

# 醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床观察

张余芳<sup>1\*</sup>, 林尧<sup>2</sup>, 卢秀英<sup>3#</sup>, 蔡志善<sup>1</sup>(1.海口市妇幼保健院药剂科,海口 570203;2.海口市妇幼保健院妇幼保健部,海口 570203;3.海口市妇幼保健院妇产科,海口 570203)

中图分类号 R711.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3675-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.23

**摘要** 目的:探讨醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床疗效及安全性。方法:将66例子宫内膜异位症患者按照随机数字表法分为观察组(37例)和对照组(29例)。观察组患者给予注射用醋酸亮丙瑞林微球,于患者月经周期开始的第1~5天进行第1次给药(切除子宫者可自行选择给药时间),每次3.75 mg,于上臂、腹部或臀部皮下注射,之后每4周注射1次,每次给药算1个疗程。对照组患者给予炔雌醇环孕酮片口服,每天1片,服药3周后停药1周为1个疗程。两组患者均根据耐受情况或临床症状改善程度治疗3~5个疗程。比较两组患者的临床主观症状改善情况,治疗前后卵泡生成激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)等激素水平的变化,并记录不良反应发生情况和患者月经复潮时间。结果:观察组和对照组分别有2、1例患者脱落。治疗后,观察组患者临床主观症状改善的总有效率为97.14%,显著高于对照组的75.00%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者的FSH、LH、E<sub>2</sub>水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的FSH、LH、E<sub>2</sub>水平均较治疗前显著下降,且观察组患者下降幅度显著大于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗期间,观察组患者的不良反应总发生率为20.00%,与对照组(21.42%)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者停药后月经复潮时间为(89.75 ± 3.34)d,与对照组[(88.46 ± 2.94)d]比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:醋酸亮丙瑞林可有效改善子宫内膜异位症患者的临床主观症状,降低患者体内FSH、LH、E<sub>2</sub>等激素水平,且治疗期间的不良反应程度较轻,也不影响患者的月经复潮时间。

**关键词** 醋酸亮丙瑞林;子宫内膜异位症;临床疗效;安全性

## Clinical Observation of Leuporelin Acetate in the Treatment of Endometriosis

ZHANG Yufang<sup>1</sup>, LIN Yao<sup>2</sup>, LU Xiuying<sup>3</sup>, CAI Zhishan<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou 570203, China; 2. Dept. of Maternal and Child Health, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou 570203, China; 3. Dept. of Gynaecology and Obstetrics, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou 570203, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To discuss clinical efficacy and safety of leuprolide acetate in the treatment of endometriosis. **METHODS:** 66 endometriosis patients were divided into observation group (37 cases) and control group (29 cases) according to random number table method. Observation group was treated with Leuprolide acetate microsphere for injection, 3.75 mg/time, on the upper arm, abdomen or buttocks since the first-fifth day of menstrual cycle (administration time was available at hysterectomized patients disposal), and then every 4 weeks; one administration was recognized as a treatment course. Control group was treated with Ethinyl estradiol cyproterone tablet orally, 1 tablets per day for 3 weeks, one week drug withdrawal, as a treatment course. 2 groups were given 3-5 courses of treatment according to their tolerance or the improvement of clinical symptoms. The improvement of clinical symptoms were compared between 2 groups, and the levels of FSH, LH and E<sub>2</sub> were compared before and after treatment; the occurrence of ADR and the time of the return of menses were recorded. **RESULTS:** 2 patients in observation group and 1 patient in control group withdrew from the test. After treatment, total effective rate was 97.14% in observation group, which was significantly higher than 75.00% in control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of FSH, LH and E<sub>2</sub> between 2 groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of FSH, LH and E<sub>2</sub> were decreased significantly, and the observation group was more significant than the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Total incidence of ADR was 20.00% in observation group, compared to control group (21.42%), there was no statistical significance ( $P > 0.05$ ). The time of the return of menses in observation group was (89.75 ± 3.34) d after drug withdrawal, compared to control group [(88.46 ± 2.94)d], there was no statistical significance ( $P > 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Leuprolide acetate can effectively improve clinical symptoms of patients with endometriosis, and reduce the levels of FSH, LH and E<sub>2</sub> with slight ADR, and it doesn't influence the time of the return of menses.

**KEYWORDS** Leuprolide acetate; Endometriosis; Clinical efficacy; Safety

子宫内膜异位症是临床常见且多发的妇科疾病,是指患

\*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0898-65388053。E-mail:Lx1008@163.com

#通信作者:副主任医师。研究方向:妇产科。电话:0898-66201629。E-mail:luxiuying1120@163.com

者腹股沟、横膈等子宫腔之外的部位出现子宫内膜组织,其大部分出现于盆腔中生殖器内以及相邻器官腹膜面之上,可形成结节和包块,是引起患者疼痛和不孕的主要原因<sup>[1]</sup>。据文献报道,育龄女性中子宫内膜异位症的发病率高达15%,而50%~60%有着盆腔疼痛的青春期女性和育龄女性及50%的

不孕女性都合并有子宫内膜异位症<sup>[2]</sup>。子宫内膜异位症的诊疗难度较大,一直是临床较为棘手的问题,手术治疗是目前的首选手段,但临床实践证明保守性手术难以将病灶完全清除,术后子宫内膜异位症的复发率极高,甚至部分患者在术后几个月内就会再次复发,不仅进一步加大了患者的痛苦,而且给继续治疗增加了困难,因此临床常采用保守性手术治疗后再加用药物治疗的方式来降低其复发率。近年来,临床采用促性腺激素释放激素激动药治疗子宫内膜异位症取得了良好的疗效。基于此,本研究观察了醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)经腹腔镜或传统开腹手术病理确诊为子宫内膜异位症;(2)经B超及妇科检查发现盆腔包块;(3)年龄>18岁;(4)具备1项或1项以上下述临床症状:痛经、非经期持续性下腹痛或出现周期性下腹痛、腰骶疼痛、性交痛、妇科检查盆腔触痛结节、肛门部坠胀不适、周期性直肠出血、直肠痛、腹痛、腹泻或便秘。

排除标准:(1)3个月内使用过孕激素、促性腺激素释放激素激动药、孕三烯酮或其他治疗子宫内膜异位症的激素类药物者;(2)哺乳期妇女、孕妇及有妊娠可能性者;(3)伴有严重心、肝、肾、内分泌系统疾病者;(4)有异常性器官出血而未经确诊者;(5)对本研究所用药物过敏者;(6)对本研究用药依从性差者。

脱落标准:(1)治疗期间自行退出研究者;(2)治疗期间出现严重并发症或不良事件而退出研究者;(3)治疗期间失访者。

### 1.2 研究对象

选择2011年3月—2014年10月在我院接受治疗的子宫内膜异位症患者66例,按随机数字表法分为观察组(37例)和对照组(29例)。观察组患者的平均年龄为(29.33±1.54)岁,包含单侧卵巢巧克力囊肿20例、双侧卵巢巧克力囊肿6例、子宫直肠窝包块11例;对照组患者的平均年龄为(29.67±1.38)岁,包含单侧卵巢巧克力囊肿16例、双侧卵巢巧克力囊肿4例、子宫直肠窝包块9例。两组患者的基本资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

观察组患者给予注射用醋酸亮丙瑞林微球(上海丽珠制药有限公司,批准文号:国药准字H20093852,规格:3.75 mg),于患者月经周期开始的第1~5天进行第1次给药(切除子宫者可自行选择给药时间),每次3.75 mg,于上臂、腹部或臀部皮下注射,之后每4周注射1次,每次给药算1个疗程,根据患者的耐受情况或临床症状改善程度连续治疗3~5个疗程。对照组患者给予炔雌醇环丙孕酮片(德国Bayer Weimar GmbH and Co.KG,注册证号:国药准字J20140114,规格:醋酸环丙孕酮2 mg+炔雌醇0.035 mg)口服,每天1片,服药3周后停药1周为1个疗程,根据患者的耐受情况或临床症状改善程度治疗3~5个疗程。

### 1.4 观察指标

(1)观察两组患者临床主观症状改善情况。参照数字分级法<sup>[3]</sup>对患者痛经、性交痛等主观症状评分进行统计,按疼痛程度分别计0~10分;总分值下降66%以上者为显效,下降33%~66%者为有效,下降不足33%或患者临床症状无改善

甚至加重者为无效。总有效=显效+有效。(2)比较治疗前后两组患者卵泡生成激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、雌二醇( $E_2$ )等激素水平的变化情况。(3)记录不良反应发生情况和患者月经复潮时间。

### 1.5 统计学方法

使用SPSS 20.0统计学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;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床主观症状改善情况比较

本研究过程中,观察组有2例患者因治疗3个疗程后未复诊而脱落,脱落率为5.41%(2/37);对照组患者中有1例因治疗3个疗程后未复诊而脱落,脱落率为3.45%(1/29),组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,观察组患者临床主观症状改善的总有效率为97.14%,显著高于对照组的75.00%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者临床主观症状改善情况比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the improvement of clinical subjective symptoms between 2 groups [cases(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
观察组	35	21(60.00)	13(37.14)	1(2.86)	34(97.14)
对照组	28	15(53.57)	6(21.43)	7(25.00)	21(75.00)
$\chi^2$					5.028
<i>P</i>					<0.05

### 2.2 两组患者治疗前后FSH、LH、 $E_2$ 水平比较

治疗前,两组患者的FSH、LH、 $E_2$ 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的FSH、LH、 $E_2$ 水平均较治疗前显著下降,且观察组患者下降幅度显著大于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后FSH、LH、 $E_2$ 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of the levels of FSH, LH and  $E_2$  between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	时期	FSH, m IU/L	LH, m IU/L	$E_2$ , pg/ml
观察组	35	治疗前	5.67±0.88	5.76±0.83	234.16±61.34
		治疗后	3.34±0.47**	2.39±0.52**	45.35±11.25**
对照组	28	治疗前	5.69±0.68	5.72±0.91	241.62±55.29
		治疗后	3.92±0.51*	3.16±0.44*	57.34±17.61*

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 两组患者不良反应发生情况及月经复潮时间比较

治疗期间,观察组患者的不良反应总发生率为20.00%,与对照组(21.42%)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者不良反应比较[例(%)]

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

组别	<i>n</i>	潮热	多汗	用药2周时阴道出血	总发生率
观察组	35	3(8.57)	3(8.57)	1(2.86)	7(20.00)
对照组	28	2(7.14)	3(10.71)	1(3.57)	6(21.42)
$\chi^2$					0.019
<i>P</i>					>0.05

观察组患者停药后月经复潮时间为(89.75±3.34)d,与对照组[(88.46±2.94)d]比较,差异无统计学意义( $t=1.665, P>0.05$ )。

## 3 讨论

子宫内膜异位症是育龄女性常见的一种进展性疾病,好发于30~40岁,且近年来有不断增加的趋势,其主要临床症状

为不孕、月经失调、痛经及性交痛<sup>[4]</sup>。对子宫内膜异位症患者采取保守性手术治疗后的复发率较高,通常情况下,在采取保守性手术治疗后未给予任何后续的药物治时,本病术后1年的复发率可高达40%<sup>[5]</sup>。子宫内膜异位症的病因尚不明确,已有研究表明,本病属于性激素依赖性疾病<sup>[6]</sup>,与卵巢分泌激素密切相关,因此临床中的主要治疗方法为采用可促使患者雌激素水平降低的激素类药物。口服避孕药虽然能通过负反馈效应抑制患者排卵,从而达到减少月经量及经血倒流的目的,但研究发现,口服避孕药仅能暂时使异位的内膜发生萎缩,无法彻底清除异位内膜,且对盆腔粘连无治疗作用,因此不适用于有生育要求的患者。醋酸亮丙瑞林是一种视丘下部所产生的黄体生成激素释放激素类似物,又称促性腺激素释放激素,具有较高的生物活性,可通过刺激垂体分泌促性腺激素,从而促进生殖器增加类固醇的合成量<sup>[7]</sup>。若长时间大量使用这类药物可抑制垂体分泌促性腺激素,造成卵巢或睾丸生成甾类物质受阻,因此可广泛用于治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、前列腺癌及性早熟等性激素依赖性疾病<sup>[8-9]</sup>。

醋酸亮丙瑞林的治疗机制主要是通过调节垂体分泌功能,使卵巢分泌甾类物质的含量大量减少,迫使患者闭经,子宫内膜病灶被迫缩小,从而使临床症状得到缓解<sup>[10-11]</sup>。醋酸亮丙瑞林可将雌激素水平降至尽可能的最低水平,从而达到有效缓解疼痛的目的,是疼痛治疗中最有效的一种抗炎分子,其主要通过降低雌激素介导的炎症反应和细胞存活而发挥作用。但醋酸亮丙瑞林具有生物不稳定性,使其用药途径受到限制:由于其进入体内可被消化酶降解且穿透小肠上皮的能力较差,因此仅能采取皮下注射等胃肠外给药方式<sup>[12-14]</sup>。醋酸亮丙瑞林在血浆中的半衰期相对较短,因此针对长期、持续给药的患者需通过能降解的聚合物作为基质,将半衰期较短的醋酸亮丙瑞林制成可以储存的缓释微球制剂,使其在均衡释放下起效时间延长至1个月,大大提高了药物的稳定性、安全性及用药便利性。

本研究结果显示,治疗后观察组患者的临床主观症状改善总有效率(97.14%)显著高于对照组(75.00%),两组患者的FSH、LH、E<sub>2</sub>水平均较治疗前显著下降且观察组下降幅度大于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者治疗期间不良反应发生率及停药后月经复潮时间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明醋酸亮丙瑞林可有效改善子宫内膜异位症患者的临床主观症状,降低患者体内FSH、LH、E<sub>2</sub>等激素水平,且治疗期间的不良反应程度较轻,也不影响患者的月经复潮时间。但本研究仍存在以下不足:第一,本研究试验用药采用的是国产注射用醋酸亮丙瑞林微球,由于进口促性腺激素释放激素激动药(如德国的长效曲普瑞林、日本的长效亮丙瑞林、法国的长效曲普瑞林和英国的长效戈舍瑞林等)费用较高,多数患者无法接受,造成本研究未能对国产与进口促性腺

激素释放激素激动药的疗效进行对比;第二,本研究随访时间较短,醋酸亮丙瑞林对子宫内膜异位症的远期疗效有待进一步观察。

## 参考文献

- [1] 黎宝珍.子宫内膜异位症及其治疗对女性不孕影响的研究进展[J].医药前沿,2014,9(18):142.
- [2] 刘芳.神经及其他因子在子宫内膜异位性疾病疼痛中作用的研究进展[J].复旦学报:医学版,2014,41(2):274.
- [3] 金夏,周虎,桂云,等.醋酸亮丙瑞林缓释微球治疗子宫内膜异位症的疗效[J].中国妇幼保健,2012,27(19):2917.
- [4] 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.
- [5] 周黎明,郑娟,孙亦婷,等.醋酸亮丙瑞林微球治疗子宫腺肌病合并不孕的临床疗效观察[J].中华妇产科杂志,2013,48(5):334.
- [6] 袁蕾,吴琴娇,刘惜时,等.国产醋酸亮丙瑞林微球预防卵巢内异症囊肿术后复发的近期疗效观察[J].中华妇产科杂志,2013,48(7):508.
- [7] 曾嫣,张萍.腹腔镜联合注射用缓释醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床疗效分析[J].中国医药,2013,8(8):1142.
- [8] 刘利利,王玫,任景芳,等.注射用醋酸亮丙瑞林微球治疗子宫腺肌病合并不孕60例临床观察[J].医学临床研究,2015,11(1):87.
- [9] 张燕.注射用缓释醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症临床研究[J].中国现代药物应用,2014,8(2):134.
- [10] 崔英,盛晓滨.促性腺激素释放激素激动剂预防子宫内膜异位症术后复发的疗效观察[J].上海医药,2012,33(23):14.
- [11] 朱岚,杨辰敏,刘延,等.国产注射用醋酸亮丙瑞林在子宫内膜异位症术后应用的研究[J].中国医药科学,2014,12(10):56.
- [12] Shi X, Xu W, Dai HH, et al. The role of SRC1 and SRC2 in steroid-induced SDF1 expression in normal and ectopic endometrium[J]. *Reproduction*, 2014, 147(6): 847.
- [13] 成开花,张立新.促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症对性激素及骨密度的影响及处理方法[J].山东大学学报:医学版,2012,50(3):83.
- [14] 张冠群,张森.三种治疗方案对腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症患者妊娠的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,12(2):181.

(收稿日期:2015-12-07 修回日期:2016-03-18)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅