

屈螺酮炔雌醇联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病的疗效观察及相关激素水平检测

张晶¹, 张羽²

1. 浚县人民医院 妇产科, 河南 鹤壁 456250

2. 中国医学科学院 北京协和医院 妇产科, 北京 100730

摘要: **目的** 探讨屈螺酮炔雌醇联合左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)治疗子宫腺肌病的疗效,并检测相关激素水平。**方法** 选取2009年6月—2013年6月浚县人民医院就诊的子宫腺肌病患者150例,随机分为治疗组(75例)和对照组(75例),对照组患者在月经期第3天由专门的医务人员放置LNG-IUS。治疗组患者在此基础上口服屈螺酮炔雌醇片,放置LNG-IUS当天开始服用,1片/d,每个周期21d,服用一个周期后停用7d。两组患者均连续治疗3个周期。比较两组患者痛经、经量、子宫体积以及阴道点滴出血时间的发生情况。并测定两组治疗前后孕激素(PRL)、雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)的水平。**结果** 治疗后,两组患者痛经、经量评分均较治疗前得到显著改善,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组随访1、3个月痛经评分、月经失血图(PBAC)评分均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者子宫体积均显著减小,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组随访1、3、6个月的子宫体积显著小于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后治疗组子宫点滴出血时间显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后,治疗组E₂较治疗前显著升高,FSH、LH较治疗前显著降低,治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组这些指标与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 屈螺酮炔雌醇联合LNG-IUS治疗子宫腺肌病有较好的临床疗效,能够显著改善患者痛经症状、减少月经量和阴道点滴出血时间,值得临床推广应用。

关键词: 屈螺酮炔雌醇;左炔诺孕酮宫内缓释系统;子宫腺肌病;孕激素;雌二醇;卵泡刺激素;痛经

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)07-0757-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.07.014

Observation of curative effect of drospirenone ethinylestradiol combined with levonorgestrel intrauterine releasing system in treatment of adenomyosis and detection of related hormone level

ZHANG Jing¹, ZHANG Yu²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Junxian People's Hospital, Hebi 456250, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Union Hospital, Beijing 100730, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of drospirenone ethinylestradiol combined with levonorgestrel intrauterine releasing system (LNG-IUS) in the treatment of adenomyosis, and the related hormone level was detected. **Methods** Patients (150 cases) with adenomyosis for the treatment in Junxian People's Hospital from June 2009 to June 2013 were randomly divided into treatment (75 cases) and control (75 cases) groups. The patients in the control group were placed LNG-IUS by specialized medical personnel in 3 d of menstrual period. The patients in the treatment group were *po* administered with Drospirenone Ethinylestradiol Tablets on the basis of the control group when LNG-IUS was placed, 1 tablet/d. Each cycle was 21 d, and patients took one cycle then stopped, without treatment for 7 d. The patients in two groups were treated for three cycles. Dysmenorrhea, menstrual volume, uterus volume, and bleeding time of vaginal intravenous drip in two groups were compared. And the levels of progesterone (PRL), estradiol (E₂), follicle-stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH) were determined in two groups before and after the treatment. **Results** After treatment, the score of dysmenorrhea and menstrual volume were significantly improved, and the differences was

收稿日期: 2014-04-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30973179)

作者简介: 张晶(1968—),女,主任医师。Tel: 18001211981 E-mail: zhangjing0021@126.com

statically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.05$). Dysmenorrhea and PBAC scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group followed up for 1 and 3 months, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the uterine volumes in two groups were significantly decreased, and the difference was statically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.05$). The uterine volume in treatment group was significantly less than that in control group followed up for 1, 3, and 6 months, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, bleeding time of vaginal intravenous drip in treatment group was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, E_2 in treatment group was significantly higher, while the levels of FSH and LH were significantly reduced, and the difference was statistically significant before and after treatment. After treatment, these indicators in treatment group were statistically significant compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Drospirenone ethinylestradiol combined with LNG-IUS has a good clinical efficacy in the treatment of adenomyosis, can significantly improve the dysmenorrhea, and reduce menstrual volume and bleeding time of vaginal intravenous drip, which is worthy of clinical application.

Key words: drospirenone ethinylestradiol; levonorgestrel intrauterine releasing system; adenomyosis; PRL; E_2 ; FSH; dysmenorrheal

子宫腺肌病是一种常见的妇科良性疾病,病理表现为子宫内膜向平滑肌层浸润生长,即在子宫肌层中出现异位的内膜和腺体,并伴有肌层细胞的肥大和增生,临床表现主要为痛经、经量增加及子宫体积增大。研究表明,左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)对于子宫腺肌病患者能够取得显著的临床疗效,但其具有显效缓慢,脱环率高,子宫出血并发症等不足^[1]。本研究观察了屈螺酮炔雌醇联合LNG-IUS治疗子宫腺肌病,同时对患者激素水平进行检测,取得了较好的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2009年6月—2013年6月就诊于浚县人民医院的子宫腺肌病患者150例,年龄32~49岁,平均年龄(41.6±5.5)岁,痛经视觉模拟(VAS)评分(9.0±1.1)分,月经失血图(PBAC)评分平均(118.1±15.4)分,子宫体积(284.8±88.9)mm³。所有患者均符合子宫腺肌病的诊断标准^[2]:患者具有明显的痛经症状;B超或其他影像学检查提示子宫体积增加,并排除子宫肌瘤;化验检查CA125>35U/mL;经过腹腔镜检查符合子宫腺肌病的表现。所有患者均无LNG-IUS使用禁忌症及半年内促性腺激素释放激素(GnRH-a)使用史,同意进行本试验并签署知情同意书。

1.2 药物

LNG-IUS由德国拜耳医药保健有限公司生产,产品批号2000912;屈螺酮炔雌醇片由德国拜耳医药保健有限公司生产,每片含炔雌醇30μg,屈螺酮3mg,产品批号20090814。

1.3 分组和治疗方法

将150例患者随机分为治疗组和对照组,每组

75例,治疗组年龄34~48岁,平均年龄(41.5±5.2)岁;对照组年龄32~49岁,平均年龄(42.1±5.8)岁。两组患者在年龄、病程、痛经、经量、子宫大小等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者在月经期第3天由专门的医务人员放置LNG-IUS。治疗组患者在此基础上口服屈螺酮炔雌醇片,放置LNG-IUS当天开始服用,1片/d,每个周期21d,服用一个周期后停用7d。两组患者均连续治疗3个周期。

1.4 评价指标

采用门诊随访的方法,两组患者于治疗1、3、6个月定期随访,记录两组患者痛经情况、经量、子宫体积以及阴道点滴出血时间、脱环的发生情况。痛经情况的评价采用VAS评分,标尺左端至右端分别为0分和10分,分别代表无痛和疼痛无法忍受^[3]。月经量改变采用PBAC法评估,所有观察对象均使用同一品牌卫生巾,每张卫生巾使用完毕后,交由研究人员评估计算,估测月经量^[4]。子宫体积改变采用B超测定,测定子宫长径、前后径、横径后估算体积。点滴出血情况的观察由患者自己完成,给患者发放记录表格,记录月经期7d后点滴出血持续时间。治疗期间观察两组患者的脱环情况,并计算脱环的发生率。分别于治疗前后测定两组患者孕激素(PRL)、雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)的水平。

$$\text{子宫体积} = 0.52 \times \text{长径} \times \text{前后径} \times \text{横径}^{[5]}$$

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无恶心、子宫不规则出血、情绪异常等不良反应发生。

1.6 统计学方法

采用SPSS 14.0进行统计学分析,对脱环率等

计数资料采用 χ^2 检验,对痛经评分、经量评分、子宫体积、点滴出血时间等计量资料采用 t 检验,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组患者痛经和经量情况比较

治疗后,两组患者痛经、经量评分均较治疗前显著改善,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组随访1、3个月痛经评分、PBAC评分均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),随访6个月,两组患者痛经评分、PBAC评分差异无统计学意义,见表1。

2.2 两组患者子宫体积、点滴出血时间比较

治疗后,两组患者子宫体积均显著减小,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组相比,治疗组随访1、3、6个月子宫体积显著小于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后治疗组子宫点滴出血时间显著低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组脱环率和激素水平比较

治疗后,治疗组1例患者在治疗后1个月自行脱环,1例在治疗后3个月自行脱环,脱环率2.7%;对照组3例在治疗后1个月自行脱环,2例在治疗后6个月自行脱环,2例由于感觉效果不显著要求取环,脱环率9.3%,治疗组脱环率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

治疗后,治疗组 E_2 水平较治疗前显著升高,FSH、LH水平较治疗前显著降低,治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);对照组这些激素水平治疗前后差异无统计学意义;治疗后,治疗组 E_2 、FSH、LH水平与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应比较

对照组未出现不良反应,治疗组出现4例子宫不规则出血,2例恶心,3例情绪波动,总不良反应发生率为12.0%,显著高于对照组($P<0.05$),但均经对症处理后缓解,不影响患者的治疗。

表1 两组痛经和经量比较($\bar{x}\pm s, n=75$)

Table 1 Comparison on dysmenorrheal and menstrual volume between two groups ($\bar{x}\pm s, n=75$)

| 组别 | 痛经评分/分 | | | | PBAC评分/分 | | | |
|----|---------|-----------------------|-----------------------|----------|------------|-------------------------|------------------------|-----------|
| | 治疗前 | 随访1个月 | 随访3个月 | 随访6个月 | 治疗前 | 随访1个月 | 随访3个月 | 随访6个月 |
| 治疗 | 9.0±1.1 | 3.8±0.8* [▲] | 2.5±0.7* [▲] | 1.0±0.3* | 115.2±14.8 | 30.8±10.8* [▲] | 16.9±8.7* [▲] | 14.8±8.8* |
| 对照 | 8.9±1.2 | 6.9±1.1* | 4.0±0.9* | 1.2±0.2* | 119.6±16.2 | 70.6±14.3* | 30.5±9.7* | 16.8±7.9* |

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表2 两组子宫体积和点滴出血时间比较($\bar{x}\pm s, n=75$)

Table 2 Comparison on uterus volume and bleeding time of vaginal intravenous drip between two groups ($\bar{x}\pm s, n=75$)

| 组别 | 子宫体积/mm ³ | | | | 点滴出血时间/d | | | |
|----|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 治疗前 | 随访1个月 | 随访3个月 | 随访6个月 | 治疗前 | 随访1个月 | 随访3个月 | 随访6个月 |
| 治疗 | 280.9±87.8 | 240.5±78.6* [▲] | 210.5±79.4* [▲] | 206.8±68.9* [▲] | 1.1±0.9 | 3.2±1.4* [▲] | 3.0±1.1* [▲] | 2.9±1.3* [▲] |
| 对照 | 288.7±85.9 | 258.4±81.4* | 240.8±75.6* | 220.6±69.2* | 1.2±1.0 | 13.1±4.3* | 6.8±1.9* | 4.1±2.0* |

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组激素水平比较($\bar{x}\pm s, n=75$)

Table 3 Comparison on hormone levels between two groups ($\bar{x}\pm s, n=75$)

| 组别 | E_2 (pmol·L ⁻¹) | | FSH(U·L ⁻¹) | | LH(U·L ⁻¹) | | PRL(ng·mL ⁻¹) | |
|----|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|----------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 治疗 | 172.5±73.2 | 282.5±88.9* [▲] | 7.3±2.1 | 3.5±1.0* [▲] | 7.4±2.5 | 4.0±1.2* [▲] | 15.8±5.9 | 16.4±5.8 |
| 对照 | 180.2±78.4 | 184.4±80.5 | 7.8±2.5 | 8.0±2.6 | 7.6±2.4 | 7.4±2.5 | 16.2±6.1 | 17.0±5.9 |

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

子宫腺肌病的发病机制尚未完全阐明,但随着诊疗技术的发展,其治疗手段也越来越多,临床上主要为子宫切除术、子宫内膜电切术等方法^[6]。但近年来子宫腺肌病的发生有年轻化的趋势,越来越多的年轻女性以及有生育意愿而未生育的女性不愿意接受子宫切除术、子宫内膜电切术治疗^[7]。LNG-IUS 的出现为上述患者带来了新的选择,张永萍等^[8]报道,采用 LNG-IUS 治疗子宫腺肌病,患者痛经、慢性盆腔痛、月经量过多均得到显著改善,并有效降低了子宫切除率。本组研究中对照组患者治疗后痛经情况、经量、子宫体积也得到明显改善。LNG-IUS 治疗子宫腺肌病的主要作用机制为通过释放左炔诺孕酮,使子宫局部聚集高浓度左炔诺孕酮,从而促进内膜腺体和间质萎缩,并调节子宫内膜雌孕激素受体的表达,降低子宫内膜对于内源性雌激素的反应性,进一步抑制子宫内膜增生,达到减少内膜出血刺激的目的,从而显著缓解痛经症状。与此同时,子宫内膜表面上皮和腺上皮会逐渐萎缩,间质出现蜕膜样改变,动脉管壁增厚和毛细血管血栓,从而减少了月经量。由于内膜萎缩和雌激素作用降低,子宫体积也随之下降^[9]。但是, LNG-IUS 发挥作用的前提是子宫局部左炔诺孕酮浓度达到血液循环的 1 000 倍以上,因此 LNG-IUS 发挥作用较慢^[10]。另外,放置 LNG-IUS 可改变患者宫腔功能,导致阴道点滴出血和脱环的发生。

合并使用促性腺激素释放激素(GnRH-a)以弥补 LNG-IUS 前期疗效不够显著的缺点,孙广范等^[11]报道,采用 GnRH-a 联合 LNG-IUS 治疗 38 例子宫腺肌病,患者子宫体积、CA 125 水平均显著低于单一使用 LNG-IUS 的对照组患者。阿米娜^[12]研究结论与孙广范一致,且 GnRH-a 联合 LNG-IUS 起效时间和疗效均显著优于单一使用 LNG-IUS 的对照组患者。郑峥等^[13]采用 GnRH-a 治疗子宫腺肌病的过程中患者出现潮热、烦躁等症状。本研究采用低剂量短效口服避孕药屈螺酮炔雌醇联合 LNG-IUS 治疗子宫腺肌病患者可显著改善患者痛经、月经量过多的症状,这可能是屈螺酮炔雌醇与左炔诺孕酮的协同作用所致。

综上所述,屈螺酮炔雌醇联合 LNG-IUS 治疗子

宫腺肌病有较好的临床疗效,能够显著改善患者痛经症状、减少月经量,并减少阴道点滴出血时间及脱环的发生,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 傅海霞. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病痛经 32 例临床分析 [J]. 海南医学, 2012, 23(23): 46-47.
- [2] 丰有吉, 沈 铿. 妇产科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 395-396.
- [3] 刘 彤, 谢 峰, 沈霞光. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病临床研究 [J]. 中国临床医生, 2013 (12): 59-61.
- [4] 张永萍, 刘晓鹏, 白继红, 等. 左炔诺孕酮宫内节育器与孕三烯酮用于子宫腺肌病治疗的临床观察 [J]. 山西医药杂志: 2013(5): 552-553.
- [5] Gomes M K, Silva J C, Garcia S B, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cell proliferation, Fas expression and steroid receptors in endometriosis lesions and normal endometrium [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24: 2736-2745.
- [6] Heng J, Zhang W Y, Zhang J P, et al. The LNG-IUS study of adenomyosis: a 3-year follow up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrheal associated with adenomyosis [J]. *Contraception*, 2009, 79: 189-193.
- [7] 江 芸. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病 40 例 [J]. 中国临床保健杂志, 2013, 16(3): 314-315.
- [8] 张永萍, 刘晓鹏, 白继红, 等. 宫内放置左炔诺孕酮缓释系统治疗子宫腺肌病临床疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2013, 13(1): 110-111.
- [9] 李 雷. 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.
- [10] 王 红, 阴 华, 龙厚艳. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病的临床疗效 [J]. 山东医药, 2012, 52(33): 88-89.
- [11] 孙广范, 陶艳玲, 尚 雪, 等. GnRH-a 联合 LNG-IUS 治疗 38 例大子宫腺肌病的临床观察 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(32): 5177-5181.
- [12] 阿米娜. 促性腺激素释放激素激动剂联合放置左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病的疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(5): 337-338.
- [13] 郑 峥, 王宁宁, 万俊红. GnRH-a 联合 LNG-IUS 治疗大子宫腺肌病的临床效果观察 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(3): 541-543.