

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

徐肖文 朱雪琼 卢晓声 王乐丹 管玉涛 王 溢

摘 要 **目的** 探讨米非司酮用于左炔诺孕酮宫内缓释系统 (LNG - IUS) 治疗子宫腺肌病前预治疗的疗效及不良反应。**方法** 选择宫腔深度 $>9\text{cm}$ 且不愿接受手术治疗的子宫腺肌病患者 37 例,随机分为米非司酮组 24 例和 GnRH - a 组 14 例,经米非司酮或 GnRH - a 预治疗直至测量宫腔深度 $\leq 9\text{cm}$ 时放置 LNG - IUS。在预治疗前及放置 LNG - IUS 前后检测子宫体积、血红蛋白和 CA125 值、骨密度值,并进行月经量 PBAC 和痛经 VAS 评分。**结果** ①米非司酮组预治疗前、后子宫体积为 $249.27 \pm 42.61\text{cm}^3$ 、 $181.05 \pm 26.65\text{cm}^3$,两者比较差异有显著统计意义;②米非司酮组预治疗前、后血红蛋白值为 $80.50 \pm 12.40\text{g/L}$ 、 $107.55 \pm 6.87\text{g/L}$,两者比较差异有显著统计意义;米非司酮组预治疗前、后血清 CA125 值为 $83.05 \pm 35.76\text{IU/ml}$ 、 $61.27 \pm 25.03\text{IU/ml}$,差异有显著统计意义;③米非司酮组预治疗前痛经 VAS 评分为 6.41 ± 1.56 ,放置 LNG - IUS 后 6 个月和 12 个月下降为 1.64 ± 1.05 和 1.36 ± 0.73 ,差异有显著统计意义;④米非司酮组预治疗前、后骨密度比较,差异无统计意义。**结论** 米非司酮可有效缩小子宫腺肌病患者子宫体积,改善临床症状,降低 CA125 值,可作为子宫腺肌病患者放置 LNG - IUS 治疗前的预治疗,与 GnRH - a 比较具有口服方便,价格低廉,不影响骨密度,不良反应较小的优势。

关键词 米非司酮 子宫腺肌病 左炔诺孕酮宫内缓释系统 预治疗

Pretreatment of Mifepristone before Levonorgestrel - releasing Intrauterine System in Treatment of Adenomyosis: a Comparative Clinical Study. Xu Xiaowen, Zhu Xueqiong, Lu Xiaosheng, Wang Ledan, Guan Yutao, Wang Yi. Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To evaluate the efficiency of mifepristone pretreatment before levonorgestrel - releasing intrauterine system (LNG - IUS) in adenomyosis treatment. **Methods** Totally 37 adenomyosis patients with over 9cm uterine cavity depth were divided into 2 groups: mifepristone group and GnRH - a group. LNG - IUS were inserted until uterine cavity depth reduced to $\leq 9\text{cm}$ after mifepristone or GnRH - a pretreatment. We evaluated the uterine volume, the PBAC bleeding scores, visual analogue scale (VAS) scores before and after pretreatment. Hemoglobin, serum CA125 level and bone mineral density (BMD) were tested at the same time. **Results** ①The uterine volume decreased from $249.27 \pm 42.61\text{cm}^3$ to $181.05 \pm 26.65\text{cm}^3$ after 3 to 9 months mifepristone treatment. ②In mifepristone group, hemoglobin level was significantly increased from $80.50 \pm 12.40\text{g/L}$ to $107.55 \pm 6.87\text{g/L}$ and serum CA125 level was decreased from $83.05 \pm 35.76\text{IU/ml}$ to $61.27 \pm 25.03\text{IU/ml}$ after pretreatment of mifepristone. ③The mean VAS score dropped from 6.41 ± 1.56 to 1.64 ± 1.05 , 1.36 ± 0.73 after LNG - IUS inserted 6, 12 months later, which showed statistical significance in comparing to the score before treatment. ④Bone mineral density was on statistically difference before and after mifepristone pretreatment. **Conclusion** Orally taking mifepristone before LNG - IUS insertion decreased the uterine volume and the menstrual blood loss, relieved clinical symptoms, reduced the level of serum CA125. Compared to GnRH - a pretreatment, mifepristone was more convenient, cheap and produced less side effects especially bone loss.

Key words Mifepristone; Adenomyosis; Levonorgestrel intrauterine system (LNG - IUS); Pretreatment

子宫腺肌病 (adenomyosis, AM) 是生育年龄妇女的常见病,以进行性痛经、月经量过多、子宫增大、不孕等为主要临床表现。近年来,国内外研究表明应用

左炔诺孕酮宫内缓释系统 (levonorgestrel - releasing intrauterine system, LNG - IUS) 治疗子宫腺肌病,能有效改善子宫腺肌病患者的症状和体征,全身不良反应少,易于被患者接受^[1~4]。但放置有支架宫内节育器的适应证要求宫腔深度不超过 9cm ,主要是由于宫腔较大者容易增加宫内节育器脱落率及带器妊娠率^[5]。故对于子宫明显增大 (宫腔深度超过 9cm) 但又渴望保留子宫的子宫腺肌病患者仍缺乏有效的治疗手段。本

基金项目:2007 浙江省计划生育委员会资助项目;2009 温州市科技局资助项目 (2009S0158)

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,电子邮箱:wzvivian@yahoo.com.cn

研究将米非司酮用于左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)治疗子宫腺肌病前的预治疗,取得了良好的疗效,同时与应用促性腺激素释放激素激动剂预治疗的患者进行对比研究,报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:2007年1月~2009年5月间就诊于温州医学院附属第二医院妇科的子宫腺肌病患者中选择子宫明显增大且不愿接受手术治疗的患者37例(其中3例曾在外院行子宫腺瘤剔除术),分为两组(米非司酮组和GnRH-a组),米非司酮组24例,患者年龄28~42岁,平均年龄 35.55 ± 3.81 岁;GnRH-a组14例,患者年龄30~41岁,平均年龄 36.46 ± 2.99 岁,两组间年龄差异无统计学意义。

2. 子宫腺肌病诊断标准:进行性痛经和(或)经量增多;子宫弥漫性或局部结节性增大;阴道超声诊断为子宫腺肌病。

3. 入选标准:符合上述子宫腺肌病诊断标准且阴道超声测量宫腔深度 $>9\text{cm}$ 并行宫腔探测证实宫腔深度 $>9\text{cm}$ 者;无生育要求;无宫内节育器放置禁忌证;所有患者在入组前3个月内未使用过激素类药物,无高血压、糖尿病、肝肾疾病、慢性头痛等病史;入选患者均经医院伦理委员会批准并签署知情同意书。

4. 米非司酮、GnRH-a预治疗方法及宫腔大小的测量:米非司酮组患者于月经周期第1~3天开始服用米非司酮,每晚睡前1次,每次 12.5mg ^[6]。服药后每3个月超声测量宫腔深度,当宫腔深度 $\leq 9\text{cm}$ 时,由专人宫内放置LNG-IUS。GnRH-a组患者于月经周期第1~3天开始皮下注射GnRH-a[天津武田药品有限公司生产,规格 $3.75\text{毫克}/(2\text{毫升}\cdot\text{支})$],每次 3.75mg ,每4周注射1次并超声测量宫腔深度,当宫腔深度 $\leq 9\text{cm}$ 时,由专人宫内放置LNG-IUS。

5. 监测指标及方法:患者接受治疗前由专人测量体重,并进行以下指标监测和记录。(1)月经卡记录月经情况,包括月经周期、月经期、月经量,其中月经量按照PBAC评分统计^[7];根据文献[8]定义月经情况如下:①月经频率:正常,周期24~38天;频发,周期 <24 天;稀发,周期 >38 天;②月经周期性:正常,周期变化 $\pm 2\sim 20$ 天;异常,周期变化 >20 天;闭经,连续6个月无月经;③月经经期:正常, $4.5\sim 8.0$ 天;经期延长, >8 天;经期缩短 <4.5 天。(2)痛经评分采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)记录,标尺 $1\sim 10\text{cm}$,0代表无痛,10代表最剧烈的疼痛。(3)由专人行阴道超声测量子宫的长径、前后径和横径,并按照公式($V=0.52\times\text{长径}\times\text{前后径}\times\text{横径}$)^[9]计算子宫体积(cm^3)。阴道超声采用美国ACUSON公司生产的128XP10型、Sequoia 512型、SIEMEN 400型超声仪,阴道探头频率为(8~12)MHz。(4)采用美国雅培I2000免疫分析仪,雅培公司试剂,化学发光法测定血清CA125值。(5)骨密度(BMD)检测:采用美国Lunar公司生产的双能X线骨密度测量仪(型号:pradigy)。测量腰椎第2至第4节($L_2\sim L_4$)及左髋关节,BMD用(g/cm^2)表示。所有BMD检测由受过培训的专职技术人员操作(变异系数 <1)。

6. 随访方法、时间及指标:(1)药物预治疗期间随访:米非

司酮组患者每3个月复诊1次,GnRH-a组患者每4周复诊1次,查肝肾功能、血清CA125值及阴道超声测量宫腔深度。肝肾功能值正常且宫腔深度未达放置要求($\leq 9\text{cm}$)者继续药物治疗;直至宫腔深度 $\leq 9\text{cm}$ 予放置LNG-IUS并停服米非司酮或停用GnRH-a,放置LNG-IUS时常规刮取内膜组织送检病理。(2)分别于药物预治疗前及放置LNG-IUS前测定两组患者的骨密度。放置LNG-IUS后1个月超声检查环位及卵巢情况。(3)放置LNG-IUS后随访:所有患者均于月经干净后3~7天内复诊,每6个月1次,复诊时记录月经情况、月经量PBAC评分、痛经VAS评分,阴道超声测量子宫体积大小及测定血清CA125值、血红蛋白值。(4)随访时间:截至2010年8月,接受随访最长43个月,最短17个月,平均随访 28.2 ± 7.34 个月;放置LNG-IUS后随访最长34个月,最短12个月,平均随访 21.97 ± 6.97 个月。

7. 退出和失访情况:(1)米非司酮组患者中1例患者服用米非司酮6个月时出现肝功能异常,宫腔深度仍未达放置要求,退出治疗组,停药后行保肝治疗,并决定手术治疗。1例患者服用米非司酮6个月未放置LNG-IUS,因出国而失访,故此组资料完整的患者共22例纳入统计。(2)GnRH-a组患者中1例于药物注射2个疗程后出现潮热等更年期症状及骨痛,宫腔深度仍未达放置要求而退出治疗组。此组资料完整的患者共13例纳入统计。

8. 统计学方法:数据的统计分析均采用SPSS 13.0软件完成,多组计量资料采用重复测量数据的方差分析后行LSD检验,两组计量资料采用配对样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 药物预治疗时间:22例米非司酮组患者口服药物3~9个月(平均 5.73 ± 1.83 个月)后宫腔测定达到放置LNG-IUS标准,其中63.6%(14/24)患者口服时间为6个月。13例GnRH-a组患者注射GnRH-a2~5支(平均 3.23 ± 1.01 支)后宫腔测定达到放置LNG-IUS标准,其中46.2%(6/13)患者注射时间为3支。

2. 应用米非司酮或GnRH-a预治疗前后各监测指标的变化:(1)子宫体积变化:在预治疗前、置环前、置环后6个月和置环后12个月4个随访时间点上,除置环后6个月和置环后12个月之间子宫体积差异无统计学意义外($P=0.053$),其余各随访时间点上差异均有统计学意义($P<0.001$)。米非司酮组和GnRH-a组子宫体积变化的组间比较差异无统计学意义($P=0.468$)。见表1。(2)血红蛋白和血清CA125值变化:在预治疗前、置环前、置环后6个月和置环后12个月4个随访时间点上,除置环后6个月和置环后12个月之间血红蛋白差异无统计学意义外

($P=0.084$),其余各病程间差异均有统计学意义($P<0.001$),两种药物预治疗对血红蛋白变化的影响组间比较差异无统计学意义($P=0.275$),见表 2。米非司酮组预治疗前 CA125 与置环前相比差异有统计学意义($P=0.001$),GnRH-a 组预治疗前 CA125 与置环前相比差异有统计学意义($P<0.001$);两组放置 LNG-IUS 后 6、12 个月持续下降,较置环前差异有统计学意义($P<0.05$)。两种药物预治疗对 CA125 变化的影响组间比较差异无显著性意义($P=0.313$)见表 3。(3)月经情况及 PBAC 评分、痛经 VAS 评分变化。①月经情况:22 例米非司酮组中 15 例月经周期、经期正常,6 例月经频发,经期正常;1 例周期正常,经期延长。用米非司酮预治疗后患者处于暂时闭经状态,20 例在服药当月即闭经,闭经率为 90.91% (20/22),2 例服药当月少量阴道出血,服药第 2 个月闭经。停药后 20~42 天月经恢复,平均 30.27 ± 6.27 天。放置 LNG-IUS 后 6 个月 4 例(4/22,18.18%)出现阴道不规则出血,8 例(8/22,36.36%)出现经期延长;12 个月时阴道不规则出血均好转,经期延长 6 例(6/22,27.27%),1 例(1/22,4.55%)闭经。13 例 GnRH-a 组患者预治疗前均表现为月经周期、经期正常。注射 GnRHa1~2 支后闭经,停药后 20~42 天月经恢复,平均 30.27 ± 6.27 天。放置 LNG-IUS6 个月后 6 例(6/13,46.15%)患者出现不规则出血,5 例(5/13,38.46%)经期延长,随访至 12 个月时不规则出血者减少至 2 例,经期延长者仍为 5 例,闭经 1 例。两组其余患者均表现为每月规律性阴道出血,量少,经期正常。两组中放环后随访时间 ≥ 24 个月共

11 例,其中闭经 4 例;②月经量 PBAC 评分:两组患者预治疗前均经量增多。米非司酮组预治疗前月经量 PBAC 评分为 134.00 ± 22.92 ,用米非司酮预治疗后患者处于暂时闭经状态,停药放置 LNG-IUS 后 6 和 12 个月 PBAC 评分为 34.00 ± 10.07 和 17.68 ± 4.29 ,均显著低于预治疗前,差异有统计学意义($P<0.001$)。GnRH-a 组预治疗前月经量 PBAC 评分为 139.69 ± 22.22 ,用 GnRH-a 预治疗后患者处于暂时闭经状态,停药放置 LNG-IUS 后 6 和 12 个月 PBAC 评分为 35.77 ± 9.28 和 18.62 ± 3.82 ,均显著低于预治疗前,差异有统计学意义($P<0.001$)。两种药物预治疗前及治疗后对 PBAC 评分变化的影响组间比较差异无统计学意义($P=0.407$);③痛经 VAS 评分:应用米非司酮或 GnRH-a 预治疗后患者闭经且痛经消失。米非司酮组预治疗前痛经 VAS 评分为 6.41 ± 1.56 ,放置 LNG-IUS 后 6、12 个月疼痛 VAS 评分分别为 1.64 ± 1.05 、 1.36 ± 0.73 ,显著低于米非司酮治疗前,差异有统计学意义($P<0.001$);GnRH-a 组预治疗前痛经 VAS 评分为 6.46 ± 1.71 ,放置 LNG-IUS 后 6 和 12 个月疼痛 VAS 评分为 1.54 ± 1.27 、 1.23 ± 0.83 显著低于预治疗前,差异有统计学意义($P<0.001$);两种药物预治疗前及治疗后疼痛 VAS 评分变化组间比较差异无显著性意义($P=0.832$)。(4)骨密度测定:米非司酮组患者预治疗前与置环前 $L_2\sim L_4$ 或左股骨部位骨密度比较,差异均无统计学意义($P=0.759$, $P=0.179$);GnRH-a 组预治疗前与置环前 $L_2\sim L_4$ 或左股骨部位骨密度比较,差异均有统计学意义($P=0.009$, $P=0.015$),见表 4。

表 1 预治疗前和放置 LNG-IUS 前后子宫体积比较 (cm³)

组别	n	子宫体积			
		预治疗前	置环前	置环后 6 个月	置环后 12 个月
米非司酮组	22	249.27±42.61	181.05±26.65	144.64±21.40	140.9±20.51
GnRH-a 组	13	234.92±41.46	175.38±27.83	146.92±20.56	138.08±22.30

表 2 预治疗前和放置 LNG-IUS 前后血红蛋白比较 (g/L)

组别	n	血红蛋白			
		预治疗前	置环前	置环后 6 个月	置环后 12 个月
米非司酮组	22	80.50±12.40	107.55±6.87	116.45±4.85	118.64±6.67
GnRH-a 组	13	81.15±15.31	110.38±5.92	118.69±4.57	120.46±7.47

表 3 预治疗前和放置 LNG-IUS 前后 CA125 比较 (IU/ml)

组别	n	CA125			
		预治疗前	置环前	置环后 6 个月	置环后 12 个月
米非司酮组	22	83.05±35.76	61.27±25.03	43.64±19.07	37.32±14.06
GnRH-a 组	13	92.38±40.41	68.69±27.44	51.54±20.83	38.92±16.28

表 4 预治疗前和放置 LNG-IUS 前骨密度比较 (g/cm^2)

组别	n	$L_2 \sim L_4$		左股骨	
		预治疗前	置环前	预治疗前	置环前
米非司酮组	22	1.154 ± 0.136	1.152 ± 0.144	0.989 ± 0.131	0.984 ± 0.132
GnRH-a 组	13	1.149 ± 0.106	1.094 ± 0.101	0.973 ± 0.133	0.926 ± 0.108

3. 不良反应观察: (1) 服用米非司酮的不良反应观察: 1 例出现轻度肝功能损害, 谷丙转氨酶 128IU/L, 停药口服保肝药治疗后好转。2 例服药早期出现轻度恶心、呕吐等胃肠道反应, 对症治疗好转。22 例放环前均取内膜活检, 其中 15 例为增生期改变, 4 例提示子宫内膜不规则增生, 3 例提示子宫内膜萎缩。所有患者均未出现抗皮质激素不良反应症状。 (2) 注射 GnRH-a 的不良反应观察: 本研究通过 2 个用药组治疗前后骨密度测定结果显示 GnRH-a 组患者均出现不同程度的骨量丢失, 骨密度降低, 其中 7 例出现骨痛, 1 例因注射 2 针 GnRH-a 后无法忍受骨痛而退出治疗。8 例患者出现潮热、多汗、阴道干燥、性欲减退等症状。13 例内膜活检均提示萎缩型子宫内膜。 (3) 放置 LNG-IUS 不良反应观察: 37 例患者放置 LNG-IUS 后 1~3 个月 13 例 (13/37, 35.13%) 患者阴道超声提示出现新的透声佳的单纯性囊肿, 直径 2~5cm, 随访至 6~12 个月消失。37 例患者随访期间未发生节育环脱落和妊娠, 2 例患者在放置 LNG-IUS 后 3 个月、1 例在放置后 12 个月随访中提示节育环下移, 因阴道超声提示节育环仍位于子宫腔中部, LNG-IUS 横臂距宫底 2cm, 患者无自觉症状, 予以随访。37 例患者中体重增加 9 (9/37, 24.32%), 体重增长 2~3kg。乳房胀痛 6 例 (6/37, 16.2%)。

讨 论

子宫腺肌病是指子宫肌层内存在子宫内膜腺体和间质, 在激素的影响下发生出血、肌纤维结缔组织增生, 形成弥漫病变或者局限性病变 (子宫腺肌瘤), 好发于 30~50 岁的妇女, 发病率从 8.8%~31.0% 不等^[10], 痛经和月经量过多为主要临床表现。其发生机制尚不明确, 临床症状较严重, 目前除子宫切除术外, 尚无根治的方法。对于年轻或有生育要求的患者, 如何保留子宫、缓解症状、减少复发是一个棘手的问题, 而保守治疗时间长、费用较高, 给患者家庭以及社会带来较大的经济负担。目前子宫腺肌病药物治疗的方法主要有雄激素类衍生物如达那唑、促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a)、米非司酮、LNG-IUS 等。其中 LNG-IUS 治疗子宫腺肌病, 能有效改善子宫腺肌病患者的症状和体征, 全身不良反应少, 易于

被患者接受^[1-4]。但放置有支架宫内节育器的适应证要求宫腔深度不超过 9cm, 主要是由于宫腔较大者容易增加宫内节育器脱落率及带器妊娠率^[5]。故对于子宫明显增大 (宫腔深度超过 9cm) 但又渴望保留子宫的子宫腺肌病患者更缺乏有效的治疗手段。国内学者郑峥等^[11]将子宫明显增大而要求保守治疗的患者注射 GnRH-a 以缩小子宫体积后放置 LNG-IUS 治疗, 结果显示联合 GnRH-a 与 LNG-IUS 可有效治疗大子宫腺肌病合并疼痛与月经过多。

米非司酮作为抗早孕药, 自 20 世纪 90 年代起被已国内外较多学者用于治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌病等^[12,13]。国内学者大鼠子宫腺肌病实验模型的结果表明, 米非司酮明显减少腺肌瘤的血管面积和最小轴, 能抑制子宫腺肌瘤的生长, 并引起血管萎缩^[14]。米非司酮治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌病比较多用的为日服 25mg、12.5mg 两种剂量, 连续使用 3~6 个月为 1 个疗程。国内学者报道用米非司酮治疗围绝经期子宫腺肌病, 治疗后患者停经、痛经消失、子宫体积明显缩小、不良反应少见^[15]。伍海鹰^[16]报道使用小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病, 可明显缩小子宫体积, 缓解症状。本研究采用口服米非司酮预治疗子宫腺肌病患者, 结果显示可有效缩小子宫体积和减小宫腔深度以达到放置 LNG-IUS 的条件, 并结合 LNG-IUS 一次放置后可持续给药 5 年的优势弥补米非司酮不能长期使用和停药后复发的不足。入组的 22 例患者每晚一次服用米非司酮 12.5mg, 连续 3~9 个月 (平均 5.73 ± 1.83 个月), 治疗后患者处于暂时闭经状态, 闭经率为 90.91%, 全部患者服药期间痛经消失, 血色素值明显上升, CA125 值下降。但长期服用米非司酮可引起肝功能损害、胃肠道反应、潮热、出汗, 亦有报道出现抗皮质激素不良反应、子宫内膜增殖症等。本研究 1 例患者服药 6 个月时出现轻度肝功能损害, 退出治疗组, 停药后好转。23 例患者在服用米非司酮 3~9 个月后, 放环前行子宫内膜活检, 3 例服药 3 个月的患者为子宫内膜萎缩改变, 16 例为增生期改变, 4 例提示子宫内膜不规则增生, 提示长期使用该药应警惕其对内膜的作用^[17]。

本研究采用皮下注射 GnRH - a 预治疗子宫腺肌病为对照,结果显示米非司酮与 GnRH - a 在缩小子宫体积、改善贫血、降低 CA125 值及缓解痛经方面差异无统计学意义,且两组 37 例患者经过预治疗后无一例发生节育环脱落和妊娠,3 例节育环虽下移但仍位于宫腔中部,未予处理。GnRH - a 通过药物去势作用而达到治疗子宫腺肌病的目的,疗效佳,但体内低雌激素水平可引起一系列的更年期症状如潮热、阴道干燥、骨量丢失等不良反应。本研究 GnRH - a 组经 2 ~ 5 支 GnRH - a 预治疗后,骨密度下降,与治疗前比较差异有统计学意义,而米非司酮组治疗前后骨密度测定差异无统计学意义。GnRH - a 使用后出现的低雌激素症状使治疗的满意度下降,且价格昂贵,从而降低了其使用的依从性。

据文献报道,LNG - IUS 放置后的不良反应主要为不规则出血或点滴出血,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 21.7%。使用 1 年以上,经期往往可缩短至 2 ~ 3 天,周期规则或变得稀发,甚至 20% 以上的使用者会出现闭经,LNG - IUS 放置后卵巢单纯囊肿的出现率约为 39.1%,随访期间发现囊肿可自行消失^[18]。本研究结果发现,卵巢型子宫内膜异位症患者者放置 LNG - IUS 后卵巢单纯囊肿的发生率与文献报道相符,但闭经发生率较低,12 个月随访时 37 例中 2 例闭经,发生率仅为 5.41%。针对放置 LNG - IUS 后不规则阴道出血这一棘手的临床问题,国外有学者^[19]报道在放环前 3 个月连续服用米非司酮片 100mg/d,有助于减少不规则出血的发生和持续时间。本组资料表明放置 6 个月随访时,米非司酮预治疗组不规则出血发生率为 18.18%,GnRH 组为 46.15%,而其作为避孕作用时的不规则出血发生率为 46.7%,米非司酮组不规则出血发生率低,可能与服用米非司酮预治疗相关,其作用机制有待于进一步研究。

综上所述,米非司酮可有效缩小子宫腺肌病患者子宫体积,改善临床症状,降低 CA125 值,可作为子宫腺肌病患者放置 LNG - IUS 治疗前的预治疗,为不愿接受手术治疗或保守性手术后复发的子宫增大(宫腔深度 > 9cm)的腺肌病患者提供了选择,与 GnRH - a 预治疗比较具有口服方便,价格低廉,不良反应较小的优势。

参考文献

1 何淑明,韦明秀,韩燕华,等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫

- 腺肌病的临床观察[J]. 中华妇产科杂志,2005,40(8):536-538
- 2 邓姗,郎景和,冷金花,等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统用于防治子宫内膜异位症和子宫腺肌病的临床观察[J]. 中华妇产科杂志,2006,41(10):664-668
- 3 安会芹,王兆岭. 左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG - IUS)治疗子宫腺肌病中远期临床效果的研究[J]. 生殖与避孕,2008,28(6):379-383
- 4 PettaCA, Ferriani RA, AbraoMS, *et al.* Randomized clinical trial of a levonorgestrel - releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis[J]. Hum Reprod, 2005, 20(7):1993-1998
- 5 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002,2400-2401
- 6 郑淑蓉. 米非司酮用于妇科疾病的治疗[J]. 实用妇产科杂志,2006,22(2):72-74
- 7 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
- 8 Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, *et al.* A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of uterine bleeding[J]. Fertil Steril, 2007, 87(3):466-476
- 9 Cho S, Nam A, Kim H, *et al.* Clinical effects of the levonorgestrel - releasing intrauterine device in patients with adenomyosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008,198(4):373-377
- 10 Kim MD, Won JW, Lee DY, *et al.* Uterine artery embolization for adenomyosis without fibroids[J]. Clin Radiol,2004,59(6):520-526
- 11 郑峰,王宁宇,万俊红,等. GnRH - a 联合 LNG - IUS 治疗子宫腺肌病的临床效果观察[J]. 南方医科大学学报,2010,30(3):541-543
- 12 Spitz IM. Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century[J]. Contraception. 2010,82(5):442-452
- 13 江静,卢静,吴瑞芳,等. 手术后备口服小剂量米非司酮治疗子宫内膜异位症的近期疗效和副作用的初步观察[J]. 中华妇产科杂志,2001,36(12):717-719
- 14 Zhou YF, Matsuda M, Mori T, *et al.* Effects of mifepristone (RU486) treatment on the development of uterine adenomyosis induced by pituitary grafting in mice[J]. Life Sci,2000,67(22):2713-2720
- 15 龚爱华. 米非司酮治疗 40 岁以上子宫腺肌病患者疗效观察[J]. 浙江临床医学,2007,9(11):1526
- 16 伍海鹰. 不同超小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病临床疗效研究[J]. 中国妇幼保健,2010,25(4):552-553
- 17 石一复. 子宫肌瘤现代诊疗[M]. 北京:人民军医出版社,2007:82-83
- 18 吴尚纯. 左炔诺孕酮宫内缓释系统临床应用的相关问题[J]. 中华妇产科杂志,2007,42(4):285-287
- 19 Lal S, Kriplani A, kulshrestha V, *et al.* Efficacy of mifepristone in reducing intermenstrual vaginal bleeding in users of the Levonorgestrel intrauterine system[J]. Int J Gynaecol Obstet,2010,109(2):128-130

(收稿:2010-10-19)

(修回:2010-11-03)