

辅助生殖技术中子宫肌瘤的管理策略

张小芹, 李萌, 卢美松*

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: 张小芹, 哈尔滨医科大学附属第一医院硕士研究生在读, 住院医师, 主要研究方向为妇科微创技术和生殖内分泌

* 通讯作者, E-mail: lumeisong0417@163.com

【关键词】 辅助生殖技术; 不孕; 子宫肌瘤; 手术

【中图分类号】R 711.74 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2019)07-006-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.07.02

子宫肌瘤是女性生殖器最常见的良性肿瘤, 有近 80% 的妇女在其一生中会发现患有子宫肌瘤^[1], 其中约有 60% 的育龄期妇女患子宫肌瘤^[2], 发病率随女性生育年龄的增加而增加。不孕女性中 5% ~ 10% 与子宫肌瘤有关, 其中 2% ~ 3% 子宫肌瘤是单一致不孕的因素^[3]。子宫肌瘤在不孕患者体外受精 (in vitro fertilization, IVF) 前的检出率逐年上升, 而子宫肌瘤的位置直接影响辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 的结果。现在比较明确的是黏膜下肌瘤对 ART 结局有负面影响, 浆膜下肌瘤基本不影响 ART 对不孕的治疗。而肌壁间肌瘤对生育的影响, 目前尚无统一结论^[4-5]。不孕患者的子宫肌瘤是否需要治疗取决于对患者年龄、保持生育力的愿望、肌瘤对生殖的影响、治疗后能否改善妊娠结局及可能产生的一些并发症等因素的综合评估^[6]。

1 子宫肌瘤与不孕的关系

1.1 子宫肌瘤引起不孕的机制

子宫肌瘤引起不孕的具体机制目前尚不完全清楚^[7], 学者研究认为可能与以下几点有关: ① 改变宫腔正常结构形态: 位于宫颈内口的子宫肌瘤可能会影响精子进入子宫腔和输卵管, 宫角附近的子宫肌瘤可能会扭曲输卵管, 导致输卵管阻塞, 而肌瘤位于输卵管开口处有可能干扰精子和胚胎运输^[8]。② 改变子宫内膜血流及容受性: 子宫肌瘤与子宫内膜容受性间存在大量的交互作用, 这些作用在影响子宫肌瘤生长的同时, 也改变子宫内膜的形态结构、功能及细胞分子组成, 进而影响子宫内膜容受性, 使胚胎着床率降低^[9-10]。③ 子宫异

常收缩: Yoshino O 等^[11] 使用磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查了 95 例患有子宫肌瘤的不孕患者, 认为在黄体中期, 子宫蠕动频率较高可能是与肌壁间子宫肌瘤相关的不孕症的原因之一。④ 肌瘤伴随的高雌激素环境使子宫肌瘤周边的内膜表现出腺体增生和息肉形成, 影响受孕^[12]。

1.2 子宫肌瘤对辅助生殖技术妊娠结局的影响

1.2.1 黏膜下肌瘤 黏膜下肌瘤是比较明确的影响妊娠的因素之一, 对 ART 具有负面影响。20 多年前就有研究发现黏膜下肌瘤患者 IVF 植入率和妊娠成功率明显降低^[13]。一项前瞻性研究进行评估时发现, 黏膜下肌瘤患者的临床妊娠率和活产率约降低 70%^[14]。在接受 ART 治疗的黏膜下肌瘤不孕患者与无肌瘤对照组相比较, 预后相对较差, 临床妊娠率、植入率及继续妊娠/出生率均降低^[15]。

1.2.2 肌壁间肌瘤 现在没有足够的研究涉及肌壁间子宫肌瘤大小和 ART 结果之间的关系。很多学者认为, 与黏膜下肌瘤一样, 扭曲宫腔的肌壁间肌瘤会对胚胎植入和 IVF 周期结果产生有害影响^[16-17]。但对于不影响宫腔形态的肌壁间肌瘤对 ART 的影响目前尚存在争议。有研究发现不影响宫腔形态的肌壁间肌瘤的存在与接受 IVF 治疗的女性的不良妊娠结局相关, 而也有研究指出其不会降低 IVF 手术成功率^[16-18]。Yan L 等^[19] 的一项研究结果表明, 虽然非扭曲宫腔形态的肌壁间肌瘤不会影响 IVF/卵胞浆内单精子注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 结果, 但 > 2.85 cm 的肌壁间肌瘤显著降低了接受 IVF/ICSI 患者的分娩率。

1.2.3 浆膜下肌瘤 目前大多数研究表明, 浆膜下子宫

肌瘤对生育无明显负面影响,不影响 IVF 的着床率、临床妊娠率、流产率等,但可能影响分娩方式^[20]。

2 子宫肌瘤的管理策略

2.1 子宫肌瘤的手术管理策略

2.1.1 子宫肌瘤手术治疗的方法

宫腔镜子宫肌瘤切除术(transcervical resection of myoma,TCRM):在宫腔镜直视下通过宫腔镜电切环对子宫肌瘤进行切除的微创外科技术,现随着宫腔镜技术的推广普及、术前缩小肌瘤体积药物的预处理,以及B型超声联合宫腔镜手术的应用,越来越多的子宫肌瘤可以通过宫腔镜手术得到治疗。对于黏膜下肌瘤,宫腔镜手术是首选的治疗方案,但对于大肌瘤且壁间内突的肌瘤而言,宫腔镜操作难度大,术中有穿孔等并发症风险。

腹腔镜子宫肌瘤切除术(laparoscopic myomectomy,LM)是微创手术,术后恢复较快且发病率较低。随着它的广泛开展及技术经验的成熟,现已成为子宫肌瘤患者的首选治疗手段。对于合并子宫肌瘤的不孕症患者,腹腔镜手术同时可术中诊断并治疗与不孕症相关的其他因素,如输卵管积水、子宫内膜异位症等。关于适合腹腔镜下切除的肌瘤数目和大小,目前尚无统一结论。多数学者文献指出LM比传统开腹手术在治疗子宫肌瘤上具有明显优势,且临床效果显著,但是增加妊娠后子宫破裂风险,因此在临床应用中应加以注意^[12,21]。机器人LM虽然已在一些回顾性研究中进行了评估,但目前尚未发表前瞻性研究,其真正的优势还有待于进一步研究^[22]。有些文献指出LM的禁忌证通常包括大小>10~12cm的肌壁间肌瘤或多个肌瘤(≥4个),需要多个切口^[21]。但是随着腹腔镜技术的发展及手术技巧的完善,手术适应证在不断拓宽,随之禁忌证范围也在缩小。

开腹子宫肌瘤剔除术(transabdominal myomectomy,TAM):腹腔镜不能完全替代开腹手术,困难肌瘤切除术仍需要开腹手术,目前更多共识是为保留生育功能可行手术治疗,但对较大的黏膜下肌瘤(直径≥5cm)、肌壁间肌瘤可适当放宽开腹指征,以减少孕期及产时子宫破裂的风险。

经阴道子宫肌瘤剔除术:通过人体的自然腔道进行,腰腹部无创伤,并发症相对少,医疗费用低等优势,但亦存在一定的局限,例如该术式术野狭小、部位深,暴露不良等,另外术中膀胱、直肠副损伤风险高,术后发生感染的风险也略高等。目前TVM用于治疗位于子宫颈、子宫颈峡部、子宫下段、子宫后壁的肌瘤,肌瘤数目≤2个,肌瘤直径<10cm或子宫体积<14周,其适用于子宫活动度好、阴道松弛、无明显盆腔粘连的已婚患者。

2.1.2 子宫肌瘤手术治疗与不孕患者的辅助生殖技术助孕息息相关

黏膜下肌瘤切除术:目前已达成的共识是对合并O型、I型黏膜下肌瘤的不孕患者建议行TCRM,对于病灶

直径≥5cm、多发及II型黏膜下肌瘤,应考虑术前应用药物预处理缩小肌瘤和子宫体积,择期评估后再行手术治疗;对于深埋肌层的黏膜下肌瘤,不宜一次手术彻底切除,必要时应行二次手术切除^[23]。根据国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO)分型的黏膜下肌瘤并没有明确肌瘤的大小,国内有文献指出对于黏膜下肌瘤>2cm推荐ART助孕前进行TCRM^[24],国外有文献报道如果肌瘤直径>3cm,手术并发症和周围子宫肌层损伤的风险将增加^[21]。文献指出TCRM术后均能较好地改善ART妊娠结局,且手术并发症发生率低,能相对安全有效地解决黏膜下子宫肌瘤对妊娠的不利影响^[21]。对于术后何时可行IVF治疗,基于国外有研究得出子宫肌瘤患者在宫腔镜手术后2~3个月内膜完全愈合的结论^[25],故有的学者建议选择IVF助孕的不孕患者行TCRM术后3个月后可行IVF^[26]。

肌壁间肌瘤切除术:虽然目前并没有强有力的证据支持行ART之前治疗肌壁间肌瘤,但现多数学者认为对改变宫腔形态及有明显临床症状的肌壁间肌瘤可以考虑手术治疗。在不孕患者中,多大的肌瘤应考虑手术,目前尚无统一结论,有学者认为4cm以上就需要手术,有学者认为7cm以上才需要手术。对于未影响宫腔形态的肌壁间肌瘤,国内多数学者及专家表示肌瘤直径>4cm、距离内膜<5mm,反复着床失败并且没有找到其他原因的可以考虑手术治疗^[12,24]。另外,2015年Galliano等^[27]综述推荐FIGO分类为III型~VI型的肌瘤且大小≥4cm行腹腔镜手术切除;如果先前的ART尝试失败,也可考虑将较小的子宫肌瘤予以手术治疗,但必须是在可行且并发症发生率较低时才考虑。现术后避孕时间无统一标准,应根据术中及术后恢复情况个体化选择,一般需避孕6个月至1年。如果在LM中未达到子宫宫腔腔,可在手术后3个月进行ART;若肌瘤较大,剔除肌瘤数≥3个,及肌瘤进入宫腔者,避孕时间建议1年^[12]。

浆膜下肌瘤切除术:现国内外已基本达成共识,浆膜下肌瘤对生育没有明显影响,一般情况下不予处理,如果产生一些压迫症状或变性等并发症可根据实际情况考虑ART前手术切除,术后不需要避孕。

2.2 子宫肌瘤的新型治疗方法

子宫动脉栓塞术(uterine artery embolization,UAE):通过减少子宫动脉血流导致肌瘤组织的不可逆性缺血性损伤和肿瘤细胞坏死,在微创方面具有明显优势。然而不能排除子宫肌层组织的缺血性损伤,子宫肌层存在坏死组织可能会增加怀孕期间子宫破裂的风险,另外接受UAE治疗可能降低卵巢储备功能。所以UAE是否适用于有生育要求的女性一直存在争论,尽管有UAE术后正常妊娠的病例报道。目前多不建议有生育要求的女性选择UAE治疗子宫肌瘤^[21,28]。

高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound,HIFU):是超声引导下应用高强度超声聚焦于病变部

位,使病变组织坏死的一种热消融治疗方法,近年来被视为治疗子宫肌瘤的一种无创方式。目前已有一些研究指出无生育史的子宫肌瘤患者行 HIFU 消融治疗后有较好的妊娠率^[29-30]。但由于目前总的的数据较少,所以不孕患者行 HIFU 治疗后妊娠情况的探讨仍需要进行严格的前瞻性、随机对照的大样本研究进一步确定。基于上述情况 HIFU 将有可能成为不孕女性子宫肌瘤治疗的一个新的选择。

射频消融治疗(radiofrequency ablation, RFA):一种热毁损技术,利用高频电磁波,通过治疗电极穿刺到靶组织,凝固性坏死和消融靶组织,目前该技术已应用于对子宫肌瘤的治疗。虽然最近有文献指出在超声引导下精确定位后行 RFA 子宫肌瘤,患者耐受性好,恢复快,症状得到有效缓解,生活质量得到改善,满意度高^[31]。但由于目前没有大量的确定的临床证据支持,加之 RFA 对子宫内膜的传导性热损伤可能导致宫腔粘连,故现多不鼓励正在考虑妊娠的女性使用这种方法^[21]。

2.3 不孕患者子宫肌瘤的药物治疗

目前用来治疗子宫肌瘤的药物有促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)、孕激素受体调节剂、复方口服避孕药、孕激素等。子宫肌瘤是性激素依赖性良性肿瘤,药物治疗有效,但所有药物的疗效均不持久。由于这些治疗药物的作用机制,与抑制排卵、减少雌激素生成及破坏雌、孕激素受体的靶向作用相关,而这有可能干扰子宫内膜发育和胚胎植入,所以在不孕女性的子宫肌瘤治疗中不单独使用。目前文献中存在的报道是将 GnRH-a 或醋酸乌利司他(ulipristal acetate, UPA)用于子宫肌瘤手术前或者弥漫性子宫肌瘤手术困难的患者,以便恢复宫腔正常形态,改善 ART 助孕的妊娠结局^[21,24]。另外,国外有研究正在探索长期管理子宫肌瘤的方式,即间歇使用 UPA,指出 UPA 能够显著缩小肌瘤体积,特别对于目前有生育要求的子宫肌瘤患者,间歇使用 UPA 可能使肌瘤缩小至可能无需手术的处理,为不孕患者子宫肌瘤的处理带来新的广阔的管理前景^[32]。基于 Donnez 等^[21,33]关于 UPA 临床应用的安全性及具体的应用方案等的一系列研究,目前已经得出一些临床应用性建议的研究结果,将可能为 ART 中子宫肌瘤的管理开辟新的路径。

3 结语

总之,尽管目前没有足够数量的随机试验比较不同的子宫肌瘤治疗方法,另外也缺乏关于子宫肌瘤治疗后未来生育率相对有效性的数据。但是仍然能从现存文献及研究中得到一些共识的指南来指导不孕患者子宫肌瘤的管理。对于黏膜下肌瘤 >2 cm 推荐 ART 助孕前 TCRM,如果肌瘤直径 >3 cm,要注意手术并发症和周围子宫肌层损伤风险的发生。对于肌壁间肌瘤,若肌瘤直径 >4 cm,距离内膜 <5 mm,反复着床失败且没有找

到其他原因的可以考虑手术治疗。浆膜下肌瘤若无并发症发生,在行 ART 之前无需治疗。对于已兴起的子宫肌瘤新型治疗方法 HIFU 以及正在探索中的间歇使用 UPA 方式,虽然这二者在目前缺乏大样本循证医学数据支持,但相信随着未来证据的积累及适宜条件下随机对照研究的进展,有望明确它们在不孕患者子宫肌瘤治疗中的优势与获益,并为不孕女性子宫肌瘤的治疗提供新的选择。

【参考文献】

- [1] Bulun SE. Uterine fibroids [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1344-1355.
- [2] Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids [J]. *Semin Reprod Med*, 2010, 28(3): 204-217.
- [3] 王红梅,代荫梅. 子宫肌瘤对女性生育能力的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(13): 2130-2132.
- [4] Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(4): 1215-1223.
- [5] 刘迎春,姜宏,倪丰. 肌壁间子宫肌瘤对体外受精-胚胎移植临床结局的影响 [J]. *生殖与避孕*, 2014, 34(8): 685-689.
- [6] Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, et al. Fibroids: diagnosis and management [J]. *BMJ*, 2015, 351(10): h4887.
- [7] 马彩虹,乔杰. 子宫肌瘤与不孕症相关性评估 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28(12): 898-901.
- [8] Casini ML, Rossi F, Agostini RA. Effects of the position of fibroids on fertility [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2006, 22(2): 106-109.
- [9] Moon JW, Kim CH, Kim JB, et al. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes [J]. *Clinical & Experimental Reproductive Medicine*, 2015, 42(4): 163-168.
- [10] 刘凌云,段华. 子宫肌瘤对子宫内膜容受性影响的研究进展 [J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16(1): 84-87.
- [11] Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, et al. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(10): 2475-2479.
- [12] 赵桂君,陈蓉. 合并子宫肌瘤的不孕症之手术策略 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2016, 35(3): 233-236, 255.
- [13] Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, et al. Effect of intramural, subserosal, and chnology treatment [J]. *Fertility & Sterility*, 1998, 70(4): 687-691.
- [14] Gianaroli L, Gordts S, D'angelo A, et al. Effect of inner myometrium fibroid on reproductive outcome after IVF [J]. *Reprod Biomed Online*, 2005, 10(4): 473-477.
- [15] Cook H, Ezzati M, Segars JH, et al. The impact of uterine leiomyomas on Reproductive Outcomes [J]. *Minerva Ginecol*, 2010, 62(3): 225-236.
- [16] Somigliana E, Benedictis SD, Vercellini P, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study [J]. *Human Reproduction*, 2011, 26(4): 834.

小 结

我们结合自己多年的临床经验,对于弥漫性结缔组织病相关不良妊娠的治疗进行了深入分析,并提出自己的见解,应用抗免疫治疗帮助了众多的曾有反复不良妊娠的弥漫性结缔组织病患者成功妊娠和分娩。然而,目前国内外医学界对于弥漫性结缔组织病相关不良妊娠诊疗的研究相对较少,期待各位同仁共同努力,共同进步。

【参考文献】

- [1] HAO Y - j, JIANG X, ZHOU W, et al. Connective tissue disease - associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(4): 963 - 972.
- [2] 杨辰敏,滕宗荣. 妊娠合并系统性红斑狼疮 83 例临床分析[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(2): 15 - 17, 21.
- [3] Clowse ME, Magder LS, Witter F, et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(2): 514 - 521.
- [4] 唐前,张行志. 妊娠合并系统性红斑狼疮的注意事项和治疗[J]. *现代诊断与治疗*, 2008, 19(2): 123 - 125.
- [5] Cairoli E, Rebella M, Danese N, et al. Hydroxychloroquine reduces low - density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid - lowering effect [J]. *Lupus*, 2012, 21(11): 1178 - 1182.
- [6] Wasko MM, McClure CK, Kelsey SF, et al. Antidiabetogenic effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and beta cell

function: a randomised trial [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(10): 2336 - 2343.

- [7] Sheikhabaie F, Amini M, Gharipour M, et al. The effect of hydroxychloroquine on glucose control and insulin resistance in the prediabetes condition [J]. *Adv Biomed Res*, 2016, 5(1): 145 - 150.
- [8] Both T, Zillikens MC, Schreuders - Koedam MA, et al. Hydroxychloroquine affects bone resorption both in vitro and in vivo [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 1424 - 1433.
- [9] Diippolito S, Meroni PL, Koike T, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(9): 901 - 908.
- [10] 刘畅,刘湘源. 非传统抗磷脂抗体在产科抗磷脂综合征诊断中的价值[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9(11): 14 - 18.
- [11] Arachchillage DJ, Machin SJ, Mackie IJ, et al. Diagnosis and management of non - criteria obstetric antiphospholipid syndrome [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 113(1): 13 - 19.
- [12] 李倩,张清学. 辅助生殖技术中免疫治疗的作用与安全性[J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 28(8): 631 - 634.
- [13] Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with recurrent implantation failure [J]. *Fertil Steril* DOI: 10.1016/j.fertnstert. 2009. 92(3): S115 - S115.
- [14] Buckingham KL, Chamley LW. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility [J]. *J Reprod Immunol*, 2009, 80(1/2): 132 - 145.

(收稿日期: 2019 - 01 - 08 编辑: 向晓莉)

(上接第 8 页)

- [17] 刘迎春,姜宏,倪丰. 肌壁间子宫肌瘤对体外受精 - 胚胎移植临床结局的影响 [J]. *生殖与避孕*, 2014, 34(8): 685 - 689.
- [18] Sunkara SK, Khairy M, El - Toukhy T, et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta - analysis [J]. *Human Reproduction*, 2010, 25(2): 418 - 429.
- [19] YAN L, DING L, LI C, et al. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of invitro fertilization treatment: a retrospective cohort study [J]. *Fertility & Sterility*, 2014, 101(3): 716 - 721.
- [20] Levy G, Hill MJ, Beall S, et al. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29(8): 703 - 712.
- [21] Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(6): 665 - 686.
- [22] Lewis EI, Srouji SS, Gargiulo AR. Robotic single - site myomectomy: initial report and technique [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(5): 1370.
- [23] 申健. 宫腔镜治疗黏膜下子宫肌瘤: 260 例临床研究 [J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(4): 351 - 352.
- [24] 白茜,马彩虹. 辅助生殖技术中子宫肌瘤的处理 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(6): 574 - 576.
- [25] Yang J H, Chen M J, Chen C D, et al. Optimal waiting period for

subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries [J]. *Fertility & Sterility*, 2013, 99(7): 2092.

- [26] 任颖,田莉. 子宫肌瘤与不孕症的相关研究进展 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2017, 11(10): 1846 - 1850.
- [27] Galliano D, Bellver J, Diaz - Garcia C, et al. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? [J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(1): 13 - 38.
- [28] Czuczwar P, St? pniak A, Wrona W, et al. The influence of uterine artery embolisation on ovarian reserve, fertility, and pregnancy outcomes - a review of literature [J]. *Przegląd Menopauzalny*, 2016, 15(4): 205 - 209.
- [29] 邹敏,熊鄯,汪炼,等. 多发子宫肌瘤高强度聚焦超声治疗与生育 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(2): 132 - 135.
- [30] 李俊书,陈文直,胡亮,等. 不孕症患者子宫肌瘤 HIFU 消融术后妊娠相关影响因素分析 [J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(11): 1018 - 1022.
- [31] 游芳,何春妮,洪新如. 超声引导下射频消融治疗子宫肌瘤的研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(3): 306 - 309.
- [32] Donnez J, Donnez O, Matule D, et al. Long - term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(1): 165.
- [33] Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(2): 519 - 527.

(收稿日期: 2018 - 10 - 28 编辑: 杨叶)