【药物评价】

地诺孕素治疗子宫内膜异位症的快速卫生技术评估

杜博冉[1]，史湘君[2]，张雪艳[1]，王　然[1]，阴赪宏[1*]，冯　欣[1*]
（1. 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院药事部，北京 100026；2. 首都医科大学附属北京天坛医院风湿免疫科，北京 100070）

摘要：目的 针对地诺孕素治疗子宫内膜异位症开展快速卫生技术评估，为临床评价及决策提供循证学基础。**方法** 通过对 Pubmed、Embase、中国知网及万方等数据库中涉及地诺孕素的研究进行检索。使用 AMSTAR、OQAQ 评价系统评价，CHEERS（2022）量表评估卫生经济学的相关方法学质量，对地诺孕素治疗子宫内膜异位症进行综合评价。**结果** 综合评价结果显示，与期待治疗相比，地诺孕素在子宫内膜异位症术后维持治疗中，对预防复发、改善疼痛方面具有明显优势，与促性腺激素释放激素类似物（gonadotrophin releasing hormone analogue，GnRH-a）效果相当。生育力保护方面较GnRH-a无明显优势。安全性方面相较其他治疗药物，地诺孕素阴道出血风险相对较高，同时需注意头痛及体质量增加的风险，其对于潮热、阴道干燥、骨质疏松的风险相对较小。医保支付的角度上，卫生经济性较 GnRH-a 具有一定优势，但较复合雌孕激素（combined oral contraceptives，COC）无明显优势。**结论** 地诺孕素可作为子宫内膜异位症术后长期维持治疗方案，但相较 GnRH-a 及 COC 等其他治疗手段，地诺孕素的有效性、安全性及经济性仍需进一步探讨。

关键词：地诺孕素；子宫内膜异位症；快速卫生技术评估；卫生经济学评价
中图分类号：R711.71　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）02-0153-09
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.008

A rapid health technology assessment of dienogest on endometriosis

DU Boran[1], SHI Xiangjun[2], ZHANG Xueyan[3], WANG Ran[4], YIN Chenghong[1*], FENG Xin[1*]
（*1. Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China;*
2. Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China）

Abstract: ***Objective*** To operate a rapid health technology assessment for treatment of endometriosis with dienogest, providing evidence for clinical evaluation and decision-making. ***Methods*** The researches of dienogest on endometriosis were searched in Pubmed, Embase, CNKI, Wanfang and other databases. AMSTAR, OQAQ and CHEERS（2022）were used to evaluate the methodological quality of health economics, and the treatment of endometriosis with dienogest was comprehensive evaluated. ***Results*** The comprehensive evaluation results showed that dienogest had obvious advantages in preventing recurrence rate and improving pain after endometriosis surgery compared with expectant treatment, and was comparable to gonadotrophin releasing hormone analogue（GnRH-a）. On safety evaluation, compared with other therapeutic drugs, dienogest had a higher risk of vaginal bleeding, and the risk of headache and weight gain also should be noted,

收稿日期：2023-09-13
作者简介：杜博冉，主管药师，研究方向：药剂学及临床药学。
通信作者：冯欣，主任药师，研究方向：临床药学。
阴赪宏，主任医师，研究方向：妇产科。
基金项目：国家自然科学基金青年项目（72204170）；北京市属医院科研培育项目（PZ2021028）；北京市医院管理中心临床医学专项经费资助（ZYLX202119）；广东省药品不良反应监测中心委托业务（委31）；中国药学会医院药学专业委员会医院药学科研专项资助项目（CPA-Z05-ZC-2022-002）；北京药学会临床药学研究项目（LCYX-2022-06）；首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院“优青人才”计划专项经费资助（YQRC201813）；北京药理学会智慧药学专项（320.6750.2020-08-48）；中华医学会临床药学分会2023年度临床药学青年项目（Z-2021-46-2101-2023）；首都卫生发展专项（首发2024-2-2115）

while the risk of hot flashes, vaginal dryness and osteoporosis was relatively small. From perspective of medical insurance payment, dienogest was more cost-effective compared with GnRH-a, but had no advantage compared with combined oral contraceptives (COC). ***Conclusion*** Dienogest could be used as a long-term maintenance treatment after endometriosis surgery. However, compared with other treatments such as GnRH-a and COC, the efficacy, safety, and pharmacoeconomics of dienogest should be further explored.

Key words: dienogest; endometriosis; rapid health technology assessment; health economic evaluation

子宫内膜异位症是子宫内膜组织在子宫腔被覆内膜及子宫以外的解剖部位生长浸润，随着月经周期反复出血，继发痛经、慢性盆腔疼痛，甚至不孕的妇科疾病，约 10% 的育龄期妇女患有子宫内膜异位症 [1]。子宫内膜异位症严重影响患者的生活质量，同时造成沉重的社会及经济负担。目前其主要治疗措施中，除手术治疗外，药物治疗手段主要包括非甾体类抗炎药物、孕激素类药物、复方口服避孕药物（combined oral contraceptives，COC）、促性腺激素释放激素类似物（gonadotrophin releasing hormone analogue，GnRH-a）及中药治疗。左炔诺孕酮宫内缓释系统（levonorgestrel intrauterine system，LNG-IUS）尽管是一种应用装置，但由于其主要起效成分亦为孕激素类药物 [2]。

地诺孕素是 19- 去甲睾酮衍生物，作为新型高效孕激素类药物，其通过负反馈抑制下丘脑，从而降低 GnRH 释放频率，进而降低内源性雌激素水平，以达到治疗子宫内膜异位症的目的 [3]。由于地诺孕素体内较低的雄激素、盐皮质激素及糖皮质激素活性，同时较高的孕激素活性，其能局部抑制异位内膜生长及组织蜕膜化，改善相关症状 [4]。

卫生技术评估（health Technology Assessment，HTA）是通过应用循证医学及卫生经济学等方法，针对药物开展有效性、安全性及经济性等方面的综合评估 [5]。由于人力、成本等因素限制，临床工作中常应用快速 HTA 对药物进行初步评估 [6]。本研究通过对地诺孕素治疗子宫内膜异位症相关系统评价 / meta 分析与卫生经济学研究进行评价，开展快速 HTA，为临床决策、药学管理提供借鉴及参考。

1 材料与方法

1.1 纳入和排除标准

纳入标准：①研究对象：子宫内膜异位症患者。②干预措施：地诺孕素治疗，品种及剂量不限。③对照组：安慰剂或期待治疗，以及其他治疗措施。④结局指标：主要有效性指标包括复发率、视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）、盆腔疼痛改善及生育力保护等。主要安全性指标针对相关药物不良反应，包括阴道出血、头痛、潮热、骨质丢失或骨密度降低以及同房不适等；主要经济性指标包括质量调整生命年（quality-adjusted life year, QALY）、成本 - 效果比（cost effective ratio，CER）、增量成本 - 增量效果比（incremental cost effective ratio，ICER）及净货币效益。⑤研究类型：卫生技术评估报告、系统评价 /meta 分析及卫生经济学研究。排除标准：研究类型不符合标准及综述等。

1.2 检索策略

研究者以“地诺孕素”“子宫内膜异位症”“系统评价”“dienogest”“endometriosis”及“systematic review and meta-analysis”等检索词进行相关数据库检索，如 Pubmed、Embase、中国知网及万方等数据库。检索时限以数据库纳入时间起至 2023 年 6 月 30 日止。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价

分别由 2 名研究者独立检索、汇总及初筛，通过全文复选，对最终纳入文献进行讨论，如意见不一致，则由第 3 名高级别研究者进行最终研判。提取内容，包括题目、第一作者及发表时间等内容。针对纳入研究的系统评价 /meta 分析应用 AMSTAR 量表 [7]、OQAQ 量表 [8] 进行评估，针对纳入的卫生

经济学研究采用 CHEERS（2022）量表[9]评估方法学质量，根据文献质量，对各量表条目进行判断，分为“是”或“否”。

1.4 数据分析

根据最终纳入文献所涉及地诺孕素治疗子宫内膜异位症的有效性、安全性及经济性进行综合评价，同时分析研究结果对临床考量的外延参考性。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过检索数据库，以题目及摘要进行初筛，全文进行复选，最终纳入系统评价 /meta 分析 11 篇，卫生经济学研究 2 篇，具体流程见图 1。

2.2 纳入研究的文献质量与基本特征

应用 AMSTAR 量表（表 1）及 OQAQ 量表（表 2）对纳入研究方法学进行评估，纳入的系统评价 /meta 分析整体质量较好，两种方法学评估量表结果相对一致。2 名研究者独立对纳入的系统评价 /meta 分析进行结果提取后汇总分析，针对地诺孕素治疗子宫内膜异位症的有效性及安全性，与不同药物治疗效果相比，研究结果具有一定差异，见表 3。

根据 CHEERS（2022）量表评分，所纳入的 2 篇卫生经济学研究的方法学质量均较好，但由于 CHEERS 量表 2022 年的发布时间，2 篇研究均按 CHEERS 既往量表所制定方法学，在研究方法设计

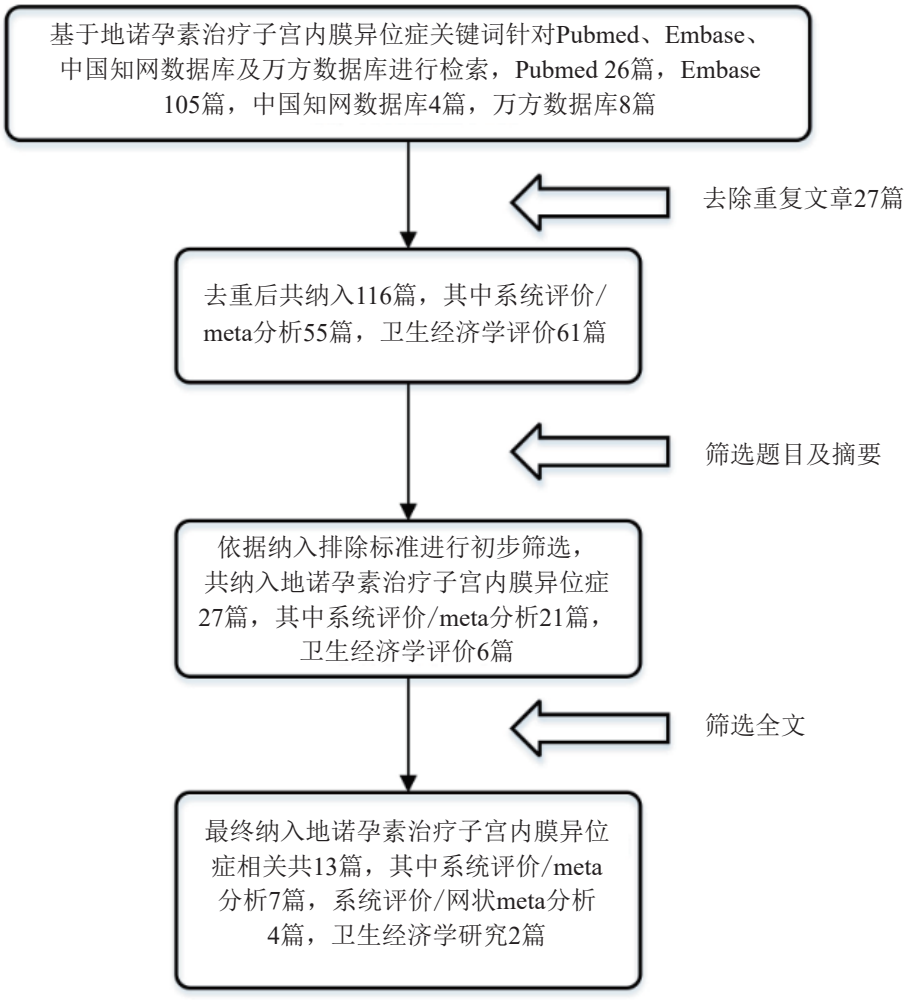


图 1 文献检索及筛选具体流程

Figure 1 Flowchart of literature searching and screening

表 1 基于 AMSTAR 量表评估系统评价 /meta 分析的方法学质量

Table 1 Methodological quality assessment based on AMSTAR scale

文献	第一作者	发表时间	AMSTAR方法学质量评估条目											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	总计
[10]	Muzii等	2023年	√	√	√	×	√	√	√	√	√	×	√	9
[11]	Li等	2023年	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	10
[12]	Chiu等	2022年	√	√	√	×	√	√	×	√	√	√	×	8
[13]	吴志伟	2021年	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	×	9
[14]	黄婷等	2021年	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	×	9
[15]	许红	2021年	√	√	√	×	√	√	√	√	√	×	×	8
[16]	Liu等	2021年	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	×	9
[17]	Samy等	2021年	√	√	√	×	√	√	×	√	√	√	√	9
[18]	Wattanayingcharoenchai等	2021年	√	√	√	×	√	√	×	√	√	√	√	9
[19]	郑昱	2020年	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	×	9
[20]	Zakhari等	2020年	√	√	√	×	√	√	×	√	√	√	√	9

注：1. 是否提供前期设计；2. 研究的选择和数据提取是否具有重复性；3. 是否进行全面的文献检索；4. 发表情况是否考虑在纳入标准中；5. 是否提供纳入，排除文献清单；6. 是否描述纳入文献基本特征；7. 是否评价和报道纳入研究的科学性；8. 纳入研究的科学性是否恰当地运用在结论的推导上；9. 合成纳入研究结果的方法是否恰当；10. 是否评估发表偏倚的可能性；11. 是否说明相关利益冲突。

Note: 1. a priori design; 2. duplicate selection; 3. literature search; 4. status of publication; 5. list of studies; 6. characteristics of included; 7. quality of included; 8. scientific quality used; 9. appropriate methods; 10. likelihood of bias; 11. conflict of interest.

表 2 基于 OQAQ 量表评估系统评价 /meta 分析的方法学质量

Table 2 Methodological quality assessment based on OQAQ scale

文献	第一作者	发表时间	OQAQ方法学质量评估条目									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
[10]	Muzii等	2023年	√	√	√	×	√	√	√	√	√	8
[11]	Li等	2023年	√	√	√	√	√	√	√	√	√	9
[12]	Chiu等	2022年	√	√	√	√	×	√	√	√	√	8
[13]	吴志伟	2021年	√	√	√	√	√	√	√	√	√	9
[14]	黄婷等	2021年	√	√	√	√	√	√	√	√	√	9
[15]	许红	2021年	√	√	√	×	√	√	√	√	√	8
[16]	Liu等	2021年	√	√	√	√	√	√	√	√	√	9
[17]	Samy等	2021年	√	√	√	√	×	√	√	√	√	8
[18]	Wattanayingcharoenchai等	2021年	√	√	√	√	×	√	√	√	√	8
[19]	郑昱	2020年	√	√	√	√	√	√	√	√	√	9
[20]	Zakhari等	2020年	√	√	√	√	×	√	√	√	√	8

注：1、围绕研究问题是否采用检索方式查找原始文献；2. 文献检索是否全面系统；3. 是否报告文献的纳入标准；4. 可能出现的文献选择偏倚是否可避免；5. 是否报告纳入文献的质量评价标准；6. 是否采用合理方法评价纳入文献的真实性；7. 是否报告文献结果的汇总分析方法；8. 针对研究问题入文献结果的汇总分析是否合理；9. 最终结论是否有数据或分析结果支持；10. 对该系统评价质量的总体评分是多少。

Note: 1. search methods stated; 2. search comprehensive; 3. inclusion criteria reported; 4. selection bias avoided; 5. validity criteria reported; 6. validity assessed appropriately; 7. combining methods reported; 8. finding combined appropriately; 9. conclusions supported by the data; 10. comprehensive score.

表 3　系统评价 /meta 分析基本特征及研究评价

Table 3　Characteristics of systematic reviews and meta-analyses

文献	第一作者（发表时间）	纳入文献起止时间	纳入研究数/个	纳入RCT数/个	纳入总病例数/例	研究对象	药物治疗方案（观察组 / 对照组）	研究评价
［10］	Muzii等（2023）	2014年－2021年	9	0	1 668	子宫内膜异位症术后维持治疗	地诺孕素 2 mg/d *vs* 安慰剂或期待治疗；GnRH-a	降低术后复发率方面，地诺孕素优于期待治疗，但与GnRH-a治疗效果相当。术后6个月缓解疼痛方面，2项所纳入研究显示地诺孕素较安慰剂具有明显效果，但整合分析后不具有统计学意义。地诺孕素较GnRH-a具有更低的潮热及阴道干燥的发生率。
［11］	Li等（2023）	2017年－2021年	4	1	422	子宫内膜异位症术前治疗	地诺孕素 2 mg/d *vs* 安慰剂或期待治疗	对术前治疗中，地诺孕素较期待治疗组在成熟卵母细胞数、临床妊娠率、活产率方面无显著改善。
［12］	Chiu等（2022）	2008年－2018年	11	2	2 394	子宫内膜异位症术后维持治疗	网状meta分析GnRH-a＋地诺孕素、地诺孕素、GnRH-a＋COC、GnRH-a＋LNG-IUS、COC、GnRH-a、安慰剂或期待治疗	降低术后复发率方面，联合用药的治疗效果相关单一药物治疗，GnRH-a＋地诺孕素＞地诺孕素＞GnRH-a＋COC＞GnRH-a＋LNG-IUS＞COC＞GnRH-a＞期待治疗
［13］	吴志伟（2021）	2002年－2020年	6	6	982	子宫内膜异位症术后维持治疗	地诺孕素 2 mg/d *vs* GnRH-a	地诺孕素较GnRH-a在缓解疼痛、减少复发率、减小囊肿体积方面疗效相当，地诺孕素较GnRH-a具有更高的雌激素水平，阴道出血、体质量增加的发生率更高，潮热、头痛、骨质丢失不良反应更小。
［14］	黄婷等（2021）	2013年－2018年	10	2	1 740	子宫内膜异位症术后维持治疗	地诺孕素 2 mg/d；4 mg/d；2 mg/d×5 d＋3 mg/d×17 d *vs* 安慰剂或期待治疗/GnRH-a/米非司酮	降低复发率方面，地诺孕素优于期待治疗及米非司酮，与GnRH-a及LNG-IUS相当。缓解疼痛方面，地诺孕素优于期待治疗、LNG-IUS及米非司酮，与GnRH-a相当；地诺孕素阴道出血及头痛发生风险较高，安全性及耐受性良好，可用于保守术后长期维持治疗
［15］	许红（2021）	1950年－2010年	7	7	1 427	子宫内膜异位症术后维持治疗	地诺孕素 2 mg/d *vs* 安慰剂或期待治疗；GnRH-a	地诺孕素较GnRH-a在复发率、盆腔疼痛改善相当，优于安慰剂。地诺孕素较GnRH-a潮热、阴道干涩、头痛、骨密度降低发生率更低，体质量增加风险相当，阴道出血风险更高。
［16］	Liu等（2021）	2002年－2018年	11	2	1 521	子宫内膜异位症术后维持治疗	地诺孕素 2 mg/d；2 mg/d×5 d＋3 mg/d×17 d *vs* 安慰剂或期待治疗、其他治疗方式（LNG-IUS及GnRH-a）	降低复发率方面，地诺孕素较期待治疗及其他治疗方式均具有明显优势，术后3个月疼痛缓解方面，地诺孕素较期待治疗具有优势，但与其他治疗方式效果相当。术后12个月地诺孕素较期待治疗及其他治疗方式均具有缓解优势。临床妊娠率方面，地诺孕素较其他治疗方式无显著差异。地诺孕素较其他治疗方式存在更高的阴道出血及体质量增加的发生率。
［17］	Samy等（2021）	1992年－2017年	36	36	7 942	子宫内膜异位症相关疼痛	网状meta分析地诺孕素、COC、GnRH-a 、elagolix、LNG-IUS	降低盆腔疼痛方面，术后3个月内地诺孕素＞COC＞艾拉戈克术后6个月内，GnRH-a＞LNG-IUS＞地诺孕素；改善痛经方面，术后3个月内，GnRH-a效果最优，术后6个月内COC和GnRH-a效果最优。非经期盆腔疼痛方面，3个月内GnRH-a和elagolix效果最佳，6个月内地诺孕素及COC效果最佳。
［18］	Wattanayingcharoenchai等（2021）	2000年－2019年	22	6	3 764	卵巢囊肿切除术后维持治疗	网状meta分析LNG-IUS、地诺孕素、GnRH-a＋LNG-IUS、持续COC、GnRH-a＋OC、周期性COC、期待治疗	卵巢囊肿切除术后降低复发率效果方面，LNG-IUS＞地诺孕素＞GnRH-a＋LNG-IUS＞持续COC＞GnRH-a＋OC＞周期性COC＞期待治疗
［19］	郑昱（2020）	1994年－2018年	38	38	4 037	生育功能手术术后子宫内膜异位症维持治疗	网状meta分析地诺孕素、亮丙瑞林、达那唑、孕三烯酮、米非司酮、LNG-IUS、安慰剂或期待治疗	复发率改善方面，地诺孕素＞LNG-IUS＞亮丙瑞林＞米非司酮＞孕三烯酮＞达那唑＞安慰剂；症状改善方面，LNG-IUS＞地诺孕素＞亮丙瑞林＞孕三烯酮＞米非司酮＞达那唑＞安慰剂；术后妊娠率方面，地诺孕素＞亮丙瑞林＞孕三烯酮＞米非司酮＞达那唑＞安慰剂；不良反应发生率方面，达那唑＞亮丙瑞林＞孕三烯酮＞米非司酮＞地诺孕素＞LNG-IUS＞安慰剂
［20］	Zakhari等（2020）	2014年－2018年	10	0	2 030	子宫内膜异位症术后维持治疗	地诺孕素 2 mg/d *vs* 安慰剂或期待治疗	地诺孕素较期待治疗在降低术后复发率方面具有显著优势。

上，卫生经济学研究方案、针对目标人群所进行的个体差异影响分析及调整、招募方法及其他影响因素三方面需进一步优化，研究结果方面，招募效果差异及其他影响因素需进一步补充，详见表 4。

表 4 基于 CHEERS 量表评估卫生经济学的方法学质量
Table 4 Quality assessment of health economics analyses based on CHEERS scale

CHEERS方法学质量评估条目	Dai等[21] (2021)	Zhang等[22] (2023)
题目	√	√
摘要	√	√
背景和目的	√	√
卫生经济学研究方案	×	×
目标人群	√	√
研究背景和地点	√	√
对照	√	√
研究角度	√	√
研究时限	√	√
贴现率	√	√
结局指标的选择	√	√
结局指标的测量	√	√
结局指标的评估	√	√
资源和成本评估	√	√
货币，价格日期和转换	√	√
所选模型的具体表述和合理性分析	√	√
分析方法及假设	√	√
异质性分析方法	√	√
针对目标人群所进行的个体差异影响分析及调整	×	×
不确定性分析方法	√	√
招募方法及其他影响因素	×	×
研究参数	√	√
主要结果汇总	√	√
不确定性分析	√	√
招募效果差异及其他影响因素	×	×
研究结果、局限性、适用性及当前知识	√	√
资金来源	√	√
利益冲突	√	√

2.3 地诺孕素治疗子宫内膜异位症的有效性评价

本研究所纳入的 11 篇系统评价均为子宫内膜异位症患者术后维持治疗，其中 2 篇关注于卵巢切除术及腹腔镜手术，1 篇关于生育力保护手术。地诺孕素的治疗剂量为 2 mg/d 及 4 mg/d[14]，但由于地诺孕素在美国等国家的上市剂型为戊酸雌二醇与地诺孕素的复合剂量，故亦存在 2 mg/d×5 d + 3 mg/d×17 d 的用法[14,16]。有效率结局指标主要集中于术后复发率、子宫内膜异位症相关疼痛，3 篇文献[11,16,19]关注地诺孕素对于生育力保护的影响。

2.3.1 地诺孕素对于预防子宫内膜异位症复发的影响

所纳入研究结果均显示，地诺孕素在降低子宫内膜异位症复发方面，较安慰剂或期待治疗均具有明显改善，所报道结果为比值比（odds ratio，OR）= 0.14[95% 置信区间（confidence intertial，CI）：0.07 ～ 0.26][10]，OR = 0.11 (95%CI：0.07 ～ 0.19)[14]，OR = 0.14 (95%CI：0.07 ～ 0.26)[16]。

尽管 Liu 等[16]的研究结果显示，地诺孕素较其他治疗方式能明显减少复发（OR = 0.46，95%CI：0.24 ～ 0.86），但当地诺孕素与 GnRH-a 单独比较时，在降低复发率方面效果相当，无显著优势，所报道结果为 OR = 0.81 (95%CI：0.18 ～ 3.65)[10]，OR = 0.49 (95%CI：0.19 ～ 1.24)[14]。同时地诺孕素与 GnRH-a 联合用药在降低复发率方面显示出更好的效果[12]。

与 LNG-IUS 相比，研究结果显示，地诺孕素不劣于 LNG-IUS (OR=0.46，95%CI：0.20 ～ 1.04)[14]。在预防复发方面，地诺孕素较米非司酮具有一定优势（OR=0.41，95%CI：0.18 ～ 0.96)[14]，与 COC 作用相当[12,17—19]。

2.3.2 地诺孕素对于子宫内膜异位症疼痛症状的改善

对子宫内膜异位症相关疼痛地诺孕素较期待治疗具有更好的改善作用，VAS 评分报道结果为均数差（mean difference, MD）= −2.78 (95%CI：−6.69 ～ 1.12)[10]，MD = −1.59 (95%CI：−2.88 ～ −0.31)[16]。

与其他治疗方式相比，地诺孕素优势有限。与 GnRH-a 相比，VAS 评分 MD = −1.62 (95%CI：−2.65 ～ −0.59)[13]，MD = −1.27 (95%CI：−3.64 ～ 1.10)[15]，尤其在术后 3 个月内，GnRH-a、LNG-IUS 及艾拉戈

克等均不劣于地诺孕素[18]。但在术后 6 及 12 个月内时，地诺孕素较其他治疗手段在缓解疼痛方面更具优势[16—17]。

2.3.3 地诺孕素对于子宫内膜异位症患者生育力保护的作用

针对地诺孕素在生育力保护作用方面，3 项系统评价及 meta 分析研究显示，地诺孕素较期待治疗更具优势，但与其他治疗方式相比，对于生育力的保护无明显差异。

Li 等[11]研究结果显示，地诺孕素较 GnRH-a 在成熟卵母细胞数（MD = −1.27，95%CI：−3.63 ～ 1.09）、临床妊娠率（OR = 1.07，95%CI：0.33 ～ 3.47）、活产率（OR = 1.09，95%CI：0.34 ～ 3.46）无统计学差异。

Liu 等[16]研究结果显示，地诺孕素在临床妊娠率方面较期待治疗具有一定优势（OR = 4.05，95%CI：1.37 ～ 11.98），较其他治疗方式差异无统计学意义（OR = 1.55，95%CI：0.85 ～ 2.82）。郑昱[19]的系统评价及网状 meta 分析显示，地诺孕素在术后妊娠率方面较其他治疗方式更具优势。

2.4 地诺孕素治疗子宫内膜异位症的安全性评价

由于地诺孕素作为高效孕激素，其主要不良反应亦与其他孕激素相类似，但存在一定差异。与其他治疗方式，地诺孕素阴道出血的发生率更高，与 GnRH-a 相比，相关报道结果分别为 OR = 17.84（95%CI：3.39 ～ 93.88）[10]，OR = 4.47（95%CI：3.24 ～ 6.17）[13]，危险比（risk ratio，RR）= 13.11（95%CI：5.02 ～ 34.21）[14]，OR = 6.52（95%CI：4.35 ～ 9.77）[15]。但部分结果显示地诺孕素与 GnRH-a 及其他治疗方式相比，差异无统计学意义，分别为 OR = 0.38（95%CI：0.18 ～ 0.81）[14] 及 OR=8.71（95%CI：0.74 ～ 102.66）[16]。

研究结果显示，地诺孕素较 GnRH-a 在头痛方面风险相当或较小。与 GnRH-a 相比，OR = 1.16（95%CI：0.55 ～ 2.45）[10]，OR = 0.66（95%CI：0.46 ～ 0.93）[13]，RR = 3.49（95%CI：0.99 ～ 12.25）[14]，OR = 0.66（95%CI：0.46 ～ 0.93）[15]。而在体质量增加方面，地诺孕素较 GnRH-a 风险更高，OR = 3.37（95%CI：1.14 ～ 9.98）[10]，OR = 2.54（95%CI：1.14 ～ 5.66）[13]，OR = 3.38（95%CI：1.14 ～ 9.98）[16]。

与 GnRH-a 相比，地诺孕素组患者雌激素水平更高，雌二醇水平降低程度 MD = −17.82（95%CI：−30.85 ～ −4.78）[13]，进而引起类似围绝经期综合征的不良反应发生率更低。

在引起潮热方面，地诺孕素与 GnRH-a 相比，OR = 0.08（95%CI：0.01 ～ 0.49）[10]，OR = 0.10（95%CI：0.03 ～ 0.34）[13]，RR = 0.12（95%CI：0.06 ～ 0.26）[14]，OR = 0.05（95%CI：0.02 ～ 0.10）[15]；与米非司酮比较，OR = 0.11（95%CI：0.01 ～ 0.89）[14]。

阴道干燥方面，地诺孕素与 GnRH-a 相比，OR = 0.47（95%CI：0.08 ～ 2.65）[10]，OR = 0.20（95%CI：0.08 ～ 0.48）[15]，同时地诺孕素与 GnRH-a 相比骨质丢失的不良反应更小，腰椎骨密度的 MD = 2.77（95%CI：0.16 ～ 5.39）[15]。

2.5 术后地诺孕素维持治疗子宫内膜异位症的经济性评价

本研究所纳入的药物经济学研究均来自中国，以医保支付视角作为评估，1 篇以 GnRH-a 作为参照进行分析，其中 GnRH-a 选取戈舍瑞林作为参照[21]。另一篇以 COC 作为参照进行比较[22]。

2.5.1 地诺孕素与 GnRH-a 的对比

Dai 等[21]基于中国医保支付视角，通过已发表文献，进行术后支付跨度 2 年决策树模型的构建，结果显示，地诺孕素增加 1.48 个 QALY 需支付 22 809 元，GnRH-a 获取 1.46 个 QALY 时需支付 30 164 元，地诺孕素较 GnRH-a 每增加 0.02 个 QALY 时，可有效节约 7 274 元成本。以 3 倍 GDP 作为标准进行评估，敏感性分析结果显示，地诺孕素较 GnRH-a 在术后治疗子宫内膜异位时具有成本 - 效果优势。

2.5.2 地诺孕素与 COC 的对比

Zhang 等[22]同样以中国医保支付视角，基于医

保数据进行决策树模型构建，术后 2 年的时间跨度结果显示，地诺孕素增加 0.749 3 个 QALY 时，需付出 1 625.49 美元，相比之下，COC 增加 0.734 6 个 QALY 时，只需 343.61 美元的成本。地诺孕素的 ICER 为 87 679.89 美元 /QALY，净货币效益为 −731.39 美元。通过敏感性分析，地诺孕素相较 WHO 推荐的 37 653 美元 /QALY 相去甚远，并无成本 - 效果优势。

3 讨论

地诺孕素作为 19- 去甲睾酮衍生物，其高效孕激素的作用机理完全不同于 GnRH-a，在改善子宫内膜异位症相关症状的同时，可有效避免 GnRH-a 类似围绝经期综合征相关的不良反应 [3]。

根据研究纳入结果汇总，与安慰剂组相比，地诺孕素对于子宫内膜异位症患者术后维持治疗，在减少复发及改善疼痛方面更具优势，但与 GnRH 及 LNG-IUS 效果相当 [10,13—16,20]。网状分析中，较 COC、米非司酮更具优势 [12,18,19]。地诺孕素对于生育力的保护较 GnRH-a 等其他治疗方式未体现出明显优势 [11,16,19]。

GnRH-a 与地诺孕素联合用于术后长期维持治疗，目前越来越受到关注。Chan 等 [23] 对于术后接受 6 个月 GnRH-a 治疗后，是否继续地诺孕素贯续 18 个月治疗的患者进行随访，结果发现，与未贯续治疗的患者相比，地诺孕素贯续治疗后患者的痛经明显改善，复发率降低，子宫体积明显减小，血红蛋白水平明显升高。一定程度验证网状分析结果对于 GnRH 联合地诺孕素治疗效果的评估 [12]。

药物安全性方面，地诺孕素作为高效孕激素，其阴道出血这一不良反应明显，同时头痛及体质量增加的风险亦需警惕 [10,13—16]。但与 GnRH-a 相比，潮热、阴道干燥及骨质疏松等风险相对更小，可能与其对于雌激素水平的影响相对较小有关，同时能避免 GnRH-a 长期治疗需激素反向添加的问题 [13,15]。对于接受 2 mg/d 低剂量治疗的患者，地诺孕素术后长期应用相对耐受性更好。

地诺孕素目前作为医保乙类品种，由于相对较高的价格，长期应用者的经济负担不容忽视 [24]。尽管其相较 GnRH-a 具有一定的卫生经济学优势，但相较 GnRH-a 有效性提高并不明显 [21]，同时相较 COC，地诺孕素在子宫内膜异位症术后用药方面并无卫生经济学优势 [22]。地诺孕素目前在美国上市品种亦为雌孕激素复合制剂，其单一成分的卫生经济性亦需进一步探讨 [25]。

国家药物和卫生技术综合评估中心于 2022 年 6 月针对儿童、抗肿瘤及心血管发布关于药品综合评价相关指南 [26]。依托循证证据及方法，同时结合我国实际情况，能够进一步对以地诺孕素为代表的妇产科药物开展卫生技术评估，以提高妇产科药物的管理水平及临床用药评价。

4 结论

基于以上证据，在预防子宫内膜异位症术后复发方面，地诺孕素相较期待治疗或安慰剂具有明显效果，但较 GnRH-a 优势有限。长期应用需注意其引起阴道出血、头痛及体质量增加的不良反应，然而对潮热、阴道干燥等低雌激素水平症状发生风险较小。地诺孕素较 GnRH-a 具有一定经济学优势，但较 COC 并无成本 - 效果优势。

本研究针对子宫内膜异位症术后地诺孕素治疗的有效性、安全性及经济性进行快速卫生技术评估，今后亟需针对地诺孕素开展基于我国国情的高水平临床研究及卫生经济学评价。

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 (12) : 812-824.

[2] Capezzuoli T, Rossi M, La Torre F, *et al*. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis[J]. Curr Opin Pharmacol, 2022, 67: 102311.

[3] Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, *et al*. Hormonal treatments for endometriosis: the endocrine background[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2022, 23 (3) : 333-355.

[4] Kim MR, Chapron C, Römer T, *et al*. Clinical diagnosis and

early medical management for endometriosis: consensus from Asian expert group[J]. Healthcare(Basel), 2022, 10(12): 2515.

[5] 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4.

[6] 胡善联. 卫生技术评估在医保报销目录调整中的作用[J]. 世界临床药物, 2020, 41(12): 915-916.

[7] 熊俊, 陈日新. 系统评价/meta分析方法学质量的评价工具AMSTAR[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 1084-1089.

[8] Pussegoda K, Turner L, Garritty C, *et al*. Systematic review adherence to methodological or reporting quality[J]. Syst Rev, 2017, 6(1): 131.

[9] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, *et al*. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. Value Health, 2022, 25(1): 3-9.

[10] Muzii L, Di Tucci C, Galati G, *et al*. The efficacy of dienogest in reducing disease and pain recurrence after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Sci, 2023, 30(11): 3135-3143.

[11] Li X, Lin J, Zhang L, *et al*. Pretreatment of dienogest for women with endometriosis in in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis[J]. Gynecol Obstet Invest, 2023, 88(3): 135-142.

[12] Chiu CC, Hsu TF, Jiang LY, *et al*. Maintenance therapy for preventing endometrioma recurrence after endometriosis resection surgery – a systematic review and network meta-analysis[J]. J Minim Invas Gyn, 2022, 29(5): 602-612.

[13] 吴志伟. 地诺孕素对比促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的疗效及安全性：meta分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2022.

[14] 黄婷, 黄高廷, 杨国敏, 等. 地诺孕素用于子宫内膜异位症保守术后维持治疗的Meta分析[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(1): 26-34.

[15] 许红. 地诺孕素治疗子宫内膜异位症的疗效与安全性的meta分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.

[16] Liu Y, Gong H, Gou J, *et al*. Dienogest as a maintenance treatment for endometriosis following surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Med(Lausanne), 2021, 8: 652505.

[17] Samy A, Taher A, Sileem SA, *et al*. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(1): 101798.

[18] Wattanayingcharoenchai R, Rattanasiri S, Charakorn C, *et al*. Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis[J]. BJOG, 2021, 128(1): 25-35.

[19] 郑昱. 子宫内膜异位症保留生育功能手术后不同药物治疗疗效及安全性的网状meta分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2021.

[20] Zakhari A, Edwards D, Ryu M, *et al*. Dienogest and the risk of endometriosis recurrence following surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. J Minim Invas Gyn, 2020, 27(7): 1503-1510.

[21] Dai Y, Shi B, Huang X, *et al*. Cost-effectiveness analysis of dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis in China[J]. Clin Ther, 2021, 43(8): 1276-1284.

[22] Zhang Z, Wang X, Wang L, *et al*. Cost-effectiveness analysis of dienogest compared with combined oral contraceptives after surgery for endometriosis[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2023, 30(4): 312-318.

[23] Chan IS, Hsu TF, Shih YC, *et al*. Maintenance dienogest therapy following adjuvant gonadotropin-releasing hormone agonist treatment after uterus-sparing surgery in adenomyosis: a retrospective cohort study[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 161(3): 751-759.

[24] 王温馨, 王树瑜, 赵烨. 地诺孕素治疗子宫内膜异位症的安全性研究进展[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(2): 167-171.

[25] Fruzzetti F, Trémollieres F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(5): 400-408.

[26] 刘梦娜, 吴斌, 艾丹丹, 等. 药物快速卫生技术评估方法学研究——以抗肿瘤用药为例[J]. 中国药房, 2022, 33(11): 1386-1391.

(编辑：沈 盈)