

· 临床论著 ·

腹腔镜联合药物治疗轻度子宫内异症合并不孕的疗效分析

刘 冬 宋 豪 郭 春 刘尧芳 肖 丽 黄 薇*

(四川大学华西第二医院妇产科, 成都 610041)

【摘要】 目的 探讨腹腔镜手术联合不同药物治疗轻度子宫内异症(内异症)合并不孕的疗效。**方法** 回顾性分析 2004 年 1 月~2009 年 12 月 110 例腹腔镜诊断轻度内异症(r-AFS I ~ II 期)合并不孕患者的临床资料,按术后使用药物情况分为 2 组:避孕组 53 例,服用口服避孕药去氧孕烯炔雌醇片(妈富隆)或屈螺酮炔雌醇片(优思明)每天 1 片 \times 21 天,月经来潮第 1 天开始服药,连用 3 个月;孕三烯酮组 57 例,服用孕三烯酮每次 2.5 mg,每周 2 次,连用 3 个月。比较 2 组术后妊娠情况和妊娠结局。**结果** 其中 104 例完成 3 个月药物治疗,术后随访时间(24.0 \pm 8.2)月(11~41 个月),妊娠率 39.4% (41/104),活产率 35.6% (37/104)。术后 1 年内、1~2 年和 2 年以上的妊娠率分别为 26.9% (28/104)、12.2% (9/74) 和 9.1% (4/44),术后 1 年的妊娠率明显高于 1~2 年及 2 年以上者($\chi^2 = 5.721, P = 0.017$; $\chi^2 = 5.802, P = 0.016$)。2 组妊娠率[46.0% (23/50) vs. 33.3% (18/54), $\chi^2 = 1.744, P = 0.187$]和活产率[42.0% (21/50) vs. 29.6% (16/54), $\chi^2 = 1.733, P = 0.188$]差异无显著性。**结论** 对于合并轻度内异症的不孕患者,腹腔镜联合术后孕三烯酮或口服避孕药治疗均有效改善其生育力。

【关键词】 子宫内异症; 不孕; 腹腔镜; 孕三烯酮; 口服避孕药

中图分类号:R711.71

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2011)05-0415-03

Laparoscopy Combined with Gestrinone or Oral Contraceptive Pills for Infertile Women with Minimal-mild Endometriosis

Liu Dong, Song Hao, Guo Chun, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of laparoscopic surgery combined with gestrinone or oral contraceptive pills (OCP) in the treatment of infertile women with minimal-mild endometriosis (EMs). **Methods** A retrospective analysis on the clinical materials and follow-up pregnant outcomes of 110 infertile women with minimal-mild EMs, who were treated in our hospital from January 2004 to December 2009. Gestrinone ($n = 57$) or OCP ($n = 53$) was administered for three months after laparoscopic surgery. In OCP group, the patients received Marvelon or Yasmin 1 tablet/d \times 21 days, started from the first day of a period. While in gestrinone group, gestrinone 2.5 mg twice a week was given. **Results** Among these 110 cases, 104 patient finished the treatment [mean follow-up (24.0 \pm 8.2) months, ranged from 11 to 41 months], the pregnancy rate and live birth rate was 39.4% (41/104) and 35.6% (37/104) respectively. The less-than-1-year pregnancy rate was 26.9% (28/104), which was significantly higher than that at 1-2, and over 2 years [12.2% (9/74), $\chi^2 = 5.721, P = 0.017$ and 9.1% (4/44), $\chi^2 = 5.802, P = 0.016$, respectively]. No significant difference was found in the pregnancy rate and live birth rate between the two groups [46.0% (23/50) vs. 33.3% (18/54), $\chi^2 = 1.744, P = 0.187$; and 42.0% (21/50) vs. 29.6% (16/54), $\chi^2 = 1.733, P = 0.188$, respectively].

Conclusion After laparoscopic surgery, either gestrinone or OCP can improve the fecundity in infertile women with minimal-mild EMs.

【Key Words】 Endometriosis; Infertility; Laparoscopy; Gestrinone; Oral contraceptive pills

子宫内异症(内异症)是育龄期妇女常见疾病,临床症状主要为疼痛和不孕。内异症在育龄妇女中的发生率约 10%~15%,其中约 20%~40% 的妇女合并不孕^[1],近年来其发生率呈上升趋势,成为导致妇女不孕的重要因素之一。腹腔镜是目前诊断内异症的金标准和首选的治疗手段,众多研

究^[2,3]支持腹腔镜手术对内异症合并不孕的治疗价值,但由于内异症本身的病变特点,且腹腔镜在诊治内异症的临床应用过程中存在一定的局限性^[4],因而合并不孕的内异症患者往往需要术后联合药物治疗以提高受孕率、延缓复发。以往研究已经表明促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)与孕三烯酮相

* 通讯作者, E-mail: weihuang64@163.com

比,两者在腹腔镜术后的应用对于妊娠率的改善没有显著差异^[5]。而同样为内异症药物治疗之一的复方口服避孕药,其服用简便,副反应小,目前尚无研究报道涉及复方口服避孕药与孕三烯酮对内异症患者改善生育力的比较。为此,我们回顾性分析我院 2004 年 1 月~2009 年 12 月腹腔镜诊断轻度内异症(r-AFS I 或 II 期)的不孕患者的临床资料和妊娠结局,探讨腹腔镜联合复方口服避孕药或孕三烯酮治疗轻度内异症合并不孕的疗效和价值。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:①因不孕接受腹腔镜检查,根据

1996 年美国生育协会的子宫内膜异位症分期标准(r-AFS)^[6]确定为 I~II 期,术中同时行异位病灶切除或电灼术,术后由医生随意选择口服避孕药或孕三烯酮治疗;②排除排卵障碍、盆腔结核、子宫畸形或内膜病变引起的不孕;③排除男性因素所致的不孕。

共 110 例符合纳入标准,年龄 22~47 岁,平均 30.4 岁。不孕时间 1~14 年,平均 3.9 年。原发不孕 54 例,继发不孕 56 例。腹腔镜手术后均无并发症。其中 53 例术后周期性服用口服避孕药,57 例每周 2 次孕三烯酮治疗。2 组年龄、不孕时间、不孕类型和 r-AFS 分期、术式差异无显著性($P>0.05$)(表 1)。

表 1 2 组一般资料的比较

组别	年龄 (岁)	不孕时间 (年)	不孕类型		r-AFS 分期		术式			
			原发	继发	I	II	A	B	C	D
口服避孕药组($n=53$)	30.7±5.1	3.5±2.8	26	27	39	14	50	4	12	5
孕三烯酮组($n=57$)	30.1±3.6	4.2±3.3	28	29	33	24	57	3	14	12
$t(\chi^2)$ 值	$t=0.687$	$t=-1.301$	$\chi^2=0.000$		$\chi^2=2.990$		$\chi^2=1.526$	$\chi^2=0.010$	$\chi^2=0.056$	$\chi^2=2.837$
P 值	0.494	0.196	0.994		0.084		0.217	0.921	0.813	0.092

A 盆腔异位病灶电凝/切除术;B 卵巢内膜异位囊肿剥除术;C 盆腔粘连分离术;D 输卵管修复整形术

1.2 方法

1.2.1 手术方法 全身麻醉,下腹三孔法,CO₂ 人工气腹压力 14 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),镜下全面检查盆腔各器官和腹膜表面,根据术中所见行盆腔异位病灶电凝/切除术 107 例、卵巢内膜异位囊肿剥除术 7 例、盆腔粘连分离术 26 例、输卵管修复整形术 17 例。术中常规行亚甲蓝通液检查输卵管通畅情况,均至少一侧通畅。术毕透明质酸钠涂抹子宫、双侧卵巢及输卵管。2 组均在腹腔镜下完成手术,无中转开腹,无手术并发症。

1.2.2 术后药物治疗 手术医生随意选择药物。术后月经来潮第 1 天开始药物治疗,孕三烯酮组口服孕三烯酮每次 2.5 mg,每周 2 次,连用 3 个月;口服避孕药组口服去氧孕烯炔雌醇片(妈富隆)或屈螺酮炔雌醇片(优思明)于月经来潮第 1 天开始服药,每天 1 片×21 天,共 3 个月。

1.2.3 术后随访 采用门诊、电话或信件定期随访,了解药物治疗情况和不良反应,并关注妊娠情况和结局。

1.2.4 统计学分析 计量资料采用均数±标准差表示,比较采用 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检

验。统计软件为 SPSS17.0。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

除外 6 例(孕三烯酮组 3 例,口服避孕药组 3 例)未完成 3 个月的药物治疗[3 例因药物不良反应停药(2 例口服孕三烯酮 1 个月后转氨酶升高,1 例口服妈富隆有不规则阴道出血),3 例服药 1 个月后又自行停药],其余 104 例均完成 3 个月的治疗并随访。

术后随访时间(24.0±8.2)月(11~41 个月),完成疗程的 104 例中共有 41 例妊娠,活产 37 例,妊娠率 39.4%(41/104),活产率 35.6%(37/104)。术后 1 年内、1~2 年和 2 年以上的妊娠率分别为 26.9%(28/104)、12.2%(9/74)和 9.1%(4/44),术后 1 年的妊娠率明显高于 1~2 年及 2 年以上者($\chi^2=5.721,P=0.017$; $\chi^2=5.802,P=0.016$)。其中口服避孕药组 23 例妊娠,活产 21 例,流产 2 例;孕三烯酮组 18 例妊娠,活产 16 例,异位妊娠 1 例,流产 1 例。2 组妊娠率、活产率差异无显著性(表 2)。

表 2 2 组妊娠率和活产率的比较

组别	妊娠率				活产率
	总妊娠率	0 ~ 1 年	1 ~ 2 年	> 2 年	
口服避孕药组	46.0% (23/50)	32.0% (16/50)	15.6% (5/32)	11.1% (2/18)	42.0% (21/50)
孕三烯酮组	33.3% (18/54)	21.2% (12/54)	9.5% (4/42)	7.7% (2/26)	29.6% (16/54)
χ^2 值	1.744	1.262	0.191	0.000	1.733
P 值	0.187	0.261	0.662	1.000	0.188

3 讨论

腹腔镜手术联合术后药物治疗是内异症治疗的趋势。腹腔镜手术作为内异症首选的治疗方式,能较彻底地清除微小病灶,分离粘连,恢复盆腔正常解剖结构,术中使用大量生理盐水冲洗,可改善盆腔内环境,减少术后粘连形成,去除盆腔局部对精子、卵巢及受精卵有毒性作用的免疫因素,有效地改善内异症不孕患者的妊娠结局^[7-9]。

作为一种雌激素依赖性疾病,内异症的生物学行为源于雌激素的暴露,同时存在促进其易感的免疫、遗传和环境因素,因而药物治疗在内异症的治疗中占有重要位置。目前临床用于治疗内异症的药物主要为激素类药物,大多通过抑制卵巢功能、降低内异症病灶活性以及减少粘连形成达到治疗内异症、提高妊娠率的目的。其中孕三烯酮作为一种雄激素衍生物,通过抑制促性腺激素的释放,引起卵巢功能抑制;同时直接作用于在位内膜和异位内膜雌、孕激素受体,发挥抗孕激素和抗雌激素的作用。复方口服避孕药同样能够抑制垂体促性腺激素的分泌,并能够抑制内膜增殖而达到使异位内膜病灶萎缩、症状缓解的目的。以上两种药物均可明显降低复发率,有效地缓解子宫内异症患者的盆腔疼痛。另外还有 GnRHa 和孕激素,前者缓解痛经症状效果好,但价格高,而后者治疗期间易出现不规则阴道出血,且对改善妇女生育力方面依据不足。

腹腔镜术后用药可以针对术中没有清除干净的部分病灶起抑制作用,使残余的异位病灶萎缩坏死,改善盆腔环境及盆腔脏器功能,使卵巢的排卵功能恢复,输卵管功能改善,同时也改变宫腔的环境,利于受精卵着床,从而提高受孕率,降低复发率。关于手术联合药物治疗有两种观点。有学者提出术后用药可抑制排卵、降低手术效果及延迟妊娠,一项 Meta 分析比较手术联用丹那唑或 GnRHa 与安慰剂或单纯手术,观察到手术联用药物并没有显著提高患者的妊娠率^[10]。而我国学者则认为手术联合药物治疗可降低复发率,提高妊娠率,是治疗子宫内异症的一种理想途径^[11,12]。

本研究结果显示,对轻度子宫内异症合并不孕患者,腹腔镜手术联合术后孕三烯酮或口服避

孕治疗的妊娠率和活产率没有区别。因此,对于腹腔镜手术无法完全去除病灶或期待治疗无效的合并不孕的内异症患者,我们可依据患者具体情况和随访条件,依据个体化原则,选择不良反应小、性价比高的药物。

此外,本研究显示腹腔镜联合药物治疗后的妊娠主要集中在术后 1 年内,其次术后 1 ~ 2 年,超过 2 年的妊娠率较低,提示内异症患者应在术后 1 年内争取妊娠,若 1 年后如仍未受孕,应积极进行助孕治疗。

参考文献

- 1 The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. Fertil Steril, 2006, 86: S156 - S160.
- 2 Pritts EA, Taylor RN. An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility. Gynecol Obstet Invest, 2009, 67: 81 - 91.
- 3 Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Coche Data Syst Rev, 2010(1): CD001398.
- 4 冷金花, 张羽. 腹腔镜在子宫内异症中的应用现状及局限性. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 24: 6 - 8.
- 5 Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. Coch Data Syst Rev, 2004, (3): CD003678.
- 6 American society for Reproductive Medicine. Revised American Society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril, 1997, 67: 817 - 821.
- 7 薛素华, 黄婉, 黄燕清. 腹腔镜手术治疗子宫内异症伴不孕 378 例分析. 中国微创外科杂志, 2003, 3: 233 - 234.
- 8 Marcus S, Maheux R, Brub S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis: Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Eng J Med, 1997, 337: 217 - 222.
- 9 Rickes D, Nickel I, Kropf S, et al. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin releasing hormone analogs in patients with endometriosis. Fertil Steril, 2007, 78: 757 - 762.
- 10 Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Br J Obstet Gynaecol, 1999, 106: 672 - 677.
- 11 李翠玲, 李晓吉, 马玉兰, 等. 腹腔镜手术治疗子宫内异症伴不孕 104 例. 中国微创外科杂志, 2009, 9: 790 - 792.
- 12 万筱慧, 马琳, 肖福珍. 腹腔镜手术联合药物治疗子宫内异位症 58 例分析. 中国微创外科杂志, 2007, 7: 767 - 768.