DOI:10.16016/j.1000-5404.201505033

论著

不同时间宫内放置左炔诺孕酮宫内缓释系统对子宫腺肌病患者的疗效分析

刘小艳,潘 珂,常 青 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科)

[摘要] **目的** 探讨放置左炔诺孕酮宫内缓释系统(曼月乐)治疗子宫腺肌病的最佳时机,寻求在达到满意治疗效果的同时,降低治疗副作用的有效方法。**方法** 回顾性分析2002-2014年本院使用曼月乐治疗子宫腺肌病1 372例,按照放置时间分成3组:月经干净后3~7 d(A组)、月经第3~5天(B组)和清宫术后立即放置(C组)。评价放置曼月乐后的疼痛缓解、月经量改变、阴道点滴出血和闭经情况。**结果** 3组患者放置曼月乐后,疼痛缓解效果和闭经发生率差异无统计学意义($P>0.05$);C组比A、B组的月经量减少趋势更明显($P<0.05$);3组月经间期阴道点滴出血发生率差异有统计学意义($P<0.05$),A、B组的阴道点滴出血的时间更长($P<0.05$)。**结论** 月经周期不同时段放置曼月乐均可明显缓解子宫腺肌病引起的痛经,清宫术后放置曼月乐后的激素相关副反应更少,可获取最佳治疗效果。

[关键词] 左炔诺孕酮宫内缓释系统;子宫腺肌病;治疗效果
[中图法分类号] R711.74; R969.4; R977.1 [文献标志码] A

Impact of placing levonorgestrel releasing intrauterine system at different times in menstrual cycle on efficacy of adenomyosis

Liu Xiaoyan, Pan Ke, Chang Qing (Department of Gynaecology and Obstetrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the best time for placing the levonorgestrel releasing intrauterine system (brand name: Mirena) in the treatment of adenomyosis in order to achieve the therapeutic efficacy and reduce side effects at the same time. **Methods** Clinical data of 1 372 women taking Mirena treatment for adenomyosis in our department from the years of 2002 to 2014 were collected and retrospectively analyzed in this study. According to the time for placing Mirena, they were divided into 3 groups, that is, group A (placed in 3-7 d after menstruation, $n=110$), group B (in the 3rd-5th days during menstruation, $n=1\ 198$) and group C (immediately after abortion/curettage, $n=64$). Pain relief, menstrual changes, vaginal spotting and amenorrhea were studied to evaluate the efficacy of Mirena. **Results** There were no significant differences in pain relief and amenorrhea occurrence among the 3 groups after Mirena placement ($P>0.05$). The patients of group C had an obvious trend in decreased volume of menstrual flow when compared with those of group A and group B ($P<0.05$). The incidence of intermenstrual vaginal bit bleeding were significant different among the 3 groups ($P<0.05$), and the patients of groups A and group B had remarkably longer vaginal spotting ($P<0.05$). **Conclusion** Placing Mirena in different periods of menstrual cycle can alleviate the dysmenorrhea caused by adenomyosis. And the placement immediately after abortion/curettage can reduce the hormone relative adverse reactions, and achieve better efficiency.

[**Key words**] levonorgestrel (Mirena); adenomyosis; therapy outcome

Corresponding author: Chang Qing, E-mail: cqli99@126.com

[通信作者] 常 青,E-mail:cqli99@126.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150908.0910.002.html(2015-09-08)

子宫腺肌病是子宫内膜对子宫肌层的良性浸润，主要表现为进行性痛经、月经量增多、子宫增大等[1]。其治疗方法主要包括药物治疗和手术治疗。由于越来越多的年轻患者保留子宫的愿望强烈，传统的以子宫切除为主的手术治疗已经不能满足需求，需要寻求更为合理的药物治疗策略。左炔诺孕酮宫内缓释系统（曼月乐）具备独特的孕激素缓释系统，由于孕激素对子宫腺肌病疼痛有缓解作用，其已逐步作为治疗子宫腺肌病的一线推荐方案。然而，曼月乐使用过程中的闭经、阴道点滴出血及痤疮和肥胖等副作用限制了它的广泛使用。因此，如何合理有效使用曼月乐以获取满意治疗效果，已成为临床关注的热点。本研究回顾性分析本院10余年使用曼月乐治疗子宫腺肌病患者的临床资料，根据放置曼月乐的时间进行分组对照研究，探索使用曼月乐治疗子宫腺肌病的最佳时机。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集第三军医大学西南医院2002－2014年因子宫腺肌病放置曼月乐的1 372例患者的临床资料。根据放置曼月乐的时间，将患者分成3组，A组：月经干净后3～7 d；B组：月经第3～5天；C组：清宫术后即刻。患者均无妇科宫腔操作的绝对手术禁忌。

1.2 放置曼月乐围术期处理

放置前准备：充分的病史采集及体格检查，妥善沟通手术相关风险，完善手术知情同意书。放置手术实施：手术者应具备计划生育手术资质，受曼月乐操作专项培训后实施手术，并严格遵循相关操作流程[2]。

1.3 疗效评价

痛经疗效评价：采用视觉疼痛评分法进行疼痛评估。0分：无疼痛；1～3分：微疼痛；4～6分：中度疼痛；7～10分：严重疼痛。数字越大，疼痛强度越大。评价曼月乐放置前后疼痛情况变化并进行组间比较。

曼月乐放置后月经性状改变评价：电话随访结合问卷调查表评估患者术前术后月经量情况、阴道点滴出血情况和闭经发生情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件，相关临床资料分类列表，患者基本情况以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料经正态性检验，符合正态分布的组间比较采用 t 检验，不符合正态分布的组间比较采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者一般情况

因子宫腺肌病放置曼月乐患者1 372例。其中月经干净后3～7 d放置曼月乐110例（A组），月经第3～5天放置曼月乐1198例（B组），清宫或诊刮术后立即放置64例（C组）。A组的年龄显著高于B组（$P<0.001$）和C组（$P=0.001$），B、C组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。3组孕次、顺产及剖宫产次数差异无统计学意义（$P>0.05$）。A组流产次数显著少于B组（$P=0.035$）和C组（$P=0.026$），B、C组间差异无统计学意义（$P>0.05$，表1）。

2.2 曼月乐放置后痛经缓解

根据患者术前、术后的痛经评分，将疼痛缓解情况分成4种：无缓解、缓解1/3、缓解2/3、缓解2/3以上。A、B组和C组的总体痛经缓解率分别为96.4%、95.1%和96.9%，3组间比较差异无统计学意义（$\chi^2=0.757$，$P=0.685$），3组之间疼痛缓解程度比较差异无统计学意义（$\chi^2=10.327$，$P=0.112$，表2）。

表2 3组使用曼月乐治疗子宫腺肌病患者放置曼月乐后痛经缓解情况[例(%)]

组别	n	无缓解	缓解1/3	缓解2/3	缓解2/3以上
A组	110	4(3.6)	23(20.9)	46(41.8)	37(33.7)
B组	1 198	59(4.9)	245(20.5)	460(38.4)	434(36.2)
C组	64	2(3.1)	11(17.2)	16(25.0)	35(54.7)

2.3 曼月乐放置后月经量变化

放置曼月乐后，大部分患者月经量较前减少，A、B组和C组月经量减少的发生率分别为83.6%、83.3%和81.25%，3组间比较差异无统计学意义（$\chi^2=0.198$，$P=0.906$）。根据患者术前术后的月经量改变情况，将月经量减少情况分为4种：无变化、减少1/3、减少2/3、减少2/3以上。3组患者月经量变化比较差异有

表1 3组使用曼月乐治疗子宫腺肌病患者基本情况（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	年龄(岁)	孕次(次)	顺产(次)	剖宫产(次)	流产(次)
A组	110	41.05±4.74	3.35±1.63	1.03±0.88	0.24±0.48	2.08±1.44
B组	1 198	39.04±4.66	3.73±1.85	1.18±0.90	0.22±0.42	2.42±1.77
C组	64	37.81±5.38	3.93±1.98	0.98±0.65	0.18±0.44	2.55±1.67
P值		<0.001	0.133	0.940	0.847	0.045

统计学意义($P<0.05$)，A、B组与C组比较差异有统计学意义($\chi^2=13.602$, $P=0.004$; $\chi^2=37.353$, $P<0.01$)，A组与B组比较差异无统计学意义($\chi^2=3.241$, $P=0.356$，表3)。

表3 3组使用曼月乐治疗子宫腺肌病患者月经量变化情况[例(%)]

组别	n	无变化	减少1/3	减少2/3	减少2/3以上
A组	110	18(16.4)	34(30.9)	27(24.5)	31(28.2)
B组	1 198	200(16.7)	410(34.2)	337(28.1)	251(21.0)
C组	64	12(18.8)	7(10.8)	12(18.8)	33(51.6)

2.4 曼月乐放置后阴道点滴出血情况

放置曼月乐后，部分患者出现阴道点滴出血，A、B组和C组月经间期阴道点滴出血发生率分别为70.0%、61.5%和42.2%，3组间比较有统计学差异($\chi^2=13.388$, $P=0.001$)，A、B组月经间期阴道点滴出血发生率显著高于C组($\chi^2=13.016$, $P<0.001$; $\chi^2=9.504$, $P=0.002$)，A组与B组比较差异无统计学意义($\chi^2=3.083$, $P=0.079$)。根据患者阴道点滴出血情况分为4种：无变化、10 d内、10~20 d、20 d以上，3组患者阴道点滴出血情况比较差异有统计学意义($P<0.05$)，A、B组与C组比较差异有统计学意义($\chi^2=13.415$, $P=0.004$; $\chi^2=10.467$, $P=0.015$)，A组与B组比较差异无统计学意义($\chi^2=4.333$, $P=0.228$，表4)。

表4 3组使用曼月乐治疗子宫腺肌病患者放置曼月乐后阴道点滴出血情况[例(%)]

组别	n	无出血	阴道点滴出血		
			<10 d	10~20 d	>20 d
A组	110	33(30.0)	34(30.9)	27(24.6)	16(14.5)
B组	1 198	461(38.5)	312(26.0)	299(25.0)	126(10.5)
C组	64	37(57.8)	14(21.9)	8(12.5)	5(7.8)

2.5 曼月乐放置后闭经情况

放置曼月乐后，A、B组和C组的闭经发生率分别为38.2%(42/110)、35.9%(430/1 198)和32.8%(21/64)，组间比较，闭经发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.513$, $P=0.774$)。其中A、B组和C组的1年内闭经率分别为18.2%(20/110)、16.7%(200/1 198)和15.6%(10/64)，组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.222$, $P=0.895$)。

3 讨论

子宫腺肌病的治疗策略主要包括缓解疼痛、减少出血和促进生育。如何在手术或药物等治疗方式中权衡取舍，需要结合患者的年龄、症状和意愿制订方案。由于子宫腺肌病病灶浸润性生长，通过手术彻底清除病灶、解决临床症状与保留子宫往往两者不可兼得，使得要求保留子宫的年轻子宫腺肌病患者的治疗成为临床工作的难点。曼月乐是一种高效、局部释放孕激素的新型宫内节育系统，因其释放微量孕激素作用于子宫内膜局部，既能缓解子宫痉挛性收缩导致的痛经，也可以抑制子宫内膜的生长减少月经量，因而被推荐作为治疗子宫腺肌病保守治疗的一线选择[3]。本研究也表明：无论何时放置曼月乐，患者的痛经症状均得以显著缓解，月经量较放置前均有明显减少，有效达到治疗目的。

研究表明，子宫的病理学改变和雌激素水平高低是决定痛经严重程度的重要原因，而曼月乐宫内放置后对子宫腺肌病具有良好的治疗作用[4]。原因在于：曼月乐所含的左炔诺孕酮是一种高效孕激素，其可在子宫内膜保持极高的浓度并持续作用，从而在根本上改变子宫内膜的病理状态[5]。在本研究结果显示，3组患者的痛经症状在放置曼月乐后均得以满意缓解，证明曼月乐对子宫腺肌病治疗的有效性。

本研究中，尽管不同时段放置曼月乐后月经量的变化趋势不同，但是均可以减少月经量。这是因为曼月乐持续缓慢释放的孕激素可直接调节子宫内膜雌、孕激素受体的表达，促使子宫内膜对血液中的雌二醇不敏感，拮抗内膜增生诱导，子宫内膜萎缩，减少月经量[6]。但是，月经干净后放置曼月乐减少月经量的效果明显不如月经期或清宫术后放置，推测曼月乐放置时的子宫内膜基础厚度可能影响曼月乐的月经量减少效应，也提示临床中不宜在月经干净后放置曼月乐[7]。

曼月乐对女性月经的影响包括月经间期阴道点滴出血和闭经等激素副反应，该类副反应是影响患者使用满意度和取环的重要原因[8]。本研究中3组患者的闭经发生率并无显著差别；但在清宫术后立即放置曼月乐，却能显著降低月经间期阴道点滴出血的发生率。研究表明，闭经的发生主要由于左炔诺孕酮影响子宫内膜厚度，患者卵巢功能并未衰竭[9]。同时，曼月乐放置时的子宫内膜厚度可能影响阴道点滴出血的发生。因此，掌握闭经的发生机制、选择合适的曼月乐放置时间，有助于提高患者使用满意度，增加曼月乐续用率。

当前，子宫腺肌病的发病有年轻化的趋势。使用曼月乐治疗子宫腺肌病，可满足年轻患者的心理需求，有效缓解临床症状。本研究显示：月经周期不同时段放置曼月乐均可明显缓解子宫腺肌病引起的痛经，而清宫术后放置曼月乐后的激素相关副反应更少，患者满意度更高。因此，在确保清宫效果安全满意的情况下，及时放置曼月乐对子宫腺肌病的疗效更好。

参考文献：

[1] Graziano A, Lo-Monte G, Piva I, *et al*. Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(7): 1146－1154.

[2] 中华医学会. 临床技术操作规范·计划生育学分册[M]. 北京：人民军医出版社, 2004: 1－7.

[3] 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, 50(3): 161－169.

[4] Shelkovnikova N V, Lushnikova E L, Pichigina A K, *et al*. Structural and Functional Basis of Chronic Pelvic Pain Syndrome during Combined Chronic Cystitis and Adenomyosis [J]. Bull Exp Biol Med, 2015, 158(6): 742－747.

[5] Wan Y L, Holland C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review [J]. Climacteric, 2011, 14(6): 622－632.

[6] Tsui K H, Lee W L, Chen C Y, *et al*. Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(4): 459－465.

[7] 常青, 杨合荣, 王江, 等. 人工流产术后即时放置左炔诺孕酮宫内缓释系统的临床观察[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(5): 385－387.

[8] Mansukhani N, Unni J, Dua M, *et al*. Are women satisfied when using levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of abnormal uterine bleeding? [J]. J Midlife Health, 2013, 4(1): 31－35.

[9] Cihangir U, Ebru A, Murat E, *et al*. Mechanism of action of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2013, 123(2): 146－149.

（收稿：2015-05-14；修回：2015-06-11）

（编辑　吴培红）

（上接1992页）

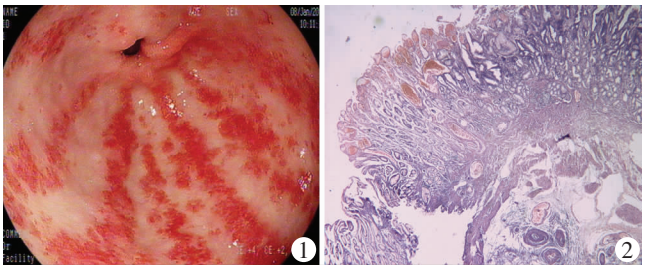


图1　胃窦血管扩张症白光内镜下表现

图2　胃窦血管扩张症胃窦病变组织病理学变化　（HE ×400）

2　讨论

GAVE发病率较低，其病因尚未完全明确。据既往散在病例报道，GAVE的病因常与门静脉高压、胃黏膜脱垂、肠系膜血管阻塞、萎缩性胃炎以及幽门螺杆菌感染相关。胃镜表现：胃窦部多个类似黏膜皱襞的长条形红色隆起，沿胃长轴自幽门口向胃窦部呈辐射状排列，条状隆起部表面布满连续排列的鲜红色红斑，形成西瓜皮样的条纹状外观。病理学表现：胃窦黏膜病理提示黏膜增生肥大、毛细血管扩张伴血栓形成、固有层纤维肌性增生。本例患者根据其胃镜及病理学检查结果可明确诊断为GAVE。

激光可切除胃窦部分的血管扩张，但其治疗结果并未得到广泛的传播[3]。McCormick等[4]报道，用止血芳酸治疗1例合并有肝硬化的GAVE患者30个月中虽然不需要输注红细胞，但是GAVE仍然存在。尽管胃窦切除术可以彻底地治愈GAVE，但如合并门静脉高压症和肝硬化，其术后死亡率明显增加[5]。Nardone等[6]研究表明，奥曲肽也可以长期治疗GAVE，但奥曲肽只能改善部分隐性出血。有研究结果显示氩离子束凝固术（argon plasma coagulation, APC）主要用于控制胃肠道中特定的病变出血。喷射的高频电流电离氩气可以使出血凝固。由于没有直接接触病变，APC可以用于治疗较薄的胃肠道出血部位。

参考文献：

[1] Ingraham K M, O'Brien, M S, Shenin, M, *et al*. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: demographics and disease predictors[J]. J Rheumatol, 2010,37(3): 603－607.

[2] Jabbari M, Cherry R, Lough J O, *et al*. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach[J]. Gastroenterology, 1984, 87(5): 1165－1170.

[3] Bjorkman D J, Buchi K N. Endoscopic laser therapy of the watermelon stomach[J]. Lasers Surg Med, 1992, 12(5): 478－481.

[4] McCormick P A, Ooi H, Crosbie O. Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis[J]. Gut, 1998, 42(5): 750－752.

[5] Mann N S, Rachut E. Gastric antral vascular ectasia causing severe hypoalbuminemia and anemia cured by antrectomy [J]. J Clin Gastroenterol, 2002, 34(3): 284－286.

[6] Nardone G, Rocco A, Balzano T, *et al*. The efficacy of octrotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13(11): 1429－1436.

（收稿：2015-07-22；修回：2015-08-23）

（编辑　王　红）