤学研究

通讯作者:岑福柱(1981.3-),男,河南开封人,硕士,副主任医师,主要从事妇科肿瘤学研究

肌瘤剔除术 7 例、剖宫产术 21 例,无腹盆腔手术史者 22 例;月经过多 31 例,月经正常 22 例;痛经 41 例,无痛经 12 例。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①痛经、月经过多症状经药物治疗控制不满意;②子宫腺肌瘤直径 ≥ 5 cm 或出现压迫症状;③年龄 ≤ 45 岁且要求保留子宫;④无子宫颈及内膜病变;⑤术后按规定完成药物治疗且随访时间 ≥ 6 月。

1.2.2 排除标准 ①弥漫性子宫腺肌病;②严重心肝肾、血栓疾病等避孕药使用禁忌者。

1.3 方法

1.3.1 手术方法 行腹腔镜腺肌病病灶切除术,根据术前影像学检查、术中子宫肿物突起部位定位病灶,在病灶周围注射稀释垂体后叶素液后梭形切开浆肌层,最大限度地切除病灶至宫壁组织软且血供丰富、肉眼无明显病灶、子宫体积大致正常。穿透宫腔者,使用 2-0 可吸收线连续缝合内膜,另使用 1-0 号可吸收线连续环形、折叠缝合浆肌层成形子宫。

1.3.2 药物治疗 术后 1 周内皮下注射醋酸亮丙瑞林缓释微球(北京博恩特药业有限公司,国药准字 H20093809,规格:每瓶含醋酸亮丙瑞林 3.75 mg)1 支/次,28 d/次,连续 6 次;第 2 次注射时开始口服优思明片(德国拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字 J20171071,规格:每片含屈螺酮 3 mg 和炔雌醇 0.03 mg),1 片/d,连服 21 d,28 d 为 1 个周期,共 6 个周期。

1.4 观察指标 比较术前、术后 3 个月血清 CA125 及血红蛋白水平,术前、术后 6、12、24、36 个月痛经 VAS 评分、经量 PBLAC 评分及子宫体积;随访至 2019 年 6 月 30 日,随访 6-54 月,观察不良反应发生情况、复发情况及妊娠结局。

1.4.1 血清 CA125、血红蛋白(Hb)水平 采集肘静脉血,采用电化学发光法检测血清 CA125,CA125 > 35 U/L 为异常;Hb < 110 g/L 为贫血。

1.4.2 痛经 VAS 评分 采用视觉模拟评分法^[9]评估患

者痛经程度,0 分为无痛,10 分为剧烈疼痛,VAS 评分 ≥ 7 分为重度痛经。

1.4.3 经量 PBLAC 评分 采用图示出血评分(PBLAC)^[9]评估患者月经量,PBLAC > 100 分为月经过多。

1.4.4 子宫体积 采用超声测量子宫 3 个切面及最大优势腺肌瘤径线值,取各径线平均值。按椭圆体积公式($V=0.523 \times \text{长径} \times \text{横径} \times \text{前后径}$)计算体积^[9]。

1.4.5 不良反应及复发 手术不良反应包括子宫缺血坏死、血肿、肠梗阻等,药物不良反应包括潮热、盗汗、静脉血栓。复发标准:随访中痛经加重或经血过多症状加重,超声示子宫增大^[9]。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 24.0 统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者手术情况 53 例子宫腺肌瘤患者行腹腔镜病灶切除手术均获成功,手术时间(126.51 ± 41.40)min,术中出血量(168.42 ± 139.61)ml,平均住院(8.00 ± 3.50)d,肛门排气时间(3.41 ± 2.23)d。2 例术后肠梗阻保守治愈;1 例术后 12 d 阴道大量流血,诊断子宫动静脉瘘,急诊行腹腔镜全子宫切除术。

2.2 手术前后血清 CA125 及血红蛋白水平比较 术后 3 个月血清 CA125 低于术前,血红蛋白值水平高于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 手术前后血清 CA125、血红蛋白值比较($n=52, \bar{x} \pm s$)

时间	血清 CA125(U/mL)	血红蛋白值(g/L)
术前	79.70 \pm 37.22	91.91 \pm 21.00
术后 3 个月	19.71 \pm 11.62	108.81 \pm 15.63
t	6.100	-2.800
P	0.000	0.010

2.3 手术前后痛经 VAS 评分、经量 PBLAC 评分及子宫体积比较 术后 6、12、24、36 个月痛经 VAS 评分、经量 PBLAC 评分低于术前、子宫体积小于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后 6、12、24、36 个月痛经 VAS 评分、经量 PBLAC 评分、子宫体积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 手术前后痛经 VAS 评分、经量 PBLAC 评分及子宫体积比较($n=52, \bar{x} \pm s$)

项目	术前	术后 6 个月	术后 12 个月	术后 24 个月	术后 36 个月
痛经 VAS 评分(分)	6.90 \pm 1.60	1.13 \pm 0.93	1.32 \pm 0.91	1.71 \pm 1.45	1.83 \pm 0.82
经量 PBLAC 评分(分)	124.11 \pm 39.00	31.31 \pm 10.50	56.12 \pm 15.61	59.50 \pm 27.01	58.31 \pm 22.50
子宫体积(cm ³)	155.61 \pm 76.92	55.90 \pm 30.90	71.00 \pm 17.71	74.40 \pm 14.80	70.41 \pm 13.81

2.4 患者不良反应及复发率情况 随访至 2019 年 6 月 30 日,53 例患者均未出现手术及药物不良反应,未观察到复发病例。

2.5 妊娠结局 15 例有生育要求者,2 例术后辅助生

殖受孕,其中 1 例单胎妊娠 38⁺ 周行剖宫产,分娩一健康婴儿,无胎盘植入;另外 1 例受孕者目前孕 28⁺ 周,产前检查无异常,余 13 例因术后药物治疗、随访时间短、年龄偏大等原因尚未妊娠。

3 讨论

子宫腺肌病治疗原则为减轻和消除症状,减灭和去除病灶,改善和促进生育,避免和减少复发,根据年龄、症状、病变范围、生育需求和既往治疗施行个体化治疗^[2]。病灶切除术通过切除病灶,减少病变子宫肌层以改善症状、增加妊娠机会。与单纯使用 GnRH-a 相比,在治疗症状性子宫腺肌病时能提供更有效和更持久的症状控制且生育功能的改善更为显著,有效率可达 50%^[9]。对年轻、有生育要求、药物保守治疗无效及希望保留子宫的严重子宫腺肌病患者,尤其局灶性的子宫腺肌瘤及囊性子宫腺肌病,病灶切除术是有效的治疗方法。但病灶切除术常伴正常子宫肌层和内膜丢失,存在子宫创面张力大、缝合止血困难等,可致手术近期出血、血肿甚至动静脉瘘形成,远期子宫创面愈合不佳、容积缩小,易出现流产、胎盘植入、子宫破裂等不良妊娠结局。有研究显示^[9],腹腔镜子宫腺肌病病灶切除术在改善痛经、经量增多及不孕等症状方面短期疗效确切,一定程度降低了复发率及并发症发生率,但残留的微小病灶存在继续生长、复发可能,因此单纯手术治疗的长期疗效仍有待证实。

亮丙瑞林能够抑制垂体及卵巢的功能,减少垂体释放促性腺激素,抑制卵巢分泌雌、孕激素,导致子宫腺肌病病灶萎缩甚至消失。但因长期使用可造成严重的围绝经期症状及骨质疏松,且该类药物价格昂贵,限制了其长期应用^[10]。口服避孕药用药期间可能通过抑制内膜芳香酶表达而延迟疾病的进展或复发,术后长期用药可明显减少腺肌病或内异症病灶的浸润等^[11]。优思明作为第四代短效避孕药,其含有的孕激素屈螺酮可有效的抑制水钠潴留,从而达到控制体重和水肿的功效,且其含有的孕激素与女性身体里天然的孕激素非常相似,更加保证了优思明的安全性。本研究中患者经腹腔镜腺肌病病灶切除术后序贯使用亮丙瑞林及优思明,优思明可有效弥补手术及亮丙瑞林效果的不足,其可使患者在治疗期间有少量月经来潮,同时低剂量雌二醇可以缓解部分绝经相关症状,起到避孕、进一步萎缩异位内膜作用。

CA125 是一种肿瘤标志物,为糖蛋白性的肿瘤相关抗原,可作为肿瘤术后、化疗后疗效观察的指标。血红蛋白是红细胞内运输氧的特殊蛋白质,其可很好地反映贫血程度。本研究结果显示,术后 3 个月血清 CA125 低于术前,血红蛋白水平高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 6、12、24、36 个月痛经 VAS 评分、经量 PBLAC 评分低于术前、子宫体积小于术前,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 6、12、24、36 个月痛经 VAS 评分、经量 PBLAC 评分、子宫体积比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。说明该

联合治疗能有效、长期控制症状且降低药物低雌激素症状,其中术后 6 个月症状改善明显,且随着时间延长,痛经 VSA 评分、经量 PBLAC 评分及子宫体积稍有增加,分析原因可能与术后亮丙瑞林及优思明持续使用有关。随访中未观察到复发及不良反应,可能与病例选择局灶性腺肌瘤切除后残留病灶较少、术后联合药物治疗且随访时间较短、病例数较少等有关。另外,15 例有生育要求者仅 2 例辅助生殖受孕,究其原因可能与入选患者年龄偏大、随访时间短,生育要求不强烈等有一定关系。随着手术技术的发展,子宫腺肌病病灶去除范围不断扩大,在改善痛经、经量增多及不孕等症状方面,短期疗效显著,一定程度降低了复发率及并发症发生率,但残留的微小病灶仍存在继续生长、复发可能,故任何单纯保守性手术治疗的长期疗效均有待证实^[11]。

综上所述,腹腔镜子宫腺肌病病灶切术后序贯联合使用亮丙瑞林及优思明,可有效缓解痛经,改善月经量情况且复发较低,但需进一步扩大样本、延长随访时间,观察术后妊娠及远期复发情况。

参考文献:

- [1]Naftalin J,Hoo W,Nunes N,et al.Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain[J].Ultrasound Obstet Gynecol,2016,47(6):779-783.
- [2]郎景和.重视子宫腺肌病的多元化治疗[J].中华妇产科杂志,2016,51(9):641-642.
- [3]彭燕蓁,段华,郭银树,等.开腹与腹腔镜子宫腺肌病病灶切除术的临床比较[J].中华腔镜外科杂志(电子版),2016,9(6):362-365.
- [4]彭存旭,李景刚,郝贤华,等.腹腔镜下多术式联合治疗子宫腺肌病的临床观察[J].实用妇产科杂志,2014,30(6):475-478.
- [5]Gurian MB,Mitidieff AM,Rosa E Silva JC,et al.Measures used to assess chronic pelvic pain in randomized controlled clinical trials:a systematic review[J].J Eval Clin Pract,2015,21(4):749-756.
- [6]Hald K,Lieng M.Assessment of periodic blood loss;interindividual and intraindividual variations of pictorial blood loss assessment chartregistrations [J].J Minim Invasive Gynecol,2014,21(4):662-668.
- [7]李源,杨隽钧,李晓光,等.达那唑海藻酸钠微球子宫动脉栓塞治疗子宫腺肌症的疗效及安全性探讨[J].生殖医学杂志,2017,26(7):646-650.
- [8]Wang PH,Fuh JL,Chao HT,et al.Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis [J].J Obstet Gynecol Res,2009,35(3):495-502.
- [9]Grimbizis GF,Mikos T,Tarlatzis B.Uterus-sparing operative-treatment for adenomyosis[J].Fertil Steril,2014,101(2):472-487.
- [10]叶明珠,邓新粮,朱小刚,等.高强度聚焦超声消融技术联合 GnRH-a 及 LNG-IUS 治疗子宫腺肌病痛经的临床研究[J].中华妇产科杂志,2016,51(9):643-649.
- [11]Schindler AE.Oral hormonal contraceptives and endometriosis[J].Eur J Contracept Reprod Health Care,2012(17):153-154.

收稿日期:2019-08-06;修回日期:2019-09-05

编辑/杜帆