

# 左炔诺孕酮宫内节育系统放置前给予戈舍瑞林治疗子宫腺肌病合并重度痛经的临床观察

罗英媚<sup>1\*</sup>, 李庆<sup>2</sup>, 麦燕<sup>2</sup>, 黎先萍<sup>2</sup>, 张敏<sup>2</sup>(1. 三亚市计划生育技术服务中心妇产科, 海南 三亚 572000; 2. 海南省农垦三亚医院妇产科, 海南 三亚 572000)

中图分类号 R711.74 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3671-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.20

**摘要** 目的:探讨在左炔诺孕酮宫内节育系统放置前给予戈舍瑞林治疗子宫腺肌病合并重度痛经的临床效果及安全性。方法:选取三亚市计划生育技术服务中心2014年1月—2016年1月收治的子宫腺肌病合并重度痛经患者140例,按抽签法随机分为对照组和观察组,各70例。两组患者均在月经开始的7 d内放置左炔诺孕酮宫内节育系统,其中观察组患者在放置前1周给予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂10.8 mg腹前壁皮下注射。6个月后进行疗效评定。比较两组患者的痛经改善情况,治疗前后的子宫体积、COX痛经症状评分量表(CMSS)评分、月经量、血红蛋白(Hb)和糖类抗原125(CA125)含量,以及不良反应发生情况。结果:观察组患者的痛经改善率为95.71%,显著高于对照组的81.43%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者的上述指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的CMSS评分和月经量均较治疗前显著降低或减少,Hb含量均较治疗前显著升高,CA125含量均较治疗前显著降低,且观察组均显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者治疗前后子宫体积比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者的不良反应发生率(10.00% vs. 14.29%)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:左炔诺孕酮宫内节育系统放置前给予戈舍瑞林治疗子宫腺肌病合并重度痛经,可有效缓解患者痛经症状,减少月经量,改善Hb和CA125水平,且未增加不良反应发生风险。

**关键词** 左炔诺孕酮宫内节育系统;促性腺激素释放激素激动剂;戈舍瑞林;子宫腺肌病;重度痛经;月经量;血红蛋白;糖类抗原125

## Clinical Observation of Goserelin in the Treatment of Adenomyosis Complicated with Severe Dysmenorrhea before Placing Levonorgestrel Intrauterine System

LUO Yingmei<sup>1</sup>, LI Qing<sup>2</sup>, MAI Yan<sup>2</sup>, LI Xianping<sup>2</sup>, ZHANG Min<sup>2</sup>(1. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Sanya Family Planning Technology Service Center, Hainan Sanya 572000, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Hainan Nongken Sanya Hospital, Hainan Sanya 572000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy and safety of goserelin in the treatment of adenomyosis complicated with severe dysmenorrhea before placing levonorgestrel intrauterine system (LIS). METHODS: A total of 140 adenomyosis patients with severe dysmenorrhea were selected from Sanya Family Planning Technology Service Center during Jan. 2014-Jan. 2016, and then divided into control group and observation group according to lottery method, with 70 cases in each group. Both groups received LIS within first 7 d of menstruation, and observation group was given Goserelin acetate sustained-release implant 10.8 mg subcutaneously via anterior abdominal wall one week before placing. Therapeutic efficacy was evaluated 6 months later. The improvement of dysmenorrhea was compared between 2 groups. The uterine volume, COX dysmenorrhea score (CMSS), menstrual volume, hemoglobin (Hb) and CA125 content were compared between 2 groups before and after treatment. The occurrence of ADR was also compared. RESULTS: The rate of dysmenorrhea improvement in observation group was 95.71%, which was significantly higher than 81.43% of control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ( $P > 0.05$ ). Compare to before treatment, CMSS score, menstrual volume and CA125 content of 2 groups were decreased significantly after treatment, while Hb content was increased significantly; the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in uterine volume between 2 groups before and after treatment ( $P > 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR (10.00% vs. 14.29%) between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Goserelin in the treatment of adenomyosis complicated with severe dysmenorrhea before placing LIS can effectively relieve dysmenorrhea, reduce menstrual volume and improve Hb and CA125 levels, but do not increase the risk of ADR.

**KEYWORDS** Levonorgestrel intrauterine system; GuRH-A; Goserelin; Adenomyosis; Severe dysmenorrhea; Menstrual volume; Hb; CA125

\* 主治医师。研究方向:妇产科。电话:0898-88272763。E-mail: 451599827@qq.com

流行病学研究显示,育龄期女性子宫腺肌病的发生率约为10%~50%;患者以不规则子宫出血、痛经及子

宫增大为主要临床表现,但其中约20%~30%无明显症状<sup>[1]</sup>。以往临床对子宫腺肌病合并重度痛经患者多推荐行全子宫切除治疗,但由此导致的生育功能丧失和生活质量下降使得患者治疗依从性较差<sup>[2]</sup>。近年来,多个临床指南建议对于年龄较轻或要求保留生育功能者,应给予左炔诺孕酮宫内节育系统放置<sup>[3]</sup>;但合并子宫明显增大或痛经症状严重者尚缺乏统一治疗方案。部分学者报道,先行给予促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)可在一定程度上改善临床预后,但国内尚缺乏相关随机对照研究加以证实。本研究主要探讨了左炔诺孕酮宫内节育系统放置前应用GnRHa戈舍瑞林治疗子宫腺肌病合并重度痛经的临床效果及安全性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《妇产科学》(2版)子宫腺肌病诊断标准<sup>[4]</sup>,并经超声确诊;(2)要求保守治疗;(3)COX痛经症状评分量表(CMSS)评分 $\geq 7$ 分;(4)年龄18~45岁;(5)患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)子宫恶性肿瘤;(2)盆腔子宫内膜异位症患者;(3)原发性痛经患者;(4)合并黏膜下及肌壁间肌瘤患者;(5)左炔诺孕酮宫内节育系统放置禁忌者;(6)重要脏器功能不全者;(7)严重精神系统疾病患者;(8)妊娠或哺乳期女性。

### 1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选取三亚市计划生育技术服务中心2014年1月—2016年1月收治的子宫腺肌病合并重度痛经患者140例,按抽签法随机分为对照组和观察组,各70例。其中,对照组患者年龄29~44岁,平均年龄为(40.35 $\pm$ 5.76)岁;平均孕次为(1.23 $\pm$ 0.50)次;平均流产次数为(1.74 $\pm$ 0.65)次;既往剖宫产史28例,占患者总数的40.00%。观察组患者年龄30~45岁,平均年龄为(40.19 $\pm$ 5.72)岁;平均孕次为(1.30 $\pm$ 0.53)次;平均流产次数为(1.71 $\pm$ 0.63)次;既往剖宫产史31例,占患者总数的44.29%。两组患者的年龄、孕次、流产次数和剖宫产史比例等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.3 治疗方法

两组患者均在月经开始的7d以内放置左炔诺孕酮宫内节育系统(芬兰Bayer Oy,注册证号:H20090488,规格:含左炔诺孕酮52 mg/个),其中观察组患者在放置前1周给予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(英国AstraZeneca UK Limited,注册证号:20120063,规格:10.8 mg/支)10.8 mg腹前壁皮下注射。对于合并手术指征者给予腹腔镜保守术式治疗,手术时间为月经结束后3~7d,术中同步放置左炔诺孕酮宫内节育系统。6个月后进行疗效评定。

### 1.4 观察指标及疗效判定

(1)观察两组患者痛经改善情况。疗效判定标

准<sup>[4]</sup>——消失:痛经症状消失,视觉模拟评分法(VAS)评分为0分;缓解:痛经症状缓解,VAS评分较治疗前降低;无效:痛经症状未见缓解或加重,VAS评分较治疗前未降低或增加。痛经改善率=(消失例数+缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)计算两组患者治疗前后的子宫体积。采用Voluson E8型彩色多普勒超声仪(美国GE公司)测定子宫内径,子宫体积=0.523 $\times$ 长径 $\times$ 前后径 $\times$ 横径<sup>[4]</sup>。(3)采用CMSS评分<sup>[4]</sup>评定两组患者治疗前后的痛经症状。分值越高,说明痛经越严重。(4)计算两组患者治疗前后的月经量。计算方法为同品牌卫生巾使用完毕后放入塑料袋中称得的质量减去使用之前的质量<sup>[4]</sup>。(5)测定两组患者治疗前后的血红蛋白(Hb)和糖类抗原125(CA125)含量。采用十二烷基月桂酰硫酸钠血红蛋白测定(SLS-Hb)法测定Hb,试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司;采用化学发光法测定CA125,试剂盒购自上海恪敏生物科技有限公司。(6)记录两组患者不良反应发生情况,包括点滴出血、月经频发、月经稀发、经期延长、乳房胀痛及下腹痛等,计算不良反应发生率。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0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;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 $\chi^2$ 检验,后者采用方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者痛经改善情况比较

观察组患者的痛经改善率为95.71%,显著高于对照组的81.43%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者痛经改善情况比较

Tab 1 Comparison of dysmenorrheal improvement between 2 groups

组别	n	消失,例	缓解,例	无效,例	痛经改善率,%
对照组	70	26	31	13	81.43
观察组	70	47	20	3	95.71*
F					3.89
P					<0.001

### 2.2 两组患者治疗前后子宫体积、CMSS评分和月经量比较

治疗前,两组患者的子宫体积、CMSS评分和月经量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者的CMSS评分和月经量均较治疗前显著降低或减少,且观察组均显著低于或少于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗前后子宫体积比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

### 2.3 两组患者治疗前后Hb和CA125含量比较

治疗前,两组患者的Hb和CA125含量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者的Hb含量均较治疗前显著升高,CA125含量均较治疗前显著降低,且观察组均显著优于对照组,差异均有统计学意义

( $P < 0.05$ ), 详见表3。

表2 两组患者治疗前后子宫体积、CMSS评分和月经量比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	子宫体积, cm <sup>3</sup>		CMSS评分, 分		月经量, g	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	148.97 ± 30.45	143.51 ± 15.30	8.42 ± 1.07	2.61 ± 0.69*	107.70 ± 28.81	65.05 ± 16.43*
观察组	70	146.94 ± 31.02	144.04 ± 14.19	8.25 ± 1.02	1.13 ± 0.31*	105.25 ± 27.13	52.14 ± 12.27*
t		0.78	0.87	1.12	3.06	1.05	3.88
P		0.93	0.76	0.51	<0.001	0.59	<0.001

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$

表3 两组患者治疗前后Hb和CA125含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of Hb and CA125 contents between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Hb, g/L		CA125, U/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	91.44 ± 14.70	120.70 ± 24.91*	36.41 ± 8.65	20.50 ± 5.20*
观察组	70	90.93 ± 14.65	126.81 ± 30.34*	35.98 ± 8.50	16.72 ± 4.13*
t		1.02	4.27	0.83	3.96
P		0.62	<0.001	0.79	<0.001

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$

## 2.4 不良反应

对照组患者的不良反应发生率为10.00% (7/70), 观察组为14.29% (10/70), 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups

组别	n	点滴出血, 例	月经频发, 例	月经稀发, 例	经期延长, 例	乳房胀痛, 例	下腹痛, 例	不良反应发生率, %
对照组	70	1	0	1	0	3	2	10.00
观察组	70	2	1	2	1	2	2	14.29
$\chi^2$								1.27
P								0.33

## 3 讨论

子宫腺肌病是一类雌激素依赖性妇科常见疾病类型, 以40岁以下人群多发; 患者症状中月经量过多占比约为50%, 继发性疼痛占比约为30%, 而大约20%的患者存在不规则出血症状<sup>[5-6]</sup>。近年来, 我国子宫腺肌病的发病率及发病人数均呈逐年增高趋势, 已成为影响女性健康的重要疾病之一<sup>[7]</sup>。因保守治疗的难度较大, 以往对合并明显症状的子宫腺肌病患者多行子宫切除术治疗, 但手术创伤较大, 术后卵巢早衰风险显著增加, 且生育功能丧失使得相当一部分患者无法接受<sup>[8]</sup>。

已有研究显示, 左炔诺孕酮宫内节育系统放置是对具有较强生育功能保留意愿患者较为安全有效的方案<sup>[9]</sup>。近年来, 左炔诺孕酮宫内节育系统在子宫腺肌病、子宫内膜异位症及月经过多的治疗中展现出良好的疗

效。其放置于宫腔后可缓慢释放左炔诺孕酮(20  $\mu\text{g}/\text{d}$ ), 有效抑制雌二醇与子宫内膜结合的敏感性, 干扰子宫内膜增殖生长, 加快异位内膜萎缩, 进而达到控制月经量和促进子宫缩小的目的<sup>[10]</sup>; 同时, 左炔诺孕酮与子宫内膜孕酮受体的结合时间可达4~6年, 从而可长期缓解患者的临床症状<sup>[11]</sup>。GnRH-a属于天然促性腺激素释放激素(GnRH)的同工异质体, 其与机体相关受体的结合能力为天然GnRH的100~250倍, 而相同剂量下的活性为天然GnRH的35~40倍<sup>[12-13]</sup>。大量实验及临床研究证实, GnRH-a可有效降低卵巢分泌性激素水平, 诱发暂时性停经出现, 促进子宫内膜细胞凋亡和异位病灶萎缩消失, 并能够抑制白细胞介素8(IL-8)分泌而发挥炎症抑制作用; 同时, 其能上调辅助性T淋巴细胞的增殖活性和总体数量, 间接增强子宫内膜异位病灶的杀伤效应<sup>[12-13]</sup>; 此外, 有报道认为, GnRH-a还具有降低机体纤维调节素水平、避免腺肌瘤形成及改善疼痛相关神经回路的作用<sup>[14]</sup>。戈舍瑞林是一种长效GnRH-a, 能诱导持续的低激素血症, 故可有效地用于一些雌激素依赖性妇科疾病的治疗。

本研究表明, 治疗后, 两组患者的CMSS评分和月经量均较治疗前显著降低或减少, Hb含量均较治疗前显著升高, CA125含量均较治疗前显著降低, 且观察组均显著优于对照组, 并且观察组患者的痛经改善率显著高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示左炔诺孕酮宫内节育系统放置前给予戈舍瑞林有助于改善患者继发性痛经症状和贫血状态, 下调CA125水平, 而血清CA125水平与子宫腺肌病病情严重程度的相关性已被证实<sup>[11]</sup>。以往报道显示, GnRH-a可有效缩小子宫腺肌病患者的子宫体积, 但停药后可出现明显反弹<sup>[12]</sup>。本研究表明, 两组患者治疗前后子宫体积比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 进一步证实了此观点。此外, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 证实加用戈舍瑞林并未增加子宫腺肌病合并重度痛经患者不良反应的发生风险。绝经症状是GnRH-a最主要的不良反应, 但本研究中并未发现, 笔者认为这可能与给药剂量及仅给药1次有关。

综上所述, 左炔诺孕酮宫内节育系统放置前给予戈舍瑞林治疗子宫腺肌病合并重度痛经, 可有效缓解患者痛经症状, 减少月经量, 改善Hb和CA125水平, 且未增加不良反应发生风险。但鉴于受观察时间短、入选样本量少及单一中心等因素制约, 所得结论还有待更大规模随机对照研究证实。

## 参考文献

- [1] 李雷, 冷金花. 子宫腺肌病对生育影响及其治疗研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(12): 953-955.
- [2] Mekaru K, Yagi C, Asato K, et al. Effects of early endometriosis on IVF - ET outcomes[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2013, 5: 720-724.
- [3] Imamura T, Khan KN, Fukishita A, et al. Effect of GnRH

# 关节腔内注射倍他米松和玻璃酸治疗老年膝骨关节炎的临床观察

陈献锦\*, 陈元良, 王辉敏(海口市人民医院骨科, 海口 570208)

中图分类号 R684.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3674-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.21

**摘要** 目的:观察关节腔内注射倍他米松和玻璃酸治疗老年膝骨关节炎的临床疗效及安全性。方法:选取我院2012年7月—2015年7月收治的老年膝骨关节炎患者76例,以随机数字表法分为对照组和观察组,各38例。对照组患者给予关节腔内注射玻璃酸钠注射液2 mL,每周1次,连用3周;观察组患者第1周给予复方倍他米松注射液1 mL,后两周给予玻璃酸钠注射液,每次2 mL,每周1次。比较两组患者的临床疗效和不良反应发生情况,以及治疗前后的视觉模拟评分法(VAS)评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎量表(WOMAC)评分、生活质量综合评定问卷(GQOLI-74)评分和基质金属蛋白酶(MMP)水平。结果:观察组患者的总有效率为92.11%,显著高于对照组的73.68%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者的VAS、WOMAC、GQOLI-74评分和MMP-1、MMP-3水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的VAS、关节僵硬、关节疼痛和日常活动受限评分,以及MMP-1、MMP-3水平均较治疗前显著下降,躯体疼痛、生理功能、生理职能、活力、社会功能、情感职能、精神健康及GQOLI-74总评分均较治疗前显著升高,且观察组各指标显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者在治疗过程中均未见严重的不良反应发生。结论:关节腔内注射倍他米松和玻璃酸治疗老年膝骨关节炎可有效降低疼痛程度、改善膝关节功能、提高患者生活质量,临床疗效较好且安全性较高,其机制有可能是降低了患者膝关节的MMP水平而获益。

**关键词** 倍他米松;玻璃酸;关节腔内注射;膝骨关节炎

## Clinical Observation of Intraarticular Injection of Betamethasone and Hyaluronate in the Treatment of Elderly Knee Osteoarthritis

CHEN Xianjin, CHEN Yuanliang, WANG Huimin (Dept. of Orthopaedics, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China)

- agonist therapy on the expression of human heat shock protein 70 in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 180(9): 16-23.
- [4] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:27-63.
- [5] Kim NY, Ryoo U, Lee DY, et al. The efficacy and tolerability of short-term low-dose estrogen-only add-back therapy during post-operative GnRH agonist treatment for endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 154(1): 85-89.
- [6] Kitawaki J, Kusuki I, Yamanaka K, et al. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis. associated pelvic pain[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 157(2): 212-216.
- [7] Zheng J, Xia E, Li TC, et al. Comparison of combined transcervical resection of the endometrium and levonorgestrel-containing intrauterine system treatment versus levonorgestrel-containing intrauterine system treatment alone in women with adenomyosis: a prospective clinical trial[J]. *J Reprod Med*, 2013, 58 (7/8): 285-290.
- [8] Grigoriadis C, Papaconstantinou E, Mellou A, et al. Clinicopathological changes of uterine leiomyomas after GnRH agonist therapy[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2012, 39(2): 191-204.
- [9] Bayoglu Tekin Y, 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): 492-496.
- [10] Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(2): 497-502.
- [11] 李雷,冷金花.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗内异症和子宫腺肌病的研究进展[J].中华妇产科杂志,2013,48(1): 61-64.
- [12] Park DS, Kim ML, Song T, et al. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015, 54(4): 412-415.
- [13] Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(3): 386-402.
- [14] Zhang Y, Sun L, Guo Y, et al. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2014, 69(2): 100-108.

\* 主治医师。研究方向:骨科学。电话:0898-66151228。E-mail: chenxj808@163.com

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-03-09)

(编辑:胡晓霖)