

# 肌壁大部切除-子宫重建术联合左炔诺孕酮宫内缓释系统 治疗中重度子宫腺肌病的疗效及对卵巢功能的影响

王慧丽,范晓芳,张琳

(上海市普陀区妇婴保健院,上海 200062)

**摘要:****目的** 观察肌壁大部切除-子宫重建术(MURU)联合左炔诺孕酮宫内缓释系统(MIR)治疗中重度子宫腺肌病的疗效及其对卵巢功能的影响。**方法** 选取2014年1月至2016年1月在上海市普陀区妇婴保健院治疗的中、重度子宫腺肌病患者60例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各30例。观察组行MURU+MIR,对照组行MURU+术后注射醋酸亮丙瑞林微球(GnRHa)。分别于术前、术后6月、12月时评估患者的痛经症状、经量评分、血清糖类抗原125(CA125)、子宫体积、血清抗缪勒氏管激素(AMH)值,对上述指标进行两组间以及术前术后比较。**结果** 观察组与对照组术后6月、12月痛经评分、经量评分、CA125与子宫体积均比术前降低(均 $P<0.05$ );两组术后6月、12月痛经评分均为0分,观察组术后6月、12月的经量评分、CA125与子宫体积均显著低于对照组(均 $P<0.05$ )。两组自身术前与术后6月、12月血清AMH比较,均差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。观察组血清AMH术前、术后6月、术后12月分别与对照组血清AMH术前、术后6月、术后12月比较,均差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。**结论** MURU联合MIR治疗中重度子宫腺肌病的疗效好,且近期不影响卵巢功能,值得推广。

**关键词:**肌壁大部切除;子宫重建术;左炔诺孕酮宫内缓释系统;子宫腺肌病;卵巢功能

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.026

## Efficacy of major uterine wall resection-reconstruction of the uterus combined with mirena in the treatment of moderate and severe adenomyosis and the effects on ovarian function

WANG Huili, FAN Xiaofang, ZHANG Lin

(Shanghai Putuo District Maternal and Infant Health Hospital, Shanghai 200062, China)

**Abstract: Objective** To explore the efficacy of major uterine wall resection-reconstruction of the uterus (MURU) combined with mirena (MIR) in the treatment of moderate and severe adenomyosis and the effects on ovarian function. **Methods** 60 patients with moderate and severe adenomyosis from January 2014 to January 2016 in Shanghai Putuo District Maternal and Infant Health Hospital were selected and randomly divided into observation group and control group. Observation group (30 cases) was treated with MURU combined with MIR, and control group (30 cases) was treated with MURU combined with GnRHa. Dysmenorrhea score, menstrual blood volume score, serum carbohydrate antigen 125 (CA125) and uterine volume before and after treatment were observed and compared between groups. **Results** The dysmenorrhea score, menstrual blood volume score, CA125 and uterine volume in the observation group and the control group were lower than those before treatment ( $P<0.05$ ). Two groups of dysmenorrhea scores were 0 points after treatment, the scores of menstrual blood volume score, CA125 and uterine volume were lower in the observation group than those in the control group after treatment. There was no significant difference in serum AMH between the two groups before and after operation ( $P>0.05$ ). The serum

- [2] CARPANEDA CA, RIBEIRO MT. Study of the histologic alteration and viability of the adipose graft in humans [J]. Aesth Plast Surg, 1993, 17: 43.
- [3] GUERREROSANTOS J, MENDOZA AG, MASMEDA Y. Long-term survival of free fat grafts in muscle: an experimental study in rats [J]. Aesth Plast Surg, 1996, 20: 403.
- [4] 于江, 朱灿, 曹思佳, 等. 微整形注射美容 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 197-198.
- [5] KURITA M, MATSUMOTO D, SHINGEURA T, et al. Influence of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates optimized centrifugation for liposuction and cell isolation [J]. Plast Reconstr Surg, 2008, 121(3): 1033-1041.
- [6] ROSE JG JR, LUCARELLI MJ, LEMKE BN, et al. Histologic comparison of autologous fat processing methods [J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2006, 22(3): 195-200.
- [7] YOSHIMURA K, COLEMAN SR. Complications of fat grafting: how they occur and how to find, avoid, and treat them [J]. Clin Plast Surg, 2015, 42(3): 383-388.
- [8] 齐向东, 周婕. 自体脂肪颗粒与富血小板血浆联合应用于面部年轻化的临床效果 [J]. 中华医学美容美容杂志, 2016, 22(2): 78-80.
- [9] 王昕, 陈小平, 林金德, 等. 自体富血小板血浆-脂肪颗粒填充面部凹陷的临床应用及 Fuzzy 评价 [J]. 中华医学美容美容杂志, 2014, 20(1): 18-21.
- [10] 张谊, 邱晓东. 自体脂肪移植术并发症的产生、预防和处理 [J]. 组织工程与重建外科杂志, 2016, 12(1): 60-62.

(收稿日期: 2017-12-17, 修回日期: 2018-02-13)

AMH of preoperative, postoperative 6 months and postoperative 12 months were compared with the control group of serum AHM before and after surgery, and the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** MURU combined with MIR in the treatment of moderate and severe adenomyosis is effective, with no effects on ovarian function in short time, which is worthy of promotion.

**Key words:** Major uterine wall resection; Uterine reconstruction; Mirena; Adenomyosis; Ovarian function

子宫腺肌病(Adenomyosis, ADE)是子宫内膜腺体和间质侵入子宫肌层形成弥漫或局限性的病变,发病率约10%,是妇科常见病。以痛经、经量多以及经期长为主要表现,严重影响患者的身心健康及生活质量<sup>[1]</sup>。传统的治疗方法是子宫全切术,但切除子宫对部分患者的生理、心理会有不同程度的影响。肌壁大部切除-子宫重建术(Major uterine wall resection and reconstruction of the uterus, MURU)联合左炔诺孕酮宫内缓释系统(商品名为曼月乐Mirena, MIR)是治疗ADE的新方法<sup>[2]</sup>。国外有研究表明, MURU联合MIR治疗ADE效果较好<sup>[3]</sup>。但MURU治疗ADE的同时切除了较多子宫组织,子宫组织的减少可能会影响子宫与卵巢之间的血液供应关系,从而影响卵巢的功能。因此,本文拟在探讨MURU联合MIR治疗中重度ADE的临床疗效的同时,研究MURU联合MIR对患者卵巢功能产生的影响,为MURU联合MIR的推广运用提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象为2014年1月至2016年1月在上海市普陀区妇婴保健院治疗的中、重度ADE患者60例。患者均为女性;年龄( $38.14 \pm 9.13$ )岁,年龄范围为30~48岁。按照随机数字表法,60例患者被随机分为观察组和对照组,各30例。纳入标准:妇科检查、阴道彩超及血清糖类抗原125(CA125)水平检测确诊为ADE,且患者均有痛经史。排除标准:恶性肿瘤患者;无法随访者;按彩超所测腺肌瘤最大直径或子宫单侧肌壁厚度将ADE患者分为轻、中、重度。轻度ADE:肌壁厚度或腺肌瘤最大直径 $<35$  mm;中度ADE:肌壁厚度或腺肌瘤最大直径为35~49 mm;重度ADE:肌壁厚度或腺肌瘤最大直径 $\geq 50$  mm<sup>[4]</sup>。两组患者在性别、年龄、病情等基本资料方面,均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。此次研究经医院伦理委员会审核批准,所有受试对象知情同意。

**1.2 治疗方法** 观察组行MURU+MIR(德国拜耳制药公司,生产批号TU00RH1),手术过程参考文献[4],对照组行MURU+术后注射醋酸亮丙瑞林微球(促性腺激素释放激素激动剂, GnRHa, 上海丽珠制药有限公司,生产批号140402)。MURU手术方法同样参考文献[4],醋酸亮丙瑞林微球注射方

法:在月经第1天前臂皮下注射,每次3.75 mg,每28天注射1次,连续3个周期。治疗后定期随访。

**1.3 观察指标** 分别于术前、术后6月、12月时评估患者的痛经症状、经量评分、CA125、子宫体积、血清抗缪勒氏管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)值。

**1.3.1 痛经症状** 痛经评分采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分标准<sup>[5]</sup>。在纸上划一条10 cm的横线,横线的一端为0,表示无痛;另一端为10,表示剧痛;中间部分表示不同程度的疼痛。让患者根据自我感觉在横线上划一记号,表示疼痛的程度,分数越高表示越疼痛。

**1.3.2 经量评分** 月经量采用月经失血图法(pictorial blood loss assessment chart, PBAC法)<sup>[6]</sup>,轻度:血染面积占卫生巾面积的比例 $<1/3$ ,中度:血染面积占卫生巾面积的比例为 $1/3 \sim 3/5$ ,重度:血染整个卫生巾;轻度、中度、重度的评分依次为1分、5分、20分。记录每张卫生巾的评分、数量及天数后计算PBAC评分,评分越高表明月经量越多。

**1.3.3 CA125与子宫体积** 采用放射免疫分析法检测患者的CA125。根据公式 $V = \pi/6 \times a \times b \times c$ 计算子宫体积, V表示体积, a、b、c为超声所测的子宫长径、横径、厚度。

**1.3.4 血清AMH** 抽取观察组和对照组术前、术后6月、12月静脉血约5 mL,运用离心机离心( $3\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心11 min),提取上层血清后置 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下备用,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测AMH水平。

**1.4 统计学方法** 采用SAS 9.2版软件对数据进行整理和统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$ 成组或两因素重复测量方差分析+Dunnett- $t$ 检验+成组 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组痛经评分及经量评分比较** 观察组与对照组术后6月、12月痛经评分及经量评分均比术前降低,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ );两组的痛经评分及经量评分术前比较,均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。两组术后6月、12月痛经评分均为0分,观察组术后6月、12月的经量评分均比对照组的评分低,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。见表1。

表 1 两组痛经评分及经量评分比较/(分, $\bar{x}\pm s$ )

| 组别   | 例数 | 术前           | 术后 6 月                   | 术后 12 月                  | 整体分析           | 组间 <i>F/P</i> 值 | 时间 <i>F/P</i> 值     | 交互 <i>F/P</i> 值 |
|------|----|--------------|--------------------------|--------------------------|----------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| 痛经评分 |    |              |                          |                          | (HF 系数:0.5000) | 0.004/<br>0.952 | 417.734/<br>0.000   | 0.004/<br>0.952 |
| 对照组  | 30 | 6.37±2.45    | 0 <sup>b</sup>           | 0 <sup>b</sup>           |                |                 |                     |                 |
| 观察组  | 30 | 6.41±2.39    | 0 <sup>b</sup>           | 0 <sup>b</sup>           |                |                 |                     |                 |
| 经量评分 |    |              |                          |                          | (HF 系数:0.5897) | 3.623/<br>0.062 | 1,903.089/<br>0.000 | 0.248/<br>0.620 |
| 对照组  | 30 | 161.05±21.64 | 34.21±6.32 <sup>ab</sup> | 19.94±4.52 <sup>ab</sup> |                |                 |                     |                 |
| 观察组  | 30 | 159.21±23.17 | 28.91±4.53 <sup>b</sup>  | 16.24±3.72 <sup>b</sup>  |                |                 |                     |                 |

注:整体分析为两因素重复测量方差分析。组间比较为成组 *t* 检验,两组比,<sup>a</sup>*P*<0.05。时间两两比较为 Dunnett-*t* 检验,和术前比,<sup>b</sup>*P*<0.05

表 2 两组术前术后 CA125、子宫体积及血清 AMH 比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别                       | 例数 | 术前            | 术后 6 月                    | 术后 12 月                   | 整体分析           | 组间 <i>F/P</i> 值 | 时间 <i>F/P</i> 值   | 交互 <i>F/P</i> 值 |
|--------------------------|----|---------------|---------------------------|---------------------------|----------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| CA125/U·mL <sup>-1</sup> |    |               |                           |                           | (HF 系数:0.5143) | 0.182/<br>0.672 | 221.995/<br>0.000 | 0.196/<br>0.660 |
| 对照组                      | 30 | 75.93±35.12   | 12.14±3.93 <sup>ab</sup>  | 10.37±3.69 <sup>ab</sup>  |                |                 |                   |                 |
| 观察组                      | 30 | 77.14±34.65   | 9.64±3.72 <sup>b</sup>    | 7.58±3.02 <sup>b</sup>    |                |                 |                   |                 |
| 子宫体积/m <sup>2</sup>      |    |               |                           |                           | (HF 系数:0.5929) | 1.578/<br>0.214 | 310.650/<br>0.000 | 0.006/<br>0.937 |
| 对照组                      | 30 | 292.05±102.83 | 63.24±21.36 <sup>ab</sup> | 62.37±23.05 <sup>ab</sup> |                |                 |                   |                 |
| 观察组                      | 30 | 281.73±96.12  | 51.17±19.56 <sup>b</sup>  | 49.47±21.64 <sup>b</sup>  |                |                 |                   |                 |
| AMH                      |    |               |                           |                           | (HF 系数:0.8900) | 0.282/<br>0.598 | 0.877/<br>0.351   | 0.457/<br>0.500 |
| 对照组                      | 30 | 1.25±0.33     | 1.34±0.26                 | 1.35±0.22                 |                |                 |                   |                 |
| 观察组                      | 30 | 1.28±0.37     | 1.29±0.21                 | 1.30±0.19                 |                |                 |                   |                 |

注:整体分析为两因素重复测量方差分析。组间比较为成组 *t* 检验,两组比,<sup>a</sup>*P*<0.05。时间两两比较为 Dunnett-*t* 检验,和术前比,<sup>b</sup>*P*<0.05

**2.2 两组 CA125 与子宫体积比较** 观察组与对照组术后 6 月、12 月 CA125 与子宫体积均比术前降低,均差异有统计学意义(均 *P*<0.05);两组的 CA125 与子宫体积术前比较,均差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。观察组术后 6 月、12 月的 CA125 与子宫体积均比对照组低,均差异有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 2。

**2.3 两组患者血清 AMH 比较** 观察组与对照组自身术前与术后 6 月、12 月血清 AMH 比较,均差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。分别将两组患者血清 AMH 比较,观察组血清 AMH 术前、术后 6 月、术后 12 月分别与对照组血清 AHM 术前、术后 6 月、术后 12 月比较,均差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。见表 2。

3 讨论

对 ADE 患者的治疗,传统的治疗方法是子宫全切术,但切除子宫对部分患者的生理、心理会有不同程度的影响。临床上也有药物保守疗法,但存在

治疗不彻底和易复发的问题。近几年,国内外有研究表明<sup>[3,7]</sup>,MURU 联合 MIR 治疗 ADE 效果较好。

本研究中,观察组与对照组术后 6 月、12 月痛经评分及经量评分均比术前降低(均 *P*<0.05);两组术后 6 月、12 月痛经评分均为 0 分,且观察组术后 6 月、12 月的经量评分均比对照组的评分低(均 *P*<0.05)。与陈小媚等<sup>[8]</sup>的研究结果一致。ADE 患者有痛经症状是由于子宫病灶的反复出血和纤维化,而经量增多主要是因为内膜面积增大和肌壁对血管的钳闭作用减弱或消失<sup>[9]</sup>。本研究中观察组与对照组经过 MURU 后,痛经症状消失,经量减少,主要是因为 MURU 切除了病灶缩小了宫腔。观察组 MURU 联合 MIR 后比对照组 MURU 联合术后注射 GnRHa 经量减少更明显,其原因可能是 MIR 中的左炔诺孕酮也可以减少经量<sup>[10]</sup>,它在患者子宫中维持较高的浓度,持续作用于子宫内膜,从而缓解子宫内膜的病理状态<sup>[11]</sup>。虽然 GnRHa 通过刺激黄体生成素和促卵泡激素的释放,从而使卵巢激素

水平明显下降,出现暂时性闭经,缩小子宫体积,缓解痛经。但此药物不能在患者体内一直维持较高浓度,且停止药物注射后,患者症状有可能反弹<sup>[12]</sup>。本研究中,观察组与对照组术后6月、12月CA125与子宫体积均比术前降低(均 $P<0.05$ );观察组术后6月、12月的CA125与子宫体积均比对照组低(均 $P<0.05$ )。与赵菁等<sup>[7]</sup>的研究结果相似。观察组与对照组经MURU后,子宫体积均变小。但观察组子宫体积比对照组的下降更多,其可能原因是,MURU切除范围较广,在切除子宫内膜病灶时,可能有肉眼不易发现的病灶残留,而MIR在宫内可缩小子宫残留病灶的体积<sup>[13]</sup>。

虽然MURU并未破坏子宫的滋养血管,但切除了较多子宫组织,这可能会导致子宫内部血流的重新分配,进而可能会影响子宫与卵巢之间的血液供应关系,从而影响卵巢的功能。因此,本文在探讨MURU联合MIR治疗中重度ADE的临床疗效的同时,研究MURU联合MIR对患者卵巢功能产生的影响。AMH是一种单糖蛋白,研究表明<sup>[14]</sup>,血清AMH可较好的反映卵巢功能,且不受卵巢周期性变化的影响。由于其可以比FSH、LH等预测指标更好的诊断早期卵巢衰竭,故此次研究采用AMH值反映卵巢功能。本研究中发现,观察组与对照组自身术前与术后6月、12月血清AMH比较,均差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。观察组血清AMH术前、术后6月、术后12月分别与对照组血清AMH术前、术后6月、术后12月比较,均差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。表明MURU联合MIR不会影响患者卵巢功能,与牟萌<sup>[15]</sup>的研究结果一致。MUEU并未对卵巢造成直接的物理性损伤;且手术虽然改变了子宫内部解剖结构,使血流重新分配,但子宫与卵巢之间存在大量的侧支循环。所以,MURU虽然改变了子宫与卵巢间的血流平衡,但不会使卵巢因缺血而影响其功能<sup>[16]</sup>。有研究也表明,宫内放置MIR不影响卵巢功能<sup>[17]</sup>。

综上所述,MURU联合MIR治疗中重度ADE的临床疗效好,且MURU联合MIR短期内不影响患者的卵巢功能。

## 参考文献

[1] HONG SC, KHOO CK. An update on adenomyosis uteri[J]. Gynecology and Minimally Invasive Therapy, 2016, 5(3): 106-108.

[2] GRIMBIZIS GF, MIKOS T, TARLATZIS B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis[J]. Fertility and sterility, 2014, 101(2): 472-487.

[3] SASA H, IMAI K, SUZUKI A, et al. Comparison of low-dose dienogest with low-dose danazol for long-term treatment of adenomyosis[J]. Obstetrics & Gynecology, 2014, 123(2): 97S-98S.

[4] 肖雁冰, 赵菁, 李青汉, 等. “肌壁大部切除-子宫重建术”治疗中, 重度子宫腺肌病的术式与安全性探讨[J]. 遵义医学院学报, 2012, 35(4): 302-305.

[5] WANG Y, JIANG X, WANG S. The influence of mifepristone to caspase 3 expression in adenomyosis[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2014, 41(2): 154-157.

[6] 李莉莎, 温思思, 甘海英. GnRHa 亮丙瑞林联合曼月乐环保守治疗子宫腺肌症 38 例临床分析[J]. 药品评价, 2016, 13(20): 50-51.

[7] 赵菁, 李青汉, 方德容, 等. 肌壁大部切除-子宫重建术联合曼月乐治疗中, 重度子宫腺肌病的疗效[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(15): 2464-2466.

[8] 陈小媚, 邹宇君, 江燕. 肌壁大部切除-子宫重建术联合曼月乐治疗中, 重度子宫腺肌病的疗效[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(29): 4378-4380.

[9] 李攀, 顾振鹏, 刘顺振, 等. CYP19, COMT 等位基因突变与子宫内异位症和子宫腺肌病的相关性研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2013, 9(1): 60-64. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2013.01.014

[10] VAN SCHOU BROECK D, VAN DEN BOSCH T, AMEYE L, et al. Pain and bleeding pattern related to levonorgestrel intrauterine system(LNG-IUS) insertion[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013, 171(1): 154-156.

[11] 王华. 曼月乐对子宫腺肌症患者痛经及经量增多的治疗效果分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(10): 1339-1340.

[12] 李志霞. GnRH-a 联合 LNG-IUS 治疗大子宫腺肌病和子宫肌瘤的近期临床疗效观察[J]. 长春: 吉林大学, 2014.

[13] DEPYPERE H, INKI P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review[J]. Climacteric, 2015, 18(4): 470-482.

[14] SKAIBA P, CYGAL A, MADEJ P, et al. Is the plasma anti-Müllerian hormone(AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? [J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2011, 158(2): 254-259.

[15] 牟萌. “肌壁大部切除-子宫重建术”对卵巢功能影响的初步研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2015.

[16] 张春玉, 蒋本贵, 钟惠珍, 等. 腹腔镜下子宫动脉上行支阻断术治疗子宫肌瘤对卵巢功能的影响[J]. 中国现代医生, 2011, 49(11): 34-36.

[17] 季菲, 何艳, 丁岩. 左炔诺孕酮宫内节育系统对子宫腺肌病疼痛及对卵巢功能的影响[J]. 新疆医学, 2016, 46(8): 919-922.

(收稿日期: 2017-09-01, 修回日期: 2017-10-15)