

促性腺激素释放激素激动药联合雌二醇与醋酸甲羟孕酮治疗子宫内膜异位症的临床观察

李慧荣^{1*}, 刘香环¹, 张文凤²(1.山东省交通医院, 济南 250031; 2.济南市第四人民医院, 济南 250031)

中图分类号 R711.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2240-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.10

摘要 目的:观察促性腺激素释放激素激动药联合雌二醇与醋酸甲羟孕酮治疗子宫内膜异位症的临床疗效及安全性。方法:将64例子宫内膜异位症患者随机均分为试验组与对照组。对照组患者服用促性腺激素释放激素激动药,试验组患者在对照组的基础上联合服用雌二醇与醋酸甲羟孕酮。治疗3个月后,比较两组患者的疗效和安全性。结果:治疗后,试验组与对照组患者总有效率分别是100.0%和87.5%,试验组显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者的血清雌二醇、卵泡刺激素、钙素水平、各项疼痛评分及Kupperman评分与治疗前比较均有显著改善($P<0.05$);治疗后,试验组患者的血清雌二醇与钙素水平显著高于对照组($P<0.05$),而血清卵泡刺激素水平、潮热出汗评分及骨与关节痛评分显著低于对照组患者($P<0.05$)。两组患者均未见严重不良反应发生。结论:促性腺激素释放激素激动药联合雌二醇与醋酸甲羟孕酮治疗子宫内膜异位症疗效显著,且安全性较好。

关键词 促性腺激素释放激素激动药;雌二醇;醋酸甲羟孕酮;子宫内膜异位症

Clinical Observation of GnRH-a Combined with E₂ and Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Endometriosis

LI Hui-rong¹, LIU Xiang-huan¹, ZHANG Wen-feng²(1.Traffic Hospital of Shandong Province, Jinan 250031, China; 2.Jinan Fourth People's Hospital, Jinan 250031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the application of GnRH-a combined with E₂ and medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. METHODS: 64 patients with endometriosis admitted to our hospital from Jul. 2008—May. 2011 were randomly divided into experimental group and control group. Control group was treated with GnRH-a while experimental group was additionally treated with E₂ and medroxyprogesterone acetate on the basis of control group. After 3 months, the therapeutic efficacies of 2 groups were compared and analyzed. RESULTS: After treatment, the total effective rate of 2 group were 100.0% and 87.5%, and experimental group had a higher rate ($P<0.05$). The serum level of LSH, E₂, BGP, VAS score and Kupperman score were improved significantly after treatment ($P<0.05$). The serum levels of E₂ and BPG in experimental group were obviously higher than in control group ($P<0.05$), but the serum level of FSH, hot flushes and sweating score, bone and joint pain score in experimental group were obviously lower than in control group ($P<0.05$). There was no ADR in 2 groups. CONCLUSIONS: GnRH-a combined with E₂ and medroxyprogesterone acetate has a significant effect in the treatment of endometriosis and it has few side effects.

KEY WORDS GnRH-a; E₂; Medroxyprogesterone acetate; Endometriosis

据不完全统计^[1-2],全世界约有7 000万女性患有子宫内膜异位症,其中大部分为育龄期女性。作为一种良性疾病,疼痛是该疾病的主要症状,包括性交痛、痛经、下腹部的慢性疼痛等,患者的日常工作与生活因此受到极大的影响,严重者甚至会发生抑郁症。目前,对于该病的治疗多配合激素类药物进行,但长期服用副作用较大,严重影响患者的身心健康^[3-4]。本

文笔者对64例子宫内膜异位症患者采取反加法,即促性腺激素释放激素激动药联合雌二醇与醋酸甲羟孕酮的治疗方案,以期对激素治疗子宫内膜异位症提供新的治疗思路及方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

fects of long-chain-triglyceride emulsion on the metabolism of medium-chain triglyceride emulsions[J]. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50(4):794.

[8] 王新颖, 李宁, 谭力, 等. 结构脂肪乳剂对腹部中等手术后病人脂肪代谢的影响[J]. *肠外与肠内营养*, 2006, 13(4): 209.

[9] Puiggròs C, Sánchez J, Chacón P, *et al.* Evolution of lipid profile, liver function, and pattern of plasma fatty acids according to the type of lipid emulsion administered in parenteral nutrition in the early postoperative period after digestive surgery[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33(5):501.

* 主治医师, 硕士。研究方向: 妇科肿瘤。电话: 0531-85953277-6237

(收稿日期:2012-09-12 修回日期:2013-04-23)

选择山东省交通医院2008年7月—2011年5月收治的首次就诊的64例子宫内膜异位症患者,所有患者均经腹腔镜确诊为子宫内膜异位症,且在来院就诊前未接受任何药物治疗。本试验经本院伦理委员会批准,根据随机数表法将患者均分为试验组与对照组。试验组32例患者平均年龄为(37.4±3.5)岁,平均体质量指数为(22.1±1.4)kg/m²,平均月经周期为(28.5±3.2)d,平均经期为(6.1±0.9)d,根据中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组在《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》中提出的临床分期^[6],其中Ⅲ期病变20例,Ⅳ期12例。对照组32例患者平均年龄为(38.1±4.2)岁,平均体质量指数为(21.8±1.9)kg/m²,平均月经周期为(29.0±2.9)d,平均经期为(6.4±1.3)d,其中Ⅲ期病变23例,Ⅳ期9例。两组患者平均年龄、体质量指数、月经周期、临床分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组在《子宫内膜异位症的诊断与治疗规范》中的诊断标准^[6];(2)意识状态清醒,能够自述及正常交流;(3)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他内分泌疾病;(2)精神状态异常,不能正常沟通交流;(3)对治疗药物过敏;(4)近6个月内曾服用治疗药物;(5)不愿签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者于月经周期第2天皮下注射促性腺激素释放激素激动药(诺雷德,英国捷利康有限公司,3.6 mg/支),每月注射1次,每次3.6 mg,持续3个月。试验组患者在对照组治疗的基础上,于每晚睡前口服戊酸雌二醇[先灵(广州)药业有限公司]0.5 mg+醋酸甲羟孕酮(北京北大药业有限公司)5 mg,连续服用3个月。

1.4 疗效判定标准及观察指标

参照中国中西医结合学会妇产科专业委员会第3次学术会议中提出的疗效标准^[6]判定疗效。痊愈:症状全部消失,盆腔包块消失;显效:症状基本消失,盆腔包块缩小;有效:症状减轻,盆腔包块无增大、减小;无效:症状无好转甚至恶化,局部病变加重。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。于治疗3个月后,测定所有患者血清雌二醇、卵泡刺激素、钙素水平,并于治疗前、后使用VAS疼痛评分对患者的疼痛情况进行评分,不良反应的评分使用Kupperman

评分^[7],包括潮热出汗评分、阴道或外阴不适评分、骨与关节痛评分等内容。治疗结束后对两组患者进行1年追踪随访,记录患者复发情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计学软件进行统计、分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前、后计量资料比较采用配对 t 检验,组间计量资料比较采用两独立样本 t 检验;总有效率组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后激素水平比较

治疗前,两组患者血清雌二醇、卵泡刺激素、钙素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经过治疗,试验组血清雌二醇与钙素水平显著高于对照组($P<0.05$),且试验组患者的血清卵泡刺激素水平显著低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗前、后激素水平比较见表1。

表1 两组患者治疗前后激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	雌二醇, pmol/L		卵泡刺激素, U/L		钙素, μ g/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	32	197±176	86±48**	16.8±11.9	3.2±1.3**	13.8±5.9	19.7±4.2**
对照组	32	231±221	31±19*	16.3±12.4	5.3±2.1*	12.7±3.2	15.6±2.1*

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

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

2.2 两组患者治疗前后疼痛评分比较

经过治疗,两组患者各项疼痛评分均低于治疗前($P<0.05$),但两组患者间各项疼痛评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前、后疼痛评分比较见表2。

2.3 两组患者治疗前后Kupperman评分比较

治疗后,两组患者Kupperman各项评分均低于治疗前($P<0.05$)。两组患者Kupperman评分总分、阴道或外阴不适评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但两组患者潮热出汗评分及骨与关节痛评分比较差异有统计学意义($P<0.05$),试验组优于对照组。两组患者治疗前、后Kupperman评分比较见表3。

2.4 两组患者疗效及复发情况比较

两组患者均完成治疗,无脱落及失访病例。对照组总有

表2 两组患者治疗前后疼痛评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	盆腔痛		性交痛		痛经		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	32	2.41±1.71	0.12±0.08*	0.24±0.38	0.01±0.04*	4.88±1.74	0.10±0.14*	7.52±2.73	0.24±0.27*
对照组	32	2.46±1.69	0.09±0.11*	0.31±0.42	0.01±0.03*	4.92±1.83	0.12±0.15*	7.64±2.58	0.27±0.30*

与治疗前比较: * $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后Kupperman评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of Kupperman score between 2 groups before and after treatment(score, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	潮热出汗		阴道或外阴不适		骨与关节痛		Kupperman总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	32	9.28±1.35	6.04±1.13**	3.94±1.21	1.72±1.53*	1.72±0.84	0.53±0.42**	15.2±3.1	9.38±1.64*
对照组	32	9.33±1.27	7.97±0.72*	4.06±1.32	1.24±1.47*	1.81±0.90	1.12±0.16*	14.9±2.8	10.21±1.49*

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

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

效率为87.5%(28/32), 试验组总有效率为100.0%(32/32), 试验组总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见表4。治疗后随访1年, 试验组中3例患者停药后自然妊娠, 1例患者复发; 对照组1例自然妊娠, 5例复发。

表4 两组患者疗效比较(例)

Tab 4 Comparison of therapeutic efficacies between 2 groups(case)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率, %
试验组	32	15	12	5	0	100.0
对照组	32	8	13	7	4	87.5

3 讨论

子宫内膜异位症多发于育龄期女性, 是一种激素依赖性疾病, 会导致患者的不孕与不同部位的持续性疼痛, 患者的日常工作与家庭生活因此受到了较大影响, 生活质量无法得到保证^[8]。

随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症已在临床上广泛开展, 并取得了一定疗效^[9]。但是, 手术仅仅改变了患者病变部位的解剖结构, 使之恢复正常, 而作为一种激素依赖性疾病, 即使手术将病灶去除, 随着患者体内的雌孕激素不断对病变部位刺激, 疾病会再次发生, 故药物治疗对该病的治疗也十分重要。以往对该病常常采用对症治疗, 即建议患者服用非甾体类抗炎药对疼痛进行缓解, 但无法将疾病根治, 且该类药物还会引起患者胃肠道反应, 许多患者因此无法耐受。还有采用假孕疗法, 即口服避孕药, 其原理在于使异位的子宫内膜组织发生萎缩或剥脱, 但该疗法亦有不少副作用, 如体质量增加、血栓形成、乳房变小等, 部分副作用甚至是不可逆的。促性腺激素释放激素激动药能够使卵巢的功能得到抑制, 在其进入机体后, 可以与垂体部位的促性腺激素释放激素受体结合, 短期内造成雌孕激素的一过性升高, 但是随着垂体部促性腺激素释放激素受体数量的减少, 患者机体内的雌孕激素最终发生下降。由于卵泡刺激素与黄体生成素水平的下降, 卵巢的内分泌功能也随之有所下降。缺少了激素的刺激后, 异位的子宫内膜活性降低, 并发生缺血与坏死, 当病灶坏死后, 其释放的炎症介质也减少, 因此对周围组织的刺激也随之降低, 患者的疼痛即可得到有效缓解。而雌激素本身能够使得局部的感觉神经向子宫内膜异位的病灶内生生长, 加剧患者的疼痛, 故雌激素的下降也能够减少患者的疼痛。本研究结果发现, 所有患者体内的雌孕激素与治疗前比较均显著下降($P < 0.05$), 且VAS疼痛评分及Kupperman评分与治疗前比较均有显著改善($P < 0.05$)。

虽然促性腺激素释放激素激动药能够使子宫内膜异位症患者体内的雌激素处于较低的水平而起到治疗作用, 但长时间使用患者会发生潮热出汗、外阴及阴道不适、骨量丢失等不良反应, 故有学者提出了反加治疗的理念。基于人体各组织对雌激素的敏感性不同, 当机体雌激素在20 pg/ml以下时, 子宫内膜受到抑制的同时骨代谢紊乱; 而当雌激素在50 pg/ml以上, 则对子宫内膜没有抑制作用, 同时对骨代谢也无影响, 由此可知20~50 pg/ml的雌激素是治疗子宫内膜异位症理想的浓度范围, 同时能够减少绝经症状。Bayoglu TY等^[10]使用反加疗法有效地减轻了子宫内膜异位症患者治疗中的不良反应。反加疗法的原理即人为地提高患者机体内的雌激素水平, 使

患者体内的雌激素水平处于一个既能使子宫内膜异位症得到控制, 又可减少不良反应发生的水平, 同时通过外源性的卵泡刺激素负反馈抑制下丘脑的卵泡刺激素的分泌, 使异位病灶得到控制^[11]。本文笔者以血清钙素作为检验反加疗法的检验指标, 因血清骨钙素是由成骨细胞合成并分泌, 在骨代谢中扮演着重要的角色, 是一项较新的同位素指标, 比碱性磷酸酶更敏感、更精确。本研究中, 试验组治疗后的血清钙素水平显著高于对照组($P < 0.05$), 且试验组患者治疗后的骨与关节痛的Kupperman评分也显著低于对照组($P < 0.05$), 这说明反加治疗确实可以减轻患者的骨质丢失, 降低骨与关节痛的发生, 提高患者的生活质量。

综上所述, 促性腺激素释放激素激动药联合雌二醇与醋酸甲羟孕酮治疗子宫内膜异位症疗效显著, 且安全性较好。但由于本研究纳入病例过少, 结果尚需临床多中心、大样本试验进一步证实。

参考文献

- [1] 杨冬梓, 王敏仪. 第三届全国内异症及慢性盆腔痛学术研讨会纪要[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(4): 243.
- [2] 顾爱玲, 王军青. 炔雌醇环丙孕酮片与散结镇痛胶囊联合治疗子宫内膜异位性疾病的临床观察[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(21): 37.
- [3] 周朝君, 楼亚敏, 潘碧云. 我院2004—2006年治疗子宫内膜异位症药物应用分析[J]. 中国药房, 2008, 19(23): 1772.
- [4] 李俊英. 米非司酮治疗腹腔镜术后子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 中国药房, 2011, 22(24): 2282.
- [5] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊断与治疗规范[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(9): 645.
- [6] 王曼, 俞瑾, 钱祖淇. 子宫内膜异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(6): 376.
- [7] 陈芳. 促性腺激素释放激素激动剂联合反加疗法治疗子宫内膜异位症的临床观察[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.
- [8] 杨军, 吴淑卿. 卵巢子宫内膜异位囊肿保守性术后不同治疗措施的临床疗效观察[J]. 河北医学, 2011, 17(11): 1423.
- [9] 陈燕玲. 治疗子宫内膜异位合并不孕的有效方法研究[J]. 吉林医学, 2012, 33(21): 4528.
- [10] Bayoglu TY, Dilbaz B, Altinbas SK, et al. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue[J]. Fertil Steril, 2011, 95(2): 492.
- [11] Jee BC, Lee JY, Suh CS, et al. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery[J]. Fertil Steril, 2009, 91(1): 40.

(收稿日期: 2012-11-05 修回日期: 2013-03-14)