

• 临床研究 •

米非司酮联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症的疗效观察

王海霞¹, 李 天²

1. 浚县人民医院 产科, 河南 鹤壁 456250

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 妇产科, 湖北 武汉 430030

摘要: **目的** 研究米非司酮联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症的临床效果。**方法** 选择2012年3月—2013年3月浚县人民医院收治的子宫内膜异位症患者150例, 随机分为对照组和治疗组, 每组75例。对照组患者在月经来潮后第2天开始口服孕三烯酮胶囊, 2.5 mg/次, 2次/周。治疗组患者口服米非司酮片, 12.5 mg/次, 1次/d, 孕三烯酮胶囊的用法用量同对照组。两组均连续治疗24周。观察两组的临床疗效, 同时对两组盆腔症状评分、总体征评分、血清性激素水平、妊娠结局进行比较。**结果** 对照组和治疗组总有效率分别为81.3%、96.0%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者盆腔症状(痛经、性交痛、盆腔痛)、总体征(盆腔触痛、硬结)评分均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组各评分的下降程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者血清促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌激素(E_2)、孕酮(P)水平明显低于治疗前, 同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组激素水平下降程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组随访6、12个月时, 妊娠率为25.3%、12.0%; 治疗组为41.3%、26.7%, 两组各随访时间点的妊娠率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 米非司酮联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症具有较好的临床疗效, 可降低患者性激素水平, 改善妊娠结局, 值得临床推广和应用。

关键词: 米非司酮片; 孕三烯酮胶囊; 子宫内膜异位症; 促卵泡生成素; 黄体生成素; 雌激素

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)03-0267-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.008

Clinical observation of mifepristone combined with gestrinone in treatment of endometriosis

WANG Hai-xia¹, LI Tian²

1. Department of Obstetrics, Xunxian People's Hospital, Hebi 456250, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Tongji Medical College Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy of mifepristone combined with gestrinone in treatment of endometriosis. **Methods** The patients with endometriosis (150 cases) of Junxian People's Hospital from March 2012 to March 2013 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 75 cases. The patients in control group were *po* administered with Gestrinone Capsules on the second day of menstruation, 2.5 mg/time, twice every week. The patients in treatment group were *po* administered with Mifepristone Tablets, 12.5 mg/time, once daily, and the usage and dosage of Gestrinone Capsules were the same as the control group. The patients in two groups were treated for 24 weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and pelvic symptom scores, overall score, serum sex hormone levels and pregnancy outcomes in two groups were compared. **Results** The efficacies in control and treatment groups were 81.3% and 96.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, pelvic symptoms (including dysmenorrhea, algopareunia, and pelvic pain) and overall character (including pelvic tenderness and induration) scores were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And these

收稿日期: 2014-10-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81000240)

作者简介: 王海霞(1979—), 女, 研究方向是功能失调性子宫出血、子宫内膜异位症、慢性盆腔炎。E-mail: wanghaixia003@126.com

scores in treatment group improved better than those in control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). FSH, LH, E_2 , and P in two groups were significantly lower than before treatment, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). Drop degree of hormone levels in the treatment group were better than those of control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The control group were followed up for 6 and 12 months, the pregnancy rate were 25.3% and 12.0%, respectively; while the treatment group were 41.3% and 26.7%, respectively, and the differences of pregnancy rates in the follow-up times between two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Mifepristone combined with gestrinone has the good clinical effect in treatment of endometriosis, and can reduce sex hormone levels, while can improve the pregnancy outcome, which is worth clinical promotion.

Key words: Mifepristone Tablets; Gestrinone Capsules; endometriosis; FSH; LH; E_2

子宫内膜异位症是育龄妇女的常见病和多发病,且发病率有逐年上升的趋势,临床症状主要表现为进行性痛经、月经不调、性交疼痛、不孕及周期性直肠刺激等,严重影响着中青年妇女的生命健康和生活质量^[1-2]。子宫内膜异位症是导致女性不孕的重要原因之一,因此对其进行有效治疗显得尤为重要,以达到缓解临床症状,减轻疼痛,提高妊娠率的目的。目前药物治疗中的孕三烯酮、米非司酮是使用频率最高的药物^[3-4]。2012年3月—2013年3月浚县人民医院收治的子宫内膜异位症患者采用米非司酮联合孕三烯酮进行治疗,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2012年3月—2013年3月浚县人民医院收治的子宫内膜异位症患者150例,年龄25~38岁,平均年龄(26.2 ± 7.2)岁;病程6~72个月,平均病程(24.6 ± 16.8)个月;子宫内膜R-AFS分期:I期30例,II期28例,III期58例,IV期34例。所有病例均符合子宫内膜异位症的诊断标准^[5],并经腹腔镜或三维超声检查确诊。所有患者自愿接受此临床研究,并签署知情同意书。排除在妊娠期或哺乳期的患者;排除治疗药物过敏或禁忌的患者及伴有心肺、肝肾功能障碍或内分泌疾病的患者。

1.2 药物

孕三烯酮胶囊由华润紫竹药业有限公司生产,规格2.5 mg/粒,产品批号100115;米非司酮片由华润紫竹药业有限公司生产,规格25 mg/片,产品批号100415。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组75例。两组患者在年龄、病程及子宫内膜R-AFS分期等一般资料比较差异均无统计学意义。

对照组患者在月经来潮后第2天开始口服孕三

烯酮胶囊,2.5 mg/次,2次/周。治疗组患者口服米非司酮片,12.5 mg/次,1次/d,孕三烯酮胶囊的用法用量同对照组。两组均连续治疗24周。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

显效:临床症状及体征全部消失,盆腔包块基本消失;有效:临床症状及体征有所减轻,盆腔包块缩小1/2以上;无效:临床症状及体征并无变化或可能加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

对两组患者治疗前后盆腔症状(痛经、性交痛、盆腔痛)、总体征(盆腔触痛、硬结)进行评分并比较;分为无、轻、中、重,分数依次为0、1、2、3分。采用放射免疫法测定两组患者血清性激素水平变化,包括促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌激素(E_2)、孕酮(P)。两组患者均随访12个月,计算随访6、12个月的妊娠率。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无恶心、呕吐、头痛、阴道出血、潮热等不良反应发生。

1.7 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效36例,有效25例,总有效率为81.3%;治疗组显效46例,有效26例,总有效率为96.0%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组症状评分比较

治疗后,两组患者盆腔症状(痛经、性交痛、盆腔痛)、总体征(盆腔触痛、硬结)评分均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);

且治疗组各评分的下降程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。

2.3 两组血清性激素水平比较

治疗后, 两组患者血清 FSH、LH、E₂、P 水平均明显低于治疗前, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组激素水平下降程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表3。

2.4 两组妊娠结局比较

对照组随访 6 个月时 19 例妊娠, 妊娠率为

25.3%; 随访 6~12 个月时 9 例妊娠, 妊娠率为 12.0%; 1 年总妊娠率为 37.3%。治疗组随访 6 个月时 31 例妊娠, 妊娠率为 41.3%; 随访 6~12 个月时 20 例妊娠, 妊娠率为 26.7%; 1 年总妊娠率为 68.0%, 两组各随访时间点的妊娠率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表4。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组恶心呕吐 9 例, 头痛 3 例, 阴道出血 7 例, 潮热 2 例, 不良反应发生率为 28.0%; 治疗组恶心呕吐 10 例, 头痛 3 例, 阴道出血 8 例,

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	36	25	14	81.3
治疗	75	46	26	3	96.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=75$)

Table 2 Comparison on pelvic symptoms scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=75$)

组别	观察时间	盆腔症状评分			总体证评分	
		痛经	性交痛	盆腔痛	盆腔触痛	硬结
对照	治疗前	6.75 $\pm$ 1.44	6.23 $\pm$ 1.28	6.67 $\pm$ 1.45	5.75 $\pm$ 1.24	6.07 $\pm$ 1.38
	治疗后	2.43 $\pm$ 0.78*	1.84 $\pm$ 0.54*	2.15 $\pm$ 0.65*	2.13 $\pm$ 0.58*	2.15 $\pm$ 0.64*
治疗	治疗前	6.84 $\pm$ 1.51	6.35 $\pm$ 1.21	6.52 $\pm$ 1.34	5.84 $\pm$ 1.31	6.12 $\pm$ 1.45
	治疗后	0.67 $\pm$ 0.23* [▲]	0.78 $\pm$ 0.35* [▲]	0.73 $\pm$ 0.25* [▲]	0.82 $\pm$ 0.43* [▲]	0.94 $\pm$ 0.47* [▲]

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 两组血清性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=75$)

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

组别	观察时间	FSH/(U·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	P/(nmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	9.79 $\pm$ 2.68	9.16 $\pm$ 1.56	286.92 $\pm$ 54.42	6.51 $\pm$ 1.36
	治疗后	8.02 $\pm$ 2.27*	8.21 $\pm$ 1.67*	245.76 $\pm$ 56.72*	3.12 $\pm$ 1.13*
治疗	治疗前	9.87 $\pm$ 2.72	9.24 $\pm$ 1.63	291.72 $\pm$ 51.25	6.45 $\pm$ 1.25
	治疗后	6.83 $\pm$ 2.08* [▲]	7.43 $\pm$ 1.85* [▲]	198.54 $\pm$ 47.58* [▲]	2.07 $\pm$ 1.02* [▲]

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4 两组妊娠结局比较

Table 4 Comparison on outcome of pregnancy between two groups

组别	n/例数	6 个月妊娠率		6~12 个月妊娠率		1 年总妊娠率	
		妊娠例数/例	妊娠率/%	妊娠例数/例	妊娠率/%	妊娠例数/例	妊娠率/%
对照	75	19	25.3	9	12.0	28	37.3
治疗	75	31	41.3*	20	26.7*	51	68.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

潮热3例,不良反应发生率为31.8%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

子宫内膜异位症是由于子宫内膜生长在子宫腔以外部位所引起的一种常见的妇科疾病,如生长在卵巢子宫骶骨韧带、子宫后壁浆膜层、子宫直肠陷窝以及乙状结肠的盆腔腹膜等处。子宫内膜异位症常会导致不孕,引起不孕的可能原因与盆腔结构的改变、腹腔内微环境改变、卵巢功能异常及免疫功能异常有关。对于子宫内膜异位症伴不孕的患者,治疗目的不仅要求能够很好的缓解症状,更重要的是能正常生育^[7-8]。目前,对于子宫内膜异位症伴不孕症患者的治疗主要有药物治疗和手术治疗两种,其中手术治疗虽然可以解除患者的疼痛,但由于手术创伤较大,且术后容易复发,可能会导致患者的术后不能生育,因此药物治疗成为目前临床常用的治疗手段,可达到缓解症状及改善妊娠结局的作用。

米非司酮具有较强的抗孕激素作用,主要通过孕酮竞争孕激素受体,从而抑制卵巢功能,减少排卵,诱发闭经,促使异位的子宫内膜细胞萎缩,同时具有非竞争性的抗雌激素作用,可有效拮抗雌激素,影响患者内膜增生,达到促使子宫体腔外的内膜萎缩,缓解临床症状的目的,其特点在于用药方便、安全、无明显不良反应等^[9-11]。孕三烯酮主要作用于子宫内膜和异位子宫内膜受体,可发挥较强的抗雌激素及抗孕激素作用,从而降低体内的雌激素水平,同时还具有雄激素样的活性,能抑制促性腺激素的释放,抑制卵巢的分泌功能,使得异位内膜发生萎缩。两药联合应用,可明显改善患者临床症状,提高临床疗效和妊娠率,具有协同作用^[12-14]。

本研究结果表明,治疗组患者的盆腔症状评分及总体征评分明显低于治疗前和对照组,说明米非司酮联合孕三烯酮可明显改善患者的临床症状。经米非司酮联合孕三烯酮治疗后患者的FSH、LH、E₂及P的激素水平明显低于治疗前和对照组,且总有效率及总妊娠率明显高于对照组,说明米非司酮联合孕三烯酮可明显降低患者的血清性激素水平,同时可明显提高临床疗效和改善妊娠结局。

综上所述,米非司酮联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症具有较好的临床疗效,可降低患者性激素水平,改善妊娠结局,值得临床推广和应用。

参考文献

- [1] Morotti M, Remorgida V, Venturini P L, et al. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 183: 178-182.
- [2] Cacciato Insilla A, Granai M, Gallippi G, et al. Deep endometriosis with pericolic lymph node involvement: A case report and literature review [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(21): 6675-6679.
- [3] 韩晓佳, 孔宪超, 陈冲, 等. 子宫内膜异位症的临床诊断及治疗新进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(2): 388-391.
- [4] 李雷, 冷金花. 子宫内膜异位症及其治疗对女性生育影响的研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(5): 393-396.
- [5] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 356-358.
- [6] 苗慧, 赵婉馨, 冯淑香. 达那唑栓治疗复发性子宫内膜异位症的临床分析 [J]. *现代药物与临床*, 2012, 27(4): 386-388.
- [7] 何芳. 米非司酮与孕三烯酮治疗子宫内膜异位症的疗效及对性激素和子宫内膜的影响 [J]. *当代医学*, 2014, 20(11): 140-141.
- [8] 杜梦阳, 宗姗, 乔力, 等. 子宫内膜异位术后应用 GnRHa 类药物治疗进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(6): 943-944.
- [9] 韦励. 米非司酮对子宫内膜异位症患者血液流变学及子宫动脉血流动力学指标的影响 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(17): 99-100.
- [10] 戴金娣, 金芙蓉. 米非司酮片治疗子宫内膜异位症疗效及对血清 CA125 的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(4): 717-719.
- [11] 姚晓红. 米非司酮治疗子宫内膜异位症疗效观察 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26(5): 513-514.
- [12] 高翠玲, 严冰华. 孕三烯酮联合尿促性素、绒促性素治疗子宫内膜异位症的临床疗效 [J]. *中国生化药物杂志*, 2012, 33(4): 474-475.
- [13] 王麟淞, 王秀丽. 中重度子宫内膜异位术后应用孕三烯酮治疗的效果评价 [J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(18): 2864-2866.
- [14] 果崇慧, 杨青. 子宫内膜异位术后应用促性腺激素释放激素类似物和孕三烯酮的疗效比较 [J]. *中国药业*, 2011, 20(11): 77-78.