

醋酸亮丙瑞林微球联合炔雌醇环丙孕酮片对子宫内膜异位症患者疗效及复发率的影响

蒋春彦¹, 蒋秋丽²

1. 汉中市中心医院药剂科, 陕西 汉中 723000

2. 汉中市中心医院妇科, 陕西 汉中 723000

摘要: **目的** 探讨醋酸亮丙瑞林微球联合炔雌醇环丙孕酮片对子宫内膜异位症患者疗效及复发率的影响。**方法** 选择汉中市中心医院2014年1月—2016年12月收治的83例子宫内膜异位症患者, 根据随机数字表法, 分为观察组(42例)与对照组(41例), 对照组给予炔雌醇环丙孕酮片治疗, 观察组在对照组基础给予醋酸亮丙瑞林微球治疗。两组均治疗3个月。观察对比两组临床疗效、治疗后1年内的复发率、治疗前后的性激素水平、Kupperman评分、主观症状评分及治疗期间的不良反应。**结果** 两组临床疗效对比无统计学意义, 但观察组复发率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组的促卵泡生成激素、促黄体生成激素、雌二醇水平、Kupperman评分及主观症状评分对比无统计学意义; 治疗后, 两组以上指标均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应对比无统计学意义。**结论** 醋酸亮丙瑞林微球联合炔雌醇环丙孕酮片治疗子宫内膜异位症疗效显著, 可降低术后复发率、雌激素, 改善临床症状, 安全性较好。

关键词: 醋酸亮丙瑞林微球; 炔雌醇环丙孕酮片; 子宫内膜异位症; 复发; 雌激素

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)10-1839-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.017

The efficacy and recurrence rate of leuprolide microspheres combined with Diane-35 in treatment of patients with endometriosis

JIANG Chunyan¹, JIANG Qiuli²

1. Pharmacy Department, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China

2. Gynecology department, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and recurrence rate of leuprolide microspheres combined with Diane-35 in patients with endometriosis. **Methods** 83 cases with endometriosis from Jan. 2014 to Dec. 2016 in our hospital were chosen, who were divided into the observation group (42 cases) and control group (41 cases), the control group were given Diane-35, the observation group were given leuprolide microspheres on the base of control group, the efficacy, recurrence rate after treatment for 1 year, the sex hormone levels before and after treatment, the Kupperman score, the subjective symptom score and adverse reactions in treatment of two groups were compared. **Results** The efficacy of two groups had no significant different, the recurrence rate of observation group was lower than control group ($P < 0.05$), the follicle growth hormone, luteinizing hormone and estradiol level, the Kupperman score, the subjective symptom score of two groups had no significant difference before treatment ($P < 0.05$), the indexes after treatment of two groups were lower than before treatment, while the observation group were lower than control group ($P < 0.05$). The adverse reactions of two groups had no significant. **Conclusion** Leuprolide microspheres combined with Diane-35 had significant efficacy in treatment of endometriosis, which could decrease the recurrence rate, estrogen level, improve the clinical symptoms and had great safety.

Key words: leuprolide microspheres; diane-35; endometriosis; recurrence; estrogen

子宫内膜异位症指子宫内膜组织生长在如卵巢、腹膜、输卵管等子宫腔以外的部位, 也称为内异

收稿日期: 2018-07-03

第一作者: 蒋春彦(1974—), 女, 陕西城固人, 本科, 主管药师, 研究方向为药学。E-mail: jiangchunyan201806@163.com

症^[1]。近年来,子宫内膜异位症临床表现为盆腔疼痛、不孕、月经紊乱等症状,有的患者因为长期忍受盆腔痛或不孕的痛苦,自我否定,患上抑郁症,对其生活质量造成严重影响^[2]。腹腔镜手术是治疗子宫内膜异位症的主要方法,可迅速祛除病灶,但不能清除所有病灶,且该疾病具有侵袭性及种植性,术后会疾病容易复发^[3]。因此,术后药物治疗在子宫内膜异位症中非常重要^[4]。目前常用药物包括高效孕激素、口服避孕药、促性腺激素释放激素类似物(GnRH-A)等,炔雌醇环丙孕酮片是一种新型避孕药,可通过阻断卵泡发育来减少雌激素的产生,减少经血逆流,缓解子宫内膜异位症症状;醋酸亮丙瑞林微球是GnRH-A中的一种药物,作用是自然GnRH-A的15倍,可有效缓解子宫内膜异位症症状,但存在患者因给药方式存在难以坚持的问题,醋酸亮丙瑞林微球是将醋酸亮丙瑞林包埋于生物可降解聚合物乳酸羟基乙酸共聚物微球中,注射1次后,可持续释药1个月,且体内血药浓度稳定,疗效与其他给药途径相当,患者容易接收^[5]。炔雌醇环丙孕酮片治疗子宫内膜异位症疗效显著,但无法降低术后复发率,有研究发现,醋酸亮丙瑞林微球可降低子宫内膜癌的复发率^[6],本文分析了醋酸亮丙瑞林微球联合炔雌醇环丙孕酮片对子宫内膜异位症患者疗效及复发率,为子宫内膜异位症的临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择汉中市中心医院2014年1月—2016年12月收治的83例子宫内膜异位症患者,所有患者均经腹腔镜或开腹术后病理确诊为子宫内膜异位症。纳入标准:患者均经腹腔镜或开腹术且术后有复发;临床症状有下腹痛、性交痛、痛经等1项或1项以上症状;年龄超过18岁且正常排卵者;所有患者知情同意且经医院伦理委员会批准同意;排除妊娠者及哺乳期妇女;排除严重心、肝、肾、内分泌系统疾病者;排除3个月内使用过炔雌醇环丙孕酮片或GnRH-A或其他激素类治疗者;排除对炔雌醇环丙孕酮片或醋酸亮丙瑞林微球过敏者;排除依从性较差者。根据随机数字表法,将83例患者分为观察组(42例)与对照组(41例)。两组患者的平均年龄、月经周期、经期时间、身高、体质量指数(BMI)等对比,差异无统计学意义。结果见表1。

1.2 治疗方法

对照组给予炔雌醇环丙孕酮片(商品名达英-

35,拜耳医药保健有限公司广州分公司生产,国药准字J20140114,规格:2 mg/0.035 mg,生产批号:179A2、272A、291A),1片/d,1次/d,连续服药3周后停药1周;观察组在对照组基础上给予醋酸亮丙瑞林微球治疗(上海丽珠制药有限公司生产,国药准字H20093852,规格3.75 mg,生产批号:140503、141105、160606),在月经第1~5天第一次皮下注射,3.75 mg/次,每28天1次,两组均治疗3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效及复发率 观察两组的临床疗效及治疗后1年内的复发率,患者月经恢复正常,性交痛、痛经症状消失,B超下包块体征消失为显效,患者月经改善,性交痛、痛经症状缓解,B超下包块体积缩小超过原体积1/3以上为有效;与之前比较,患者未明显好转为无效。

$$\text{总有效率}=(\text{显效}+\text{有效})/n$$

复发率为妇科检查病灶消失、缩小或症状明显缓解后子宫内膜异位症临床症状再发甚至加重。

1.3.2 性激素水平 观察两组治疗前后的性激素水平,包括促卵泡生成激素、促黄体生成激素及雌二醇。

1.3.3 Kupperman评分 观察两组治疗前及治疗后1年的Kupperman评分,其为患者对自身感觉不适的症状评分,评分越高症状越明显,其症状指数包括:潮热出汗4分,性交痛、感觉异常、泌尿系统感染、失眠2分,其余症状1分;程度包括无、偶有、经常有、经常有症状且程度重,分值为0~3分。

$$\text{Kupperman评分}=\text{症状指数}\times\text{症状程度评分}$$

1.3.4 主观症状评分 观察两组治疗前及治疗后1年的主观症状评分,包括慢性盆腔痛、痛经、性交痛,程度包括无、偶有、经常有、经常有症状且程度重,分值为0~3分,评分越高,症状越严重。

1.3.5 并发症 观察两组治疗期间并发症。

1.4 统计学方法

采用SPSS19.0软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 t 检验对比分析,计数资料用 n 表示,用 χ^2 检验对比分析。

2 结果

2.1 两组的临床疗效及复发率对比

两组临床疗效对比无统计学意义,但观察组复发率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表2。

2.2 两组治疗前后的性激素水平对比

治疗前,两组的促卵泡生成激素、促黄体生成

表1 两组患者一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

| 组别 | n/例 | 平均年龄/岁 | 月经周期/d | 经期时间/d | BMI/(kg·cm ⁻²) |
|----|-----|----------|----------|---------|----------------------------|
| 对照 | 41 | 28.7±4.7 | 29.5±3.1 | 6.7±1.2 | 22.3±3.2 |
| 观察 | 42 | 29.1±5.1 | 28.6±2.5 | 6.4±0.9 | 21.6±2.5 |

表2 两组临床疗效及复发率对比

Table 2 Comparison on clinical efficacy and recurrence rate between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% | 复发率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|-------|
| 对照 | 41 | 27 | 10 | 4 | 90.2 | 12.2 |
| 观察 | 42 | 29 | 12 | 1 | 97.6 | 0* |

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

激素及雌二醇水平对比无统计学意义;治疗后,两组的促卵泡生成激素、促黄体生成激素、雌二醇水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义(P<0.05);且观察组以上指标明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。结果见表3。

2.3 对比两组治疗前及治疗后1年的Kupperman评分及主观症状评分

治疗前,两组的Kupperman评分及主观症状评分对比无统计学意义;治疗后两组以上评分均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义(P<0.05);且观察组低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。结果见表4。

2.4 两组的不良反应对比

观察组不良反应为烦躁、阴道干燥、多汗、肝功能异常等绝经后症状,共11例,发生率为26.2%;对照组不良反应为阴道淋漓出血、乳房疼痛、头痛等症状,共9例,发生率为21.9%,两组不良反应对比无统计学意义。两组患者停药后不良反应逐渐消失,患者均可耐受,无中途退出研究者。

3 讨论

子宫内膜异位症是一种妇科良性病变,不影响患者生命,但由于其具有侵袭、种植、远处转移及扩散性质,会严重影响患者生活质量^[7],有研究表明,子宫内膜异位症的发病率逐渐升高,而由于手术仅能切除肉眼或腹腔镜下所见的子宫内膜异位症的病灶,对于非典型病灶及位置深无法去除的病灶不能切除,因此术后该病容易复发,术后复发率高达38%~51%^[8],有研究发现,术后3~6个月使用药物治疗可抑制病情发展、改善微小组织病变,且能明显延缓或抑制疾病的复发^[9]。GnRH-A是治疗子宫内膜异位症的有效药物,但其生物不稳定性极大限制了药物的给药途径,且因其不易透过小肠上皮,容易被消化酶降解,血浆半衰期较短,需长期持续

表3 两组治疗前后的性激素水平对比

Table 3 Comparison on sex hormone levels before and after treatment between two groups

| 组别 | n/例 | 促卵泡生成激素/(mmol·mL ⁻¹) | | 促黄体生成激素/(mmol·mL ⁻¹) | | 雌二醇/(pg·mL ⁻¹) | |
|----|-----|----------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|----------------------------|------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 41 | 9.1±2.5 | 5.3±1.2* | 8.8±2.2 | 5.8±1.3* | 119.5±14.2 | 86.9±10.5* |
| 观察 | 42 | 9.0±2.3 | 3.8±1.1** | 8.9±2.1 | 4.1±1.0** | 113.8±12.5 | 75.5±9.8** |

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 两组治疗前及治疗后1年的Kupperman评分及主观症状评分

Table 4 Kupperman score and subjective symptom score of two groups before treatment and 1 years after treatment

| 组别 | n/例 | Kupperman评分 | | 主观症状评分 | |
|----|-----|-------------|-----------|---------|-----------|
| | | 治疗前 | 治疗后1年 | 治疗前 | 治疗后1年 |
| 对照 | 41 | 14.5±4.1 | 10.6±1.9* | 8.8±2.3 | 3.6±1.1* |
| 观察 | 42 | 14.2±3.1 | 8.7±2.1** | 9.1±2.5 | 2.4±0.5** |

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

给药,而长期服用不良反应较大,大大降低了患者的治疗依从性,进一步降低了治疗效果^[10],此为临床工作中的难题,如何降低子宫内膜癌的术后复发率及不良反应是治疗子宫内膜癌的研究方向^[11]。本文对比分析了醋酸亮丙瑞林微球联合炔雌醇环丙孕酮片对子宫内膜异位症的疗效及复发率的影响,以期降低子宫内膜异位症术后复发率提供依据。

表2结果表明,两组临床疗效对比无统计学意义,但观察组复发率明显低于对照组,表明两组相当,但术后复发率明显低于炔雌醇环丙孕酮片,表3结果表明,治疗后,两组的促卵泡生成激素、促黄体生成激素、雌二醇均明显降低,且观察组明显低于对照组,表明观察组加用醋酸亮丙瑞林微球后,可进一步降低术后性激素,其通过抑制促性腺激素、睾丸、卵巢甾体生成,缓解子宫内膜异位症症状,从而进一步降低子宫内膜异位症术后的复发率^[12-13]。

表4结果表明,Kupperman评分及主观症状评分对比无统计学意义,治疗后以上评分均明显降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。Kupperman评分及主观症状评分包括潮热出汗、性交痛、感觉异常、泌尿系统感染、失眠、慢性盆腔痛、痛经等症状^[14],表明醋酸亮丙瑞林微球可改善子宫内膜异位症患者的临床症状,主要是由于加用醋酸亮丙瑞林微球后,其以生物可降解聚合物作为基质,将醋酸亮丙瑞林制成缓释微球,从而维持药物均衡释放一个月,该制剂即具有醋酸亮丙瑞林的生物活性,又具有安全性、稳定性,还具有缓释性能,从而一直维持血液中药物有效浓度^[15],进一步改善了子宫内膜异位症患者的临床症状。

观察组不良反应为烦躁、阴道干燥、多汗、肝功能异常等绝经后症状,对照组不良反应为阴道淋漓出血、乳房疼痛、头痛等症状,两组不良反应对比无统计学意义,而停药后不良反应逐渐消失,患者均可耐受,无中途退出研究者。表明醋酸亮丙瑞林微球联合炔雌醇环丙孕酮片治疗子宫内膜异位症均较为安全。

综上所述,醋酸亮丙瑞林微球联合炔雌醇环丙孕酮片治疗子宫内膜异位症疗效显著,可降低术后复发率、雌激素,改善临床症状,安全性较好,但本研究样本量较小,后续研究中需进一步扩大样本量,增加随访时间,进一步提高子宫内膜异位症的治疗效果。

参考文献

- [1] 张余芳,林尧,卢秀英,等.醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床观察[J].中国药房,2016,27(26):3675-3677.
- [2] 张迎旭,贾秀改.坤泰胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(5):848-851.
- [3] 沈栗帆,何艳,季菲,等.醋酸亮丙瑞林对子宫内膜异位症内分泌水平及骨密度的影响[J].新疆医科大学学报,2017,40(2):170-173.
- [4] 李彩辉,朱慧芳,翟悦静,等.腹腔镜切除术后应用桂枝茯苓胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床观察[J].中国药房,2016,27(27):3807-3809.
- [5] 龙平,洛若愚.腹腔镜联合醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症合并不孕的临床效果[J].中国医药导报,2017,14(26):76-78.
- [6] 董建新,左振伟.腹腔镜联合亮丙瑞林微球蛋白对子宫内膜异位症患者TNF- α 及MMP-9的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2017,20(6):636-639.
- [7] 徐华,吕磊,王海清.血清CA125表达水平与子宫内膜异位症患者相关性分析[J].现代中西医结合杂志,2017,26(5):491-493.
- [8] 董建新,白洁,陈燕.亮丙瑞林微球蛋白联合腹腔镜手术对子宫内膜异位症的疗效及预后影响[J].西部医学,2017,29(5):662-665.
- [9] 曾庆红,赵红杉.地屈孕酮联合来曲唑治疗子宫内膜异位症的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(2):304-306.
- [10] 刘洪雪,李健,罗平.宫-腹腔镜联合治疗子宫内膜异位症合并不孕患者术后妊娠的影响因素分析[J].实用妇产科杂志,2017,33(2):144-147.
- [11] 黄志欣,李隽,黄博,等.腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症伴不孕症的疗效观察[J].现代生物医学进展,2017,17(1):70-72.
- [12] 麦艳芬,钱怀萍,周瑞芳,等.性腺激素释放激素激动剂联合戊酸雌二醇对重度子宫内膜异位症患者血清CA125、VEGF水平及远期复发的影响[J].中国计划生育和妇产科,2017,9(2):75-78.
- [13] 胡燕,卢昆林.GnRH-a联合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症的近远期疗效评价[J].中国妇幼保健,2017,32(4):678-680.
- [14] 梁华,洛若愚.腹腔镜保守性手术治疗子宫内膜异位症术后复发相关因素分析及预防对策[J].中国妇幼保健,2017,32(10):2234-2237.
- [15] 王霞,秦明丽,刘芳,等.亮丙瑞林注射剂联合佳蓉片治疗子宫内膜异位症伴不孕的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(12):1120-1122.