

炔雌醇屈螺酮对子宫内膜异位症相关盆腔疼痛的疗效

邱春萍, 胡小英

(海南妇产科医院有限公司 妇产科, 海口 570000)

【摘要】目的: 为研究炔雌醇 30 μg 和屈螺酮 3 mg 灵活扩展方案 (flexible extended regimen, FER) 与安慰剂相比, 治疗子宫内膜异位症相关盆腔疼痛 (endometriosis-associated pelvic pain, EAPP) 的疗效和安全性。**方法:** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月于海南妇产科医院有限公司妇产科住院患者 311 例作为研究对象, 随机分配到观察组、安慰剂组或地诺孕素组。观察组 (130 例) 服用炔雌醇 30 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 和屈螺酮 3 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 120 天, 若连续 ≥ 3 d 出血或在服药第 25 ~ 120 d 内出血后, 则连续停药 4 d; 安慰剂组 (128 例) 在服用安慰剂 24 周后改为 FER 治疗; 地诺孕素组 (53 例) 患者接受地诺孕素 2 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的治疗方案。3 组患者均需接受持续 52 周的治疗。分析比较 3 组患者治疗前后的血清 E_2 水平、EAPP 评分、子宫内膜瘤的平均几何尺寸等。**结果:** 治疗 24 周后, 观察组血清 E_2 水平比治疗前有所下降 [(49.5 \pm 10.0) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. (41.6 \pm 2.1) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.01$], 安慰剂组没有显著变化 [(45.2 \pm 4.3) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. (45.1 \pm 4.0) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P > 0.05$]。治疗 24 周后, 观察组的 EAPP 评分均优于安慰剂组和地诺孕素组 ($F = 1.283$, $P < 0.001$)。治疗 24 周后, 观察组子宫内膜瘤的平均几何尺寸减小 [(29.9 \pm 1.6) mm vs. (24.3 \pm 1.8) mm, $P < 0.001$], 安慰剂组几乎无变化 [(28.9 \pm 1.6) mm vs. (28.8 \pm 1.6) mm, $P > 0.05$], 地诺孕素组无显著变化 [(27.3 \pm 1.4) mm vs. (27.1 \pm 1.3) mm, $P > 0.05$]。治疗 52 周后, 3 组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** FER 改善了治疗 EAPP 的效果, 并具有良好的耐受性, 提示其可能是治疗子宫内膜异位症的一种新的选择。

【关键词】 子宫内膜异位症; 炔雌醇屈螺酮; 盆腔疼痛

【中图分类号】 R984

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)05-0053-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.012

Efficacy analysis of ethinyl estradiol drospirenone in the treatment of endometriosis-related pelvic pain

QIU Chun-ping, HU Xiao-ying

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Hainan Obstetrics and Gynecology Hospital Co., Ltd, Haiko 570000, China)

【Abstract】 Objective: To study the efficacy and safety of 30 μg ethinylestradiol and 3 mg flexe extended regimen (FER) in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain (EAPP). **Methods:** Totally 311 cases of gynecological and obstetric inpatients from January 2016 to June 2018 in Hainan Gynecology and Obstetrics Hospital Co., Ltd were randomly assigned to the observation group, placebo group or dinoprotein group. The observation group received 30 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ethinylestradiol and 3 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ droxone for 120 d. If bleeding lasted more than 3 days or bleeding within 25th-120th days, the observation group ($n = 130$) stopped taking ethinylestradiol for 4 d. The placebo group ($n = 128$) was treated with FER after 24 weeks of taking placebo. The dinoprotein group ($n = 53$) received dinoprotein 2 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$. All the 3 groups were treated for 52 weeks. Serum E_2 level, EAPP score and average geometric size of endometrioma were analyzed and compared before and after treatment in the 3 groups. **Results:** After 24 weeks of treatment, the level of serum E_2 in the observation group decreased [(49.5 \pm 10.0) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. (41.6 \pm 2.1) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.01$], and there was no significant change in the placebo group [(45.2 \pm 4.3) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. (45.1 \pm 4.0) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P > 0.05$]. After 24 weeks of treatment, the EAPP score of the observation group was better than that of the placebo group and the dinoprotein group ($F = 1.283$, $P < 0.001$). After 24 weeks of treatment, the mean size of endometrioma in the observation group decreased [(29.9 \pm 1.6) mm vs. (24.3 \pm 1.8) mm, $P < 0.001$], and there was almost no change in the placebo group [(28.9 \pm 1.6) mm vs. (28.8 \pm 1.6) mm, $P > 0.05$] and in the dinoprotein group [(27.3 \pm 1.4) mm vs. (27.1 \pm 1.3) mm, $P > 0.05$]. After 52 weeks of treatment, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** FER improves the efficacy and tolerance of EAPP, suggesting that FER may be a new option for the treatment of endometriosis.

【Key words】 endometriosis; ethinyl estradiol drospirenone; pelvic pain

[收稿日期] 2018-09-28

[作者简介] 邱春萍, 女, 大学本科, 副主任医师; 研究方向: 妇产科; Tel: 18102661693; E-mail: yemianshi99@163.com

子宫内膜异位症是有活性的内膜细胞种植在子宫内以外的位置而形成的一种常见妇科疾病^[1]。在女性人群中发病率约为10%，可影响适龄女性的生育，在不孕女性中发病率则高达约25%~50%^[2]。子宫内膜异位症的临床症状包括月经疼痛、非经期下腹痛、腰背痛、排便疼痛和性交困难，影响患者生活质量^[3-4]。

近年来，多种方法用于子宫内膜异位症的治疗。腹腔镜清除子宫内膜异位病灶可改善疼痛，但有一定创伤^[5]；促性腺激素释放激素激动剂作为长期激素疗法被广泛应用，但由于其导致雌激素水平低下和骨量减少，使用范围有限^[6]；低剂量的雌激素/孕激素产品也被作为一线药物用于治疗，但是对其治疗子宫内膜异位症相关盆腔疼痛（endometriosis-associated pelvic pain, EAPP）的报道较少^[7]。因此，本研究选择子宫内膜异位症住院患者作为研究对象，评估炔雌醇屈螺酮治疗子宫内膜异位症相关性盆腔疼痛的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2016年1月至2018年6月于海南妇产科医院有限公司（以下简称我院）妇产科住院患者311例作为研究对象。本研究已通过我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准 ①纳入标准：临床确诊为子宫内膜异位症；>20岁；有盆腔压痛；签署知情同意书。②排除标准：研究开始前2个月内接受过子宫内膜异位症手术治疗或腹腔镜检查。

1.2.2 分组方法 所有纳入患者根据随机数字表法分为观察组、安慰剂组或地诺孕素组。其中观察组130例，安慰剂组128例，地诺孕素组53例。

1.2.3 治疗方法 观察组患者在月经的第1~5天内开始口服屈螺酮炔雌醇片（生产厂家：Bayer Weimar GmbH & Co. KG，批准文号：国药准字J20171071，规格：屈螺酮3 mg + 炔雌醇0.03 mg），每日1次，连续120 d，其中4 d为免片间隔；如果在120 d后，或出血连续3 d以上，或在第25至120天出血，则停药4 d，之后再开始下一个治疗周

期。安慰剂组患者按照与观察组患者相同的标准口服安慰剂，疗程24周，之后与观察组一样口服屈螺酮炔雌醇片，至52周。地诺孕素组患者口服地诺孕素片（生产厂家：Bayer Weimar GmbH & Co. KG，批准文号：国药准字H20180090，规格：2 mg），每次1 mg，每日2次，共52周。所有患者均每4周随访1次。

1.2.4 观察指标 ①EAPP评分，主要包括盆腔疼痛、性交困难和排便疼痛，采用从0（无疼痛）到10（极度疼痛）分作为评估标准，由患者根据24 h内最严重疼痛进行评分。②子宫硬结、盆腔压痛、子宫内膜瘤大小和数量、子宫内膜厚度、出血天数等。子宫硬结和盆腔压痛通过妇科检查进行评估，按程度分别为0（无）、1（轻度）、2（中度）或3（严重）；子宫内膜瘤的大小和数量、子宫内膜厚度通过经阴道超声进行确定。③不良反应。

1.3 统计分析

对所采集数据使用SPSS 18.0软件进行统计分析。计数资料以率（%）表示，采用 χ^2 检验，计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用方差分析或者 t 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基本情况比较

本研究共纳入患者312例，其中1例安慰剂组患者未接受治疗，最终纳入患者311例，3组间的基本情况比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。

2.2 24周后3组患者EAPP评分

至24周，观察组、安慰剂组与地诺孕素组共有43例患者停止治疗。观察组EAPP评分为（ 3.8 ± 1.5 ）分，低于安慰剂组评分（ 7.6 ± 2.2 ）分和地诺孕素组（ 6.4 ± 1.3 ）分，差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。

2.3 24周后3组患者子宫硬化、子宫活动受限和盆腔压痛情况

24周后，观察组无或轻度子宫硬化、子宫活动受限和盆腔压痛的患者比例均明显高于治疗前，差异具有统计学意义（ $P < 0.01$ ），见表2。

2.4 24周后3组患者子宫内膜瘤情况

24周后，观察组的子宫内膜瘤数量与治疗前比较略有下降，子宫内膜瘤的平均几何尺寸比治疗前

减小,差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$),见表3。

2.5 24周后3组患者血清 E_2 水平和子宫内膜厚度变化

24周后,观察组血清 E_2 水平比治疗前有所下降,子宫内膜厚度比治疗前有所增加,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),见表4。

2.6 24周后3组患者出血天数情况

24周后,3组患者出血天数分别为观察组 (27.4 ± 14.7) d,安慰剂组 (25.1 ± 8.2) d,地诺孕素组 (26.4 ± 11.3) d。52周后,3组患者出血天数分别为观察组 (20.2 ± 13.0) d,安慰剂组 (22.5 ± 10.6) d,地诺孕素组 (26.1 ± 25.8) d。3组间出血天数比较,差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

表1 2组患者基本情况比较

项目	观察组($n=130$)	安慰剂组($n=128$)	地诺孕素($n=53$)	t 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	35.4 ± 6.8	35.4 ± 6.7	33.4 ± 7.1	1.896	0.152
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	21.3 ± 2.4	21.0 ± 2.1	21.3 ± 2.4	0.651	0.522
血压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)					
收缩压	111.7 ± 11.7	111.4 ± 10.1	110.9 ± 11.7	0.100	0.905
舒张压	66.6 ± 9.7	66.5 ± 8.1	67.4 ± 9.7	0.201	0.818
吸烟史[$n(\%)$]				5.486	0.241
从来没有	101(77.4)	94(73.5)	33(62.3)		
曾经有	11(8.5)	14(10.9)	10(18.9)		
现在有	18(13.1)	20(15.6)	10(18.8)		
出血时间(周, $\bar{x} \pm s$)	14.9 ± 4.3	15.6 ± 4.4	15.1 ± 3.3	0.927	0.397
痛经[$n(\%)$]	81(62.5)	87(68.0)	39(73.4)	1.502	0.234
盆腔疼痛与月经无关[$n(\%)$]	60(46.7)	50(39.1)	18(34.7)	1.183	0.156
性交疼痛[$n(\%)$]	36(27.7)	37(28.9)	18(34.6)	0.292	0.128
痛觉过敏[$n(\%)$]	8(6.1)	11(8.6)	9(17.0)	0.610	0.905
胃肠道症状[$n(\%)$]	5(3.8)	8(6.2)	3(5.7)	0.046	0.069
子宫肌瘤[$n(\%)$]	42(32.7)	36(28.1)	13(24.7)	0.109	0.106

表2 24周后3组患者子宫硬化、子宫活动受限和盆腔压痛情况(%)

组别	“无”或“轻度”子宫硬化				“无”或“轻度”子宫硬化、子宫活动受限				“无”或“轻度”盆腔压痛			
	治疗前	治疗后	χ^2 值	P 值	治疗前	治疗后	χ^2 值	P 值	治疗前	治疗后	χ^2 值	P 值
观察组($n=130$)	63.1	85.6	2.23	<0.01	70.8	81.7	0.87	<0.01	57.7	85.6	1.85	<0.01
安慰剂组($n=128$)	71.9	74.8	6.12	0.43	71.1	72.1	2.88	0.86	63.3	64.9	6.13	1.03
地诺孕素组($n=53$)	64.2	69.4	5.08	0.11	70.2	71.5	5.74	1.22	60.3	62.5	4.81	0.78

表3 24周后3组患者子宫内膜瘤情况($\bar{x} \pm s$)

组别	子宫内膜瘤数量(个)				子宫内膜瘤的平均几何尺寸(mm)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组($n=130$)	2.0 ± 1.5	2.0 ± 1.5	1.23	<0.01	29.9 ± 1.6	24.3 ± 1.8	0.87	<0.01
安慰剂组($n=128$)	1.3 ± 0.9	1.4 ± 0.8	5.16	1.02	28.9 ± 1.6	28.8 ± 1.6	2.88	0.77
地诺孕素组($n=53$)	1.8 ± 0.5	1.7 ± 0.3	3.96	0.95	27.3 ± 1.4	27.1 ± 1.3	5.74	1.27

表4 24周后3组患者血清 E_2 水平和子宫内膜厚度变化($\bar{x} \pm s$)

组别	血清 E_2 水平($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)				子宫内膜厚度(mm)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组($n=130$)	49.5 ± 10.0	41.6 ± 2.1	3.23	<0.01	4.2 ± 2.4	10.7 ± 3.8	1.82	<0.01
安慰剂组($n=128$)	45.2 ± 4.3	45.1 ± 4.0	4.56	1.52	3.9 ± 1.3	8.6 ± 4.1	2.80	0.97
地诺孕素组($n=53$)	47.4 ± 5.1	46.4 ± 3.3	4.91	0.90	4.2 ± 2.1	9.2 ± 1.3	6.47	1.72

2.7 52周后3组患者不良反应发生情况

3组患者不良反应的总体发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。共有3例患者出现较为严重的不良反应,包括胸腔积液1例,出血性卵巢囊肿1例,深静脉血栓1例,无死亡病例。

3 讨论

子宫内位症是临床上常见的一种妇科疾病,多见于24~45岁的育龄妇女,近年来随着社会环境的变化,其发病率呈明显上升趋势。子宫内位症是一种慢性疾病,伴有广泛的疼痛症状,包括月经疼痛,非经期的下腹痛,腰背痛,排便疼痛,性交困难以及其他疾病。同时,子宫内位症具有种植、侵蚀与远处转移能力。对子宫内位症的治疗,常用的有促性腺激素释放激素激动剂,但其价格较高,且存在降低雌激素水平、造成骨量减少等缺点^[8]。在这些症状中,盆腔疼痛最常见,疼痛会严重影响生活质量^[9]。目前对子宫内位症的治疗还是以缓解疼痛为主^[10-11]。有研究报告,孕激素对子宫内位症的疗效较好^[12],但使用孕激素单药治疗时,不规则阴道出血的频率高^[13-14]。

本研究观察炔雌醇屈螺酮联合治疗子宫内位症相关盆腔疼痛的作用,效果明显。结果表明,观察组在治疗24周后的EAPP疼痛评分低于安慰剂组和地诺孕素组,观察组“无”或“轻度”子宫硬化、子宫活动受限和盆腔压痛的患者比例均明显高于治疗前,血清E₂水平比治疗前有所下降,子宫内位厚度比治疗前有所增加,且3组患者出血天数、不良反应的总体发生率无差别。说明FER可有效缓解碰墙疼痛,改善预后,减少子宫内位瘤的大小和数量,且不增加不良反应发生率和出血天数,疗效理想。

本次研究也有一定的局限性,如由于医院条件及经费限制,3组患者的样本量并不均衡,病例数有较大差异,但基线资料显示人口学特征在3组间的分布具有可比性。今后可以扩大样本量以及采用多中心研究,进一步论证FER对子宫内位症相关盆腔疼痛的治疗效果。

综上,FER可有效地改善疼痛子宫内位症,并且耐受性良好,为治疗子宫内位症提供了新的选择,而更进一步的疗效需要更多的临床试验来证明。

【参考文献】

- [1] Abadía-Barrero C E. Kangaroo mother care in Colombia: a subaltern health innovation against for-profit biomedicine [J]. *Med Anthropol* Q, 2018, 32(3): 384-403.
- [2] Abokhrais I M, Saunders P T K, Denison F C, et al. A pilot randomised double blind controlled trial of the efficacy of purified fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT): study protocol [J]. *Pilot Feasibility Stud*, 2018, 4(8): 83-89.
- [3] Agarwal R, Shruthi R, Radhakrishnan G, et al. Evaluation of dehydroepiandrosterone supplementation on diminished ovarian reserve: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2017, 67(2): 137-142.
- [4] Agudelo S, Gamboa O, Rodriguez F, et al. The effect of skin-to-skin contact at birth, early versus immediate, on the duration of exclusive human lactancy in full-term newborns treated at the Clínica Universidad de La Sabana: study protocol for a randomized clinical trial [J]. *Trials*, 2016, 17(1): 521.
- [5] Akarsu S, Gode F, Isik A Z, et al. Comparison of the morphokinetic parameters of embryos according to ovarian reserve in IVF cycles [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(9): 733-736.
- [6] Alammar R, Lightfoot M, Hur H C. Impact of cystectomy on ovarian reserve: review of the literature [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017, 24(2): 247-257.
- [7] Alghamdi M, Al-Mallah M, Keteyian S, et al. Predicting diabetes mellitus using SMOTE and ensemble machine learning approach: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) project [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0179805.
- [8] Amaliya S, Rustina Y, Agustini N. Comparison of various kangaroo mother care carriers on maternal comfort: a pilot study [J]. *Compr Child Adolesc Nurs*, 2017, 40(Suppl): S52-S61.
- [9] Andre G M, Martins Trevisan C, Pedruzzi I N, et al. The impact of FSHR gene polymorphisms Ala307Thr and Asn680Ser in the endometriosis development [J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 12(3): 113-119.
- [10] Barra F, Scala C, Mais V, et al. Investigational drugs for the treatment of endometriosis, an update on recent developments [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 7(4): 88-95.
- [11] Angeli F. Promoting developmental care in maternity and neonatal units [J]. *Rev Infirm*, 2017, 66(229): 41-43.
- [12] Arevalo N, Mendez R. "Mushroom cap" sign in deep rectosigmoid endometriosis [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 3(6): 114-121.
- [13] Baley J, Committee On F, Newborn. Skin-to-skin care for term and preterm infants in the Neonatal ICU [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(3): 596-599.
- [14] Barut M U, Agacayak E, Bozkurt M, et al. There is a positive correlation between socioeconomic status and ovarian reserve in women of reproductive age [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22(18): 4386-4392.

(本文编辑:许媛媛)