

左炔诺孕酮宫内缓释系统用于治疗顽固性功能失调性子宫出血的临床疗效观察

徐肖文 颜林志 孙 静 林 明 王 溢 胡 越

摘 要 **目的** 探讨左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS)治疗顽固性功能失调性子宫出血(简称功血)的疗效及不良反应。**方法** 42例内膜病理检查示子宫内膜简单型增生过长的顽固性功血患者,于月经第5~7天或诊刮后5~7天放置左炔诺孕酮宫内缓释系统。放环前、放环后3、6、12、24个月均行月经量PBAC评分、血红蛋白水平检测、B超测量子宫内膜厚度、子宫内膜病理检查。**结果** 放置左炔诺孕酮宫内缓释系统后患者月经量减少, PBAC评分从治疗前的 131.4 ± 48.1 ,降至治疗后12个月的 28.2 ± 7.1 g/L($P < 0.001$)。血红蛋白值治疗前为 78.76 ± 11.80 g/L,治疗后12个月升高至 124.20 ± 7.28 ($P < 0.001$)。B超测定子宫内膜厚度治疗前为 15.68 ± 4.11 mm,治疗12个月后减少至 4.98 ± 0.68 mm($P < 0.001$),并持续菲薄。治疗12个月后子宫内膜病理检查显示子宫内膜转化为分泌期改变及间质蜕膜样改变,内膜转化率为100%。**结论** LNG-IUS治疗顽固性功血可明显减少月经量、纠正贫血;可有效抑制子宫内膜增生、促进子宫内膜转化。它具有安全、有效、无手术创伤,不良反应少的优点。

关键词 左炔诺孕酮宫内缓释系统 子宫内膜增生 功能失调性子宫出血 治疗

Evaluation of Levonorgestrel-releasing Intrauterine System in Treatment of Obstinate Dysfunctional Uterine Bleeding. Xu Xiaowen, Yan Linzhi, Sun Jing, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To evaluate the efficiency and side-effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system(LNG-IUS) in the treatment of obstinate dysfunctional uterine bleeding. **Methods** Forty two cases of dysfunctional uterine bleeding with endometrial hyperplasia by pathologic diagnose were included. LNG-IUS were inserted in the patients at the 5-7th day of menstrual cycle or after dilatation and curettage. We compared menstrual blood loss, the endometrial thickness and pathologic changes of endometrial before and after 3, 6, 12, 24 months of treatment. Hemoglobin levels were also recorded at the same time. **Results** Menstrual blood loss was decreased significantly after insertion. There was significant difference between mean PBAC scores before and after 12 months follow-up, with those of scores dropping from 131.4 ± 48.1 to 28.2 ± 7.1 ($P < 0.001$). Hemoglobin of all cases was significantly increased from 78.76 ± 11.80 g/L to 124.20 ± 7.28 g/L($P < 0.001$). The endometrium became thinner and the thickness of endometrium was reduced from 15.68 ± 4.11 mm to 4.98 ± 0.68 mm($P < 0.001$). Pathological examination demonstrated that endometrial hyperplasia regressed and exhibited visible secretion and pseudo-decidual reaction in all cases. **Conclusion** LNG-IUS is an effective, safe and non-operative therapy in the treatment of obstinate dysfunctional uterine bleeding with few side effects. It can not only decrease menstrual blood loss but also reverse the endometrial hyperplasia.

Key words Levonorgestrel-releasing intrauterine system; Endometrial hyperplasia; Dysfunctional uterine bleeding; Treatment

功能失调性子宫出血(简称功血)是由于下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调引起的异常子宫出血,并非器质性病变,70%~80%为无排卵性的,一线治疗为性激素治疗。部分患者经传统的治疗方法无效或停药后复发,持续或反复发生异常子宫出血而成为顽固

性功血。国内有学者报道用米非司酮、微波辐射等方法治疗顽固性功血,但仍存在停药后复发和手术创伤的问题^[1,2]。本研究应用左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS)治疗传统药物治疗无效的顽固性功血,对其疗效及不良反应进行了临床观察和评价,现将结果报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:选取2006年3月~2008年12月就诊于温

基金项目:2007浙江省计划生育委员会科研基金资助项目

作者单位:325027 温州医学院附属第二医院妇产科

通讯作者:徐肖文,电子信箱:wzvian@yahoo.com.cn

州医学院附属第二医院妇科的顽固性功能失调性子宫出血患者中无生育要求的患者 42 例,年龄 29 ~ 55 岁,平均年龄 36.95 ± 5.02 岁。其中 28 例为围绝经期功血,10 例为多囊卵巢综合征患者,4 例为排卵障碍患者。临床表现为月经量增多、经期延长 10 例,月经紊乱 25 例,月经周期缩短 8 例。病程 3 ~ 8 年,平均病程 5.51 ± 2.45 年。所有患者曾有 2 ~ 4 次诊刮史,既往诊刮或就诊时诊刮病理报告为子宫内膜简单型增生过长或(伴)子宫内膜不规则增生。置环前曾接受过妇康片治疗 15 例,复方口服避孕药治疗 10 例,安宫黄体酮治疗 9 例,米非司酮治疗 6 例,患者停止药物治疗至再发时间为 5 ~ 22 个月,平均 12.2 个月;余 2 例在外院因反复药物治疗无效而行宫腔镜下子宫内膜剔除术,病理报告为子宫内膜简单型增生。所有患者均排除妇科肿瘤、炎症等器质性疾病;无高血压、心脏病、糖尿病及血液系统疾病病史;检查肝肾功能均正常;近 3 个月无激素类药物治疗史;无宫内节育器脱落史及放置禁忌证。

2. 方法:(1)放置前准备:①患者均接受过宫腔镜检查或诊断性刮宫;②选择非出血期,行经阴道彩超检查,纵切面测子宫内膜厚度;③采用 PBAC 法^[3]记录月经情况;④检测血红蛋白水平;⑤测量体重。上述处理均由专人负责。(2)LNG - IUS 放置:月经周期规则患者于月经周期第 5 ~ 7 天或诊刮术后 5 ~ 7 天,由专人放置 LNG - IUS,放置时探查宫腔大小,宫腔深度 < 10cm。所有患者放置前经医院伦理委员会批准并签署知情同意书。(3)观察指标:LNG - IUS 放置后 1 个月复诊超声检查节育环位置。于 3、6、12 个月复诊,以后每半年复诊 1 次,随访 2 年后改为每年复诊 1 次。随访时间截至 2010 年 12 月,所有患者随访时间 ≥ 24 个月,无失访病例。复诊时记录下列情况:①月经变化:PBAC 法记录月经量,记录月经周期及月经期的改变;②选择非出血期,采用美国 ACUSON 公司生产的 128 XP 10 型、Sequoia 512 型、SIEMEN 400 型超声仪,阴道探头频率为 8 ~ 12MHz,由专人监测测量子宫内膜厚度;并用一次性宫腔组织吸管(上海家宝医学保健科技有限公司生产)行内膜抽吸术,分别吸取左右两侧近宫角处内膜送病理检查;③检测血红蛋白水平。

3. 统计学方法 数据的统计分析均采用 SPSS 13.0 软件完成,多组计量资料经方差分析后行检验 *Dunnnett*,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 放置 LNG - IUS 前后月经模式及月经量 PBAC 评分的变化:放置 LNG - IUS 经 3 个月随访,所有患者月经量均明显减少,23 例(54.8%)表现为不规则阴道出血,6 个月随访时不规则出血明显减少,降至 10 例(23.8%),1 例出现闭经;12 个月随访时闭经增至 6 例(14.3%),24 个月随访时闭经增至 8 例(19.0%)月经量 PBAC 评分见表 1,闭经患者停止行 PBAC 评分。

表 1 放置 LNG - IUS 前后月经量 PBAC 评分

随访时间	<i>n</i>	PBAC 评分
放置前	42	131.4 ± 48.1
3 个月	42	56.0 ± 16.9 *
6 个月	41	44.8 ± 11.2 *
12 个月	36	28.2 ± 7.1 *
24 个月	34	25.7 ± 7.4 *

与放置前比较,**P* < 0.001

2. 放置 LNG - IUS 前后血红蛋白值及子宫内膜厚度变化:放置 LNG - IUS 前共 40 例合并贫血(Hb < 110g/L),放置 LNG - IUS 后 12 个月所有患者血红蛋白值均恢复正常;全组放置 LNG - IUS 前后子宫内膜厚度检测结果见表 2。

表 2 放置 LNG - IUS 前后血红蛋白及子宫内膜厚度变化

观察指标	血红蛋白(g/L)	子宫内膜厚度(mm)
放置前	78.76 ± 11.80	15.68 ± 4.11
3 个月	98.29 ± 11.10 *	9.65 ± 2.12 *
6 个月	114.84 ± 8.45 *	7.65 ± 1.57 *
12 个月	124.20 ± 7.28 *	4.98 ± 0.68 *
24 个月	123.89 ± 8.98 *	5.12 ± 0.81 *

与放置前比较,**P* < 0.001

3. 放置 LNG - IUS 后子宫内膜的病理学变化:见表 3。

表 3 放置 LNG - IUS 后子宫内膜病理变化

子宫内膜病理	分泌期子宫内膜及间质蜕膜样变	分泌期子宫内膜	增殖期子宫内膜
3 个月	16	23	3
6 个月	22	19	1
12 个月	30	12	0
24 个月	39 *	3	0

* 表示 39 例中 3 例间质蜕膜样变伴慢性炎症改变

4. 不良反应:42 例使用 LNG - IUS 的患者中 14 例(33.3%)于 3 个月后随访发现患卵巢囊肿,阴道超声提示为透声佳的单纯性囊肿,直径达 2 ~ 5cm;其中 9 例于 6 个月后、5 例于随访 12 个月后随访发现囊肿消失。体重增加 5 例(11.9%),增长 2 ~ 3kg。乳房胀痛 4 例(9.52%)。1 例患者 1 个月复诊时超声提示环位下移,遂取出 LNG - IUS,经患者要求并签署知情同意书,告知存在药物失效、感染等可能,予环氧乙烷消毒后重新置入 LNG - IUS,随访至 24 个月,未发现异常。

讨 论

功血是由于调节生殖的神经内分泌机制失常引起的异常子宫出血,但全身及内外生殖器官无器质性病变存在。无排卵性功血患者子宫内膜病理检查表现为子宫内膜呈不同程度的增生,首选性激素治疗,需3~6个月疗程,常用的药物为妇康片、复方口服避孕药等。但部分患者经上述传统方法治疗无效或停药后复发,持续或反复发生异常子宫出血而成为顽固性功血。冯芳等^[1]报道用米非司酮治疗顽固性功血,停药后仍易复发。张翠莲等^[2]报道用微波辐射治疗顽固性功血,该方法属纯物理治疗,并无转化内膜作用,且存在复发和一定的手术风险,目前尚未广泛推广使用。此外,部分顽固性功血患者选择宫腔镜下子宫内膜切除术,术后有留下岛样子宫内膜的可能,以后发展为子宫内膜癌且不易察觉,需连续随访。动物模型研究已证明子宫内膜切除术不能减少高危患者的子宫内膜癌。Sagiv等^[4]报道1例无高危因素的功血患者行宫腔镜下子宫内膜去除术后3年发展成为子宫内膜癌,因而提出即便有严格的手术适应证,子宫内膜切除术术后仍有发生子宫内膜癌的危险。子宫切除术治疗顽固性功血疗效肯定,但可能会影响患者的卵巢功能,提前出现围绝经期症状,多数患者情感上无法接受,尤其是年轻妇女。本研究中34例患者曾服复方口服避孕药、妇康片、安宫黄体酮等治疗,但因血脂升高、胃肠道反应、肝功能受损或面部色素沉着等不良反应而停药。6例连续服用米非司酮治疗3~6个月,但停药后月经量仍多,周期紊乱,最终再次诊刮止血。2例曾在外院行宫腔镜下子宫内膜剔除术,术后2年复发。因此,临床需寻求一种既能控制月经,又能转化内膜、阻止子宫内膜向不典型增生及子宫内膜癌发展的安全、长效的治疗方法。

LNG-IUS为T形塑料支架的宫内缓释系统,其纵臂内含有52mg左炔诺孕酮,置入宫腔后以每天20 μ g的剂量释放药物。LNG-IUS经子宫内膜基层毛细血管网快速吸收进入血液循环,其血浆浓度明显低于皮下埋植及口服避孕药,但其内膜局部浓度较外周血循环浓度高1000倍之多,可以有效地占据局部孕酮受体长达5年之久^[5]。局部高浓度的孕激素使子宫内膜腺体萎缩,间质水肿,血管受抑制,由此导致子宫内膜变薄,内膜呈蜕膜样改变,使月经减少甚至闭经从而用于治疗无排卵功血。近几年国外相继有学者研究报道,将LNG-IUS用于治疗月经过多、功

能失调性子宫出血和痛经,并已取得良好的效果^[6]。Wildemeersch等^[7]用释放14 μ g/24h的LNG-IUS治疗了12例子宫内膜增生症患者(含不典型子宫内膜增生),随访4年,治愈率为100%。国内学者研究表明LNG-IUS用于治疗无排卵功血患者不但能从临床方面有效地控制月经,对功血有持续的疗效,而且对增生过长的子宫内膜也有非常理想的逆转作用^[8,9]。本研究将LNG-IUS应用于顽固性功血的治疗,目前国内外尚鲜见报道。42例顽固性功血患者放置LNG-IUS3个月后月经量即明显减少,PBAC评分从放置前的 131.4 ± 48.1 降至 56.0 ± 16.9 ,而血红蛋白值由放置前的 78.76 ± 11.80 g/L上升至 98.29 ± 11.10 g/L。随着放置时间的延长经量持续减少,血红蛋白值渐升高直至正常范围,差异有统计学意义($P < 0.001$)。通过B超监测,显示子宫内膜厚度放置前为 15.68 ± 4.11 mm,放置后12个月降至 4.98 ± 0.68 mm,此后维持菲薄,差异有统计学意义($P < 0.001$)。国内学者金巧凤等^[10]研究表明周期口服炔诺酮3个月,由简单型增生过长的内膜向分泌期内膜转变的病例只有63.33%,其余仍保持增生或增生过长状态,国外学者Vereide等也有类似报道。本研究通过子宫内膜抽吸术取内膜病理检测显示放置LNG-IUS3个月后42例患者中有16例发生分泌期内膜及间质蜕膜样变,23例表现为分泌期内膜,仅3例表现为增殖期内膜,转化率为92.9%(39/42);至12~24个月随访时全部转化为分泌期内膜及间质蜕膜样变或分泌期内膜,内膜转化率达100%。因此,LNG-IUS对增生过长的子宫内膜的转化作用好,优于口服孕激素。

LNG-IUS通过局部高浓度孕激素达到治疗作用,对卵巢功能影响很小,全身不良反应轻微。本研究中LNG-IUS放置后卵巢单纯囊肿的出现率约为33.3%(14/42),随访期间发现囊肿可自行消失。体重增加和乳房胀痛等不良反应发生率低,且症状轻微,患者多能耐受。本研究结果显示,LNG-IUS放置后的主要不良反应为不规则出血或点滴出血,3个月时高达54.8%(23/42)。由于出血量很少,这种出血不会导致贫血,一般不需特殊处理,6个月后多数好转,出血率下降至23.8%(10/42)。为放置LNG-IUS患者及时提供良好的咨询和解释,可有效提高使用的依从性和续用率。

综上所述,LNG-IUS治疗顽固性功血可明显减少月经量、纠正贫血;可有效抑制子宫内膜增生、促进

子宫内膜转化。它具有可持续应用、依从性好、放置方便、无手术创伤,不良作用少的优点。但因本研究样本数偏小,随访时间尚有限,因此,远期疗效有待大样本长时间随访研究。

参考文献

- 1 冯芳,吴伟兵.米非司酮治疗难治性绝经过渡期功血的临床观察[J].现代医药卫生,2006,22(17):2595-2596
- 2 张翠莲,张菊新.微波辐射治疗功血 50 例疗效观察[J].中国医刊,2004,39(10):36-37
- 3 Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart[J]. Br J Obstet Gynecol, 1990, 97(8):734-739
- 4 Sagiv R, Ben-Shem E, Condrea A, et al. Endometrial carcinoma after endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106(5 Pt 2):1174-1176
- 5 邓珊,郎景和.左炔诺孕酮宫内缓释系统的临床应用及相关基础研究[J].国外医学.妇产科学分册,2004,31(5):285-288

- 6 Stewart A, Cummins C, Gold L, et al. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review[J]. Br J Obstet Gynecol, 2001, 108(1):74-86
 - 7 Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188(5):1297-1298
 - 8 谢梅青,翁梅英,郭璇华,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜增生过长的疗效[J].中山医科大学学报,2002,23(4):291-294
 - 9 王金玲,陈霞,邹桂英,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜增生的疗效及安全性[J].现代妇产科进展,2009,18(7):523-526
 - 10 金巧凤,赖爱鸾,张建新,等.炔诺酮治疗无排卵性功能失调性子宫出血的疗效分析[J].中国妇产科临床杂志,2010,11(1):18-20
- (收稿:2011-07-12)
(修回:2011-07-28)

维持性血液透析患者的血管钙化情况及危险因素分析

徐利鸳 刘毅 吴秀娟 郑尘非

摘要 目的 了解维持性血液透析患者的血管钙化情况,探讨其危险因素。方法 收集 90 例维持性血液透析患者的临床资料,拍摄骨盆、双手 X 线片,计算血管钙化评分,测量血压水平,检测钙、磷等血生化指标和全段甲状旁腺素(iPTH)水平,多元 Logistic 回归分析血管钙化的危险因素。结果 90 例维持性血液透析患者中 60 例(66.7%)存在不同程度的血管钙化,38 例(42.2%)存在中重度钙化。60 岁以上、男性、糖尿病、最长透析间期 24h 尿量 < 200ml 患者发生中重度钙化的危险分别是 < 60 岁、女性、非糖尿病、24h 尿量 ≥ 200ml 患者的 2.80、2.62、4.68、3.00 倍。中重度钙化患者的每日服用钙剂剂量、校正血钙、钙磷乘积水平较高, $P < 0.05$ 。以血管钙化评分为因变量,多元 Logistic 回归分析结果显示,高水平的钙磷乘积、碱性磷酸酶与血管钙化的发生呈正相关,透析频率与血管钙化呈负相关。结论 维持性血液透析患者普遍存在血管钙化,年龄、男性、糖尿病、残余肾功能丧失、钙磷乘积、碱性磷酸酶、透析频率低是血管钙化的相对危险因素。

关键词 血液透析 血管钙化 危险因素

Vascular Calcification and Risk Factors in Maintenance Hemodialysis Patients. Xu Liyuan, Liu Yi, Wu Xiujuan, Zheng Chenfei. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the status of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients, and explore risk factors. **Methods** Vascular calcification was evaluated by plain radiographic films of pelvis and hands. Demographic and clinical data were collected. The parameters relating to vascular calcification were then analyzed by binary Logistic regression analysis. **Results** Among 90 cases of hemodialysis patients, 60 cases (66.7%) were developed vascular calcification in different degrees, 38 cases (42.2%) were found moderate or severe vascular calcification. Compared with patients younger than 60 years, female, non-diabetics, the urine volume more than 200ml/24h, moderate or severe vascular calcification occurred more often in patients aged over 60, male, diabetics, the urine volume less than 200ml/24h, and the OR value were 2.80, 2.62, 4.68, 3.00 respectively. Patients with moderate or severe vascular calcification had a higher level of daily doses of calcium, adjustment serum calcium and the calcium-phosphorus product, $P < 0.05$. Binary lo-

基金项目:温州市科技计划资助项目(Y20100224)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院肾内科

通讯作者:刘毅,电子邮箱:liuyi@hosp1.ac.cn