

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.11.025

曲普瑞林与辛伐他汀预防子宫内膜异位症术后疼痛复发疗效比较

吴雨倩, 周明美[△]

(重庆市红十字会医院·江北区人民医院, 重庆 400020)

摘要:目的 比较辛伐他汀和曲普瑞林预防子宫内膜异位症(EM)患者术后疼痛复发的疗效。方法 采用前瞻性随机对照研究方法,选择医院2014年8月至2015年8月诊断为EM并行腹腔镜保守性手术的患者54例,根据术后辅助用药的不同分为A组和B组,各27例。行腹腔镜保守性手术第6天,A组患者给予辛伐他汀治疗,B组患者肌肉注射曲普瑞林。结果 术后,两组患者疼痛视觉模拟评分法(VAS)评估性交痛、痛经、盆腔疼痛程度,均较术前明显减轻($P < 0.05$);A组患者主要不良反应为关节痛、痤疮、胃肠道不良反应、过敏、发热/盗汗,B组主要不良反应为关节痛、痤疮、发热/盗汗,术后6个月,两组不良反应反生情况差异显著($P < 0.05$)。结论 辛伐他汀和曲普瑞林均能有效预防EM术后疼痛复发,但曲普瑞林疗效更显著,不良反应发生率较低,为EM患者术后辅助药物的较佳选择。

关键词:辛伐他汀;曲普瑞林;子宫内膜异位症;疼痛复发;疗效

中图分类号:R969.4;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)11-0075-03

Comparative Effects Between Triptorelin and Simvastatin in Preventing Recurrence of Postoperative Pain in Patients with Endometriosis

Wu Yuqian, Zhou Mingmei

(Chongqing Red Cross Hospital, People's Hospital of Jiangbei District, Chongqing, China 400020)

Abstract: Objective To compare the clinical effects between simvastatin and triptorelin in preventing postoperative pain recurrence of endometriosis. **Methods** According to prospective randomized controlled research method, 54 patients diagnosed with endometriosis in our hospital undergoing laparoscopy conservative operation from August 2014 to August 2015 were selected, the patients were divided into group A and group B according to different selection of adjuvant drug after operation, 27 cases in each group. On the sixth day of laparoscopic conservative surgery, the group A was given simvastatin, while the group B was injected with triptorelin. **Results** After operation, the VAS scores of algopareunia, dysmenorrhea and pelvic pain degree in the two groups were significantly decreased compared with those before operation ($P < 0.05$). The main adverse reactions in group A were joint pain, acne, adverse reaction of gastrointestinal tract, allergy, fever/night sweat, while those in group B were joint pain, acne, fever/night sweat. 6 months after operation, there were significant differences in the incidence rates of adverse reactions between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Simvastatin and triptorelin can effectively prevent the recurrence of postoperative pain in patients with endometriosis, but the curative effect of triptorelin is more significant and the incidence of adverse reactions is lower. It is a better choice for adjuvant drugs for patients with endometriosis after operation.

Key words: simvastatin; triptorelin; endometriosis; pain recurrence; curative effect

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是指子宫内膜腺体及有活性的间质细胞存在于子宫腔以外的位置,是女性常见良性疾病,可通过腹腔镜直接目视检查盆腔诊断,并通过组织病理学进行确诊^[1]。EM属多因素疾病,其中重要的原因之一是经血逆流,突出的临床症状是性交痛、痛经、盆腔疼痛、不孕^[1-2]。有研究表明,所有EM病变类型都与痛经或盆腔疼痛有关^[3]。目前,针对EM的治疗视病情、患者情况而定,主要是药物治疗(卵巢抑制类)和手术治疗,其中口服避孕药、醋酸甲羟孕酮、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)等在临床已广泛使用。另有研究表明,他汀类药物能有效预防异位子宫内膜细胞增殖和抗血管生成,可用于治疗EM^[1,4-5]。本

研究中对比了辛伐他汀和曲普瑞林在EM术后患者中的应用疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合EM诊断标准^[1];接受腹腔镜保守性手术切除或消融所有病变组织且行粘连松解术;本研究已获我院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:既往手术史;接受过GnRH-a类似药物治疗;腹腔镜手术禁忌证;有系统性疾病(史);精神性疾病(史);交流障碍。

病例选择与分组:采用前瞻性随机对照研究方法,

第一作者:吴雨倩,女,大学本科,主治医师,主要从事临床妇产科工作,(电话)023-88519042(电子信箱)631681880@qq.com。

[△]通信作者:周明美,女,大学本科,主治医师,主要从事临床妇产科工作,(电子信箱)476675757@qq.com。

选取 2014 年 8 月至 2015 年 8 月在我院诊断为盆腔 EM 并行腹腔镜保守性手术患者 54 例。患者子宫腺肌瘤大小 ≥ 3 cm 39 例,其中,3~10 cm 36 例;未婚、无性生活患者 17 例。根据术后辅助用药选择不同分为 A 组和 B 组,各 27 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[例(%), $n = 27$]

项目	A 组	B 组	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	28.72 $\pm$ 5.83	29.37 $\pm$ 5.69	3.47	0.074
婚姻状态				
已婚	19(70.37)	18(66.67)	0.09	0.062
[例(%)] 未婚	8(29.63)	9(33.33)	0.09	0.053
子宫腺肌瘤 ≥ 3 cm	18(66.67)	21(77.80)	0.83	0.059
[例(%)] 无或 < 3 cm	9(33.33)	6(22.20)	0.83	0.062
子宫内膜异位症严重				
I 期	4(14.81)	4(14.81)	0.00	0.054
程度[例(%)] II 期	8(29.63)	10(37.04)	0.33	0.071
III 期	10(37.04)	9(33.33)	0.08	0.064
IV 期	5(18.52)	4(14.81)	0.13	0.072

1.2 方法

行腹腔镜保守性手术第 6 天, A 组患者术后选用辛伐他汀胶囊(扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司,

国药准字 H20051157,规格为每粒 20 mg),每次 20 mg,每日 1 次,用药 4 个月;B 组患者术后肌肉注射曲普瑞林注射液(成都天台山制药有限公司,国药准字 H20058648,规格为每支 1 mL:0.1 mg),每次 3.75 mg,均间隔 28 d 用药 1 次,用药 4 次。用药过程中,对近期备孕患者予以提醒和建议,并予以辛伐他汀。随访患者继续用药情况、不良反应等。

1.3 观察指标

采用视觉模拟评分法(VAS)评估性交痛、痛经、盆腔疼痛程度,0 分表示无痛感,10 分表示难以忍受的剧烈疼痛^[6];术前根据美国生殖医学分类协会(ASRM)分类标准对患者子宫内异位症严重程度进行分类^[7],术后 3,6 个月,对两组患者近期不良反应进行统计与分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料用率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。

表 2 两组患者疼痛情况结果比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 27$)

组别	痛经		盆腔疼痛		性交痛	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后
A 组	5.14 $\pm$ 2.27	3.01 $\pm$ 2.14*	4.32 $\pm$ 3.19	2.11 $\pm$ 2.04*	4.38 $\pm$ 2.46	2.39 $\pm$ 1.25*
B 组	5.28 $\pm$ 2.19	2.14 $\pm$ 1.39*	4.58 $\pm$ 3.04	1.07 $\pm$ 1.96*	4.57 $\pm$ 2.31	1.47 $\pm$ 1.08*
t 值	2.14	1.69	2.56	1.53	4.21	1.37
P 值	0.120	0.042	0.117	0.036	0.105	0.029

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者术后 3,6 个月不良反应发生情况比较[例(%), $n = 27$]

组别	术后 3 个月					术后 6 个月				
	关节痛	痤疮	胃肠道不良反应	过敏	发热/盗汗	关节痛	痤疮	胃肠道不良反应	过敏	发热/盗汗
A 组	3(11.11)	8(29.63)	11(40.74)	4(14.81)	9(33.33)	6(22.22)	9(33.33)	7(25.93)	5(18.52)	8(29.6)
B 组	2(7.41)	2(7.41)	0(0)	0(0)	3(11.11)	1(3.70)	2(7.41)	1(3.70)	0(0)	2(7.4)
χ^2 值	0.22	4.42	13.81	4.32	3.86	4.10	5.59	5.28	5.51	4.420
P 值	0.064	0.031	0.025	0.043	0.038	0.024	0.037	0.035	0.023	< 0.05

3 讨论

EM 多发生于育龄期女性,青春期前不发病,绝经后异位病灶可逐渐萎缩退化,主要病理变化为异位内膜周期性出血及其周围组织纤维化,形成异位结节,痛经、慢性盆腔痛、月经异常和不孕是该病主要症状,病变可波及所有盆腔组织和器官,以及卵巢、宫骶韧带等部位最常见^[8]。EM 严重影响患者的生活质量,加剧患者心理压力,甚至因不孕影响家庭关系,临床主要诊治方法为行腹腔镜手术切除子宫内膜异位病灶,但因 EM 属激素

依赖性疾病,但行腹腔镜手术未能切除的剩余微小病灶在激素水平的影响下极易增殖,进而导致 EM 复发^[9]。有研究表明,EM 患者术后若未用药物辅助治疗,其复发率高达 40%^[10],故以预防 EM 复发为目的的术后药物辅助治疗显得非常重要。

本研究结果显示,术前两组患者在痛经、盆腔疼痛、性交痛上均无明显差异($P > 0.05$),术后 B 组患者 3 种疼痛程度均明显轻于 A 组($P < 0.05$),且 B 组患者症状缓解情况显著优于 A 组($P < 0.05$),表明 2 种药物对

EM术后疼痛复发均有效果,且曲普瑞林更有效。此外,术后3,6个月不良反应跟踪情况表明,B组患者不良反应发生情况明显低于A组。

曲普瑞林、醋酸亮丙瑞林和戈舍瑞林均为GnRH-a,化学结构改变后,其生物活性为天然激素的80~100倍。曲普瑞林持续用药有抑制垂体分泌促性腺激素的作用,故导致卵巢激素分泌水平明显下降,进一步消除患者体内残存的EM^[11-12],从而缓解患者痛经、盆腔疼痛等症状。辛伐他汀属他汀类药物,具有良好的抗异位病灶组织增殖和抗血管生成的作用,可降低雌激素水平^[13],可通过抑制血管生成来影响异位内膜组织的生长。国外已有研究表明,辛伐他汀可成功抑制EM患者子宫内膜间质细胞增殖^[14-15]。相关体外研究也表明,辛伐他汀通过减少DNA合成和活细胞数量来抑制子宫内膜间质细胞增殖^[16]。曲普瑞林价格稍昂贵,EM患者术后用药选择时除考虑其他因素外,还需考虑个体经济情况^[17],体现用药合理性与经济性。但本研究存在一定局限性,样本量较小,后期随访时未能对激素水平进行测定、分析,故应尽可能纳入更多研究对象作进一步的深入研究。本研究结果显示,其疗效不如曲普瑞林,但对于合并血脂异常的患者是否有更好的疗效仍有待研究。

综上所述,辛伐他汀和曲普瑞林均能有效预防EM术后疼痛复发,但曲普瑞林疗效更显著,不良反应发生率较低,可作为EM患者术后辅助药物的较佳选择。

参考文献:

- [1] 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(3): 161-169.
- [2] Tong JL, Lang JH, Zhu L, et al. Study on pathological characteristics of eutopic endometrium in endometriosis[J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2012, 47(11): 829-832.
- [3] Kim SA, Um MJ, Kim HK, et al. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis[J]. Obstet Gynecol Sci, 2016, 59(6): 506-511.
- [4] Villanueva JA, Sokalska A, Cress AB, et al. Resveratrol potentiates effect of simvastatin on inhibition of mevalonate pathway in human endometrial stromal cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(3): E455-E462.
- [5] Sharma I, Dhawan V, Mahajan N et al. In vitro effects of atorvastatin on lipopolysaccharide-induced gene expression in endometriotic stromal cells[J]. Fertil Steril, 2010, 94(5): 1639-1646.
- [6] 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014(2): 34.
- [7] Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, et al. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue[J]. Fertil Steril, 2011, 95(2): 492-496.
- [8] 梁雪芳. 子宫内异症[J]. 中国医学文摘: 计划生育妇产科学, 2015, 25(6): 434-435.
- [9] 曹迎九, 吕蓓. 腹腔镜术后联合注射用醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位症的疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(5): 339-341.
- [10] Dimitrijevic D, Vasiljevic M, Anicic R, et al. Recurrence rate of ovarian endometriosis in patients treated with laparoscopic surgery and postoperative suppressive therapy[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2015, 42(3): 339-443.
- [11] 陆丹, 陈健. 曲普瑞林与孕三烯酮辅助治疗子宫内膜异位症术后的疗效观察[J]. 中国性科学, 2015, 24(5): 97-99.
- [12] 冯彦娜, 肖雁冰. 腹腔镜手术联合醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位合并不孕症的疗效观察[J]. 中国性科学, 2016, 25(9): 95-98.
- [13] 曾燕. 辛伐他汀对大鼠子宫内膜异位症的抑制作用及对IGFs和Livin表达的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [14] Moon SH, Lee SE, Kim HG, et al. Effects of simvastatin on the proliferation and apoptosis of human endometrial stromal cells from women with endometriosis[J]. Korean J Obstet Gynecol, 2010, 53(2): 160-168.
- [15] Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin protects against the development of endometriosis in a nude mouse model[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(7): 2489-2494.
- [16] Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska IJ, et al. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability[J]. Biol Reprod, 2006, 75(1): 107-111.
- [17] 王爱萍. 曲普瑞林治疗女童特发性中枢性早熟52例[J]. 中国药业, 2013, 22(9): 59-60.

(收稿日期:2017-11-28;修回日期:2018-01-05)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统