

· 论 著 ·

克龄蒙结合曲普瑞林对子宫内膜异位症血清性激素及不良反应的影响

邓丽娜, 郭海霞, 张英, 唐巍

深圳市宝安区中心医院妇产科, 广东 深圳 518102

摘要: **目的** 观察戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装(克龄蒙)结合曲普瑞林对子宫内膜异位症患者血清性激素及不良反应的影响。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月确诊为子宫内膜异位症并行腹腔镜下保守手术治疗的患者 90 例,按照随机数字表法分为对照组和联合组各 45 例,对照组在术后 3~5 d 给予 3.75 mg 曲普瑞林肌肉注射治疗,联合组在对照组基础上给予克龄蒙口服治疗,均连续治疗 4~6 个月,于治疗前后采用酶联免疫吸附法检测血清雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平,并采用视觉模拟评分法(VAS)及 Kupperman 评分评估治疗前后患者疼痛程度及更年期症状,治疗结束后随访 6 个月,比较患者妊娠及复发情况。**结果** 两组患者治疗后 E2、FSH、LH 均较治疗前明显降低(P 均 <0.01),而治疗后联合组患者 E2 和 LH 水平均高于对照组(P 均 <0.01),而 FSH 水平低于对照组(P <0.01)。两组治疗后 VAS 评分均降低(P 均 <0.01),对照组治疗后 Kupperman 评分升高,而治疗后联合组 VAS、Kupperman 评分均低于对照组(P 均 <0.01)。两组患者妊娠率及复发率比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 使用克龄蒙结合曲普瑞林治疗子宫内膜异位症可有效调整患者血清雌激素水平,改善曲普瑞林单独使用时低雌激素水平导致的不良反应,且不影响临床疗效。

关键词: 克龄蒙; 曲普瑞林; 子宫内膜异位症; 雌激素; 视觉模拟评分法; Kupperman 评分

中图分类号: R 711.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)03-0377-04

Impacts of climen combined with triptorelin on serum sex hormone and adverse reaction in patients with endometriosis

DENG Li-na, GUO Hai-xia, ZHANG Ying, TANG Wei

Department of Obstetrics and Gynecology, Baoan District Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518102, China

Abstract: **Objective** To observe the influences of climen (composite packaging of estradiol valerate tablets and estradiol cyclopropyl progesterone) combined with triptorelin on serum sex hormone and adverse reactions in patients with endometriosis. **Methods** A total of 70 patients with confirmed endometriosis, who received laparoscopic conservative surgical treatment from January 2014 to January 2016, were selected as study objects and divided into combined group and control group by random number table method ($n=45$, each). Intramuscular injection of 3.75 mg triptorelin was given at 3-5 days after operation in control group, and oral administration of climen was given based on the treatment prescription of control group in combined group. All patients were treated continuously for 4 to 6 months. The serum levels of estradiol (E2), follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the degree of pain and menopausal symptoms were evaluated using visual analogue scale (VAS) and Kupperman score before and after treatment. After completing treatment, the patients were followed up for 6 months in whom the pregnancy and recurrence were compared between two groups. **Results** The serum levels of E2, FSH and LH before treatment were significantly lower than those after treatment in both two groups (all $P < 0.01$). Compared with control group, levels of E2 and LH increased, and FSH level decreased after treatment in combined group (all $P < 0.01$). The VAS were all decreased after treatment in two groups, the Kupperman score was increased in control group, and the scores of VAS and Kupperman in combined group were significantly lower than those in control group after treatment (all $P < 0.01$). There were no significant differences in pregnancy rate and recurrence rate between two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** Combined application of climen and triptorelin can effectively adjust the serum estrogen levels in treatment for patients with triptorelin, reduce the adverse reactions caused by low estrogen levels following triptorelin alone without

affecting the clinical efficacy.

Key words: Climen; Triptorelin; Endometriosis; Serum sex hormone; Visual analogue scale; Kuppman score

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)又称为内异症,是指有生长功能的子宫内膜出现在子宫腔被覆内膜以外的其他部位^[1],是妇科临床常见疾病之一。而子宫内膜异位症的发病机制现在尚未完全清楚,而其主要表现为痛经、性交痛、排便痛等形式多样的疼痛,由于患病部位位于盆腔深处,常牵涉到腰部、骶髂部、臀部等,并伴有肠道与泌尿道刺激症状^[2]。而临床上主要以手术保守治疗与药物治疗为主,单纯药物治疗在停药后复发率高达 71%~87%,故多建议采取手术治疗,但手术治疗后 5 年复发率仍高达 40%~50%^[3],故术后药物辅助治疗十分必要。现本院采用戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装(克龄蒙)结合曲普瑞林控制子宫内膜异位症患者术后病情。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月本院收治确诊为子宫内膜异位症并行腹腔镜下保守手术治疗的患者 90 例,纳入标准:(1)均经临床诊断确诊为子宫内膜异位症;(2)治疗前 3 个月内无抗生素、激素等药物治疗史;(3)均行腹腔镜或常规开腹保守手术治疗;(4)对本实验所使用药物无禁忌证;(5)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并子宫肌瘤、子宫发育不良、子宫恶性肿瘤;(2)合并严重心、脑、肾、肝等重要器官严重疾病;(3)患有血液系统疾病;(4)妊娠期或哺乳期妇女;(5)患精神疾病或无法清晰表达者。按照随机数字表法分为对照组和联合组,各 45 例,其中对照组患者年龄(30.78 ± 7.54)岁,病程(2.65 ± 1.02)年,其中主诉痛经 32 例,月经不调 23 例,性交障碍 11 例,不孕不育 8 例(因患者可能合并两种或两种以上症状,故此处总例数不等于 45 例,下同);联合组患者年龄(28.15 ± 6.78)岁,病程(2.03 ± 1.54)年,其中主诉痛经 30 例,月经不调 27 例,性交障碍 10 例,不孕不育 6 例。两组患者年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。

1.2 方法 所有患者均经手术治疗后,并经病理证实为子宫内膜异位症后开始治疗,对照组患者在术后 3~5 d 给予 3.75 mg 曲普瑞林(博福益普生制药有限

公司,H20140298)肌肉注射进行治疗,每隔 28 d 注射 1 次;联合组患者在对照组的基础上给予克龄蒙(拜耳医药保健有限公司,J20130006),按照顺序,每次 1 片,1 次/d,连续服用 21 d 间隔 7 d 后再连续口服 21 d 以此循环,所有患者均根据实际情况连续治疗 4~6 个月。

1.3 观察指标 (1)血清雌性激素水平检测:治疗前后,分别采取患者晨起空腹静脉血 5 ml,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平。(2)视觉模拟评分法(VAS)及 Kuppman 评分评估治疗前后患者疼痛程度及更年期症状变化情况,VAS 总分为 10 分,分数越高疼痛越强烈^[4]。(3)治疗结束后随访 6 个月,随访形式有复诊、电话、上门等,记录患者妊娠及复发情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 15.0 软件进行数据分析,两组患者血清雌激素水平、VAS 及 Kuppman 评分等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验和配对 t 检验;两组患者妊娠率及复发率等计数资料采用%表示,采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清雌性激素水平比较 两组患者治疗后 E2、FSH、LH 均较治疗前明显降低(P 均 <0.01),而治疗后联合组患者 E2 和 LH 水平均高于对照组(P 均 <0.01),而 FSH 水平低于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后 VAS 评分、Kuppman 评分比较 两组治疗后 VAS 评分均降低(P 均 <0.01),对照组治疗后 Kuppman 评分升高($P < 0.01$);而治疗后联合组 VAS、Kuppman 评分均低于对照组(P 均 <0.01)。见表 2。两组患者不良反应主要为潮热出汗、阴道干涩、性生活障碍等雌激素水平下降导致的症状。

2.3 两组妊娠及复发情况比较 治疗结束后随访 6 个月,两组患者妊娠率及复发率比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 3。

表 1 两组患者治疗前后血清 E2、FSH、LH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	E2 (pmol/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
联合组	45	207.16 ± 13.55	89.36 ± 9.47 *	7.26 ± 0.99	2.56 ± 0.35 *	5.68 ± 1.23	2.84 ± 0.39 *
对照组	45	203.24 ± 12.08	75.64 ± 9.34 *	7.13 ± 0.87	3.81 ± 0.42 *	5.52 ± 1.46	2.03 ± 0.54 *
t 值		1.45	6.92	0.66	15.34	0.56	8.16
P 值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注:与治疗前比较, *P < 0.01。

表 2 两组患者治疗前后 VAS、Kuppperman 评分比较 (n = 45, $\bar{x} \pm s$)

组别	VAS 评分		Kuppperman 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	6.05 ± 1.23	1.64 ± 0.68 *	8.53 ± 1.23	8.94 ± 1.06
对照组	5.86 ± 1.85	3.55 ± 1.01 *	7.98 ± 1.50	13.46 ± 3.42 *
t 值	0.57	10.52	1.90	8.47
P 值	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注:与治疗前比较, *P < 0.01。

表 3 两组妊娠率及复发率比较 例 (%)

组别	例数	妊娠	复发
联合组	45	12 (26.67)	4 (8.89)
对照组	45	9 (20.00)	5 (11.11)
χ^2 值		0.56	0.00
P 值		>0.05	>0.05

3 讨论

子宫内膜异位症是一种复发性高、侵袭性强和激素依赖性的育龄期妇女常见疾病,有资料显示,在不孕妇女群体中合并患有子宫内膜异位症的患者占 40.0% 以上^[5]。其发病机制尚不清楚,目前主要有体腔上皮化生学说、经血逆流种植学说、免疫学说等,因而临床上没有针对该疾病的特效药物,故手术治疗与激素治疗仍是该病的主要治疗方案。但患者尤其是Ⅲ期或Ⅳ期患者的病灶常发生周围组织浸润粘连,导致手术视野下病灶界限模糊,手术完全病灶切除难度较大,且术后复发率仍较高^[6]。因此在进行子宫内膜异位症保守手术后采用药物辅助治疗成为最佳的治疗方案。目前临床主要应用的药物有促性腺激素释放激素激动剂、雄激素类衍生物等^[7],本研究选择促性腺激素释放激素激动剂曲普瑞林与多成分激素代替药物克龄蒙进行治疗。

曲普瑞林作为 GnRH- α , 可与 GnRH 受体结合,但它要比体内正常激素与 GnRH 受体结合力强 100 倍以上^[8],治疗的前期可刺激垂体释放 LH、FSH 等,使得患者血中雌激素与孕激素出现短暂性增高^[9],但长期持续使用可使得 GnRH 受体被耗尽,使得垂体分泌的 LH、FSH 减少,进一步降低卵巢分泌的 E2、P 等激素,造成暂时性可逆性的绝经状态^[10],抑制子宫内膜异位症病灶的生长,从而弥补手术缺陷,降低患者术后复发的风险。但由于其不良反应较多,其中包

括低雌激素水平导致骨质疏松等不可逆的不良反应^[11],限制了其在临床上的应用,现尝试通过适量增加机体雌性激素即“反加法”^[12],以尝试减轻患者不良反应。本研究结果中,两组患者治疗后 E2、FSH、LH 水平均较治疗前明显降低,而治疗后联合组患者 E2 和 LH 水平均高于对照组,而 FSH 水平则低于对照组;说明联合使用克龄蒙后可有效增加血清中 E2、LH 水平,但整体雌激素水平仍处于一个较低的水平,有研究发现雌激素浓度维持在 30 ~ 45 pg/mol 时,可增加骨密度但不刺激子宫内膜增生,而当 E2 水平高于 100 pg/mol 时不仅导致子宫内膜异位增生,更加重患者疼痛^[13],本文中,治疗后两组患者 VAS 评分均低于治疗前,而治疗后联合组患者的 VAS 评分及 Kuppperman 评分均优于对照组,说明联合使用克龄蒙可有效降低患者疼痛情况,并减少单纯使用曲普瑞林导致的潮热出汗、失眠、性生活障碍等低激素症候群。克龄蒙的主要成分为雌二醇环丙孕酮和戊酸雌二醇,可直接快速补充机体雌激素^[14],两组患者结束治疗后的妊娠率及复发率比较差异无统计学意义,说明联合使用克龄蒙并不影响临床治疗效果,可保证患者使用曲普瑞林治疗的有效性。

综上所述,使用克龄蒙结合曲普瑞林治疗子宫内膜异位症可有效调整患者血清雌激素水平,改善曲普瑞林单独使用时低雌激素水平导致的不良反应,且不影响临床疗效。

参考文献

- [1] Koga K, Takamura M, Fujii T, et al. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis [J]. Fertil Steril, 2015, 104 (4): 793 - 801.
- [2] 刘霞, 张红霞, 王丽萍, 等. 不同剂量长效曲普瑞林对子宫内膜异位症患者术后的疗效 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93 (3): 208 - 211.
- [3] Facchin F, Barbara G, Saita E, et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference [J]. Psychosom Obstet Gynaecol, 2015, 36 (4): 135 - 141.
- [4] 郑鑫, 薛翔. 克龄蒙联合促性腺激素释放激素激动剂在子宫内膜异位症患者中的应用及效果 [J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24 (14): 3191 - 3192.

(下转第 383 页)

高;地佐辛的镇痛机制,有必要进一步研究。

参考文献

- [1] Robert KS, Simon CH. 麻醉药理学与生理学手册[M]. 薛富善, 米卫东, 译. 北京:人民卫生出版社, 2010.
- [2] 徐建国, 罗爱伦, 吴新民, 等. 地佐辛术后镇痛专家建议[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(9): 921 - 922.
- [3] 王琳, 徐铭军, 魏江. 超声引导腹横肌平面阻滞对剖宫产术后镇痛的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(7): 661 - 664.
- [4] 朱爱兵, 沈明坤, 徐志勇. 地佐辛静脉用药对剖宫产产妇术后宫缩痛的影响[J]. 中国综合临床, 2011, 27(11): 1207 - 1209.
- [5] 张熙, 王东伟, 张娟, 等. 地佐辛不同给药时间对七氟醚复合麻醉患者恢复期躁动的影响[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(9): 1195 - 1198.
- [6] 张再莉, 吕黄伟. 不同剂量的地佐辛对丙泊酚靶控输注意识消失 CP50 的影响[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(2): 231 - 234.
- [7] Liu R, Huang XP, Yeliseev A, et al. Novel molecular targets of dezocine and their clinical implications [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(3): 714 - 723.
- [8] 徐刚, 李平松, 主父中印, 等. 地佐辛联合氟比洛芬酯治疗烧伤急性疼痛的临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2015(24): 122 - 123.
- [9] 赵启兵, 黄朝胜, 黄太林. 地佐辛复合依托咪酯静脉麻醉对无痛胃镜患者术后苏醒和认知功能的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(2): 226 - 228.
- [10] 刘学龙, 李思远, 杭博, 等. 右美托咪定复合地佐辛用于面部整形手术麻醉的临床研究[J]. 中国临床研究, 2016, 29(10): 1378 - 1380.
- [11] Morgan D, Cook CD, Smith MA, et al. An examination of the interactions between the antinociceptive effects of morphine and various mu-opioids: the role of intrinsic efficacy and stimulus intensity [J]. *Anesth Analg*, 1999, 88(2): 407 - 413.
- [12] Chen JC, Smith ER, Cahill M, et al. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine [J]. *Life Sci*, 1993, 52(4): 389 - 396.
- [5] Mckinnon B, Mueller MD, Nirgianakis K, et al. Comparison of ovarian cancer markers in endometriosis favours HE4 over CA125 [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5179 - 5184.
- [6] Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, et al. Abundance and localization of progesterone receptor isoforms in endometrium in women with and without endometriosis and in peritoneal and ovarian endometriotic implants [J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(9): 1153 - 1161.
- [7] 许广慧. 腹腔镜联合醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位症疗效分析[J]. 河南外科学杂志, 2017, 23(1): 120 - 120, 121.
- [8] 姚吉, 刘淑岩, 陈乐林. 子宫内膜异位症术后应用不同剂量长效曲普瑞林的疗效观察[J]. 现代医院, 2014, 14(9): 15 - 17.
- [9] 黄新琳. 子宫内膜异位症腹腔镜术后曲普瑞林个体化治疗的临床效果及对血清激素水平的影响[J]. 海峡药学, 2016, 28(3): 121 - 122.
- [10] 聂亚娟. 腹腔镜术联合醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位症的临床效果观察[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(23): 118 - 119.
- [11] 邓丽娜. 曲普瑞林反向添加疗法对子宫内膜异位症患者疗效及不良反应的影响[J]. 数理医药学杂志, 2017, 30(2): 259 - 260.
- [12] 杜爱平. 曲普瑞林 + 反加疗法联合中药对腹腔镜术后重度子宫内膜异位症患者疼痛感及远期复发率的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(17): 1918 - 1920.
- [13] Vitonis AF, Vincent K, Rahmioglu N, et al. World endometriosis research foundation endometriosis phenome and biobanking harmonization project; II. clinical and covariate phenotype data collection in endometriosis research [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(5): 1223 - 1232.
- [14] 何君. 克龄蒙对绝经综合征患者临床症状和自身激素水平的影响[J]. 北方药学, 2017, 14(1): 81.

收稿日期: 2017 - 09 - 15 编辑: 王娜娜

(上接第 379 页)

收稿日期: 2017 - 08 - 21 修回日期: 2017 - 09 - 20 编辑: 王宇