

不同促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的应用情况和疗效分析

赵梦丹, 李君琴, 杨佩磊, 张骁, 陈正云* (浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006)

摘要: 目的 探讨促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)在子宫内膜异位症的应用情况, 并比较不同 GnRHa 的疗效。方法 利用医院计算机处方管理系统提取 2018 年 1 月 1 日—2019 年 1 月 1 日门诊药房调配含有 GnRHa 的处方信息, 分析和讨论亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林用于治疗子宫内膜异位症的比例, 并研究不同 GnRHa 对子宫异常出血、内膜厚度及 CA125 的影响。结果 亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林在子宫内膜异位症的使用比例分别为 29.45%, 46.52%, 24.03%; 不同 GnRHa 用药前后子宫内膜厚度、子宫体积和 CA125 无显著性差异; 子宫不规则出血病例数曲普瑞林最多, 亮丙瑞林最少。结论 不同 GnRHa 疗效无明显差异, 使用比例不同可能与药物的安全性、经济性、医师的地域性、使用习惯有关。

关键词: 促性腺激素释放激素激动剂; 子宫内膜异位症; 疗效评估; 用药分析

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)05-0604-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.05.018

引用本文: 赵梦丹, 李君琴, 杨佩磊, 等. 不同促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的应用情况和疗效分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 604-607.

Analysis of the Treatment and Efficacy of Different Gonadotropin-releasing Hormone Agonist for the Treatment of Endometriosis

ZHAO Mengdan, LI Junqin, YANG Peilei, ZHANG Xiao, CHEN Zhengyun* (Women's Hospital School of Medicine Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the application of gonadotropin-releasing hormone agonist(GnRHa) in endometriosis and analyze the efficacy of different GnRHa. **METHODS** Using the hospital computer prescription management system to transfer the prescription information of GnRHa in the outpatient pharmacy from January 1, 2018 to January 1, 2019. The proportion of patients with endometriosis treated with leuprolide, goserelin, triptorelin was analyzed, and the effects of different GnRHa on abnormal uterine bleeding, intimal thickness and CA125 were studied. **RESULTS** The use ratio of leuprolide goserelin, tri-ptorelin in endometriosis was 29.45%, 46.52%, and 24.03%, respectively. There was no significant difference in thickness of endometrium, uterine volume and CA125 before and after treatment with different GnRHa; the number of irregular uterine bleeding was the highest in triptorelin and the lowest in leuprolide. **CONCLUSION** There is no significant difference in the efficacy of different GnRHa. The reasons for the high or low proportion of GnRHa may be related to the safety, economy of drug, regionality and habits of doctor.

KEYWORDS: gonadotropin-releasing hormone agonist; endometriosis; evaluation of efficacy; drug analysis

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指具有生长功能的子宫内膜组织出现在子宫腔以外的身体其他部位, 是一种严重影响妇女身心健康和生活质量的妇科常见病^[1]。EMs 的发病原因及机制至今仍然不清楚, 其发病率在育龄妇女中>15%^[2], 呈逐年上升趋势, 并出现年轻化。EMs 目前以手术治疗为主, 但复发率高, 且难以彻底治愈, 以痛经、慢性盆腔疼痛、不孕为主要表现的临床症状难以解决, 因此药物治疗尤为重要。

促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin-

releasing hormone agonist, GnRHa)为人工合成的十肽类化合物, 其作用和天然 GnRHa 相同, 但其活性是天然 GnRHa 的数倍甚至百倍。目前公认 GnRHa 能够一定程度上治疗 EMs, 显著改善痛经、盆腔痛、性交痛症状, 缩小病灶, 降低手术后复发率。GnRHa 的不良反应主要是低雌激素水平引起的相关症状, 美国食品药品监督管理局(FDA)规定该药单独使用应≤6 个月。它的作用机制是下调垂体功能, 造成暂时性药物去势及体内低雌激素状态(又称“药物性卵巢切除”), 也可在外周与

作者简介: 赵梦丹, 女, 博士, 副主任药师 Tel: (0571)89991148
副主任医师 Tel: (0571)89991148 E-mail: czy10502@sina.com

E-mail: dreamdan2003@163.com *通信作者: 陈正云, 女, 硕士,

GnRH 受体结合抑制在位和异位内膜细胞的活性, 并影响子宫内微生物的定植^[3]。目前临床上可用于 EMs 的 GnRHa 有很多种, 其差异和临床使用情况研究较少, 本研究考察了不同 GnRHa(亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林)治疗 EMs 的用药情况, 并统计分析不同 GnRHa 对子宫不规则出血、内膜厚度及 CA125 的影响, 为临床选用 GnRHa 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

利用计算机处方管理系统提取 2018 年 1 月 1 日—2019 年 1 月 1 日浙江大学医学院附属妇产科医院门诊药房调配含有亮丙瑞林(规格: 3.75 mg)、戈舍瑞林(规格: 3.6 mg)和曲普瑞林(规格: 3.75 mg)用于治疗 EMs 的处方信息, 共计 3 100 张。记录患者年龄、临床诊断、处方正文(包括药品剂量、疗程、服用时间等)。

1.2 处方分析方法

统计分析不同 GnRHa 用于治疗子宫内膜异位症的情况, 根据《新编药理学》^[4]、《子宫内膜异位症的诊治指南》^[5]、生产厂家药品说明书及国内外最新文献报道, 分析比较亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林的应用情况和疗效。

1.3 疗效分析方法

1.3.1 研究对象 根据处方统计分析结果, 从以上 3 100 张处方中, 选择生育年龄妇女且暂时不考虑生育或不要求生育的 EMs 术后患者 158 例。纳入标准为子宫≤孕 3 月; 性激素水平正常; 治疗前 6 个月无激素类用药史。根据纳入标准, 患者分别使用亮丙瑞林 52 例, 戈舍瑞林 53 例, 曲普瑞林组 53 例。

1.3.2 研究方法 ①子宫体积与内膜厚度: 回顾性收集患者在用药前后(注射后第 3 月)行三维超声检查并测定子宫内膜单层厚度的数据。子宫体积的大小按体积= $A \times B \times C \times 0.523$ (A 、 B 与 C 分别代表子宫的长度、宽度与厚度)公式进行计算。

②血清 CA125 水平测定: 回顾性收集患者用药前后的血清 CA125 值。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 CA125, 其操作方法按 ELISA 试剂盒制造商的说明书(HM10776, Bio-swamp)进行, 其正常值为 $\leq 35 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

③子宫不规则出血情况: 回顾性评判患者子宫出血情况。正常月经: 月经周期 21~35 d, 月经经期 3~7 d, 月经量<每天 5 片; 闭经: 90 d 内持续无子宫出血; 不规则出血: 90 d 内出血无明显

规律性, 断续出血^[6]。

1.4 统计学方法

应用 Graphpad prism 7.0 软件, 采用 t 检验统计分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄分布

纳入患者年龄分布情况见表 1。EMs 患者年龄主要分布在 31~40 岁, 累计 21~40 岁的比例为 75.26%。

表 1 子宫内膜异位症年龄分布

Tab. 1 Age distribution of endometriosis

年龄段	例数/例	构成比/%
≤20	0	0
21~30	827	26.68
31~40	1 506	48.58
41~50	651	21.00
≥51	116	3.76
总计	3 100	100.00

2.2 GnRHa 应用情况

不同 GnRHa 用于 EMs 的分布情况见表 2。亮丙瑞林的使用比例为 29.45%, 戈舍瑞林的使用比例为 46.52%, 曲普瑞林的使用比例为 24.03%。戈舍瑞林的使用比例最高。

表 2 不同 GnRHa 用于子宫内膜异位症的分布统计

Tab. 2 Distribution statistics of different GnRHa for endometriosis

GnRHa	例数/例	构成比/%
曲普瑞林	745	24.03
亮丙瑞林(商品名: 抑那通)	418	13.48
亮丙瑞林(商品名: 贝依)	495	15.97
戈舍瑞林	1 442	46.52
总计	3 100	100.00

2.3 用药前患者的临床特点比较

用药前 3 组患者的年龄、子宫体积与内膜厚度、血清 CA125 水平见表 3。3 组患者用药前年龄、子宫内膜厚度、血清 CA125 水平差异均无统计学意义。

表 3 使用药物前患者子宫体积、CA125、内膜厚度比较
Tab. 3 Comparison of uterine volume, CA125, intima thickness before drug use of patients

组别	n	年龄/岁	子宫体积/ cm^3	血清 CA125/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	内膜厚度/cm
亮丙瑞林组	52	36.17±3.45	32.41±9.3	55.70±32.43	0.26±0.17
戈舍瑞林组	53	37.18±4.97	40.89±11.2	41.03±25.28	0.26±0.19
曲普瑞林组	53	37.78±4.99	37.61±7.7	43.07±13.48	0.33±0.27

2.4 治疗 3 个月后 3 组患者的疗效比较

GnRHa 使用 3 个月后子宫体积、CA125 和内

膜厚度见表 4。不同 GnRHa 使用后患者的子宫体积缩小, 但用药前后无显著性差异; 内膜厚度和血清 CA125 比较也无显著差异。

表 4 GnRHa 使用 3 个月后子宫体积、CA125、内膜厚度比较

Tab. 4 Comparison of uterine volume, CA125, and intima thickness after 3 months of using GnRHa

组别	n	子宫体积/cm ³	血清 CA125/ U·mL ⁻¹	内膜厚度/cm
亮丙瑞林组	52	29.33±8.1	33.68±24.31	0.25±0.22
戈舍瑞林组	53	39.37±10.99	34.87±15.19	0.25±0.15
曲普瑞林组	53	35.72±7.9	39.44±14.88	0.32±0.17

2.5 采用 GnRHa 治疗后的子宫不规则出血

GnRHa 使用期间, 子宫不规则出血情况见表 5。亮丙瑞林使用后 52 例患者都是闭经, 戈舍瑞林组有 2 例患者在第 1 次注射后出现过出血现象, 而曲普瑞林组有 9 例患者在第 1 次和第 2 次注射后有不规则出血。

表 5 GnRHa 使用 3 月后患者子宫异常出血情况的比较

Tab. 5 Comparison of abnormal uterine bleeding in patients after 3 months of using GnRHa

组别	n	闭经	不规则出血
亮丙瑞林组	52	52	0
戈舍瑞林组	53	51	2
曲普瑞林组	53	44	9

3 讨论

3.1 GnRHa 治疗 EMs 的优势

GnRHa 是目前比较公认的治疗 EMs 的药物, 虽然 GnRHa 用于 EMs 保守手术后预防复发的治疗并非是第一线的药物, 但它存在独有的优势。

研究显示 GnRHa 在缓解盆腔疼痛、痛经及性交痛方面显著优于复方口服避孕药^[7]; GnRHa 比孕三烯酮缓解症状方面 ($RR=0.888$, $95\%CI: 0.845\sim0.933$) 效果更明显^[8]; Meta 分析结果^[9]显示, GnRHa 治疗组与米非司酮治疗组的完全缓解率差异无统计学意义 [$OR=0.70$, $95\%CI(0.30\sim1.65)$, $P=0.42$]。在控制月经过多和子宫体积减少方面, GnRHa 比新型地诺孕素 ($2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 口服) 更有效, GnRHa 作为二线用药, 大多数临床试验显示出良好的疼痛缓解率, 其有效性高达 $50\%\sim90\%$ ^[10]。GnRHa 治疗后可以有效抑制女性子宫腺肌症和子宫肌瘤的子宫内膜发生病理变化的组织应激反应^[11-12]; 同时 GnRHa 与临床妊娠增加相关^[1]。另外, EMs 影响了很大一部分青少年, 已发表的研究表明^[13], $>60\%$ 的 EMs 女孩有疼痛症状, GnRHa

和孕激素被认为是较好的治疗方法。

为减少不良反应, GnRHa 治疗 EMs 需进行激素反添加疗法。“雌激素窗口剂量理论”学说认为不同组织对雌激素的敏感性不一样, 将体内雌激素的水平维持在不刺激异位内膜生长而又不引起围绝经期症状及骨质丢失的范围(雌二醇水平为 $146\sim183\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 即 $40\sim50\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$), 则既不影响治疗效果, 又可减轻不良反应。

另外, 研究还发现, GnRHa 治疗的 EMs 妇女中, 乳酸杆菌的比例显著降低 ($P<0.01$), 链球菌、葡萄球菌、肠杆菌比例均显著增加 ($P<0.05$)^[14]。提示子宫内环境和卵巢子宫内膜瘤囊性液中亚临床感染的发生可能与 GnRHa 的治疗有关, GnRHa 促进无症状的宫内或卵巢感染。Khan 等^[15]研究发现 EMs 妇女发生子宫内微生物定居和并发子宫内膜炎的比例增加, 在使用 GnRHa 治疗后进一步增加。所以对于轻度 EMS 患者是否需要使用 GnRHa 治疗有待进一步验证^[16]。

3.2 不同 GnRHa 的比较

从处方分析来看, 笔者所在医院治疗 EMs 使用 GnRHa 比例最高的是戈舍瑞林。从疗效评价来看, 亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林并无显著性差异; 对于不良反应(子宫异常出血)的情况, 亮丙瑞林不规则出血的病例数最少, 其次是戈舍瑞林, 最后是曲普瑞林。不规则出血也可能与 GnRHa 药物的“点火效应”有关, 一般注射后开始 1~2 周内可以短暂地升高黄体生成激素、卵泡生成激素水平而导致一过性雌激素水平升高, 雌激素水平的不稳定而出现异常子宫出血^[17]; 从药物的剂量来看, 亮丙瑞林的规格是 3.75 mg , 与曲普瑞林一致, 但戈舍瑞林的药物含量是 3.6 mg , 推测如果剂量一致也许戈舍瑞林的效果会更好, 这也可能是临床医师倾向使用戈舍瑞林的原因之一; 从价格方面来看, 其价格高低程度依次是亮丙瑞林 ($1\ 748\text{ 元}$) $>$ 戈舍瑞林 ($1\ 700\text{ 元}$) $>$ 曲普瑞林 ($1\ 448\text{ 元}$), 曲普瑞林在价格方面占有很大的优势, 对于经济条件欠缺的患者也是不错的选择, 戈舍瑞林的价格介于中间, 虽然与亮丙瑞林的价格相差不远, 但医师选择中间价格的药品也是原因之一; 另外还可能跟药品生产企业的地理位置和市场营销手段有一定关系, 不同科室医师用药习惯或倾向性也可能会对结果产生影响。

1 项随机研究比较了中国女性卵巢子宫内膜异位症保守腹腔镜手术后使用曲普瑞林与亮丙瑞

林的不良反应和激素状态^[18]：治疗后第 4 周，亮丙瑞林组大部分患者无明显不良反应；9 周后，骨痛、潮热、出汗、不规则出血均为主要不良反应，2 组比较差异无统计学意义；但曲普瑞林组的焦虑、抑郁、阴道干燥、头痛和痤疮率均明显高于亮丙瑞林组。在 GnRHa 治疗 21 d 后观察到组间 FSH($P=0.003$)，LH($P=0.026$)和 E2($P=0.002$)水平显著差异。治疗 6 周后，亮丙瑞林组的 FSH($P=0.021$)和 E2($P=0.033$)水平仍然高于曲普瑞林组，但 LH 水平无显著性差异。总体来说，下调垂体-卵巢功能，亮丙瑞林相对曲普瑞林较温和，激素水平逐渐下降，绝经期症状发生率较低，耐受性更好。除此之外，目前没有更多的文献直接比较多种 GnRHa 用于 EMS 治疗之间的不同。但在最近的文献报道中^[19]，关于亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林用于前列腺癌患者化学去势中的作用发现，当去势阈值为 $50 \text{ ng}\cdot\text{dL}^{-1}$ 或 $20 \text{ ng}\cdot\text{dL}^{-1}$ 时，3 种药物对去势的效果相当。这和课题组研究结果一致。2018 年 Bolton 等^[20]系统性回顾了关于 GnRHa 治疗前列腺癌是否存在有意义的临床差异，结果以疗效为终点的研究报告显示，亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林对降低睾酮或前列腺特异性抗原水平的能力没有显著差异，同时该文提到，有一些研究表明短期或长期睾酮控制、注射部位不良事件的发生率和患者/医疗保健专业人员的认知存在差异有关，但不能从现有证据中得出明确结论。虽然 GnRHa 表现出了相似的去势效果，但没有足够的证据表明 GnRHa 是等效的。

目前，对不同 GnRHa 进行直接比较的试验很少，尤其是在 EMs 方面的研究更是罕见。本次临床调查发现，亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林在疗效方面并无明显差异，但亮丙瑞林和戈舍瑞林相对曲普瑞林的作用缓和。总体来说，不同 GnRHa 各有一定的优缺点，但没有必要因为疗效问题而重点选择哪种，最主要的还是应从患者的实际情况出发。

REFERENCES

[1] STOVALL D W. What is new in endometriosis?: Best articles of the past year [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(4): 1056-1058.
 [2] FAUCOMMIER A, FRITEL X, CHAPRON C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2009, 37(1): 57-69.
 [3] KHAN K N, FUJISHITA A, HIRAKI K. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis [J].

Reprod Med Biol, 2018, 17(2): 125-133.

[4] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
 [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] BELSEY E M, MACHIN D, ARCANGUES C. The analysis of vaginal patterns of bleeding induced by fertility regulating methods [J]. *Contraception*, 1986, 34(3): 253-260.
 [7] ZUPI E, MARCONI D, SBRACIA M. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain [J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(5): 1303-1308.
 [8] KENNEDY S, BERGQVIST A, CHAPRONC. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(10): 2698-2704.
 [9] 谭旖旎. 子宫内膜异位症保守手术后应用米非司酮与 GnRH-a 治疗的 meta 分析[D]. 南宁. 广西医科大学, 2015: 1-62.
 [10] FAWZY M, MESBAH Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial [J]. *Arch Gynecol Obstetric*, 2015, 292(6): 1267-1271.
 [11] KHAN K N, KITAJIMA M, HIRAKI K. Decreased expression of human heat shock protein 70 in the endometria and pathological lesions of women with adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015(187): 6-13.
 [12] XIE M, YU H, ZHANG X, et al. Elasticity of adenomyosis is increased after GnRHa therapy and is associated with spontaneous pregnancy in infertile patents [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019. Doi: 10.1016/j.jogoh.2019.05.003.
 [13] SARIDOGAN E. Endometriosis in teenagers [J]. *Women's Health*, 2015, 11(5): 705-709.
 [14] KHAN K N, FUJISHITA A, MASUMOTO H. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016(199): 69-75.
 [15] KHAN K N, FUJISHITA A, KITAJIMA M. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis(aEuro) [J]. *Human Reprod*, 2014, 29(11): 2446-2456.
 [16] SORISA D, SAARE M, LAISK-PODAR T. Pregnancy rate in endometriosis patients according to the severity of the disease after using a combined approach of laparoscopy, GnRH agonist treatment and *in vitro* fertilization [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 79(1): 34-39.
 [17] LI X, KANG X, DENG Q, et al. Combination of a GnRH agonist with an antagonist prevents flare-up effects and protects primordial ovarian follicles in the rat ovary from cisplatin-induced toxicity: a controlled experimental animal study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013(11): 16.
 [18] ZHENG L, ZHANG H Y, ZHU Y J. A randomized study comparing the side effects and hormonal status of triptorelin and leuprorelin following conservative laparoscopic surgery for ovarian endometriosis in Chinese women [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014(183): 164-168.
 [19] BROWN J, FARQUHAR C. An overview of treatments for endometriosis [J]. *Jama*, 2015, 313(3): 296-297.
 [20] BOLTON EM, LYNCH T. Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review [J]. *BJU Int*, 2018, 122(3): 371-383.

收稿日期: 2019-06-14
 (本文责编: 曹粤锋)