

# 宫腔镜治疗黏膜下子宫肌瘤内膜保护问题的研究进展

孙馥菁, 段华\*

基金项目:北京市医院管理局临床医学发展专项资助项目(“扬帆”计划,项目编号:zylx201406);国家自然科学基金(项目编号:81571412)

作者单位:100006 北京,首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心

作者简介:孙馥菁,毕业于首都医科大学,博士,医师,研究方向为妇科微创的基础与临床研究

\* 通讯作者, E-mail: duanhuasci@163.com

【关键词】宫腔镜;黏膜下肌瘤;内膜保护

【中图分类号】R 737.33 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)11-023-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.11.06

子宫肌瘤是育龄期女性最常见的盆腔良性肿瘤,其发病率难以准确统计,估计育龄期妇女的患病率可达25%,而根据尸体解剖统计的发病率甚至高达50%以上<sup>[1]</sup>,非洲裔美国女性比白人女性子宫肌瘤的发病风险高2.9倍<sup>[2]</sup>。根据肌瘤与子宫肌层和内膜的相对位置关系,可分为黏膜下、肌壁间及浆膜下肌瘤3种类型。目前认为子宫肌瘤对妊娠、月经量的影响大小主要取决于肌瘤所在的位置,越接近内膜,则越容易引起宫腔变形和内膜面积改变,因而越容易诱发不孕和异常子宫出血(abnormal uterine bleeding, AUB)。黏膜下肌瘤与肌壁间及浆膜下肌瘤不同,尽管整体发病率较低,约占肌瘤总发病率的5.5%~16.6%<sup>[3]</sup>,但因其位置特殊,对女性生育以及月经影响较大,是迫使患者就诊的重要原因。

## 1 黏膜下肌瘤的危害

黏膜下肌瘤可分为3种类型:0型,肌瘤完全位于宫腔内;I型,侵占肌层部分不超过50%;II型,侵占肌层部分超过50%<sup>[4]</sup>。无论是何种黏膜下肌瘤均会对女性的月经及生育造成不同程度的影响。

### 1.1 异常子宫出血

黏膜下肌瘤是导致AUB的重要原因。在AUB的病

因比例中,黏膜下肌瘤占11%<sup>[5]</sup>。在肌瘤患者中,AUB也是最主要的临床表现,占84.1%~87.58%<sup>[6-7]</sup>。研究发现,黏膜下肌瘤的直径与其向宫腔内突出比例是影响患者血红蛋白浓度的独立负性影响因素;肌瘤直径越大,越向宫腔内突出,则患者贫血症状越严重<sup>[8]</sup>。黏膜下肌瘤引起AUB的主要机制是:①显著增大子宫内膜面积;②肌瘤作为占位性病变,妨碍月经期子宫的有序收缩,阻碍内膜剥离面断裂的血管闭合;③子宫内膜与肌层静脉结构改变、扩张、充血。

### 1.2 生育

黏膜下肌瘤是导致不孕症、早期流产、早产以及产科合并症发生的主要因素。多项研究证实,黏膜下肌瘤对女性生育的影响是确切的,会导致妊娠率、活产率显著降低,自然流产率明显提高。一项荟萃分析发现,黏膜下肌瘤导致患者受孕率下降的幅度可高达70%以上<sup>[9]</sup>。黏膜下肌瘤主要起源于子宫内膜-肌层交界区(endometrial-myometrial interface, EMI)的平滑肌细胞,其对妊娠的影响由多种因素所致<sup>[9-11]</sup>:①其位于黏膜下层,向宫腔方向生长,会导致内膜面积增加、宫腔形态破坏、阻塞宫颈内口与输卵管开口、妨碍精子传输;②由于长期占位和挤压,黏膜下肌瘤可引起内膜血供减少、萎缩、静脉扩张,影响受精卵着床和生长;③影响EMI区平滑肌细胞正常的功能活动,导致其收缩功能紊乱,

子宫内膜容受性下降;④ 黏膜下肌瘤中雌、孕激素受体的表达水平显著升高,对雌激素刺激敏感性较高,易激惹;⑤ 伴发子宫内膜慢性炎症以及干扰正常的子宫内分泌功能等。因此,对于有临床症状和渴望生育的女性患者,黏膜下肌瘤必须实施手术治疗。

## 2 宫腔镜下子宫肌瘤切除术的疗效

1976年以前,症状性黏膜下肌瘤的主要治疗方式为开腹全子宫切除术与开腹子宫肌瘤剔除术。全子宫切除术以牺牲子宫为代价,手术创面大,不仅破坏了子宫的内分泌功能,还会影响卵巢血供,有诱发卵巢早衰的风险,因此仅适用于无生育要求、围绝经期女性;开腹子宫肌瘤剔除术虽然保留了子宫,但往往伴随着较为严重的手术并发症,并且术后盆腔粘连发生率显著升高,反而导致患者生育能力进一步下降<sup>[12]</sup>。

随着手术器械的进步,通过近20余年的发展,宫腔镜下子宫肌瘤切除术(transcervical resection of myoma, TCRM)已成为治疗黏膜下肌瘤的标准术式<sup>[13-14]</sup>。其为“经自然腔道”手术,不仅治疗效果与传统经腹手术相当,更具有不破坏子宫肌壁完整性和宫腔形态、创伤小、出血少、疼痛轻微、恢复快、住院周期短及费用低等优势<sup>[3,15]</sup>。研究证实:TCRM手术可显著改善患者的月经状态,70%~99%患者术后月经过多的症状得以改善<sup>[6,12,16]</sup>,患者满意度高达86%,并且手术治疗效果可维持1~2年<sup>[17]</sup>。Shokeir T等<sup>[18]</sup>研究发现,在TCRM术后,患者的自然妊娠率明显提高,由宫腔镜诊断+肌瘤活检组的28.2%提高至肌瘤切除组的63.4% ( $P < 0.05$ ),同时手术至妊娠的间隔时间亦由(7.5 ± 2.6)月缩短至(3.8 ± 2.1)月。Zayed M等<sup>[16]</sup>的研究亦证实,TCRM术后52.94% (9/17例)患者自然妊娠,其中4例经剖宫产分娩,3例经阴道自然分娩,另外2例自然流产。Shokeir TA<sup>[19]</sup>对29例黏膜下肌瘤患者(0型25例, I型4例,直径<5 cm)行TCRM手术,结果72% (21/29例)患者共计妊娠30次,13例分娩,活产率由3.8%升高至63.2%,流产率则由61.6%下降至26.3% ( $P < 0.05$ )。在2017年最新的美国生殖医学会所发布的指南中明确指出<sup>[20]</sup>:黏膜下肌瘤剔除术可以显著改善患者的临床妊娠率,尽管其对于活产率和流产率的改善情况证据略显不足。

## 3 子宫肌瘤切除术手术存在的问题

由于黏膜下肌瘤表面被覆较多内膜组织,并深入肌层,在TCRM手术使用电极进行切割、剥离肌瘤的过程中,不可避免会导致肌瘤周围的内膜及肌壁组织损伤,这将直接引起内膜创面修复缓慢,甚至导致损伤部位宫腔粘连的发生。研究发现,TCRM术后1个月,仅18%

患者内膜创面完全愈合,同时高达40%的患者继发宫腔粘连,82%患者需要2~3月甚至更长时间完成创面再上皮化;而内膜息肉者则完全相反,术后1月,高达86%患者内膜创面完全愈合,并且无宫腔粘连发生<sup>[21]</sup>。对于存在多发、“对吻”黏膜下肌瘤(apposing submucous myomas, ASMs)的患者而言,由于术后创面贴合,更增加了宫腔粘连发生的可能。文献报道高达78%的ASMs患者在术后随访时发现不同程度的宫腔粘连存在<sup>[22]</sup>。这对于渴望生育的患者而言,无疑雪上加霜。因此,对于有生育要求的黏膜下肌瘤患者,在切除肌瘤组织的同时,有效保护子宫内膜,避免过度损伤,预防宫腔粘连形成是重中之重。

## 4 减少创伤与保护内膜的具体措施

### 4.1 黏膜下肌瘤的全面评估与适应证的准确把握

在手术前,需应用宫腔镜联合B超全面评估肌瘤大小、部位及分型,明确肌瘤与子宫肌壁的关系,以及是否存在宫腔以外病变;应用宫腔镜联合活检明确子宫内膜病理状态。并且严格把握宫腔镜TCRM手术的适应证,包括<sup>[23-24]</sup>:① 出现临床症状者,如月经过多、不孕或复发性流产等;② 0型黏膜下肌瘤;③ I~II型黏膜下肌瘤,肌瘤直径≤6.0 cm;④ 各类脱入阴道的子宫或宫颈黏膜下肌瘤;⑤ 宫腔深度≤12 cm;⑥ 子宫体积<8~10周妊娠;⑦ 肌瘤距离子宫浆膜面的最短距离≥5 mm;⑧ 排除内膜与肌瘤恶变。尽管有学者尝试应用宫腔镜治疗完全没入肌层而无宫腔形态异常的黏膜下肌瘤<sup>[24]</sup>,但其手术难度较高,围手术期并发症隐患多,并不适于推广。

### 4.2 术前预处理的合理应用

随着子宫及肌瘤体积的增大、数量的增多以及肌瘤侵占肌壁比例的升高,宫腔镜下彻底切除黏膜下肌瘤变得愈加困难,这将意味着手术时间延长、术中灌流液吸收量与出血量增多,以及内膜破坏面积增大。因此,术前酌情应用促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone antagonist, GnRHa)与孕激素、术中配合使用血管加压素等药物进行预处理是行之有效的方法。其主要作用是:① 缩小子宫和肌瘤体积,降低手术难度,缩短手术时间;② 减少内膜与瘤体血供,减少术中出血;③ 薄化子宫内膜,提高术野清晰度;④ 减少手术对子宫内膜的破坏,防止术后宫腔粘连;⑤ 促进血管闭合或管腔变细,减少灌流液吸收,降低手术并发症发生率<sup>[25]</sup>。

4.2.1 GnRHa GnRHa可与GnRH竞争受体从而抑制垂体促性腺激素的释放,引起卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)与黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平下降,导致低雌激素状态。黏膜下肌瘤雌、孕激素受体表达丰富,其对GnRHa类药物作用十

分敏感。皮下注射 GnRHa 3.75 mg,在初始的 14 d,血雌激素会发生一过性升高,之后降至绝经期水平,每 28 d 注射 1 次,使用 2~3 个月,即可有效维持患者的低雌激素状态。Muzii L 等<sup>[25]</sup>开展了一项多中心、前瞻性、随机对照研究,将 39 例 0 或 I 型、直径 < 35 mm 的黏膜下肌瘤患者随机分入术前 GnRHa 干预组(术前给予 2 个月 GnRHa 治疗)及无术前干预组;手术过程中发现,GnRHa 组黏膜下肌瘤体积由 1.9 cm 缩小至 1.1 cm,而对照组肌瘤大小始终维持在 2.0 cm;与对照组相比,GnRHa 组手术时间较短[(15.9 ± 3.1) min vs (21.3 ± 4.0) min,  $P < 0.0001$ ],灌流液吸收量减少[(378 ± 137) mL vs (566 ± 199) mL,  $P < 0.05$ ],同时术者对手术的满意度明显提高( $P < 0.01$ )、手术难度下降( $P < 0.05$ ),说明术前应用 GnRHa 确实可以为黏膜下肌瘤手术治疗带来益处。Mencaglia L<sup>[26]</sup>的研究亦证实术前应用 GnRHa 3 个月可使肌瘤体积缩小(61 ± 10)%。Zhang Y 等<sup>[27]</sup>对 26 篇行 GnRHa + 手术治疗各型肌瘤的文献进行 meta 分析研究,结果发现 GnRHa 除可缩小子宫与肌瘤的体积外,还可减少异常子宫出血,纠正贫血,缓解盆腔症状,并提高经阴道手术的比例。并且由于多数患者用药后处于闭经状态,因此手术时机不再受月经周期的约束<sup>[28]</sup>。

然而,一项前瞻性、随机、安慰剂对照研究却并未能证明 GnRHa 的各种手术辅助作用<sup>[29]</sup>。在该研究中,与安慰剂组相比,GnRHa 组(3.75 mg/28 d,3 个月)并未能有效提高肌瘤的完整切除率、减少手术时间、减少灌流介质吸收,以及降低再次手术发生率;尽管 GnRHa 组患者术后症状缓解情况似乎优于安慰剂组,但差异并无统计学意义[75.0% (95% CI 56.0~93.9) vs 43.8% (95% CI 19.4~68.1); RR 1.7 (0.93~3.20);  $P = 0.084$ ]。但该研究的样本量较小(共计 47 例),可能是影响其统计结果的因素之一。Kamath MS<sup>[30]</sup>对现有 TCRM 术前行 GnRHa 预处理的文章进行系统评价,结果认为尽管 GnRHa 可能会对手术有所帮助,但目前仍缺乏足够的证据来支持 GnRHa 在 TCRM 术前的常规使用。此外,GnRHa 造成的循环低雌激素状态一方面会引起患者出现潮热、盗汗等症状,另一方面也会导致手术过程中宫颈管扩张的难度增加。再者 GnRHa 可引起肌瘤与肌壁间隙纤维组织增多,从而导致肌瘤剥离困难<sup>[31]</sup>。因此,为证明 GnRHa 类药物对黏膜下肌瘤 TCRM 手术有益,仍需要大样本、多中心、高质量的随机对照研究。而对术前是否应该常规应用 GnRHa 预处理,应持谨慎态度,个体化处理。

4.2.2 其他 地诺孕素是一种孕激素类药物,术前给予地诺孕素 2 mg/d,持续服用两周可使子宫内膜厚度由 7.0 mm 降低至 3.9 mm。同时,该药物在缩小肌瘤体积、

减少肌瘤血供、提高宫腔镜术野清晰度方面的效果可与 GnRHa 类药物相媲美。更重要的是,地诺孕素对患者术后月经恢复影响甚微,多数患者 TCRM 术后 22 d 即出现正常的月经来潮,而术前应用 GnRHa 者术后月经复潮则往往需要 1 个月以上<sup>[32]</sup>。因此,研究认为地诺孕素是 TCRM 术前预处理可考虑的药物之一。此外,术中向病灶部位注射血管加压素,亦可显著提高术野清晰度,减少宫腔灌流液使用量、灌流液吸收量以及术中出血量,降低手术难度,亦有利于术中内膜保护<sup>[33]</sup>。再者,Sancho JM 等<sup>[34]</sup>研究认为术前应用醋酸乌利司他行预处理亦可以取得与 GnRHa 类似的效果,缩小肌瘤体积,减少内膜损伤。

### 4.3 手术操作技巧的熟练应用

4.3.1 常规宫腔镜手术 宫腔镜手术操作方法主要取决于黏膜下肌瘤的类型、术者的经验以及可用的设备。对于 0 型黏膜下肌瘤,目前仍主要采用宫腔镜下“切片”技术进行治疗,即以环状电极自肌瘤顶部开始左右或上下交替切割瘤体,同时用卵圆钳钳夹取出游离的瘤体碎片,避免其阻碍视野。如此反复交替进行,直至瘤蒂部,最后切除瘤蒂周围的假包膜。

而对于 I 型、II 型黏膜下肌瘤,则缺乏单一有效的技术手段进行治疗,往往需要通过多步操作,使其脱离子宫肌壁,最终完全凸向宫腔,进而避免过度损伤子宫内膜与肌层<sup>[3]</sup>。首先,使用针状电极于肌瘤最突出部位切开瘤体表面被覆组织,使瘤核外突;以环状电极自上而下纵行电切瘤体组织,缩小肌瘤体积;切割的同时,通过“水压分离”使宫腔内灌流介质进入肌瘤假包膜,引起瘤体松动;通过反复“水压冲击”快速改变宫腔内压,诱发子宫收缩;甚至可以借助缩宫素或者经腹子宫按摩,进一步促进子宫收缩;在宫缩的作用下,嵌入肌层的肌瘤组织逐渐破出假包膜,突向宫腔;然后使用环状电极切割残余瘤体,用卵圆钳钳夹取出游离的瘤体碎片;在切割的同时,术中采用超声实时监测,以保障手术安全<sup>[16,23]</sup>。这种方法尤其适用于单发,直径 < 6 cm,肌瘤 Lasmr 评分 < 7 分,侵占肌层比例不超过 50% 的 I 型黏膜下肌瘤患者;在直径 < 6 cm 的 II 型黏膜下肌瘤患者中,其成功率也可高达 95% (19/20 例)<sup>[16]</sup>。而对于直径 ≥ 6 cm 的 II 型黏膜下肌瘤,其通过单次 TCRM 手术完整切除肌瘤组织的可能性极低(0%, 0/3 例),此时应避免向肌层深处过度切割,可考虑残留部分肌瘤组织,待其继续生长突向宫腔后,再次 TCRM 手术治疗<sup>[16]</sup>。

II 型黏膜下肌瘤直径越大,二次宫腔镜手术的可能性越高。尽管上述文献报道直径 ≥ 6 cm 的 II 型黏膜下肌瘤往往需要二次 TCRM 手术治疗<sup>[16]</sup>。但多数文献认为直径超过 3~5 cm 的肌瘤其单次手术成功率即显著降低。Saccardi C 等<sup>[35]</sup>对 112 例 II 型黏膜下肌瘤患者进

行TCRM手术治疗,结果高达15.2%的患者需要二次手术,其中多数肌瘤直径>3 cm。Litta P<sup>[35]</sup>研究发现直径<4 cm的II型黏膜下肌瘤单次手术成功率是97.56%,而直径≥4 cm者,单次手术成功率下降至33.33%。Camanni M<sup>[37]</sup>认为Lasmar评分≥7分,直径>5 cm的黏膜下肌瘤,即需要二次宫腔镜手术治疗。因此,对于体积较大的II型黏膜下肌瘤应视具体情况而定,切勿追求一次成功而过度损伤子宫。

4.3.2 “冷环”肌瘤切除术 Mazzon I等<sup>[6]</sup>报道的“冷环”(cold loop)肌瘤切除术可有效避免黏膜下肌瘤剥除术中子宫肌壁的电热损伤,目前亦在临床中得到一定的应用。对于I型、II型黏膜下肌瘤宫腔内突出部分,通过常规环状电极片状切出,直至与正常肌层齐平,并暴露肌瘤与子宫肌层之间的间隙;将“冷环”器械插入间隙中,沿肌瘤表面钝性分离肌瘤与子宫肌壁之间的结缔组织连接带;完全切除连接带后,肌瘤的肌壁间部分逐渐凸向宫腔,然后使用环状电极切除。这种方法在保证手术效果的同时,可有效减少子宫肌壁的电热损伤。Mazzon I等<sup>[6]</sup>对1 215例黏膜下肌瘤患者实施“冷环”肌瘤切除术,83.7%(1 017/1 215例)患者单次手术成功切除肌瘤组织,14.65%(178/1 215例)需要二次手术,1.65%(20/1 215例)需要2次以上的手术完成,平均手术时间为15.5 min,仅有0.84%患者出现了手术并发症(1例术后出血、2例子宫完全穿孔、3例部分子宫穿孔、1例阴道裂伤、5例宫颈裂伤)。

4.3.3 其他 对于侵占肌层的I型、II型黏膜下肌瘤,亦可尝试Litta等<sup>[38]</sup>的手术方法。即使用90°Collins电极在肌瘤近子宫壁部位的内膜表面行椭圆形切口,直至暴露肌瘤与子宫肌壁之间的间隙;切除肌瘤与子宫肌层之间的结缔组织连接带;完全切除连接带后,肌瘤逐渐脱离肌壁,向宫腔内凸,然后使用环状电极逐片切除肌瘤组织。研究发现这种手术方法可使93.18%(41/44例)II型黏膜下肌瘤患者通过单次手术完整切除肌瘤组织。

此外,近年来肌瘤粉碎器等能量器械在宫腔镜的应用中逐渐增多,如Vitale SG等<sup>[39-41]</sup>研究发现:尽管对于II型黏膜下肌瘤其操作难度较大,但对于0型与I型黏膜下肌瘤而言,其仍可以达到与传统宫腔镜相当的治疗效果,且并无明显增加手术并发症及术后宫腔粘连的发生;加之其学习曲线较短,可有效缩短手术时间,减少膨宫灌流液的应用,从而降低稀释性低钠血症的发生。但宫腔镜下肌瘤粉碎器价格较为昂贵,在国内的应用尚有限,有待进一步研究。

## 5 总结

宫腔镜下子宫肌瘤切除术已经成为治疗黏膜下肌

瘤的标准术式,其所具有的不破坏子宫肌壁完整性、创伤小、出血少、恢复快等优势推动了该技术的广泛应用和发展。然而,对于有生育要求的患者,TCRM的重中之重是在完整切除肌瘤的同时,有效保护子宫内膜,减少子宫肌壁损伤,避免对患者的生育能力造成二次伤害。我们可通过术前全面评估与适应证的准确把握、术前预处理的合理应用以及对手术技巧的精准掌握,最大程度地在TCRM手术过程中实现内膜保护、避免瘤体周围组织破坏,降低手术伤害。

## 【参考文献】

- [1] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 793-800.
- [2] Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas[J]. Fertil Steril, 2007, 87(4): 725-736.
- [3] DiSpiezoSardo A, Mazzon I, Bramante S, et al. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques[J]. Hum Reprod Update, 2008, 14(2): 101-119.
- [4] Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, et al. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years[J]. Fertil Steril, 2011, 95(7): 2204-2208, 2208.e1-e3.
- [5] Patil SG, Bhute SB, Inamdar SA, et al. Role of diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding and its histopathologic correlation[J]. J Gynecol Endosc Surg, 2009, 1(2): 98-104.
- [6] Mazzon I, Favilli A, Grasso M, et al. Is cold loop hysteroscopic myomectomy a safe and effective technique for the treatment of submucous myomas with intramural development? A series of 1434 surgical procedures[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2015, 22(5): 792-798.
- [7] Muñoz JL, Jiménez JS, Hernández C, et al. Hysteroscopic myomectomy: our experience and review[J]. JSLS, 2003, 7(1): 39-48.
- [8] Yang JH, Chen MJ, Chen CD, et al. Impact of submucous myoma on the severity of anemia[J]. Fertil Steril, 2011, 95(5): 1769-1772.e1.
- [9] Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence[J]. Fertil Steril, 2009, 91(4): 1215-1223.
- [10] 张颖,段华. 子宫内膜-肌层交界区的生理功能与相关疾病[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(11): 876-878.
- [11] Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2015, 22(3): 353-362.
- [12] Capmas P, Levailant JM, Fernandez H. Surgical techniques and outcome in the management of submucous fibroids[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2013, 25(4): 332-338.
- [13] Casadio P, Guasina F, Morra C, et al. Hysteroscopic myomectomy: techniques and preoperative assessment[J]. Minerva Ginecol, 2016, 68(2): 154-166.
- [14] Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine

- fibroids [J]. *Best Pract Res ClinObstetGynaecol*, 2016, 34: 74 - 84.
- [15] Abdusattarova K, Mettler L, Alkatout I, et al. Endoscopic treatment of symptomatic fibroids at reproductive age and beyond [J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2017, 26 (6): 355 - 361.
- [16] Zayed M, Fouda UM, Zayed SM, et al. Hysteroscopic Myomectomy of Large Submucous Myomas in a 1 - Step Procedure Using Multiple Slicing Sessions Technique [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22 (7): 1196 - 1202.
- [17] Varma R, Soneja H, Clark TJ, et al. Hysteroscopic myomectomy for menorrhagia using Versascope bipolar system: efficacy and prognostic factors at a minimum of one year follow up [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 142 (2): 154 - 159.
- [18] Shokeir T, El - Shafei M, Yousef H, et al. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94 (2): 724 - 729.
- [19] Shokeir TA. Hysteroscopic management in submucous fibroids to improve fertility [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2005, 273 (1): 50 - 54.
- [20] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108 (3): 416 - 425.
- [21] Yang JH, Chen MJ, Chen CD, et al. Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99 (7): 2092 - 2096.
- [22] Yang JH, Chen MJ, Wu MY, et al. Office hysteroscopic early lysis of intrauterine adhesion after transcervical resection of multiple apposing submucous myomas [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(5): 1254 - 1259.
- [23] 郎景和, 石一复, 王智彪. 子宫肌瘤 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 141 - 149.
- [24] Capmas P, Voulgaropoulos A, Legendre G, et al. Hysteroscopic resection of type 3 myoma: a new challenge? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 205: 165 - 169.
- [25] Muzii L, Boni T, Bellati F, et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94 (4): 1496 - 1499.
- [26] Mencaglia L, Tantini C. GnRH agonist analogs and hysteroscopic resection of myomas [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 1993, 43 (3): 285 - 288.
- [27] Zhang Y, Sun L, Guo Y, et al. The impact of preoperative gonadotropin - releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta - analysis [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2014, 69(2): 100 - 108.
- [28] Tan YH, Lethaby A. Pre - operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 11: CD010241.
- [29] Mavrelou D, Ben - Nagi J, Davies A, et al. The value of pre - operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double - blind, placebo - controlled randomized trial [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25 (9): 2264 - 2269.
- [30] Kamath MS, Kalampokas EE, Kalampokas TE. Use of GnRH analogues pre - operatively for hysteroscopic resection of submucous fibroids: a systematic review and meta - analysis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 177(2): 11 - 18.
- [31] Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma - an update [J]. *Int J Womens Health*, 2011, 3: 231 - 241.
- [32] Kodama MI, Onoue M, Otsuka H, et al. Efficacy of dienogest in thinning the endometrium before hysteroscopic surgery [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013, 20 (6): 790 - 795.
- [33] Wong AS, Cheung CW, Yeung SW, et al. Transcervical intralesional vasopressin injection compared with placebo in hysteroscopic myomectomy: a randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124 (5): 897 - 903.
- [34] Sancho JM, Delgado VS, Valero MJ, et al. Hysteroscopic myomectomy outcomes after 3 - month treatment with either Ulipristal Acetate or GnRH analogues: a retrospective comparative study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 198: 127 - 130.
- [35] Saccardi C, Conte L, Fabris A, et al. Hysteroscopic enucleation in toto of submucous type 2 myomas: long - term follow - up in women affected by menorrhagia [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2014, 21 (3): 426 - 430.
- [36] Litta P, Leggieri C, Conte L, et al. Monopolar versus bipolar device: safety, feasibility, limits and perioperative complications in performing hysteroscopic myomectomy [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2014, 41 (3): 335 - 338.
- [37] Camanni M, Bonino L, Delpiano EM, et al. Hysteroscopic management of large symptomatic submucous uterine myomas [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2010, 17(1): 59 - 65.
- [38] Litta P, Vasile C, Merlin F, et al. A new technique of hysteroscopic myomectomy with enucleation in toto [J]. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2003, 10 (2): 263 - 270.
- [39] Vitale SG, Sapia F, Rapisarda AMC, et al. Hysteroscopic Morcellation of Submucous Myomas: A Systematic Review [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6848250.
- [40] Lee MM, Matsuzono T. Hysteroscopic intrauterine morcellation of submucosal fibroids: preliminary results in Hong Kong and comparisons with conventional hysteroscopic monopolar loop resection [J]. *Hong Kong Med J*, 2016, 22(1): 56 - 61.
- [41] Arnold A, Ketheeswaran A, Bhatti M, et al. A prospective analysis of hysteroscopic morcellation in the management of intrauterine pathologies [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2016, 23 (3): 435 - 441.