

腹腔镜子宫腺肌病病灶切除联合 GnRH-a 治疗的对比研究

楚蔚昕 葛伟平 张萍 陈龙* 刘艳生 杨志豪^①

(山东省青岛市市立医院妇科, 青岛 266011)

【摘要】 目的 探讨腹腔镜子宫腺肌病病灶切除术联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)治疗子宫腺肌病的疗效。**方法** 回顾性分析2009年1月~2013年5月我院79例行腹腔镜子宫腺肌病病灶切除术患者的临床资料,其中手术联合药物组(A组)42例,术后第3天皮下注射亮丙瑞林6个疗程(28天一次),单纯手术组(B组)37例,比较2组治疗后痛经、月经量、子宫体积的变化。**结果** 2组治疗后痛经分级降低($F=342.967, P=0.000$),月经量评分降低($F=135.743, P=0.000$),子宫体积缩小($F=393.341, P=0.000$)。与B组相比,A组痛经分级和月经量评分降低明显($F=14.274, P=0.000, F=18.222, P=0.000$),子宫体积明显缩小($F=30.692, P=0.000$)。随访12~64个月,(30.3 ± 10.3)月,A和B组的有效率分别为81.0%(34/42)、62.2%(21/37)($\log\text{-rank } \chi^2=4.915, P=0.027$)。**结论** 腹腔镜子宫腺肌病病灶切除联合GnRH-a治疗能更有效地控制患者的临床症状,减少复发。

【关键词】 子宫腺肌病; 腹腔镜; 促性腺激素释放激素激动剂

中图分类号:R713.4

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2015)10-0897-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2015.10.010

Comparative Study of Laparoscopic Adenomyectomy Combined with GnRH-a Treatment for Uterine Adenomyosis Chu

Weixin, Ge Weiping, Zhang Ping, et al. Department of Gynecology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China

Corresponding author: Chen Long, E-mail: chenlong6517@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To discuss the effect of laparoscopic adenomyectomy combined with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) administration in the treatment of uterine adenomyosis. **Methods** Clinical data of 79 patients with uterine adenomyosis from January 2009 to May 2013 were collected. The patients of group A (42 cases) were given triptorelin for 6 courses after laparoscopic adenomyectomy, whereas the patients of group B (37 cases) underwent laparoscopic adenomyectomy alone. The dysmenorrhea, the menstrual amount and the uterine volume were analyzed. **Results** After treatment, the dysmenorrhea grade, the menstrual volume score and the uterine volume of the two groups were all significantly decreased ($F=342.967, P=0.000; F=135.743, P=0.000; F=393.341, P=0.000$). The dysmenorrhea grade and menstrual volume score in the group A were statistically lower than those in the group B ($F=14.274, P=0.000; F=18.222, P=0.000$). The uterine volume in the group A was smaller than that in the group B ($F=30.692, P=0.000$). The effect rates of group A and group B during follow-up were 81.0% (34/42) and 62.2% (21/37), respectively ($\chi^2=4.915, P=0.027$). **Conclusions** Laparoscopic adenomyectomy can effectively used for uterine adenomyosis. Combined with GnRH-a after adenomyectomy, the method is more effective in controlling symptoms and reducing disease recurrence.

【Key Words】 Uterine adenomyosis; Laparoscopy; Gonadotropin-releasing hormone agonist

子宫腺肌病(adenomyosis)是发生于育龄期妇女的一种良性病变,临床表现为痛经、月经量增多引起贫血及不孕,严重影响患者的生活质量。随着子宫腺肌病患者率的升高及年轻化趋势,以切除子宫

为主的传统治疗方法已不为大多数年轻女性所接受。近几年,经腹或腹腔镜子宫病灶切除术取得了较好的临床效果,在控制症状和病灶的同时,还可以保留生育功能。但随着时间的延长,患者可再次出

* 通讯作者, E-mail: chenlong6517@vip.sina.com

① (四川大学生命科学院生物科学基地班, 成都 610065)

现痛经及经量增多。本文回顾性分析我院 2009 年 1 月 ~ 2013 年 5 月 79 例腹腔镜子宫腺肌病病灶切除术患者的临床资料, 比较单纯手术组和手术联合促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 组患者治疗后的痛经、月经量、子宫体积变化, 为保守手术治疗子宫腺肌病提供有效的治疗方案。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

表 1 2 组一般资料比较

组别	年龄(岁)	痛经分级 ^[2]	月经量评分 ^[3]	子宫体积(cm ³)	病灶直径(cm)	后壁和(或)宫底病灶(n)
A(n=42)	39.7±4.5	3.19±0.94	102.95±15.86	286.1±76.1	5.30±0.63	35
B(n=37)	40.2±4.4	3.41±0.86	105.16±17.00	297.8±70.7	5.21±0.51	32
<i>t</i> (χ^2)值	<i>t</i> = -0.519	<i>t</i> = -1.051	<i>t</i> = -0.597	<i>t</i> = -0.704	<i>t</i> = 0.651	χ^2 = 0.152
<i>P</i> 值	0.606	0.297	0.552	0.483	0.517	0.697

A 组: 手术联合药物组; B 组: 单纯手术组

1.2 方法

1.2.1 手术方法 2 组均行腹腔镜子宫腺肌病病灶切除术。气管插管全身麻醉, 采用闭合式四孔腹腔镜穿刺, 探查盆、腹腔。于子宫肌层注射垂体后叶素 (6 U + 20 ml 生理盐水), 于病灶明显处电钩切开, 尽可能切除腺肌症病灶, 以子宫形态基本正常, 创面组织弹性较好, 肉眼无明显病灶为镜下切净标准, 尽量避免穿透子宫内膜。缝合时避免缝合到内膜层, 不留死腔以防术后形成血肿, 避免损伤输卵管间质部及子宫血管。术毕创面放置透明质酸钠 20 ml, 置盆腔引流管 1 根。术后持续静滴缩宫素 24 ~ 48 小时, 促进子宫收缩, 抗生素预防感染治疗。

1.2.2 用药方法 A 组 42 例, 术后第 3 天皮下注射亮丙瑞林 3.75 mg, 每 28 天重复 1 次, 共 6 次, 定期监测雌激素变化, 当 $E_2 < 20$ pg/ml 时口服替勃龙 (利维爱) 2.5 mg 每日一次或隔日一次, 控制 E_2 于 20 ~ 50 pg/ml。B 组术后不用药。

1.2.3 观察指标 术后半年内每月随访 1 次, 以后每 3 个月随访 1 次。A 组于药物治疗结束月经来潮后, B 组于术后观察痛经情况、月经量及子宫体积。监测 A 组患者肝肾功能及用药前后的骨密度。使用双能 X 线骨密度仪测量 A 组患者术前和亮丙瑞林治疗的第 3、6 及 9 个月的骨密度 (BMD), 取股骨颈、髌部及 L₃、L₄ 腰椎骨密度值 (g/cm³)。

1.2.4 评估方法

痛经评估^[2]: 于术前及术后每个月经周期结束后 3 ~ 7 天内, 患者根据“慢性疼痛分级问卷”法客观准确地评价痛经程度, 治疗前后自身对比。先计

病例选择标准: ①痛经难以耐受, 药物治疗无效, 月经量多引起贫血; ②子宫 > 10 孕周; ③年轻和 (或) 希望保留子宫; ④无宫颈及子宫内膜病变; ⑤术前无激素类药物使用史^[1]。79 例均行腹腔镜子宫腺肌病病灶切除术, 由患者选择是否术后应用 GnRH-a。A 组: 手术联合药物组 42 例, B 组: 单纯手术组 37 例。2 组一般资料比较差异无显著性, 见表 1。

算疼痛强度 (0 ~ 100 分)、影响活动程度 (0 ~ 100 分)、活动能力丧失 (0 ~ 6 点), 再根据以上 3 项计算所得进行痛经分级: 0 级, 疼痛强度为 0 分, 活动能力丧失为 0 点; 1 级, 疼痛强度 < 50 分, 活动能力丧失 < 3 点; 2 级, 疼痛强度 > 50 分, 活动能力丧失 < 3 点; 3 级, 活动能力丧失为 3、4 点, 任一疼痛强度; 4 级, 活动能力丧失为 5、6 点, 任一疼痛强度。痛经分级越高, 痛经程度越严重。痛经疗效判断: ①完全缓解, 治疗后痛经完全消失; ②明显缓解, 治疗后疼痛级别降低 2 个或 2 个以上, 但未完全消失; ③部分缓解, 治疗后疼痛级别降低 2 个级别以内; ④无效, 治疗后疼痛级别无降低。

经量改变^[3]: 采用月经失血图 (pictorial blood loss assessment chart, PBAC) 来评估月经量。1 分, 血染面积 ≤ 整个卫生巾面积的 1/3; 5 分, 血染面积占整个卫生巾面积的 1/3 ~ 3/5; 20 分, 血染面积基本为整个卫生巾。评分超过 100 分为月经量 > 80 ml, 术后月经量恢复正常为有效。

子宫形态评价: 采用彩色多普勒超声诊断仪, 由专人经阴道测量子宫三维径线。子宫体积 = a × b × c × 0.523, 其中 a、b、c 分别为子宫的三维径线。

复发^[4]: 随访过程中痛经缓解后加重或再次出现月经过多程度同治疗前, 彩色超声检查提示子宫腺肌病, 子宫体积与治疗前相近诊断为复发。

1.2.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件, 2 组计量资料比较采用独立样本 *t* 检验, 重复测量资料采用重复测量资料方差分析, 2 组计数资料比较采用 χ^2 检验, 有效率用 Kaplan-Meier 法, 使用 log-

rank 法进行差异性检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗效果比较

与术前比较, 2 组治疗后 1、3、6、12 个月均有痛经缓解、月经量减少和子宫体积缩小, A 组治疗后痛经分级、月经量评分及子宫体积明显低于 B 组 ($P <$

0.05)。治疗后 1、3、6 个月 2 组痛经分级、月经量评分及子宫体积逐渐下降, 治疗后 12 个月出现痛经分级、月经量评分的升高及子宫体积的增大, A 组与治疗后 6 个月无统计学差异 ($t = 1.355、1.022、1.185, P = 0.183、0.313、0.077$), B 组与治疗后 6 个月相比差异有统计学意义 ($t = 3.903、3.811、6.262, P = 0.000、0.001、0.000$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后痛经、月经量、子宫体积的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	术前	治疗后			
		1 个月	3 个月	6 个月	12 个月
痛经分级					
A ($n = 42$)	3.19 ± 0.94	1.14 ± 0.78	0.88 ± 0.74	0.88 ± 0.71	0.95 ± 0.70
B ($n = 37$)	3.41 ± 0.86	1.97 ± 0.69	1.38 ± 0.72	1.41 ± 0.72	1.70 ± 0.78
repeated measure ANOVA 时效: $F = 342.967, P = 0.000$; 组间: $F = 14.274, P = 0.000$; 时效 * 组间: $F = 5.978, P = 0.000$					
月经量评分					
A ($n = 42$)	102.95 ± 15.86	81.62 ± 9.33	78.07 ± 7.22	77.81 ± 7.42	78.62 ± 9.02
B ($n = 37$)	105.16 ± 17.00	93.59 ± 12.05	88.43 ± 11.08	87.41 ± 9.17	88.59 ± 11.60
repeated measure ANOVA 时效: $F = 135.743, P = 0.000$; 组间: $F = 18.222, P = 0.000$; 时效 * 组间: $F = 6.813, P = 0.001$					
子宫体积					
A ($n = 42$)	286.14 ± 76.15	140.62 ± 33.31	119.62 ± 18.99	114.90 ± 16.92	116.14 ± 17.13
B ($n = 37$)	297.84 ± 70.72	237.68 ± 54.01	158.43 ± 20.55	145.95 ± 19.64	155.51 ± 19.97
repeated measure ANOVA 时效: $F = 393.341, P = 0.000$; 组间: $F = 30.692, P = 0.000$; 时效 * 组间: $F = 21.451, P = 0.000$					

A 组: 手术联合药物组; B 组: 单纯手术组

2.2 A 组药物不良反应

A 组均在治疗期间闭经, 停药后 1~3 个月恢复正常月经。定期监测肝、肾功能, 均未见异常, 骨密度变化无统计学差异, 见表 3。

表 3 A 组 GnRH-a 治疗前后骨密度变化 ($n = 42, \bar{x} \pm s$)

时间	腰椎	股骨颈	髌部
术前	0.921 ± 0.145	0.805 ± 0.085	0.907 ± 0.108
药物治疗第 3 个月	0.918 ± 0.082	0.800 ± 0.086	0.900 ± 0.107
药物治疗第 6 个月	0.916 ± 0.113	0.797 ± 0.083	0.895 ± 0.115
药物治疗第 9 个月	0.919 ± 0.071	0.800 ± 0.083	0.895 ± 0.114
F, P 值	1.022, 0.357	1.057, 0.343	2.538, 0.107

2.3 随访

所有患者治疗后随访时间 12~64 个月, (30.3 ± 10.3) 月, A 组 3 例复发, 5 例症状无缓解 (3 例痛经无缓解, 2 例月经量无减少), 有效率 81.0% (34/42); B 组 10 例复发, 4 例症状无缓解 (2 例痛经无缓解, 2 例月经量无减少), 有效率 62.2% (23/37), 差异有统计学意义 ($\log\text{-rank } \chi^2 = 4.915, P = 0.027$)。见图 1。

3 讨论

子宫腺肌病是由于子宫内膜基底层腺体和间

质向肌层弥漫性侵入引起的一种良性病变, 发病原因和机制尚不十分清楚, 可能和多次妊娠、分娩、宫腔操作和子宫体手术有关。同时雌激素的异常升高导致子宫内膜增生, 可引起腺肌病的发生^[5]。

近年来, 子宫腺肌病发病率有升高趋势, 治疗亦呈多样化趋势^[6]。目前对子宫腺肌病治疗方法有: 药物治疗, 放置曼月乐环, 介入治疗及手术治疗。单纯药物治疗仅有短期疗效, 停药后易复发, 因此不被

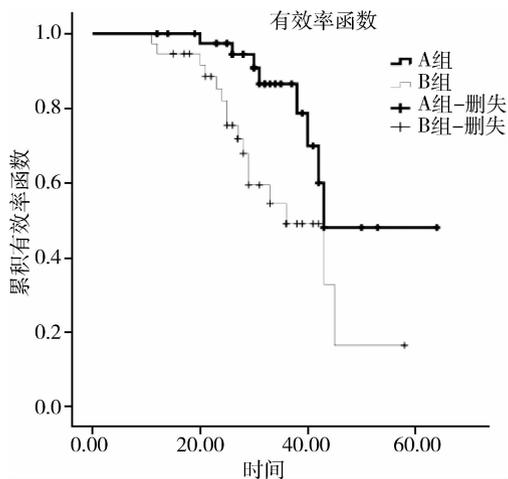


图 1 2 组治疗有效率比较

首选。宫腔内放置曼月乐环可减少月经量,改善痛经症状,但不适合大子宫及有生育要求的患者^[7]。介入治疗具有微创、见效快的优点,可保留子宫,中远期效果较好,但对介入熟练程度有较高要求,对卵巢功能、子宫内膜及生育的影响仍有争议,不适合合并盆腔内异症的患者^[4]。手术方式包括子宫切除术、病灶切除术、骶前神经切断术等。传统子宫切除术患者丧失生育能力,破坏盆底结构,降低了患者的生活质量^[8]。随着腹腔镜技术的不断提高,保留子宫的微创手术日益受到患者的青睐。腹腔镜子宫腺肌病病灶切除术可明显改善痛经和贫血症状,缩小子宫体积,保留生育功能,疗效肯定,但仍有远期复发的可能^[9,10]。

本组资料显示,患者在单纯手术和手术联合药物治疗后 1、3、6、12 个月出现痛经缓解,月经量减少,子宫体积缩小,与文献报道一致^[9,10]。其中痛经分级、月经量评分及子宫体积在治疗后 1 个月明显下降,治疗后 3 个月和 6 个月仍进行性下降,在治疗后 3 个月或 6 个月时达到最理想状态。

因子宫腺肌病病灶广泛,彻底清除病灶几乎不可能,在缝合创面时仍有子宫内膜移植于肌层或腹膜,形成新的子宫内膜异位病灶的隐患。因此术后辅助药物治疗,消除或抑制残存的病灶,预防医源性的播散及防止复发是非常重要的^[11]。GnRH-a 为促性腺激素释放激素类似物,能与垂体的 GnRH 相结合,抑制垂体分泌促性腺激素,抑制卵泡发育和排卵,使血雌孕激素水平下降,造成异位子宫内膜萎缩。本研究结果显示手术联合药物治疗组在痛经缓解、月经量减少及子宫体积缩小方面均优于单纯手术组。治疗后 12 个月,2 组患者出现痛经分级和月经量评分升高、子宫体积增大趋势,单纯手术组与治疗组 6 个月比较差异有统计学意义,手术联合 GnRH-a 组与治疗组 6 个月比较无统计学差异,说明手术联合 GnRH-a 治疗能更有效地控制临床症状。

但长期应用 GnRH-a 可出现因低雌激素水平引起的一系列症状,如情绪波动、潮热、多汗、失眠、性欲改变、骨质丢失等,影响患者的依从性。目前,反向添加治疗已成为长期应用 GnRH-a 的常规辅助治疗^[12]。本研究在患者进行 GnRH-a 治疗过程中给予利维爱补充治疗,定期监测肝肾功能,未见异常。治疗期间同时监测骨密度,同术前比较无明显下降。说明手术联合 GnRH-a 治疗辅以反向添加可以减轻药物副反应,不影响骨密度,增加患者的依从性,从而达到更好的治疗效果。在随访过程中,单纯手术组的有效率为 62.6%,手术联合 GnRH-a 组的有效

率为 81.0%,两者比较差异有统计学意义,说明手术联合药物治疗的中远期效果较好。

患者的预后与手术切除病灶的彻底性有关,术中应尽量切净病变组织,减少病灶残留。同时应注意切除范围及子宫的解剖,避免损伤输卵管间质部及子宫血管。因子宫腺肌病的子宫肌层呈不同程度增厚,病灶多为弥漫性病变,界限不清,手术难度较大。术中应根据组织的外观、质地、血运情况综合考虑判断病变组织是否切除干净。

总之,腹腔镜子宫腺肌病病灶切除术能有效缓解临床症状,提高患者生活质量,使年轻患者得以保留子宫及生育功能。手术联合 GnRH-a 治疗在改善子宫腺肌病患者的临床症状,控制病情等方面均优于单纯手术治疗,反向添加治疗后患者依从性较好,从微创手术治疗角度来说值得在临床进一步深入研讨。

参考文献

- 冷金花,郎景和,李华军,等.腹腔镜下子宫腺肌病病灶切除术联合子宫动脉阻断术治疗痛经的临床观察.中华妇产科杂志,2006,41(6):424-425.
- 胡洛恒.疼痛心理学.乌鲁木齐:新疆科学技术出版社,1999.44-45.
- 冯力民,夏恩兰,丛捷,等.应用月经失血图评估月经量.中华妇产科杂志,2001,36(1):51.
- 陈春林,刘萍,曾北蓝,等.子宫动脉栓塞术治疗子宫腺肌病的中远期临床疗效观察.中华妇产科杂志,2006,41(10):660-663.
- Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol, 2008, 22(2): 333-339.
- Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2006, 20(4): 603-616.
- 周媛萍,吴晓云,董其音,等. GnRH-a 联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗大子宫腺肌病的疗效观察.中国微创外科杂志,2013,13(11):1002-1011.
- Levgur M. Therapeutic options for adenomyosis: a review. Arch Gynecol Obstet, 2007, 76(1): 1-15.
- 吕嫵,冷金花,戴毅,等.腹腔镜保守手术治疗子宫腺肌瘤疗效观察.中国实用妇科与产科杂志,2012,27(10):753-756.
- 王欣,段华.子宫腺肌病微创手术治疗现状与进展.中国微创外科杂志,2009,9(12):1095-1104.
- Wang PH, Liu WM, Fuh JL, et al. Comparison of surgery alone and combined surgical-medical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma. Fertil Steril, 2009, 92(3): 876.
- 全佳丽,郎景和,冷金花,等.重度子宫内膜异位症腹腔镜术后联合 GnRH-a 治疗效果及反加疗法的影响.现代妇产科进展,2008,17(11):839-842.

(收稿日期:2014-11-26)

(修回日期:2015-06-23)

(责任编辑:王惠群)