

亮丙瑞林和曲普瑞林治疗子宫内膜异位症术后不良症状的临床疗效观察

史党民¹, 李 政¹, 王彦丽²

1. 天津中心妇产科医院 天津, 300102

2. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘要: **目的** 比较亮丙瑞林和曲普瑞林治疗子宫内膜异位症(EMs)的近期不良反应与激素水平的下降情况。**方法** 将80例卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术后的患者随机分成2组,进行前瞻性临床观察。术后亮丙瑞林组注射亮丙瑞林3.75 mg,曲普瑞林组注射曲普瑞林3.75 mg,两组均治疗3~6个月,每28~30天1次。观察2组的近期不良反应,同时测定用药第0、7、21天血清卵泡刺激素(FSH)、促黄体激素(LH)和雌二醇(E₂)水平。**结果** 亮丙瑞林组27例与曲普瑞林组33例全程完成了治疗。两组患者均可发生潮热、盗汗,痤疮,肌肉、关节痛,头痛,异常阴道出血等不良反应,痤疮、头痛的发生率两组有显著性差异($P<0.01$, 0.05)。两组患者用药前基础性激素水平差异无统计学意义;用药治疗7 d后血清FSH、LH、E₂水平差异均有统计学意义($P<0.05$, 0.01);用药治疗21 d后血清FSH、E₂水平差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 亮丙瑞林与曲普瑞林治疗子宫内膜异位症后其激素水平变化和近期不良反应均不同。亮丙瑞林治疗后激素水平下降缓和,不良反应发生率低。临床上应该根据不同剂型的特点,实施个体化治疗。

关键词: 亮丙瑞林; 曲普瑞林; 促性腺素释放激素; 子宫内膜异位症

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)03-0367-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.029

Clinical observation of Triptorelin and Leuporelin on treatment of endometriosis postoperative adverse symptoms

SHI Dang-min¹, LI Zheng¹, WANG Yan-li²

1. Tianjin Central Hospital of Gynecology Obstetrics, Tianjin 300102, China

2. Center for Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To compare the side effects and decrease of hormone level in the treatment of endometriosis (EMs) using Triptorelin and Leuporelin. **Methods** Ovarian endometriosis patients (80 cases) after cystectomy were randomly divided into two groups to do prospective clinical observation. Patients in groups Leuporelin and Triptorelin were iv injected with Leuporelin 3.75 mg and Triptorelin 3.75 mg, respectively for 3—6 months and 28—30 d once. The side effects in the two groups were observed, and the follicle-stimulating hormone (FSH), luteotropic hormone (LH), and estradiol (E₂) levels on days 0, 7, and 21 were determined. **Results** Patients in Triptorelin (33 cases) and Leuporelin (27 cases) completed the therapy. Side effects such as hot flashes, night sweats, acne, muscle pain, joint pain, headache, abnormal vaginal bleeding happened in patients in the treatment groups. Acne, headache incidence showed the significant difference between the two groups ($P<0.01$, $P<0.05$). Sex hormone levels in patients of the two groups showed no significant difference ($P>0.05$); FSH, LH, and E₂ levels on the day 7 after administration all had the significance ($P<0.01$, $P<0.05$). FSH and E₂ levels in the two treatment groups both had the significance ($P<0.01$). **Conclusion** The side effects and hormone level in Triptorelin and Leuporelin are different in the treatment of EMs. Leuporelin treatment could slowly decrease the hormone level and the side effect is low. Individualized treatment should be carried out according to the characteristics of the different preparations in clinic.

Key words: Leuporelin; Triptorelin; follicle-stimulating hormone; endometriosis

子宫内膜异位症(EMs)是妇科常见病,近年来发病率逐年上升。由于该病具有雌激素依赖特

收稿日期: 2013-01-04

作者简介: 史党民,男,主任医师,研究方向为妇产科临床疾病的预防、诊断与治疗。Tel: 18920196065 E-mail: 825012388@qq.com

性, 故认为促性腺激素释放激素激动剂 (GnRHa) 是目前临床最理想的药物。但由于药物导致血清卵泡刺激素 (FSH)、促黄体激素 (LH) 和雌二醇 (E_2) 水平下降, 以及随之而来的潮热、盗汗等低雌激素血症降低了患者的依从性, 导致临床应用受限。另外, 随着临床资料的不断积累, 发现亮丙瑞林和曲普瑞林虽然同属于 GnRHa 制剂, 均有降低血清 E_2 、FSH、LH 水平的作用, 但由于分子结构的不同, 导致的近期不良反应严重程度不同, 患者的依从性亦不同。本研究通过对两种药物治疗 EMs 患者的近期不良反应的临床观察, 为实现 GnRHa 个体化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2011 年 1 月—2012 年 2 月因卵巢子宫内膜异位囊肿在天津市中心妇产科医院住院行腹腔镜囊肿剥除术的患者共 80 例。

入选标准 18~45 岁妇女; 无手术禁忌证, 可耐受腹腔镜手术; 诊断为卵巢型子宫内膜异位症^[1], 美国生育协会修正分期法 (r-AFS) 分期为 I~II 期^[2]并尊重患者意愿行囊肿剥除术, 保留双侧卵巢; 同意术后接受 GnRHa 治疗并签署随访知情同意书; 具有良好依从性; 术前测定性激素, 无妇科内分泌疾病。

剔除标准 有手术指征, 同时行子宫次全切除术或子宫全切术者; 恶性肿瘤或怀疑恶性肿瘤的患者; 6 个月内曾进行过激素治疗; 合并明显的子宫腺肌病患者。

1.2 药品

亮丙瑞林, 商品名为抑那通, 由天津武田药品有限公司生产, 规格 3.75 mg/瓶, 批号 0042。曲普瑞林, 商品名为达菲林, 由天津博福-益普生制药有限公司生产, 规格 3.75 mg/支, 批号 E06848。

1.3 分组及治疗过程

所有患者行卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术的同时可根据病情行其他保留子宫的妇科手术。手术过程顺利, 无并发症发生。术后病理结果与术中诊断符合。术后所有患者按照随机的原则分成 2 组, 各 40 例, 两组患者平均年龄、病情等一般情况无差异, 具有可比性。其中亮丙瑞林组 40 例中有 27 例完成随访, 13 例患者退出。曲普瑞林组 40 例中有 33 例完成随访, 7 例患者退出。退出原因包括: 不能按时应用药物或测定激素水平、严重不良反应、经济原因、家属不配合等。

亮丙瑞林组月经来潮的第 1~3 天注射亮丙瑞林 3.75 mg, 曲普瑞林组 40 例月经来潮的第 1~3 天注射曲普瑞林 3.75 mg, 两组均每 28~30 天 1 次, 疗程 3~6 个月。由同一主治医师以健康教育的方式向患者介绍 EMs 的发展过程及 GnRHa 作用机制、不良反应, 鼓励并督促患者完成治疗和随访。用药第 0、7、21 天采静脉血测定 FSH、LH 和 E_2 水平, 并于用药后每个月末随访不良反应的发生情况。所有患者随访到月经恢复后结束。

1.4 观察指标

1.4.1 记录近期不良反应 阴道出血天数: 超过平素月经天数 (一般 3~7 d) 视为异常阴道出血。参考 Kuppermann 评分法^[3]对潮热、盗汗频率进行分级, 根据每天出现次数分 4 个等级。零度指无潮热、盗汗症状; 轻度指每天出现 3 次及以下; 中度指每天出现 4~8 次; 重度指每天出现 9 次以上。

1.4.2 测定性激素 用药当天测定血清 FSH、LH 和 E_2 水平为基础值。第一次用药后第 7、21 天测定血清 FSH、LH 和 E_2 水平^[4-5]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 13.0 进行统计学分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

2 结果

2.1 药物的近期不良反应

两组患者均可发生潮热、盗汗, 痤疮, 肌肉、关节痛, 头痛, 异常阴道出血等不良反应, 亮丙瑞林组患者异常阴道出血发生率最高, 达 59.26%, 其次是肌肉、关节痛, 发生率为 44.40%; 曲普瑞林组患者痤疮发生率最高, 达 63.64%, 其次是异常阴道出血, 达 60.61%, 两组痤疮、头痛的发生率差异有显著性 ($P<0.01, 0.05$), 见表 1。

2.2 性激素水平比较

此研究患者非正态分布, 故结果以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。亮丙瑞林组 27 例患者与曲普瑞林组 33 例患者用药前基础性激素水平差异无统计学意义 ($P>0.05$); 用药治疗 7 d 后血清 FSH、LH、 E_2 水平差异均有统计学意义 ($P<0.01, P<0.05$); 用药治疗 21 d 后血清 FSH、 E_2 水平差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 见表 2~4。

3 讨论

GnRHa 类药物作用机制是以两细胞-两促性腺激素系统^[6]为理论基础, 应用初始, 刺激垂体前叶释放 FSH 和 LH, 即 GnRHa 的首过效应。之后,

表 1 2 组药物治疗后近期不良反应发生情况比较

Table 1 Comparison on recent drug adverse reaction between two groups

组 别	n/例	潮热、盗汗		痤疮		肌肉、关节痛		头痛		异常阴道出血	
		n/例	百分比/%	n/例	百分比/%	n/例	百分比/%	n/例	百分比/%	n/例	百分比/%
亮丙瑞林	27	10	37.04	6	22.22	12	44.40	3	11.11	16	59.26
曲普瑞林	33	14	42.42	21	63.64**	14	42.42	7	21.21*	20	60.61

与亮丙瑞林组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs leuporelin group

表 2 两组用药前激素水平的比较

Table 2 Comparison on hormone levels before drug treatment between two groups

组 别	n/例	FSH/(IU·L ⁻¹)	LH/(IU·L ⁻¹)	E ₂ /(ng·L ⁻¹)
亮丙瑞林	27	4.20 (2.31, 7.81)	5.17 (3.75, 8.58)	109.0 (43.7, 239.3)
曲普瑞林	33	2.35 (1.17, 4.90)	6.20 (3.54, 7.66)	81.4 (44.4, 138.0)

表 3 两组治疗 7 d 激素水平的比较

Table 3 Comparison on hormone levels between two groups with treatment for 7 d

组 别	n/例	FSH/(IU·L ⁻¹)	LH/(IU·L ⁻¹)	E ₂ /(ng·L ⁻¹)
亮丙瑞林	27	2.84 (2.47, 3.26)	3.96 (2.60, 6.47)	169.0 (20.0, 184.0)
曲普瑞林	33	1.21 (0.70, 1.96)**	2.48 (1.85, 3.20)*	10.0 (10.0, 25.2)**

与亮丙瑞林组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs leuporelin group

表 4 两组治疗 21 d 激素水平的比较

Table 4 Comparison on hormone levels between two groups with treatment for 21 d

组 别	n/例	FSH/(IU·L ⁻¹)	LH/(IU·L ⁻¹)	E ₂ /(ng·L ⁻¹)
亮丙瑞林	27	4.20 (2.31, 7.81)	1.10 (0.72, 1.73)	21.9 (20.0, 34.6)
曲普瑞林	33	2.35 (1.17, 4.90)**	1.10 (0.85, 1.29)	10.0 (10.0, 19.65)**

与亮丙瑞林组比较: ** $P<0.01$ ** $P<0.01$ vs leuporelin group

随着 GnRHa 剂量加大或连续应用 1~3 周,受体复合物不断内移,导致垂体脱敏和降调节,最终使雌激素降到近似于绝经妇女的水平^[7]。

亮丙瑞林与曲普瑞林均为天然 GnRHa 类似物,为促黄体生成素释放激素的一种,但其化学结构稍有不同。亮丙瑞林为合成的两端封闭的水溶性九肽,其氨基酸序列为 5-氧代-L-脯氨酰-L-组氨酰-L-色氨酰-L-丝氨酰-L-酪氨酰-D-亮氨酰-L-亮氨酰-L-精氨酰-N-乙基-L-脯氨酰氨醋酸盐,分子式为 C₅₉H₈₄N₁₆O₁₂C₂H₄O₂,相对分子质量为 1 269.47^[8]。曲普瑞林为合成的十肽,其分子式为 C₆₄H₈₂N₁₈O₁₃·2C₂H₄O₂,相对分子质量为 1 431.56。两者化学结构不同,必然会导致其临床治疗效果的不同。本研究也证实了这一点。亮丙瑞林组患者药物治疗后 7 d,血清 FSH、LH、E₂ 水平均高于曲普瑞林组,治疗

21 d 后,血清 FSH、E₂ 水平仍高于曲普瑞林组,且差异有显著性,说明亮丙瑞林对垂体的降调节过程缓和,激素水平平稳下降。本研究对两种药物近期不良反应的随访结果也与之相符。亮丙瑞林组重度潮热、盗汗的发生率,头痛及痤疮的发生率均明显低于曲普瑞林组,肌肉、关节痛的发生率两组无明显差别。GnRHa 治疗 EMs 具有显著疗效已在临床证实,但其临床应用仍受一些不利因素的制约,其中严重的低雌激素血症就是不利因素之一。有研究发现 GnRHa 治疗后潮热、盗汗的严重程度与血清 FSH 水平呈负相关^[5]。因此,亮丙瑞林治疗过程中低雌激素血症导致的不良反应较轻微,增强了患者的治疗舒适度及依从性,有利于完成 3~6 个月的疗程,从而降低复发率。由此可见,不同剂型的 GnRHa 制剂,临床治疗效果不同,应实施个体化治疗。本

研究仅对近期不良反应进行了随访,至于远期治疗效果及复发率有待长期研究随访。

另外,有研究认为 GnRHa 治疗后阴道出血天数与用药后第 7 天 E_2 水平呈正相关^[5]。本研究发现亮丙瑞林组治疗后 7、21 d 血清 E_2 水平明显高于曲普瑞林组,但阴道异常出血的发生率两组间无明显差别(分别是 59.26%、60.61%),是否由于研究样本较小,有待日后增加样本量进一步研究。

EMs 的药物治疗一直是国内外医学界研究的重点和热点。随着 GnRHa 药物在临床治疗的不断推广,其治疗效果逐渐被医生和患者肯定,随之而来的是怎样使治疗更加规范化、个体化问题。本研究由于时间所限,仅仅对 GnRHa 的两种剂型进行了小样本的短期研究,旨在为 GnRHa 个体化治疗 EMs 提供思路。

参考文献

[1] 中华医学会妇产科分会子宫内膜异位症协作组. 子宫

内膜异位症的诊断和治疗规范 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(9): 645-648.

[2] Kitawaki J. Maintenance therapy for endometriosis [J]. *Nippon Rinsho*, 2010, 68(1): 163-167.

[3] Mathias S D, Kuppermann M, Liberman R F, *et al.* Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87(3): 321-327.

[4] 周龙书, 戚潜辉, 彭菊兰. GnRH-a 治疗子宫内膜异位症对患者血清激素及骨密度的影响 [J]. 广东医学, 2006, 27(6): 915-916.

[5] 李 政, 岳天孚. 曲普瑞林治疗子宫内膜异位症应该个体化 [J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(43): 280-283.

[6] Erickson G F. Physiologic basis of ovulation induction [J]. *Semin Reprod Endocrinol*, 1996, 14(4): 287-297.

[7] 张绍芬. 绝经——内分泌与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 253.

[8] 刘 婧, 涂家生. 醋酸亮丙瑞林的临床应用和制剂研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2009, 17(4): 309-315.