

# 左炔诺孕酮宫内节育系统预防子宫内膜异位症复发的临床疗效

宋汝丹,程玲慧,李莹莹,崔欠欠

(安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022)

**[摘要]** **目的** 探讨左炔诺孕酮宫内节育系统(LNG-IUD)用于卵巢子宫内膜异位症保守性手术后的疗效、安全性以及复发情况。**方法** 选取 72 例进行卵巢子宫内膜异位症保守性手术的患者作为研究对象,其中 36 例于术后第 1 次月经来潮予以放置 LNG-IUD,另 36 例术后应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)、中成药或未采取任何措施,于术后第 3、6、12 月观察其卵巢大小、卵巢功能、内膜厚度、糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)以及其痛经等情况的变化。**结果** LNG-IUD 可有效的预防卵巢子宫内膜异位囊肿腹腔镜保守性手术后的术后复发,同时可以缓解痛经、减少月经量、降低 CA125 水平,且对卵巢功能无影响。**结论** LNG-IUD 适用于预防卵巢子宫内膜异位症复发且患者依从性好。

**[关键词]** 子宫内膜异位症;左炔诺孕酮;宫内避孕器,含药

**中图分类号:**R711.71 **文献标识码:**A **DOI:**10.3969/J.issn.1672-6790.2017.02.014

## The clinical efficacy of the levonorgestrel intrauterine system to prevent the recurrence of endometriosis

Song Rudan, Cheng Linghui, Li Yingying, Cui Qianqian (Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Corresponding author: Cheng Linghui, Email: chenglinghui71@163.com

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy, safety and recurrence of ovarian endometriosis by using levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUD) after conservative surgery. **Methods** 72 women who has taken conservation surgery were selected as research subjects. 36 cases were applied with LNG-IUD in their first postoperative menses after surgery. Among the other 36 cases, gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a), Chinese patent medicine or no intervening measure was adopted. The changes of the ovary size, ovary function, endometrial thickness, carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymis protein 4 (HE4) and dysmenorrhea situation were observed after 3, 6 and 12 months. **Results** LNG-IUD effectively reduced the recurrence of ovarian endometriosis after laparoscopic conservative surgery. Moreover, it could relieve dysmenorrhea, reduce menstrual quantity and the level of CA125, and had no influence on ovarian function.

**Conclusion** LNG-IUD is suitable for the prevention of recurrence of ovarian endometriosis with good compliance.

**[Key words]** Endometriosis; Levonorgestrel; Intrauterine devices, medicated

子宫内膜异位症(简称内异症)是指子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫体以外的部分。内异症可分为腹膜型、卵巢型、阴道直肠膈型、盆腔外型,其中以卵巢型最为多见<sup>[1]</sup>。主要症状为下腹痛、痛经、不孕、性交不适以及月经异常,其中不孕率高达 40%<sup>[2]</sup>。目前腹腔镜手术是诊断内异症的金标准,现对于育龄期卵巢子宫内膜异位囊肿患者,多采保守性

手术(腹腔镜下囊肿剥除+缝合止血、超声刀止血或双极电凝止血),尽可能消除肉眼病灶,但内异症存在微小病灶,不易去除,随着下次月经来潮,内异症存在复发的可能。左炔诺孕酮宫内节育系统(LNG-IUD)作为一种新型避孕工具,在临床中也可用于子宫内膜异位症的治疗。为明确 LNG-IUD 用于内异症保守性手术后的临床疗效。本研究选取了 72 例行卵巢内异症保守性手术的患者作为研究对象,根据患者不同的生育需求,进行术后 LNG-IUD 的放置,对其临床疗效、术后复发情况进行研究。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 7 至 2015 年 6 月于

**基金项目:**安徽省年度科研计划基金项目(10021303020)

**作者简介:**宋汝丹,硕士在读,Email:1002780540@qq.com

**通信作者:**程玲慧,副主任医师,副教授,硕士生导师,Email:

Chenglinghui71@163.com

安徽医科大学第一附属医院妇科行卵巢子宫内膜异位症保守性手术(保留子宫及双附件,单侧或双侧卵巢内异症剥除,修复正常组织,解除粘连)的患者作为研究对象,术后均经病理证实为子宫内膜异位症。研究组入选标准:20~45岁,在腹腔镜手术中经美国生育协会 R-AFS 分期法分期为Ⅲ-Ⅳ期,有性生活无生育要求。对照组入选标准:20~45岁,在腹腔镜手术中经美国生育协会 R-AFS 分期法分期为Ⅲ-Ⅳ期。排除标准:术前3月使用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a),孕激素依赖性肿瘤患者。

**1.2 研究方法** 研究组:在排除手术禁忌与患者充分沟通并签署使用 LNG-IUD 同意后,36例患者在术后第1个月月经来潮第3~5天于妇科手术室行分段诊刮+上环术,分段诊刮病理均显示宫颈组织及子宫内膜无恶性病变,手术由妇科固定专业人员按照 LNG-IUD 上环说明进行放置。由专科医师对其进行上环前及上环后3、6、12月进行问卷调查,内容包括:痛经程度、月经量变化等。

对照组:术后根据患者情况进行不同处理,短期内有生育需求患者不做任何处理,未婚无生育需求患者采取短期应用 GnRH-a 3~6月,其余予以中成药口服或未予任何干预措施。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 痛经程度** 采用五点口述评分法(VRS-5),将疼痛分为:(1)轻微的疼痛(1分);(2)引起不适感的疼痛(2分);(3)具有窘迫感的疼痛(3分);(4)严重的疼痛(4分);(5)剧烈的疼痛(5分);患者在就诊期间对其痛经程度进行口述评分。

**1.3.2 影像学指标** 在患者月经来潮干净后5d内进行经腹部超声,如由于术后辅助治疗后月经未来潮,则在术后3、6、12月行超声检查,检查内容包括:双侧卵巢大小、子宫内膜厚度。研究组同时复查环位。

**1.3.3 血清学指标** 在患者术前及术后第3、6、12月月经来潮3~5d内抽取患者血清10 mL,利用化学发光法进行糖类抗原125(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)测定,同时行血常规测定,测定血红蛋白(Hb)情况。

**1.4 复发定义** 经手术治疗后,病灶缩小或消失,症状缓解后,临床症状恢复至治疗前或加重,或内异症病灶再次出现。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 进行统计学分析,计量资料采用  $t$  检验进行结果的两两比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 所有研究对象年龄20~45岁,研究组平均年龄( $38.6 \pm 5.0$ )岁,对照组平均年龄( $26.4 \pm 4.6$ )岁。经腹腔镜手术后进行 A-RFS 分期,其中Ⅲ期40例,Ⅳ期32例。研究组Ⅲ期22例,Ⅳ期14例;对照组Ⅲ期18例,Ⅳ期18例。在随访期间,研究组4例出现月经期延长,月经淋漓不尽,3例出现月经稀发,1例出现间断性头痛。对照组中4例于术后备孕,6例术后应用 GnRH-a,10例口服中成药,其余未予处理。

**2.2 卵巢大小** 如表1所示,研究组在上环后3、6、12月卵巢体积变化情况,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组于上环后3月出现卵巢体积明显减小( $P < 0.05$ )。对照组中有2例于术后3月出现卵巢大小较术后增大,该2例患者均因备孕未采取任何后续治疗措施,2例于术后6月、术后12月出现卵巢大小较术后增大,该2例患者术后复发。

**2.3 血红蛋白(Hb)及子宫内膜厚度** 研究组于上环后6月 Hb 较前开始上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组观察期内 Hb 未见明显变化。研究组自上环后子宫内膜厚度逐渐变小( $P < 0.05$ )。见表2。

**2.4 糖类抗原125(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)和痛经评分** 研究组上环后 CA125 较术后有所下降,且基本在正常值范围内,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组术后3月有小幅下降( $P < 0.05$ ),于术后12月较术后6月有所上升( $P > 0.05$ )。在同一时间段,相对于对照组,研究组 CA125 值略高( $P > 0.05$ )。研究组 HE4 于上环后3月、6月、12月后出现下降( $P < 0.05$ )。对照组 HE4 于术后3月、6月出现下降( $P < 0.05$ )。研究组于上环后出现痛经评分逐渐减小( $P < 0.05$ )。对照组于术后3月、6月痛经评分逐渐减小( $P < 0.05$ )。见表3。

**2.5 卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇(E2)** 研究组及对照组于术后及置环后3、6、12月 FSH、LH、E2 均无明显变化( $P > 0.05$ ),且研究组与对照组同时期相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

表 1 置环后研究组与对照组卵巢大小的比较( $\bar{x} \pm s, \text{cm}^3$ )

| 组别  | 例数 | 左卵巢           |                           |                          |                          | 右卵巢           |                           |                          |                          |
|-----|----|---------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
|     |    | 腹腔镜术后         | 使用 ING-IUD<br>术后 3 月      | 使用 ING-IUD<br>术后 6 月     | 使用 ING-IUD<br>术后 12 月    | 腹腔镜术后         | 使用 ING-IUD<br>术后 3 月      | 使用 ING-IUD<br>术后 6 月     | 使用 ING-IUD<br>术后 12 月    |
| 对照组 | 36 | 19.54 ± 11.78 | 15.78 ± 7.02 <sup>a</sup> | 14.43 ± 6.36             | 15.80 ± 7.76             | 14.57 ± 10.99 | 12.04 ± 6.49 <sup>a</sup> | 12.15 ± 5.96             | 12.22 ± 6.19             |
| 研究组 | 36 | 15.16 ± 11.71 | 9.27 ± 5.02 <sup>a</sup>  | 7.46 ± 3.73 <sup>a</sup> | 6.63 ± 2.97 <sup>a</sup> | 12.66 ± 11.69 | 8.59 ± 5.36 <sup>a</sup>  | 7.67 ± 4.89 <sup>a</sup> | 6.83 ± 3.85 <sup>a</sup> |

注:与上次随访比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表 2 置环后研究组与对照组 Hb、子宫内膜厚度的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | Hb(g/L)        |                      |                             |                            | 子宫内膜(mm)    |                          |                          |                          |
|-----|----|----------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|     |    | 腹腔镜术后          | 使用 ING-IUD<br>术后 3 月 | 使用 ING-IUD<br>术后 6 月        | 使用 ING-IUD<br>术后 12 月      | 腹腔镜术后       | 使用 ING-IUD<br>术后 3 月     | 使用 ING-IUD<br>术后 6 月     | 使用 ING-IUD<br>术后 12 月    |
| 对照组 | 36 | 121.56 ± 12.76 | 121.33 ± 10.48       | 122.61 ± 10.48              | 124.33 ± 10.18             | 6.89 ± 2.66 | 5.89 ± 2.03 <sup>a</sup> | 5.89 ± 1.91              | 5.56 ± 1.36              |
| 研究组 | 36 | 108.22 ± 18.18 | 110.94 ± 13.25       | 116.72 ± 10.63 <sup>a</sup> | 121.17 ± 7.40 <sup>a</sup> | 4.33 ± 1.47 | 3.38 ± 1.20 <sup>a</sup> | 3.00 ± 1.07 <sup>a</sup> | 2.44 ± 0.91 <sup>a</sup> |

注:与上次随访比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表 3 置环后研究组与对照组 CA125、痛经评分的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | CA125(U/mL)   |                            |                            |                           | 痛经评分(分)     |                          |                          |                          |
|-----|----|---------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|     |    | 腹腔镜术后         | 使用 ING-IUD<br>术后 3 月       | 使用 ING-IUD<br>术后 6 月       | 使用 ING-IUD<br>术后 12 月     | 腹腔镜术后       | 使用 ING-IUD<br>术后 3 月     | 使用 ING-IUD<br>术后 6 月     | 使用 ING-IUD<br>术后 12 月    |
| 对照组 | 36 | 31.91 ± 15.72 | 22.11 ± 9.21 <sup>a</sup>  | 19.76 ± 9.08               | 21.64 ± 12.17             | 3.11 ± 1.55 | 1.67 ± 1.07 <sup>a</sup> | 0.72 ± 1.11 <sup>a</sup> | 0.83 ± 1.32              |
| 研究组 | 36 | 37.49 ± 17.48 | 28.07 ± 11.21 <sup>a</sup> | 21.35 ± 10.09 <sup>a</sup> | 18.29 ± 7.64 <sup>a</sup> | 3.05 ± 1.15 | 1.89 ± 1.12 <sup>a</sup> | 0.89 ± 0.75 <sup>a</sup> | 0.28 ± 0.45 <sup>a</sup> |

注:与上次随访比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表 4 置环后研究组与对照组 FSH、LH、E2 的比较( $\bar{x} \pm s, \text{U/L}$ )

| 组别  | 例数 | FSH         |                      |                      |                       | LH(U/L)     |                      |                      |                       |
|-----|----|-------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
|     |    | 腹腔镜术后       | 使用 ING-IUD<br>术后 3 月 | 使用 ING-IUD<br>术后 6 月 | 使用 ING-IUD<br>术后 12 月 | 腹腔镜术后       | 使用 ING-IUD<br>术后 3 月 | 使用 ING-IUD<br>术后 6 月 | 使用 ING-IUD<br>术后 12 月 |
| 对照组 | 36 | 5.12 ± 1.91 | 4.86 ± 1.58          | 4.69 ± 1.97          | 4.70 ± 1.68           | 4.76 ± 2.19 | 4.76 ± 1.49          | 5.11 ± 1.99          | 4.87 ± 1.54           |
| 研究组 | 36 | 6.16 ± 3.24 | 5.01 ± 1.11          | 4.88 ± 1.28          | 5.34 ± 1.29           | 6.29 ± 3.40 | 5.74 ± 2.46          | 5.75 ± 2.38          | 5.67 ± 2.07           |

| 组别  | 例数 | E2              |                   |                   |                    |
|-----|----|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|     |    | 腹腔镜术后           | 使用 ING-IUD 术后 3 月 | 使用 ING-IUD 术后 6 月 | 使用 ING-IUD 术后 12 月 |
| 对照组 | 36 | 194.93 ± 73.77  | 197.45 ± 78.15    | 239.25 ± 97.57    | 207.47 ± 71.66     |
| 研究组 | 36 | 252.71 ± 160.31 | 248.22 ± 122.71   | 242.68 ± 100.64   | 246.04 ± 97.24     |

注:与上次随访比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

3 讨论

3.1 内异症复发影响因素 子宫内膜异位症是性激素依赖性疾 体内低雌激素状态可以抑制子宫内膜生长,高孕激素状态可以引起内膜蜕膜化。子宫内膜异位症保守性手术后使用药物造成体内假绝经状态或假孕状态是治疗的作用基础<sup>[3-5]</sup>。Guo<sup>[6]</sup>文章显示,内异症保守手术后 2 年内复发率为 21.5%,5 年内复发率为 40% ~ 50%。尽管保守性手术可以缓解疼痛、增加生育力,但是随之而来的复发和反复手术反而会加重疼痛、降低生育力,同时也给个人和社会资源带来严重负担。在

过去 5 年内,一些研究显示长期的术后药物治疗可有效的降低复发率<sup>[7]</sup>。内异症术后可采用口服避孕药、GnRH-a 等治疗方法,但由于其具有体质量增加、痤疮、绝经等副作用,应用依从性差。

3.2 LNG-IUD 作用机制 LNG-IUD 可有效防止卵巢子宫内膜异位症保守性手术后的复发。在本次试验中,研究组卵巢大小逐渐减小接近正常。而对照组也在术后 3 个月较术后有所减小,笔者认为术前卵巢囊肿将包裹的卵巢皮质撑大变薄,病灶剥离后皮质可自行缩小。腹腔镜保守性手术只能去除肉眼可见的异位病灶,对于微小病灶无

任何作用。内异灶组织的内膜间质细胞内存在抑制凋亡基因 Surxixin 表达,因而认为内异灶内膜间质细胞 Survivin 的表达能对 caspase-3 介导的细胞凋亡产生干扰作用,而术后可能因微小病灶的残留再次复发<sup>[8]</sup>。

LNG-IUD 宫内释放左炔诺孕酮,直接作用于子宫内膜,拮抗内膜增生作用,因此研究组中置环后子宫内膜厚度逐渐减小,在内膜变薄的同时,减少了月经量,从而在置环后 6 个月 Hb 明显上升。在月经量减少的同时,也能使经血逆流量减少,从而减少术后内异症的复发。

**3.3 LNG-IUD 对内异症生化指标影响** CA125 是来源于体腔上皮的一种糖类抗原,存在于子宫内膜。子宫内膜异位症中,体液中的 CA125 异常增高,主要是由富含 CA125 抗原的组织异常增生所致<sup>[9]</sup>。LNG-IUD 在抑制在位和异位子宫内膜的同时,也降低了血清中 CA125 的含量。在对照组中,术后 3 月 CA125 出现明显下降,笔者认为可能与手术中内异灶的去除相关,从而使 CA125 呈现一过性的减少。随着月经量减少,继发性内源性前列腺素 12 (PG12)和血栓素 A2 的产生减少,减轻或消除子宫平滑肌痉挛性收缩,从而缓解痛经及慢性盆腔痛<sup>[10]</sup>。

**3.4 LNG-IUD 对卵巢功能的影响** 在本次研究中,研究组在置环后 FSH、LH、E2 变化无统计学意义,且同一时期相对于对照组差异均无统计学意义,本组认为 LNG-IUD 对卵巢功能无明显影响。

左炔诺孕酮宫内节育系统作为一个新型避孕工具,不仅能起到良好的避孕效果,同时还能用于各种非器质性的月经过多,同时对于子宫腺肌症所带来的月经过多、痛经有显著地效果<sup>[11]</sup>。子宫内膜异位症虽在形态学上表现为良性疾病,但在临床行为学上表现为恶性行为,可以看做是一种慢性疾病<sup>[12]</sup>。现本文证实其对于防止卵巢子宫内膜异位症保守性术后复发也有明显效果。虽然在应用的同时有月经淋漓不尽、乳房疼痛、偏头痛等不良反应,但相对于口服避孕药、GnRH-a 的副作用如体重增加、性欲增强、声音低钝、痤疮、绝经所带来的依从性降低<sup>[13]</sup>,LNG-IUD 在有不良反应的同时也提高了患者的依从性,相对于可以解决

子宫内膜异位症复发的作用,其不良反应是微不足道的。

## 参考文献

- [1] 冷金花,郎景和.腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症[J].中国实用妇科与产科杂志,2003,19(11):660-663.
- [2] 梁金玉,艾星子·艾里,王迪等.促性腺激素释放激素激动剂联合反向添加疗法治疗术后中重度子宫内膜异位症的 Meta 分析[J].中国临床保健杂志,2013,16(6):572-577.
- [3] 孔东丽,郭红燕.子宫内膜异位症保守性手术后长期用药预防复发的研究进展[J].实用妇产科杂志,2015,31(1):19-22.
- [4] 张梅娣.子宫内膜异位症治疗进展[J].中国临床保健杂志,2013,16(5):558-560.
- [5] 花怀珍.腹腔镜联合药物治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J].中国临床保健杂志,2009,12(4):380-381.
- [6] GUO SW. Recurrence of endometriosis and its control[J]. Hum Report Update,2009,15(4):441-461.
- [7] KOGA K, TAKAMURA M, FUJII T, et al. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis[J]. Fertil Steril,2015,104(4):793-801.
- [8] 张清.左炔诺孕酮宫内节育系统防治子宫内膜异位症的作用机制[J].国际妇产科学杂志,2012,39(3):224-227.
- [9] 聂宇波,谢海燕,曾频频,等.子宫腺肌症和子宫内膜异位症患者血清 CA125 检测的临床意义[J].检验医学,2008,23(6):674-676.
- [10] 崔欠欠,程玲慧,曹云霞,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜异位性疾病的临床观察[J].中国临床保健杂志,2015,18(1):76-78.
- [11] 江芸,楼红英.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病 40 例[J].中国临床保健杂志,2013,16(3):314-315.
- [12] 郝长宏,田永会,刘正玲,等.子宫内膜异位症患者血清 CA125、HE4、EMAb 的表达及其临床意义[J].实用妇产科杂志,2014,30(11):855-857.
- [13] 邓慧萍,胡明辉.76 例子宫内膜异位症术后置左炔诺孕酮宫内节育器的临床研究及安全性观察[J].中国药物警戒,2009,7(6):425-427.

(收稿日期:2016-08-28)