

GnRH-a 治疗对中、重度宫腔粘连手术结局的影响^{*}

刘 芸 段 华^{**}

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心, 北京 100006)

【摘要】 目的 探讨促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 对宫腔镜下宫腔粘连分离术 (transcervical resection of adhesions, TCRA) 后结局的影响。 **方法** 选取 2008 年 1 月 ~ 2013 年 6 月我院妇科微创中心由同一医生施行 TCRA 的 27 例中、重宫腔粘连 (中度 19 例, 重度 8 例) 合并Ⅲ ~ Ⅳ期子宫内膜异位症作为研究组, TCRA 术后放置宫内节育器 (IUD), GnRH-a 治疗 3 个周期; 同期接受 TCRA 术后人工周期药物治疗 3 个周期, 但未进行 GnRH-a 治疗的 94 例宫腔粘连 (中度 66 例, 重度 28 例) 作为对照组。 TCRA 术后 3 个月宫腔镜检查评估术后效果, 同时检测研究组 GnRH-a 治疗 3 个月后雌二醇 (E_2) 水平和对照组人工周期 3 个月月经第 2 天 E_2 水平。 **结果** 研究组术后 1 个月内 3 例 (11.1%) 盆腔炎症, 对照组 5 例 (5.3%), 2 组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.395, P = 0.530$), 8 例经抗炎治疗 2 周后治愈。 TCRA 术后 3 个月宫腔镜检查: 研究组治疗有效率 77.8% (中度 16 例, 重度 5 例), 对照组治疗有效率 75.5% (中度 52 例, 重度 19 例), 2 组比较无统计学差异 ($Z = -0.095, P = 0.924$)。研究组 GnRH-a 3 个月后 E_2 为 $(19.12 \pm 8.53) \text{ pg/ml}$, 对照组 E_2 为 $(163.72 \pm 77.69) \text{ pg/ml}$, 2 组比较有统计学差异 ($t = -9.626, P = 0.000$)。 **结论** GnRH-a 造成的低雌激素状态不影响 TCRA 的术后效果。

【关键词】 宫腔粘连; 子宫内膜异位症; 促性腺激素释放激素激动剂; 宫内节育器; 雌激素

中图分类号: R711.71

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2014)06-0522-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2014.06.013

Effects of GnRH-agonist on Patients Receiving Resection of Moderate-to-severe Intrauterine Adhesion Liu Yun, Duan Hua.
Minimally Invasive Center of Gynecology, Beijing Gynecology & Obstetrics Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100006, China

Corresponding author: Duan Hua, E-mail: duanhua888@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of GnRH-agonist on patients receiving transcervical resection of adhesions (TCRA). **Methods** A total of 27 cases of intrauterine adhesions (moderate, 19 cases; severe, 8 cases) combined with stage Ⅲ or Ⅳ endometriosis, receiving TCRA by the same doctor, from January 2008 to June 2013 in this hospital was enrolled as the study group. After the TCRA, an interuterine device (IUD) was put in and 3 cycles of GnRH-agonist medication were given. Another group of 94 cases of intrauterine adhesions (moderate, 66 cases; severe, 28 cases) during the same period, which received TCRA and artificial cycle therapy but no GnRH-agonist medication, was selected as the control group. All the patients received 3 months follow-up and had the second hysteroscopy to evaluate the uterine shape and the serum E_2 at the second day of the fourth cycle. **Results** The total effective rate was 77.8% in the study group (moderate, 16 cases; severe, 5 cases) and 75.5% in the control group (moderate, 52 cases; severe, 19 cases). There was no significant difference between the two groups ($Z = -0.095, P = 0.924$). The serum E_2 was significant lower in the study group as compared with the control group [$(19.12 \pm 8.53) \text{ pg/ml}$ vs. $(163.72 \pm 77.69) \text{ pg/ml}$, $t = -9.626, P = 0.000$]. Three cases in the study group (11.1%) and 5 cases in the control group (5.3%) received antibiotic medication for pelvic inflammation, and there was no statistical difference between the two groups ($\chi^2 = 0.395, P = 0.530$). **Conclusion** Low level of E_2 induced by GnRH-agonist does not influence the result of the TCRA, but the abnormal uterine bleeding when using GnRH-agonist may increase the risk of pelvic inflammation after TCRA.

【Key Words】 Intrauterine adhesion; Endometriosis; Gonadotropin releasing hormone agonist; Interuterine device (IUD); Estrogens

^{*} 基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (妇科); 北京市医院管理局临床医学发展专项 (项目编号: ZY201406); 生殖与生育重大疾病诊治的规范化与推广 (项目编号: 201002013)

^{**} 通讯作者, E-mail: duanhua888@163.com

宫腔粘连(intrauterine adhesions,IUA)是子宫内
膜机械性损伤后发生的部分或全部粘连的病理现
象,患者可表现为周期性腹痛、闭经、月经减少、不
孕、反复流产率等。宫腔镜下宫腔粘连分离术
(transcervical resection of adhesions,TCRA)是直视下
有针对性地分离或切除 IUA,是改善症状和妊娠、分
娩结局的标准方法^[1]。目前,宫腔整复性手术后多
数常规应用雌孕激素序贯疗法治疗 3 个月并放置宫
内节育器以促进子宫内膜生长覆盖创面,防止再粘
连形成^[2]。近年来,IUA 合并Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜异
位症患者逐渐增多,此类患者在接受子宫内膜异位
症腹腔镜手术治疗后需要使用促性腺激素释放激素
激动剂(GnRH-a)抑制残余子宫内膜异位病灶,减少
和推迟子宫内膜异位症复发。GnRH-a 造成的低雌
激素状态是否会影响 TCRA 术后结局是值得关注的
问题。本研究旨在探讨 GnRH-a 治疗对 TCRA 术后
结局的影响。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

选择 2008 年 1 月~2013 年 6 月我院妇科微创

中心同一医生施行的 TCRA 治疗中、重度 IUA,且有
生育要求的患者作为研究对象。27 例合并Ⅲ~Ⅳ
期子宫内膜异位症为研究组,94 例无子宫内膜异位
症,因中、重度 IUA 接受 TCRA 为对照组。研究组包
括继发性闭经 5 例,病程 8 个月~3.5 年;月经过少
22 例,病程 3 个月~5 年;痛经 18 例,疼痛评分 3~
10 分;原发不孕 3 例,继发不孕 2 例;单侧卵巢子宫
内膜异位囊肿 16 例,双侧卵巢子宫内膜异位囊肿
11 例,合并深部子宫内膜异位病灶 9 例。对照组包
括继发性闭经 16 例(周期性腹痛 3 例),病程 7 个
月~3 年;月经过少 78 例,3 个月~6 年;原发不孕 7
例,继发不孕 33 例;82 例有宫腔操作史。2 组一般
资料年龄有统计学差异,但无临床意义,有可比性,
见表 1。

IUA 分度^[3]:根据粘连累及宫腔范围大小,分为
轻度(粘连范围<1/4)、中度(粘连范围 1/4~1/2)
和重度(粘连范围>1/2)。IUA 分类:按粘连部位
不同分为中央型(粘连带位于子宫前后壁间)、周围
型(粘连带位于宫底或子宫侧壁)和混合型(中央
型+周围型)。

表 1 2 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	粘连类型			粘连程度	
		中央型	周围型	混合型	中度	重度
研究组($n=27$)	31.2 ± 4.1	3	13	11	19	8
对照组($n=94$)	29.1 ± 4.0	14	45	35	66	28
$t(\chi^2)$ 值	$t=2.391$	$\chi^2=0.282$			$\chi^2=0.000$	
P 值	0.018	0.869			0.987	

1.2 方法

研究组行腹腔镜子宫内膜异位囊肿剔除术+盆
腔腹膜子宫内膜异位病灶切除术+TCRA,术后放置
“宫喜”宫内节育器 1 枚(北京北医众康医学技术发
展有限公司,豫食药监械生产许可证号:20050163
号),GnRH-a(注射用醋酸曲普瑞林,3.75 mg,Ipsen
Pharma Biotech)治疗 3 个周期;对照组行腹腔镜监
护下 TCRA,术后放置“宫喜”宫内节育器 1 枚,雌孕
激素序贯药物治疗 3 个周期。合并不孕患者视术中
情况决定是否行输卵管通液,根据通液结果行输卵
管整形术、造口术或输卵管切除术。

TCRA:使用日本 Olympus 公司 F₂₇被动式连续
灌流电切镜,采用 5% 葡萄糖液或 5% 甘露醇液作为
膨宫介质。选择手术时间为月经干净后 3~7 d 内,
术前晚宫颈管置入扩宫棒或阴道后穹隆置入米索前

列醇片 400 μg 软化扩张宫颈。术中静脉点滴间苯
三酚 80 mg 软化宫颈,扩张宫颈至 11 号,置入宫腔
电切镜,观察宫腔形态、粘连程度及性质。中、重度
IUA 行宫腔镜下针状电极分离法切开分离粘连。术
中腹腔镜监护,防止子宫穿孔。成功分离完全的标
志为宫腔恢复正常/基本正常大小及形态,单侧/双
侧输卵管开口可见。术后均给予抗生素预防感染。

对照组术后次日给予雌激素(戊酸雌二醇 4~6
mg/d),月经来潮第 16 天加用安宫黄体酮(安宫黄
体酮,16 mg/d),至月经来潮第 26 天两药同时停用
以促进内膜修复增生。此后应用雌孕激素全人工周
期疗法(月经来潮第 5 天开始戊酸雌二醇 4~6
mg/d,连续 21 d,月经来潮第 16 天加用安宫黄体
酮,16 mg/d,连续 10 d,疗程 2 个月)。术后均给予
抗生素预防感染。

TCRA 术后 3 个月进行宫腔镜检查评估术后效果。同时检测研究组 GnRH-a 治疗 3 个月后雌二醇 (E_2) 和对照组人工周期 3 个月后月经第 2 天 E_2 水平。

1.3 疗效判定^[3]

有效:宫腔形态正常或基本正常,单侧或双侧输卵管开口可见/不可见;无效:宫腔形态失常,粘连再次形成。

1.4 统计学处理

正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;等级资料采用秩和检验;计量资料应用 χ^2 检验。

2 结果

TCRA 术后宫腔镜检查:研究组 13 例宫腔形态正常,8 例宫腔形态基本正常,6 例宫腔形态失常,治疗有效率 77.8% (21/27);对照组 48 例宫腔形态正常,23 例宫腔形态基本正常,23 例宫腔形态失常,治疗有效率 75.5% (71/94),2 组比较无统计学差异,见表 2。

研究组应用 GnRH-a 3 个周期后 E_2 为 (19.12 ± 8.53) pg/ml,对照组应用雌孕激素序贯疗法 3 个周期 E_2 为 (163.72 ± 77.69) pg/ml,2 组比较有统计学差异($t = -9.626, P = 0.017$)。

研究组中术后 1 个月内 3 例 (11.1%) 出现盆腔炎症,对照组 5 例 (5.3%),2 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.395, P = 0.530$)。8 例经抗炎治疗 2 周后治愈。

表 2 2 组术后 3 个月宫腔镜检查宫腔形态比较

组别	宫腔形态正常	宫腔形态基本正常	宫腔形态失常
研究组 ($n = 27$)	13	8	6
对照组 ($n = 94$)	48	23	23
Z 值	-0.095		
P 值	0.924		

随访 6 个月月经量恢复情况:研究组失访 3 例 (IUA 中度 1 例,重度 2 例),随访 24 例,恢复正常月经量 10 例 (41.7%),月经量较术前增多但未恢复正常 10 例 (41.7%),月经量较前无明显改变 4 例 (16.6%)。对照组失访 12 例 (IUA 中度 5 例,重度 7 例),随访 82 例,恢复正常月经量 38 例 (46.3%),月经量较术前增多但未恢复正常 29 例 (35.4%),月经量较前无明显改变 15 例 (18.3%),见表 3。

表 3 2 组随访 6 个月月经恢复情况比较

组别	恢复正常	增多但未恢复正常	无改变
研究组 ($n = 24$)	10	10	4
对照组 ($n = 82$)	38	29	15
Z 值	-0.237		
P 值	0.812		

3 讨论

3.1 TCRA 术后应用雌激素的必要性

IUA 的主要病理组织学变化为子宫内膜纤维化及瘢痕形成。临床上 IUA 多表现为闭经或月经量减少、周期性腹痛、不孕以及妊娠后胎盘植入、胎儿生长受限、产后出血等,严重影响育龄妇女的生育健康。TCRA 以微创直视的优势成为中、重度 IUA 诊断和治疗的金标准^[4]。再粘连是手术后严重的并发症,重度 IUA 术后再粘连率仍高达 20% ~ 62%^[5]。多年来,国内外学者对于应用外源性雌激素促进子宫内膜生长修复宫腔创面的必要性存有争议^[6,7]。Tonguc 等^[7]的临床随机对照研究显示:100 例宫腔镜子宫纵隔切除术后患者随机分为未用任何方法治疗、单用雌激素、单用宫内放置节育器、宫内放置节育器同时应用雌激素 4 组,未用任何方法治疗术后 IUA 几率和妊娠率与另外 3 组比较差异无显著性,提示无论是应用节育器,还是雌激素,或者二者联合应用,均不能防止 IUA 的发生,也不能提高术后妊娠率。由此推测外源性雌激素不能防止宫腔整复性手术后再粘连的形成。虽然有研究显示雌激素治疗后 IUA 部位的血管内皮生长因子 (vascular endometrial growth factor, VEGF) 表达增加^[8],提示雌激素治疗能促进子宫内膜的毛细血管生长,子宫内膜的毛细血管的再生能力,但也有文献^[9]显示局部的 VEGF 高表达与 IUA 的发生发展有关。因此,应用外源性雌激素促进子宫内膜创面修复尚缺乏直接的临床及实验室证据。

GnRH-a 主要是通过抑制垂体促性腺激素的分泌,减少卵巢性激素的分泌,使体内呈现低雌激素状态,出现药物诱导的暂时性绝经,多用于治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌病。近年来,IUA 合并Ⅲ ~ Ⅳ期子宫内膜异位症患者逐渐增多,此类患者在接受子宫内膜异位症腹腔镜手术治疗后需要使用 GnRH-a 抑制残余子宫内膜异位病灶,降低和推迟子宫内膜异位症复发。GnRH-a 造成的低雌激素状态是否会影响 TCRA 的治疗效果成为临床医生关注的热点问题。

题。动物实验^[10]结果表明,卵巢去势后的低雌激素组与生理量雌激素组和外源性中等量雌激素组比较,机械性损伤后 IUA 程度无统计学差异,而高雌激素组粘连程度高于以上 3 组,有统计学差异。刘大菊等^[11]对宫腔镜子宫纵隔切除术后有雌激素应用禁忌患者采用 GnRH-a 治疗,GnRH-a 导致的低雌激素状态可有效预防 IUA,推测可能与 GnRH-a 防止和减轻子宫内膜异位症腹膜粘连的机制类似。本研究显示体内低雌激素的条件下,TCRA 的手术有效率与补充外源性雌激素的对照组比较无统计学差异,3 个月后宫腔创面仍能得到良好的修复,提示低雌激素不是宫腔再粘连的影响因素。

研究组采用 GnRH-a 治疗,其抑制月经来潮有后延效果,故本研究中随访 3 月时仅比较 2 组宫腔形态的恢复情况,术后 6 个月月经复潮后再评估 TCRA 术前后月经量的改变。本研究显示,2 组月经量恢复程度无统计学差异($Z = -0.237, P = 0.812$),说明当体内低雌激素和外源性高雌激素这类影响因素去除后,研究组和对照组 TCRA 术后月经改变无显著差异。由此认为,GnRH-a 引起的低雌激素不影响 TCRA 治疗效果,从而为 IUA 合并Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜异位症患者治疗提供相应的临床依据。

研究组术后 1 个月内 3 例(11.1%)出现盆腔炎症,对照组 5 例(5.3%)出现盆腔炎症,2 组虽无统计学差异($\chi^2 = 0.395, P = 0.530$),但 TCRA 术后宫腔创面修复过程中出现盆腔炎症可能影响 TCRA 的治疗效果。研究组术后感染较高可能与应用 GnRH-a 后月经来潮时经期延长有关。故 TCRA 术后应用 GnRH-a 的患者应关注盆腔感染的问题,及时予以抗生素药物足量全程有效治疗以保证手术治疗效果。

3.2 本研究存在的问题

本研究中,研究组因合并Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜异位症,术后均建议患者采用人工助孕的方式解决相关生育问题。因重度子宫内膜异位症、人工助孕技术、术前无不孕症患者未进行全面的生育能力的评估等因素影响,本研究未涉及研究组和对照组 TCRA 术后妊娠率的比较。

TCRA 术后 3 个月宫腔镜检查时,因 GnRH-a 药物作用尚在延续,仅能评估宫腔形态是否正常,是否

存在新生粘连等,不能同时评价子宫内膜厚度及血管形成情况,如果术后 6 个月在排卵期进行宫腔镜检查全面评价宫腔形态及子宫内膜情况可能对解决患者生育问题更具有指导意义。TCRA 术前后月经量恢复情况的比较仅为患者主观感觉,未采用卫生巾称重等更为客观的计量方法,2 组均出现失访病例,影响 TCRA 术后月经量恢复情况比较的可靠性。

综上所述,对于中、重度 IUA 合并Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜异位症的患者,在 TCRA 及腹腔镜子宫内异位病灶切除术后可以应用 GnRH-a 治疗,其引起的体内低雌激素状态不影响 TCRA 的治疗效果,但应警惕术后盆腔感染,及时进行治疗。

参考文献

- 1 Amer MI, Ahd-El-Maeboud KH. Amnion graft following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions. J Obstet Gynaecol Res, 2006,32(6):559-566.
- 2 Elchalal U, Schenker JG. Pre- and postoperative hormonal treatment in patients with hysteroscopic surgery. Contrib Gynecol Obstet, 2000,20:1-12.
- 3 冯继冲,邵敬於,主编.实用宫腔镜学.上海:上海医科大学出版社,1999.68-72.
- 4 Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. J Minim Invasive Gynecol,2010,17:555-569.
- 5 Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome - one century later. Fertil Steril,2008,89:759-779.
- 6 Römer T, Schmidt T, Foth D. Hysteroscopic resection of uterus septus versus abdominal metroplasty. J Am Coll Surg,1994,178(6):637-644.
- 7 Tonguc EA, Var T, Yilmaz N, et al. Intrauterine device or estrogen treatment after hysteroscopic uterine septum resection. Int J Gynaecol Obstet,2010,109(3):226-229.
- 8 胡珈珊,陈兴会,Ghosh D. 人体子宫内膜血管内皮生长因子的研究. 武汉大学学报(医学版),2001,22(2):145-147.
- 9 韩义娜,任琛琛,申爱荣,等. VEGF 在宫腔粘连患者子宫内膜中的表达及与 IL-18、TNF- α 的关系. 中国妇幼保健,2011,26(29):4494-4496.
- 10 陈芳,段华,张颖,等. 不同水平雌激素在宫腔粘连形成中的作用及相关机制. 中华妇产科杂志 2010,45(12):917-920.
- 11 刘大菊,田秦杰,陈蓉,等. 促性腺激素释放激素激动剂预防子宫纵隔切除术后宫腔粘连的初步研究. 生殖医学杂志,2013,22(2):83-86.

(收稿日期:2014-02-13)

(修回日期:2014-03-31)

(责任编辑:李贺琼)