

## 论著与临床研究

## 不同剂量米非司酮联合曼月乐在子宫腺肌病病灶切除术后的应用效果观察

曹爱岚\*, 孙艳, 赵咏梅

作者单位: 242000 安徽 宣城, 宣城市中心医院妇科

作者简介: 曹爱岚, 皖南医学院, 本科, 副主任医师, 主要研究方向为妇科临床

\* 通信作者, E-mail: tjnj20230306@163.com

【摘要】目的 探讨子宫腺肌病病灶切除术后应用不同剂量米非司酮口服联合曼月乐环宫内放置治疗的临床效果。方法 选取 2019 年 9 月至 2022 年 9 月安徽省宣城市中心医院妇科收治的 80 例子宫腺肌病病灶切除术患者为研究对象, 随机将其分为对照组和观察组各 40 例。对照组术后予以正常剂量米非司酮(10 mg/d)口服联合曼月乐环宫内放置治疗, 观察组术后予以低剂量米非司酮(5 mg/d)口服联合曼月乐环宫内放置治疗。比较两组月经量、子宫体积、痛经程度、肿瘤标志物、血红蛋白、卵巢功能指标及不良反应发生率。结果 与治疗前比较, 两组视觉模拟评分法(VAS)评分、子宫体积、月经量、雌二醇( $E_2$ )、促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、血清糖类抗原 125(CA125)水平均有降低, 血红蛋白(Hb)水平升高( $P < 0.05$ ); 治疗 3 个月后, 两组 VAS 评分、子宫体积、月经量、 $E_2$ 、LH、FSH、CA125 及 Hb 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组不良反应发生率(5.00%)低于对照组(20.00%)( $P < 0.05$ )。结论 在子宫腺肌病病灶切除术后应用曼月乐环宫内放置联合正常剂量及低剂量米非司酮口服治疗, 均可有效改善患者卵巢功能、痛经及贫血症状, 促使子宫体积及月经量恢复正常, 但联合低剂量米非司酮口服治疗安全性较高。

【关键词】子宫腺肌病; 病灶切除术; 米非司酮; 曼月乐环; 性激素水平

【中图分类号】R 711.74

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)05-047-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.05.10

## Clinical observation of different doses of mifepristone combined with Mirena after adenomyosis lesion resection

Cao Ailan\*, Sun Yan, Zhao Yongmei

Department of Gynecology, Xuancheng City Central Hospital, Xuancheng Anhui 242000, P. R. China

\* Corresponding author, E-mail: tjnj20230306@163.com

【Abstract】Objective To explore the clinical effect of different doses of mifepristone orally combined with intrauterine placement of Mirena after adenomyosis lesion resection. Methods 80 patients with adenomyosis treated in the Department of Gynecology of Xuancheng City Central Hospital from September 2019 to September 2022 were selected as the study subjects. They were randomly divided into control group and observation group with 40 cases each. The control group was treated with normal dose of mifepristone orally (10 mg/d) combined with intrauterine placement of Mirena after operation, while the observation group was treated with low dose of mifepristone orally (5 mg/d) combined with intrauterine placement of Mirena after operation. The menstrual volume, uterine volume, degree of dysmenorrhea, tumor marker index, hemoglobin (Hb), ovarian function and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Results Compared with before treatment, both groups showed a decrease in visual analogue scale (VAS) scores, decreased uterine volume, decreased menstrual flow, decreased levels of estradiol ( $E_2$ ), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), serum carbohydrate antigen 125 (CA125), and increased levels of hemoglobin (Hb) ( $P < 0.05$ ). After 3 months of treatment, there was no statistically significant difference in VAS score, uterine volume, menstrual volume,  $E_2$ , LH, FSH, CA125, and Hb levels between the two groups ( $P > 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group (5.00%) was significantly lower compared to the control group (20.00%) ( $P < 0.05$ ). Conclusion After the resection of adenomyosis, the application of intrauterine placement of Mirena combined with normal dose and low dose mifepristone oral treatment can effectively improve the ovarian function, dysmenorrhea and anemia symptoms of patients, and promote the uterine volume and menstrual volume to return to normal, but the combination of low dose mifepristone oral treatment is safer.

【Key words】adenomyosis; lesectomy; mifepristone; Mirena; sex hormone level

子宫腺肌病是指子宫内膜侵入至子宫肌层而引发的一种病变,患者可出现月经异常、进行性痛经加重等症状,若未及时治疗,可造成育龄期妇女不孕,甚至引发重度贫血,危害患者身心健康<sup>[1]</sup>。目前临床根据患者年龄、有无生育要求及病情严重程度等,可选择不同的治疗方式。腹腔镜病灶切除术是对有生育要求的患者常用的一种治疗方式,创伤小、术后恢复快,但手术过程会对周围组织造成一定的损伤,且可能遗留微小病灶,增加术后复发率<sup>[2]</sup>。曼月乐是一种新型宫内节育器,可改善子宫腺肌病患者月经量及痛经等症状,但可能发生脱落、增加不规则出血<sup>[3]</sup>。米非司酮是一种孕激素拮抗剂,有研究显示,将米非司酮与曼月乐联合用于围绝经期异常子宫出血患者,可明显提高疗效及安全性<sup>[4]</sup>。目前临床对子宫腺肌病病灶切除术后于宫内放置曼月乐环联合米非司酮治疗的研究较少,且对米非司酮的使用剂量仍存在争议。本研究旨在探讨子宫腺肌病病灶切除术后应用不同剂量米非司酮口服联合曼月乐环宫内放置治疗的临床效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年9月至2022年9月安徽省宣城市中心医院妇科收治的80例子宫腺肌病病灶切除术患者为研究对象。随机分为对照组和观察组,每组各40例。两组患者病程1~5年,子宫体积90~120 cm<sup>3</sup>,子宫内膜厚度6~10 mm。本研究经伦理委员会批准。

纳入标准:①符合临床子宫腺肌病诊断标准<sup>[5]</sup>,经病理检查确诊为子宫腺肌病;②年龄28~45岁;③符合手术指征,行病灶切除术;④均签署知情同意书。排除标准:①术前3个月内服用过内分泌治疗药物或激素药物者;②脏器功能障碍者;③卵巢囊肿及子宫肌瘤者;④妊娠或哺乳期;⑤严重血液系统疾病、心血管疾病者;⑥米非司酮禁忌者;⑦宫颈恶性病变及其它恶性肿瘤者;⑧精神认知障碍或依从性差者。

### 1.2 方法

两组均行腹腔镜病灶切除术,患者全麻后,于子宫肌层注射稀释后垂体后叶素6 U,根据子宫形态、子宫腺肌病病灶特点,选用不同方式将病灶切除干净,然后电凝止血,检查无误后对切口进行缝合;在手术结束前由

专业医师严格按照操作规范放置由德国拜耳公司生产的曼月乐环,术后给予常规抗感染治疗。在此基础上,对照组于术后第3天开始予米非司酮片(浙江仙琚制药,批准文号:国药准字H10950347,规格:25 mg×1片)进行治疗,方法:口服,10 mg/次,每天1次,连续治疗3个月。观察组于术后第3天开始予以低剂量米非司酮片治疗,方法:口服,5 mg/次,每天1次,连续治疗3个月。

### 1.3 月经量、子宫体积及痛经程度评估

于治疗前及治疗3个月后,通过B超造影获得子宫体积;采用视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS)<sup>[6]</sup>评估患者经期疼痛程度,0分表示无痛,1~3分表示轻微疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10表示剧烈疼痛,无法忍受。记录患者治疗前最后一次及治疗3个月后第一次月经量。

### 1.4 卵巢功能指标、肿瘤标志物指标及血红蛋白水平评估

于治疗前及治疗3个月后,取患者空腹静脉血,离心操作后取血清标本,使用上海恒远生物提供的试剂盒,采用放射免疫法检测患者雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平,采用比色法测得血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平。

### 1.5 不良反应评估

记录两组不良反应发生情况。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析,计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 $t$ 检验,计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基本资料比较

两组患者基本资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组月经量、子宫体积及痛经程度比较

与治疗前比较,两组VAS评分、子宫体积、月经量均有减少( $P < 0.05$ );治疗3个月后,两组VAS评分、子宫体积、月经量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见下页表2。

表1 两组基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	子宫体积 (cm <sup>3</sup> )	子宫内膜厚度 (mm)	临床主要症状[例(%)]		
						经量增多	痛经	经期延长
对照组( $n=40$ )	40	36.46±6.08	3.24±1.02	105.76±10.28	8.29±1.60	19(22.03)	12(50.84)	9(27.11)
观察组( $n=40$ )	40	36.52±6.21	3.19±1.11	106.18±10.95	8.33±1.59	20(22.03)	13(47.45)	7(30.50)
$\chi^2/t$ 值		1.256	1.501	0.935	0.882		0.215	
$P$ 值		0.214	0.137	0.279	0.380		0.898	

表 2 两组月经量、子宫体积及疼痛程度对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	VAS 评分(分)	子宫体积( $\text{cm}^3$ )	月经量(mL)
对照组 ( $n=40$ )	治疗前	7.19 $\pm$ 1.53	105.76 $\pm$ 10.28	98.64 $\pm$ 20.51
	治疗后	2.03 $\pm$ 0.95	88.84 $\pm$ 8.37	62.92 $\pm$ 10.43
	$t$ 值	3.211	3.206	3.328
	$P$ 值	0.003	0.002	0.001
观察组 ( $n=40$ )	治疗前	7.22 $\pm$ 1.56	106.18 $\pm$ 10.95	98.72 $\pm$ 20.59
	治疗后	2.12 $\pm$ 0.86	82.93 $\pm$ 6.68	65.18 $\pm$ 11.29
	$t$ 值	3.143	3.269	3.201
	$P$ 值	0.003	0.002	0.002

2.3 两组卵巢功能指标、肿瘤标志物及 Hb 水平比较

与治疗前比较,两组  $E_2$ 、LH、FSH、CA125 均有降低,Hb 升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗 3 个月后,两组  $E_2$ 、LH、FSH、CA125 及 Hb 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 3。

2.4 两组不良反应发生率比较

观察组不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

3 讨论

子宫腺肌病在育龄期女性中十分常见,目前其病因尚未完全明确<sup>[7]</sup>。子宫腺肌病患者早期无明显症状,随着疾病进展,可出现月经异常、痛经进行性加重等症状,其可使患者生育力降低,并发慢性贫血,严重时可引发恶性病变,发展成为子宫内膜癌,严重影响患者身心健康<sup>[8]</sup>。近年来,随着女性生育年龄推迟、剖宫产及人工流产增多,该病发病率呈逐年增长趋势。因此,探讨有效的治疗方案提高子宫腺肌病患者的临床疗效,改善其预后尤为重要。

临床治疗子宫腺肌病时,对于年轻、有生育要求、病灶局限且症状严重的患者,多首选腹腔镜下病灶切除术,其可在切除病灶的同时保留子宫及生育能力<sup>[9]</sup>。但由于子宫腺肌病病变组织往往表现为局限性或弥漫性病变,与正常肌层组织界限不清,在行病灶切除术时,可能存在微小病灶遗留等情况,增加患者预后不良风险。因此临床在子宫腺肌病患者行病灶切除术后,常联合药物进行预防治疗<sup>[10]</sup>。曼月乐环作为一种避孕节育器,由于其内含有孕激素的缓释系统,临床也用于治疗因子宫内 膜增生、子宫腺肌病导致的月经量过多及严重痛经<sup>[11]</sup>。米非司酮属孕激素受体的拮抗剂,相关研究显示,其应用于子宫腺肌病患者时,可直接作用于病灶的孕激素受体,抑制异位内膜增生及分化,最终使病灶萎缩,但临床对其使用剂量仍存在争议<sup>[12]</sup>。目前临床在子宫腺肌病病灶切除术后于宫内放置曼月乐环治疗的研究较多,但缺乏术后联合不同剂量米非司酮治疗的研究。为探讨子宫腺肌病病灶切除术后于宫内放置曼月乐环联合不同剂量米非司酮治疗的有效性 & 安全性,本研究对其进行深入分析。结果显示,治疗 3 个月后,两组 VAS 评分、子宫体积、月经量及  $E_2$ 、LH、FSH 水平比较差异无统计学意义,提示在子宫腺肌病病灶切除术后应用不同剂量米非司酮口服联合曼月乐环宫内放置治疗,均可有效改善患者卵巢功能及痛经症状,促使子宫体积及月经量恢复正常。分析其原因,曼月乐环放置宫内后,可缓慢定向释放孕激素、血栓素及前列腺素的生成,缓解子宫平滑肌痉挛,改善痛经;同时可抑制内膜上雌激素受体的合成,降低子宫内膜对  $E_2$  的敏感性,抑制子宫内膜增生,促使病灶萎缩,减小子宫体积、月经量;另一方面,子宫腺肌病病灶的发生对性激素的依赖较高,而不同剂量米非司酮均可对孕激素的正常表达起到抑

表 3 两组卵巢功能指标、肿瘤标志物及 Hb 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		$E_2$ (pg/mL)	LH (U/L)	FSH (U/L)	CA125 (U/mL)	Hb (g/L)
对照组( $n=40$ )	治疗前	112.73 $\pm$ 20.14	11.26 $\pm$ 2.58	16.35 $\pm$ 5.86	39.15 $\pm$ 8.72	82.51 $\pm$ 12.89
	治疗后	32.87 $\pm$ 6.46	8.04 $\pm$ 1.26	13.90 $\pm$ 4.38	25.87 $\pm$ 5.66	117.92 $\pm$ 15.48
	$t$ 值	3.173	3.125	2.247	3.016	2.820
	$P$ 值	0.003	0.003	0.027	0.003	0.007
观察组( $n=40$ )	治疗前	110.89 $\pm$ 21.35	11.561 $\pm$ 2.62	16.62 $\pm$ 5.75	39.16 $\pm$ 6.54	82.58 $\pm$ 12.65
	治疗后	33.63 $\pm$ 6.52	6.73 $\pm$ 1.05	10.08 $\pm$ 3.13	26.02 $\pm$ 5.71	116.21 $\pm$ 15.43
	$t$ 值	3.078	3.364	3.228	3.168	2.740
	$P$ 值	0.003	0.002	0.003	0.003	0.008

表 4 两组不良反应发生率比较[例(%)]

组别	恶心	乳房胀痛	月经量稀少	不规则阴道出血	总不良反应发生率
对照组( $n=40$ )	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	8(20.00)
观察组( $n=40$ )	1(2.50)	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	2(5.00)
$\chi^2$ 值					4.114
$P$ 值					0.043

制作用,使体内雌性激素及孕酮含量明显降低,同时可抑制子宫内膜腺体血流量,从而促使腺肌病灶衰退死亡,改善临床症状<sup>[13-14]</sup>。

血清 CA125 是反映机体是否存在肿瘤的标志物,其值的高低可反映子宫腺肌病的治疗效果及严重程度。Hb 是红细胞的主要成分,其值的高低可有效反映机体是否贫血及贫血严重程度<sup>[15]</sup>。有研究显示,对子宫腺肌病患者予以相关药物治疗,可有效改善患者血清 CA125 水平,缓解临床症状<sup>[16]</sup>,在子宫腺肌病患者中予以不同剂量米非司酮,均可改善患者血红蛋白水平<sup>[17]</sup>。在本研究中,治疗 3 个月后两组 CA125 及 Hb 水平比较差异无统计学意义,提示在子宫腺肌病病灶切除术后应用不同剂量米非司酮口服联合曼月乐环宫内放置,均可改善患者贫血症状,降低血清肿瘤标志物水平。这可能是由于米非司酮具有强效孕激素拮抗作用,因此低剂量米非司酮与曼月乐环联合应用也能起到良好的临床效果<sup>[18]</sup>。本研究观察组不良反应发生率较对照组低,提示在子宫腺肌病病灶切除术后应用低剂量米非司酮与曼月乐环治疗安全性更高。这可能与米非司酮的不良反发生率呈剂量依赖性有关。

综上所述,在子宫腺肌病病灶切除术后应用曼月乐环宫内放置联合正常剂量及低剂量米非司酮口服治疗,均可有效改善患者卵巢功能、痛经及贫血症状,促使子宫体积及月经量恢复正常,但联合低剂量米非司酮口服治疗安全性较高。同时本研究存在样本选取量有限、观察时间较短、未进行多中心对比等局限,在后期研究中,可增加样本量进行多中心对比,进一步分析不同联合方案的疗效及安全性。

## 【参考文献】

- [1] Bulun SE, Yildiz S, Adli M, et al. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing [J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(6): 1086-1097.
- [2] 郑素霞,王金辉,叶天华,等. 腹腔镜下病灶切除术联合曼月乐治疗子宫腺肌病的疗效 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(2): 281-283.
- [3] 张爱凤,陈富强. 腹腔镜下子宫内膜切除术联合曼月乐治疗子宫腺肌病的临床效果分析 [J]. 贵州医药, 2020, 44(7): 1115-1116.
- [4] 郭睿,邓春霞,张凡. 曼月乐联合米非司酮对围绝经期异常子宫出血并轻度贫血患者月经量,血红蛋白及性激素的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(10): 85-88.
- [5] 陈倩,李蕴薇,王姝,等. 子宫腺肌症患者临床特点回顾性分析 [J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(2): 150-155.
- [6] 张耀飞,于皓,沈燕华,等. 复方醋酸棉酚片联合 LNG-IUS 对子宫腺肌症患者痛经程度及子宫体积的影响 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 38(5): 542-543.
- [7] Cozzolino M, Tartaglia S, Pellegrini L, et al. The effect of uterine adenomyosis on IVF outcomes: a systematic review and Meta-analysis [J]. Reprod Sci, 2022, 29(11): 3177-3193.
- [8] 刘子康,孙伟伟,赵瑞华. 桂枝茯苓胶囊联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌病临床疗效的 Meta 分析 [J]. 现代中医临床, 2020, 27(3): 33-40.
- [9] 李丽芳,王琦,潘少波. 腹腔镜下子宫腺肌病病灶切除术后复发的影响因素及预防对策分析 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(2): 230-232.
- [10] 张凡,辛德梅. 腹腔镜病灶切除术联合 GnRH-a 治疗子宫腺肌症的效果及对患者血清 MMP-9, VEGF, CA125 水平的影响 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(5): 507-508.
- [11] 郭爱玲,刘萍,马艳,等. GnRH-α 联合曼月乐环对子宫腺肌病患者卵巢功能、性激素水平及性生活质量的影响 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(4): 75-78.
- [12] 蒋秋丽. 左炔诺孕酮宫内缓释系统联合小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病的效果 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(19): 65-68.
- [13] 吴晓虹,张文杰,武冬娜. 子宫腺肌病患者采用曼月乐联合小剂量米非司酮治疗的效果及对血清神经生长因子可溶性 CD147 血管内皮生长因子水平变化的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25(1): 50-54.
- [14] 何蔚,李爱玲,任黔川. 左炔诺孕酮宫内缓释系统与米非司酮治疗子宫腺肌病疗效的 Meta 分析 [J]. 中国医师杂志, 2021, 23(6): 890-897.
- [15] 于丽霞,徐琳瑛. 高强度聚焦超声联合左炔诺孕酮宫内缓释系统对子宫腺肌病患者血清 CA125、抗子宫内膜抗体、血红蛋白及卵巢功能的影响 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(4): 33-36.
- [16] 冯华萍,赵绍杰,唐艳. 左炔诺孕酮缓释系统联合达菲林治疗子宫腺肌症的疗效及对血清 CA125 CA199 HE4 的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25(1): 1-5.
- [17] 葛丽萍. 不同剂量米非司酮治疗子宫腺肌病 238 例临床观察 [J]. 中国医药导刊, 2019, 21(7): 417-420.
- [18] 刘建忠,张春花,刘婷婷. 不同剂量米非司酮治疗子宫腺肌病患者的效果和血清学研究 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 31-33.

(收稿日期:2023-07-11 编辑:杨叶)

(上接第 43 页)

- [20] 简宇芝,白昌民. 孕前和孕期腹腔镜下宫颈环扎术治疗宫颈机能不全临床资料分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(4): 104-108.
- [21] 刘琰,郝媛,李兰兰. 腹腔镜下宫颈环扎术对妊娠期宫颈机能不全患者妊娠结局的影响分析 [J]. 贵州医药, 2022, 46(10): 1589-1591.
- [22] 周玉华,符梅沙,吴小妹,等. 预防性宫颈环扎术和紧急性宫颈环扎术治疗宫颈机能不全患者的临床疗效及安全性比较 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(14): 1537-1540.
- [23] Yüksel şimşek S, şimşek E, Doğan Durdağ G, et al. Prevention of preterm delivery by cervical cerclage; a comparison of prophylactic and emergency procedures [J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2021, 22(1): 22-28.
- [24] 管祎祺,韩劲松,张坤,等. 孕前宫颈环扎术治疗宫颈机能不全 20 例 [J]. 中国微创外科杂志, 2021, 21(8): 755-758.

(收稿日期:2023-10-10 编辑:陈郢霖)