

难治性多囊卵巢综合征性不孕行腹腔镜下卵巢打孔联合药物治疗的效果探查

张尚芳,王英

(福建省南平市人民医院妇产科,福建 南平 353000)

摘要:目的 探讨难治性多囊卵巢综合征性不孕行腹腔镜下卵巢打孔术联合来曲唑治疗的效果。方法 选取2013年4月至2016年7月本院收治的160例难治性多囊卵巢综合征性不孕患者,随机分为对照组(腹腔镜下卵巢打孔术)与研究组(腹腔镜下卵巢打孔术+来曲唑),各80例。观察两组排卵率、治疗前后血清激素监测水平、妊娠率。结果 治疗后,两组血清激素监测水平比较差异无统计学意义,两组排卵率、妊娠率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 腹腔镜下卵巢打孔术可改善难治性多囊卵巢综合征合并不孕症患者激素水平,提高排卵率和妊娠率,术后联合来曲唑具有显著的诊疗成效,具有临床推广意义。

关键词: 多囊卵巢综合征;不孕;难治性;腹腔镜下卵巢打孔术;来曲唑

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是无排卵性不孕的主要原因之一,发病率占生育期妇女发病率的4%~12%,目前克罗米芬(CC)是治疗因PCOS导致无排卵不孕的主要用药^[1],其机制是通过抑制雌激素对下丘脑的负反馈,增加FSH、LH的分泌,诱发排卵而提高排卵率^[2],大部分患者经克罗米酚促排卵治疗后能诱发排卵,但受孕率偏低^[3]。且20%~25%患者对CC抵抗,称为难治性多囊卵巢综合征性不孕^[4-5],治疗较为困难。本院旨在探讨难治性多囊卵巢综合征性不孕行腹腔镜下卵巢打孔术联合来曲唑治疗的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取本院2013年4月至2016年7月收治的难治性多囊卵巢综合征性不孕患者160例,采用随机数字法分为对照组和研究组,各80例。对照组年龄27~38岁,平均(34.35±2.11)岁;病程2~10年,平均(4.94±0.34)年;超声下患者卵泡直径2~10 mm,平均(5.12±0.82)mm。研究组年龄28~38岁,平均(34.57±2.25)岁;病程2~10年,平均(4.91±0.30)年;超声下患者卵泡的直径2~11 mm,平均(5.25±0.81)mm。两组临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合不孕症的诊断标准,参照《中华妇产科学》^[6]拟定;②PCOS鹿特丹诊断标准^[7]:稀发排卵或无排卵;高雄激素血症和/或高雄激素的临床表现;卵巢多囊样改变:超声提示卵巢体积 $\geq 10\text{ cm}^3$ (卵巢体积=0.5×长×宽×厚)和/或一侧或双侧卵巢直径2~9 mm的卵泡 ≥ 12 个。3项中符合2项并排除其他高雄激素病因即可明确诊断;③经3~6周期至少1次较大剂量克罗米酚治疗,每次150 mg,每天1次,月经周期的第3~5天开始服药,连续治疗5 d后停药,以此作为1个周期,仍无排卵的患者(称克罗米酚抵抗);④术前男方精液检查正常;⑤子宫输卵管碘油造影提示宫腔形态正常,一侧或双侧输卵管通畅;⑥患者知情同意本研究,可接受手术和药物治疗,配合治疗。排除标准:

除外治疗禁忌、合并精神疾病、意识障碍等无法配合治疗的患者;合并其他内分泌疾病、妇科急性炎症、盆腔占位性病变的患者。

1.3 方法 术前经期的第3~5天或长期未来月经者查妇科经阴道彩超提示内膜厚度 $< 5\text{ mm}$,卵泡最大直径 $< 10\text{ mm}$,视为早卵泡期,予以抽血,测定并记录患者卵泡刺激素、黄体生成素及睾酮水平。月经撤退性出血干净后3~7 d或早卵泡期开始手术治疗。患者选择膀胱截石位,实施全麻,建立气腹,改为头低位,从脐部用套管穿刺成功后给予腹腔镜置入,对盆腹腔脏器进行观察,镜下检查子宫、输卵管、卵巢形态,有合并盆腔子宫内膜异位症、盆腔重度粘连甚至输卵管积水等疾病者予以退出本研究。然后实施双侧输卵管亚甲蓝通液实验确认输卵管通畅性,再行单极电凝打孔。卵巢打孔电凝功率30~40 W,每孔深2~4 mm,直径2~5 mm,穿刺包膜,放出卵泡液,每个点电灼的时间在5 s以内,两个孔间隔的距离是10 mm左右,一般每侧打孔的数量是4~6个,用0.9%氯化钠溶液冲洗盆腔,并放置150 mL“欣可聆”防粘连液于盆腔,以防粘连发生。

1.4 术后治疗 两组均于手术后第1次月经来潮的第3~5天复查卵泡刺激素、黄体生成素及睾酮。对照组于月经第10天开始予卵泡超声监测,卵泡平均直径 $\geq 18\text{ mm}$ 时指导同房,月经于排卵后半月仍未来潮予以抽血B-HCG及复查妇科彩超,未受孕者待月经来潮后进入下一周期观察。研究组于月经第5天开始予以来曲唑片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H19991001,规格:2.5 mg),每天5 mg,共5 d。当最大卵泡平均直径达18 mm时,肌肉注射HCG(马鞍山丰原制药有限公司,国药准字H34023361、34023585-88),每次5 000~10 000 U,注射后当晚同房1次,24 h后经超声检查卵泡是否破裂,已排卵的患者给予天然孕激素支持2周或至月经来潮,未破裂者嘱再次同房,之后24 h后再次复查超声确认是否破裂,同样于排卵后15 d无月经来潮者予以抽血B-HCG及复查妇科彩超,排卵后30 d超声检测宫腔内见胚芽

及原始心管搏动为临床妊娠。若未成功妊娠,则重复进行以上治疗,最多治疗3次。

1.5 观察指标 术后前半年观察月经来潮情况并完善相关激素测定,随访2年观察受孕情况。分析治疗前后难治性多囊卵巢综合征性不孕患者血清激素监测水平、两组排卵率、妊娠率。

1.6 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分享,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,如服从正态分布及方差齐性,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;如服从正态分布,但方差不齐,仍用 t 检验,但 t 值用校正值;如不服从正态分布,则用Wilcoxon符号秩和检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 退出研究者 160例研究者中,因术中探查合并盆腔子宫内膜异位症、盆腔重度粘连输卵管积水等其他不孕因素者共95例(占比约59.4%),予以退出研究,最终研究组34例,对照组31例参与研究。

2.2 两组治疗前后血清激素监测水平比较 治疗后,两组血清激素监测水平均优于治疗前($P < 0.05$),但两组激素监测水平比较差异无统计学意义,见表1。

表1 两组治疗前后血清激素监测水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FSH(U/L)	LH(IU/L)	T(mmol/L)
研究组	34	治疗前	5.26±0.79	3.56±0.75	4.56±1.11
		治疗后	7.85±1.02	1.84±0.32	1.25±0.54
	t	6.856	7.878	8.213	
	P	0.000	0.000	0.000	
	对照组	31	治疗前	5.25±0.71	3.56±0.73
治疗后			7.82±0.84	1.68±0.45	1.21±0.78
t		6.245	7.821	8.821	
P		0.000	0.000	0.000	
$t_{\text{治疗前}}$		0.634	0.177	0.923	
$P_{\text{治疗前}}$		0.313	0.856	0.134	
$t_{\text{治疗后}}$		1.524	1.663	1.345	
$P_{\text{治疗后}}$	0.554	0.101	0.525		

2.3 两组排卵率、妊娠率比较 术后2年内,研究组排卵率优于对照组($P < 0.05$),两组妊娠率均提高,且研究组妊娠率高于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 两组排卵率、妊娠率比较 $[n(\%)]$

组别	例数	排卵率	妊娠率
对照组	31	21(67.74)	15(48.39)
研究组	34	31(91.18)	26(76.47)
χ^2		5.566	5.491
P		0.018	0.019

3 讨论

3.1 腹腔镜手术的优势 对于排卵障碍性不孕的PCOS患者首选的治疗方案是应用克罗米芬(CC)促排卵,但临床出现高排卵率低妊娠率,对于出现CC抵抗患者主要采用手术治疗,腹腔镜下卵巢打孔术(laparoscopic ovarian drill,

LOD)是被认可的用于因PCOS导致不孕症的治疗方法^[8]。随着医学的不断发展,腹腔镜下卵巢打孔术在难治性多囊卵巢综合征性不孕中得到越来越多的应用^[9]。腹腔镜手术治疗难治性多囊卵巢综合征的不孕患者,不仅解决了排卵难的问题,而且解决了受孕问题,近60%人群不孕原因是多发的,表明腹腔镜手术对难治性多囊卵巢综合征不孕患者的诊断治疗具有重要作用,可以在术中发现一部分人还合并其他不孕的因素,术后针对性的处理相关的不孕原因,从而增加妊娠率。

3.2 腹腔镜打孔的治疗机制 一般认为,PCOS患者卵巢内T含量过高,不同发育阶段的未成熟卵泡过量堆积导致卵巢囊壁增厚及不排卵。高雄激素及持续雌激素的刺激,使垂体LH水平升高,FSH水平下降,妨碍卵泡发育成熟。通过打孔,放出囊内阻碍卵泡成熟的物质^[10-11],促使LH恢复正常,减少卵巢间质雄激素合成,血雄激素降低解除了对垂体的负反馈抑制,促进血清FSH水平提高,加速卵泡发育,促使卵巢颗粒细胞正常发育,改善卵巢局部血供,为后续促排卵治疗创造基础和条件^[12-13]。本研究结果显示,术前、术后FSH、LH及T差异有统计学意义,符合上述机制,患者通过腹腔镜下卵巢打孔术后其异常的内分泌环境得以纠正,从而增加卵巢对排卵药物的敏感性,研究组使用药物促排后,排卵率及妊娠率均显著高于对照组($P < 0.05$)。

综上所述,腹腔镜对难治性多囊卵巢综合征合并不孕症患者具有显著的诊疗成效,可发现患者不孕的多因素,同时通过卵巢打孔术可改善激素水平,增加卵巢对排卵药物的敏感性,提高排卵率和妊娠率,而腹腔镜下卵巢打孔术联合来曲唑治疗,能更进一步提高排卵率及妊娠率,具有临床推广意义。

参考文献

- [1] 龚衍,曾玖芝,席娜,等. 氯米芬诱导多囊卵巢综合征患者排卵6个周期的临床观察[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(9): 59-62.
- [2] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:359-360.
- [3] Chenchen Tang, Xiaoqiang Li, Shiguo Tang, et al. Association between circulating zinc - α 2-glycoprotein levels and the different phenotypes of polycystic ovary syndrome[J]. Endocrine Journal, 2020, 67(3): 249-255.
- [4] Ovalle F, Azziz R. Insulin resistanc, polycystic ovary syndrome and type II diabetes mellitus[J]. Fertil Steril, 2002, 77(6):1095-1105.
- [5] 王艳,李刚,佐满珍. 腹腔镜下卵巢打孔术治疗多囊卵巢综合征合并不孕68例临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(10):791.
- [6] 李美芝. 多囊卵巢综合征的研究背景与现状. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(11):641-642.
- [7] 曹泽毅,郎景和,丰有吉,等. 中华妇产科学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2008:590-591.
- [8] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long-term health risks related to poly-

甲磺酸阿帕替尼片联合紫杉醇注射液对非小细胞肺癌患者的疗效影响

李石

(沈阳市第十人民医院肿瘤科,辽宁 沈阳 110044)

摘要: **目的** 分析甲磺酸阿帕替尼片联合紫杉醇注射液在非小细胞肺癌(NSCLC)中的疗效。**方法** 选取2016年3月至2019年3月沈阳市第十人民医院收治的NSCLC患者120例,随机数字表法分为两组,各60例。对照组在常规化疗基础上给予紫杉醇治疗,观察组在对照组基础上加用甲磺酸阿帕替尼片治疗。比较两组治疗疗效及疾病控制率、治疗前后karnofsky功能状态(KPS)分值、血清细胞角蛋白19片段(CY-FRA21-1)、糖类癌抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、内皮生长因子(VEGF)水平及不良反应发生情况。**结果** 观察组疾病控制率(86.67%)高于对照组(70.00%);治疗后,两组KPA分值均提高,且观察组高于对照组;治疗后,两组血清CYFRA21-1、CA125、CEA、VEGF均降低,且观察组低于对照组;观察组不良反应发生率(16.67%)低于对照组(33.33%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 甲磺酸阿帕替尼片联合紫杉醇注射液在非小细胞肺癌中能提高疗效,不良反应较少,安全性较高。

关键词: 非小细胞肺癌;甲磺酸阿帕替尼片;紫杉醇;疗效

肺癌是全球发病率最高,致死率最高的恶性肿瘤,也是男性发病率及病死率最高的恶性肿瘤,是女性发病率、死亡率第二高的恶性肿瘤。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是临床肺癌常见类型,约占肺癌的80%~85%^[1]。虽然外科手术在该类患者早期治疗中具有一定效果,但75%的患者确诊时已经进入中晚期,错过手术的最佳时机^[2]。对于晚期肺癌既往多给予含铂化疗和放疗,但持续放化疗会导致患者机体免疫能力下降,且药物敏感性也有所降低。因此,需要尽快找到更有效的药物提高NSCLC疗效。本研究旨在探究甲磺酸阿帕替尼联合紫杉醇治疗NSCLC患者的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2016年3月至2019年3月沈阳市第十人民医院收治的NSCLC患者120例,随机数字表法分为两组,各60例。观察组男34例,女26例;平均(50.91±6.01)岁;肿瘤分期:I期3例,II期21例,III期31例,IV期5例;鳞癌9例,腺癌51例;基因突变情况:EGFR 6例,KRAS 1例。对照组男32例,女28例;平均(51.31±5.79)岁;肿瘤分期:I期5

例,II期17例,III期32例,IV期6例;鳞癌11例,腺癌49例;基因突变情况:EGFR 5例,KRAS 1例。两组患者临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。本研究获得沈阳市第十人民医院伦理委员会批准,患者及法定监护人签署知情同意书。纳入标准:①病理确诊为NSCLC,临床分期为I~IV期;②可测病灶≥1个;③对本研究用药无过敏现象。排除标准^[3]:①既往放化疗史,既往使用紫杉醇、甲磺酸阿帕替尼片;②年龄<18岁;③karnofsky功能状态(KPS)分值<60分;④预计生存期<3个月;⑤严重肾、肝、心功能异常;⑤有精神病史;⑥未完成随访或资料缺失。

1.2 方法 对照组给予175 mg/m²紫杉醇注射液(海正辉瑞制药有限公司,国药准字H20059378,规格:5 mL:30 g),用0.9%氯化钠溶液稀释后使用,静脉滴注每周1次,每次3 h;静滴紫杉醇前30 min给予0.2 g西咪替丁静脉滴注和20 mg盐酸苯海拉明肌肉注射,化疗前6、12 h口服10 mg醋酸地塞米松。观察组在对照组基础上口服甲磺酸阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20140103,规格:0.25×10片/盒),每天1次,每次850 mg。两组均以3周为1个疗程,治疗3个疗程。

cystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004(81): 19-25.

[9] Christ Jacob P, Brink Heidi Vanden, Brooks Eric D, et al. Ultrasound features of polycystic ovaries relate to degree of reproductive and metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome[J]. Fertility and Sterility: Official Journal of the American Fertility Society, Pacific Coast Fertility Society, and the Canadian Fertility and Andrology Society, 2015, 103(3):787-794.

[10] 孙艳,张艳.腹腔镜下卵巢打孔术对多囊卵巢综合征合并不孕症的治疗效果探讨[J].中国实用医药,2018,13(6):16-17.

[11] 靳庆丰,靳紫薇.补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕患者的临床疗效[J].中国现代医生,2019,57(6):116-119.

[12] 李彩荣.补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(23):168.

[13] Mumm Hanne Jensen, Dorte Moller, Sorensen Jens Aage, et al. Hyperandrogenism and phenotypes of polycystic ovary syndrome are not associated with differences in obstetric outcomes[J]. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica: Official Publication of the Nordisk Forening for Obstetrik och Gynecologi, 2015, 94(2):204-211.