

宫内节育器取出后宫颈黏液铜离子浓度变化及生育力恢复情况

张敏,孙志明*,杨月华,王冠融,林洁,施雯慧,周健

基金项目:江苏省妇幼健康重点学科(项目编号:FXK55),江苏省妇幼健康重点人才(项目编号:FRC201756),江苏省卫生计生委医学科研课题(项目编号:H201616)

作者单位:210036 江苏 南京,江苏省计划生育科学技术研究所 国家避孕药具不良反应监测中心

作者简介:张敏,毕业于东南大学,硕士研究生,助理研究员,主要研究方向为药物警戒流行病学

* 通讯作者,E-mail:109616029@qq.com

【摘要】目的 了解使用宫内节育器(intrauterine device,IUD)对象取器时宫颈铜离子浓度含量,及取器后生育力恢复情况。方法 通过前瞻性队列研究的方法,共收集2018年1~12月江苏省某市免费孕前健康检查的164例研究对象,其中IUD组83例,对照组81例,IUD组为使用IUD 3个月以上妇女,对照组为使用避孕套且从未放置过含铜IUD的妇女,测量IUD组在取器前及取器后1个月宫颈铜离子含量,对照组在停用避孕措施时的宫颈铜离子含量。随访1年了解两组对象之后的妊娠情况。结果 IUD组取器前铜离子含量明显高于对照组,不同类型IUD及不同使用时间其宫颈铜离子浓度均高于对照组($P < 0.05$)。取器后1个月铜离子与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。取器后IUD组的生育力与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。异常妊娠结局比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 IUD对象的宫颈铜离子浓度在取器后1个月即恢复正常,暂未发现IUD使用会影响之后妊娠及妊娠结局的情况。

【关键词】宫内节育器;铜离子;生育力

【中图分类号】R 715.2 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)10-060-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.17

Changes of copper ion concentration in cervical mucus and recovery of fertility after IUD removal

ZHANG Min,SUN Zhiming*,YANG Yuehua,WANG Guanrong,LIN Jie,SHI Wenhui,ZHOU Jian

National Contraceptive Adverse Reaction Monitoring Center, Jiangsu Institute of Family Planning Science and Technology, Nanjing Jiangsu 210036, P. R. China

* Corresponding author,E-mail:109616029@qq.com

【Abstract】Objective To understand the concentration of copper ions in the cervix and the fertility recovery when removal the intrauterine device (IUD). Methods Through the method of prospective cohort study, a total of 164 subjects of free pre-pregnancy health check-ups in a city in Jiangsu Province from January to December 2018 were collected. Among them, 83 were in the IUD group, 81 were in the control group. The IUD group used IUD for more than 3 months, the control group were women who used condoms and had never placed a copper-containing IUD. Measured the cervical copper ion content of the IUD group before and 1 month after the removal of the device, and the cervical copper ion of the control group when the contraceptive measures were stopped. Followed up for 1 year to understand the pregnancy situation of the two groups. Results The copper ion content of the IUD group before the removal of the instrument was significantly higher than that of the control group, and the cervical copper ion concentration of different types of IUDs and different use time were higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference

between the copper ion one month after the removal of the device compared with the control group ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in fertility between the IUD group and the control group after removal of the device ($P > 0.05$). There was no significant difference in the outcome of abnormal pregnancy ($P > 0.05$). **Conclusion** Cervical copper ion concentration of women using IUD returned to normal one month after the removal of the device. It has not been found that IUD use will affect the subsequent pregnancy and pregnancy outcome.

[Key words] intrauterine device; copper ion; fertility

宫内节育器(intrauterine device,IUD)作为一种长效避孕措施,已成为我国最主要的避孕措施,有1.12亿妇女使用IUD^[1],占全球使用IUD总数的80%。人口政策调整后,将有越来越多育龄妇女终止使用含铜IUD并计划妊娠,IUD生育相关的安全性必然会成为孕前咨询重要问题。而前期研究关注更多的是,体外铜离子释放规律及置器后妇女宫颈及子宫的铜离子含量及避孕效果的关系^[2-8],目前未见有含铜IUD停用后宫颈铜离子含量变化及生育力恢复情况的相关研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

通过前瞻性队列研究的方法,共收集2018年1~12月江苏省某市免费孕前健康检查的164例研究对象。其中:IUD组83例,生育过1个孩子,放置含铜IUD器3个月以上,现计划生育二孩拟取出含铜IUD的妇女。对照组81例,生育过1个孩子,使用避孕套且从未放置过含铜IUD的妇女。

用单纯随机抽样方法,在江苏省某市符合IUD组、对照组研究条件中随机抽取164例研究对象,参与者知情同意并签署知情同意后纳入研究和随访。

1.2 资料收集

通过“查阅计划生育手术台账”与“面对面”询问相结合的方法,收集研究对象的生育及避孕节育详细信息,生活习惯、职业因素等相关影响因素。信息来源于国家免费孕前优生健康检查项目技术服务家庭档案。

1.3 标本采集

1.3.1 宫颈黏液标本采集方法 取宫颈黏液的玻璃管、吸管均经去离子处理,抽取宫颈黏液时先用消毒棉球轻轻擦去宫颈口周围分泌物,将吸管插入宫口内1~1.5 cm,抽取黏液,抽得的黏液注入事先称重的玻管底部,再次称重后计算黏液湿重。将含黏液玻管封闭后置于-20℃冰箱保存。

1.3.2 采集时间 取材为研究对象月经干净后3~7 d的宫颈黏液,其中:IUD组在取出IUD手术消毒前采集标本,并在取器后1个月采取第2次标本;对照组采集停用避孕措施后1次标本作为空白对照。

1.4 铜离子测定

用1.5 mL浓硝酸对宫颈黏液消化完全,去离子水定容至10 mL,采用原子吸收分光光度仪进行铜离子浓度测定。

1.5 受孕情况随访

取器1年时随访两组对象的受孕情况,包括受孕时间、早期妊娠结局(自然流产等)。

1.6 统计学分析

用SAS 9.3.1进行数据分析:比较IUD组在取器前、取器后第1个月及对照组宫颈黏液中铜离子浓度的中位数及四分位数间距Media(Q1-Q3),分析铜离子含量变化情况。定量资料组间比较采用秩和检验,定性资料用率表示。组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。用乘积极限法分析两组的累积妊娠率,并用Log rank检验进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般特征

164例研究对象中IUD组年龄以 ≥ 30 岁的主,对照组则以 < 30 岁为主,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。IUD组大学专科及以上者少,对照组初中以下文化水平者少,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 研究对象一般特征比较[例(%)]				
	IUD组	对照组	χ^2 值	P值
年龄(岁)				
<30	23(27.71)	41(50.62)	9.04	0.003
≥ 30	60(72.29)	40(49.38)		
职业				
农民	17(20.48)	13(16.05)	0.54	0.46
工人及其他	66(79.52)	68(83.95)		
文化程度				
大学专科及以上	7(8.43)	29(35.80)	17.93	0.001
高中及中专	46(55.42)	31(38.27)		
初中及以下	30(36.14)	21(25.93)		
家庭平均月收入(元)				
<5 000	9(10.98)	2(2.47)	5.74	0.06
5 000~10 000	47(57.32)	57(70.37)		
>10 000	26(31.71)	22(27.16)		
孕次(次)				
1	44(53.01)	46(56.79)	0.24	0.63
≥ 2	39(46.99)	35(43.21)		

2.2 宫内节育器组取器前后铜离子含量分析

2.2.1 IUD 组取器前铜离子含量与对照组的比较
83 例 IUD 组的 IUD 放置期限在 14~244 个月,取器前其铜离子浓度与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时将 IUD 按照不同类型分组发现,各亚组 IUD 的铜离子含量均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

2.2.2 IUD 组取器后 1 个月铜离子与对照组的比较
IUD 组取器后 1 个月铜离子含量与对照组比较,差异无统计学意义($Z = -0.72, P = 0.47$)。

2.3 停用避孕措施后妊娠情况的比较

2.3.1 停用避孕措施后 1 年内的累积妊娠率 两组停用避孕措施后,用乘积极限法分析两组的累积妊娠率见图 1,直观可见两组对象 1 年的累积妊娠率情况,两组累积妊娠率比较,差异无统计学意义(Log rank 2 = 0.81, $P = 0.37$),详见表 3。

表 2 IUD 组与对照组宫颈铜离子含量比较(ug/g)

	例数	中位数 (Q1-Q3)	Z 值	P 值
对照组	81	0.17(0.14,0.26)	-	-
IUD 组	83	2.09(1.41,3.88)	-10.4	<0.0001
IUD 类型				
含铜	40	2.13(1.63,4.51)	8.68	<0.0001
含铜含药	43	2.00(0.99,3.88)	8.33	<0.0001
IUD 类型				
高铜	12	2.18(0.96,15.29)	4.79	<0.0001
低铜	71	2.05(1.42,3.88)	10.13	<0.0001
放置期限(年)				
<5	17	2.30(1.91,5.26)	6.01	<0.0001
5~10	44	2.11(1.05,3.46)	8.96	<0.0001
>10	22	1.94(1.59,3.88)	6.33	<0.0001

表 3 两组对象 1 年累计妊娠率比较

	例数	妊娠数(例)	妊娠率(%)	RR	95% CI
对照组	81	20	24.69	1.00	-
IUD 组	83	29	34.94	1.30	0.89-1.90

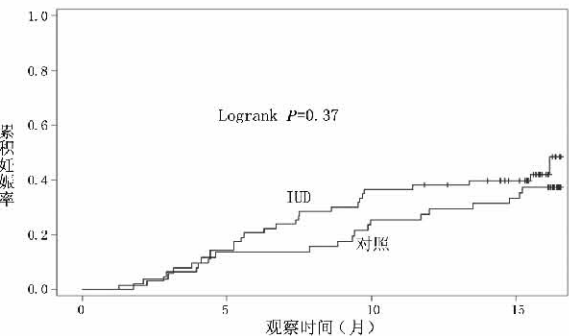


图 1 两组 12 个月内的累积妊娠率

2.3.2 两组妊娠对象中异常妊娠结局的比较 1 年后随访发现,IUD 组有 29 例妊娠,其中 4 例为异常妊娠结局(3 例自然流产,1 例畸形引产);对照组 20 例妊娠,3 例为自然流产。两组异常妊娠结局比较,差异无统计学意义(确切概率法 $P = 0.71$)。

3 讨论

随着“二孩”政策全面实施,保护育龄妇女再生育力需求越来越受到关注。科学避孕是保护再生育力最为有效的措施,IUD 作为一种长效避孕措施,已成为我国最主要避孕措施,有 1.12 亿妇女使用。使用含铜 IUD 取出后铜离子恢复情况及后期生育力恢复情况亟待探讨,本次课题就该问题开展研究,为做好含铜 IUD 妇女的生育指导有着重要意义。

3.1 取出含铜宫内节育器前宫颈黏液铜离子浓度显著高于对照组

取出 IUD 1 个月宫颈黏液铜离子浓度恢复至对照组水平。放置含铜 IUD 后,由于铜离子的释放,造成宫颈黏液铜离子含量明显增加,是其发挥避孕作用的机制之一。但此前文献大多数是研究放置 IUD 后宫颈黏液铜离子含量^[9],或者体外 IUD 释放情况^[5,8],而未见有对取出 IUD 对象宫颈铜离子浓度变化情况的研究。国内其他研究发现置器后宫颈黏液铜离子含量较置器初期有显著增加,但铜离子释放量随着时间延长而逐渐减少,宫颈黏液铜离子含量维持在一定水平^[7,9-10]。本研究发现 IUD 组取器前宫颈黏液铜离子浓度明显高于对照组,而在取器后的 1 个月宫颈黏液铜离子浓度与对照组比较差异无统计学意义,也即取出 IUD 后 1 个月铜离子含量即恢复到正常人水平。

3.2 不同类型及不同放置期限的宫内节育器宫颈黏液铜离子浓度高于对照组

含铜 IUD 作为一种长效可逆避孕措施,其使用期限最长的可达 20 年,课题组发现研究对象中使用时间最长的达 244 个月。国外对 IUD 的铜释放能力研究发现,TCu 200 C 和 NovaT 使用 8 年后仅有 20% 的铜释放^[11]。本研究分析发现使用不同 IUD 类型及不同时长的对象,其宫颈铜离子浓度均高于对照组。

3.3 暂未发现使用宫内节育器对生育力产生影响

本研究发现 IUD 在取器后 1 年内其妊娠率及异常妊娠结局与对照组比较差异无统计学意义。有研究发现使用高铜 IUD 的 1 年累积妊娠率较避孕套组低,受孕等待时间延长^[12],本研究对象较少,高铜组妊娠仅 3 例,故未对停用不同载铜面积 IUD 对象的妊娠情况进行比较。也有研究发现 IUD 取出后不增加异常妊娠的总发生率,但放置 IUD 10 年以上的对象其自然流产有增高趋势^[13]。在对 592 例 IUD 使用妇女取器后 20 个月妊娠情况分析发现,IUD 取出后生育力恢复与女性年龄有关^[14]。

本研究首次探明了含铜 IUD 取出前后宫颈黏液的

铜离子浓度变化趋势,取出 IUD 前宫颈黏液铜离子浓度显著高于避孕套使用对象,取出 1 个月后其宫颈黏液铜离子浓度即恢复到避孕套使用对象相似的水平。同时未发现取器后妊娠率与对照组有差异,异常妊娠结局也未发现存在差异。提示 IUD 取出后宫颈黏液铜离子浓度及生育力很快恢复到正常水平,可为育龄夫妇选择避孕措施及置器妇女取器后再生育咨询指导提供科学依据。本研究样本量仍较小,IUD 取出后对妊娠结局是否有影响,仍需组织开展进一步相关的研究工作。

【参考文献】

- [1] 国家卫生计生委计划生育基层指导司, 中国人口与发展研究中心. 人口与计划生育常用数据手册 [M]. 2017.
- [2] 邹凤平, 吉蓉, 丁彪, 等. 含铜宫内节育器中吡啶美辛体外释放规律的研究 [J]. 生殖与避孕, 2015, 35(6): 379-383.
- [3] 高洁, 李瑛, 刘建平, 等. 活性元宫型药铜 365 宫内节育器体外释放吡啶美辛的研究 [J]. 生殖与避孕, 2006, 26(10): 602-605, 638.
- [4] Xu X-x, Nie F-l, Wang Y-b, et al. Effective inhibition of the early Copper ion burst release with ultra-fine grained Copper and single crystal Copper for intrauterine device application [J]. Acta Biomaterialia, 2012, 8(2): 886-896.
- [5] Jinying Liang, Ying Li, Xuan Gu, et al. Investigation of the release behavior of cupric ion for three types of Cu-IUDs and indomethacin for medicated Cu-IUD in simulated uterine fluid [J]. Contraception, 2008, 77(4): 299-302.
- [6] 梁金英, 李瑛, 刘建平, 等. 宫内节育器 (Cu-IUD) 体外释放 Cu₂ + 以及含药 Cu-IUD 体外释放吡啶美辛的研究 [J]. 生殖与避孕, 2008, 28(1): 22-25.
- [7] 何莉萍, 郝俊, 吴勇信. 放置 Tcu200 和 Tcu220 宫内节育器后一年半内宫颈黏液中铜离子释放规律 [J]. 广东微量元素科学, 1996, 3(5): 19-21.
- [8] 张双双, 李瑛, 吴明军, 等. 宫内节育器铜离子体外释放及其影响因素研究 [J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(10): 652-657.
- [9] 韩红星, 杜天竹, 李明, 等. 三种新型 CuIUD 对宫底及宫颈部 Cu₂ + 浓度的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11(5): 132-133.
- [10] 刘庆喜, 黄祝, 崔丽瑜. 放置 VCU200 IUD 不同年限宫颈粘液含铜量 [J]. 生殖与避孕, 1996, 16(1): 22-26.
- [11] Kjaer A, Laursen K, Thormann L, et al. Copper release from Copper intrauterine devices removed after up to 8 years of use [J]. Contraception, 1993, 47(4): 349-358.
- [12] 周健, 杨月华, 王冠融, 等. 停用宫内节育器后育龄妇女妊娠率的双向性队列研究 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(6): 463-466.
- [13] 丁翠元, 安茂伟, 王蒙, 等. 取宫内节育器后再次妊娠结局及影响因素分析 [J]. 中国生育健康杂志, 2011, 22(6): 361-362.
- [14] 杨秋红, 喻员员, 张晓辉, 等. 宫内节育器取出后生育力恢复情况分析 [J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(1): 18-20.
- (收稿日期: 2020-05-17 编辑: 吕永胜)
- (上接第 59 页)
- [17] De Leener A, Montanelli L, Van Durme J, et al. Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome physiopathology [J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006, 91(2): 555-562.
- [18] Delbaere A, Bergmann P J, Gervydecoster C, et al. Angiotensin-II immunoreactivity is elevated in ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrome-implications for pathophysiology and clinical management [J]. Fertility and Sterility, 1994, 62(4): 731-737.
- [19] Kyoung K M, Jae W H, Han S S, et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome following a thawed embryo transfer cycle [J]. Clinical & Experimental Reproductive Medicine, 2014, 41(3): 140-145.
- [20] Kleinau G, Krause G. Thyrotropin and homologous glycoprotein hormone receptors: structural and functional aspects of extracellular signaling mechanisms [J]. Endocrine Reviews, 2009, 30(2): 133-151.
- [21] Anasti J N, Flack M R, Froehlich J, et al. A Potential novel mechanism for precocious puberty in juvenil hypothyroidism [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1995, 80(1): 276-279.
- [22] Di Carlo C, Savoia F, Gargano V A, et al. Successful pregnancy complicated by spontaneous, familial, recurrent ovarian hyperstimulation syndrome: report of two cases [J]. Gynecological Endocrinology, 2013, 29(10): 897-900.
- [23] 光晓燕, 于琳, 李璟. 卵巢过度刺激综合征并发深静脉血栓临床研究并文献复习 [J]. 医学综述, 2013, 19(10): 1910-1912.
- [24] 蔡艳珍, 王志新, 潘颖. 自发性卵巢过度刺激综合征并蒂扭转 1 例 [J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(6): 480.
- (收稿日期: 2019-09-22 编辑: 舒砚)