

曲普瑞林联合克龄蒙对腹腔镜子宫内位症患者术后安全性及预后的影响

王爽

(盘锦市中心医院 妇产科, 辽宁 盘锦 124000)

【摘要】目的:探讨曲普瑞林联合克龄蒙对腹腔镜子宫内位症(endometriosis, EMS)患者术后安全性及复发的影响。**方法:**选取2015年6月至2017年12月盘锦市中心医院腹腔镜EMS术后患者,按照随机数字表分为曲-克组和单曲组。单曲组给予曲普瑞林治疗,曲-克组在单曲组基础上联合克龄蒙反加疗法。**结果:**治疗后曲-克组和单曲组雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);曲-克组治疗后FSH、 E_2 、LH水平高于单曲组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);曲-克组和单曲组治疗3、6个月后疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scoring, VAS)得分[(2.32 ± 0.62)、(1.52 ± 0.51)分和(3.57 ± 0.74)、(2.65 ± 0.69)分]明显低于治疗前[(5.70 ± 0.84)和(5.67 ± 0.85)分],曲-克组治疗3、6个月后VAS得分明显低于单曲组,差异有统计学意义($P < 0.05$);曲-克组不良反应发生率(14.63%)明显低于单曲组(34.15%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**曲普瑞林联合克龄蒙反加疗法可有效提高腹腔镜EMS术后患者的安全性,且具有良好的疗效,不会增加复发风险。

【关键词】曲普瑞林;克龄蒙;腹腔镜;子宫内位症;安全性;复发

【中图分类号】R711.71; R977.1

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2019)08-0057-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.014

The effect of triptorelin combined with climen on safety and recurrence of patients after laparoscopic endometriosis

WANG Shuang

(Department of Obstetrics and Gynecology, Panjin Central Hospital, Liaoning Panjin 124000, China)

【Abstract】 Objective: To discuss the effect of triptorelin combined with climen on safety and recurrence of patients after laparoscopic endometriosis (EMS). **Methods:** Patients with laparoscopic EMS were selected from June 2015 to December 2017 in Panjin Central Hospital. According to the random number table, they were divided into the single triptorelin group and triptorelin climen group. The single triptorelin group was treated with triptorelin, and the triptorelin climen group was combined with clindamycin plus therapy. **Results:** After the treatment, estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH) levels in the single triptorelin group and triptorelin climen group were significantly lower than those in the before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After the treatment, the levels of FSH, E_2 , LH in the triptorelin climen group were higher than that in the single triptorelin group, however, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Three, six months after treatment, visual analogue scale (VAS) scores of pain in the single triptorelin group and triptorelin climen group [(2.32 ± 0.62), (1.52 ± 0.51) and (3.57 ± 0.74), (2.65 ± 0.69)] were significantly lower than those in the before [(5.70 ± 0.84) and (5.67 ± 0.85)] . Three, six months after treatment, VAS scores in the triptorelin climen group were significantly lower than those in the single triptorelin group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The adverse reactions rate in the triptorelin climen group (14.63%) was significantly lower than that in the single triptorelin group (34.15%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Triptorelin combined with climen therapy can effectively improve the safety of patients after laparoscopic EMS. It has good curative effect, and does not increase the risk of recurrence.

【Key words】 triptorelin; climen; laparoscopic; endometriosis; safety; recurrence

[收稿日期] 2019-03-20

[作者简介] 王爽,女,硕士,副主任医师;研究方向:产科;Tel: 15942750350; E-mail: 46269725@qq.com

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMS) 是临床常见的良性妇科疾病之一, 多发生于生育年龄女性, 可导致月经不规律, 经量增多、痛经、不孕等症状, 严重危害患者健康^[1]。目前, 腹腔镜手术是EMS常用的治疗方法, 其可有效清除病灶组织而控制病情, 且术后结合曲普瑞林等促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRH-a), 可有效巩固治疗疗效、减少复发, 但易因性激素抑制而引起低激素症候群, 常易出现多种不良反应而影响治疗安全性^[2-3]。而克龄蒙 (戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装) 是临床上常用的性激素药物, 已逐渐被应用于多种妇科疾病治疗中, 具有调节机体性激素分泌的作用^[4]。因此, 本研究通过给予腹腔镜EMS术后患者曲普瑞林联合克龄蒙反加疗法治疗, 探讨其对患者安全性及复发的影响, 以期临床安全、有效地治疗EMS提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2015年6月至2017年12月盘锦市中心医院腹腔镜EMS术后患者。纳入标准: ①由同一组医护人员实施腹腔镜EMS术且术后病理学诊断为EMS^[5]; ②无精神病史、年龄18~60岁; ③术前均有月经不规律、经量增多、痛经、不孕等症状; ④知情同意。排除标准: ①有心、肝、肾等严重疾病; ②有本次治疗药物过敏史; ③有恶性肿瘤或高血压、糖尿病等; ④治疗前3个月有激素、抗生素、免疫等治疗史。本研究经伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 按照随机数字表将所有患者分为曲-克组和单曲组。

1.2.2 治疗方法 单曲组给予曲普瑞林治疗, 即腹腔镜EMS术后给予3.75 mg 醋酸曲普瑞林注射液 (生产厂家: 长春金赛药业有限责任公司, 批准文号: 国药准字 H20044922, 规格: 1 mL : 0.1 mg) 肌注治疗, 每4周1次, 疗程为6个月; 曲-克组在单曲组基础上联合克龄蒙反加疗法, 即给予与单曲组相同的曲普瑞林治疗, 并给予克龄蒙 (生产厂家: 法国 DELPHARM Lille S. A. S. 公司, 批准文号: 国药准字 J20171040, 规格: 每盒21片) 口服

治疗, 初次剂量为每次1片, 每日1次, 依据患者自觉身体不适情况 (如潮热盗汗、乏力头晕、阴道干涩、剧烈疼痛等) 调节用药剂量, 对治疗3个月无不适者可停药, 对不适严重者可每2周增加0.5片, 最大剂量为每日2片, 疗程为3~6个月。

1.2.3 观察指标 ①性激素: 分别于治疗前、治疗6个月抽取外周静脉血6 mL 分离血清 (3000 r · min⁻¹, 10 min), 采用酶联免疫吸附法检测雌二醇 (estradiol, E₂)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH); ②疗效指标: 通过电话、复诊等方式随访12个月, 观察和记录患者排卵恢复时间、月经恢复时间、复发情况等; ③不良反应: 观察和记录潮热盗汗、乏力头晕、阴道干涩、剧烈疼痛等, 其中疼痛采用视觉模拟评分法 (visual analogue scoring, VAS)^[6-7]评估痛经、盆腔痛、关节痛等, 总分10分, 得分越高表示疼痛越剧烈, >6分为剧烈疼痛。

1.3 统计分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析, 计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩和 Z 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共观察患者82例, 曲-克组和单曲组各41例, 2组患者年龄、体质指数、患侧、美国生育学会 (American Fertility Society, AFS) 临床分类、月经期、月经周期比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表1。

2.2 2组患者FSH、E₂、LH水平情况

治疗前曲-克组和单曲组FSH、E₂、LH水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 曲-克组和单曲组治疗后的FSH、E₂、LH水平明显低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 曲-克组治疗后FSH、E₂、LH水平高于单曲组, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表2。

2.3 2组患者疗效指标情况

治疗后曲-克组和单曲组排卵恢复时间、月经恢复时间、复发率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表3。

表1 2组患者一般情况比较

组别	患侧(左/右)	AFS 临床分类 (I / II / III)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质指数 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	月经期 (d, $\bar{x} \pm s$)	月经周期 (d, $\bar{x} \pm s$)
单曲组	28/22	16/22/3	32.56 \pm 5.58	23.62 \pm 2.75	5.47 \pm 0.71	29.24 \pm 3.41
曲-克组	30/20	17/22/4	32.82 \pm 5.61	23.57 \pm 2.74	5.50 \pm 0.73	29.01 \pm 3.38
$\chi^2/Z/t$ 值	0.328	0.887	0.224	0.173	0.295	0.204
P 值	0.727	0.376	0.814	0.863	0.768	0.842

注: AFS: 美国生育学会

表2 2组患者 FSH、E₂、LH 水平情况比较

组别	E ₂ ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)		FSH ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)		LH ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单曲组	274.43 \pm 32.38	114.52 \pm 14.21 *	5.11 \pm 0.92	1.34 \pm 0.35 *	7.50 \pm 1.26	1.84 \pm 0.53 *
曲-克组	272.48 \pm 32.45	116.43 \pm 16.68 *	5.15 \pm 0.95	1.38 \pm 0.38 *	7.56 \pm 1.31	1.90 \pm 0.58 *
t 值	0.394	1.024	0.194	0.472	0.211	0.507
P 值	0.695	0.309	0.847	0.611	0.833	0.585

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; E₂: 雌二醇; FSH: 卵泡刺激素; LH: 黄体生成素

表3 2组患者疗效指标比较

组别	排卵恢复时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	月经恢复时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	复发 [$n(\%)$]
单曲组	18.66 \pm 2.11	28.75 \pm 3.35	2(4.88)
曲-克组	19.02 \pm 2.29	29.51 \pm 3.54	3(7.32)
t/χ^2 值	0.740	0.998	0.213
P 值	0.461	0.321	0.644

表5 2组患者不良反应比较[$n(\%)$]

组别	潮热盗汗	乏力头晕	阴道干涩	剧烈疼痛	不良反应
单曲组	5(11.90)	3(7.32)	4(9.76)	2(4.88)	14(34.15)
曲-克组	2(4.88)	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	6(14.63)
χ^2 值					4.232
P 值					0.040

2.4 2组患者 VAS 得分情况

治疗前曲-克组和单曲组 VAS 得分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 曲-克组和单曲组治疗 3、6 个月后 VAS 得分均明显低于治疗前, 曲-克组治疗 3、6 个月后 VAS 得分均明显低于单曲组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表4 2组患者 VAS 得分情况比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
单曲组	5.67 \pm 0.85	3.57 \pm 0.74 *	2.65 \pm 0.69 *
曲-克组	5.70 \pm 0.84	2.32 \pm 0.62 *	1.52 \pm 0.51 *
t 值	0.161	8.291	8.433
P 值	0.872	<0.001	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$

2.5 2组患者不良反应情况

曲-克组不良反应率明显低于单曲组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

EMS 的主要治疗方法有腹腔镜术、抗性激素药物治疗等^[6-7], 且随着微创理念发展, 腹腔镜手术已成为 EMS 常用疗法, 通过清除病灶可有效控制病情, 同时配合抗性激素药物治疗可调节宫内性激素水平而使病灶凋亡、脱落, 有助于防治术后复发^[8-9]。而曲普瑞林是一种常用的抗性激素药物, 可通过与 GnRH 受体结合来降低垂体 GnRH 受体敏感性来抑制机体内多种性激素的合成和分泌, 在 EMS 的手术治疗中, 具有抑制垂体-性腺轴分泌功能、减缓靶组织钝化的作用, 有利于提高患者的疗效^[10-11]。但在 EMS 的抗性激素药物治疗中, 部分患者易因过度抑制性激素的合成和分泌而影响机体性激素平衡状态, 易引起低激素症候群, 从而导致潮热盗汗、乏力头晕、阴道干涩、疼痛等不良反应, 提示需适当为患者补充性激素以保障治疗的安全性^[12-13]。而有研究表明, 克龄蒙的主要成分为戊酸雌二醇和雌二醇环丙孕酮, 可有效补充和提高机体的性激素, 有利于改善机体低激素所致的不良症状^[14-15]。

本研究结果显示, 2组患者治疗后FSH、E₂、LH水平和治疗3、6个月后VAS得分明显低于治疗前, 曲-克组治疗3、6个月后VAS得分及不良反应发生率明显低于单曲组, 但曲-克组治疗后FSH、E₂、LH水平高于单曲组, 表明曲普瑞林联合克龄蒙反加疗法能够有效减少腹腔镜EMS术后患者的不良反应。这可能是由于在曲普瑞林治疗中, 其强效抑制激素的作用能够有效抑制腹腔镜EMS术后患者FSH、E₂、LH等性激素的合成和分泌, 但也易使患者性激素抑制过于剧烈而造成激素分泌紊乱, 出现低激素症候群, 导致潮热盗汗、乏力头晕、阴道干涩、疼痛等不良反应的发生。而本研究曲普瑞林联合克龄蒙反加疗法治疗中, 可能由于克龄蒙含有的戊酸雌二醇和雌二醇环丙孕酮, 能够适当地补充和提高性激素水平, 有助于调节机体性激素分泌平衡状态, 从而有效降低潮热盗汗、乏力头晕、阴道干涩、疼痛等不良反应的发生。

本研究中, 2组患者排卵恢复时间、月经恢复时间、复发率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 这可能是由于通过手术方式有效切除子宫内微小病灶, 而术后在曲普瑞林的治疗中, 其能诱导卵巢减少E₂等分泌, 抑制垂体-性腺轴分泌释放LH、FSH等, 进而抑制内膜细胞的生长而起到治疗的作用。本研究曲普瑞林联合克龄蒙反加疗法治疗中, 虽然能够补充和提高患者术后的性激素水平, 但由于本研究是依据患者自觉身体不适情况(如潮热盗汗、乏力头晕、阴道干涩、剧烈疼痛等)调节用药剂量, 仅小范围调节子宫、盆腔内的性激素水平, 因此不会显著减少对曲普瑞林治疗腹腔镜EMS术后患者的疗效影响, 避免了增加患者复发的风险。

本研究不足之处为克龄蒙对腹腔镜EMS术后患者激素调节机制复杂, 本次纳入病例数较少, 不足以代表所有患者情况, 需要更深入、更大样本的研究。但曲普瑞林联合克龄蒙反加疗法确切可提高腹腔镜EMS术后患者的安全性, 且疗效好, 不会增加复发风险, 值得临床推广。

【参考文献】

[1] Xue H, Liu M, Hao W, et al. Clinical evaluation of laparoscopic surgery combined with triptorelin acetate in patients with endometriosis and infertility [J]. Pak J Med Sci, 2018, 34 (5): 1064-1069.

- [2] 吴敏, 漆倩荣, 邹宇洁. 腹腔镜术后应用醋酸曲普瑞林治疗子宫内位异位症的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27 (8): 1094-1096.
- [3] Akhkubekova N K, Kaysinova A S, Fedorov A A, et al. The role of the combined balneotherapeutic treatment as the 'add-back therapy' against the background of the anti-hormonal effects of the agonists of gonadotropin-releasing hormone in the women suffering from endometriosis genitalis externa [J]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult, 2018, 95 (5): 31-39.
- [4] 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.
- [5] 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治指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50 (3): 161-169.
- [6] 胡茜, 刘兴琼, 魏璐, 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, 2016, 16 (25): 4899-4901.
- [7] Darwish B, Leleup G, Martin C, et al. Our experience with long-term triptorelin therapy in a large endometriosis nodule arising in an episiotomy scar [J]. Gynecol Obstet Fertil, 2015, 43 (11): 757-758.
- [8] 姜伶俐, 吴娣, 李惠新, 等. 腹腔镜联合药物对子宫内膜异位症疗效的随机对照临床试验 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30 (34): 5968-5970.
- [9] Roman H, Saint Ghislain M, Milles M, et al. Improvement of digestive complaints in women with severe colorectal endometriosis benefiting from continuous amenorrhoea triggered by triptorelin. A prospective pilot study [J]. Gynecol Obstet Fertil, 2015, 43 (9): 575-581.
- [10] 陈逢春, 黄利川, 郑明江, 等. 腹腔镜手术联合药物治疗子宫内膜异位合并不孕症的效果观察 [J]. 中国性科学, 2016, 25 (5): 132-134.
- [11] Ercan C M, Kayaalp O, Cengiz M, et al. Comparison of efficacy of bromocriptine and cabergoline to GnRH agonist in a rat endometriosis model [J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 291 (5): 1103-1111.
- [12] 李雪莹, 肖丽, 黄薇, 等. 促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症反向添加药物疗效比较研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33 (6): 605-608.
- [13] Wu D, Hu M, Hong L, et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 290 (3): 513-523.
- [14] 邓丽娜, 郭海霞, 张英, 等. 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 [J]. 中国临床研究, 2018, 31 (3): 377-379.
- [15] 何永清. 激素补充替代治疗对围绝经综合征妇女卵巢功能及改良 Kupperman 评分的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35 (11): 3035-3036.

(本文编辑: 许媛媛)