

复方口服避孕药的不同服药方法对于子宫内膜异位症痛经的疗效分析

王燕, 周萍

作者单位: 淮南市第一人民医院、蚌埠医学院第四附属医院妇产科, 安徽 淮南 232007

基金项目: 蚌埠医学院科研课题 (Byky1296NF)

摘要:目的 观察复方口服避孕药不同服药方法治疗子宫内膜异位症痛经的疗效分析。方法 采用随机数字表法将 2012 年 12 月至 2016 年 3 月淮南市第一人民医院妇产科收治 87 例子宫内膜异位症痛经病人分为 A、B、C 三组, A 组采用促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 治疗, B 组则给予达英-35 连续性口服, C 组则行达英-35 周期性口服, 比较各组临床疗效、治疗前后疼痛评分、性激素水平、血清血糖类抗原 125 (CA125)、骨密度水平及不良反应情况, 停药后随访 12 个月, 统计各组复发率。结果 A 组治疗总有效率为 96.55%, 与 C 组的 71.43% 相比差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.762, P < 0.009$), 与 B 组的 90.00% 比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.000, P = 0.317$); A、B 两组治疗后痛经评分、卵泡雌激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2) 水平均显著低于 C 组 ($P < 0.05$), 但 A、B 两组组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 三组治疗后性交痛 [(0.44 ± 0.12) 分] 比 [(1.01 ± 0.34) 分] 比 [(1.48 ± 1.17) 分]、盆腔痛 [(0.56 ± 0.45) 分] 比 [(0.85 ± 0.37) 分] 比 [(1.86 ± 1.28) 分] 评分比较差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 各组治疗后 CA125 水平比治疗前均显著下降 ($P < 0.05$); A 组治疗后骨密度 (1.24 ± 0.05) g/cm², 显著小于 B、C 两组, 但 A 组的骨钙素 (BGP) 水平 (6 994.91 ± 5 001.28) ng/L, 显著大于 B、C 两组 ($P < 0.05$); 各治疗组不良反应发生率、复发率比较均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 复方口服避孕药连续性给药治疗子宫内膜异位症与 GnRH-a 疗效相当, 相比其周期性给药有优势, 且安全性较高。

关键词: 复方口服避孕药; 连续性用药; 周期性用药; 子宫内膜异位症; 疼痛

Curative effect analysis on different administration methods of combined oral contraceptives in the treatment of dysmenorrhea caused by endometriosis

WANG Yan, ZHOU Ping

Author Affiliation: Department of Gynaecology and Obstetrics, The First People's Hospital of Huainan,

The Forth Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Huainan, Anhui 232007, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of different administration methods of combined oral contraceptives in the treatment of dysmenorrhea caused by endometriosis. **Methods** Eighty-seven patients with dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated in Department of Gynaecology and Obstetrics, The First People's Hospital of Huainan from December 2012 to March 2016 were assigned into group A, group B and group C. Group A was treated with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a), group B was treated with continuous oral administration of Diane-35, and group C was treated with periodic oral administration of Diane-35. The clinical efficacy, pain scores, sex hormone levels, serum levels of blood glucose antigen 125 (CA125), bone mineral density and adverse reactions were compared among groups. All patients were followed up for 12 months after drug withdrawal, and the recurrence rates in the three groups were statistically analyzed. **Results** The total effective rate of treatment in group A (96.55%) was significantly higher than 71.43% of group C with significant difference ($\chi^2 = 6.762, P < 0.009$), and was higher than 90% of group B with no significant difference ($\chi^2 = 1.000, P = 0.317$). After treatment, scores of dysmenorrhea, levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E_2) in group A and group B were significantly lower than those in group C ($P < 0.05$), but there was no significant difference between group A and group B ($P > 0.05$). There were significant differences among the three groups in dyspareunia scores [(0.44 ± 0.12) vs. (1.01 ± 0.34) vs. (1.48 ± 1.17)] and pelvic pain scores [(0.56 ± 0.45) vs. (0.85 ± 0.37) vs. (1.86 ± 1.28)] (all $P < 0.05$). After treatment, levels of CA125 in all groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the bone mineral density of group A (1.24 ± 0.05) g/cm² was significantly lower than that in group B and group C; the level of bone gla protein (BGP) of group A (6 994.91 ± 5 001.28) ng/L was significantly higher than that in group B and group C ($P < 0.05$). There was no significant difference among groups in the incidence of adverse drug reactions and the recurrence rate in 12 months of follow-up ($P > 0.05$). **Conclusion** The curative effect of continuous oral administration of combined oral contraceptives

is similar to that of GnRHa in treating endometriosis. Compared with periodic administration, it has more advantages and higher safety.

Key words: Combined oral contraceptives; Continuous administration; Periodic administration; Endometriosis; Pain

子宫内膜异位症作为一种临床常见妇科疾病,其典型表现为痛经及不孕,大部分病人表现出性交痛、非经期腹痛等症状,除了增加女性痛苦,影响其生活质量外,还易引发家庭矛盾,给家庭及社会造成沉重负担。内异症治疗的目的是“缩减去除病灶,减轻控制疼痛,治疗促进生育,预防减少复发”。手术治疗主要是切除病灶,恢复解剖。有生育要求的需行保守性手术,但术中散在微小病灶及深层病灶不易清除,术后复发率40%。部分病人可能于术后短短几个月内复发,不仅加大女性痛苦,而且会增加深入诊治难度。目前认为腹腔镜确诊、手术+药物为内异症的标准治疗方法^[1-3]。促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)、雌激素受体拮抗剂、孕激素等是目前常用药^[4-5],单独应用均有较好疗效,但不同药物的不良反应及复发情况存在一定差异。近年来随着复方口服避孕药(OCs)临床应用人群的不断增加,发现其不仅具有高效的避孕功能,亦可治疗原发性痛经、经前期综合征、功能失调性子宫出血、预防卵巢癌、子宫内膜癌等,尤其是在内异症相关症状的治疗方面具有广阔的前景。目前多数研究将其与GnRH-a联合使用,对于单独使用OCs治疗子宫内膜异位症疼痛研究较少。本研究通过前瞻性对照分析,观察保守性手术后OCs的不同服药方法对治疗子宫内膜异位症疼痛的疗效,以期为同行提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年12月至2016年3月在淮南市第一人民医院妇产科行保守性手术治疗的子宫内膜异位症病人,纳入标准:①术后病理学确诊为子宫内膜异位症;②继发性痛经并进行性加重者;③与月经周期相关的进行性加重的直肠刺激症状;④半年内未经任何激素治疗。排除标准:①有相关药物过敏及禁忌证者;②有其他合并症者;③术后短期内妊娠者;④医嘱依从性差者。剔除标准:①未能全程规范完成用药疗程者;②失访者;③随访资料不能完成统计分析者。最终纳入87例子宫内膜异位症病人,采用随机数字表法分为三组。A组(GnRH-a组)29例,年龄范围21~49岁,年龄(34.66 ± 8.02)岁,体质量范围45~61 kg,体质量(50.72 ± 5.09) kg; B组(OCs连续服药组)30例,年龄范围25~46岁,年龄(35.40 ± 6.34)岁,体质量范围43~62 kg,体质量(51.40 ± 6.34) kg; C组(OCs周期服药组)28例,年龄范围22~51岁,年龄

(35.36 ± 7.49)岁,体质量范围41~65 kg,体质量(49.64 ± 6.21) kg。A、B、C三组年龄($F = 0.094$, $P = 0.910$),体质量($F = 0.651$, $P = 0.524$)比较差异无统计学意义,具有可比性。参照美国生育学会(AFS)提出的“修正子宫内膜异位症分期法”进行评分分期,A、B、C三组中各期病例数分别为I期4、3、4例,II期12、13、11例,III期10、10、9例,IV期3、4、4例;三组各期例数整体比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.53$, $P = 0.913$),具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,征得病人或其近亲属同意并签署知情同意书。

1.2 方法 A组:亮丙瑞林(上海丽珠制药有限公司生产,生产批号121016,每瓶3.75 mg),每次3.75 mg,皮下注射,自术后第一个月经周期第1天开始,1次/4周,共6次。B组:炔雌醇环丙孕酮片(达英-35, Bayer Weimar GmbH und Co. KG生产,生产批号160 B,醋酸环丙孕酮2 mg & 炔雌醇0.035 mg/片),每天1片,口服,术后第一个月经周期第1天开始,84 d为一周期,停药7 d后继续用药一个周期,共两个周期。C组:炔雌醇环丙孕酮片(达英-35, Bayer Weimar GmbH und Co. KG生产,生产批号160 B,醋酸环丙孕酮2 mg & 炔雌醇0.035 mg/片),每天1片,口服,术后第一个月经周期第1天开始,21 d为一周期,停药7 d后开始下一周期治疗,共6个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛评分 采用疼痛视觉模拟评分(VAS),评价用药前及停药后第一次月经来潮时痛经以及性交痛、盆腔痛。计为0~10分,1~3分为轻度疼痛,4~7分为中度疼痛,>7~10分为重度疼痛。疼痛程度与评分呈正相关。

1.3.2 性激素测定 放射免疫法测定用药前、停药后3 d各组卵泡雌激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)水平。

1.3.3 血糖类抗原125(CA125)测定 通过化学发光免疫分析法测定用药前后各组病人的血清CA125水平。

1.3.4 骨代谢测定 通过骨密度测量仪、酶联免疫吸附法(ELISA)测定各组病人用药前及停药3 d后的骨密度(g/cm^2),血清骨钙素(BGP)水平。

1.3.5 不良反应 记录各组治疗期间发生的各种不良反应。

1.3.6 复发率 统计各组治疗结束12个月内的复

发生率。再次出现临床症状,超声检查显示盆腔内再次有囊肿定义为复发。

1.4 疗效判定标准 疗程结束后疗效评价依据为痛经、性交痛、盆腔痛 VAS 评分,显效:下降 >65%;好转:下降 33%~65%;无效:下降 <33%。总有效率 = 显效率 + 好转率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间治疗前后比较行配对 t 检验,多组间行单因素方差分析,组间两两比较行 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价 A 组总有效率高于 C 组($\chi^2 = 6.762, P = 0.009$);A、B 两组($\chi^2 = 1.000, P = 0.317$),B、C 两组($\chi^2 = 3.250, P = 0.071$)总有效率比较均差异无统计学意义,见表 1。

表 1 三组子宫内膜异位症病人临床疗效比较

组别	例数	显效/例	好转/例	无效/例	总有效/例(%)
A 组	29	18	10	1	28(96.55)
B 组	30	17	10	3	27(90.00)
C 组	28	9	11	8	20(71.43)

2.2 疼痛评分变化 A、B 两组治疗后较治疗前三种疼痛评分均下降($P < 0.05$),C 组治疗后较治疗前痛经评分下降($P < 0.05$),但性交痛、盆腔痛评分差异无统计学意义($P > 0.05$);A、B 组治疗后三种疼痛评分均低于 C 组($P < 0.05$);A 组治疗后性交痛、盆腔痛评分均明显低于 B 组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 三组子宫内膜异位症病人治疗前后疼痛评分/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	痛经	性交痛	盆腔痛
A 组	29	治疗前	5.39 ± 1.99	2.10 ± 1.87	2.57 ± 1.87
		治疗后	0.60 ± 0.26	0.44 ± 0.12	0.56 ± 0.45
		t 值	12.853	4.771	5.628
		P 值	0.000	0.000	0.000
B 组	30	治疗前	5.43 ± 2.12	2.64 ± 1.78	2.72 ± 2.12
		治疗后	0.84 ± 0.76	1.01 ± 0.34	0.85 ± 0.37
		t 值	11.163	4.927	4.759
		P 值	0.000	0.000	0.000
C 组	28	治疗前	5.45 ± 2.27	2.02 ± 1.89	2.34 ± 2.01
		治疗后	2.97 ± 2.63	1.48 ± 1.17	1.86 ± 1.28
		t 值	3.777	1.285	1.066
		P 值	0.000	0.205	0.292
治疗后三组整体比较 F 值, P 值			19.975, 0.000	15.965, 0.000	20.630, 0.000
治疗后组间比较 t 值, P 值					
A 组 比 B 组			1.634, 0.111	8.642, 0.000	2.600, 0.009
A 组 比 C 组			4.746, 0.000	4.680, 0.000	5.080, 0.000
B 组 比 C 组			2.040, 0.000	2.047, 0.030	4.021, 0.000

2.3 性激素变化 三组治疗后较治疗前 FSH、LH、 E_2 水平均下降($P < 0.05$);A、B 组治疗后 FSH、LH、 E_2 水平均低于 C 组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 三组子宫内膜异位症病人治疗前后性激素指标/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	FSH/(U/L)	LH/(U/L)	E_2 /(pmol/L)
A 组	29	治疗前	4.99 ± 0.34	6.56 ± 1.52	197.91 ± 14.97
		治疗后	2.17 ± 0.31	2.31 ± 0.78	93.41 ± 8.02
		t 值	33.006	13.396	33.136
		P 值	0.000	0.000	0.000
B 组	30	治疗前	4.98 ± 0.36	6.62 ± 1.70	199.37 ± 16.01
		治疗后	2.24 ± 0.26	2.94 ± 1.00	97.38 ± 9.07
		t 值	33.795	10.220	30.359
		P 值	0.000	0.000	0.000
C 组	28	治疗前	5.00 ± 0.48	6.53 ± 1.56	192.15 ± 12.50
		治疗后	3.63 ± 0.54	4.12 ± 1.03	147.26 ± 8.02
		t 值	6.999	6.938	15.994
		P 值	0.000	0.000	0.000
治疗后三组整体比较 F 值, P 值			129.439, 0.000	26.990, 0.000	363.358, 0.000
治疗后组间两两比较 t 值, P 值					
A 组 比 B 组			0.947, 0.351	2.692, 0.009	1.779, 0.081
A 组 比 C 组			12.461, 0.000	7.496, 0.000	25.343, 0.000
B 组 比 C 组			12.623, 0.000	4.426, 0.000	22.125, 0.000

2.4 血清 CA125 水平变化 三组治疗后较治疗前血清 CA125 水平均下降($P < 0.05$),而组间比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 三组子宫内膜异位症病人治疗前后血清 CA125 水平、骨代谢指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	CA125/(IU/L)	骨密度/(g/cm ²)	BGP/(ng/L)
A 组	29	治疗前	57.13 ± 28.06	1.31 ± 0.07	3 601.48 ± 2 051.81
		治疗后	26.04 ± 4.57	1.24 ± 0.05	6 994.91 ± 5 001.28
		t 值	5.889	4.382	3.380
		P 值	0.000	0.000	0.001
B 组	30	治疗前	61.06 ± 23.27	1.22 ± 0.08	3 764.51 ± 2 061.71
		治疗后	25.81 ± 7.72	1.20 ± 0.01	3 700.34 ± 3 010.66
		t 值	7.875	1.359	0.096
		P 值	0.000	0.184	0.924
C 组	28	治疗前	60.46 ± 28.81	1.23 ± 0.05	3 712.14 ± 2 176.45
		治疗后	27.51 ± 4.26	1.22 ± 0.01	3 700.91 ± 3 080.63
		t 值	5.987	1.038	0.016
		P 值	0.000	0.308	0.987
治疗后 F 值			0.728	13.109	7.226
治疗后 P 值			0.486	0.000	0.001

2.5 骨代谢变化 A 组治疗后较治疗前骨密度明显减少, BGP 水平上升,差异有统计学意义($P <$

0.05),B、C 两组治疗后骨密度、BGP 比较差异无统计学意义($P>0.05$);B、C 两组治疗后骨密度大于 A 组,BGP 水平低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.6 不良反应情况 三组药物不良反应发生率比较均差异无统计学意义($P>0.017$),见表 5。

表 5 三组子宫内膜异位症病人
药物不良反应发生率比较/例

组别	例数	阴道不适	皮肤瘙痒	恶心呕吐	潮热出汗	关节疼痛
A 组	29	2(6.9)	1(3.4)	1(3.4)	2(6.9)	2(6.9)
B 组	30	0(0.0)	2(6.7)	3(10.0)	0(0.0)	0(0.0)
C 组	28	0(0.0)	1(3.6)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
组间两两比较 χ^2 值, P 值						
A 组 比 B 组		1.023,0.311				
A 组 比 C 组		2.064,0.107				
B 组 比 C 组		0.431,0.511				

注:三组不良反应发生率整体比较 $\chi^2=2.79,P=0.095$

2.7 随访情况 停药后所有病人均获随访,三组随访 12 个月复发率,A 组复发 2 例(6.9%),B 组复发 1 例(3.3%),C 组复发 3 例(10.7%)。三组间整体比较 $\chi^2=1.23,P=0.268$;组间两两比较,A、B 组($\chi^2=0.388,P=0.268$),A、C 组($\chi^2=0.259,P=0.061$),B、C 组($\chi^2=1.229,P=0.533$)均差异无统计学意义。

3 讨论

子宫内膜异位症保守性手术后,残余病灶仍可能再次生长,导致复发,需通过药物抑制残留病灶,降低复发率。目前,术后(尤其是腹腔镜手术)继续给予药物治疗是主流观点。GnRH-a 为子宫内膜异位症一线治疗药物,其主要作用机制是通过垂体功能调整,促使机体雌激素降低至绝经后水平,同时抑制排卵,达到有效闭经。研究发现 GnRH-a 能降低内异症病人的性激素水平,有效缓解内异症相关的疼痛症状,且腹腔镜术后给予 GnRH-a 治疗,疗效显著,优于单独手术治疗^[6-7],本研究结果与文献报道相符。有再生育愿望的病人,手术联合应用 GnRH-a,可以减轻手术对卵巢储备功能的影响,提高再次妊娠率^[8]。GnRH-a 由于其代谢过程中生物稳定性差,不能口服给药,需经皮下注射^[9],且价格昂贵。GnRH-a 长期应用可导致骨质疏松,阴道干涩,潮热等更年期症状。本研究发现亮丙瑞林治疗后病人骨密度降低,BGP 升高,与文献报道相符^[10]。

复方口服避孕药原为治疗子宫内膜异位症的二线药物,但随着近年来研究的不断进展,其在子宫内膜异位症治疗中的应用逐渐被重视。复方口

服避孕药为雌、孕激素复方制剂,其治疗子宫内膜异位症的主要作用机制为通过负反馈效应抑制卵巢排卵,萎缩异位内膜,减少月经量;通过抑制前列腺素合成有效缓解痛经。文献报道复方口服避孕药可以治疗子宫内膜异位症相关的疼痛症状如痛经、性交痛^[11-12]。本研究发现复方口服避孕药连续服药及周期性服药均能够降低疼痛评分、性激素水平、血清 CA125 水平。血清及腹腔液中的 CA125 来源于体腔上皮细胞,其测定结果与子宫内膜异位症的分期、痛经的严重程度相关^[13],对于术后复发的预测有较高的敏感性^[14]。本研究显示复方口服避孕药治疗前后骨密度、BGP 比较差异无统计学意义,且无阴道干涩不适、潮热等更年期症状,相较于 GnRH-a 有明显优势,复方口服避孕药停药后能很快恢复月经,卵巢功能恢复快,能较早实现妊娠,相较于 GnRH-a 的月经恢复及妊娠延迟有一定的优势。对于复方口服避孕药治疗的两种服药方式,Vercellini 等^[15]研究中提出连续服药方式相较于周期性服药,更能明显缓解痛经,降低复发率,本研究结果亦如此,且显示出连续服药治疗效果与 GnRH-a 相当。研究中复方口服避孕药出现的主要不良反应为胃肠道不适、皮肤瘙痒。连续服药相较于周期性服药更具有改善情绪、出血少、子宫内膜无不良改变以及血栓形成风险低的优势^[16]。

综上所述,复方口服避孕药连续性给药优于周期性给药,疗效与 GnRH-a 相似,且无 GnRH-a 长期使用导致骨质疏松的不良作用。但连续性给药的安全性及长期疗效尚需多中心大样本的进一步研究。

参考文献

- [1] 李雷,冷金花.口服避孕药治疗子宫内膜异位症疼痛的研究进展[J].现代妇产科进展,2011,20(1):61-63.
- [2] 吴艳梅.保守手术联合孕三烯酮治疗中重度子宫内膜异位症 35 例[J].医学临床研究,2015(3):590-591.
- [3] 张桂英.不同药物用于子宫内膜异位症患者腹腔镜术后的综合疗效观察[J].中国基层医药,2016,23(10):1561-1564.
- [4] STREULI I,DE ZIEGLER D,SANTULLI P,et al. An update on the pharmacological management of endometriosis[J]. Expert Opin Pharmacother,2013,14(3):291-305.
- [5] 李灵花,史秀丽.促性腺激素释放激素激动剂与口服避孕药联合治疗子宫内膜异位症的效果观察[J].中国综合临床,2014,30(4):350-352.
- [6] 邢思思.醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症患者的临床疗效及不良反应[J].河北医学,2018,24(2):336-339.
- [7] 郑献红.腹腔镜手术联合 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症对照观察[J].临床心身疾病杂志,2017,23(3):126-127.