

# 地诺孕素在子宫内膜异位症相关性疼痛中的治疗作用:从基础到临床

梁炎春<sup>1,2,3</sup>, 严莹<sup>1</sup>, 麦华希<sup>2</sup>, 姚书忠<sup>2,3</sup>

(1.中山大学附属第一医院广西医院妇产科,广西 南宁 530025;

2.中山大学附属第一医院妇产科,广东 广州 510080; 3.广东省妇产疾病临床医学研究中心,广东 广州 510080)

**摘要:**疼痛是子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)患者的最主要症状,其发病机制复杂。地诺孕素作为EMs相关性疼痛治疗的关键药物之一,在EMs的长期管理中具有举足轻重的地位。本文通过深入剖析EMs相关性疼痛的发病机制,并从多项研究证据证实地诺孕素可以通过多种作用机制缩小EMs病灶、减轻炎症反应、调节神经生长因子、调控中枢神经过敏等,从而达到控制EMs疾病进展以及缓解疼痛的治疗效果,为进一步深入研究地诺孕素的作用机制以及临床应用效果提供科学依据。

**关键词:**子宫内膜异位症;神经性疼痛;发病机制;炎症微环境;地诺孕素

**中图分类号:**R711.71 **文献标志码:**A

## Therapeutic effect of dienogest in endometriosis-associated pain: from fundamental research to clinical practice

LIANG Yanchun<sup>1,2,3</sup>, YAN Ying<sup>1</sup>, MAI Huaxi<sup>2</sup>, YAO Shuzhong<sup>2,3</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Guangxi Hospital Division of The First Affiliated Hospital,

Sun Yat-sen University, Nanning 530025, Guangxi, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology,

The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China;

3. Guangdong Provincial Clinical Research Center for Obstetrical and Gynecological Diseases,

Guangzhou 510080, Guangdong, China)

**Abstract:** Pain is the main symptom of patients with endometriosis (EMs). The pathogenesis of endometriosis-associated pain is complex. Dienogest, as one of the key drugs for the treatment of EMs associated pain, plays a crucial role in the long-term management of EMs. This review deeply analyzed the pathogenesis of EMs associated pain, and confirmed that in multiple research evidence, dienogest can reduce EMs lesions, alleviate inflammatory reactions, regulate nerve growth factors, and control central nervous system allergies through various mechanisms of action, thereby achieving the therapeutic effect of controlling the progression of EMs and relieving pain. It provides scientific basis for further in-depth research on the mechanism and clinical application effects of dienogest.

**Key words:** Endometriosis; Neuropathic pain; Pathogenesis; Inflammatory microenvironment; Dienogest

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是常见的妇科良性疾病,疼痛是该疾病的最重要症状

之一。EMs的类型主要包括卵巢型、腹膜型和深部浸润型,以及一些少见类型如肺、胸膜、腹壁

收稿日期:2024-08-30

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(82071618);广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金(2022A1515220143,2023A1515010018);2022年度广州市基础研究计划基础与应用基础研究项目(202201011555);2021年中山大学附属第一医院柯麟新星人才计划(R08013);广东省医学科研基金面上项目(B2022069);2022年揭阳市科技创新发展专项引导项目(公益技术研究与应用示范)(OZX083);2022年揭阳市卫生医疗类项目(2022wsy1016)

**通信作者:**姚书忠。E-mail:yszlfy@163.com

EMs等。有相当一部分的卵巢子宫内膜异位囊肿疼痛症状不典型,多为检查发现。深部浸润型子宫内膜异位症(deep infiltrating endometriosis, DIE)是引起患者不同程度的疼痛或者是不同类型的疼痛的主要原因。如果病灶累及阴道或者阴道直肠隔,可引起性交疼痛;病灶累及肠管(多数为直肠),患者多数表现为肛门坠胀疼或者排便疼痛;病灶累及膀胱,可引起耻骨后方疼痛等不适。

对于EMs相关性疼痛的治疗,2021年的第三版诊治指南<sup>[1]</sup>有相对明确的治疗流程。但是,临床所使用的治疗性药物的类型仍相对有限,治疗上也各有利弊。必要时,需要结合手术治疗切除病灶缓解疼痛。地诺孕素是所有治疗性药物中最为突出的代表。临床上,地诺孕素对于大部分具有疼痛症状的患者均有明显的治疗效果,因此自2019年在国内上市以来被广泛应用于临床。可以说,地诺孕素在EMs相关性疼痛的长期管理中具有举足轻重的地位。本研究通过深入剖析EMs相关性疼痛的发病机制,以及梳理地诺孕素对EMs相关疼痛疗效的基础研究及临床应用研究,以期进一步加深临床医生对于地诺孕素的认识及其应用于EMs相关性疼痛的认识。

## 1 EMs相关性疼痛的发病机制

疼痛是一种主观的感受,是一种令人不舒服的感觉或情感体验。疼痛的产生可能是由于实际或潜在的组织损伤所引起。通常认为,外周的特殊的痛觉感受器在接受到损伤性信号刺激时,外周神经系统将此信号传递至中枢神经系统,由大脑产生痛觉感受。关于疼痛的医学描述有以下几种:伤害感受性疼痛、炎症性疼痛、神经病理性疼痛、中枢性疼痛、痛觉过敏等。不同的医学术语有不同的定义,临床上并不以此区分患者到底是哪种性质的疼痛。疼痛的感觉是炎症驱动、交感神经与副交感神经异常交互、雌激素作用等多种发病机制共同作用的结果<sup>[2]</sup>。

目前,公认的导致EMs相关性疼痛的作用机制有以下几个。

### 1.1 EMs病灶神经纤维分布异常

病灶中非神经组织的损伤所引起的伤害性刺激可激活内脏伤害性C纤维,从而产生疼痛信号。EMs中有多种神经纤维支配,包括A $\delta$ 神经纤维、C神经纤维、胆碱能神经纤维和肾上腺素能神经纤维等。病灶中神经纤维支配的不平衡现象,很可能与

疼痛的发生及严重程度有关。一方面,病灶中感觉神经纤维的密度较病灶旁的神经纤维密度有所升高,高度密集的感觉神经感受器容易在接受小的刺激后产生疼痛信号向中枢神经系统传送,从侧面证实疼痛的产生依赖于神经纤维的密度变化。病灶中的促神经生长因子的增多,如神经生长因子(nerve growth factor, NGF),很可能是导致病灶神经密度增多的重要原因。另一方面,也有研究表明病灶中及病灶旁交感神经支配的不平衡状态是引起疼痛的潜在原因<sup>[2]</sup>。病灶中交感神经密度分布较病灶旁更低,神经抑制性蛋白Semaphorin蛋白家族是造成这种支配不平衡的重要原因,这也在作者的前期研究中得以证实<sup>[3]</sup>。

### 1.2 炎性微环境改变

EMs病灶的炎性微环境,可导致产生伤害性信号的增多。逆流的经血在盆腹腔中种植的时候,即可引起炎症反应,产生“创伤后修复”的生物学效应,促进病灶的形成和异位内膜的增殖、侵袭和转移。在这个过程中,无论是炎症细胞还是炎症因子,均有不同程度的增多。巨噬细胞可募集到病灶所在的位置,进一步分泌更多的炎症因子,从而刺激该部位的神经末梢,激活疼痛信号的产生路径。神经接受炎症刺激后,可发生级联效应,进一步激活炎症反应,此类炎症称之为神经性炎症,可导致炎症因子的表达增多。多项研究发现合并疼痛的EMs患者腹腔液中炎症因子的浓度较无EMs的患者高,从侧面证实了上述理论。此外,腹腔液中某些特异性蛋白的升高,还可能发挥更多的作用。例如,瞬时受体电位香草蛋白受体1<sup>[4]</sup>、转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta$ 1)、骨保护素、胎盘蛋白在腹腔液中浓度的升高与EMs的疼痛程度相关,其作用机制很可能是通过外周神经敏化发挥作用<sup>[5]</sup>。

### 1.3 神经病理性疼痛

当神经末梢组织受病灶侵犯,或者是神经受伤害性信号刺激时,同样会经历“损伤后修复”的过程。这个过程,其实也是伤害性刺激引起外周疼痛感受器激活和传导信号的过程。因此,此发病机理可与第一种发病机理共同发挥作用产生疼痛。另外,笔者前期研究也发现,EMs病灶中神经的束状浸润与疼痛的严重程度密切相关,且神经损伤刺激病灶中新生血管的生成的同时伴随着新生神经的生成。该过程又被称为神经血管生成机制,很可能进一步导致疼痛的产生<sup>[6]</sup>。

### 1.4 中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 敏化

CNS 在 EMs 相关性疼痛中发挥重要作用。大脑各个区域的体积、区域间的连接活动和脑电活性均有不同程度的改变。另外,下丘脑-垂体-肾上腺轴在因病灶引起反复疼痛的应激过程中也发生相应变化,导致机体长时间处于“战逃反应”,也可能因此进一步加强机体对疼痛的痛觉反馈,因而加强中枢敏化的过程。此外,EMs 患者的痛觉感受还受到患者的情绪、认知、情感、社会适应等心理因素的影响,这同样是通过 CNS 完成<sup>[7]</sup>。

### 1.5 缺氧应激反应

缺氧应激在 EMs 的疾病进展和相关性疼痛中扮演着关键角色。研究表明,当子宫内膜细胞从子宫腔脱落并逆行到腹腔时,会面临严重的缺氧应激<sup>[8]</sup>。这种缺氧环境促使细胞经历表观遗传调控,激活多种生存过程,包括类固醇生成、血管生成、炎症和代谢转换。缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIFs) 在此过程中起核心作用,通过转录调控促进适应性变化,帮助细胞在恶劣的微环境中生存。具体来说,缺氧能够通过 HIFs 增加雌激素的生物合成和反应性,促进血管生成,增加环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 表达促进炎症反应,并通过表观遗传调控改变基因表达模式,这些变化共同促进了 EMs 的发展<sup>[8-9]</sup>。TGF- $\beta$ 1 是一种必需的生长因子,参与调节细胞增殖、分化、血管生成和免疫反应<sup>[10]</sup>,可诱导血管生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 HIF-1 $\alpha$  表达,促进血管生成,在 EMs 的病因学中发挥着重要作用。研究发现,EMs 组织中 TGF- $\beta$ 1、VEGF、HIF-1 $\alpha$  mRNA 和蛋白表达量均显著高于正常子宫内膜组织 ( $P < 0.05$ ),在缺氧环境下,TGF- $\beta$ 1 和 HIF-1 $\alpha$  的协同作用导致 VEGF 表达大幅增加 (增加 87.5%)<sup>[11]</sup>,促进了 EMs 新生血管生成和病灶进展。此外,缺氧还可能通过影响神经生长因子的表达和降低神经纤维密度来参与疼痛的调节。因此,缺氧应激不仅对 EMs 的病理生理过程至关重要,也是引起 EMs 相关性疼痛的重要机制之一。

EMs 疼痛的发生,往往是多因素共同作用的结果。异位病灶受异常升高的雌激素影响,无论是炎症细胞数量的增加、炎症因子的分泌,还是病灶中各种类型神经纤维的损伤和分布,都因此发生改变,从而形成一个既利于病灶进一步增殖侵袭转移的微环境,也形成了一个可以导致患者疼痛的免疫神经炎症微环境。而且,CNS 在疾病进展中同样发挥非常

重要的中枢感受和调控作用。因此,临床上针对疼痛的治疗药物的开发,也是基于这些作用机制。

## 2 地诺孕素在 EMs 相关性疼痛中的治疗:从基础到临床

基于以上的研究证据,本文主要阐述地诺孕素如何通过其中枢和外周的作用机制达到临床上控制 EMs 进展以及缓解疼痛的治疗效果。

### 2.1 地诺孕素应用于 EMs 相关性疼痛治疗中的基础研究证据

从药物研发到药物进入临床研究,再到药品上市进入临床使用,研究者们对地诺孕素缓解 EMs 症状和控制疾病进展的作用机制做了大量的研究工作。时至现在,仍不断有新的基础研究发表,进一步深入探讨地诺孕素发挥如此重要作用的分子生物学机制。

由于 EMs 是一种雌激素依赖性的慢性炎症性疾病,而且疼痛的产生可能是外周神经系统和 CNS 发挥协同作用的结果,因此地诺孕素也可能通过降低雌激素水平、抑制炎症反应、缩小病灶、影响神经的分布和功能等方面发挥作用。下面将从疼痛的发病机制出发,详细分析地诺孕素应用于 EMs 相关性疼痛治疗和控制病灶进展的基础研究证据。

#### 2.1.1 减轻 EMs 病灶炎症反应

降低炎症因子的水平,改善病灶的炎症反应,是地诺孕素治疗 EMs 的重要作用途径之一。炎症小体,特别是 NOD 样受体 3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3, NLRP3),已被证实在 EMs 疾病的发生发展中发挥重要作用。研究发现,EMs 患者使用地诺孕素治疗 6 个月后,血清中的 NLRP3 和氧化物质丙二醛、活性氧的水平显著降低,伴随着抗氧化物质超氧化物歧化酶、总抗氧化能力、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶水平的显著升高<sup>[12]</sup>。另外,在经过地诺孕素治疗后,对患者的腹腔液和内异症病灶进行检测,发现具备抗炎作用的人类白细胞抗原 DR 水平显著升高<sup>[13]</sup>;而具备促炎效应的 TNF- $\alpha$  水平和白细胞介素-1 $\beta$  则显著降低<sup>[14]</sup>。这些结果提示,地诺孕素可以通过调节病灶或腹腔液中促炎、抗炎相关的表达因子水平,达到控制病灶进展以及减轻疼痛的治疗效果。

此外,细胞学研究发现,地诺孕素可有效抑制子宫内膜上皮细胞 (endometrial epithelial cell, EEC) 和间质细胞 (endometriotic stromal cell, ESC) 的炎症反应。地诺孕素可通过下调 ESC 的芳香化酶和 COX-2 的表达,从而减少引起疼痛的重要致痛因子

前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的合成和分泌<sup>[15]</sup>。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)/高迁移率族蛋白 1 可以诱导 EEC 炎症因子 IL-8、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 等的表达,也可以激活 NF- $\kappa$ B, 促进病灶炎症微环境的进程,而地诺孕素可以阻断上述过程,减轻病灶中的炎症反应,从而发挥缓解疼痛的作用<sup>[16]</sup>。此外,还有证据表明,地诺孕素可通过孕激素受体 B (progesterone receptor, PR-B) 显著抑制由 IL-1 $\beta$  诱导的永生 EEC 趋化因子配体 20 的表达<sup>[17]</sup>,或抑制 ESC 的 IL-6、IL-8 和 MCP-1 的表达<sup>[18]</sup>,达到抗炎的治疗效果。

### 2.1.2 减少神经性疼痛

研究显示,地诺孕素通过特异性激活 PR-A/PR-B 下调子宫内膜异位细胞中 COX-2、PGE2、NGF 和 VEGF 的 mRNA 表达,有效对抗了 EMs 相关性疼痛和疾病进展<sup>[19]</sup>。

降素钙基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是一种可以参与神经病理性疼痛的神经递质,由中枢神经元和外周神经元合成和分泌,可传导疼痛信号、促进神经炎症的产生以及调节 NGF 的表达,导致神经的异常分布,从而引起神经病理性疼痛。研究发现绝经后的女性 CGRP 的血清学水平显著降低,激素替代治疗可使绝经后女性的 CGRP 水平恢复到生育期水平,表明 CGRP 受到性激素调控<sup>[20]</sup>。Chaichian 等<sup>[21]</sup>对合并疼痛的 EMs 患者使用地诺孕素 2 mg, 1 次/d, 治疗 6 个月后,结果发现患者血清中 CGRP 水平显著降低 [(69.66 $\pm$ 11.53) pg/mL vs. (80.53 $\pm$ 16.13) pg/mL,  $P < 0.05$ ], 其疼痛水平也显著降低 [(1.00 $\pm$ 2.00) vs. (7.93 $\pm$ 1.50),  $P < 0.05$ ]。该研究结果提示地诺孕素可通过下调血清中 CGRP 水平,减轻病灶的炎症反应,减轻疼痛。此外,研究者还推测,地诺孕素可能通过抑制下丘脑-垂体-卵巢轴降低雌激素水平,导致 CGRP 水平的降低,从而发挥作用。

此外,还有一项研究探讨地诺孕素缓解 EMs 相关性疼痛的中枢性作用。该研究采用猕猴作为 EMs 动物模型,通过为期 8 周的地诺孕素治疗,发现可以减轻猕猴对于腹部的超敏反应,功能性磁共振检查提示用药后猕猴脑岛和丘脑的激活降低<sup>[22]</sup>。提示地诺孕素可以通过调节 CNS 的神经敏化减轻 EMs 患者的疼痛。

### 2.1.3 抑制细胞增殖和促进凋亡

Choi 等<sup>[23]</sup>研究认为,EMs 可能是由于孕酮抵

抗引起的异常内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激诱导的结果,地诺孕素可能是通过调节 ER 应激来发挥抗 EMs 作用,起到诱导细胞凋亡增加,抑制细胞增殖和侵袭的作用。地诺孕素抑制细胞增殖以及增加细胞凋亡的能力,也同样在一个子宫内膜细胞 3D 培养组织模型中得到了进一步证实<sup>[24]</sup>。在细胞生物学行为的研究方面,有证据显示地诺孕素可以通过使 ESC 停留在 G0/G1 期<sup>[25]</sup>或者是下调细胞周期蛋白 (cyclinD1)<sup>[26]</sup>抑制细胞增殖。地诺孕素可以抑制由雌激素、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-32 所诱导的 ESC 细胞的活性和增殖能力,其作用机理可能是通过减少增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达而实现<sup>[14]</sup>。研究证实,中期因子 (midkine, MK) 可以通过促进细胞的增殖、迁移、新生血管形成、纤维化等参与 EMs 的发生发展。MK 是影响外周神经刺激和敏化的重要调控因子,其表达水平的降低也可能是地诺孕素缓解 EMs 相关性疼痛的重要原因之一<sup>[27]</sup>。

此外,多项动物实验也发现,地诺孕素 [0.3 mg/(kg·d), 28 d] 可以明显缩小小鼠动物模型中异位病灶<sup>[14,28]</sup>,还可以减少小鼠异位病灶的新生血管形成 (包括毛细血管网的面积减少和毛细血管的密度降低),而且伴随着血管周围  $\alpha$ -平滑肌细胞肌动蛋白的表达的减少,血管内的血流动力学也发生了改变<sup>[29]</sup>。

上述研究表明,地诺孕素通过抑制子宫内异位细胞增殖和促进凋亡,有效缩小 EMs 病灶,控制疾病进展,同时降低了炎症反应,达到缓解 EMs 相关性疼痛的治疗效果。

### 2.1.4 改善缺氧环境

缺氧是导致 EMs 进展的重要因素。yes 相关蛋白 1 (yes-associated protein 1, YAP1) 作为 HIFs 的重要下游因子,在异位病灶的缺氧微环境中显著升高,其下游因子 miR-21-5p 也随之显著上升。Lin 等<sup>[30]</sup>发现地诺孕素除了可以在血清学水平显著降低 EMs 患者血清中细胞外囊泡相关的 miR-21-5p 的表达之外,还可以下调 ESC 和小鼠动物模型中 YAP1 蛋白以及 miR-21-5p 的表达,从而抑制病灶的生长,达到改善缺氧微环境的作用。

## 2.2 地诺孕素应用于 EMs 相关性疼痛治疗中的临床研究证据

基于以上基础研究证据,地诺孕素可以通过多个分子生物学机制抑制异位病灶腺上皮细胞和间质细胞的增殖、侵袭、转移,促进细胞凋亡,减少病灶新生血管形成,有效缩小病灶;也可以减轻病灶炎症反

应,降低神经生长调节因子的表达,从而调节病灶微环境和引起神经的异常分布和功能改变,减轻疼痛。下面对地诺孕素在 EMs 相关性疼痛的临床应用和研究证据进行梳理,为妇科医生在临床的实际应用提供参考。

### 2.2.1 有效减轻疼痛和缩小 EMs 病灶

Techatraisak 等<sup>[31]</sup>纳入 895 例亚洲 EMs 患者,随访 24 个月,发现在接受地诺孕素治疗 6 个月后,显著降低了 EHP-30 所有领域的评分,尤其在“疼痛”领域,改善率达到 78.4%,NRS 评分平均下降 4.5 分。同样地,相似的结构在其他探讨地诺孕素对 EMs 患者生活质量影响的研究中也得到证实<sup>[32-33]</sup>。

Uludag 等<sup>[34]</sup>前瞻性队列研究表明,在接受地诺孕素治疗 6 个月后,患者囊肿体积减小了 41% [ $(112.63 \pm 161.31) \text{ cm}^3$  vs.  $(65.47 \pm 95.69) \text{ cm}^3$ ,  $P=0.005$ ],痛经视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 显示,治疗后痛经、性交痛和慢性盆腔痛的 VAS 评分值分别下降了 35.5% ( $P<0.001$ )、37.5% ( $P<0.001$ ) 和 38.5% ( $P<0.001$ ),且具有较好的安全性和耐受性。

Muzii 等<sup>[35]</sup>开展了一项前瞻性研究,评估地诺孕素治疗对卵巢型 EMs 的囊肿直径及相关疼痛的影响,共纳入 32 例患有单侧卵巢型 EMs 并伴有盆腔疼痛的患者,口服地诺孕素 (2 mg/次,1 次/d) 连续治疗 6 个月后,平均囊肿直径从基线的  $(4.0 \pm 1.3) \text{ cm}$  下降至  $(2.4 \pm 1.2) \text{ cm}$  ( $P<0.001$ ),直径减少 40%,体积减少 79%。另外一项前瞻性研究<sup>[36]</sup>也发现,在地诺孕素治疗 6 个月后,平均囊肿体积减少 66.71%,治疗 12 个月后,减少 76.19%;痛经 VAS 评分在 6~12 个月后减少 74.05%~96.55%;性交痛和慢性盆腔痛 VAS 评分在 6 个月后减少了 42.71% 和 48.91%,在 12 个月后减少了 51.93% 和 59.96%。

上述研究表明,地诺孕素在缓解痛经、性交痛和慢性盆腔痛等相关疼痛及缩小卵巢子宫内异位囊肿方面具有显著和稳定的效果。

### 2.2.2 地诺孕素在手术与非手术患者的应用

一项回顾性队列研究<sup>[37]</sup>共纳入 154 例患者,评估地诺孕素对卵巢子宫内异位囊肿手术后患者的治疗效果,结果显示:地诺孕素组 VAS 评分分数在术后 3 个月显著下降至  $0.66 \pm 0.97$  ( $P<0.05$ ),随后在 6、12 个月以上分别降至  $0.34 \pm 0.67$ 、 $0.08 \pm 0.27$ ,且生活质量评分有显著改善 ( $P<0.05$ ),并在长期治疗中表现出良好的安全性,表明地诺孕素用于 EMs 的术后管理具有良好的效果和安全性。还有进一步的研究证实了地诺孕素在缩小卵巢子宫内

膜异位囊肿的同时,可以显著缓解患者的疼痛症状,甚至保护卵巢的功能,保护生育力<sup>[35,38]</sup>。

### 2.2.3 地诺孕素在 DIE 的治疗应用

地诺孕素除了可以应用于卵巢子宫内异位囊肿以外,对于合并有疼痛症状的 DIE 的患者同样具有治疗效果。Wu 等<sup>[39]</sup>通过回顾性队列分析荟萃,共纳入 256 例诊断 DIE 的患者,评估地诺孕素在 DIE 长期保守药物治疗中的有效性,随访时间 12~36 个月,发现与服药前相比,用药后相关指标有显著改善:包括痛经 (MD = 4.24, 95% CI: 2.92~5.56,  $P<0.00001$ )、非月经性盆腔疼痛 (MD = 3.11, 95% CI: 3.34~3.88,  $P<0.00001$ )、性交痛 (MD = 1.93, 95% CI: 1.50~2.37,  $P<0.00001$ ) 和直肠乙状结肠结节大小 (MD = 0.32, 95% CI: 0.18~0.46,  $P<0.00001$ )。

另一项前瞻性队列研究探讨了地诺孕素治疗对 DIE 女性患者的性交痛和性功能的影响,结果发现,使用地诺孕素治疗 12 个月后,患者的痛经、性交痛、盆腔痛治疗前后 VAS 评分均有显著改善,女性性功能指数也得到显著提高 (17.6 vs. 22.1,  $P=0.0023$ )<sup>[40]</sup>。

### 2.2.4 长期疗效与安全性评估

上述研究表明,地诺孕素能有效缩小囊肿体积和缓解疼痛,改善患者生活质量,但仍需要长期研究来评估地诺孕素的安全性和有效性。一项为期 108 个月的观察性研究<sup>[41]</sup>评估了地诺孕素在治疗 EMs 患者中的长期疗效和安全性,研究显示,卵巢子宫内异位囊肿直径由治疗开始的平均 33.2 mm (29.4~36.9 mm) 降至 108 个月后的 7 mm (0~15.8 mm),同时 VAS 评分显示,在地诺孕素治疗 12 个月后,痛经、性交痛、排便痛和非周期性盆腔痛均有显著改善,并可以长期维持效果。虽然长期治疗组相比短期治疗组,头痛、体质量增加和性欲减退等不良反应的比例上升,但均未出现严重不良事件。

Lee 等<sup>[42]</sup>则通过回顾性队列研究评估长期使用地诺孕素在治疗卵巢子宫内异位囊肿的女性中的长期疗效、安全性以及复发率,研究共纳入来自 7 家医院的 514 例卵巢子宫内异位囊肿女性患者,所有患者术后均每日口服 2 mg 地诺孕素至少 48 周,最长达 164 周。结果表明长期使用地诺孕素 (超过 1 年) 在预防卵巢子宫内异位囊肿复发方面非常有效,疼痛症状缓解良好,因不良事件导致的停药率较低。另一项评估地诺孕素疗效及安全性的研究也显示<sup>[43]</sup>,在地诺孕素治疗 3 个月后,所有患者的痛经症状均消失,VAS 评分下降至 0 mm,并持续至研究终点,而且治疗 12 个月后卵巢子宫内异位囊肿显著减小 (体积下降率为 77.62%,  $P<0.05$ ),

CA-125、CA-199 显著下降( $P<0.05$ )。

一项韩国的大型前瞻性队列研究,纳入了 73 个中心的 3 356 例 EMs 患者,旨在评估地诺孕素治疗的安全性和疗效,研究表明地诺孕素治疗可以显著减轻 EMs 相关性疼痛,是安全有效的<sup>[44]</sup>。

这些研究结果表明地诺孕素作为 EMs 患者长期管理的治疗方案是有效且安全的。

### 3 总结

EMs 相关性疼痛的发病机制复杂,病灶的炎症微环境、神经功能损伤、神经纤维分布异常以及中枢神经敏化等均在疼痛的发生过程中发挥重要作用。临床上对于 EMs 相关性疼痛的治疗药物有很多,其中地诺孕素就是非常有效的药物之一。多项研究证据证实地诺孕素可以通过多种作用机制缩小 EMs 病灶、减轻炎症反应、调节神经生长因子、调控中枢神经过敏等,从而达到临床上控制 EMs 疾病进展以及缓解疼痛的治疗效果,具有良好的耐受性和安全性。未来,可设计更多的基础和临床研究,进一步深入探讨地诺孕素的作用机制以及临床应用效果,为其临床应用和推广提供更多的科学研究证据。

### 参考文献:

- [1] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824. Chinese Obstetricians and Gynecologists Association, Cooperative Group of Endometriosis, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis (Third edition) [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2021, 56(12): 812-824.
- [2] Wei YJ, Liang YC, Lin HS, et al. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 80. doi:10.1186/s12974-020-01752-1
- [3] Yang RY, Yang F, Wei YJ, et al. Hypoxia-induced semaphorin 3A promotes the development of endometriosis through regulating macrophage polarization [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 138: 112559. doi:10.1016/j.intimp.2024.112559
- [4] Zhu H, Wang Y, He YB, et al. Inflammation-mediated macrophage polarization induces TRPV1/TRPA1 heteromers in endometriosis [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(5): 3066-3078.
- [5] Neziri AY, Bersinger NA, Andersen OK, et al. Correlation between altered central pain processing and concentration of peritoneal fluid inflammatory cytokines in endometriosis patients with chronic pelvic pain [J]. Reg Anesth Pain Med, 2014, 39(3): 181-184.
- [6] Liang YC, Liu D, Yang F, et al. Perineural invasion in endometriotic lesions contributes to endometriosis-associated pain [J]. J Pain Res, 2018, 11: 1999-2009. doi:10.2147/JPR.S168715
- [7] van Barneveld E, Manders J, van Osch FHM, et al. Depression, anxiety, and correlating factors in endometriosis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Womens Health, 2022, 31(2): 219-230.
- [8] Wu MH, Hsiao KY, Tsai SJ. Hypoxia: the force of endometriosis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(3): 532-541.
- [9] Zhou Y, Jin Y, Wang Y, et al. Hypoxia activates the unfolded protein response signaling network; an adaptive mechanism for endometriosis [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 945578. doi:10.3389/fendo.2022.945578
- [10] Anvari Aliabad R, Hassanpour K, Norooznehad AH. Cannabidiol as a possible treatment for endometriosis through suppression of inflammation and angiogenesis [J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(8): e1370. doi:10.1002/iid3.1370
- [11] Yu YX, Xiu YL, Chen X, et al. Transforming growth factor-beta 1 involved in the pathogenesis of endometriosis through regulating expression of vascular endothelial growth factor under hypoxia [J]. Chin Med J, 2017, 130(8): 950-956.
- [12] Ajdary M, Kashi AM, Derakhshan R, et al. NLRP3 concentration, oxidants, and antioxidants in plasma of endometriosis patients undergoing treatment with dienogest [J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2024, 53(3): 102744. doi:10.1016/j.jogoh.2024.102744
- [13] Maeda N, Izumiya C, Taniguchi K, et al. Dienogest improves human leucocyte antigen-DR underexpression and reduces tumour necrosis factor- $\alpha$  production in peritoneal fluid cells from women with endometriosis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 177: 48-51. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.03.019
- [14] Kim HJ, Kim SH, Oh YS, et al. Dienogest may reduce estradiol- and inflammatory cytokine-induced cell viability and proliferation and inhibit the pathogenesis of endometriosis: a cell culture- and mouse model-based study [J]. Biomedicine, 2022, 10(11): 2992. doi:10.3390/biomedicine10112992
- [15] Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E(2) production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture [J]. Fertil Steril, 2012,

- 97(2): 477-482.
- [16] Mita S, Shimizu Y, Notsu T, et al. Dienogest inhibits Toll-like receptor 4 expression induced by costimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(6): 1485-1489.
- [17] Mita S, Nakakuki M, Ichioka M, et al. Dienogest inhibits C-C motif chemokine ligand 20 expression in human endometriotic epithelial cells [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 214: 65-70. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.04.048
- [18] Grandi G, Mueller M, Bersinger N, et al. Progestin suppressed inflammation and cell viability of tumor necrosis factor- $\alpha$ -stimulated endometriotic stromal cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76(4): 292-298.
- [19] Ichioka M, Mita S, Shimizu Y, et al. Dienogest, a synthetic progestin, down-regulates expression of CYP19A1 and inflammatory and neuroangiogenesis factors through progesterone receptor isoforms A and B in endometriotic cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 147: 103-110. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.12.008
- [20] de Vries Lentsch S, Rubio-Beltrán E, MaassenVanDenBrink A. Changing levels of sex hormones and calcitonin gene-related peptide (CGRP) during a woman's life: Implications for the efficacy and safety of novel antimigraine medications [J]. *Maturitas*, 2021, 145: 73-77. doi:10.1016/j.maturitas.2020.12.012
- [21] Chaichian S, Firoozabadi ZD, Rokhgireh S, et al. CGRP neuropeptide levels in patients with endometriosis-related pain treated with dienogest: a comparative study [J]. *BMC Womens Health*, 2024, 24(1): 257. doi:10.1186/s12905-024-03095-y
- [22] Yano M, Matsuda A, Natsume T, et al. Pain-related behavior and brain activation in Cynomolgus macaques with naturally occurring endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(3): 469-478.
- [23] Choi J, Jo M, Lee E, et al. Dienogest regulates apoptosis, proliferation, and invasiveness of endometriotic cyst stromal cells via endoplasmic reticulum stress induction [J]. *Mol Hum Reprod*, 2020, 26(1): 30-39.
- [24] Prechapanich J, Kajihara T, Fujita K, et al. Effect of a dienogest for an experimental three-dimensional endometrial culture model for endometriosis [J]. *Med Mol Morphol*, 2014, 47(4): 189-195.
- [25] Fu L, Osuga Y, Morimoto C, et al. Dienogest inhibits BrdU uptake with G0/G1 arrest in cultured endometriotic stromal cells [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(5 Suppl): 1344-1347.
- [26] Shimizu Y, Takeuchi T, Mita S, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression [J]. *Mol Hum Reprod*, 2009, 15(10): 693-701.
- [27] McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, et al. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(1): 1-10.
- [28] Fischer OM, Kaufmann-Reiche U, Moeller C, et al. Effects of dienogest on surgically induced endometriosis in rats after repeated oral administration [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2011, 72(3): 145-151.
- [29] Katayama H, Katayama T, Uematsu K, et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(11): 2851-2858.
- [30] Lin SC, Li WN, Lin SC, et al. Targeting YAP1 ameliorates progesterone resistance in endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2023, 38(6): 1124-1134.
- [31] Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice [J]. *BMC Womens Health*, 2019, 19(1): 68. doi:10.1186/s12905-019-0758-6
- [32] Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain [J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 2371-2378. doi:10.2147/JPR.S207599
- [33] 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]. *Reprod Sci*, 2022, 29(4): 1157-1169.
- [34] Uludag SZ, Demirtas E, Sahin Y, et al. Dienogest reduces endometrioma volume and endometriosis-related pain symptoms [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41(8): 1246-1251.
- [35] 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]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(1): 81-83.
- [36] Vignali M, Belloni GM, Pietropaolo G, et al. Effect of Dienogest therapy on the size of the endometrioma [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(8): 723-727.
- [37] Ma Y, Wang W X, Zhao Y. Dienogest in conjunction with GnRH-a for postoperative management of endometriosis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1373582. doi:10.3389/fphar.2024.1373582