

# 左炔诺孕酮宫内缓释系统放置时机与月经模式改变的研究与应用

况元元 许锐\* 陈小丽 黄佳琴

湖北省黄冈市黄州区新港北路88号黄冈市妇幼保健院 湖北黄冈 438000

**摘要：**目的：探讨左炔诺孕酮宫内缓释系统（LNG-IUS）用于预防子宫内膜息肉术后复发，手术时机在月经第4-7天，第7-14天，第14-30天三个不同时期，对术后出现月经模式改变的影响。方法：选取2019年1月至2023年6月在黄冈市妇幼保健院住院患者354例，诊断均为子宫内膜息肉，并自愿要求宫腔镜子宫内膜息肉电切术中即时放置LNG-IUS。根据手术时间不同，分为3组，A组（112例）：月经第4-7天；B组（118例）：月经第7-14天；C组（123例）：月经第14-30天。随访1年时间，观察指标：1. 不规则阴道出血或经期延长持续时间，2. 闭经或月经稀发出现时间。结果：C组在术后不规则阴道出血或经期延长持续时间方面明显比A组和B组长（ $P < 0.05$ ），A组与B组在不规则阴道出血或经期延长持续时间无差异（ $P > 0.05$ ）。在闭经或月经稀发出现时间方面，三组差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。结论：在月经前半周期手术（月经4-14天内），术后不规则阴道出血或经期延长持续时间更短，更适合行手术治疗。出现闭经及月经稀发与手术时机无关联。

**关键词：**左炔诺孕酮宫内缓释系统；子宫内膜息肉；手术时机；月经模式

## 引言

左炔诺孕酮宫内缓释系统（LNG-IUS）-曼月乐环，是一种宫内避孕装置，含有52 mg左炔诺孕酮，每日平均释放20ug左炔诺孕酮，药物使用5年，主要用于避孕，但同时能治疗部分妇科疾病，如：痛经、月经量多、子宫腺肌症等。同时对预防子宫内膜息肉术后复发有非常好的效果，可以减少再次手术。但是，LNG-IUS的应用会伴随一些不良反应，如月经模式的改变：闭经、月经稀发、月经量少、不规则阴道出血、经期延长等。有学者研究：导致LNG-IUS取出的最主要原因是阴道不规则出血、LNG-IUS下移及闭经<sup>[1]</sup>，月经量少为大多数患者所接受，但不规则阴道出血及闭经则导致部分患者不能接受而取环。有利的出血模式下，曼月乐的使用者将获得更高的满意度，并且取出率将显著降低，而患者的治疗体验也会有所提升<sup>[2]</sup>。

本课题研究主要指标为月经模式改变：不规则阴道出血或经期延长、月经稀发或闭经。LNG-IUS推荐放置时机为月经第4-7天经量较少时<sup>[3]</sup>。但门诊就诊患者手术及放环时间不能均保障在月经4-7天内，为满足患者就医需求，往

往手术及放环时间即为患者随机就诊时间，本课题研究单因素疾病子宫内膜息肉患者，宫腔镜下子宫内膜息肉电切术中即时放置LNG-IUS，手术时机分别为月经第4-7天，第7-14天，第14-30天。探讨放环时机与月经模式改变之间关系，为临床手术时机的选择提供依据。

## 1. 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2023年6月在黄冈市妇幼保健院住院患者，诊断均为子宫内膜息肉，并自愿要求宫腔镜下子宫内膜息肉电切术中即时放置LNG-IUS。根据手术时间不同，分为3组，A组：月经第4-7天；B组：月经第7-14天；C组：月经第14-30天。对三组的年龄、行经时间、月经周期、病程等一般资料比较，进行差异性分析。

**纳入标准：**①患者均经三维超声确诊为子宫内膜息肉，②患者自愿要求宫腔镜子宫内膜息肉电切术中即时放置LNG-IUS，术前知情同意且签署手术同意书；③宫腔深度 $\leq 9$ cm；④经后无性生活。排除标准：①有手术及放置LNG-IUS的禁忌证；②对孕激素过敏史；③肝肾功能异常。本课

题研究通过了医院医学伦理委员会审核及批准。

### 1.2 手术及 LNG-IUS 放置

手术均由本院 2 名副主任医师进行规范操作，术中规范行宫腔镜内膜息肉电切术，并放置 LNG-IUS，宫腔镜检查环位置正常。做好详细记录。

### 1.3 观察指标

不规则阴道出血持续时间（单位：月）

经期延长持续时间（单位：月），

出现月经稀发（单位：月）

出现闭经的时间（单位：月）。

随访 1 年时间，统计出现月经模式改变患者的以上指标，不规则阴道出血与经期延长往往不能严格区分，故将不规则阴道出血及经期延长归为一个指标，月经稀发和闭经归为一个指标。

### 1.4 随访方法

患者手术后第 1、3、6、12 个月以及之后每年返院复查超声，如不能按时复查则通过电话进行随访，并由一名专业妇科医生记录患者各项观察指标。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行分析，计量资料描述采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ )，比较采用单因素方差分析；组间差异两两比较采用 LSD 方法；以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2. 结果

### 2.1 三组一般资料比较

三组的年龄、发病前行经天数、月经周期、病程等一般资料比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，资料具有可比性。见表 1

表 1 三组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	平素行经时间 (天)	平素月经周期 (天)	病程 (月)
A 组	113	39.08 ± 6.936	5.75 ± 0.37	28.25 ± 2.162	3.13 ± 2.24
B 组	118	40.49 ± 6.816	5.50 ± 1.60	28.41 ± 2.273	2.27 ± 2.358
C 组	123	40.43 ± 6.836	6.05 ± 0.62	28.51 ± 2.47	3.07 ± 2.145
F		1.037	2.37	0.357	1.043
p		0.302	0.195	0.722	0.227

### 2.2 三组随访 1 年

在 1 年期间内，出现不规则阴道出血或经期延长的患者，A 组有 64 例，B 组 72 例，C 组 81 例。出现闭经或月经稀

发 A 组有 52 例，B 组 56 例，C 组 54 例。在不规则阴道出血或经期延长持续时间方面进行比较，采用单因素方差分析，三组差异有显著性 ( $P < 0.01$ )，在闭经或月经稀发出现时间方面，三组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2

表 2 三组不良反应比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	不规则阴道出血或月经延长持续时间 (月)	例数	闭经或月经稀发出现时间 (月)
A 组	64	2.76 ± 1.567	52	7.88 ± 2.438
B 组	72	2.65 ± 2.348	56	8.33 ± 1.763
C 组	81	5.96 ± 3.085	54	7.20 ± 4.020
F		31.00		1.990
P		0.002		0.140

### 2.3 组间差异继续采用 LSD 方法

在不规则阴道出血或月经延长持续时间方面，对三组进行组间差异的两两比较。结果显示：C 组与 A、B 组间比较， $P < 0.05$ ，差异都具有统计学意义，A 组与 B 组组间比较， $P > 0.05$ ，差异都无统计学意义。

C 组在术后不规则阴道出血或月经延长持续时间方面明显比 A 组和 B 组长，A 组与 B 组在不规则阴道出血或月经延长持续时间无差异。见表 3

表 3 不规则阴道出血或月经延长持续时间组间比较

		多重比较			
		因变量：不规则阴道出血或月经延长持续时间			
(I) 组别	(J) 组别	均值差 (I-J)	标准误	显著性	95% 置信区间 下限 上限
A 组	B 组	0.110	0.478	0.819	-0.83 1.05
	C 组	-3.204*	0.478	0.000	-4.15 -2.26
LSD B 组	A 组	-0.110	0.478	0.819	-1.05 0.83
	C 组	-3.314*	0.478	0.000	-4.26 -2.37
C 组	A 组	3.204*	0.478	0.000	2.26 4.15
	B 组	3.314*	0.478	0.000	2.37 4.26

## 3. 讨论

子宫内膜息肉 (endometrial polyps, EPs) 是妇科常见疾病，部分患者并无明显临床症状，仅在体检妇科超声时偶然发现，另部分患者会因有临床症状而就诊，如：不孕、经期延长、排卵期出血、下腹痛、白带异常等。目前对于子宫内膜的标准手术治疗方法为宫腔镜息肉电切术 (TCRP)，在宫腔镜下准确找到内膜息肉位置，通过宫腔镜电切设备精准彻底切除息肉组织<sup>[4]</sup>。虽彻底切除，但术后仍然存在复发的特点，据报道 EP 复发率高达 43%<sup>[5]</sup>。有诸多文献研究指出，宫腔镜术后放置 LNG-IUS 利于改善患者子宫内膜厚度及月经量，能显著预防息肉术后复发<sup>[6-7]</sup>。2022 年子宫内膜息肉

诊治中国专家共识指出<sup>[8]</sup>: 对于近期无生育要求的绝经前子宫内膜息肉患者可采用 LNG-IUS 治疗, 可用于预防子宫内膜息肉复发。

本研究结果显示, 在三个不同时机手术并放置 LNG-IUS, 三组术后不规则阴道出血或月经延长持续时间比较, 有差异, 差异表现在 C 组与 A 组、B 组。C 组为月经后半周期, A 组、B 组为月经前半周期。月经后半周期手术并放置 LNG-IUS 出现不规则阴道出血或月经延长持续时间较前半周期时间长, 持续时间平均为 5.96 月, 而在前半周期出现不规则阴道出血或月经延长持续时间约 2.65 月。放置 LNG-IUS 后出现阴道不规则出血, 主要原因如下: 1. 孕激素突破性出血, 一些研究<sup>[9]</sup>认为放置 LNG-IUS 后不规则阴道出血, 可能是与左炔诺孕酮释放不稳定有关, 即局部药物浓度高, 血管的脆性增加, 或与单纯孕激素突破性出血有关。2. 雌二醇波动低值引起出血, Kriplani 等<sup>[10]</sup>认为含单纯孕激素的 LNG-IUS 放置后, 体内雌二醇的波动低值是引起子宫出血的主要原因, 3. 免疫方面, 子宫内膜白细胞浸润增加及基质金属蛋白酶 (MMPs) 活性增加可能是 LNG-IUS 引起突破性出血的原因<sup>[11]</sup>。4. 异物作用导致无菌性炎症。放置 LNG-IUS 后子宫内膜见大量炎性细胞后其蛋白酶可水解血管基底膜, 对局部内膜产生机械性压迫而引起内膜和血管内皮损伤, 从而导致小血管破裂出血<sup>[12]</sup>, LNG-IUS 作用下的内膜间质中, 尤其是大的蜕膜化血管周边细胞的颗粒细胞、巨噬细胞集落刺激因子 (3-BC) 活性明显升高, 这些免疫因子, 对血管造成损伤, 进而导致异常出血<sup>[13]</sup>。

分析 C 组不规则阴道出血时间较 A 组及 B 组长, 原因考虑月经前半周期子宫内膜变薄且较均匀, 对宫腔异物排斥反应更轻, 炎症反应轻, 出血少。前半周期以雌激素为主, 后半周期以孕激素为主。后半周期放置 LNG-IUS 后, 局部孕激素浓度更高, 血管脆性增加导致内膜突破性出血, 所以后半周期放置后的不规则阴道出血较前半周期持续时间长。

三组在闭经或月经稀发出现时间方面, 三组差异无统计学意义。三组出现闭经和月经稀发出现时间基本相同。上环后出现闭经时间平均为 7.8 月, 8.3 月, 7.2 月。有学者研究<sup>[14]</sup>, LNG-IUS 放置 6 个月 after 出现不规则阴道出血逐渐缓解甚至消失, 而闭经、月经稀发明显增加, 与本研究出现闭经时间基本相似。

有研究者指出, LNG-IUS 放置 3 个月后即可明显抑制

内膜增生和出血效应, 主要与子宫内膜中雌激素、孕激素受体表达水平降低有关, 这种改变不是因为卵巢排卵抑制, 宫内放置 LNG-IUS 几乎不影响卵巢功能<sup>[15]</sup>, 闭经主要是左炔诺孕酮的局部作用使子宫内膜萎缩所致<sup>[12]</sup>。放置 LNG-IUS 显著降低 ER、PR 表达水平, 从而减少子宫内膜厚度与月经量<sup>[16]</sup>, 而低 ER 及 PR 表达水平能对 EP 的后期管理起重要的作用, 从而能够抑制子宫内膜过度增生并预防息肉术后复发。

综上所述, LNG-IUS 是预防子宫内膜息肉电切术后复发的有效措施, 在月经前半周期行手术并放置 LNG-IUS, 比后半周期手术出现不规则阴道出血持续时间及或经期延长不良反应的持续时间更短, 在月经前半周期更适合行手术治疗。随着放置时间增加, 无论哪个时间手术, 出现闭经或月经稀发均发生在手术后 7-8 月。合适的手术时机, 能够减少术后不规则阴道出血持续时间及或经期延长持续时间。与患者进行有效的科普宣教, 也可提高患者对 LNG-IUS 不良反应的接受度, 提高患者治疗依从性。

#### 参考文献:

- [1] 孙晓菲, 戴姝艳. 左炔诺孕酮宫内缓释系统的取出原因及放置时间调查分析 [J]. 山东医药, 2020, 60(23): 73-75.
- [2] Nogueira-Silva C, Rolhas A, Amilo I, et al. User satisfaction with an intrauterine system containing 52 mg levonorgestrel: A Portuguese study [J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2023, 28(2): 113-118.
- [3] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [4] 李娟娟, 贾丽华, 杨莉, 等. TCRP 与分段诊刮术分别联合曼月乐对子宫内膜息肉疗效及对雌孕激素、复发率的影响 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(5): 533-534.
- [5] Usman AN, Ahmad M, Sinrang AW, et al. FOXp3 regulatory T cells on prognosis of breast cancer [J]. Breast Dis, 2023, 42(2): 213-218.
- [6] 周爱萍. 子宫内膜息肉术后宫内放置曼月乐防止息肉复发的疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2021, 50(6): 996-998.
- [7] 林秀彬 1, 张睿. 子宫内膜息肉电切术后放置曼月乐环及口服地屈孕酮预防复发的效果分析 [J]. 北方药学, 2023, 20(1): 37-39.
- [8] 田文艳, 张慧英, 薛凤霞. 子宫内膜息肉诊治中国专

家共识(2022年版)解读[J].实用妇产科杂志,2023,1(39):29-33.

[9]黄燕,覃桂荣,岳锦春.曼月乐避孕副作用及临床应对措施[J].广西医科大学学报,2015,1(5):328-330.

[10]Kriplani A,Singh BM,LalS,et al.Efficacy,acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia[J].Int J Gynaecol Obstet,2007,97(3):190-194.

[11]王会凤,杨梅丽.左炔诺孕酮宫内缓释系统与子宫内膜突破性出血[J].国外医学计划生育,生殖健康分册,2007,26(1):41-44.

[12]杨冰,丁珊珊,叶元,李昱川,尹苙平,陈辉.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病不良反应的干预性处理[J].医学研究生学报,2015,4(28):402-405.

[13]邓 珊 郎景和,左炔诺孕酮宫内缓释系统的临床应用及相关基础研究[M].国外医学妇产科学分册,2004.

[14]林佩萱 伍海鹰 屈艳霞 桂月娥 龙海晶,不同时机放置左炔诺孕酮宫内缓释系统的效果分析[J].孕产保健·妇儿健康导刊,2022,7(1):144-146.

[15]周明辉,纪燕琴.宫腔镜息肉电切联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗40~50岁子宫内膜息肉的研究[J].中国处方药,2019-01-30.

[16]卓娟,放置左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫内膜息肉对ER及PR表达水平的效果观察[J].医学理论与实践,2023,36(8):1349-1351.

#### 作者简介:

况元元(1985—),女,汉族,湖北省黄冈市,硕士学历,黄冈市妇幼保健院,副主任医师,研究方向:妇科内分泌。

#### 基金项目:

黄冈市级课题:《左炔诺孕酮宫内缓释系统放置术后阴道出血的影响因素分析与应用》。