

左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜增生过长的疗效

谢梅青¹, 翁梅英¹, 郭璇华¹, 杨冬梓¹, 邝健全¹, 吴金浪²

(中山大学 1. 附属第二医院妇产科, 2. 中山医学院电镜室, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】观察左炔诺孕酮宫内缓释系统(Mirena)治疗无排卵型功能失调性子宫出血(下简称功血)的疗效及其对增生过长的子宫内膜病理学及超微结构的影响。【方法】对25例年龄30岁~51岁, 确诊为无排卵型功血并有子宫内膜增生过长, 已无生育要求的病例, 于月经第4~7天放置左炔诺孕酮宫内缓释系统(Mirena)治疗。【结果】置环后患者月经量明显减少, 多数表现为点滴出血, 置环3个月和6个月复诊时月经量已较置环前减少2/3及以上, 与置环前相比, PBAC法月经评分显著下降($P < 0.01$)。置环后6个月复查, 患者血红蛋白基本恢复正常, 与置环前比较, 差异有显著性($P < 0.05$)。置环前子宫内膜厚度为(8.5±3.5)mm, 置环6个月子宫内膜厚度为(3.5±1.5)mm, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。置环3~12个月复查, 子宫内膜病理显示子宫内膜增生过长改变全部消失, 内膜呈现分泌现象或间质蜕膜样改变。电镜显示子宫内膜上皮细胞固缩, 细胞突起和微绒毛明显减少, 细胞间隙增宽, 可见脱落的上皮细胞; 细胞核常染色质呈小凝块状, 可见染色质边集现象, 核膜不整、凹陷, 内质网扩张, 有时极度扩张的内质网呈囊状, 线粒体肿胀, 总体表现为细胞变性, 增生受阻。【结论】Mirena不但能从临床方面有效地控制月经, 对功血有持续的疗效, 对增生过长的子宫内膜也有非常理想的逆转作用。

关键词: 左炔诺孕酮; 迟效制剂; 子宫内膜增生/病理学; 功能性子宫出血

中图分类号: R711.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-257X(2002)04-0291-04

The Effect of Levonorgestrel-releasing Intrauterine Device on Endometrial Hyperplasia XIE Mei-qing, WONG Mei-ying, GUO Xuan-hua, YANG Dong-zi, KUANG Jian-quan, WU Jin-lang. (Department of Obstetric and Gynecology, Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract 【Objective】To evaluate the efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena) in the treatment of hyperplasia of the endometrium and its effects on the changes of pathological structure and ultramicrostructure of the endometrium. 【Methods】25 cases of dysfunctional uterine bleeding with endometrial hyperplasia in the age of 30 to 51 years without the request of having baby were included. Levonorgestrel-releasing intrauterine devices (Mirena) were inserted in the patients at the 4~7th day of menstrual cycle. 【Results】There was a more than 2/3 reduction in menstrual blood loss in 3 months and 6 months after the insertion, the PBAC score was reduced significantly ($P < 0.01$). Hemoglobin level was returned to normal at 6 months after the insertion ($P < 0.05$). Endometrial thickness measured by ultrasonography reduced significantly from (8.5±3.5)mm to (3.5±1.5)mm ($P < 0.05$). Pathological examinations performed 3~12 months after the insertion demonstrated endometrial hyperplasia had been reversed in all cases. The endometrium exhibited visible secretion and a pseudo-decidual reaction. The electron microscopy demonstrated the presence of solidified endometrial epithelia, the loss of cellular prominency and microvilli, enlargement of gap junction, and the shedding epithelia. Euchromatin in nuclei concreted as a small mass and accumulated around the membrane. The membrane of the nuclei was irregular and depressed. Distended endoplasmic reticulum swelling mitochondria have been found morphologically. Changes could be concluded as cell denaturalization and inhibition of proliferation. 【Conclusion】Levonorgestrel-releasing intrauterine device is an effective non-operative therapy in endometrial hyperplasia. It can not only significantly reduce the menstrual blood loss but also reverse the endometrial hyperplasia effectively.

Key words: levonorgestrel; delayed action preparation; endometrial hyperplasia/pathology; functional uterine bleeding

功能失调性子宫出血(简称功血)是妇女的常见病,约50%的无排卵型功血发生于绝经过渡期,口服人工合成的孕激素、诊断性刮宫是常用的治疗方法。长期口服人工合成的孕激素所致的副作用使患者的依从性下降,反复诊刮亦有损患者的身心健康,有相当一部分病例最终选择子宫内膜去除术甚至全子宫切除术,病人由于手术引起的并发症及

死亡率因此增加。从1995年起,国外有人陆续报道用左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗月经过多和痛经,可以达到减少月经、缓解痛经的疗效^[1],国内尚未见类似的研究报道。我们从2000年9月起使用左炔诺孕酮宫内缓释节育器(又称Mirena)治疗无排卵型功血及伴随的子宫内膜增生过长,研究的目的在于观察Mirena治疗无排卵型功血的疗效及其

对增生过长的子宫内膜病理学影响。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2000年9月至2001年11月来我院妇科内分泌专家门诊就诊的27例功血病例,以往经药物治疗(止血药、宫缩剂、前列腺素抑制剂,口服孕激素类制剂)无效,或停药后复发,但近3个月未接受激素治疗。年龄30~51岁,病程2~15年。表现为月经过多、经期延长及淋漓出血。27例患者均接受盆腔B超检查,20例接受宫腔镜检查 and 子宫内膜活检,7例接受诊刮术和子宫内膜活检,排除了子宫内膜癌、不典型增生、附件肿瘤、黏膜下子宫肌瘤、内膜息肉及大于2 cm的子宫壁间肌瘤。子宫内膜病理显示子宫内膜简单型增生过长24例,复杂型增生过长3例。所有患者均已生育,无生育要求。

1.2 方法

于月经第4~7天放置左炔诺酮宫内缓释系统(Mirena; Leiras Oy, Turku, Finland)。放置Mirena后第3、6、12、18个月定期随访。所有病例置环后每日记录月经日记卡。于置环前及置环后第3个月、第6个月用PBAC法^[3]记录月经量评分,观察期内使用统一牌子的卫生巾,以便统一标准观察月经量。根据Higham等^[1]的标准,每月PBAC评分超过100被视为月经量大于80 mL,可诊断为月经过多。置环前及置环后第3、6个月检测血常规、肝肾功能,B超纵切面测量子宫内膜厚度,置环前及置环第3、6、或12个月进行宫腔镜检查并刮取子宫内膜送病理和电镜检查。

1.3 统计学方法

治疗前后PBAC评分和血红蛋白量用配对t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 月经改变

27例患者放置Mirena,4例合并子宫腺肌病,4例合并子宫壁间肌瘤(2 cm以下)。置环顺利,无需使用麻醉药物。随访期间,1例第1次月经来潮时环脱出,退出研究组,1例失访,这两例子宫内膜均为简单型增生过长,其余25例按期随访。25例患者置环后第1月月经量已开始减少,以后持续减少,多数表现为点滴出血,置环3个月和6个月复

诊时月经量已较置环前减少2/3及以上,经血中凝血块消失,绝大多数病例表现为点滴出血,置环3个月时PBAC法月经量评分下降77%,置环6个月时月经量评分下降91%($P < 0.01$)(见表1)。18例置环后3个月内反复不规则少量出血与点滴出血交替,持续7~40 d不等,口服复方炔诺酮后可止血,第4月起转为点滴出血,周期25~35 d,出血持续6~10 d;2例置环后出现短期闭经,第3月开始规律行经,但经期延长至7~12 d,呈点滴样;4例月经周期欠规则,每次出血3~9 d,少量及点滴样;1例上环后3月持续阴道出血复查发现环下移至宫颈管内,取出重置后月经恢复规则。随访第3个月,患者对治疗的满意率为76%(19/25),有6例患者还主动介绍本疗法给患功血的亲朋好友。置环后6个月复查,患者血红蛋白基本恢复正常,与置环前比较,差异有显著性($P < 0.05$)。4例患者合并子宫腺肌病,置环第1个月痛经开始明显缓解,第3个月起基本消失。

表1 25例患者放置Mirena前后月经评分和血红蛋白变化
Table 1 Changes of PBAC scores and hemoglobin level in 25 cases after Mirena insertion ($\bar{x} \pm s$)

	PBAC scores	Hemoglobin(g/L)
Prior insertion	224.5 ± 87.5	10.9 ± 1.8
Three months after insertion	51.5 ± 14.5 ¹⁾	11.4 ± 2.0
Six months after insertion	20.5 ± 11.5 ¹⁾	12.6 ± 1.7 ²⁾

Compared with prior insertion; 1) $P < 0.01$; 2) $P < 0.05$

2.2 子宫内膜的宏观改变

选择非出血期用B超纵切面测量子宫内膜:置环前子宫内膜厚度为(8.5 ± 3.5) mm,置环6个月子宫内膜厚度为(3.5 ± 1.5) mm,差异有显著性意义($P < 0.05$)。宫腔镜下观察20例增生过长的子宫内膜镜下表现为子宫内膜局灶性或普遍性增厚、水肿,伴有息肉样改变或息肉形成,有时内膜极度肥厚呈脑回样改变。置环后3个月观察,内膜明显变薄,宫壁普遍较充血,内膜易出血。置环6个月观察,子宫内膜菲薄,宫腔显得较宽大,宫壁充血,仅能刮出少许菲薄内膜。置环12个月观察,子宫内膜保持菲薄状态。

2.3 子宫内膜病理学改变

2.3.1 子宫内膜光镜改变 置环3~12个月复查,22例置环前为简单型增生过长子宫内膜,复查

时表现为增生期内膜2例,仅见内膜碎片伴随腺体有分泌改变4例,分泌期内膜5例,内膜呈蜕膜样变6例,其余未能刮到内膜,镜下只能见到血块;3例置环前为复杂型增生过长子宫内膜,复查时表现为分泌期内膜1例,蜕膜样变1例,1例刮不出内膜。总体看来,置环3月以上,所有病例子宫内膜增生过长改变均已消失,腺体数目比例减少,间质的蜕膜样改变较腺体明显。

2.3.2 子宫内膜电镜改变 置环前,增生过长的子宫内膜表现为内膜上皮假复层排列,微绒毛致密,细胞突起多,核大,常染色质丰富,核仁明显,胞浆内线粒体、内质网、高尔基体丰富,可见大量的电子致密颗粒,总体表现为细胞增生活跃。偶可见幼稚细胞,表现为胞核大而深染,常染色质丰富,核仁明显,细胞器少。置环3~6个月,子宫内膜表现为上皮细胞固缩,细胞突起和微绒毛明显减少,细胞间隙增宽,可见脱落的上皮细胞。胞核常染色质呈小凝块状,可见染色质边聚现象,核膜不整、凹陷,内质网扩张,有时极度扩张的内质网呈囊状,线粒体肿胀,总体表现为细胞变性,增生受阻,子宫内膜细胞的分裂活动受抑。

2.4 主要不良反应

表现为置环后多数患者出现不规则阴道少量出血或点滴出血,持续时间长,研究过程未发现其它明显副作用及不良反应。置环前后肝肾功能无显著改变。

3 讨论

由于绝经过渡期妇女卵巢功能日益低下,持续或反复无排卵造成了子宫内膜过度增生,临床上往往需要重复用药或长期用药才能使增生过长的子宫内膜逆转,从而达到止血、调经、减少月经量、防止子宫内膜向不典型增生和子宫内膜癌发展的目的。

口服人工合成类孕激素(最常用为炔诺酮,商品名为妇康片)治疗子宫内膜增生过长引起的功血通常能迅速控制出血、减少月经量及调整月经周期,是目前临床上应用最为广泛的治疗子宫内膜增生过长的药物。但是,根据国内有一项较长时间的跟踪研究报告^[3]:口服炔诺酮6个月至2年,由简单型增生过长的内膜向增生期或分泌期内膜转变的病例只有60%,其余40%的病例内膜仍保持增生过长状态;由复杂型增生过长内膜向增生期或分

泌期内膜转变的病例只占54.5%,其余仍保持增生过长状态,有个别还继续向内膜癌发展。说明口服孕激素虽然可以控制月经,但对增生过长的子宫内膜的转化作用尚不理想。而且,由于口服人工合成类孕激素通常需要较大剂量,体重增加、疲乏、嗜睡、面部色素沉着是常见的副作用,对于肝功能受损者,用此类药物受限。近十年来,虽然子宫内膜去除术已用于临床,但是,此类手术对术者技术要求较高,内膜去除为不可逆性,有一定的近期和远期并发症。

Mirena是一种环臂上含有左炔诺酮(LNG)的γ形的节育环,用于妇女避孕已有二十年历史,Mirena每天向宫腔内释放LNG 20 μg,持续5年,避孕率可达99.5%,同时可明显减少月经量、减少盆腔炎和宫外孕的发生率。近几年来国外相继有学者研究报告^[4,5],将Mirena用于治疗月经过多、功能性子宫出血和痛经,并已取得良好的效果。早在1989年,肖碧莲等^[6]经过1年的研究发现,宫内放置Mirena后,血中雌二醇维持于卵泡中、晚期水平,有44.8%的周期显示有排卵,但黄体功能不全;55.2%的周期无排卵,但部分周期仍有卵泡生长活动,放置Mirena后6个月,血LNG浓度为320 pmol/L,因此认为Mirena引起月经减少和闭经的机理主要在于药物对子宫内膜的直接抑制作用,而不是通过对卵巢排卵功能的抑制。

本研究结果表明,将Mirena用于治疗功血,可以有效减少月经量,减少手术的机会。置环后月经量减少是最突出的表现。本研究25例患者置环后第1次月经量已开始明显减少,以后持续下降,第3个月起开始稳定,经量比置环前减少2/3或以上,主要表现为点滴样出血,月经评分显著下降,贫血状况得到改善。宫腔镜下可见内膜变薄、充血,表现为左炔诺酮的局部抑制作用甚为强大,子宫壁充血、血管脆性增加可能是造成反复点滴出血时间延长的原因之一。子宫内膜病理学观察显示置环3~6个月就能使增生过长的子宫内膜逆转为分泌期或增生期内膜,间质细胞发生蜕膜样变。电镜下观察到置环前后的子宫内膜上皮细胞有显著变化,从置环前的细胞增生活跃状态转化为置环后的细胞变性、增生受阻状态,说明Mirena不但能从临床方面有效地控制月经,对无排卵型功血的治疗有持续疗效,其对子宫内膜的转化作用也是非常理想的,从长远来看,还可能起到预防子宫内膜癌的作用。

用。Mirena 在宫内有效的作用时间为 5~7 年, 有利于绝经过渡期的妇女顺利进入绝经期, 本研究有 1 例 49 岁的患者, 置环 6 个月后进入绝经。绝经后如需使用 HRT (性激素替代治疗), 可以单纯使用雌激素, Mirena 能有效地保护子宫内膜, 防止过度刺激作用^[7]。

参考文献:

- [1] Tang G W, Lo S S. Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women; efficacy versus acceptability[J]. *Contraception*, 1995, 51(4):231.
- [2] Higham J M, O'Brien P M S, Shaw R W. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart[J]. *Br J Obstetr Gynecol*, 1990, 97(7): 734.
- [3] 温泽清, 王强修, 冷启刚, 等. 口服炔诺酮治疗子宫内膜增生伴

月经过多的临床及病理学观察[J]. *现代妇产科进展*, 1999, 8(1): 44.

- [4] Crognani P G, Vercellini P, Moscone P, *et al.* Levonorgestrel-releasing IUD versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding[J]. *Obstetr Gynecol*, 1997, 90(2): 257.
- [5] Stewart A, Cummins C, Gold L, *et al.* The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia; a systematic review[J]. *Br J Obstetr Gynecol*, 2001, 108(1): 74.
- [6] Xiao B L, Zhou L Y, Zhang X L, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of LNG-releasing intrauterine device[J]. *Contraception*, 1989, 41(4): 353.
- [7] Suvanto-Luukkonen E, Kauppila A. The levonorgestrel intrauterine system in menopausal hormone replacement therapy; five-year experience[J]. *Fertil Steril*, 1999, 72(1): 161.

(编辑 刘清海)

(上接第 286 页 from page 286)

无显著性差异($P > 0.05$), 说明宫颈 UU 感染与不同妊娠阶段无明显关系。

3.2 宫颈 UU 感染与早产的关系

UU 是一种条件致病菌, 主要寄生于泌尿生殖道黏膜, 是定植在性成熟者生殖道的正常菌群, 成人携带率为 6%~75%, 孕妇达 40%~80%^[3], 一定易感条件下才会发生感染, 表现致病性。本研究所有患者无明显的临床感染症状, 而实验结果支持早产与亚临床感染有关, 且 UU 是引起亚临床感染的主要病原体之一。虽然我们不能完全肯定 UU 是早产的唯一致病因素, 但有研究表明在感染性早产中存在免疫介导机制^[3]。若解脲支原体为正常携带状态时, 免疫系统呈保护抑制状态; 但若解脲支原体达到一定数量, 则会破坏免疫平衡, 刺激胎膜蜕膜前列腺素合成, 最终导致分娩启动引起早产。

本研究显示感染组分别与携带组和阴性对照组比较, 胎膜早破、早产、绒毛膜羊膜炎等不良妊娠结局的发生率明显升高, 差异显著($P < 0.05$), 而携带组与阴性对照组相比, 无显著差异($P > 0.05$)。因此既往以单一宫颈分泌物 UU 分离来做为 UU 感染的标准, 来探讨宫颈 UU 与不良妊娠结局的关系存在一定的局限性。

3.3 宫颈 UU 感染导致早产及胎膜早破等不良妊娠结局的机制

宫颈 UU 感染组 62 例中, 分娩后胎膜病理检查可见绒毛膜羊膜炎改变者其不良妊娠结局的发生率明显高于无绒毛膜羊膜炎者, 初步说明绒毛膜羊膜炎是胎膜早破、早产等不良妊娠结局的可能原因^[4]。再从胎膜 UU 培养结果来看, UU 感染组 62 例中发生以上不良妊娠结局其胎膜 UU 培养阳性率明显高于无不良妊娠结局者, 并且全部 UU 培养阳性的胎膜均可见绒毛膜羊膜炎改变。由此进一步证明宫颈 UU 感染状态下引起不良妊娠结局是通过宫腔内感染导致绒毛膜羊膜炎实现的。

参考文献:

- [1] Eschenbach D A. *Ureaplasma urealyticum* and premature birth[J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 17(Suppl 1): S100.
- [2] Embree J E, Krause V W, Embil J A, *et al.* Placental infection with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*; clinical correlation[J]. *Obstet Gynecol*, 1980, 56(4): 475.
- [3] 邹先彪, 张国威. 酶联免疫吸附法检测血清中抗解脲支原体抗体[J]. *中华皮肤科杂志*, 1995, 28(3): 144.
- [4] 王慧慧, 梅少芬. 孕妇宫颈管支原体感染对围产期母体的影响[J]. *中山医科大学学报*, 1997, 18(3): 239.

(编辑 张恩健)