

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.02.007

❖ 临床研究 ❖

# 孕三烯酮联合宫腹腔镜对不孕症合并子宫内膜异位症的治疗效果

周娟, 王春佟, 霍安妮

(汉中 3201 医院妇科, 陕西 汉中 723000)

**【摘要】目的:** 探讨孕三烯酮联合宫腹腔镜对不孕症合并子宫内膜异位症(EMs)患者的治疗效果。**方法:** 选取 134 例不孕症合并 EMs 患者为研究对象, 根据治疗方式不同分为观察组( $n=68$ )和对照组( $n=66$ )。患者行宫腹腔镜手术后, 观察组口服孕三烯酮治疗, 对照组口服屈螺酮炔雌醇治疗。比较两组患者相关参数指标及妊娠结局。**结果:** 治疗后 1 年, 观察组自然妊娠率高于对照组( $P<0.05$ ); 水肿、肠胃不适发生率及不良反应总发生率低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后 3、6 个月, 两组患者的累及妊娠率、1 年内 EMs 复发率及血压升高、肝功能异常、痤疮等不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后 3、6、12 个月, 观察组患者子宫内膜厚度大于对照组( $P<0.05$ )。术后 3 个月, 观察组患者血清糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 199 (CA199)、子宫内膜抗体 (EMAb) 及  $\gamma$  型干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 水平低于对照组( $P<0.05$ ); 血清白细胞介素-4 (IL-4) 浓度高于对照组( $P<0.05$ )。**结论:** 宫腹腔镜联合孕三烯酮治疗, 能更好改善不孕症合并 EMs 患者的炎症反应及临床症状, 提高患者的自然妊娠率, 且药物不良反应少于屈螺酮炔雌醇联合治疗, 值得临床推广。

**【关键词】** 子宫内膜异位症; 不孕症; 宫腹腔镜; 孕三烯酮; 治疗疗效; 妊娠结局

**【中图分类号】** R711.71 **【文献标志码】** A

## Application effect of gestrinone combined with hysteroscopy and laparoscopy in patients with infertility and endometriosis

ZHOU Juan, WANG Chun-tong, HUO An-ni

(Department of Gynecology, Hanzhong 3201 Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the curative effect of gestrinone combined with hysteroscopy and laparoscopy in the treatment of patients with infertility and endometriosis (EMs). **Methods:** A total of 134 patients with infertility and EMs were enrolled. They were divided into observation group ( $n=68$ ) and control group ( $n=66$ ) by different treatment methods. Both groups underwent hysteroscopy. After surgery, observation group was treated with gestrinone, while control group was treated with drospirenone ethinyl estradiol. The related parameters and pregnancy outcomes between the two groups were compared. **Results:** The natural pregnancy rate in observation group was higher than that in control group at 1 year after treatment ( $P<0.05$ ). The incidences of edema and gastrointestinal discomfort, and the total incidence of adverse reactions in observation group were lower than those in control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in cumulative pregnancy rate at 3 and 6 months after treatment, recurrence rate of EMs within 1 year, or the incidence of adverse reactions (elevation of blood pressure, abnormal liver function, acne) between the two groups ( $P>0.05$ ). At 3, 6, and 12 months after surgery, endometrial thickness in observation group was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). At 3 months after surgery, levels of serum carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199), antiendometrial antibody (EMAb) and interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in observation group were lower than those in control group ( $P<0.05$ ), while concentration of serum interleukin-4 (IL-4) was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Hysteroscopy combined with gestrinone can significantly improve inflammatory response and clinical symptoms in patients with infertility and EMs, and significantly increase natural pregnancy rate. The adverse drug reactions caused by hysteroscopy combined with gestrinone are also lower than those by hysteroscopy combined with drospirenone ethinyl estradiol, which is worthy of clinical promotion.

**【Key words】** Endometriosis; Infertility; Hysteroscopy; Gestrinone; Curative effect; Pregnancy outcome

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs) 是育龄期 女性常见疾病, 子宫内膜组织在子宫内膜及子宫外

区域出现异常生长、浸润、出血症状,最终导致疼痛、包块、不孕。EMs 患者临床症状多样,以盆腔疼痛、痛经、肛门坠痛、月经不调等最为常见,同时 40% ~ 50% 患者合并不孕<sup>[1]</sup>,严重影响患者的正常生活。EMs 患者的治疗总原则为消除病灶、减轻疼痛、改善生育状况及避免复发,对仍有生育需求的患者,应进行保守性治疗,仅切除肉眼可见病灶及剔除异位囊肿、分离粘连<sup>[2]</sup>。宫腹腔镜既能改善患者的临床症状,也能保留其生育能力<sup>[3]</sup>。同时术后采用药物进行长期管理,可降低患者卵巢 EMs 疼痛以及囊肿的复发。不同药物的作用机制不同,同时副作用也不同,药物的选择对于患者而言也十分重要,常见的药物屈螺酮炔雌醇、孕三烯酮等。本研究旨在探讨孕三烯酮联合宫腹腔镜对不孕症合并 Ems 患者的治疗效果,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 2 月汉中 3201 医院接受治疗的 134 例不孕症合并 EMs 患者为研究对象,根据治疗方式不同分为观察组 ( $n = 68$ ) 和对照组 ( $n = 66$ )。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,患者知情并已签署知情同意书,两组患者 EMs 病理类型、年龄、囊肿大小、不孕年限、EMs 分期 (r-AFS)<sup>[4]</sup> 及内异症生育指数 (endometriosis fertility index, EFI) 评分<sup>[5]</sup> 等一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。患者纳入标准:(1) 符合 EMs 的诊断标准<sup>[6]</sup>,超声检查显示 EMs 囊肿区域为无回声、有密集光点,同时组织病理学可见子宫内膜腺体、间质伴有炎症以及纤维化;(2) 首次接受 EMs 宫腹腔镜手术治疗;(3) 对此次所使用的药物并无过敏反应;(4) 仍有生育需求;(5) 夫妻双方无其他影响正常生育的疾病,女方卵巢储备功能良好、男方精液正常;(6) 夫妻性生活正常,未避孕、未孕 1 年以上。排除标准:(1) 合并有宫腔外 EMs,如瘢痕/胸腔 EMs;(2) 已发生 EMs 恶变;(3) 存在认知障碍,不能配合研究人员进行相关治疗和检测。

### 1.2 方法

1.2.1 观察组 采用宫腹腔镜联合孕三烯酮治疗,术前对患者进行疼痛、囊肿大小评估等常规检查,后为患者制定合适的治疗;在患者月经后 3 ~ 7 d 进行手术,先行腹腔镜下手术,切除 EMs 病变、深部浸润型病灶,进行盆腔粘连松解术、输卵管修复术、清除可见病灶、恢复解剖位置,操作时尽量避免伤及正常卵巢组织;后行宫腔镜检查,排查子宫内膜病变,子宫颈亚甲蓝通液以确定输卵管是否存在梗阻,若存

在则需在宫腔镜指引下输卵管插管疏通术;最后采用大量生理盐水清洗盆腔,喷涂防粘连制剂,手术结束。术后第 2 天开始口服孕三烯酮(华润紫竹药业有限公司;生产批号:H19980020;规格:2.5 mg) 2.5 g/次,1 次/3 周,连续治疗 3 个月。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

项目	观察组 ( $n = 68$ )	对照组 ( $n = 66$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	30.24 ± 2.66	29.57 ± 2.80	0.420	0.158
EMs 病理类型			3.271	0.185
I 型	24(35.29)	20(30.30)		
II A 型	29(42.65)	22(33.33)		
II B 型	15(22.06)	24(36.36)		
囊肿大小(cm)	2.70 ± 0.55	2.64 ± 0.48	0.672	0.503
不孕年限(年)	2.50 ± 0.49	2.62 ± 0.57	0.308	0.193
r-AFS 分期			0.529	0.769
I 期	18(26.47)	20(30.30)		
II 期	32(47.06)	27(40.91)		
III 期	18(26.47)	19(28.79)		
EFI 评分(分)			0.448	0.503
>6	44(64.71)	39(59.09)		
≤5	24(35.29)	27(40.91)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.04 ± 1.35	23.17 ± 1.50	0.528	0.599
血糖(mmol/L)	4.10 ± 1.33	4.29 ± 1.27	0.845	0.400
F 促卵泡生成素(U/L)	8.04 ± 1.08	7.95 ± 1.23	0.450	0.653
雌二醇(pmpl/L)	158.69 ± 30.51	160.62 ± 31.77	0.359	0.720
睾酮(ng/mL)	0.59 ± 0.12	0.60 ± 0.08	0.566	0.573

1.2.2 对照组 采用宫腹腔镜联合屈螺酮炔雌醇治疗,宫腹腔镜手术治疗步骤同观察组,另术后第 1 天开始口服屈螺酮炔雌醇片(Exeltis Magyarország Kft.;生产批号:HJ20210029) 1 次/d,1 片/次;第 2 次月经结束第 5 天后进行服用,连续治疗 3 个月。

### 1.3 观察指标

(1) 子宫内膜厚度:术前、术后 3、6、12 个月进行超声检查。(2) 血清糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)、子宫内膜抗体(EMAb)及细胞免疫因子  $\gamma$  型干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-4(IL-4)水平:术前及术后 3 个月,采集其空腹外周静脉血 5.0 mL,经离心、取清液、冷置后,全自动生化分析仪(贝克曼 AU5800)进行检测。ELISA 需经解离、包被放置、洗板等步骤,具体操作步骤按照说明书严格执行,CA125 和 CA199 试剂盒选自上海研尊生物科技有限公司,EMAb 试剂盒及 IL-4 试剂盒采用上海研生实业有限公司选自上海研生实业有限公司, $\gamma$  型干扰素(IFN- $\gamma$ ) 试剂盒采用上海沪震实业有限公司。(3) 累积自然妊娠率及 1 年内复发率:治疗后进行为期 1 年的跟踪随访调查,记录患者在治疗后不同时间阶段(治疗后 3、6、12 个月)的自然妊娠情况及 1 年 EMs 复发情况。(4) 药物不良反应发生情况:包括水肿、肠胃不适、血压升高、肝功能异常及痤疮等。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用  $t$  检验或方差分析;计数资料以  $[n(\%)]$  表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者子宫内膜厚度比较

术前两组患者子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 3、6、12 个月比较,两组患者子宫内膜厚度均低于术前( $P < 0.05$ ),且观察组患者子宫内膜厚度均高于同时间对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 3 两组患者血清 CA125、CA199、EMAb 水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

组别	CA125 (U/mL)		CA199 (U/mL)		EMAb (ng/L)	
	术前	术后 3 个月	术前	术后 3 个月	术前	术后 3 个月
观察组 ( $n=68$ )	35.91 ± 4.00	8.54 ± 1.09 *	55.14 ± 4.69	17.00 ± 3.06 *	663.04 ± 58.04	200.65 ± 30.44 *
对照组 ( $n=66$ )	36.01 ± 4.22	13.69 ± 2.60 *	55.20 ± 4.98	23.68 ± 4.17 *	660.36 ± 60.77	384.54 ± 51.80 *
$t$ 值	0.141	15.031	0.0742	10.594	0.261	25.143
$P$ 值	0.888	<0.001	0.943	<0.001	0.794	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与组内术前相比。

### 2.3 两组患者细胞免疫因子水平比较

术前,两组患者 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 3 个月,两组患者 IFN- $\gamma$  水平均低于术前( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组低( $P < 0.05$ );IL-4 水平均升高( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者细胞免疫因子水平比较  $(\bar{x} \pm s, \text{pg/mL})$

组别	IFN- $\gamma$		IL-4	
	术前	术后 3 个月	术前	术后 3 个月
观察组 ( $n=68$ )	28.64 ± 4.05	13.65 ± 2.57 *	25.65 ± 3.22	45.01 ± 2.90 *
对照组 ( $n=66$ )	27.59 ± 4.32	15.66 ± 3.01 *	25.60 ± 3.19	38.01 ± 2.55 *
$t$ 值	1.452	4.161	0.090	14.821
$P$ 值	0.149	<0.001	0.928	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与组内术前相比。

### 2.4 两组患者累积自然妊娠率及 1 年内复发率比较

治疗后 3、6 个月,两组患者累积自然妊娠率及 1 年内 EMs 复发率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 1 年,观察组妊娠率高于对照注( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者累积自然妊娠率及 1 年内复发率比较  $[n(\%)]$

组别	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 1 年	1 年内 EMs 复发率
观察组 ( $n=68$ )	7(10.29)	19(27.94)	32(47.06)	1(1.47)
对照组 ( $n=66$ )	5(7.58)	11(16.67)	19(28.79)	5(7.58)
$\chi^2$ 值	-	2.450	4.743	-
$P$ 值	0.764	0.118	0.029	0.113

“-”为 Fisher 精确概率法。

表 2 两组患者子宫内膜厚度比较  $(\bar{x} \pm s, \text{cm})$

组别	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月
观察组 ( $n=68$ )	1.52 ± 0.47	0.51 ± 0.14 *	0.77 ± 0.18 *	0.99 ± 0.26 *
对照组 ( $n=66$ )	1.55 ± 0.46	0.40 ± 0.09 *	0.62 ± 0.10 *	0.76 ± 0.24 *
$t$ 值	0.619	2.271	3.097	4.745
$P$ 值	0.537	0.025	0.002	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与组内术前相比。

### 2.2 两组患者血清 CA125、CA199、EMAb 水平比较

术前,两组患者血清 CA125、CA199、EMAb 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 3 个月,两组患者 CA125、CA199、EMAb 水平均低于术前( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 两组患者药物不良反应发生情况比较

两组患者血压升高、肝功能异常及痤疮发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察水肿、肠胃不适发生率及不良反应总发生率低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者药物不良反应对比  $[n(\%)]$

组别	水肿	肠胃不适	血压升高	肝功能异常	痤疮	总发生率
观察组 ( $n=68$ )	0	1(1.47)	0	4(5.88)	5(7.35)	10(14.71)
对照组 ( $n=66$ )	7(10.61)	9(13.64)	2(3.03)	1(1.52)	2(3.03)	21(31.82)
$\chi^2$ 值	-	-	-	-	-	5.515
$P$ 值	0.006	0.008	0.241	0.366	0.441	0.019

## 3 讨论

EMs 会诱发消化道疾病,严重时可出现肠梗阻;同时还可侵犯其他特殊器官,如膀胱、输尿管等,甚至会导致肾萎缩、高血压等症状<sup>[7]</sup>。此外,组织粘连、患者解剖学及免疫功能改变可导致 EMs 患者不孕<sup>[8]</sup>。EMs 手术治疗更多是清除病灶、恢复患者的正常结构,术后药物治疗则是促进术后损伤子宫基层组织功能的恢复,以提高患者妊娠的可能性。

本研究结果显示,观察组患者术后 6、12 个月的子宫内膜厚度大于对照组( $P < 0.05$ ),说明宫腹腔镜联合三烯酮治疗效果更好,原因可能是屈螺酮炔雌醇片为炔雌醇、屈螺酮的复方药剂,可以促进子宫

内膜腺体、血管的繁殖修复,同时提高机体对宫缩素的敏感度,有助于缓解出血症状,同时对粘连处子宫内膜的增生修复有疗效<sup>[9]</sup>。孕三烯酮临床中常作为短期口服避孕药使用,能够抑制排卵、改变女性宫颈粘液状态以及子宫内膜形态、可维持机体免疫平衡。孕三烯酮是 19-去甲睾酮衍生物,同样为一种抗孕激素的甾体激素,作用机制为降低血液中雌激素水平及性激素结合球蛋白水平,使用方便、效果好<sup>[10]</sup>。两者均可用于宫腹腔镜术患者术后治疗,但孕三烯酮不仅为中等强度孕激素,有较强的抗孕激素,可抗雌激素活性、抑制孕激素分泌,同时还能使 EMs 病灶细胞失活、退化,使异位病灶萎缩<sup>[11]</sup>;可以进一步促进 EMs 患者恢复正常生理解剖,改善内环境。

CA125、CA199 在正常的卵巢细胞中含量极低,与 EMs 的严重程度存在一定关联,观察组患者术后 CA125、CA199 降低( $P < 0.05$ ),可能与该组患者子宫内膜恢复效果更加有关。EMAb 是子宫内膜腺上皮激素依赖蛋白,与靶抗原结合后可影响患者的生育功能,在 EMs 患者中的检出率高达 60% ~ 82%<sup>[12]</sup>,观察组患者术后 3 个月血清 EMaB 浓度较对照组低( $P < 0.05$ ),可能与该组患者子宫内膜粘连解除均有关,EMs 血清浓度降低也是该组患者术后自然妊娠结局改善的重要原因。本研究结果还显示,观察组患者治疗后 IFN- $\gamma$  促炎因子较对照组低( $P < 0.05$ ),同时抗炎因子 IL-4 升高( $P < 0.05$ ),Th1/Th2 趋向正常状态<sup>[13]</sup>。细胞免疫是机体免疫应答的重要方式,CD4 + T 细胞分泌 Th 细胞(包括 Th1、Th2);Th1/Th2 动态平衡对于女性的妊娠具有重要意义,Th1 细胞增加、平衡失调时会导致复发性流产<sup>[14]</sup>。由此说明口服孕三烯酮不仅可以缓解 EMs 患者的机体炎症,更有利于机体的恢复。

孕三烯酮虽然存在多毛、脂溢性皮炎、肝功能异常等潜在危险不良反应,但本研究结果显示,两组患者大部分不良反应症状发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。同时对照组患者水肿及肠胃不适的发生率高于观察组( $P < 0.05$ ),说明宫腹腔镜及孕三烯酮治疗安全性较高。颜艳等<sup>[15]</sup>研究也显示,子宫内膜息肉切除术后采用孕三烯酮对患者病情的控制优于屈螺酮炔雌醇片治疗,不良反应更低。本研究中,观察组患者治疗后 1 年的累积自然妊娠率高于对照组( $P < 0.05$ ),可能也与改组患者 Th1/Th2 平衡更加稳定、患者不良反应更少有关。

综上所述,宫腹腔镜联合孕三烯酮治疗,能更好改善不孕症合并 EMs 患者的炎症反应及临床症状,提高患者的自然妊娠率,且药物不良反应少,值得临床推广。

#### 参考文献

- [1] Matias-Guiu X, Stewart CJR. Endometriosis-associated ovarian neoplasia[J]. Pathology, 2018, 50(2):190-204.
- [2] Donnez J, García-Solares J, Dolmans MM. Ovarian endometriosis and fertility preservation: a challenge in 2018[J]. Minerva Ginecol, 2018, 70(4):408-414.
- [3] Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(10):1109-1125.
- [4] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:268-274.
- [5] Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system[J]. Fertil Steril, 2010, 94(5):1609-1615.
- [6] 李霞, 袁航, 黄文倩, 等. 2018 年法国妇产科医师协会/法国国家卫生管理局《子宫内膜异位症管理指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(11):1243-1246.
- [7] Tomassetti C, D'Hooche T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018 51(1):25-33.
- [8] 马莉, 田金, 陈江新. Urocortin 在子宫内膜异位症患者组织及血清中的表达水平及临床意义[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(2):80-83.
- [9] Yang Y, Zhu W, Chen S, et al. Laparoscopic Surgery Combined with GnRH Agonist in Endometriosis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4):313-316.
- [10] Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, et al. Medical treatment of endometriosis-related pain[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 51(1):68-91.
- [11] 刘枚. 少腹逐瘀汤联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症前瞻性研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(3):72-75.
- [12] 董燕, 王亚楠, 陈亚慧, 等. 锌指转录因子和上皮-间质转化标志物在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. 中国临床实用医学, 2021, 12(3):70-73.
- [13] Podfigura A, Meczekalski B, Petraglia F, et al. Clinical, hormonal and metabolic parameters in women with PCOS with different combined oral contraceptives (containing chlormadinone acetate versus drospirenone)[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(4):483-492.
- [14] 李淑红, 孙恒子, 庄慧宇, 等. 盆腔 EMs 合并不孕行宫腹腔镜手术联合 GnRH-a 术后 3 个月自然妊娠情况分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(12):65-68.
- [15] 颜艳, 林远雄, 杨红云, 等. 宫腹腔镜下子宫内膜息肉切除术后应用不同类型药物预防复发的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(18):7-9.

(收稿日期:2021-08-28

修回日期:2021-09-26)