

去氧孕烯炔雌醇在妇科的临床应用进展

周宜洁*, 王佳[#](重庆医科大学附属大学城医院妇产科, 重庆 401331)

中图分类号 R979.2*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3068-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.30

摘要 目的:为去氧孕烯炔雌醇在妇科的临床应用提供参考。方法:通过查阅国内外相关文献资料,对去氧孕烯炔雌醇治疗妇科疾病的应用研究进展进行归纳和综述。结果与结论:近年来,去氧孕烯炔雌醇已应用于功能失调性子宫出血、多囊卵巢综合征、避孕、子宫内膜异位症、子宫腺肌病、人工流产后及原发性痛经等领域,其确切且安全的治疗效果得到广泛认可。随着研究的不断深入,其在妇科疾病的预防及治疗方面将得到更广泛的应用。

关键词 去氧孕烯炔雌醇;妇科;临床应用

去氧孕烯炔雌醇(商品名:妈富隆,Marvelon)为复方制剂,每片含去氧孕烯0.15 mg和炔雌醇30 μg。去氧孕烯是一种结构与左炔诺孕酮类似的孕激素,炔雌醇是一种合成的雌激素。两种激素联用可通过下丘脑负反馈机制改变垂体前叶正常的卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)的周期分泌模式,抑制排卵;能抑制卵泡期FSH和月经中期促性腺激素的分泌高峰;还能引起子宫颈黏液改变,使之不适合精子穿透,并能影响卵子在输卵管内的转运。该药自20世纪80年代问世以来,随着人们对其作用机制及生物学效应的深入研究及在临床的不断探索,已广泛应用于多种妇科疾病的治疗。本文中,笔者就去氧孕烯炔雌醇在妇科的临床应用研究进展作一综述。

1 临床应用进展

1.1 用于治疗功能失调性子宫出血

1.1.1 治疗青春期功能失调性子宫出血 青春期下丘脑-垂

体-卵巢轴激素间的反馈调节尚未成熟,FSH呈持续性低水平,缺乏LH高峰形成而不能排卵,导致子宫内膜受单一雌激素刺激而无孕酮对抗,从而引起雌激素突破性出血^[1]。青春期功能失调性子宫出血主要治疗原则是止血、调整月经周期以及促排卵。去氧孕烯炔雌醇应用后先抑制垂体分泌的性腺激素,进而抑制卵巢分泌雌激素,雌激素降低使子宫内膜萎缩而减少出血量;随着去氧孕烯炔雌醇用量的增加,垂体分泌的性腺激素功能明显受到抑制,内源性雌激素水平降低,外源性孕激素水平增高,子宫内膜转为蜕膜样,使得出血迅速停止^[2]。口服去氧孕烯炔雌醇1~2片/次,每8~12 h 1次,止血3日后逐渐减量至每日1片,维持至21 d周期结束。止血后根据个体情况,可连续服药3~6个疗程,以建立正常月经周期。

1.1.2 治疗围绝经期功能失调性子宫出血 围绝经期妇女体内雌二醇(Estradiol, E₂)水平降低后FSH上升,而LH无明显变化,缺乏正反馈诱发LH释放,子宫内膜因缺乏孕激素作用且

与冠心病及氯吡格雷药物疗效相关性研究[D].成都:四川大学,2006.

[19] 王建军.血小板P2Y₁₂受体基因(C34T、G52T、iT744C)多态性对冠心病患者氯吡格雷抵抗的影响[D].福州:福建医科大学,2009.

[20] 柳亚敏,刘乃丰.P2Y₁₂基因多态性与PCI术后患者氯吡格雷反应变异性的关联分析[J].东南大学学报:医学版,2011,30(3):449.

[21] Bierend A, Rau T, Maas R, et al. P2Y₁₂ polymorphisms and antiplatelet effects of aspirin in patients with coronary artery disease[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2008,65(4):540.

[22] 唐晓芳,何晨,袁晋青,等.血小板膜受体P2Y₁₂基因多态性(C34T和G52T)与冠心病患者介入术后服用氯吡格雷临床预后的相关性研究[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(5):1283.

[23] Ziegler S, Schillinger M, Funk M, et al. Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target recep-

tor gene, P2Y₁₂, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease[J]. *Stroke*, 2005,36(7):1394.

[24] Tang XF, Zhang JH, Wang J, et al. Effects of coexisting polymorphisms of CYP2C19 and P2Y₁₂ on clopidogrel responsiveness and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes undergoing stent-based coronary intervention[J]. *Chin Med J: Engl*, 2013,126:1069.

[25] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Role of the T744C polymorphism of the P2Y₁₂ gene on platelet response to a 600-mg loading dose of clopidogrel in 597 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Thrombosis Research*, 2007,120(6):893.

[26] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Lack of association between the P2Y₁₂ receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease[J]. *Thrombosis Research*, 2005,116(6):491.

[27] Malek LA, Kisiel B, Spiewak M, et al. Coexisting polymorphisms of P2Y₁₂ and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel[J]. *Circ J*, 2008,72(7):1165.

(收稿日期:2014-02-19 修回日期:2014-07-21)

* 硕士研究生。研究方向:妇科肿瘤、高危妊娠。电话:023-65714941。E-mail:zhouyijie1119@163.com

[#] 通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:妇科肿瘤、高危妊娠。电话:023-65714941。E-mail:wangjia_cq023@163.com

长期受到E₂刺激而呈增生期变化,此时卵巢对促性腺激素的作用反应欠佳而无排卵,会出现不规则子宫出血^[9]。去氧孕烯炔雌醇所含去氧孕烯可对抗体内过量E₂,使过度增殖的子宫内膜变薄并转化为分泌期,可以预防子宫内膜癌的发生,而且其所含炔雌醇能够修复不完全脱落的子宫内膜^[4]。此外,去氧孕烯炔雌醇可作用于下丘脑-垂体-卵巢轴,有效降低FSH水平,以消除高水平FSH对卵泡无排卵消耗过程的促进作用;同时可调节卵泡FSH自身受体,改变卵巢对FSH的反应,以达到保护卵巢功能的目的^[9]。梁栋等^[9]报道,围绝经期功能失调性子宫出血患者采用去氧孕烯炔雌醇2片/d,早晚饭前口服,待出血停止后每3d减量1次,每次减量1/2片,至1片/d剂量,连服21d为一疗程;撤退性出血第5天开始治疗,1片/d,连服21d停药。随访6个月评价临床疗效。结果,此方案安全、可靠,能显著改善围绝经期功能失调性子宫出血患者的血清FSH、LH、E₂水平。但应注意的是,患有血栓性疾病和存在心血管高危因素的女性不宜应用该药^[7]。

1.2 用于治疗多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(Polycystic ovarian syndrome, PCOS)是育龄期妇女常见的内分泌疾病,以无排卵、高胰岛素血症、高雄激素、肥胖为特征,常伴随不同程度的胰岛素抵抗^[8]。目前治疗该病临床常服用避孕药、糖皮质激素等降低高雄激素血症的药物,以及改善胰岛素抵抗、促排卵药物^[9]。去氧孕烯炔雌醇是临床常用的口服避孕药,它能够有效抑制垂体LH的合成和分泌,减少雄激素的产生;还可以直接作用于子宫内膜,调整患者月经周期,使无排卵的子宫内膜规律性脱落,诱发排卵,并且为妊娠做好准备;此外,其所含炔雌醇还可促使肝组织产生性激素结合球蛋白(SHBG),减少循环中游离雄激素。但是,由于去氧孕烯炔雌醇不能改善甚至还会削弱胰岛素的敏感性,故有研究将去氧孕烯炔雌醇联合二甲双胍应用于存在胰岛素抵抗的PCOS患者,于月经结束或撤退性出血第5天开始口服去氧孕烯炔雌醇,每日1片,连服21d后停药,待月经来潮后第5天开始下一周期,共3个疗程;同时,口服二甲双胍250mg/次,每日3次,连用12周。结果取得了较好的疗效,患者治疗后LH/LH/FSH及空腹胰岛素水平显著降低^[10]。研究表明,二甲双胍可通过降低胰岛素水平而减轻胰岛素对LH的刺激作用,降低循环中LH水平,降低LH/FSH比值,从而达到促进卵泡发育和促进排卵的治疗目的^[11]。因此,去氧孕烯炔雌醇与二甲双胍联合应用,不仅能协同降低雄激素水平,还能弥补去氧孕烯炔雌醇的不足,实现有效治疗PCOS。

1.3 用于避孕

去氧孕烯炔雌醇作为第三代复方口服避孕药,具有避孕效果好、副作用少等特点,停药后即可妊娠,不增加胎儿畸形的发生率,不影响子代的生长发育。其含有的孕激素成分对子宫内膜有保护作用,可降低子宫内膜癌的发病率,长期服用亦可降低卵巢癌的发病率。Zhao J等^[12]调查指出,服用第三代复方口服避孕药的女性生活质量(包括生活状态、情绪、身体健康等方面)有了较大的提高。相比孕激素制剂(如醋酸甲羟孕酮注射液等)引起的育龄期妇女骨密度降低,长期口服去氧孕烯炔雌醇对骨密度无明显影响^[13]。值得注意的是,对于妊娠滋养细胞疾病患者,口服避孕药可作为首选避孕方法,可避免混淆子宫出血的原因。月经周期第1天口服去氧孕烯炔雌醇1片/d,连续口服21d停药,下次月经来潮第1天开始下一疗程。

1.4 用于治疗子宫内膜异位症

口服避孕药是最早应用于治疗子宫内膜异位症的激素药物,长期使用口服避孕药可通过降低垂体促性腺激素水平,直接作用于子宫内膜和异位内膜,使内膜萎缩,缓解痛经及盆腔痛,减少经量,从而降低子宫内膜异位症的复发率^[14-15]。临床对于轻度子宫内膜异位症患者常使用去氧孕烯炔雌醇1片/d,连用6~9个月。卵巢子宫内膜异位囊肿是子宫内膜异位症常见的类型,非根治性手术术后1年复发率可达5%~20%,5年复发率可达40%^[16],米非司酮近年来用作其术后抗复发辅助治疗药物报道较多。长期应用米非司酮有可能导致在位内膜无对抗的雌激素效应,有引起在位内膜增生乃至内膜癌变的可能,而即使短期使用对子宫内膜的影响仍不可忽视。有研究指出,去氧孕烯炔雌醇用于子宫内膜异位症术后抗复发辅助治疗的效果与米非司酮相似,且相对于米非司酮安全性更好而无明显副作用^[17]。因此,对于有避孕要求的子宫内膜异位症患者,手术后可长期服用预防复发。

1.5 用于治疗子宫腺肌病

子宫腺肌病药物治疗的主要目的在于缓解痛经和盆腔疼痛症状,减少月经紊乱,提高患者生活质量。临床研究显示,口服去氧孕烯炔雌醇(1片/d,连服21d为一疗程)可有效控制月经周期、减轻痛经以及预防子宫腺肌病。对于年轻、未生育的轻度子宫腺肌病患者可单独使用去氧孕烯炔雌醇治疗;对于重度子宫腺肌病患者,可在异位病灶减灭术后应用促性腺激素释放激素激动药或孕激素联合去氧孕烯炔雌醇治疗^[18]。

1.6 用于人工流产后

调查显示,人工流产后有近一半的患者在月经恢复前即有性生活,并且其中半数以上未采取避孕措施,导致重复流产。因此,此时采取安全、有效的避孕措施尤为重要,但人工流产后即时放置宫内节育器仍有一定限制,而口服去氧孕烯炔雌醇(1片/d,连服21d为一疗程)成为较好的选择^[19]。正确运用口服避孕药,避孕效果可达98%^[20]。人工流产后宫腔操作破坏了生理防御机制,易伴发上行感染,增加盆腔炎症疾病发生的风险。术后即服用去氧孕烯炔雌醇,不仅能够起到避孕作用,其所含雌激素还可促进子宫内膜生长和修复,缩短子宫出血时间,修复好的内膜不易受致病菌攻击;同时,其中所含孕激素可减少宫颈黏液量,增加黏液稠度,形成黏液栓,防止细菌上行感染,从而降低人工流产后盆腔炎症风险,防止宫腔积血、粘连以及由于宫腔粘连所造成的经量减少、闭经^[21]。

1.7 用于治疗原发性痛经

原发性痛经是指生殖器官无器质性病变的痛经,至少发生于50%的育龄期妇女中,主要与月经时子宫内膜前列腺素含量增高有关^[22]。关于原发性痛经的治疗研究较多,但临床报道仍以非甾体类抗炎药治疗为主,这类药对痛经的治疗有一定效果,但多数只是对症治疗,常出现耐药性,且伴有一定的不良反应。去氧孕烯炔雌醇可通过抑制排卵,减少月经血中前列腺素含量而缓解疼痛,对原发性痛经疗效明显,可考虑在临床治疗痛经上推广使用。近年来,有去氧孕烯炔雌醇联合维生素B₆治疗原发性痛经的报道^[23],在口服去氧孕烯炔雌醇(1片/d,连服21d为一疗程)同时服用维生素B₆,可减少停药后痛经症状的复发,值得临床上进一步研究。

2 结语

综上所述,去氧孕烯炔雌醇作为第三代复方口服避孕药,

已广泛用于妇科疾病临床治疗中。文献^[1-5]指出,复方口服避孕药与动、静脉血栓形成及肿瘤(乳腺肿瘤、肝脏良性肿瘤等)发生有关,故临床上用药需严格掌握指征,根据个体情况调整所需剂量。长期应用去氧孕烯炔雌醇,患者需定期体检,同时检查肝、肾功能及血脂水平,以预防代谢性疾病和降低血栓形成风险。相信随着对去氧孕烯炔雌醇临床研究的不断深入,其在妇科疾病的预防及治疗方面将得到更广泛的应用。

参考文献

- [1] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:344-352.
- [2] 张碧蓉.青春期功能失调性子宫出血合并重度贫血性激素止血治疗分析[J].中国药物与临床,2009,9(1):46.
- [3] Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995,172(1):14.
- [4] 刘常利.去氧孕烯炔雌醇治疗42例绝经过渡期功能失调性子宫出血临床观察[J].重庆医学,2011,40(23):61.
- [5] Yang ZJ, Ye WS, Cui GH, et al. Combined administration of low-dose gossypol acetic acid with desogestrel/mini-dose ethinylestradiol/ testosterone undecanoate as an oral contraceptive for men[J]. *Contraception*, 2004, 70(3):203.
- [6] 梁栋,洪顺家,李维茹.妈富隆对绝经过渡期功能失调性子宫出血患者血清性激素水平的影响[J].中国妇幼保健,2014,29(2):266.
- [7] 王晓晔.去氧孕烯炔雌醇片治疗绝经过渡期功血的体会[J].临床医药实践,2011,20(4):317.
- [8] Mukherjee S, Shaikh N, Dadachanji R. Understanding insulin resistance pathophysiology in PCOS: a genetic approach[J]. *Molecular Cytogenetics*, 2014,7(1):92.
- [9] Beth RW. Polycystic ovary syndrome in adolescents[J]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2012, 24(5):281.
- [10] 陈海燕.二甲双胍联合去氧孕烯炔雌醇治疗青春期多囊卵巢综合症的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2010,3(14):78.
- [11] 赵军招,叶碧缘,林金菊,等.二甲双胍在多囊卵巢综合征促排卵治疗中的作用[J].中华妇产科杂志,2003,38(9):548.
- [12] Zhao J, Li Y, Wu Y, et al. Impact of different contraceptive methods on quality of life in rural women of the Jiangsu province in China[J]. *Contraception*, 2009,80(2):180.
- [13] GAI L, Liu X, Gai P, et al. Effect of combined oral contraceptive use on bone mineral density in adolescent females[J]. *Journal of Reproduction and Contraception*, 2012,23(3):179.
- [14] Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, et al. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments[J]. *Drugs*, 2009,69(6):649.
- [15] Vercellini P, Frontino G, de Giorgi O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen[J]. *Fertil Steril*, 2003,80(3):560.
- [16] 马成斌,刘平,谢晖亮,等.米非司酮对保守性手术后子宫内膜异位症临床治疗效果的观察[J].现代妇产科进展,2006,14(2):138.
- [17] 周武英.卵巢子宫内囊肿术后去氧孕烯炔雌醇片辅助治疗56例的疗效观察[J].全科医学临床与教育,2009,7(2):168.
- [18] 雷彩霞.治疗子宫腺肌病的新选择:去氧孕烯炔雌醇片[J].上海医药,2011,32(3):114.
- [19] 邹霞,李兴无,刘为民.人工流产后即时口服短效避孕药妈富隆的临床观察[J].中国现代药物应用,2012,6(10):85.
- [20] MacGregor A, FFSRH, DIPM. Oral contraception: properties and side-effects of COCs and POPs[J]. *General & Introductory Medical Science*, 2013,24(18):19.
- [21] 曾银英,赵芹.人工流产后口服避孕药妈富隆的临床价值分析[J].中国妇幼卫生杂志,2013,4(5):56.
- [22] Bertone-Johnson ER, Manson JE. Vitamin d for menstrual and pain-related disorders in women: comment on "improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin d" [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(4):367.
- [23] Li Chen-jia. Clinical observation about 40 cases of primary dysmenorrhea with the treatment of Marvelon & Vitamin B6[J]. *IT in Medicine and Education*, 2011, 1(1):517.

(收稿日期:2014-03-30 修回日期:2014-05-13)

国家食品药品监督管理总局食品安全总监郭文奇出席第四届华北东北八省(区、市)食品药品稽查执法联防协作区会议

本刊讯 2014年7月18日,第四届华北东北八省(区、市)食品药品稽查执法联防协作区会议在河北省承德市召开。国家食品药品监督管理总局党组成员、食品安全总监郭文奇出席并讲话。

郭文奇指出,华北东北稽查执法联防协作区成立4年以来,各成员单位在资源共享、委托协查、协同打击等方面紧密协作,加大区域监管力度,有效消除边界监管盲点,取得了良好效果。但是,面对新形势、新任务和新要求,稽查执法联防协作工作还需进一步加强力度、丰富内涵、延伸广度。郭文奇

强调,稽查执法工作是食品药品监管工作的重要内容、重要抓手,要进一步提高认识,加强稽查执法工作力度;进一步突出重点,在重大食品药品案件查处上下功夫;进一步提升能力,切实加强稽查执法队伍建设。

座谈会上,八省(区、市)食品药品监管局签署了《华北东北八省(区、市)食品药品稽查执法联防协作区承德约定》、《华北东北八省(区、市)食品药品稽查执法联防协作区协作机制》,交流了本省(区、市)稽查工作经验,并就稽查执法协作、稽查队伍建设、稽查工作激励制度等方面进行了研讨。