

激素替代治疗中异常子宫出血的诊治进展

孔垂苗, 韩旭*

作者单位: 150001 黑龙江 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属第一医院生殖医学科

作者简介: 孔垂苗, 毕业于哈尔滨医科大学, 硕士, 医师, 研究方向为妇科

* 通讯作者, E-mail: hanxu_hyd@163.com

【关键词】异常子宫出血; 激素替代治疗; 阴道超声; 宫腔镜
【中图分类号】R 711 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)09-017-04
doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.09.05

异常子宫出血(abnormal uterine bleeding, AUB)是妇科常见病, 特别是在激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)中。HRT 期间, 出血性疾病的一个主要原因是患者中断用药, 因为 AUB 与子宫内膜癌的风险有关。

本文综述了 HRT 期间 AUB 的发病率和诊断方法, 记录了激素和手术治疗的一些案例; 并根据 Million Women Study(MWS)^[1]公布的数据, 论述了 HRT 期间子宫内膜癌的发生。

1 激素替代治疗中异常子宫出血的发生率及原因分析

1.1 激素替代治疗期间异常子宫出血的发生率

HRT 期间, 约 50 % 的 AUB 是由功能失调引起的, 并能通过激素药物治疗。约 50 % 的 AUB 是由宫内病变引起的^[2-3]。

1.2 激素替代治疗期间异常子宫出血的原因

1.2.1 机体原因 主要是息肉、子宫黏膜下肌瘤和子宫内膜增生等。其他病因则可能是超血管化导致小的子宫内膜血管出血, 以及概率很低的子宫内膜癌。

大多数出血发生在 HRT 开始时, 特别是序贯 HRT 疗法。序贯 HRT 期间, 出血发生在前 6 个月, 其后会是一个稳定阶段, 序贯 HRT 后第 2 个出血高峰大约在 3 年后。

围绝经期子宫内膜增生是子宫内膜的生理变化, 可采用孕激素治疗。其他原因是黏膜下肌瘤和原发性癌。有时我们也会发现 HRT 引发的息肉。

1.2.2 功能性原因 HRT 期间 AUB 的功能性原因通常涉及围绝经期妇女雌激素过量, 因为内源性和外源性雌二醇水平增加, 可引起出血。在绝经后早期, 功能

性原因包括可能的雌激素/孕激素失衡, 在绝经后期, AUB 可能由过量服用雌激素导致所谓的萎缩性子宫内膜出血引起。在进一步诊断之前, 应排除由患者服药差异所带来的问题。因为大量临床随访证明服用药物失败的原因主要是患者缺乏动力, 焦虑、个体化、间断性间歇治疗、患者受教育水平低、患者服用大量的联合用药^[4]。

1.2.3 组织学原因 在对出血原因的调查中, 在组织学上发现大约 2/3 的患者有病理表现, 但不是癌性病理。大多数情况下, 息肉、增生、肌瘤和偶尔的子宫内膜炎是 AUB 的病因。相关研究和文献可以证明: 采用 HRT 的妇女比不采用 HRT 的妇女在组织学检查和诊断上有更多的干预措施, 但组织学结果和后果都是相同的^[2-3]。

有研究表明, 未发现有出血性疾病的妇女在围绝经后用和不用 HRT 治疗的任何差异^[5], 详见图 1。

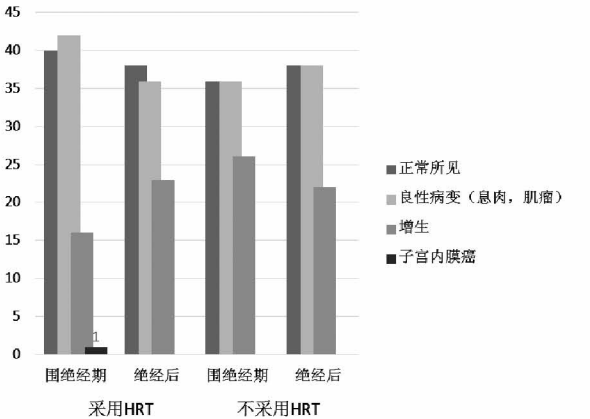


图 1 激素替代疗法对子宫内膜癌的作用: 子宫异常出血患者的组织学表现

2 激素替代治疗中出血性疾病的诊断

对患者进行既往病历和临床检查后,一般会用两种重要的方法对其进行诊断:① 经阴道超声^[6];② 门诊宫腔镜检查与子宫内膜活检^[7]。另外,排除其他出血性疾病因如:宫颈原因(阴道炎、宫颈息肉、宫颈癌)、直肠原因(痔疮、直肠憩室炎、息肉、癌)和膀胱原因(膀胱炎、尿道粘膜脱垂、尿路结石)也非常重要。

在此原则上,应避免侵入性的诊断技术,因为只有 30 % 的患者会在此后继续用 HRT 治疗。大多数诊断技术都可在门诊进行,不需要住院。但如果 AUB 导致继发性贫血,或者超声检查结果怀疑子宫内膜癌时应放弃保守治疗和激素治疗。

阴道超声是一种非常重要的诊断方法^[6]。HRT 影响子宫内膜厚度,所以,子宫内膜的变化取决于 HRT 的持续时间和剂量、外源性雌/孕激素平衡和子宫内膜受体状态。因此,建议在超声下确定子宫在开始 HRT 之前的状态,包括测量子宫内膜厚度、调查子宫肌层(是否有肌瘤)和卵巢(是否有肌瘤,是否癌变)情况。特别是序贯 HRT 疗法中,子宫内膜的厚度随周期发生变化,因此,每次月经后,要实施经阴道超声检测。有相关文献表明,在对是否采用 HRT 的患者进行对比后发现,较厚的子宫内膜是较健康的,如德国产科/妇科准则所示,详见表 1、表 2^[8]。在连续联合 HRT 很长一段时间无出血后,新出血患者有必要进行宫腔镜和组织学检查。无麻醉的门诊宫腔镜检查会让诊治后有较高的依从性。有调查显示,门诊宫腔镜检查后活检病例大约为 95 %^[2-3]。而门诊宫腔镜检查比麻醉刮宫术依从性更好,详见表 3。

表 1 德国产科/妇科准则——无临床症状、无异常子宫出血中采用和不采用 HRT 治疗的患者子宫内膜厚度

	子宫内膜厚度 (mm)		
	循环激素替代治疗	连续联合激素替代治疗	不用激素替代治疗
宫腔镜/组织学诊断	≥13	≥9	≥9
控制(3 个月)	9 ~ 12	5 ~ 8	5 ~ 8
无异常出血	≥8	≥4	≥4

表 2 德国产科/妇科准则——有症状、有异常子宫出血中采用和不采用 HRT 治疗的患者子宫内膜厚度

附加标准
经阴道超声诊断标准
循环激素替代治疗的子宫内膜厚度 > 9 mm
连续联合激素替代治疗的子宫内膜厚度 > 5 mm 或在很长一段时间无出血后又有新的出血
激素替代治疗期间没有异常子宫出血
子宫内膜增生和癌的发病率不高

表 3 激素替代治疗异常子宫出血与诊断方式依从性的关系

	宫腔镜检查 and 麻醉刮宫术	无麻醉门诊宫腔镜活检
患者数量(例)	156	52
术后持续激素替代治疗的患者数量(例)	97	49
依从性(%)	62	94

在诊断 HRT 的出血性疾病时,仔细选择侵入性方法的应用时间非常重要。如果实施太早,术后对 HRT 的依从性会降低,如果实施太晚,可能会错过病理结果。因此,对每位患者来说,个性化的治疗方案是绝对必要的^[9]。

3 激素替代治疗中异常子宫出血的激素和手术治疗

3.1 激素治疗

在应用 HRT 期间,预防 AUB 非常重要。临床中常见的问题是序贯到连续联合 HRT 方案的转变。这非常困难,因为有相关文献提示,有与子宫内膜有关的“稳定缓慢增长型”和“急切快速增长型”方案^[10]。这导致转换期无出血连续联合 HRT 的使用存在许多差异。并且有相关文献表明,有心脑血管疾病的患者是否为绝经后应用激素替代治疗的禁忌证也不是绝对的,可以个体化选择^[11]。

从序贯到连续联合 HRT 变化的重要因素包括绝经后时间、出血时间和出血量,和经阴道超声测量的子宫内膜厚度。最好的起始点是子宫内膜厚度 < 5 mm,这将帮助 90 % 的患者在 HRT 6 个月后无出血。前 3 个月可通过补充孕激素给予支持。3 个月后进行临床和超声检查。而这一选择特别适用于绝经后早期变更为持续联合 HRT 的患者,详见图 2。

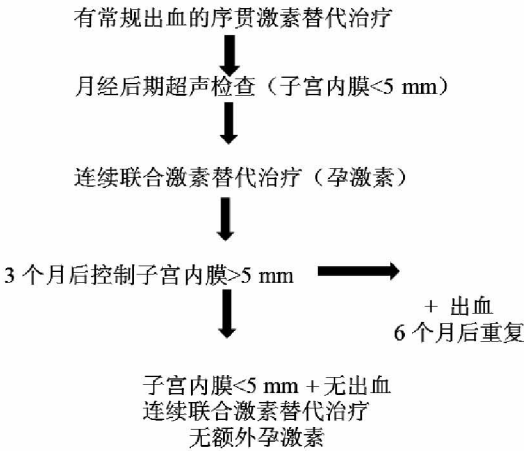


图 2 变更为连续联合激素替代疗法的实例 - 实用指南

对于子宫内膜较厚的患者,可以用超声支持孕激素试验。正常情况下,用剂量为 2 mg 的醋酸炔诺酮 12 d

以上,子宫内膜厚度可以减少约 8 mm,详见图 3。变更为连续联合 HRT 期间,经阴道超声检查是至关重要的,并且有时需要频繁检查。但最重要的是,在子宫内膜厚度 <5 mm 时开始连续联合 HRT 方案。

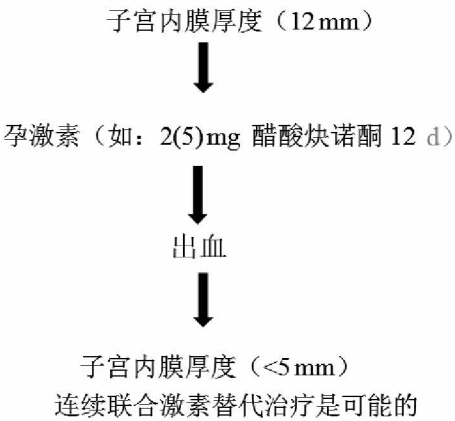


图 3 超声支持孕激素试验

3.2 手术治疗

AUB 的手术治疗包括去除宫内病变,如息肉或肌瘤。另一种治疗方法是子宫内膜切除术。特别是对于有抗激素治疗的出血性疾病患者,子宫内膜切除术是治疗出血性疾病的一种微创方法。有相关研究已证明子宫内膜切除术后有很高概率表现为无异常出血 (> 95 %) (34/35 患者)^[10]。另外,有文献提示,在连续联合 HRT 期间,也可以对 AUB 的患者实施子宫内膜切除手术^[12]。

当术前宫腔镜及组织学检查显示子宫内膜萎缩,可行子宫内膜切除术,且 95 % 的 HRT 后无出血。子宫内膜切除术后,禁用雌激素治疗,因为治疗后,闭经的妇女会有子宫内膜残留^[13]。因此,这些患者应采用持续联合 HRT 治疗,有助于残余子宫内膜的萎缩^[13]。

4 激素替代治疗中的子宫内膜癌

大多数研究都显示 HRT 能降低子宫内膜癌的风险,尤其是对于连续联合 HRT 的患者。然而,一些研究也显示其稍微增加了风险,尤其是 2005 年发布的 MWS,详见表 4、表 5^[1],替勃龙增加了子宫内膜癌的风险。其原因可能是替勃龙经常被用于有子宫内膜癌风险因素的患者。而子宫内膜癌的另一个原因则是所谓的原发性子宫内膜癌,尤其是连续联合 HRT。

原发性子宫内膜癌是一种无激素依赖性肿瘤,无受体表达。这种癌的子宫内膜厚度一般为 5 mm 以下,因为癌症原发于子宫肌层,出血大多为首发症状,但不幸的是,此时已为后期。

这种类型的子宫内膜癌可能是 MWS 所述的替勃龙组风险增加的原因。2004 年发布的 Cochrane 数据库对子宫内膜增生和子宫异常出血给出了非常重要的分

析^[14]。至少 6 个月的治疗时间包括了 35 项研究。雌激素组有较高的相对危险 (relative risk, RR): 子宫内膜增生; 6 个月后 (RR = 5.4), 24 个月 (RR = 9.6) 和 36 个月 (RR = 15.0)。与安慰剂组 0 % 比较,低剂量雌激素组的增生发病率为 3 %。在连续联合 HRT 中,孕激素降低了子宫内膜增生的风险。与序贯疗法相比,长周期序贯疗法 (每 3 个月给予孕激素) 引发较高的增生发病率。在孕激素组,子宫内膜癌并未增加^[15]。

表 4 连续联合激素替代疗法对子宫内膜癌的相对危险度

	采用 HRT 的有子宫 内膜癌的女性患者数量	相对 危险度
Pike(美国)	94	1.23
Weiderpass(瑞典)	41	0.70
Hill(美国)	9	0.60
Newcomb(美国)	20	2.26
妇女健康倡议(美国)	27	0.81
百万妇女研究(英国)	74	0.71
所有研究相结合	264	0.88

表 5 序贯激素替代疗法对子宫内膜癌的相对危险度

	采用 HRT 的有子宫 内膜癌的女性患者数量	相对 危险度
Voigt(美国)	6	0.9
Beresford(美国)	25	1.30
Pike(美国)	79	0.96
Weiderpass(瑞典)	90	2.0
Newcomb(美国)	14	1.10
百万妇女研究(英国)	242	1.05
所有研究相结合	546	1.14

5 结论

AUB 高发于围绝经期妇女及 HRT 初始期。HRT 期间,AUB 的诊断方式应尽量降低侵入性,包括孕激素试验,经阴道超声检查和门诊宫腔镜检查,以便诊断后确保 HRT 有良好的依从性。

AUB 的治疗方法可以改变类固醇的剂量。对子宫内膜具有高亲和力的孕激素 (炔诺酮组) 对子宫内膜增生症及出血性疾病的预防是非常重要的,尤其对于 AUB 的患者。其他治疗方法为宫腔镜肌瘤切除术和息肉切除术。HRT 期间,对于激素治疗 - 抗出血性疾病,可成功实施子宫内膜切除术。可通过连续联合治疗显著降低子宫内膜癌发生风险。如果采用长周期的序贯疗法,必须小心控制子宫内膜,因为子宫内膜增生的风险更高。
(下转第 23 页)

- 影响的循证评价 [J]. 广西医科大学学报, 2012, 29 (4): 547 - 552.
- [22] Morris MS, Graham LA, Chu DI, et al. Oral antibiotic bowel preparation significantly reduces surgical site infection rates and readmission rates in elective colorectal surgery [J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2014, 219 (3): S 18 - S 19.
- [23] Lim MC, Kang S, Song YJ, et al. Feasibility and safety of extensive upper abdominal surgery in elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25 (7): 1034 - 1040.
- [24] Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long - term results of dose - dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open - label trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (10): 1020 - 1026.
- [25] Dolejs SC, Guzman MJ, Fajardo AD, et al. Bowel preparation is associated with reduced morbidity in elderly patients undergoing elective colectomy [J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2017, 21 (2): 372 - 379.
- [26] Deierhoi RJ, Dawes LG, Vick CA, et al. Choice of intravenous antibiotic prophylaxis for colorectal surgery does matter [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217 (5): 763 - 769.
- [27] Plotti F, Montera R, Aloisi A, et al. Total rectosigmoidectomy versus partial rectal resection in primary debulking surgery for advanced ovarian cancer [J]. *EJSO*, 2016, 42 (3): 383 - 390.
- [28] Ledermann JA, Harter P, Gourley CA, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum - sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31 (15, S): 1382 - 1392.
- [29] Gotlieb WH, Amant F, Advani S, et al. Intravenous aflibercept for treatment of recurrent symptomatic malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer: a phase 2, randomised, double - blind, placebo - controlled study [J]. *Lancet Oncology*, 2012, 13 (2): 154 - 162.
- [30] Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo - controlled trial of bevacizumab in the front - line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128 (3): 573 - 578.

(收稿日期: 2017 - 09 - 19 编辑: 向晓莉)

(上接第 19 页)

【参考文献】

- [1] BERAL V, BULL D, REEVES G, et al. Endometrial cancer and hormone - replacement therapy in the Million Women Study [J]. *Lancet (London, England)*, 2005, 365 (9470): 1543 - 1551.
- [2] ELLIOT J, CONNOR M E, LASHEN H. The value of outpatient hysteroscopy in diagnosing endometrial pathology in post - menopausal women with and without HRT [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2003, 82 (12): 1112 - 1114.
- [3] NAGELE F, OCONNOR H, BASKETT T F, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding on hormone replacement therapy: a comparison with postmenopausal bleeding [J]. *Fertility and Sterility*, 1996, 65 (6): 1145 - 1150.
- [4] KAYHAN F, ALPTEKIN H, KAYHAN A. Mood and anxiety disorders in patients with abnormal uterine bleeding [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2016, 199 (8): 192 - 197.
- [5] ROMER T. Hormone replacement therapy and bleeding disorders [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2006, 22 (3): 140 - 144.
- [6] OZER A, OZER S, KANAT - PEKTAS M. Correlation between transvaginal ultrasound measured endometrial thickness and histopathological findings in Turkish women with abnormal uterine bleeding [J]. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2016, 42 (5): 573 - 578.
- [7] BOUZID A, AYACHI A, BEN KHEDIJA M, et al. Feasibility and diagnostic value of hysterosonography performed in bleeding time in the exploration of abnormal uterine bleeding [J]. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de La Reproduction*, 2016, 45 (9): 1067 - 1073.
- [8] ROMER T, RABE T, DUDA V, et al. Guidelines of the German society of OB/GYN: references of sonographical diagnostics in asymptomatic patients with and without hormone replacement therapy [J]. *Frauenanet*, 2001 (42): 749 - 751.
- [9] BRADLEY L D, GUEYE N A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive - aged women [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016, 214 (1): 31 - 44.
- [10] MEUWISSEN J H, VAN LANGEN H, NIELEN M. Endometrial growth in continuous, estrogen substitution monotherapy with Estraderm TTS (0.05 mg/die) in 31 postmenopausal females [J]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 1992, 52 (6): 351 - 354.
- [11] WINDLER E, STUTE P, ORTMANN O, et al. Is postmenopausal hormone replacement therapy suitable after a cardio - or cerebrovascular event? [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2015, 291 (1): 213 - 217.
- [12] SPAULDING L B. Endometrial ablation for refractory postmenopausal bleedings with continuous HRT [J]. *Fertility and Sterility*, 1994, 62 (6): 1181 - 1185.
- [13] ISTRE O, HOLM - NIELSEN P, BOURNE T, et al. Hormone replacement therapy after transcervical resection of the endometrium [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 1996, 88 (5): 767 - 770.
- [14] RÖMER T. Treatment of recurrent bleeding disorders during hormone replacement therapy by transcervical endometrial ablation [J]. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 1999, 47 (4): 255 - 257.
- [15] LETHABY A, FARQUHAR C, SARKIS A, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004 (3): CD000402.

(收稿日期: 2017 - 09 - 22 编辑: 刘璐)