

New Advances in Endometriosis Surgery Combined with Drug Therapy

Rong Liu, Chengying Gao

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: 761762901@qq.com

Received: Jul. 11th, 2020; accepted: Jul. 22nd, 2020; published: Jul. 29th, 2020

Abstract

Endometriosis (EMs) is a common disease in women of childbearing age. EMs causes pelvic pain and infertility, seriously affecting women's health and quality of life, even known as "benign cancer". Its lesions are extensive, diverse, extremely invasive and recurrent. It is a refractory disease. This paper mainly describes the new progress of EMs surgery combined with traditional drug therapy and the development direction of new drugs in the future.

Keywords

Endometriosis, Reverse Additive Therapy, Glucocorticoid, Mifepristone, Drug Treatment

子宫内膜异位症手术联合药物治疗的新进展

刘 荣, 高成英

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: 761762901@qq.com

收稿日期: 2020年7月11日; 录用日期: 2020年7月22日; 发布日期: 2020年7月29日

摘 要

子宫内膜异位症(Endometriosis)是育龄期妇女的常见病。EMs引起盆腔痛和不孕,严重影响女性的健康和生活质量,甚至被称为“良性癌”,其病变广泛,形态多样,极具侵袭和复发性,是难治之症。本文主要阐述EMs手术治疗联合传统药物治疗的新进展以及未来新型药物发展的方向。

关键词

子宫内膜异位症, 反向添加疗法, 糖皮质激素, 米非司酮, 药物治疗

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

子宫内膜异位症是中青年妇女的多发病, 其发病机制复杂, 主要是内分泌紊乱所致。目前子宫内膜异位症的临床治疗主要包括手术治疗和药物治疗。手术主要是以腹腔镜手术为主, 尽管手术有创伤小、恢复快、术后疼痛减轻等优点, 但手术也有一定的局限性, 仅能切除肉眼可见的病灶, 而无法彻底清除不典型病灶与微小病灶, 同时也无法有效对微小病灶导致的不孕现象进行排除, 因而无法获得彻底的治疗效果[1]。临床研究发现, 手术若不配合药物治疗, 则容易出现病灶残留、疾病复发、病灶转移等不良结局[2], 患者术后2年复发率可高达30.4%, 术后5年可达50.0% [3] [4]。因此术后药物治疗至关重要, 本文主要阐述子宫内膜异位症术后联合药物治疗的新进展。

2. 传统药物治疗进展

2.1. 反向添加疗法联合 GnRH-a 类药物治疗

醋酸亮丙瑞林是一种与机体内受体具有较高亲和力的促黄体生成激素释放激素类似物(LHRH-a), 可通过抑制 EM 患者病灶切除后卵巢性激素的合成分泌, 促使 EM 病灶退化萎缩; 同时还可提高 Th 细胞有丝分裂活性, 增强机体免疫力, 且对肝肾功能影响小[5]; 但醋酸亮丙瑞林长期使用容易引发痛经、盆腔疼痛、低雌激素症状、记忆力下降、骨量丢失等。故临床提出“反向添加疗法”, 即添加小剂量雌激素, 以维持机体雌激素水平, 可以降低醋酸亮丙瑞林治疗所致的不良反应。有实验调查显示这种反向治疗方法还有助于调节机体内 T 辅助性淋巴细胞(Th)比例失衡[6], 而越来越多的研究也发现 Th1/Th2 的失衡是促进 EM 原位病灶增殖及远处转移的重要原因[7]。因此反向添加疗法联合皮下注射醋酸亮丙瑞林应用于 EM 病灶切除术后, 不仅可以有效纠正患者激素和骨量减少, 提高其卵巢储备功能, 而且可以纠正 Th1/Th2 漂移现象, 预防疾病复发[6]。

2.2. 糖皮质激素联合 GnRH-a 类药物治疗

目前, 临床采用常规术中用 1000 ml 的 0.9%氯化钠溶液不断冲洗患者盆腔的腹腔镜电凝烧灼术治疗子宫内膜异位症, 但复发率较高, 临床效果不理想。研究显示, 在腹腔镜手术中联合使用地塞米松及曲普瑞林, 治疗效果较为显著[8]。曲普瑞林是一种人工合成的促性腺激素释放激素(GnRH)十肽同类物, 活性比天然的 GnRH 强, 能有效地抑制促性激素的分泌, 进而使手术未消除完的异位病灶迅速、完全的萎缩退化, 最终提高临床疗效, 降低术后复发率[9]。子宫内膜异位症患者疼痛的一部分原因是由炎症因子水平较高, 导致粘连引起的。地塞米松能够抑制患者血液中的炎症细胞(巨噬细胞和白细胞)在炎症部集聚, 同时通过抑制吞噬作用、溶酶体酶的释放以及炎症化学中介物的合成和释放, 从而减轻和防止组织对机体的炎症反应[10]。有临床实验将子宫内膜异位症手术的患者术中先使用 0.9%氯化钠溶液 500 ml + 地塞米松 20 mg 反复冲洗盆腔, 再使用 0.9%氯化钠溶液 + 曲普瑞林 3.75 mg 反复灌洗盆腔, 直到灌洗液清

激透明。结果显示常规腹腔镜手术联合使用地塞米松及曲普瑞林能有效降低患者的炎症因子水平, 改善性激素水平, 减少术后复发, 提高临床疗效[11], 值得临床运用及推广。

除此以外, 糖皮质激素对子宫内膜异位症导致的不孕患者治疗也有效。有关研究[12] [13]显示, 轻度子宫内膜异位症导致的不孕患者可能还存在免疫抗体阳性的情况, 且其不孕的发生与此类抗体的表达有密切关系, 因此在本类不孕患者治疗过程中, 相关调控也是重点干预方面。临床研究结果显示[14], 实验组与对照组比, 激素联合治疗轻度子宫内膜异位症不孕患者的临床疗效好于单用激素或 GnRH-a, 其差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$); 治疗后的免疫抗体指标阳性率显著低于单用激素或 GnRH-a, 其差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这说明激素的加用有助于患者疾病状态的改善; 同时, 对于免疫抗体的调节有着较好的作用, 也为妊娠率的提升奠定了基础。

2.3. 术后米非司酮应用新进展

米非司酮能够通过孕激素受体的拮抗实现对子宫内膜腺体细胞的凋亡作用, 抑制子宫内膜细胞的增殖和分化过程, 进而促进卵巢或者输卵管等异位症病灶组织内的新生血管的闭合和萎缩。米非司酮还能够在减轻腺体细胞的浸润能力方面发挥作用, 降低异位症病灶组织内腺体细胞的粘附和浸润能力。有研究表示[15], 在缓解子宫内膜异位症所致的疼痛以及调节月经周期方面, 米非司酮优于孕三烯酮。也有研究发现[16], 米非司酮对于卵巢子宫内膜异位症患者的治疗总体有效率可平均增加 8%以上, 同时在连续使用米非司酮口服治疗 6 个月的患者中, 其疼痛评分可平均下降 25%以上。

除了对米非司酮作用的研究有所进展, 在剂量的使用上也有新发现。有研究对比了不同剂量的米非司酮在保守性子宫内膜异位症术后的治疗效果, 在手术结束后 5 天内开始应用米非司酮治疗, 其中对照组患者 5 mg/天, 观察组患者 10 mg/天, 共治疗 6 个月。治疗结束后定期到院随访 1 年。结果显示应用 10 mg 米非司酮可提高腹腔镜保守治疗后子宫内膜异位症患者的治疗效果, 提高其生存质量[17]。

3. 新型药物治疗进展

新型的治疗药物有芳香化酶抑制剂、促性腺激素释放激素拮抗剂、抗氧化剂、免疫调节剂、抗血管生成药物等。但仅仅以上这些药物是远远不够的, 仍然还需要对子宫内膜异位症进行更深层次的研究, 以便发现新的潜在的治疗靶点, 从而实现子宫内膜异位症患者的精准治疗和个体化治疗[18]。

在神经内分泌学、神经发生学和基因组学中的近期发现将会在很大程度上改变当下子宫内膜异位症的治疗方法[19]-[24]。首先亲吻素/神经激肽 B/强啡肽(KNDy)假说的建立[19], 表明弓状核中的 KNDy 神经元相互作用可以控制 GnRH 的释放和脉动[20]。因此子宫内膜异位症的发病机制可能涉及到神经内分泌学[20], 可以通过研制新的药物来调控上述的神经肽从而达到治疗子宫内膜异位症的目的。

其次, 子宫内膜异位症作为慢性盆腔痛(chronic pelvic pain, CCP)的主要因素, 可以导致女性周期性腹痛。最近研究表明, 无论是否患有子宫内膜异位症, 中央疼痛系统的变化都在慢性疼痛的发展中扮演重要的角色[21]。因此, 当谈到 CCP 时应该考虑是否存在中枢神经系统的变化。对于存在中枢敏感化的子宫内膜异位症患者, 应当提供其他的治疗策略, 例如: 神经调节剂或者肌筋膜触发点注射。同时子宫内膜异位症也与局部神经形成有一定的关系, 当局部神经形成合并中枢敏感化时将会进一步放大疼痛信号, 发现在后穹隆或子宫骶部存在子宫内膜异位病灶的患者中, 伴有深部性交痛的女性局部神经束密度会显著升[23]。因此可以通过研究子宫内膜异位症局部神经形成来寻找潜在的治疗靶点。

此外, 针对子宫内膜异位症的基因靶点治疗有着广泛的前景。基因组的相关研究已经证实了几个可重复的基因座与子宫内膜异位症相关, 尤其是重度子宫内膜异位症[24]。因此还需要继续研究这些基因座以及与其毗邻的相关基因, 及涉及其的相关信号通路, 进一步探索子宫内膜异位症基因方面的相关治疗。

4. 小结

虽然目前手术治疗的方式有很多种,但是由于子宫内膜异位症高度变化的表型,术后联合药物治疗也至关重要。传统药物联合治疗可以查漏补缺,扬长避短。新型药物虽然还在试验阶段,有待进一步临床运用,但这已经给EMs的治疗注入了新鲜的血液。无论哪种治疗方式,都需要重视精准治疗和个体化治疗在子宫内膜异位症中的应用。随着我们对EMs基础知识的加深,相信在不远的将来,我们可以针对患者的具体情况,开发出靶向针对EMs的安全有效的个体化治疗。

参考文献

- [1] 许占英. 腹腔镜手术分别联合孕三烯酮胶囊与 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症的比较[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(5): 702-703.
- [2] Campo, S., Campo, V. and Gambadauro, P. (2014) Is a Positive Family History of Endometriosis a Risk Factor for Endometrioma Recurrence after Laparoscopic Surgery. *Reproductive Sciences*, **21**, 526-531. <https://doi.org/10.1177/1933719113503413>
- [3] 王敏, 潘月. 腹腔镜下微创治疗对子宫内膜异位症患者复发率及妊娠率的影响[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(19): 9-10
- [4] 孙瑞琼, 梁超鹏, 张同美, 等. 卵巢子宫内膜异位症复发的相关因素分析[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(5): 439-443.
- [5] 卞美璐, 黄书慧, 邓文红, 等. 醋酸亮丙瑞林微球治疗子宫内膜异位症随机盲法 II 期临床试验[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(3): 188-193.
- [6] 任婉婷, 张秀玲. 反向添加疗法联合醋酸亮丙瑞林在子宫内膜异位症病灶切除术后的应用效果及对机体 Th1/Th2 漂移现象的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 15: 68-70.
- [7] 魏江平, 陈欢, 任香怡, 等. 益胃汤对子宫内膜异位症模型大鼠 Th1/Th2 漂移的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39(3): 16-19.
- [8] 孟宪宁, 李红霞, 霍志平, 等. 长效糖皮质激素联合促性腺激素释放激动剂腹腔镜术腔冲洗在子宫内膜异位症治疗中的应用效果[J]. 中国医药导报, 2018, 15(29): 74-78.
- [9] 沈玉英. 地塞米松联合曲普瑞林腹腔镜术腔冲洗在治疗子宫内膜异位症中的应用效果[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4667-4669
- [10] 冯子豪, 蒋苹, 韩雪松, 等. 腹腔镜手术联合地塞米松术腔冲洗治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(3): 96-99.
- [11] 赵亚. 地塞米松联合曲普瑞林及腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症疗效观察[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(8): 1977-1979.
- [12] Monsivais, D., Dyson, M.T., Yin, P., et al. (2014) ER β - and Prostaglandin E2-Regulated Pathways Integrate Cell Proliferation via RAS-Like and Estrogen-Regulated Growth Inhibitor in Endometriosis. *Molecular Endocrinology*, **28**, 1304-1315. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1421>
- [13] Joshi, N.R., Su, R.W., Chandramouli, G.V., et al. (2015) Altered Expression of Micro RNA-451 in Eutopic Endometrium of Baboons (*Papio anubis*) with Endometriosis. *Human Reproduction*, **30**, 2881-2891. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev229>
- [14] 梁栋, 张四友, 钟沛文, 朱敏珊, 李维茹. 糖皮质激素联合 GnRH- α 在轻度子宫内膜异位症合并复发性早期流产患者中的疗效评价[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(2): 145-149.
- [15] 吴秋艳, 付圣娥, 苏娜. 腹腔镜术后应用不同药物治疗子宫内膜异位症的疗效及安全性探析[J]. 当代医学, 2019, 25(24): 53-55.
- [16] 尧明凤. 腹腔镜下联合不同药物治疗重度子宫内膜异位症的临床疗效分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 24(14): 2046-2048.
- [17] 刘平, 霍永健, 张丽梅, 汤红梅, 李新立. 用不同剂量的米非司酮联合腹腔镜保守性手术治疗子宫内膜异位症对患者性激素水平的影响[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(14): 65-66.
- [18] 丛珊珊, 张广美. 子宫内膜异位症药物治疗新进展[J]. 中国生育健康志, 2020, 31(3): 292-295.
- [19] Cheng, G., Coolen, L.M., Padmanabhan, V., et al. (2010) The Kisspeptin/Neurokinin b/Dynorphin (KNDy) Cell Popu-

-
- lation of the Arcuate Nucleus: Sex Differences and Effects of Prenatal Testosterone in Sheep. *Endocrinology*, **151**, 301. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0541>
- [20] Navarro, V.M., Gottsch, M.L., Chavkin, C., *et al.* (2009) Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion by Kisspeptin/Dynorphin/Neurokinin B neurons in the Arcuate Nucleus of the Mouse. *Journal of Neuroscience*, **29**, 11859-11866. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1569-09.2009>
- [21] Brawn, J., Morotti, M., Zondervan, K.T., *et al.* (2014) Central Changes Associated with Chronic Pelvic Pain and Endometriosis. *Human Reproduction*, **20**, 737-747. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu025>
- [22] As-Sanie, S., Harris, R.E., Napadow, V., *et al.* (2012) Changes in Regional Gray Matter Volume in Women with Chronic Pelvic Pain: A Voxel-Based Morphometry Study. *Pain*, **153**, 1006-1014. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.032>
- [23] Williams, C., Hoang, L., Yosef, A., *et al.* (2015) Nerve Bundles and Deep Dyspareunia in Endometriosis. *Reproductive Sciences*, **23**, 892-901. <https://doi.org/10.1177/1933719115623644>
- [24] Rahmioglu, N., Nyholt, D.R., Morris, A.P., *et al.* (2014) Genetic Variants Underlying Risk of Endometriosis: Insights from Meta-Analysis of Eight Genome-Wide Association and Replication Datasets. *Human Reproduction Update*, **20**, 702-716. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>