

卵巢子宫内膜异位囊肿术后药物治疗进展：GnRH-a、地诺孕素及 LNG-IUS 的应用

耿鑫宇 张雅丽*

承德医学院附属医院

DOI:10.32629/bmtr.v8i1.18542

[摘要] 卵巢子宫内膜异位囊肿(OE)术后高复发率是临床关键挑战,术后药物辅助治疗以抑制残留病灶、缓解疼痛、降低复发为核心目标。本文系统综述 GnRH-a(如亮丙瑞林)、地诺孕素(DNG)、LNG-IUS 的单药疗效、安全性、疗程争议及联合策略。研究显示,GnRH-a 短期治疗(3~6个月)快速抑灶但需警惕骨丢失;DNG长期治疗(≥ 12 个月)疗效与骨密度安全性均衡;LNG-IUS局部释药降复发,适用于无生育需求者。联合方案(如GnRH-a序贯DNG或LNG-IUS)在提升妊娠率、延缓复发上具协同效应,最佳疗程及安全性仍需大样本研究验证,本综述为临床个体化治疗提供循证依据。

[关键词] 卵巢子宫内膜异位囊肿; 术后治疗; 促性腺激素释放激素激动剂; 地诺孕素; 左炔诺孕酮宫内缓释系统

中图分类号: R711.75 文献标识码: A

Progress in Postoperative Pharmacological Treatment of Ovarian Endometriotic Cysts: Applications of GnRH-a, Dienogest and LNG-IUS

Xinyu Geng Yali Zhang*

The Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] The high recurrence rate of ovarian endometriotic cysts (OE) after surgery is a key clinical challenge, and the core goals of postoperative adjuvant pharmacotherapy are to inhibit residual lesions, relieve pain, and reduce recurrence. This article systematically reviews the monotherapy efficacy, safety, course controversies, and combination strategies of GnRH-a (leuprorelin), dienogest (DNG), and LNG-IUS. Studies have shown that short-term GnRH-a treatment (3-6 months) rapidly inhibits lesions but requires vigilance against bone loss; long-term DNG treatment (≥ 12 months) achieves a balance between efficacy and bone mineral density safety; LNG-IUS reduces recurrence through local drug release and is suitable for patients without fertility needs. Combination regimens (GnRH-a sequential therapy with DNG or LNG-IUS) exert a synergistic effect in improving pregnancy rates and delaying recurrence, but the optimal course and safety still need verification by large-sample studies. This review provides evidence-based basis for clinical individualized treatment.

[Key words] ovarian endometriotic cyst; postoperative treatment; gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a); dienogest; levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS)

引言

卵巢子宫内膜异位囊肿(Ovarian Endometrioma, OE)作为子宫内膜异位症(Endometriosis, EM)的典型类型,近年来发病率呈上升趋势,但其发病机制尚未完全阐明。临床治疗以手术联合药物为主,但术后复发率高达20%~50%。术后药物辅助治疗的核心目标为抑制残留病灶进展、缓解疼痛症状及降低复发风险。本文综合近年研究证据,对OE术后药物治疗的现状、疗效及

争议展开综述。

1 亮丙瑞林(Leuprorelin): GnRH- α 类药物的典型代表

1.1 作用机制、疗效与疗程争议

亮丙瑞林作为GnRH-a类代表药物,在卵巢子宫内膜异位囊肿术后辅助治疗中地位重要。该药物临床效果显著,但术后用药时长的疗效与安全性仍存争议,核心聚焦疗程对疾病复发率的

影响, 以及如何平衡疗效与骨丢失等副作用风险。

一项Meta分析显示^[1], 子宫内异位症术后接受3个月GnRH-a治疗的患者, 复发率明显低于未治疗者, 但相关荟萃分析存在发表偏倚。王晶等^[2]研究证实, 腹腔镜术后使用该药物3个月的患者, 24个月内总有效率77.9% (显著高于单纯手术组47.1%), 复发率12.2% (远低于单纯手术组37.5%), 可见短期用药可提升疗效、降低复发风险。另有临床试验^[3]显示, 接受6个月注射用醋酸亮丙瑞林微球治疗的观察组, 总有效率93.02%, 高于单纯腹腔镜手术对照组的72.09%, 提示延长治疗周期或能改善预后。数据显示, 治疗6个月后, 患者腰椎和股骨颈的骨丢失率分别达到4.15%和2.93%; 而治疗3个月时, 相应的骨丢失率为1.93%和1.30%^[4], 这进一步凸显了合理选择用药时长的重要性。

1.2 与地诺孕素比较

在与DNG对比研究中, 王久兰等^[5]发现, 亮丙瑞林组治疗后子宫内厚度、子宫体积略小于地诺孕素组, 但差异无统计学意义, 表明二者对内膜厚度及体积影响相当。不过, 亮丙瑞林辅助治疗可有效改善卵巢供血, 进一步提升疗效、延缓疾病复发, 为临床用药提供参考。

1.3 副作用管理

在副作用管理方面, 针对中国女性卵巢子宫内异位症保守腹腔镜术后使用亮丙瑞林的随机研究显示^[6], 治疗第4周多数患者无明显不良反应, 短期耐受性良好; 但第9周后, 骨痛、潮热、出汗、不规则出血等症状凸显, 既降低生活质量, 长期骨丢失还会增加骨质疏松风险。因此, 临床使用时, 医生需密切监测患者状况, 在保障疗效的同时减轻不良反应。

2 地诺孕素(Dienogest): 新型孕激素的临床优势与挑战

2.1 单药治疗的有效性

作为新一代高效孕激素, 地诺孕素凭借独特作用机制成为卵巢子宫内异位症治疗的优选药物。一项长期追踪研究显示^[7], 每日口服2mg地诺孕素的患者, 在治疗6、12、18及24个月内均未出现卵巢子宫内异位症复发或相关盆腔疼痛, 且VAS评分显著下降, 体现其长期控病与镇痛优势。另一项长达60个月的研究进一步表明^[8], 地诺孕素可有效减少子宫内异位症相关疼痛、避免术后疼痛复发, 且无严重不良反应。值得关注的是, 该药对骨密度(BMD)影响较小, 为长期用药安全性提供保障, 成为术后控制复发、缓解疼痛的优选药物。

2.2 安全性争议与其他药物对比研究

地诺孕素的不良反应需引起重视。育龄期妇女内异位症保守术后使用DNG(2mg/d)治疗≥12个月, 部分患者出现腰椎骨密度(BMD)降低, 且主要发生于治疗前6个月^[9]。一项纳入44名术后患者的回顾性研究^[10]证实, DNG(2mg/d)治疗3年期间, BMD呈渐进性下降趋势。在覆盖6个亚洲国家的大型前瞻性研究中^[11], DNG治疗期间不良出血模式(不规则/频繁/持续出血)在前6个月发生率较高, 随后18个月逐渐缓解, 而闭经率呈上升趋势。

Strowitzki等^[12]对欧洲4项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的汇总分析显示, 332名接受DNG(2mg/d)治疗12周至65周的患者中, 5.1%出现轻至中度抑郁情绪。这些数据为评估药物风险获益提供了依据。

在与GnRH-a类药物的对比研究中, 地诺孕素呈现独特优势。邵铃等^[13]研究发现, 地诺孕素组妊娠率高于亮丙瑞林组。机制上, 其可通过调节激素水平、改善卵巢微环境, 从而提升子宫内异位症(EM)患者术后卵巢功能, 进而提高妊娠率。这提示临床医生需根据患者症状需求权衡利弊, 制定个性化方案。

3 左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS): 局部药物治疗的革新

3.1 单药治疗效果

左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)作为局部给药的杰出代表, 凭借其独特优势, 在临床实践中日益凸显重要地位, 为众多妇科疾病患者带来了新的治疗希望。

LNG-IUS的单药治疗效果在多项临床研究中得到验证。周静等^[14]研究显示, LNG-IUS治疗1年的复发率为19.35%, 凸显其疾病控制有效性。一项针对46例卵巢子宫内异位症囊肿患者的回顾性研究^[15](随访2年11个月)发现, 术后放置LNG-IUS患者复发率低至10.87%, 显著低于口服孕三烯酮组的28.95%, 证实其在预防复发方面的显著优势。Vercellini等^[16]开展的为期1年的前瞻随机对照试验显示, 腹腔镜术后立即放置LNG-IUS的患者, 与单纯手术组相比, 痛经及慢性盆腔痛评分明显降低, 平均月经血量减少, 且痛经复发率低、患者满意度高, 表明LNG-IUS不仅能控制症状, 还可提升生活质量。

3.2 安全性与经济性优势

尽管LNG-IUS治疗效果出色, 但部分患者使用后会现副作用。蔡克影等^[17]12个月随访显示, 副作用以不规则阴道出血为常见, 还包括面部色素沉着、痤疮等, 少数出现闭经。此类副作用具有自限性, 随使用时间延长可自行减轻或消失, 无需过度担忧长期用药影响。

相较于GnRH-a, LNG-IUS具有显著优势。GnRH-a长期使用易致低雌激素状态, 且价格昂贵, 在发展中国家普及难度大; 而LNG-IUS既能有效治疗EM, 又可避孕, 尤其适合无生育需求患者。其价格更低, 能减轻经济负担, 且续用率、患者满意度高, 一次放置可有效释放药物5年, 无需频繁操作, 作为术后巩固治疗更经济便利^[18]。Petta等^[19]82例I~IV期内异位症患者随机分为LNG-IUS组(39例)与GnRH-a组(43例), 两组治疗前VAS评分基线一致。但III~IV期患者评VAS分改善优于I~II期。综上, LNG-IUS单药疗效显著、副作用温和可控, 相较GnRH-a优势突出, 为无生育要求EM患者保守术后巩固治疗, 提供了安全、有效、经济且依从性佳的新选择。

4 联合用药方案: 协同增效的探索

子宫内异位症等妇科疾病的单一疗法存在局限, 推动医学界探索联合用药方案, 以通过药物协同作用提升疗效。目前, GnRH-a与地诺孕素、GnRH-a与LNG-IUS、地诺孕素与LNG-IUS

的联合应用,已成为临床研究与实践的重要方向,在降低疾病复发率、缓解症状、改善患者生活质量等方面展现出独特优势。

4.1 GnRH-a+地诺孕素

临床研究聚焦于亮丙瑞林(GnRH-a的一种)与地诺孕素的联合使用,均证实该方案在降低疾病复发率方面表现卓越。在一项精心设计的前瞻性、非随机临床试验中^[20],卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术后分组研究显示,联合用药组复发率显著低于单一用药组,其有效性获证。该方案还能协同缓解痛经、慢性盆腔痛等症状,大幅提升患者生活质量;且亮丙瑞林初期抑制卵巢功能后,后续地诺孕素可调节激素、维持内分泌稳定,减少对卵巢储备功能的长期不良影响,为生育健康提供额外保障。

4.2 GnRH-a+LNG-IUS

亮丙瑞林与 LNG-IUS 联合使用在降低疾病复发率方面效果显著。张晖等^[21]对85例重度EM腹腔镜保守术后患者展开研究,随机分为GnRH-a组(42例)和GnRH-a联合LNG-IUS组(43例)。检测显示,治疗后两组痛经VAS评分、血清CA125及MCP-1水平均低于治疗前,且联合组下降幅度更大。1年随访发现,联合组复发率更低,表明该联合疗法可减轻痛经、保护生育功能并降低复发风险。

4.3地诺孕素+LNG-IUS

地诺孕素与LNG-IUS的联合用药,在控制异位内膜生长、降低复发风险方面展现出良好的协同作用。相关研究表明^[22],该联合方案可显著改善患者激素水平,有效调节FSH、LH、PRL、E2、P等指标。同时,联合用药能显著缓解盆腔疼痛,提升患者生活质量,且地诺孕素可进一步稳定激素,让月经周期更规律,从多维度改善患者健康。

5 结论与展望

子宫内膜异位症术后辅助治疗方案的制定,需结合患者生育需求、复发风险、药物耐受性及经济成本,权衡GnRH-a、LNG-IUS、地诺孕素单药及联合用药的疗效与安全性,明确适用人群。现有研究显示,GnRH-a短期强化可快速抑制病灶活性,LNG-IUS局部释药降低复发风险,地诺孕素长期维持兼具安全性与有效性,但三者的最佳用药时长及联合协同效应仍存争议。例如《子宫内膜异位症诊治指南》推荐腹腔镜保守手术联合3~6个月GnRH-a治疗以延缓复发、提升妊娠率,但疗程长短尚未定论,GnRH-a序贯后两者的联合方案能否优化疗效、地诺孕素与LNG-IUS联合的安全性边界,均需更多大样本多中心研究及个体化机制探索,以完善术后管理、改善患者长期预后。

[参考文献]

[1] Zheng Q, Mao H, Xu Y, et al. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? A meta-analysis[J]. Archives of gynecology and obstetrics, 2016, 294: 201-207.

[2] 王晶, 陈滢, 杨赛花. 腹腔镜手术前后联合醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的比较研究[J]. 中国微创外科杂志, 2011, 11(06): 492-495.

[3] 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.

[4] 何春妮, 宋岩峰. 长效促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 世界医学杂志, 2001, 5(5): 47-48.

[5] 王久兰, 何伟, 周夏伶, 等. 地诺孕素、亮丙瑞林辅助治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的临床效果比较[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(03): 275-277.

[6] Li Z, Yuan Zhang H, Jun Zhu Y, et al. 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]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014, 183: 164-168.

[7] Muzii L, Galati G, Di Tucci C, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain[J]. Gynecological Endocrinology, 2020, 36(1): 81-83.

[8] Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice[J]. Archives of gynecology and obstetrics, 2018, 298: 747-753.

[9] Seo J W, Lee D Y, Yoon B K, et al. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2017, 212: 9-12.

[10] Kim S E, Lim H H, Lee D Y, et al. The long-term effect of dienogest on bone mineral density after surgical treatment of endometrioma[J]. Reproductive Sciences, 2021, 28(5): 1556-1562.

[11] Techatraisak K, Hestiantoro A, Soon R, et al. Impact of long-term dienogest therapy on quality of life in Asian women with endometriosis: the prospective non-interventional study ENVISIOeN[J]. Reproductive Sciences, 2022, 29(4): 1157-1169.

[12] Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program[J]. International journal of women's health, 2015: 393-401.

[13] 邵铃, 王鸿燕, 杨志英. 地诺孕素联合腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症不孕对患者血清AMH、VEGF和临床妊娠影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(11): 2593-2596+2600.

[14] 周静, 戴星, 谢彤. 卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术后放置左炔诺孕酮宫内节育器的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(5): 681-683.

[15] 林素霞, 何华. 卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术后放置曼

月乐的观察[J].中国妇幼健康研究,2011,22(1):111.

[16]Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study[J]. Fertility and sterility, 2003, 80(2):305-309.

[17]蔡克影,李芹,索虹蔚,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗腹腔镜术后复发性卵巢子宫内膜异位症患者的临床研究[J].中国内镜杂志,2013,19(03):288-290.

[18]李改玲,史惠蓉,任芳.LNG-IUS治疗子宫内膜异位症术后的临床观察[J].国际妇产科学杂志,2011,38(6):575-577+587.

[19]Petta C A, Ferriani R A, Abrao M S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis[J]. Human Reproduction, 2005, 20(7):1993-1998.

ion, 2005, 20(7):1993-1998.

[20]Kitawaki J, Kusuki I, Yamanaka K, et al. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain [J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2011, 157(2):212-216.

[21]张晖.促性腺激素释放激素激动剂联合左炔诺孕酮宫内缓释系统对重度子宫内膜异位症患者生育功能的影响[J].中国妇幼保健, 2022, 37(22):4222-4225.

[22]郭立文,高琛,陈锦果,等.地诺孕素联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫内膜异位症患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2024, 40(04):505-509.

作者简介:

耿鑫宇(1998---),女,满族,河北承德人,研究生,主要研究方向:子宫内膜异位症。