

本文引用:陈红霞,陈霞,丁雪松,等. I型子宫腺肌病患者放置左炔诺孕酮宫内节育系统前应用不同剂量米非司酮预处理疗效比较[J]. 新乡医学院学报,2021,38(12):1160-1165. DOI:10.7683/xxxyxb.2021.12.011.

【临床研究】

I型子宫腺肌病患者放置左炔诺孕酮宫内节育系统前应用不同剂量米非司酮预处理疗效比较

陈红霞, 陈 霞, 丁雪松, 刘梦竹, 杨静秀

(徐州医科大学附属连云港东方医院妇产科, 江苏 连云港 222042)

摘要: 目的 探讨I型子宫腺肌病(AM)患者放置左炔诺孕酮宫内节育系统前应用不同剂量米非司酮预处理的疗效及不良反应。方法 选择2017年1月至2019年5月徐州医科大学附属连云港东方医院收治的子宫明显增大且不愿接受手术治疗的I型AM患者150例为研究对象,按照数字表法将患者随机分为A组、B组和C组,每组50例。3组患者均于月经周期第1~3天开始口服米非司酮进行预处理,每晚睡前1次。A组、B组和C组患者服用米非司酮的剂量分别为6.25、12.50、25.00 mg。直至宫腔深度≤8 cm时放置左炔诺孕酮宫内节育系统。分别于预处理前及预处理3个月后检测3组患者的宫腔深度、子宫体积、子宫内膜厚度、月经量及痛经疼痛程度,采用酶联免疫吸附法检测3组患者血清中雌二醇、孕酮、促卵泡生成素、糖类抗原125(CA125)水平;使用血细胞分析仪检测3组患者血红蛋白水平。记录药物预处理时间及药物不良反应;记录患者置入左炔诺孕酮宫内节育系统后6个月内左炔诺孕酮宫内节育系统相关不良反应发生情况。结果 预处理前3组患者的宫腔深度、子宫体积、子宫内膜厚度、月经失血图(PBAC)评分及痛经视觉模拟评分法(VAS)评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。预处理3个月后3组患者的宫腔深度、子宫体积、子宫内膜厚度、PBAC评分及痛经VAS评分低于预处理前($P < 0.05$)。预处理3个月后,B组和C组患者的宫腔深度、子宫体积、子宫内膜厚度、PBAC评分及痛经VAS评分均低于A组($P < 0.05$);B组与C组各指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者预处理前血清中雌二醇、孕酮、促卵泡生成素、CA125及血红蛋白水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者预处理3个月后雌二醇、孕酮、促卵泡生成素、CA125水平低于预处理前,血红蛋白水平高于预处理前($P < 0.05$)。预处理3个月后,B组和C组患者的雌二醇、孕酮、促卵泡生成素及CA125水平低于A组,血红蛋白高于A组($P < 0.05$);C组患者的雌二醇、孕酮、促卵泡生成素及CA125水平低于B组,血红蛋白高于B组($P < 0.05$)。A组患者米非司酮预处理时间长于B组和C组($P < 0.05$);B组与C组患者米非司酮预处理时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。A组、B组、C组患者药物不良反应发生率分别为4.0% (2/50)、18.0% (9/50)、42.0% (21/50),A组患者药物不良反应发生率低于B组($\chi^2 = 5.005, P < 0.05$);B组患者药物不良反应发生率低于C组($\chi^2 = 6.857, P < 0.05$)。A组、B组、C组患者左炔诺孕酮宫内节育系统相关不良反应发生率分别为34.0% (17/50)、12.0% (6/50)、8.0% (4/50),B组和C组患者左炔诺孕酮宫内节育系统相关不良反应发生率低于A组($\chi^2 = 6.832, 10.187, P < 0.05$);B组与C组患者左炔诺孕酮宫内节育系统相关不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.444, P > 0.05$)。结论 米非司酮每日12.5 mg的剂量用于I型AM患者放置左炔诺孕酮宫内缓释系统前预处理临床疗效较好,不良反应少,值得临床推荐。

关键词: 米非司酮; 子宫腺肌病; 左炔诺孕酮宫内缓释系统; 预处理

中图分类号: R711.71 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2021)12-1160-06

Comparison of curative effect of different doses of mifepristone in pretreatment of type I adenomyosis patients before placement of levonorgestrel-releasing intrauterine system

CHEN Hongxia, CHEN Xia, DING Xuesong, LIU Mengzhu, YANG Jingxiu

(Department of Obstetrics and Gynecology, Lianyungang Municipal Oriental Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang 222042, Jiangsu Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and side effects of different doses of mifepristone in pretreatment of type I adenomyosis (AM) patients before placement of levonorgestrel-releasing intrauterine system. **Methods** A total of 150 type I AM patients with significantly enlarged uterus and unwilling to receive surgical treatment in Lianyungang Municipal Oriental Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from January 2017 to May 2019 were selected as the research objects. The patients were randomly divided into group A, group B and group C according to the digital table method, with

50 cases in each group. All patients began to take orally mifepristone on the first day to the third day of the menstrual cycle, once every night before going to bed. The doses of mifepristone in group A, group B, group C were 6.25, 12.50 and 25.00 mg respectively. Levonorgestrel-releasing intrauterine system was placed until the depth of uterine cavity ≤ 8 cm. Before and 3 months after pretreatment, the depth of uterine cavity, uterine volume, endometrial thickness, menstrual volume and degree of dysmenorrhea of patients in the three groups were detected; the serum levels of estradiol, progesterone, follicle stimulating hormone and carbohydrate antigen 125 (CA125) of patients in the three groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; the hemoglobin level of patients in the three groups was detected by blood cell analyzer. The time of drug pretreatment and adverse drug reactions were recorded; the incidence of adverse reactions related to levonorgestrel-releasing intrauterine system in 6 months after levonorgestrel-releasing intrauterine system was implanted. **Results** There was no significant difference in depth of uterine cavity, uterine volume, endometrial thickness, pictorial blood loss assessment chart (PBAC) score and dysmenorrhea visual analogue scale (VAS) score of patients among the three groups before pretreatment ($P > 0.05$). The depth of uterine cavity, uterine volume, endometrial thickness, PBAC score and VAS score of dysmenorrhea of patients after 3 months of pretreatment were lower than those before pretreatment in the three groups ($P < 0.05$). After 3 months of pretreatment, the depth of uterine cavity, uterine volume, endometrial thickness, PBAC score and dysmenorrhea VAS score of patients in group B and group C were lower than those in group A ($P < 0.05$); there was no significant difference in above indexes of patients between group B and group C ($P > 0.05$). There was no significant difference in the levels of estradiol, progesterone, follicle stimulating hormone, CA125 and hemoglobin of patients among the three groups before pretreatment ($P > 0.05$). After 3 months of pretreatment, the levels of estradiol, progesterone, follicle stimulating hormone and CA125 of patients in group B and group C were lower than those in group A, and the level of hemoglobin of patients was higher than that in group A ($P < 0.05$); the levels of estradiol, progesterone, follicle stimulating hormone and CA125 of patients in group C were lower than those in group B, and the level of hemoglobin was higher than that in group B ($P < 0.05$). The pretreatment time of mifepristone in group A was longer than that in group B and group C ($P < 0.05$); there was no significant difference in pretreatment time of mifepristone between group B and group C ($P > 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in group A, group B and group C were 4.0% (2/50), 18.0% (9/50) and 42.0% (21/50), respectively. The incidence of adverse drug reactions in group A was lower than that in group B ($\chi^2 = 5.005, P < 0.05$); the incidence of adverse drug reactions in group B was lower than that in group C ($\chi^2 = 6.857, P < 0.05$). The incidence of adverse reactions related to levonorgestrel-releasing intrauterine system in group A, group B and group C were 34.0% (17/50), 12.0% (6/50) and 8.0% (4/50), respectively. The incidence of adverse reactions related to levonorgestrel-releasing intrauterine system in group B and group C was lower than that in group A ($\chi^2 = 6.832, 10.187, P < 0.05$); there was no significant difference in the incidence of adverse reactions related to levonorgestrel-releasing intrauterine system between group B and group C ($\chi^2 = 0.444, P > 0.05$). **Conclusion** The daily dose of 12.5 mg of mifepristone for pretreatment before placement of levonorgestrel intrauterine sustained release system in type I AM patients has good clinical efficacy and less adverse reactions, which is worthy of clinical recommendation.

Key words: mifepristone; adenomyosis; levonorgestrel-releasing intrauterine system; pretreatment

子宫腺肌病(adenomyosis, AM)是妇科高发病,近年来,AM在我国乃至亚洲地区的发病率逐年升高,且趋于年轻化。根据磁共振成像图像上显示的AM病灶的位置将其分为I型、II型、III型和IV型,其中I型与II型较多见。II型患者适宜在腹腔镜下进行AM病灶切除;I型患者如无生育要求可行子宫内膜切除,同时放置左炔诺孕酮宫内缓释系统;有生育要求、围绝经期、拒绝手术治疗的患者只能采用非手术疗法,单纯的长期药物治疗,不良反应较多,疗效不佳^[1]。近年来,宫腔内放置左炔诺孕酮宫内节育系统治疗AM的疗效已被临床医师广泛认可,成为临床一线治疗方案^[2-3]。但子宫明显增大(宫腔深度>9 cm)的AM患者放置左炔诺孕酮宫内节育系统后容易脱落,且易发生带器妊娠^[4]。有研究发现,先应用药物缩小子宫,使宫腔深度≤8 cm时

再放置左炔诺孕酮宫内节育系统可减少其脱落的发生率^[5-6]。目前,临幊上常用于缩小子官的药物有促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)和米非司酮。GnRHa可降低患者的骨密度及雌激素,诱发骨质疏松、血栓,增加体质量,甚至导致卵巢早衰等,患者满意度下降,且价格昂贵,患者不易接受^[7]。徐肖文等^[8]研究发现,米非司酮(每日12.5 mg)可有效缩小AM患者子官体积,疗效与GnRHa相当,且不影响骨密度,价格低廉,口服方便,患者容易接受。但关于使用米非司酮预处理来缩小子官时如何选择剂量和疗程,国内外学者尚未达成共识。因此,本研究采用不同剂量的米非司酮对子宫明显增大的I型AM患者放置左炔诺孕酮宫内节育系统前进行预处理,并进行疗效比较,以期为合理选择米非司酮剂量提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月至2019年5月连云港市市立东方医院妇科门诊及病房收治的子宫明显增大且不愿接受手术治疗的I型AM患者150例为研究对象,按照数字表法将患者随机分为A组、B组和C组,每组50例。纳入标准:(1)符合《妇产科学》第8版中AM的诊断标准^[9];(2)I型AM^[10];(3)查体子宫大于孕8周,阴道超声测量并行宫腔探测宫腔深度>9cm;(4)诊断性刮宫病理组织学检查排除子宫内膜癌前病变和癌变;(5)经产妇要求保留生育功能,无应用米非司酮及宫内放置左炔诺孕酮宫内节育系统的禁忌证,自愿接受左炔诺孕酮宫内节育系统治疗;(6)患者神志清楚,无言语功能障碍;(7)自愿参加本次研究并签署知情

表1 3组患者基线资料的比较

Tab.1 Comparison of baseline data of patients among the three groups

| 组别 | n | 年龄/岁 | 体质质量指数/(kg·m ⁻²) | 痛经时间/月 | 经期/d | 产次 | 人工流产次数 |
|----|----|----------|------------------------------|----------|----------|-----------|-----------|
| A组 | 50 | 39.6±4.6 | 25.1±2.2 | 33.4±4.9 | 9.7±1.9 | 1.30±0.46 | 1.62±0.53 |
| B组 | 50 | 40.0±3.3 | 24.6±2.0 | 35.5±6.3 | 10.1±3.3 | 1.26±0.44 | 1.76±0.56 |
| C组 | 50 | 38.8±3.2 | 25.0±1.6 | 34.4±6.1 | 9.8±2.6 | 1.22±0.47 | 1.58±0.61 |

1.2 治疗方法 3组患者均于月经周期第1~3天开始口服米非司酮(北京法莫司达制药科技有限公司,国药准字H20143063)进行预处理,每晚睡前服用1次。A组、B组和C组患者服用米非司酮的剂量分别为6.25、12.50、25.00mg。用药期间于月经第3~5天来医院进行超声检查,测量宫腔深度及子宫体积,当宫腔深度≤8cm时,由专人在宫腔内放置左炔诺孕酮宫内节育系统(拜耳医药保健有限公司生产,国药准字J20140088)。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 分别于预处理前及预处理3个月后监测3组患者的宫腔深度、子宫体积、子宫内膜厚度、月经量及痛经疼痛程度。宫腔深度及子宫内膜厚度由专人应用SIEMEN400型阴道超声(美国ACUSON公司)测量。子宫内膜厚度于非出血期(在当月月经干净1~3d内)或闭经患者B超检查卵泡<10mm时(相当于卵泡早期时)进行,应用阴道超声检查纵切面测量内膜厚度(内膜厚度指双层厚度)。子宫体积(cm³)=π/6×子宫长径×前后径×横径^[11];月经量采用Higham推荐的月经失血图(pictorial blood loss assessment chart,PBAC)评分法^[12]进行评定,依据每条卫生巾血染的面积及月经期间所用卫生巾的数量来计算。血染面积占卫生巾面积:≤1/3计1分,1/3~3/5计5分,>3/5计10分。遗失的血块大小:小于1元硬币为小血块计1

同意书。排除标准:(1)原发性痛经,需要手术治疗的II型、III型、IV型AM;(2)入组前6个月内服用过免疫抑制剂及激素类药物或对性激素有影响的药物,或既往曾因AM接受过子宫病灶切除术者;(3)合并子宫肌瘤(直径≥3cm)、子宫内膜息肉、宫颈口松弛、严重宫颈裂伤、子宫脱垂、先天性子宫异常;(4)有盆腔炎性疾病、下生殖道感染;(5)有严重心、肺、肝、肾功能不全或高血压、糖尿病、血液病、自身免疫性疾病、内分泌或代谢性疾病、恶性肿瘤、精神病、意识障碍或言语交流障碍等病史;(6)妊娠期、哺乳期患者;(7)对米非司酮过敏者。3组患者的年龄、体质质量指数、痛经时间、经期、产次及人工流产次数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表1)。本研究经徐州医科大学附属连云港东方医院伦理委员会审核批准。

分,1元硬币及以上为大血块计5分。记录每张卫生巾的评分、使用数量,合计PBAC评分,评分越高表示月经量越多,每月评分≥100分为月经量过多^[13]。采用视觉模拟评分法(visual analogue scale,VAS)^[14]评估患者的痛经程度,评分0~10分,0分表示无痛,10分表示剧烈疼痛,分值越高表示疼痛越剧烈。

1.3.2 实验室指标 分别于预处理前及预处理3个月后检测3组患者的实验室指标。有月经患者于月经第3~5天清晨空腹采集外周静脉血10mL,3000 r·min⁻¹离心10 min后留取血清,置于-80℃冷藏室内待检。采用Olympus AU400全自动生物化学分析仪及相关试剂盒(日本OLYMPUS光学株式会社),应用酶联免疫吸附法检测血清中雌二醇、孕酮、促卵泡生成素及糖类抗原125(carbohydrate antigen 125,CA125)水平。抽取患者空腹外周血1mL,置于雅培血细胞分析仪(上海涵飞医疗器械有限公司)上测血红蛋白水平。

1.3.3 药物预处理时间及药物不良反应 统计每位患者药物预处理时间,即口服米非司酮片后宫腔测定达到放置左炔诺孕酮宫内节育系统标准(宫腔深度≤8cm)所用的时间。门诊或电话随访患者在服药期间不良反应发生情况,监测血尿常规、肝肾功能。

1.4 随访 在置入左炔诺孕酮宫内节育系统后第1次月经来潮后来门诊随诊,之后,在置入左炔诺孕

宫内节育系统后6个月内每2个月随诊1次。每次行超声探查宫内左炔诺孕酮宫内节育系统的位置,了解左炔诺孕酮宫内节育系统有无移位、脱落,并记录患者阴道有无出血情况。如左炔诺孕酮宫内节育系统上缘至宫底内膜的距离 $\geq 1\text{ cm}$ 定义为下移,可在宫腔镜直视下或超声监视下复位;如左炔诺孕酮宫内节育系统纵臂超过子宫颈外口定义为脱落,则应该取出^[2]。左炔诺孕酮宫内节育系统置入后,如患者突然出现下腹疼痛或阴道出血量增加,应警惕左炔诺孕酮宫内节育系统移位或脱落。

1.5 统计学处理 应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著性差异法t检验,偏态计量资料

表2 3组患者预处理前及预处理3个月后临床疗效的比较

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy of patients among the three groups before pretreatment and three months after pretreatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 宫腔深度/cm | 子宫体积/ cm^3 | 子宫内膜厚度/mm | PBAC评分 | 痛经VAS评分 |
|---------|----|--------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| A组 | 50 | | | | | |
| 预处理前 | | 11.9 ± 1.3 | 376.4 ± 26.6 | 9.9 ± 1.5 | 191.6 ± 30.0 | 7.3 ± 1.3 |
| 预处理3个月后 | | 11.1 ± 1.0^a | 282.8 ± 34.9^a | 7.4 ± 0.9^a | 64.2 ± 12.6^a | 4.2 ± 0.9^a |
| B组 | 50 | | | | | |
| 预处理前 | | 12.1 ± 0.9 | 383.3 ± 34.1 | 10.3 ± 1.6 | 201.7 ± 30.7 | 7.4 ± 1.4 |
| 预处理3个月后 | | 9.6 ± 0.5^{ab} | 247.0 ± 20.8^{ab} | 6.0 ± 0.7^{ab} | 44.7 ± 9.2^{ab} | 2.0 ± 0.5^{ab} |
| C组 | 50 | | | | | |
| 预处理前 | | 12.2 ± 0.9 | 386.3 ± 30.0 | 10.0 ± 1.2 | 199.5 ± 26.0 | 7.6 ± 1.2 |
| 预处理3个月后 | | 9.4 ± 0.6^{ab} | 240.0 ± 30.9^{ab} | 5.9 ± 0.6^{ab} | 47.6 ± 6.5^{ab} | 1.9 ± 0.4^{ab} |

注:与预处理前比较^a $P < 0.05$;与A组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 3组患者实验室指标比较 结果见表3。预处理前3组患者的雌二醇、孕酮、促卵泡生成素、CA125及血红蛋白水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者预处理3个月后的雌二醇、孕酮、促卵泡生成素、CA125水平低于预处理前,血红蛋白水平高于预处理前,差异均有统计学意义($P <$

表3 3组患者预处理前及预处理3个月后各实验室指标比较

Tab. 3 Comparison of laboratory index of patients among the three groups before pretreatment and three months after pretreatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 雌二醇/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 孕酮/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 促卵泡生成素/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$) | CA125/($\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$) | 血红蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|---------|----|---|--|--|---|---|
| A组 | 50 | | | | | |
| 预处理前 | | 386.9 ± 41.6 | 18.8 ± 4.5 | 10.9 ± 2.7 | 112.7 ± 18.9 | 78.7 ± 11.0 |
| 预处理3个月后 | | 237.3 ± 33.3^a | 11.8 ± 3.3^a | 6.8 ± 2.0^a | 54.7 ± 9.8^a | 90.8 ± 6.6^a |
| B组 | 50 | | | | | |
| 预处理前 | | 395.3 ± 54.2 | 18.9 ± 4.1 | 10.7 ± 2.6 | 117.0 ± 15.9 | 77.5 ± 9.8 |
| 预处理3个月后 | | 191.7 ± 24.6^{ab} | 8.0 ± 2.1^{ab} | 5.6 ± 1.4^{ab} | 41.5 ± 7.3^{ab} | 114.3 ± 5.3^{ab} |
| C组 | 50 | | | | | |
| 预处理前 | | 380.5 ± 43.1 | 19.2 ± 4.4 | 10.6 ± 2.2 | 113.3 ± 14.4 | 77.8 ± 8.3 |
| 预处理3个月后 | | 178.7 ± 21.3^{abc} | 6.8 ± 1.6^{abc} | 5.0 ± 1.1^{abc} | 35.5 ± 5.2^{abc} | 119.2 ± 3.3^{abc} |

注:与预处理前比较^a $P < 0.05$;与A组比较^b $P < 0.05$;与B组比较^c $P < 0.05$ 。

采用非参数Mann-Whitney U检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床疗效比较 结果见表2。预处理前3组患者的宫腔深度、子宫体积、子宫内膜厚度、PBAC评分及痛经VAS评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。预处理3个月后3组患者的宫腔深度、子宫体积、子宫内膜厚度、PBAC评分及痛经VAS评分均低于预处理前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。预处理3个月后,B组和C组患者的宫腔深度、子宫体积、子宫内膜厚度、PBAC评分及痛经VAS评分均低于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$);B组与C组各指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

0.05)。预处理3个月后,B组和C组患者的雌二醇、孕酮、促卵泡生成素及CA125水平低于A组,血红蛋白高于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);C组患者的雌二醇、孕酮、促卵泡生成素及CA125水平低于B组,血红蛋白高于B组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 3组患者米非司酮预处理时间比较 A组、B组、C组患者米非司酮预处理时间分别为(211.7±23.0)、(171.7±24.6)、(164.6±17.2)d。A组患者米非司酮预处理时间长于B组和C组,差异有统计学意义($t=8.377, 11.581, P<0.05$);B组与C组患者米非司酮预处理时间比较差异无统计学意义($t=1.679, P>0.05$)。

2.4 3组患者药物不良反应发生率比较 米非司酮预处理过程中,A组患者出现潮热出汗1例,肝功能异常1例,药物不良反应发生率为4.0%(2/50);B组患者出现潮热出汗2例,恶心2例,下腹痛1例,头晕1例,乏力1例,肝功能异常2例,药物不良反应发生率为18.0%(9/50);C组患者出现潮热出汗5例,恶心4例,呕吐1例,下腹痛3例,头晕2例,乏力2例,肝功能异常4例,药物不良反应发生率为42.0%(21/50)。A组患者的药物不良反应发生率低于B组,差异有统计学意义($\chi^2=5.005, P<0.05$);B组患者的药物不良反应发生率低于C组,差异有统计学意义($\chi^2=6.857, P<0.05$)。

2.5 3组患者使用左炔诺孕酮宫内节育系统不良反应发生率比较 左炔诺孕酮宫内节育系统置入后6个月内,A组患者发生阴道点滴出血10例,左炔诺孕酮宫内节育系统下移4例,左炔诺孕酮宫内节育系统脱落3例,不良反应发生率为34.0%(17/50);B组患者发生阴道点滴出血5例,左炔诺孕酮宫内节育系统下移1例,不良反应发生率为12.0%(6/50);C组患者发生阴道点滴出血3例,左炔诺孕酮宫内节育系统下移1例,不良反应发生率为8.0%(4/50)。B组和C组患者不良反应发生率低于A组,差异有统计学意义($\chi^2=6.832, 10.187, P<0.05$);B组与C组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.444, P>0.05$)。

3 讨论

AM为侵入子宫肌层的子宫内膜腺体和间质在性激素作用下反复出血、肌纤维结缔组织增生形成的弥漫性或局限性病变^[15],多发于育龄期女性,临床表现为月经量过多、经期延长、月经失调、进行性痛经、子宫增大且质硬伴有压痛、不育等。目前,虽然子宫切除术可避免复发,但其创伤较大,无法保留子宫。左炔诺孕酮宫内节育系统为软而小巧的聚乙烯T型支架,其纵臂圆柱体储药库内含有左炔诺孕

酮52 mg,置入宫腔后其表面被覆的二甲基硅氧烷膜可控制其稳定地释放低剂量左炔诺孕酮(20 μg·d⁻¹),使子宫内膜对血液循环中的雌二醇失去敏感性,促进子宫内膜蜕膜化和萎缩,从而使月经量减少、痛经得到缓解,已逐步成为治疗AM的优选方案^[16]。但对于子宫明显增大(宫腔深度>8 cm)的AM患者放置左炔诺孕酮宫内节育系统前需要进行缩小子宫的预处理。米非司酮作为一种强效孕激素受体拮抗剂,可通过竞争性结合子宫内膜的孕酮受体而达到阻断孕酮的作用,阻断子宫内膜对孕激素的反应,抑制子宫内膜细胞的分裂及腺上皮细胞增生,进而导致在位或异位内膜萎缩,并可缩小子宫体积^[17],可用于放置左炔诺孕酮宫内节育系统前的预处理;其还对下丘脑、垂体、卵巢有可逆性的抑制作用,可抑制体内雌二醇、孕酮的产生和释放,抑制卵泡发育和排卵,继而减少子宫动脉及内膜的血流量,达到控制子宫出血的目的^[18]。但大剂量或长期服用米非司酮会产生一些不良反应,如潮热出汗、恶心、呕吐、下腹痛、头晕、乏力及肝功能异常等。

本研究将符合入选标准的患者分为3组,分别选用3种不同剂量的米非司酮进行缩小子宫的预处理,结果发现,B组和C组患者的雌二醇、孕酮、促卵泡生成素、CA125及血红蛋白水平等各实验室指标均优于A组,C组优于B组,说明米非司酮对AM患者实验室指标的影响呈剂量依赖性,剂量越大,其对实验室指标的影响也越大。CA125为子宫内膜与卵巢上皮细胞表面的膜抗原,AM患者的子宫内膜可以分泌大量CA125,血清CA125水平可反映患者的疗效及预后^[19-20]。B组和C组患者的宫腔深度、子宫体积、子宫内膜厚度、PBAC评分及痛经VAS评分等临床疗效指标均优于A组,而B组与C组患者间各临床疗效指标的比较差异无统计学意义,提示小剂量米非司酮(每日6.25 mg)对患者临床疗效指标的改善不明显;增加至B组日剂量后,上述疗效指标明显改善;继续增加至C组日剂量后,上述疗效指标并未发生明显改善,这可能是因为较大剂量长期服用米非司酮后表现出对抗孕激素作用,促进子宫内膜增生变厚,甚至诱发子宫内膜癌变^[21],该结果提示B组日剂量已经达到了最佳剂量。本研究还发现,A组患者使用米非司酮预处理的时间长于B组和C组,而B组与C组患者预处理的时间比较差异无统计学意义;进一步说明A组日剂量太小,增加至B组

日剂量后,预处理时间有进一步缩短的空间;继续增加至C组日剂量后,预处理时间并无明显缩短。但3组患者使用米非司酮产生的不良反应发生率随着日剂量的递增而递增,提示米非司酮的不良反应呈剂量依赖性,这与陈钢等^[22]的临床研究相一致。左炔诺孕酮宫内节育系统置入后6个月内,B组和C组患者因置入左炔诺孕酮宫内节育系统产生的不良反应发生率低于A组,而B组与C组间比较差异无统计学意义,进一步证明A组日剂量太小,预处理疗效不足;增加至B组日剂量后,左炔诺孕酮宫内节育系统不良反应发生率下降;继续增加至C组日剂量后,左炔诺孕酮宫内节育系统不良反应发生率未进一步降低。

综上所述,对于I型AM患者放置左炔诺孕酮宫内节育系统前进行药物预处理,米非司酮每日6.25 mg的剂量太小,虽不良反应较少,但疗效得不到充分发挥;每日25.00 mg的剂量又太大,虽然疗效明显,但不良反应较多。每日12.50 mg的剂量较为适宜,在保证充分疗效的同时,不良反应也能耐受,达到了疗效与安全性的平衡。本研究存在以下不足:样本含量较小,随访时限较短,置入左炔诺孕酮宫内节育系统后并未继续联合应用米非司酮等。置入左炔诺孕酮宫内节育系统后继续联合应用米非司酮是否会进一步改善I型AM患者的预后,减少或避免阴道点滴出血,降低左炔诺孕酮宫内节育系统移位及脱落发生率,有待进一步研究来探讨。

参考文献:

- [1] 涂皎,牟萌,古衡芳,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统不同应用方法治疗子宫腺肌病疗效观察[J].新乡医学院学报,2019,36(1):33-37.
- [2] SABBIONI L,PETRAGLIA F,LUISI S. Non-contraceptive benefits of intrauterine levonorgestrel administration: why not[J]. *Gynecol Endocrinol*,2017,33(11):822-829.
- [3] 郎景和,冷金花,邓姗,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统临床应用的中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2019,54(12):815-825.
- [4] 张丽凤,杨慧,张信美,等.左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌病患者的疗效和不良反应观察[J].浙江大学学报(医学版),2019,48(2):130-135.
- [5] 张信美.子宫腺肌病分型治疗的探讨[J].妇产与遗传:电子版,2016,6(2):6-8. DOI:10.3868/j.issn.2095-1558.2016.02.003.
- [6] 袁静,段华,孟戈,等.GnRH-a联合LNG-IUS在不同子宫体积时对子宫腺肌病疗效的影响分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(8):910-914.
- [7] 郎景和,冷金花,王泽华,等.促性腺激素释放激素激动剂在子宫内膜异位症和子宫平滑肌瘤治疗中的应用专家意见[J].中华妇产科杂志,2017,52(2):77-81.
- [8] 徐肖文,朱雪琼,卢晓声,等.米非司酮用于左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病前预治疗的临床对比研究[J].医学研究杂志,2012,41(5):65-69.
- [9] 谢幸,苟文丽,林仲秋,等.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:273.
- [10] 张信美.子宫腺肌病临床表现及其分型[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(5):498-501.
- [11] ZHANG P,SONG K,LI L,*et al*. Efficacy of combined levonorgestrel-releasing intrauterine system with gonadotropin-releasing hormone analog for the treatment of adenomyosis[J]. *Med Princ Pract*,2013,22(5):480.
- [12] MAGNAY J L,O'BRIEN S,GERLINGER C,*et al*. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss[J]. *BMC Women's Health*,2018,18(1):141-142.
- [13] HIGHAM J M,O'BRIEN P M,SHAW R W. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart[J]. *Br J Obstet Gynecol*,1990,97(8):734-739.
- [14] KIM M K,CHON S J,LEE J H,*et al*. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometriotic cystrecurrence:a prospective observational study[J]. *Reprod Sci*,2018,25(1):39-43.
- [15] DEVI B K,陈正云,张信美.子宫腺肌病患者药物治疗进展[J].浙江大学学报(医学版),2019,48(2):142-147.
- [16] 韦佳佳,李晶晶,陈赛琼,等.依托孕烯植入剂与左炔诺孕酮宫内缓释系统的非避孕益处比较[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(10):71-75.
- [17] 姜艳萍,张青冬,王楚平,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统与小剂量米非司酮在子宫腺肌病治疗中的疗效比较研究[J].中国全科医学,2017,20(S1):111-113.
- [18] 杜洁贤,王康,田彩,等.不同预处理方式对曼月乐治疗弥漫性大子宫腺肌病效果的影响研究[J].中国妇幼保健,2020,35(2):199-202.
- [19] 刘跃,徐玲丽,朱伟华.经阴道彩色多普勒超声联合糖类抗原125在子宫腺肌症筛查中的应用价值[J].中国药物与临床,2019,19(22):3858-3860.
- [20] 王贤燕,刘颂.CA125和HE4在子宫腺肌症中的表达及临床检测价值研究[J].中外女性健康研究,2017(20):70-71.
- [21] 赵倩,秦玲,边爱平,等.诊断性刮宫+米非司酮口服治疗LNG-IUS治疗后不规则阴道出血效果观察[J].山东医药,2013,53(46):50-52.
- [22] 陈钢,蒋秋丽.不同剂量米非司酮治疗子宫腺肌病的疗效比较研究[J].安徽医药,2012,16(11):1677-1678.

(本文编辑:孟月)