

注射用醋酸亮丙瑞林微球联合去氧孕烯炔雌醇在重度子宫内膜异位症患者中的应用观察

胡晓明

(河南省许昌市人民医院妇科 许昌 461099)

摘要:目的:探讨去氧孕烯炔雌醇联合注射用醋酸亮丙瑞林微球在重度子宫内膜异位症患者中的应用效果。方法:选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月收治的 78 例重度子宫内膜异位症患者,依照随机数字表法分为单一组和联合组,各 39 例。单一组采用去氧孕烯炔雌醇治疗,联合组采用去氧孕烯炔雌醇+注射用醋酸亮丙瑞林微球治疗。比较两组治疗前后主观症状评分及血清基质金属蛋白酶抑制剂-1、基质金属蛋白酶-9、促卵泡生成素、雌二醇、促黄体生成素水平。结果:治疗后联合组主观症状评分低于单一组($P<0.05$);与单一组比较,治疗后联合组血清基质金属蛋白酶抑制剂-1、基质金属蛋白酶-9、促卵泡生成素、雌二醇、促黄体生成素水平均较低($P<0.05$)。结论:注射用醋酸亮丙瑞林微球联合去氧孕烯炔雌醇应用于重度子宫内膜异位症患者可调节血清基质金属蛋白酶抑制剂-1、基质金属蛋白酶-9 平衡,降低性激素水平,减轻临床症状。

关键词:子宫内膜异位症;去氧孕烯炔雌醇;醋酸亮丙瑞林微球;性激素

中图分类号:R711.71

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.02.018

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)是指内膜组织于输卵管、腹膜、卵巢等子宫腔以外部位生长,其典型症状为月经异常、慢性盆腔痛、痛经、不孕,严重影响患者日常生活^[1-2]。腹腔镜手术为 EMS 主要治疗手段,能有效清除病灶,减轻临床症状,但其难以清除全部病灶,同时 EMS 具有种植性、侵袭性的特点,术后极易复发,因此,术后药物治疗 EMS 尤为重要^[3-6]。去氧孕烯炔雌醇为短效避孕药,可调控月经周期,减轻痛经症状^[7-8]。醋酸亮丙瑞林微球是一种抗激素药,可调节雌激素水平,促使子宫内膜萎缩,对治疗 EMS 有重要作用^[9-10]。本研究选取我院重度 EMS 术后患者为研究对象,旨在探讨去氧孕烯炔雌醇联合注射用醋酸亮丙瑞林微球的应用效果。现报道如下:

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月我院收治的 78 例重度 EMS 术后患者,依照随机数字表法分联合组和单一组,各 39 例。联合组年龄 28~37 岁,平均(32.45±2.14)岁;病程 5~48 个月,平均(2.16±0.73)年;月经周期 27~32 d,平均(29.78±1.05) d; 体质量指数(BMI)21~26 kg/m², 平均

(23.34±1.08) kg/m²。单一组年龄 27~36 岁,平均(31.67±2.09)岁;病程 6~48 个月,平均(2.28±0.79)年;月经周期 28~33 d,平均(30.24±1.06) d, BMI 20~27 kg/m², 平均(23.65±1.54) kg/m²。两组一般资料均衡可比($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 入组标准 (1)纳入标准:经 B 超、病理诊断确诊为 EMS,符合《子宫内膜异位症中西医结合诊治指南》^[11]诊断标准;美国生育协会分期(r-AFS)IV 期;患者知情本研究,签署知情同意书。(2)排除标准:存在其他代谢性、免疫系统、内分泌系统疾病;伴心、肝、肺、肾严重病变;术前 3 个月激素治疗史、其他影响生育及引发腹痛的疾病。

1.3 治疗方法 两组均行腹腔镜手术。

1.3.1 单一组 给予去氧孕烯炔雌醇片(注册证号 H20171176)治疗,术后 7 d 后,口服,1 片/次,1 次/d,持续用药 3 周,停药 1 周。持续治疗 24 周。

1.3.2 联合组 采用注射用醋酸亮丙瑞林微球(注册证号 H20130660)+去氧孕烯炔雌醇治疗,去氧孕烯炔雌醇方法剂量同单一组,注射用醋酸亮丙瑞林微球术后月经开始第 5 天,皮下注射,3.75 mg/次,

每 4 周 1 次。持续治疗 24 周。

1.3.3 检测方法 空腹取 5 ml 静脉血，离心(10 min, 3 000 r/min)，分离，取上清液，以酶联免疫吸附法测定两组血清基质金属蛋白酶抑制剂 -1 (TIMP-1)、基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9)、促卵泡生成素 (FSH)、雌二醇 (E₂)、促黄体生成素 (LH) 水平，试剂盒均购自美国 Bio-RAD 公司，仪器：酶标仪(美国, Bio-RAD550 型)。

1.4 观察指标 (1)比较两组治疗前后主观症状评分，包含性交痛、痛经、慢性盆腔痛，根据无、轻、中、重依次记 0、1、2、3 分，总分 0~9 分，得分越高，症状越重。(2)比较两组血清 FSH、E₂、LH 水平。(3)比较两组血清 TIMP-1、MMP-9 水平。

1.5 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析处理数据，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 *t* 检验，计数资料以 % 表示，采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后主观症状评分比较 治疗前，两组主观症状评分对比无显著差异 (P>0.05)；治疗后两组主观症状评分均较治疗前降低，且联合组低于单一组 (P<0.05)。见表 1。

表 1 两组治疗前后主观症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
联合组	39	7.82± 0.92	2.24± 0.31	35.894	0.000
单一组	39	8.04± 0.78	3.47± 0.45	31.693	0.000
t		1.139	14.057		
P		0.258	0.000		

2.2 两组治疗前后性激素水平比较 治疗前，两组血清 FSH、E₂、LH 水平对比无显著差异 (P>0.05)；治疗后两组血清 FSH、E₂、LH 水平均较治疗前降低，且联合组低于单一组 (P<0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前后性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	E ₂ (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	39	208.74± 21.27	78.45± 8.68*	7.38± 1.22	3.65± 0.72*	6.20± 0.95	2.47± 0.31*
单一组	39	211.38± 20.56	109.75± 9.84*	7.11± 1.04	5.41± 0.88*	6.58± 0.86	3.82± 0.53*
t		0.557	14.897	1.052	9.667	1.852	13.731
P		0.579	0.000	0.296	0.000	0.068	0.000

注：与同组治疗前比较，*P<0.05。

2.3 两组治疗前后 TIMP-1、MMP-9 水平比较 治疗后，两组血清 TIMP-1、MMP-9 水平均较治疗前降

低，且联合组低于单一组，差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 TIMP-1、MMP-9 水平比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TIMP-1		MMP-9	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	39	187.43± 23.76	128.23± 14.87*	291.57± 36.79	122.42± 21.97*
单一组	39	189.52± 25.38	145.61± 16.74*	288.48± 35.63	201.65± 34.56*
t		0.375	4.878	0.377	12.082
P		0.708	0.000	0.707	0.000

注：与同组治疗前比较，*P<0.05。

3 讨论

EMS 是妇科常见疾病之一，为良性病变，患病率约 10%，若未能及时治疗，可引发不孕，严重危害女性身心健康^[12]。腹腔镜手术可有效祛除病灶，并保留子宫、单双侧附件，恢复子宫正常解剖结构，然而其针对重度粘连、广泛病变难以彻底清除，复发风险

较高。故临床应及时选择科学有效地巩固治疗方案，以促进残留病灶坏死、萎缩，控制病情进展，预防复发。

去氧孕烯炔雌醇是由炔雌醇、去氧孕烯组成的复方制剂，对孕激素受体具有较强的亲和性，能抑制内膜中甾体受体，控制卵泡发育，调控内源性雌激

素、LH、FSH 水平,促进内膜蜕膜化,减少排卵,从而减轻痛经症状,预防经前综合征发生^[13]。醋酸亮丙瑞林是一种促性腺激素释放激素类似物,可作用于垂体,抑制卵巢分泌激素,同时降低雌激素含量,从而达到闭经作用,以缩小 EMS 病灶,减轻临床症状,但其生物稳定性差、半衰期短,难以穿过小肠上皮。结合其可降解聚合物制备而成的注射用醋酸亮丙瑞林微球能够实现药物均衡释放,同时能增加起效时间至 1 个月,因此能提高药物稳定性^[14-16]。本研究结果显示,治疗后联合组主观症状评分及血清 FSH、E₂、LH 水平均低于单一组 ($P < 0.05$),可见注射用醋酸亮丙瑞林微球联合去氧孕烯炔雌醇治疗重度 EMS 术后患者能有效减轻临床症状,改善性激素水平。

MMP-9 为重要酶物质,能降解细胞外基质、基底膜,而基底膜、细胞外基质降解过程与 EMS 发生、进展有密切关联性;TIMP-1 是分子量最大、活性最高的 MMP-9 抑制剂,生理状态正常时与 MMP-9 比例为 1:1,能维持细胞外基质破坏、修复过程平衡。如果发生 EMS,会导致 TIMP-1、MMP-9 含量异常升高,致使其比例失衡,继而引发各种病理变化^[17-18]。本研究结果显示,治疗后联合组血清 TIMP-1、MMP-9 水平均低于单一组 ($P < 0.05$),提示注射用醋酸亮丙瑞林微球 + 去氧孕烯炔雌醇有利于调节机体 TIMP-1、MMP-9 平衡,从而减轻患者疾病程度。

综上所述,重度 EMS 术后患者采用注射用醋酸亮丙瑞林微球、去氧孕烯炔雌醇联合治疗有利于调节 TIMP-1、MMP-9 平衡,降低性激素含量,减轻临床症状。

参考文献

[1] Almasi Mina Zamani, Hosseini Elham, Jafari Reza, et al. Evaluation of toll-like receptor 3 (TLR3) signaling pathway genes and its genetic polymorphisms in ectopic and eutopic endometrium of women with endometriosis [J]. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, 2021, 50(9): 102153.

(上接第 17 页) reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease [J]. Heart Lung, 2002, 31(4): 262-270.

[7] 罗吉, 刘溯. 左西孟旦治疗老年慢性心力衰竭的效果及安全性研究 [J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 56.

[8] 刘乃瑞. 芪参益气滴丸联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 341-344.

[9] 王祚克, 曾庆宁, 周晓露, 等. 益气复脉汤联合左西孟旦治疗老年心力衰竭的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 442-445.

[2] Netter Antoine, Dechaud H, Chêne G, et al. Surgical management of endometriotic women with pregnancy intention in France: A national snapshot of centers performing a high volume of endometriosis procedures [J]. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, 2021, 50(8): 102130.

[3] 濮莲芳, 金友存, 蔡钱根, 等. 重度子宫内膜异位术后左炔诺孕酮宫内缓释系统联合 GnRH- α 辅助治疗效果 [J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(1): 22-25.

[4] 李媛. 孕三烯酮联合腹腔镜治疗子宫内膜异位症对生育功能影响 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21(14): 2441-2443.

[5] 郭晨, 汪利群. 不同药物联合宫腹腔镜术对不孕症合并早中期子宫内膜异位症疗效比较 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(2): 271-274.

[6] 张苗, 应超, 李明珠. 注射用醋酸亮丙瑞林微球对子宫内膜异位症腹腔镜术后患者的临床价值 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(12): 2705-2707.

[7] 李宾, 丁芳, 梁攀. 子宫内膜异位症微创术后应用去氧孕烯炔雌醇与 GnRH- α 对患者预后的影响 [J]. 临床心身疾病杂志, 2018, 24(5): 29-32.

[8] 陶丽丹, 贾旺, 杨娜, 等. 稽留流产清宫术后去氧孕烯炔雌醇辅助治疗对子宫内膜组织 MMP9、TGF- β_3 mRNA 水平及内膜修复效果 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(9): 1956-1959.

[9] 张佟, 叶红. 丹莪妇康煎膏联合醋酸亮丙瑞林微球治疗复发性子宫内膜异位症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1424-1427.

[10] 刘叶, 冯春晖, 薛健. 丹黄祛瘀胶囊联合注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球对子宫内膜异位症合并不孕症腹腔镜术后患者血清炎症因子及性激素水平的影响 [J]. 河北中医, 2021, 43(1): 103-106.

[11] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 子宫内膜异位症中西医结合诊治指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1169-1176.

[12] 王芳, 叶梅青, 周园园. 红金消结胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(8): 2445-2448.

[13] 王丽华, 徐景杰, 张婧. 子宫内膜异位症腹腔镜术后应用促性腺激素释放激素激动药联合去氧孕烯炔雌醇的疗效 [J]. 武警医学, 2019, 30(3): 189-192.

[14] 刘友香, 刘梅. 注射用醋酸亮丙瑞林微球用于子宫内膜异位症术后患者的临床效果 [J]. 中国医药, 2018, 13(6): 917-920.

[15] 王慧香, 肖巍, 倪成香, 等. 注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球联合屈螺酮炔雌醇片长期维持治疗减缓 III-IV 期卵巢子宫内膜异位症腹腔镜保守手术后复发的临床疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(7): 832-835.

[16] 李爱金, 陶爽爽, 林丽娜, 等. 醋酸亮丙瑞林联合替勃龙治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者血清 EMAb 水平、激素分泌及月经周期的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(16): 3062-3065.

[17] 章琼, 滕慧, 胡玉利, 等. 注射用醋酸亮丙瑞林微球联合腹腔镜对子宫内膜异位症患者血清 TIMP-1 MMP-9 水平及受孕率的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25(5): 726-732.

[18] 顾晓蕊, 吴新华, 姬梦鸽, 等. 子宫内膜异位症患者血清 TIMP-1、MCP-1、MMP-9 水平及与不孕的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(2): 234-238.

(收稿日期: 2021-10-16)

[10] 李阳. 心电图 QRS 波时限与慢性心力衰竭患者 NT-proBNP 及预后的相关性分析 [J]. 中国医师杂志, 2020, 22(11): 1749-1752.

[11] 马园园, 王静, 罗琼, 等. 黄芪总皂苷药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(7): 153-157.

[12] 曹雅雯, 汤岐梅, 侯雅竹, 等. 葶苈子治疗心力衰竭的药理研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3123-3126.

[13] 董帅, 王辉, 谢治深. 丹参功用本草考证及现代药理认识 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(11): 152-155.

(收稿日期: 2021-12-28)