【临床研究】

乳腺癌患者应用戈舍瑞林治疗卵巢囊肿的效果分析及对卵巢基质血流变化的影响

芦金玲，姚升郊，刘 娜
（北京市第六医院妇产科，北京 100007）

摘要：目的 探讨乳腺癌患者应用戈舍瑞林治疗卵巢囊肿的效果及对卵巢基质血流变化的影响。**方法** 选择 2018 年 3 月至 2021 年 2 月于北京市第六医院妇产科接受治疗的 108 例因三苯氧胺引发卵巢囊肿的乳腺癌患者作为研究对象，按抽签法分为研究组（n = 56）及对照组（n = 52），对照组采用常规化疗，常用药物为米非司酮，研究组接受戈舍瑞林治疗，疗程为 6 个月。比较两组疗效、治疗前后性激素水平、卵巢基质血流变化、预后情况及不良反应发生率。**结果** 治疗后，研究组总有效率高于对照组［94.64%（53/56）*vs* 76.92%（40/52）］（P < 0.05）；促黄体生成素、促卵泡激素、雌二醇水平均低于对照组［（7.58±1.60）U/L *vs*（9.76±1.23）U/L，（7.41±1.12）U/L *vs*（8.96±1.50）U/L，（83.50±6.49）pmol/L *vs*（98.72±7.34）pmol/L］（P < 0.05）；收缩期峰值流速、舒张末期容积水平均高于对照组［（16.02±2.31）cm/s *vs*（15.02±2.12）cm/s，（5.51±1.01）cm/s *vs*（4.67±0.87）cm/s］（P < 0.05）；有优势卵泡形成、成功妊娠率高于对照组［82.14%（46/56）*vs* 59.61%（31/52），69.64%（39/56）*vs* 44.23%（23/52）］（P < 0.05）。**结论** 戈舍瑞林对卵巢囊肿疗效显著，可有效改善患者临床症状及卵巢基质血流，降低复发率，提高妊娠率，安全可靠，值得进一步推广。

关键词：戈舍瑞林；卵巢囊肿；乳腺癌；卵巢基质血流变化；妊娠率
中图分类号：R737.9；R977.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2022）02-0144-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.02.007

Analysis of the effects of goserelin on ovarian cystin in patients with breast cancer and the effects of ovarian stromal blood flow

LU Jinling, YAO Shengjiao, LIU Na
（*Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing No.6 Hospital, Beijing 100007, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of goserelin on ovarian cyst in breast cancer patients with and the effects of ovarian stromal blood flow. ***Methods*** A total of 108 breast cancer patients with ovarian cyst caused by tamoxifen from March 2018 to February 2021 in Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing No.6 Hospital were selected as the subjects. They were divided into the study group（n=56）and the control group（n=52）according to the lottery method. The control group was treated with routine chemotherapy, and the commonly used drug was mifepristone, and the study group received goserelin for 6 months. The curative effects, sex hormone levels, changes of ovarian stromal blood flow, prognosis and incidence of adverse drug reactions were compared between the two groups before and after treatment. ***Results*** After treatment, the total effective rate of the study group was higher than that of the control group［94.64%（53/56）*vs* 76.92%（40/52）］（P<0.05）. The levels of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and estradiol in the study group were lower than those in the control group［（7.58±1.60）U/L *vs*（9.76±1.23）U/L,（7.41±1.12）U/L *vs*（8.96±1.50）U/L,（83.50±6.49）pmol/L *vs*（98.72±7.34）pmol/L］（P<0.05）. The peak systolic velocity and end diastolic velocity in the

收稿日期：2021-08-25；修回日期：2021-12-30
作者简介：芦金玲，副主任医师，研究方向：妇产科相关疾病诊治。

study group were higher than those in the control group[(16.02±2.31)cm/s *vs* (15.02±2.12)cm/s, (5.51±1.01)cm/s *vs* (4.67±0.87)cm/s](*P*<0.05). The rate of dominant follicle formation and successful pregnancy in the study group was higher than those in the control group[82.14%(46/56) *vs* 59.61%(31/52), 69.64%(39/56) *vs* 44.23%(23/52)](*P*<0.05). ***Conclusion*** Goserelin has significant clinical effects on ovarian cyst. It can effectively improve the clinical symptoms, ovarian stromal blood flow and pregnancy rate, reduce the recurrence rate. It is safe and reliable and worthy of further promotion.

Key words: goserelin; oophoritic cyst; mammary cancer; changes of ovarian stromal blood flow; pregnancy rate

目前，临床上对有生育要求的年轻乳腺癌患者首选治疗药物为三苯氧胺，其可显著降低乳腺癌复发率及死亡率，但长期服用可引发卵巢囊肿，部分患者甚至需间断治疗，卵巢囊肿过大者可发生蒂扭转，需接受手术治疗[1-2]。戈舍瑞林是一种合成的促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）类似物，具有几乎完全的生物利用度，可有效抑制卵巢功能[3]。研究表明，醋酸戈舍瑞林缓释植入剂对三苯氧胺导致的卵巢囊肿具有良好的治疗效果[4]。故本研究将探讨乳腺癌患者应用戈舍瑞林治疗卵巢囊肿的效果及对卵巢基质血流变化的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2018 年 3 月至 2021 年 2 月于我院妇产科接受治疗的 108 例因三苯氧胺引发卵巢囊肿的乳腺癌患者作为本次研究对象，均符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2019 年版）》[5] 中乳腺癌相关诊断标准：无痛性肿块、乳头溢液、皮肤橘皮样变、局部凹陷症。纳入标准：①年龄≤ 50 岁。②有生育要求。③服用三苯氧胺前无卵巢肿瘤。排除标准：①因其他因素引发的卵巢肿瘤。②合并其余重大躯体功能障碍、恶性肿瘤等。③过敏体质。④患血液系统疾病。⑤妊娠期或哺乳期。⑥患精神疾病。本研究经所有患者知情同意，并经本院伦理委员会批准，批准号：2018EC（S007）号。

1.2 方法

按抽签法将所有患者分为研究组及对照组，对照组采用常规化疗，常用药物为米非司酮，研究组给予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂（以戈舍瑞林计，规格：3.6 mg，批号：20180121，阿斯利康投资有限公司）皮下注射治疗，一个月 1 次，疗程均为 6 个月。

1.3 疗效观察

主要疗效指标为卵巢囊肿直径的变化，次要疗效指标为治疗前后性激素水平、卵巢基质血流变化、预后情况。分别于治疗前后的月经 D5 抽取肘关节静脉血，离心取上层血清后等待检测，采用放射免疫法（型号：HY-10094，上海钰博生物科技有限公司）检测性激素 LH、促卵泡激素（follicle stimulating hormone，FSH）、雌二醇（estradiol，E_2）水平。于患者治疗后 6 个月对双侧卵巢采用彩色多普勒超声（型号：RESONA 7T，深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）行经阴道超声检测卵巢基质血流变化，包括颈动脉收缩期最大流速（peak systolic velocity，PSV），颈动脉舒张末期血流速度（end diastolic velocity，EDV），血管阻力指数（resistance index，RI）。RI ＝（PSV － EDV）/PSV。正常颈动脉 RI 为 0.50 ～ 0.75，＞ 0.75 提示外周阻力增加，＜ 0.50 表示阻力降低。随访 1 年，对有优势卵泡形成、复发及成功妊娠率进行考察，对比两组预后情况。优势卵泡测定：从月经周期 D10 开始，采用超声监测卵泡发育，排卵前的卵泡直径是 18 ～ 23 mm，月经 D12 B 超显示左侧优势卵泡是 22 mm×20 mm，此时卵泡已发育成熟[6]。

1.4 疗效评定标准[7]

显效：卵巢囊肿完全消失，临床症状完全消失，月经恢复正常；有效：卵巢囊肿明显减小，临床症

状有所减轻；无效：以上指标无变化或加重。

1.5 统计学分析

采用 SPSS18.0 软件处理实验数据，计量资料符合正态分布以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较采用 t 检验，计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究组 56 例，年龄 22 ～ 50 岁，平均 (31.89±3.65) 岁；对照组 52 例，年龄 23 ～ 50 岁，平均 (32.05±3.69) 岁。两组年龄、囊肿直径、临床分期等一般资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性，见表 1。

2.2 两组疗效对比

研究组显效 32 例 (57.14%)，有效 21 例 (37.50%)，无效 3 例 (5.36%)，总有效 53 例 (94.64%)；对照组显效 24 例 (46.15%)，有效 16 例 (30.77%)，无效 12 例 (23.08%)，总有效 40 例 (76.92%)。研究组总有效率显著高于对照组，差异具有统计学意义 ($\chi^2=7.079$，$P=0.008$)。

2.3 两组性激素水平对比

两组治疗前 LH、FSH、E_2 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后 LH、FSH、E_2 水平较前均降低 ($P<0.05$)，且研究组 LH、FSH、E_2 水平较对照组低，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 2。

2.4 两组卵巢基质血流变化对比

两组治疗前 RI、PSV、EDV 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗后 RI 水平均降低，PSV、EDV 水平均上升 ($P<0.05$)，且研究组 PSV、EDV 水平较对照组高，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 3。

2.5 两组预后情况对比

治疗后，研究组较对照组有优势卵泡形成、成功妊娠率明显更高，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)；复发有所下降，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 4。

3 讨论

乳腺癌是一种临床上常见的恶性肿瘤疾病，且随着人们生活习惯的改变及工作压力的增加，该病发病群体近年来朝年轻化趋势发展[8]。目前，我国

表 1 两组基线资料对比 $(\bar{x}\pm s)$

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	年龄/岁	囊肿直径/cm	临床分期		
			I	II	III
研究组 ($n=56$)	31.89±3.65	3.79±1.25	13 (23.21)	23 (41.07)	20 (35.71)
对照组 ($n=52$)	32.05±3.69	3.76±1.23	12 (23.07)	19 (36.53)	21 (40.38)
t/χ^2 值	0.226	0.126		0.298	
P 值	0.821	0.990		0.862	

表 2 两组性激素水平对比 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of sex hormone levels between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	LH/U·L^{-1}		FSH/U·L^{-1}		E_2/pmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 ($n=56$)	9.89±2.06	7.58±1.60$^{\#}$	9.51±2.23	7.41±1.12$^{\#}$	185.07±7.52	83.50±6.49$^{\#}$
对照组 ($n=52$)	10.02±2.51	9.76±1.23$^{\#}$	9.37±2.18	8.96±1.50$^{\#}$	183.49±7.60	98.72±7.34$^{\#}$

注：较对照组，$^{\#}P<0.05$

Note: *vs* the control group, $^{\#}P<0.05$

表 3 两组卵巢基质血流变化对比 $(\bar{x}\pm s)$

Table 3 Comparison of changes of ovarian stromal blood flow between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	RI		PSV/cm·s^{-1}		EDV/cm·s^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=56)	0.78±0.27	0.67±0.16	14.53±2.09	16.02±2.31*#	3.97±0.69	5.51±1.01*#
对照组(n=52)	0.76±0.26	0.69±0.18	13.93±2.07	15.02±2.12*	3.95±0.66	4.67±0.87*

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05

Note: *vs* before treatment, *P < 0.05; *vs* the control group, #P < 0.05

表 4 两组预后情况对比［n(%)］

Table 4 Comparison of prognosis between the two groups［n(%)］

组别	有优势卵泡形成	复发	成功妊娠
研究组(n=56)	46(82.14)	1(1.78)	39(69.64)
对照组(n=52)	31(59.61)	5(9.61)	23(44.23)
χ^2值	6.686	3.150	7.121
P值	0.010	0.076	0.008

乳腺癌平均年龄为 45 岁左右，该阶段患者多数未绝经，临床多以三苯氧胺治疗。研究表明，三苯氧胺可有效控制乳腺癌病情，且耐受时间长，不良反应较少，多数患者可耐受 5 年，具有一定疗效[9]。但长时间使用三苯氧胺可导致患者发生卵巢囊肿，迫使患者停止治疗。

目前，对于三苯氧胺引发患者卵巢囊肿的发病机制尚不明确，但有学者发现，三苯氧胺化学结构与枸橼酸氯米芬极相似，具有明显的抗雌激素作用，可降低下丘脑 E_2 水平，促进性腺激素释放，过度刺激卵泡，从而形成卵巢囊肿[10-11]。三苯氧胺可在卵巢颗粒细胞上直接作用，通过胰岛素生长因子 -1 的介导，使卵泡过度生长，最终形成卵巢囊肿。因此，患者卵巢异常增大时不可直接使用三苯氧胺。对已接受三苯氧胺治疗的患者，需密切关注其囊肿大小变化，如出现超过 5 cm 的囊肿应停药观察 2～3 个月，若仍持续增大，则需行进一步探查[12]。尽管手术对患者造成的创伤较小且恢复快，但仍会对其卵巢基质血流造成不良影响。学者在多个动物实验中发现，促性腺激素释放激素类似药物对卵巢功能具有一定的保护作用[13]。

戈舍瑞林可通过抑制垂体分泌 LH、FSH 以抑制合成卵巢 E_2，在患者化疗期间可保护卵巢功能，减轻化疗药物带给卵巢的损害[14]。戈舍瑞林是常用的辅助疗法，进入人体后可快速占据细胞膜内促性腺激素释放激素受体，促使内分泌激素达到一个短暂的高峰释放，提高 E_2 水平。戈舍瑞林的持续存在，可增加受体吞噬分解，减少受体数量，降低垂体细胞反应，抑制 LH、FSH、E_2 水平，使卵巢处于可逆性闭经休眠状态。本研究显示，采用戈舍瑞林治疗的患者性激素 LH、FSH、E_2 水平均低于对照组，说明戈舍瑞林在保护卵巢功能方面较米非司酮更有效。采用戈舍瑞林的患者疗效及妊娠率优于采用米非司酮者，说明戈舍瑞林可有效缓解临床症状，恢复正常月经，提高妊娠率。研究表明，戈舍瑞林可降低炎性反应，抑制新生血管生成，防止疾病发展[15]。本研究显示，采用戈舍瑞林治疗的患者 PSV、EDV 水平均高于采用米非司酮治疗的患者，说明戈舍瑞林可调节卵巢基质血流情况。

4 结论

戈舍瑞林对三苯氧胺引发的卵巢囊肿临床治疗效果显著，可有效改善患者临床症状及卵巢基质血流，提高妊娠率，降低疾病复发率，安全可靠。

参考文献：

[1] Zuo HJ, Liu S, Yan C. *In vitro* and *in vivo* evaluation of antitumor activity of ligustrum robustum, a Chinese herbal tea[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(6): 425-430.

[2] 龚玉竹. 戈舍瑞林治疗乳腺癌患者服用三苯氧胺引发卵巢囊肿的效果分析[J]. 医药前沿, 2019, 9(23): 48.

[3] 王松祥, 徐潮阳. 戈舍瑞林治疗三苯氧胺引起的年轻乳腺癌患者卵巢囊肿疗效分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(4): 65-67.
[4] 全成海, 王军. 戈舍瑞林在绝经前乳腺癌患者辅助化疗期间卵巢功能的保护作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(81): 112.
[5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.
[6] 乔竞谊, 徐轲, 孙青原. 卵泡发生与发育的调控[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(5): 321-323.
[7] 毛启新, 张乐, 张敏, 等. 戈舍瑞林在绝经前乳腺癌内分泌治疗中对卵巢功能抑制作用的前瞻性临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(1): 73-75.
[8] 王松祥, 徐潮阳. 戈舍瑞林治疗三苯氧胺引起的年轻乳腺癌患者卵巢囊肿疗效分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(4): 65-67.
[9] 李琳, 王淑珍, 张震宇, 等. 乳腺癌患者三苯氧胺治疗后妇科良性疾患的随访研究[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(25): 1735-1738.
[10] 金洋, 李静毓. 他莫昔芬治疗乳腺癌引起卵巢囊肿的临床病例分析[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(25): 111.
[11] Dicorpo D, Tiwari A, Tang R, *et al*. The role of micro-CT in imaging breast cancer specimens[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 180(2): 343-357.
[12] Rodríguez-Soto AE, Meriwether CH, Park AJ, *et al*. Noncontrast MRI with advanced diffusion weighted imaging for breast cancer detection in a lactating woman[J]. Radiol Case Rep, 2020, 15(11): 2358-2361.
[13] Guo R, Si J, Xue JY, *et al*. Changing patterns and survival improvements of young breast cancer in China and SEER database, 1999–2017[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(4): 101-110.
[14] 宋新丽. 戈舍瑞林联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装对子宫内膜异位症患者术后血清性激素水平及妊娠率的影响[J]. 北方药学, 2019, 16(6): 118.
[15] 李勇, 马春蓉, 唐捷. 戈舍瑞林对三苯氧胺引发卵巢囊肿的乳腺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(2): 114-117.

(编辑：虞 瑛)

广 告 索 引

封二 北京泽桥传媒科技股份有限公司
封三 CSL Behring
封底 北京泽桥传媒科技股份有限公司
前彩插1 石家庄四药有限公司
前彩插2 北京诺华制药有限公司
中彩插1 和记黄埔医药(上海)有限公司
中彩插2 默克雪兰诺有限公司
后彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2 上海君实生物医药科技股份有限公司