

# 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗术后复发卵巢内膜囊肿的临床观察

谢虹<sup>1\*</sup>, 黄海伟<sup>1</sup>, 马新<sup>1</sup>, 赵芳<sup>1</sup>, 张建亚<sup>2</sup>(1. 张家港市第一人民医院妇科, 江苏 张家港 214421; 2. 张家港市中医院妇科, 江苏 张家港 215600)

中图分类号 R713.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1968-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.27

**摘要** 目的:探讨醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(AGRI)治疗腹腔镜卵巢囊肿摘除术后复发卵巢内膜囊肿(OEC)的疗效及安全性。方法:选取张家港市第一人民医院2013年1月—2015年1月行腹腔镜卵巢囊肿摘除术后复发的OEC患者60例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各30例。两组患者均口服米非司酮片25 mg, qd。对照组患者口服孕三烯酮胶囊2.5 mg, 2次/周;观察组患者给予AGRI 3.6 mg, 皮下注射, 1次/月, 两组患者均持续治疗6个月。观察两组患者临床疗效, 治疗前及治疗3、6个月血清促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)水平和痛经、慢性盆腔痛视觉模拟评分法(VAS)评分, 观察两组患者不良反应发生情况及随访12个月的预后情况。结果:观察组患者临床总有效率为86.67%, 显著高于对照组的70.00%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗3个月, 两组患者FSH、LH水平较治疗前显著降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但E<sub>2</sub>水平无变化, 且FSH、LH组间比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗6个月, 两组患者FSH、LH、E<sub>2</sub>水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗3、6个月, 两组患者痛经、慢性盆腔痛VAS评分均显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者不良反应发生率40.00%, 显著高于对照组的16.70%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者复

平均收缩压变异性呈正相关, 与各时段舒张压变异系数无显著相关性, 提示LVH受收缩压变异性的影响更大。此外, 有研究发现, 动脉血管壁的增厚、硬化、僵硬增加及顺应性降低与长期的高血压相关, 长期高血压亦是诱发患者发生心血管疾病的独立危险因素<sup>[1]</sup>。本研究结果显示, 治疗后, 观察组患者的CR-PWV、CF-PWV、IVST和LPWT水平均显著下降, 且与对照组比较, 观察组患者的IVST、LPWT、LVIDd、CR-PWV和CF-PWV水平更低, 与文献<sup>[11]</sup>结果一致。

生活质量是评价降压药物疗效的一个很重要的指标。其不仅仅是EH患者治疗的最终目标, 也可以为其改进治疗方案和选择药物提供依据<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 观察组患者BP、VT、MH、GH等4个维度评分明显高于对照组, 可能是因为非洛地平缓释片(II)可以更好地降低24 hSBP和24 hMAP水平, 使症状得到改善有关。

综上所述, 非洛地平缓释片(II)治疗老年EH降压疗效显著, 血压波动性小, 能够改善患者的生活质量, 且安全性较好。但本研究样本较小, 随访时间较短, 有待扩大样本、延长随访时间继续探讨。

## 参考文献

[1] 谢灵, 温立新, 李振江. 动脉硬化与高血压、高血糖及高血脂的相关性[J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(9): 99.  
[2] 卢永昕. 高血压: 从左室肥厚到心力衰竭[J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(3): 189-191.  
[3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南: 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.  
[4] 中华心血管病杂志编委会. 心血管药物对策专题组. 心血管

管药物临床试验评价方法的建议[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(1): 5-11.

[5] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36健康调查表中文版的研制及其性能测试[J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(2): 109-113.  
[6] 杜佳丽, 刘海林. 老年高血压的病理生理特点[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(3): 196-199.  
[7] Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects[J]. *Hypertension*, 2007, 50(2): 325-332.  
[8] 门超. 非洛地平缓释片治疗原发性高血压的谷峰比值与平滑指数研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(9): 42-43.  
[9] 李亚瑞, 王立羽, 高金霞. 原发性高血压左心室肥厚与血压变异性的关系[J]. 北京医学, 2013, 35(10): 828-830.  
[10] Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994[J]. *Hypertension*, 2011, 57(2): 160-166.  
[11] 张会珍, 肖冬, 李延敬, 等. 老年原发性高血压患者动态血压参数与动脉弹性的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(21): 5278-5280.  
[12] Erci B, Sayan A, Tortuluogiu G, et al. The effectiveness of Watson's Caring Model on the quality of life and blood pressure of patients with hypertension[J]. *J Adv Nurs*, 2003, 41(2): 130-139.

\* 主任医师, 副教授。研究方向: 妇科肿瘤、微创。电话: 0512-56919999。E-mail: 20436631@qq.com

(收稿日期: 2016-09-20 修回日期: 2016-12-13)  
(编辑: 黄欢)

发率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但观察组患者月经恢复正常率为86.67%、优势卵泡形成率为60.00%、妊娠率为53.33%,显著高于对照组的46.67%、46.67%、33.33%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:AGRI治疗腹腔镜卵巢囊肿剔除术后复发OEC疗效显著,可有效缓解患者痛经和慢性盆腔痛,提高妊娠率;停药后仍有复发病例,且不良反应发生率较高,但症状轻微。

**关键词** 卵巢内膜囊肿;醋酸戈舍瑞林缓释植入剂;腹腔镜卵巢囊肿剔除;孕三烯酮;复发

## Clinical Observation of Acetic Acid Goserelin Sustained-release Implants in the Treatment of Ovary Endometrium Cyst Recurrence after Surgery

XIE Hong<sup>1</sup>, HUANG Haiwei<sup>1</sup>, MA Xin<sup>1</sup>, ZHAO Fang<sup>1</sup>, ZHANG Jianya<sup>2</sup> (1. Dept. of Gynaecology, Zhangjiagang First People's Hospital, Jiangsu Zhangjiagang 214421, China; 2. Dept. of Gynaecology, Zhangjiagang TCM Hospital, Jiangsu Zhangjiagang 215600, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate therapeutic efficacy and safety of Acetic acid goserelin sustained-release implants (AGRI) in the treatment of ovary endometrium cyst (OEC) recurrence after laparoscopic enucleation of ovarian cyst. **METHODS:** Totally of 60 patients with OEC recurrence after laparoscopic enucleation of ovarian cyst in Zhangjiagang First People's Hospital during Jan. 2013-Jan. 2015 were divided into control group and observation group according to random number table, with 30 cases in each group. Both groups were given Mifepristone tablets orally 25 mg, qd. Control group was given Gestrinone capsules orally 2.5 mg, twice a week. Observation group was given AGRI subcutaneously 3.6 mg, once a month. Both groups were treated for consecutive 6 months. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as the levels of serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol ( $E_2$ ), VAS scores of dysmenorrheal and chronic pelvic pain before treatment, 3, 6 months after treatment. The occurrence of ADR and the prognosis of 12-month follow-up were observed in 2 groups. **RESULTS:** Total response rate of observation group was 86.67%, which was significantly higher than 70.00% of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). After 3 months of treatment, the levels of FSH and LH in 2 groups were decreased significantly compared to before treatment, with statistical significance ( $P<0.05$ ); the level of  $E_2$  had no change; there was no statistical significance in the levels of FSH and LH between 2 groups ( $P>0.05$ ); after 6 months of treatment, the levels of FSH, LH and  $E_2$  in 2 groups were decreased significantly, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). After 3 and 6 months of treatment, VAS score of dysmenorrheal and chronic pelvic pain in 2 groups were decreased significantly, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The incidence of ADR in observation group was 40.00%, which was significantly higher than 16.70% of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in recurrence rate between 2 groups ( $P>0.05$ ). The recovery rate of menstruation in observation group was 86.67%, the rate of dominant follicle formation was 60.00% and pregnancy rate was 53.33%, which were significantly higher than 46.67%, 46.67% and 33.33% of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** AGRI shows significant therapeutic efficacy for OEC recurrence after laparoscopic enucleation of ovarian cyst, can effectively relieve dysmenorrhea and chronic pelvic pain, increase the rate of pregnancy. There is still recurrent cases after drug withdrawal. The incidence of ADR is high, but the symptoms are mild.

**KEYWORDS** Ovary endometrium cyst; Acetic acid goserelin sustained-release implants; Laparoscopic enucleation of ovarian cyst; Gestrinone; Recurrence

卵巢内膜囊肿(OEC)是子宫内膜异位生长在卵巢的囊肿。异位的内膜因反复出血而易形成单个或多个囊肿,破坏卵巢组织,是造成育龄期妇女不孕的重要因素<sup>[1]</sup>。腹腔镜卵巢囊肿剔除术是OEC的常用治疗术式,但因OEC的病理特点,术后极易复发。部分复发患者因有生育需要,不愿继续实施手术治疗,更愿意接受药物保守治疗。醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(AGRI)是一种合成的促黄体生成素释放激素类似物。有研究显示,对子宫内膜异位症术后患者给予AGRI治疗,可有效预防其复发<sup>[2]</sup>。但临床对于AGRI治疗术后复发的OEC的有效性鲜有报道。因此,本研究对术后复发的OEC患者给予AGRI治疗,探讨其治疗效果,以期为临床提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《子宫内膜异位症的研究与临床指南》<sup>[3]</sup>中相关OEC复发标准者;(2)有严重痛经表现,经期需卧床1~3 d;(3)复发OEC囊肿直径 $\leq 5$  cm;(4)距手术治疗已超过3个月;(5)有生育要求,不愿再实施手术治疗。

排除标准:(1)排除其他原因引起的卵巢囊肿者;(2)伴有严重心、肝、肾、血液系统疾病或恶性肿瘤者;(3)合并子宫肌瘤、子宫腺肌病、黄体血肿、卵巢囊肿出血者;(4)对本研究所使用药物过敏者。

#### 1.2 研究对象

选取2013年1月—2015年1月张家港市第一人民医院行腹腔镜卵巢囊肿剔除术后复发的OEC患者60例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各30例。其中,对照组患者年龄25~39岁,平均年龄(30.13±

4.03)岁;复发囊肿直径2.5~5 cm,平均直径(3.92 ± 1.04)cm;分期:Ⅰ期8例,Ⅱ期17例,Ⅲ期5例。观察组患者年龄24~38岁,平均年龄(31.41 ± 3.89)岁;复发囊肿直径2.8~5 cm,平均直径(4.06 ± 1.14)cm;分期:Ⅰ期6例,Ⅱ期18例,Ⅲ期6例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

两组患者均口服米非司酮片(华润紫竹药业有限公司,批准批号:国药准字H10950003,规格:25 mg)25 mg,qd。对照组患者于月经第1天开始给予孕三烯酮胶囊(华润紫竹药业有限公司生产,批准文号:国药准字H19980020,规格:2.5 mg)2.5 mg,2次/周。观察组患者给予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂[AstraZeneca UK Limited,注册证号:国药准字J20100126,规格:3.6 mg/支(以戈舍瑞林计)]3.6 mg,皮下注射,每月1次。两组患者均治疗6个月,停药后随访12个月。

### 1.4 疗效判定标准与观察指标

(1)观察两组患者疗程结束后的临床疗效。疗效评价标准<sup>[4]</sup>——显效:痛经、盆腔痛、性交痛等完全消失,B超示囊肿消失,月经恢复正常,或不孕者受孕;有效:痛经、盆腔痛、性交痛有所减轻,B超示囊肿缩小,月经基本恢复正常,或不孕者有排卵;无效:疼痛无缓解或加重,B超示囊肿无变化或增大,月经紊乱。总有效=显效+有效。(2)观察两组患者治疗前及治疗3、6个月血清性激素[促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇( $E_2$ )]水平,同时采用视觉模拟评分法(VAS)<sup>[9]</sup>评价痛经、慢性盆腔痛情况。(3)观察两组患者预后情况:月经恢复正常、优势卵泡形成、妊娠及复发。(4)观察两组患者不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

应用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以例数或率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

对照组患者显效8例,有效13例,无效9例,总有效率为70.00%。观察组患者显效12例,有效14例,无效4例,总有效率为86.67%。观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.45, P<0.05$ )。

### 2.2 两组患者治疗前后血清性激素水平比较

两组患者治疗前血清FSH、LH、 $E_2$ 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗3个月,两组患者FSH、LH水平显著低于治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但 $E_2$ 水平无变化,且FSH、LH组间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗6个月,两组患者FSH、LH、 $E_2$ 均较治疗前进一步改善,且观察组显著低于对照组,

差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组治疗前后血清性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of serum sex hormone levels between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时期	FSH,mIU/L	LH,mIU/L	$E_2$ ,pmol/L
对照组	30	治疗前	31.82 ± 2.78	33.44 ± 3.52	64.83 ± 8.12
		治疗3个月	27.97 ± 2.53*	28.93 ± 2.53*	63.35 ± 8.40
		治疗6个月	24.23 ± 2.15*	27.82 ± 1.97*	55.71 ± 6.18*
观察组	30	治疗前	33.48 ± 3.50	34.42 ± 3.82	64.63 ± 8.17
		治疗3个月	28.43 ± 3.19*	29.03 ± 2.44*	62.89 ± 7.95
		治疗6个月	20.86 ± 2.44**	21.43 ± 2.01**	45.27 ± 6.73**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. control group,\*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后痛经、慢性盆腔痛VAS评分比较

两组患者治疗前痛经、慢性盆腔痛VAS评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗3、6个月,两组患者痛经、慢性盆腔痛VAS评分均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后痛经、慢性盆腔痛VAS评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 2 Comparison of VAS scores of dysmenorrhea and chronic pelvic pain between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ , score)

组别	n	时期	痛经	慢性盆腔痛
对照组	30	治疗前	6.53 ± 1.23	6.35 ± 1.45
		治疗3个月	4.55 ± 1.07*	4.63 ± 1.05*
		治疗6个月	3.35 ± 0.87*	3.60 ± 0.88*
观察组	30	治疗前	6.53 ± 1.23	6.50 ± 1.27
		治疗3个月	3.97 ± 0.87**	4.13 ± 0.46**
		治疗6个月	2.74 ± 0.56**	3.04 ± 0.51**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. control group,\*\* $P<0.05$

### 2.4 两组患者预后情况比较

停药后随访12个月,两组患者复发率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者月经恢复正常率、优势卵泡形成率及妊娠率显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者预后情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of prognosis between 2 groups [case(%)]

组别	n	月经恢复正常	优势卵泡形成	妊娠	复发
对照组	30	14(46.67)	14(46.67)	10(33.33)	8(26.67)
观察组	30	26(86.67)*	18(60.00)*	16(53.33)*	6(20.00)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group,\* $P<0.05$

### 2.5 不良反应

对照组患者出现3例体重增加,2例水肿,不良反应发生率为16.67%(5/30)。观察组患者出现3例盗汗潮

红,2例耳鸣,1例关节疼痛,2例头晕,2例有低雌激素症状(给予妊马雌酮反向添加治疗后好转),2例骨密度下降(补充钙剂后好转),不良反应发生率为40.00%(12/30)。观察组患者不良反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.02, P<0.05$ )。

### 3 讨论

据统计,OEC治疗后1年复发率为10%~20%,5年复发率为20%~40%<sup>[5]</sup>。OEC复发后再次治疗的难度较大,需综合考虑复发的病理类型、囊肿大小及治疗计划。但多数育龄期患者担心再次手术会影响生育,复发后更愿意接受药物保守治疗。

AGRI通过抑制FSH、LH、E<sub>2</sub>等促性腺激素的分泌,使雌激素处于较低状态,促使异位病灶萎缩、退化,可暂时性使患者闭经,缓解痛经及盆腔痛,在停药后可促使排卵,月经恢复正常,提高妊娠率。Dimitrijevic D等<sup>[6]</sup>研究报道,对复发子宫内膜异位症患者给予AGRI皮下注射第3次后,患者痛经、慢性盆腔痛、性交痛基本缓解,在注射第4次后60%的患者月经恢复正常,注射第6次时85%的患者月经恢复正常。郝敏等<sup>[7]</sup>研究报道,对于有生育要求的子宫内膜异位症复发患者,给予AGRI治疗4次后,可控制促黄体生成素峰值出现,复发患者1年妊娠率达48.00%;注射6次的患者1年妊娠率达64.53%。本研究结果显示,观察组患者治疗6个月FSH、LH、E<sub>2</sub>水平控制良好,痛经与慢性盆腔痛VAS评分较治疗前显著下降,总有效率为86.67%,随访期内妊娠率达53.33%,证实AGRI治疗复发OEC疗效显著。

孕三烯酮对异位病灶的作用机制与AGRI相似,也是通过抑制雌激素活性而促使病灶细胞失活、退化<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示,两组治疗3个月FSH、LH、E<sub>2</sub>比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗6个月观察组患者FSH、LH、E<sub>2</sub>显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。提示在治疗早期,AGRI与孕三烯酮对性激素的影响并无显著差异;但治疗6个月后,AGRI的抗雌激素作用显著优于孕三烯酮。随着激素水平的好转,治疗3、6个月观察组患者的痛经、慢性盆腔痛VAS评分均低于对照组。然而值得注意的是,无论是孕三烯酮还是AGRI,两种药物治疗后仍存在一定数量的复发患者,对于再次复发的患者,需实施进一步治疗。

本研究结果显示,观察组患者不良反应发生率高于对照组,但不良反应均较轻微,在启动反向添加治疗后,观察组不良反应基本缓解。长期使用AGRI所引发的不

良反应又该如何解决呢?陈勇震等<sup>[10]</sup>研究认为,在给予促性腺激素释放激动药治疗6周后启动反向添加治疗,可减少不良反应发生率,且不影响治疗效果。

综上所述,AGRI治疗腹腔镜卵巢囊肿摘除术后复发OEC疗效显著,可有效缓解患者痛经和慢性盆腔痛,提高妊娠率;停药后仍有复发病例,且不良反应发生率较高,但症状轻微。本研究不足之处在于样本较小,结果可能存在一定的偏倚,后续研究有待扩大样本量进一步探讨。

### 参考文献

- [1] 赵博.国产和进口GnRH-a对卵巢内异症囊肿患者术后复发及痛经的影响[J].中国民康医学,2015,27(6):51-52.
- [2] 张伟明,文晓柯,吴雅丽.子宫内膜异位症腹腔镜手术治疗后使用戈舍瑞林与米非司酮的临床效果[J].医学临床研究,2011,28(7):1387-1388.
- [3] 宋作林.子宫内膜异位症的研究与临床指南[M].成都:四川出版集团,2005:81-101.
- [4] 陈华,金松,卢斋,等.米非司酮与戈舍瑞林用于术后子宫内膜异位症临床疗效及对VEGF的影响[J].现代预防医学,2012,39(12):2958-2959.
- [5] 刘恋,于永斌,万金华,等.卵巢内异症囊肿病灶的解剖特征及其与疼痛症状的相关性研究[J].局解手术学杂志,2014,23(11):537-539.
- [6] Dimitrijevic D, Vasiljevic M, Anicic R, et al. Recurrence rate of ovarian endometriosis in patients treated with laparoscopic surgery and postoperative suppressive therapy[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42(3): 339-343.
- [7] 郝敏,王伟,王文静.有生育要求子宫内膜异位症和子宫腺肌病复发患者的处理[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(7):538-541.
- [8] 陈燕娥.腹腔镜术后联合戈舍瑞林治疗巧克力囊肿的疗效分析[J].中国妇幼保健,2016,31(3):636-638.
- [9] Nirgianakis K, Bersinger NA, McKinnon B, et al. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(2):550-554.
- [10] 陈勇震,何风仪,刘颖.不同时机启动反向添加疗法对子宫内膜异位症术后促性腺激素释放激素类似物治疗的影响[J].广东医学,2013,34(7):1107-1109.

(收稿日期:2016-07-12 修回日期:2016-10-15)

(编辑:黄欢)