

· 临床研究 ·

# 促性腺激素释放激素激动剂联合孕三烯酮在子宫内膜异位症腹腔镜术后的临床应用

潘伟, 俞磊

湖北省黄石市中心医院妇科, 湖北 黄石 435000

**摘要:** **目的** 探讨子宫内膜异位症腹腔镜术后促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)联合孕三烯酮辅助治疗的临床应用价值。**方法** 选择2011年3月至2014年4月黄石市中心医院妇科收治的欲行腹腔镜手术治疗的子宫内膜异位症患者126例,使用数字表法随机分为孕三烯酮治疗组(A组)、GnRH-a治疗组(B组)和GnRH-a联合孕三烯酮治疗组(C组),每组42例。A组GnRH-a,术后首次月经来潮第5天肌肉注射,3.75 mg/次,每4周1次,连续治疗24周。B组孕三烯酮,术后首次月经来潮口服,2.5 mg/次,2次/周,连续治疗24周。C组GnRH-a,术后首次月经来潮第5天肌肉注射,3.75 mg/次,每4周1次,连续治疗12周;12周后改口服孕三烯酮,2.5 mg/次,2次/周,连续治疗12周。比较3组性激素水平变化、临床疗效、随访复发与妊娠率和不良反应的差异。**结果** 治疗前3组E<sub>2</sub>、FSH和LH水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),治疗后3组性激素水平均显著减低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),但治疗后A组显著低于B组和C组( $P < 0.05$ ),B和C组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。临床治疗总有效率A组为92.9%,B组为90.5%,C组为95.2%,3组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。复发率A组为14.3%,B组为19.0%,C组为16.7%,3组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。妊娠率A组为61.9%,B组为54.8%,C组为59.5%,3组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。3组骨密度异常率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),B、C组骨密度异常率最低(均为0);3组肝功能异常发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );3组不规则子宫出血发生率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),以B组最高。**结论** 孕三烯酮联合GnRH-a治疗子宫内膜异位症不会影响临床疗效,且可显著减低单药治疗的不良反应,降低治疗成本。

**关键词:** 子宫内膜异位症; 孕三烯酮; 促性腺激素释放激素激动剂; 联合用药; 腹腔镜; 雌激素; 骨密度; 妊娠率

**中图分类号:** R 711.71 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)04-0549-03

子宫内膜异位症(endometriosis)是育龄妇女的常见病、多发病,对女性生活质量影响较大,目前治疗方法主要有药物治疗和手术治疗,腹腔镜手术不用开腹、创伤小,是手术治疗的首选措施。虽然手术治疗是一种很确切的治疗疼痛的办法,但许多临床研究已显示患者术后仍有复发,因此术后常需要辅以药物治疗<sup>[1]</sup>。促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)<sup>[2]</sup>和孕三烯酮是临床常用子宫内膜异位症治疗药物<sup>[2]</sup>,本研究探讨子宫内膜异位症腹腔镜术后GnRH-a联合孕三烯酮辅助治疗的临床应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择2011年3月至2014年4月黄石市中心医院妇科收治的欲行腹腔镜手术治疗的子宫内膜异位症患者126例,诊断参照《子宫内膜异位

症的诊断与治疗规范》<sup>[3]</sup>。排除对象:伴有严重心、肝、肺、肾等重要脏器功能障碍者;伴发盆腔结核、肿瘤者;曾使用过激素治疗者;依从性差,未遵医嘱治疗者;妊娠期或哺乳期的患者。126例患者使用数字表法随机分为孕三烯酮治疗组(A组)、GnRH-a治疗组(B组)和GnRH-a联合孕三烯酮治疗组(C组),每组42例。A组年龄( $29.4 \pm 6.3$ )岁;病程( $2.6 \pm 0.6$ )年;子宫内膜异位症分期(R-AFS):I期8例,II期12例,III期13例,IV期9例。B组年龄( $30.2 \pm 6.4$ )岁;病程( $2.4 \pm 0.5$ )年;R-AFS分期:I期10例,II期11例,III期11例,IV期10例。C组年龄( $29.8 \pm 6.5$ )岁;病程( $2.5 \pm 0.7$ )年;R-AFS分期:I期9例,II期14例,III期11例,IV期8例。3组患者年龄、病程和R-AFS分期等临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** 3组均于全身麻醉下行腹腔镜手术。A组术后首次月经来潮第5天肌肉注射GnRH-a(法国IPSEN PHARMA,注册证号:H20110290),3.75 mg/次,1次/4周,连续治疗24周。B组术后首

表 1 3 组治疗前后性激素水平的比较 ( $n=42, \bar{x} \pm s$ )

组别	E2 ( $\mu\text{mol/L}$ )		FSH (U/L)		LH (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	177.64 $\pm$ 20.58	81.46 $\pm$ 11.55**	5.84 $\pm$ 1.14	3.25 $\pm$ 0.61**	7.08 $\pm$ 1.37	3.52 $\pm$ 0.63**
B 组	182.14 $\pm$ 21.16	149.17 $\pm$ 16.58*▲	6.04 $\pm$ 1.22	4.71 $\pm$ 0.84*▲	7.12 $\pm$ 1.45	5.12 $\pm$ 1.14*▲
C 组	181.26 $\pm$ 22.04	146.72 $\pm$ 15.83*▲	5.96 $\pm$ 1.20	4.63 $\pm$ 0.78*▲	7.11 $\pm$ 1.42	5.03 $\pm$ 1.07*▲

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与 A 组比较,▲ $P < 0.05$ 。

次月经来潮口服孕三烯酮(北京紫竹药业有限公司,国药准字 H19980020),2.5 mg/次,2 次/周,连续治疗 24 周。C 组术后首次月经来潮第 5 天肌内注射 GnRH-a,3.75 mg/次,1 次/4 周,连续治疗 12 周;12 周后改用口服孕三烯酮片,2.5 mg/次,2 次/周,连续治疗 12 周。

1.3 临床观察指标 治疗前后采用放射免疫法测定患者雌激素(E2)、促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)水平变化。治疗期间以椎骨和股骨头监测患者骨密度异常,记录治疗期间 3 组的不良反应,术后随访 1 年,比较 3 组复发与妊娠率。

1.4 临床疗效判断 治愈:临床症状、体征全部消失,妇科检查正常;有效:临床症状、体征较治疗前显著减轻,盆腔包块缩小  $> 30\%$ ;无效:临床症状、体征较治疗前无显著改善。总有效率 = (治愈例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。计数资料使用率表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较采用配对  $t$  检验,多组间比较使用方差分析及两两比较的 LSD- $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组治疗前、后性激素水平的变化 治疗前 3 组 E2、FSH 和 LH 性激素水平比较无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ ),治疗后 3 组性激素水平均显著减低( $P < 0.05, P < 0.01$ );组间比较治疗后 A 组显著低于 B 组和 C 组( $P$  均  $< 0.05$ ),B 组和 C 组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.2 3 组临床疗效的比较 A 组临床治疗总有效率为 92.9%,B 组临床治疗总有效率为 90.5%,C 组临床治疗总有效率为 95.2%,3 组总有效率比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 2。

2.3 3 组术后复发率与妊娠率的比较 术后随访 1 年,A 组复发率为 14.3%,B 组复发率为 19.0%,C 组复发率为 16.7%,3 组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。A 组妊娠率为 61.9%,B 组妊娠率为 54.8%,C 组妊娠率为 59.5%,3 组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.4 3 组不良反应的比较 3 组骨密度异常率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),B、C 组骨密度异常率最低(均为 0);3 组肝功能异常发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );3 组不规则子宫出血发生率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),以 B 组最高。见表 4。

表 2 3 组临床疗效的比较 例(%)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效
A 组	42	20(47.6)	19(45.2)	3(7.1)	39(92.9)
B 组	42	18(42.9)	20(47.6)	4(9.5)	38(90.5)
C 组	42	21(50.0)	19(45.2)	2(4.8)	40(95.2)
$P$ 值					$> 0.05$

表 3 3 组术后复发率与妊娠率的比较 例(%)

组别	例数	复发	妊娠
A 组	42	6(14.3)	26(61.9)
B 组	42	8(19.0)	23(54.8)
C 组	42	7(16.7)	25(59.5)
$P$ 值		$> 0.05$	$> 0.05$

表 4 3 组不良反应比较 例(%)

组别	例数	骨密度异常	肝功能异常	不规则子宫出血
A 组	42	7(16.7)	2(4.8)	3(7.1)
B 组	42	0	7(16.7)	11(26.2)
C 组	42	0	3(7.1)	5(11.9)
$P$ 值		$< 0.05$	$> 0.05$	$< 0.05$

## 3 讨论

子宫内膜异位症是妇科常见病和多发病,困扰 6% ~ 17% 的育龄妇女,严重影响中青年妇女的生命健康和生活质量<sup>[4]</sup>。去除病灶、控制疼痛、提高妊娠率、减少复发是子宫内膜异位症的临床治疗目标。保守性的腹腔镜手术逐步成为目前的首选术式,但微小病灶、不典型病灶、位置特殊不能彻底清除病灶的存在增加了术后复发的机会,因此目前多数学者主张腹腔镜术后配合药物辅助治疗<sup>[5-6]</sup>。

孕三烯酮为合成的 19-去甲睾酮甾类激素,具有较强的抗孕激素和抗雌激素活性,作用于下丘脑-垂体轴引起卵巢分泌功能抑制,可使异位子宫内膜病灶萎缩<sup>[7-8]</sup>。GnRH-a 是人工合成的十肽,属于促性腺激素释放激素的同工异质体,通过降调垂体-卵巢-性腺轴造成低雌激素环境<sup>[9]</sup>,起到药物性卵巢去势作用,使术后残存的异位内膜细胞凋亡、萎缩退

化<sup>[10]</sup>。有研究显示两种药物在腹腔镜术后的辅助治疗中可以获得相似的临床疗效,而且随访中发现两种药物治疗的复发率和妊娠率也无显著性差异<sup>[11-12]</sup>,本文的观察结果与上述结果相一致。但孕三烯酮或 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症临床多主张长期用药,长期体内的性激素失衡状态,会诱发一系列并发症<sup>[13]</sup>,另外 GnRH-a 比较昂贵,不利于基层医院的推广,本研究观察到长期使用 GnRH-a 会诱发较高的骨密度异常发生率,长期使用孕三烯酮可导致肝功能异常和不规则子宫出血的增加。本研究联合孕三烯酮和 GnRH-a 使用,每种药物的用药时间缩短了 50%,结果显示对临床疗效以及随访的复发率和妊娠率无显著的影响,而不良反应分析却显示联合用药 C 组骨密度异常、肝功能异常和不规则子宫出血的发生率得到了降低。骨密度异常主要是由长期使用 GnRH-a 引起的低雌激素状态造成,本研究检测发现联合用药组雌激素水平显著高于 GnRH-a 治疗组。肝功能异常和不规则子宫出血与孕三烯酮长期使用激发的雄激素作用相关,本研究的联合用药缩短了两药的用药时间,可能是并发症降低的原因。

综上所述,孕三烯酮联合 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症不会影响临床疗效,且可显著减低单药治疗的不良反应,降低治疗成本。

#### 参考文献

[1] Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(10): 883-890.

- [2] 赵玲娟,孔方方,邵艳社. 子宫内膜异位症中西医治疗进展[J]. *解放军医药杂志*, 2015, 27(6): 114-116.
- [3] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊断与治疗规范[J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(9): 645-648.
- [4] Moradi M, Parker M, Sneddon A, et al. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study [J]. *BMC Womens Health*, 2014, 14: 123.
- [5] Yang XH, Ji F, AiLi A, et al. Effects of laparoscopic ovarian endometriosis cystectomy combined with postoperative GnRH-a therapy on ovarian reserve, pregnancy, and outcome recurrence [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2014, 41(3): 272-275.
- [6] 王琴,赵玲军. 腹腔镜手术联合药物治疗子宫内膜异位症的疗效对比观察[J]. *中华全科医学*, 2014, 12(10): 1619-1621.
- [7] 王海玲. 消癥汤联合孕三烯酮治疗 162 例子宫内膜异位症的疗效观察[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(2): 255-257.
- [8] 王海霞,李天. 米非司酮联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(3): 267-270.
- [9] 贾小云,冯淑娴. 子宫内膜异位症性痛经的治疗进展[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(3): 399-400.
- [10] 陈韦君,周静,梁笑倾. 子宫内膜异位症术后 GnRH- $\alpha$  反向添加疗法的效果及其对性激素、骨密度的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(4): 513-516.
- [11] 姜涛. 子宫内膜异位症患者腹腔镜术后应用 GnRH-与孕三烯酮的临床效果比较[J]. *山东医药*, 2014, 54(26): 36-38.
- [12] 孙飞,姜锋,尹国武,等. GnRH-a 与孕三烯酮在腹腔镜治疗内膜异位术后用药预防复发的疗效比较[J]. *陕西医学杂志*, 2014, 43(12): 1582-1583, 1592.
- [13] Gong L, Zhang S, Han Y, et al. Initiation of GnRH agonist treatment on 3-5 days postoperatively in endometriosis patients: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(8): 848-853.

收稿日期: 2015-10-05 编辑: 王娜娜