

达菲林联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌症的疗效及对患者血清 CA125、CA199、HE4 水平的影响

缪丽琳, 姜艳艳, 高红菊

东莞市厚街医院妇科, 广东 东莞 523960

【摘要】目的 探讨达菲林联合左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)对子宫腺肌症患者的疗效及血清糖链抗原 125(CA125)、糖链抗原 19(CA199)、人附睾蛋白 4(HE4)水平的影响。**方法** 选择 2018 年 2 月至 2019 年 3 月东莞市厚街医院收治的 72 例子宫腺肌症患者为研究对象, 按照随机抽签法分为研究组和对照组, 每组 36 例。对照组患者采用 LNG-IUS 治疗, 研究组患者采用达菲林联合 LNG-IUS 治疗。两组患者置入 LNG-IUS 治疗时间均为 6 个月。比较两组患者治疗 6 个月后的治疗效果, 治疗前及治疗 6 个月后的子宫体积、痛经评分、月经量评分、血清 CA125、CA199、HE4 水平及治疗后不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 研究组患者的脱环、阴道不规则出血发生率分别为 0、5.56%, 明显低于对照组的 13.88%、55.55%, 痛经缓解率及月经改善率均为 100.00%, 明显高于对照组的 63.88%、66.66%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 研究组患者的子宫体积、痛经评分、月经量评分分别为 $(102.97 \pm 4.75) \text{ cm}^3$ 、 (0.30 ± 0.07) 分及 (0.45 ± 0.12) 分, 明显低于对照组的 $(176.38 \pm 7.63) \text{ cm}^3$ 、 (3.01 ± 0.23) 分、 (2.31 ± 0.26) 分, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 研究组患者的血清 CA125、CA199、HE4 水平分别为 $(12.01 \pm 3.15) \text{ U/mL}$ 、 $(33.29 \pm 2.60) \text{ U/mL}$ 、 $(41.98 \pm 2.30) \text{ U/mL}$, 明显低于对照组的 $(18.72 \pm 3.20) \text{ U/mL}$ 、 $(41.80 \pm 3.65) \text{ U/mL}$ 、 $(49.03 \pm 3.06) \text{ U/mL}$, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者治疗期间的不良反应总发生率为 11.11%, 明显低于对照组的 52.77%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 达菲林联合 LNG-IUS 可有效缓解子宫腺肌症患者的临床症状, 缩小子宫体积, 控制月经量, 显著降低血清 CA125、CA199、HE4 水平, 不良反应少。

【关键词】 子宫腺肌症; 达菲林; 左炔诺孕酮宫内缓释系统; 子宫体积; 月经量; 疗效

【中图分类号】 R711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)17—2220—03

Clinical effect of diphereline combined with levonorgestrel releasing-intrauterine systems in the treatment of adenomyosis and its effect on serum CA125, CA199 and HE4 levels in patients. MIAO Li-lin, JIANG Yan-yan, GAO Hong-ju. Department of Gynecology, Dongguan Houjie Hospital, Dongguan 523960, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of diphereline combined with levonorgestrel releasing-intrauterine systems (LNG-IUS) for treating adenomyosis and its effect on the levels of serum carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199), and human epididymis protein 4 (HE4). **Methods** A total of 72 patients with adenomyosis of uterus who received treatment in Dongguan Houjie Hospital from February 2018 to March 2019 were selected and divided into study group ($n=36$) and control group ($n=36$) according to the random sampling method. The control group was treated with LNG-IUS, and the study group was treated with diphereline combined with LNG-IUS. Both groups were treated for 3 months. The therapeutic effects of the two groups after 3 months of treatment, uterine volume, dysmenorrhea score, menstrual volume score, serum CA125, CA199 and HE4 levels before and 3 months after treatment, and adverse reactions after treatment between the two groups were compared. **Results** After treatment, the incidences of anucleation and irregular vaginal bleeding in the study group were 0 and 5.56%, respectively, which were significantly lower than corresponding 13.88% and 55.55% in the control group (all $P < 0.05$). The dysmenorrhea remission rate and menstrual improvement rate of the study group were both 100.00%, which were significantly higher than 63.88% and 66.66% of the control group ($P < 0.05$). The uterine volume, dysmenorrhea score, and menstrual volume score of the study group were $(102.97 \pm 4.75) \text{ cm}^3$, (0.30 ± 0.07) points, (0.45 ± 0.12) points, respectively, which were significantly lower than corresponding $(176.38 \pm 7.63) \text{ cm}^3$, (3.01 ± 0.23) points, (2.31 ± 0.26) points of the control group (all $P < 0.05$). The serum CA125, CA199, and HE4 levels in study group were $(12.01 \pm 3.15) \text{ U/mL}$, $(33.29 \pm 2.60) \text{ U/mL}$, $(41.98 \pm 2.30) \text{ U/mL}$, which were significantly lower than corresponding $(18.72 \pm 3.20) \text{ U/mL}$, $(41.80 \pm 3.65) \text{ U/mL}$, $(49.03 \pm 3.06) \text{ U/mL}$ in the control group (all $P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the study group was 11.11% versus 52.77% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Diphereline combined with LNG-IUS can effectively relieve the clinical symptoms of adenomyosis patients, reduce the uterine volume, control the menstrual volume, significantly reduce the serum CA125, CA199, HE4 levels, with less adverse reactions.

【Key words】 Adenomyosis; Diphereline; Levonorgestrel releasing-intrauterine systems (LNG-IUS); Uterine volume; Menstrual volume; Clinical effect

通讯作者: 缪丽琳, E-mail: 13922523112@139.com

子宫腺肌症多发于30~50岁的经产妇。相关数据显示,15%~50%的子宫腺肌症患者合并其他子宫疾病。因此,宫腔手术与该病的发生存在密切的关系^[1]。近年来,随着宫腔手术增多,该病的发生率也越来越多,且呈年轻化的趋势发展。目前临幊上对于该病的发病机制尚不明确,但临幊认为,子宫缺乏黏膜下层,子宫肌层受到侵袭,周围的肌层细胞出现增殖和肥大从而形成病变,导致患者月经失调,经期延长,痛经^[2]。以往临幊上的治疗方法多为左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS),该方法操作简单且副作用小,可抑制异位内膜生长,有效缓解患者痛经^[3]。但有研究表明,部分患者直接放置LNG-IUS会出现阴道出血和脱环等不良情况^[4]。本研究旨在进一步探讨达菲林联合LNG-IUS对子宫腺肌症的临床治疗效果及对患者血清糖链抗原125(CA125)、糖链抗原199(CA199)、人附睾蛋白4(HE4)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年2月至2019年3月东莞市厚街医院收治的72例子宫腺肌症患者为研究对象。纳入标准:①均符合子宫腺肌病的诊断标准^[5];②无生育要求者;③对本次治疗药物不过敏者。排除标准:①近期服用激素药物者;②合并其余重大躯体功能障碍、恶性肿瘤等;③患有精神疾病;④凝血功能异常者;⑤心肝肾功能严重异常者。按照随机抽签法将患者分为研究组和对照组,每组36例,研究组患者年龄30~50岁,平均(39.02 ± 5.76)岁;病程1~5年,平均(2.81 ± 0.36)年。对照组患者年龄35~51岁,平均(39.71 ± 5.39)岁;病程2~5年,平均(2.90 ± 0.39)年。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者均知情并签署同意书。

1.2 方法 对照组患者于经期的第5~7天放置LNG-IUS(生产厂家:拜耳医药保健有限公司广州分公司),放置时间6个月。研究组患者采用达菲林(生产厂家:益普生生物技术公司(法国))治疗,每次剂量3.75 mg,28 d注射一次,连续注射3次后,放置

LNG-IUS。LNG-IUS的放置时间为6个月。在LNG-IUS放置期间,两组患者均1个月电话随访1次,3个月回院复查1次。

1.3 观察指标与检测方法 (1)治疗效果:比较两组患者治疗6个月后的脱环、阴道不规则出血、痛经缓解和月经改善情况。(2)子宫体积和月经情况:比较两组患者治疗前后的子宫体积、痛经评分、月经量评分。治疗前后采用B超测定所有患者的子宫体积。采用VAS评分量表评估痛经程度,疼痛程度为0~10级。采用失血量图形分析评分法评估月经量。(3)血清CA125、CA199、HE4水平:分别于两组患者治疗前后采集静脉血,离心10 min分离血清后等待检测,血清CA125、CA199、HE4水平采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测,严格按照说明书操作。(4)不良反应:比较两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 研究组患者的脱环、阴道不规则出血发生率明显低于对照组,痛经缓解、月经改善情况明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者的治疗效果比较[例(%)]

组别	例数	脱环	阴道不规则出血	痛经缓解	月经改善
研究组	36	0(0)	2(5.56)	36(100.00)	36(100.00)
对照组	36	5(13.88)	20(55.55)	23(63.88)	24(66.66)
χ^2 值		5.373	21.207	15.864	14.400
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者治疗前后的子宫体积和月经情况比较 两组患者治疗前的子宫体积、痛经评分、月经量评分方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者子宫体积、痛经评分、月经量评分明显低于治疗前,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的子宫体积和月经情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	子宫体积(cm ³)		痛经评分(分)		月经量评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	36	190.32±25.83	102.97±4.75 ^a	7.89±0.72	0.30±0.07 ^a	4.49±0.16	0.45±0.12 ^a
对照组	36	191.02±24.97	176.38±7.63 ^a	7.92±0.75	3.01±0.23 ^a	4.51±0.19	2.31±0.26 ^a
t值		0.117	49.007	0.173	67.633	0.483	38.972
P值		0.907	<0.05	0.863	<0.05	0.631	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的血清CA125、CA199、HE4水平比较 两组患者治疗前血清CA125、CA199、HE4水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,

两组患者血清CA125、CA199、HE4水平明显低于治疗前,且研究组患者明显低于与对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表 3 两组患者治疗前后的血清 CA125、CA199、HE4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, U/mL)

组别	例数	CA125		CA199		HE4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	36	41.97±3.60	12.01±3.15 ^a	49.27±3.39	33.29±2.60 ^a	59.07±4.50	41.98±2.30 ^a
对照组	36	42.05±3.57	18.72±3.20 ^a	50.06±3.41	41.80±3.65 ^a	58.79±4.61	49.03±3.06 ^a
t 值		0.095	8.966	0.986	11.394	0.261	11.050
P 值		0.925	<0.05	0.328	<0.05	0.795	<0.05

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05。

2.4 两组患者的不良反应比较 治疗期间,研究组患者的不良反应总发生率为 11.11%,明显低于对照组的 52.77%,差异有统计学意义($\chi^2=14.374, P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	低雌激素症状	疲劳乏力	烦躁	阴道流血淋漓不尽	合计(%)
研究组	36	2	2	0	0	11.11
对照组	36	8	4	2	5	52.77

3 讨论

临床认为,由于子宫缺乏黏膜下层所导致的病变,临近经期时,子宫会出现触痛感,经期时子宫增大且质地变软,经期后子宫缩小^[6-7]。临幊上对于该病的治疗主要在于控制患者的临床症状,治疗方式较多,手术可有效根除子宫腺肌,但其治疗创伤较大,容易导致患者卵巢功能退化,不适用于想要保留生育功能及不耐手术者。因此,该病更适用于保守治疗。临幊研究表明,子宫腺肌症与机体雄性激素分泌异常具有一定的联系,口服激素类药物可以达到一定的治疗效果^[8-9]。但若长期服用激素类药物,可影响卵巢功能,促进卵巢衰老。

LNG-IUS 可使异位内膜萎缩,能起到局部促进激素作用,预防盆腔炎,达到一定的治疗效果^[10]。本研究显示,两组患者采用 LNG-IUS 治疗后临床症状及体征均较治疗前得到明显的改善。但对于子宫越大的患者,腺肌症的程度就越严重,放置 LNG-IUS 后出现阴道流血淋漓不尽、脱环的情况就越多,影响了治疗效果^[11]。

达菲林可有效调控机体的生殖作用,降低激素水平,抑制性腺功能,从而达到缩小子宫、缓解痛经、经血量的功效^[12-13]。有研究表明,在 LNG-IUS 的基础上联合达菲林辅助治疗,达到长期治疗的目的^[14]。本研究显示,采用 LNG-IUS 联合达菲林治疗的患者临床症状、子宫体积、痛经评分、月经量评分及治疗疗效均显著优于采用单独 LNG-IUS 治疗的患者,说明了达菲林可提高治疗疗效。且本研究中,采用 LNG-IUS 联合达菲林治疗的患者治疗期间不良反应发生率明显低于采用单独 LNG-IUS 治疗的患者,证明了达菲林能够有效降低不良反应发生率,安全可靠。临幊研究发现,子宫腺肌症者血清 CA125、CA199、HE4 水平显著高于正常人^[15]。CA125 是常见的激素类型,在子宫肌腺症发生时呈高表达;CA199 可检测多种肿瘤疾病,是一种新的肿瘤标志物,HE4 灵敏度高于 CA125,具有较

高的诊断特异性和敏感性。临幊研究表明,CA125 会在子宫肌腺症时呈高表达,常作为卵巢上皮性癌的监测指标。血清 CA125、CA199、HE4 可反映子宫腺肌症严重程度。本研究显示,采用 LNG-IUS 联合达菲林治疗的患者血清 CA125、CA199、HE4 水平均明显低于采用单独 LNG-IUS 治疗的患者,说明达菲林能够更进一步降低血清 CA125、CA199、HE4 水平。

综上所述,达菲林联合 LNG-IUS 可控制患者月经量,缓解临床症状,缩小子宫体积,降低患者的血清 CA125、CA199、HE4 水平,临幊治疗效果显著。

参考文献

- 1] 闵小佳,厉碧荣,李勘.不同治疗方法对子宫腺肌症患者的卵巢功能、应激状态及血清 MMP 含量的影响[J].海南医学,2015,26(13):1976-1978.
- [2] HARADA T, KHINE YM, KAPONIS A, et al. The impact of adenomyosis on women's fertility [J]. Obstet Gynecol Surv, 2016, 71(9): 557-568.
- [3] 王晓霞,李慧敏,姚婷婷,等.曼月乐联合达菲林、优思明治疗子宫腺肌症的临床疗效观察[J].中国实用医药,2016,11(26):258-259.
- [4] LACHETA J. Uterine adenomyosis: pathogenesis, diagnostics, symptomatology and treatment [J]. Ceska Gynekol, 2019, 84(3): 240-246.
- [5] 江彩霞,程忠平.子宫腺肌症痛经病理生理研究进展[J].医学综述,2016,22(6):1091-1094.
- [6] STRUBLE J, REID S, BEDAIWY MA. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2016, 23(2): 164-185.
- [7] PONTIS A, D'ALTERIO MN, PIRARBA S, et al. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment [J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(9): 696-700.
- [8] OLIVEIRA MAP, CRISPI CP JR, BROLLO LC, et al. Surgery in adenomyosis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(3): 581-589.
- [9] 姚莉,杨洪珍.子宫腺肌症的介入治疗进展[J].安徽医学,2019,40(6):712-714.
- [10] 张娟.用左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌症的效果观察[J].当代医药论丛,2020,18(4):158-159.
- [11] 郑振丽,高玉青,韩宁.桂枝茯苓丸联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌症的疗效及其对血清 VEGF、CA125 水平的影响[J].上海中医药杂志,2019,53(7): 52-55,65.
- [12] 张平.达菲林联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌症的疗效观察[J].北方药学,2019,16(3): 122-123.
- [13] 周敏,梅勰,周洁,等.止痛化症胶囊联合米非司酮治疗子宫腺肌症的 Meta 分析[J].云南中医中药杂志,2019,40(11): 27-30.
- [14] VANNUCCINI S, TOSTI C, CARMONA F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms [J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(5): 592-601.
- [15] 冯华萍,赵绍杰,唐艳.左炔诺孕酮缓释系统联合达菲林治疗子宫腺肌症的疗效及对血清 CA125 CA199 HE4 的影响[J].河北医学,2019,25(1): 1-5.

(收稿日期:2020-12-07)