

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.23.023

2010年至2019年国内子宫肌瘤应用曼月乐临床综合评价*

郑新,王丽燕,古典,王缉义,王冬晓,刘福,王兴红

(广西壮族自治区玉林市妇幼保健院,广西 玉林 537000)

摘要:目的 探讨2010年至2019年国内左炔诺孕酮宫内节育系统(商品名曼月乐,LNG-IUS)治疗子宫肌瘤的临床疗效及安全性。方法 以“曼月乐”“左炔诺孕酮宫内节育系统”“子宫肌瘤”为关键词,检索2010年至2019年中国知网、万方、维普数据库中国内相关文献,分析子宫肌瘤应用曼月乐的临床资料。结果 共检索到文献37篇,最终纳入有效文献21篇,共902例患者;患者平均年龄37.9岁,绝大多数合并月经过多和贫血,子宫肌瘤瘤体2.5~5.0 cm,单发、多发均有,子宫增大均低于12孕周;临床治疗以放置曼月乐、随访12个月为主;以月经量、血红蛋白质量浓度、子宫肌瘤、子宫体积和子宫内膜厚度为观察指标,除子宫肌瘤大小治疗前后无显著差异($P>0.05$)外,其余指标均有明显改善($P<0.05$);1~3个月内5%的曼月乐位置发生变化,以下移多见;治疗期间,超过1/2患者出现不规则少量或点滴状出血,随着治疗时间的延长可大幅度降低发生率;此外,仍需关注闭经等不良反应。结论 随访12个月,国内子宫肌瘤患者应用曼月乐可明显纠正月经过多及贫血症状,同时对于缩小过大子宫、减少子宫内膜厚度效果显著,长期使用性价比,但需注意使用指征和监测药品不良反应。曼月乐对子宫肌瘤瘤体缩小是否显著仍存在争议,未见瘤体增多及变性。

关键词:左炔诺孕酮;曼月乐;子宫肌瘤;文献分析;临床疗效;药品不良反应

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)23-0085-04

Clinical Comprehensive Evaluation of the Application of Mirena in Uterine Fibroids in China from 2010 to 2019

ZHENG Xin, WANG Liyan, GU Dian, WANG Jiyi, WANG Dongxiao, LIU Fu, WANG Xinghong

(Yulin Maternal and Children Health Hospital, Yulin, Guangxi, China 537000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of Levonorgestrel Intrauterine System(LNG-IUS,Mirena) in the treatment of uterine fibroids in China from 2010 to 2019. **Methods** The Chinese literature published on CNKI, Wanfang and VIP databases from 2010 to 2019 were searched with "Mirena" "Levonorgestrel Intrauterine System" and "Uterine Fibroids" as the key words, and the clinical data of Mirena applied to uterine fibroids were analyzed. **Results** Totally 37 articles were searched and 21 valid articles were included, with a total of 902 patients. The average age of the patients was 37.9 years old, most of patients complicated with menorrhagia and anemia. The uterine fibroids were between 2.5 cm and 5.0 cm in size, including single and multiple cases. The uterine enlargement was smaller than 12 gestational week size. In clinical treatment, the patients were followed up for 12 months after the placement of Mirena. The menstrual volume, hemoglobin concentration, size of uterine fibroids, size of uterine volume and endometrium thickness were taken as the observation indicators, all of them were significantly improved($P>0.05$), except for no statistical difference in the size of uterine fibroids before and after treatment($P<0.05$). Within 1-3 months, 5% of the Mirena's position changed, and most of them moved down. During the treatment, more than half of the patients had a little or drip irregular bleeding, which could be greatly reduced with the extension of treatment time. In addition, amenorrhea and other adverse reactions should be paid attention to. **Conclusion** During the follow-up of 12 months, Mirena in the treatment of patients with uterine fibroids in China can significantly correct menorrhagia and anemia symptoms, reduce the size of the uterine enlargement and the thickness of endometrium, which is cost-effective for long-term use, but it is necessary to pay attention to the indications and adverse drug reactions. Whether Mirena can significantly reduce the size of uterine fibroids is still controversial, but there is no increase in size or degeneration.

Key words: levonorgestrel; Mirena; uterine fibroids; literature analysis; clinical efficacy; adverse drug reactions

子宫肌瘤是最常见的良性肿瘤,育龄期妇女患病率 达25%^[1],40~50岁女性群体发病率超过60%^[2]。目

*基金项目:2019年广西壮族自治区玉林市科学研究与技术开发计划项目[玉市科20202014]。

第一作者:郑新,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)ylsfyzhx@163.com。

- Cladribine (2-CdA) Combined with Low-Dose Cytarabine in Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome after Azacitidine Failure[J]. Blood, 2019, 134(Suppl 1): 1360.
- [10] KASSEM NM, AYAD AM, EL HUSSEINY NM, et al. Role of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndromes[J]. Journal of Global Oncology, 2018, 4(4): 1-6.
- [11] 刘静,贾晋松,宫立众,等. 地西他滨联合半量CAG方案治疗骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多和急性髓系白血

- 病伴骨髓增生异常相关改变[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(9): 734-738.
- [12] 刘丽娜,张青兰,刘玉章,等. 超小剂量地西他滨联合HAG方案治疗骨髓增生异常综合征疗效观察[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(8): 688-689.
- [13] 李宏,何萌,黎亮,等. 参芪扶正注射液联合地西他滨对急性髓系白血病患者血清HGF、VEGF与LDH水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(6): 1085-1088.

(收稿日期:2020-05-25)

前,子宫肌瘤病因、发病机制虽不明确,但手术治疗与药物治疗疗效显著。左炔诺孕酮宫内节育系统(商品名曼月乐,LNG-IUS)作为非口服药物,用于子宫肌瘤方面的报道相对较少,且某些观察指标存在争议。本研究中归纳整理2010年至2019年国内有关曼月乐用于子宫肌瘤的文献,为临床更精细化治疗和进一步研究提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料收集

采用文献回归分析方法,以“曼月乐”“左炔诺孕酮宫内节育系统”“子宫肌瘤”为关键词,检索2010年至2019年中国知网、万方、维普数据库中国内相关文献,收集子宫肌瘤患者应用曼月乐的情况,包括患者基本信息,放置曼月乐前后的月经量、血红蛋白质量浓度、子宫肌瘤大小、子宫内膜厚度和子宫体积大小的变化,环体位置,药品不良反应监测等,并进行综合分析。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:临床治疗子宫肌瘤的报道;仅使用曼月乐治疗或作为治疗组的报道;2010年至2019年发表的国内文献。

排除标准:综述、个案、文献分析或会议纪要;病例数少于10例;存在曼月乐禁忌证;同一个单位或研究机构同一时间段的重复报道;无治疗方法或评价指标;未提及患者基本信息。

1.3 文献筛选

按篇名、摘要、全文阅读的方法逐层进行纳入及排除筛选。

1.4 统计学处理

采用Excel 2007软件建立数据库,采用SPSS 23.0统计学软件分析。计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以均数 $\bar{x}$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献纳入情况

共检索到65篇文献,剔除后为37篇。严格按照纳入和排除标准逐层阅读,筛选文献,最终共纳入21篇文献(共902例患者)。

2.2 患者基本信息

患者年龄21~51岁,平均37.9岁;子宫肌瘤瘤体2.5~5.0 cm,单发、多发均有;子宫增大均小于12孕周大小。17篇文献提及合并症(736例),其中贫血670例(91.03%)、月经过多610例(82.88%)、经期下腹不适20例(2.72%)、膀胱压迫症状10例(1.36%)。在10篇提及贫血分级的文献中,中度贫血占50.2%,轻度和重度贫血占比基本一致。仅有4篇文献提及孕史及产史,

分别为1.5~3.2次和1.0~1.3次。

2.3 随访周期

21篇文献均报道了放置曼月乐后的随访周期(1~48个月)。其中,1个月(9篇)、3个月(16篇)、6个月(15篇)、12个月(20篇)报道较集中,其余时间除9个月2篇外,36个月、48个月均仅为1篇。

2.4 临床指标变化情况

21篇文献共报道了8个治疗观察指标,包括月经量、血红蛋白质量浓度、子宫肌瘤大小、子宫体积、子宫内膜厚度、经期及性激素、子宫肌瘤个数^[3]。详见表1。

表1 放置曼月乐前和随访12个月临床指标综合统计情况

临床指标	纳入文献篇数	纳入人数(例)	$\bar{x}$		P值
			放置前	放置12个月	
月经量	PBAC(分)	7	339	198.7	30.0
	百分率(%)	5	188	100.0	15.5
	体积(mL)	4	161	149.9	19.4
血红蛋白质量浓度(g/L)	17	761	83.3	122.8	<0.001
子宫肌瘤大小	直径(cm)	11	501	4.1	2.8
	体积(cm ³)	5	206	14.9	13.5
子宫体积(cm ³)	10	466	142.9	94.8	<0.001
子宫内膜厚度(mm)	9	365	13.0	4.1	<0.001
子宫肌瘤个数(个)	1	22	2.7	2.4	0.685

注:PBAC为月经失血图法。

月经量:17篇文献共733例患者对使用曼月乐前后月经量进行了数值对比,占81.3%。患者放置后过多的月经量逐渐减少,其中月经失血图法(PBAC)评分7篇、对比百分率5篇、体积统计4篇,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。1篇使用严重程度比较,使用曼月乐后中重度减少、轻度增多占大多数^[4]。

血红蛋白质量浓度:17篇文献的761例患者对使用曼月乐前后血红蛋白质量浓度进行了对比,占84.4%。患者放置曼月乐后血红蛋白质量浓度逐渐增加至正常,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

子宫肌瘤大小:16篇文献的707例患者对使用曼月乐前后子宫肌瘤大小进行了对比,占78.4%,使用直径和体积对比的文献分别有11篇和5篇。两种对比方式结果有差异,使用直径对比的文献,均报道子宫肌瘤直径缩小,差异有统计学意义($P < 0.05$);使用体积对比的文献,体积虽然有缩小,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。分别对两种对比方式的数据进行综合统计,结果亦同文献一致。16篇文献均无子宫肌瘤瘤体增多或变性的报道。

子宫体积大小:10篇文献的466例患者对使用曼月乐前后子宫体积大小进行了对比,占51.7%。患者放置曼月乐后子宫大小逐渐恢复正常,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

子宫内膜厚度:9 篇文献的 365 例患者对使用曼月乐前后子宫内膜厚度进行了对比,占 40.5%。患者放置曼月乐后子宫内膜厚度逐渐恢复正常,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

其他观察指标:2 篇文献的 56 例患者对比了曼月乐治疗前及每隔 3 个月随访时的经期天数,其中 6 个月和 12 个月时差异有统计学意义($P < 0.05$);2 篇文献的 55 例患者对比了经期天数,结果均有下降,12 个月随访时平均天数为 3.7 d;1 篇文献的 22 例患者对比了曼月乐治疗前后的子宫肌瘤个数,12 个月时无明显改变($P > 0.05$);1 篇文献的 68 例患者给予曼月乐治疗前及 6 个月后的性激素血清中雌二醇、黄体生成素、血清卵泡刺激素的水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 环体位置情况

9 篇文献的 20 例患者在 1~3 个月内曼月乐环体放置位置发生脱落占 4.6%,其中 B 超复查下移 15 例(予以复位处理未再移动),自然脱出 4 例,搬重物脱出 1 例。

2.6 药品不良反应监测

共 15 篇文献报道了放置曼月乐的药品不良反应监测情况,其中均报道 1~3 个月内出现不规则少量或点滴状出血的发生率最高,占 58.0% (378/652),但随着用药时间的延长,放置 12 个月时降至 2.15% (14/652)。此外,仍有少数文献报道 12 个月内其他药品不良反应,如闭经[3.12% (1/32)~23.08% (12/52)],阴道分泌物增多(11.36%, 10/88),性生活不适(10.71%, 3/28),乳房胀痛(8.54%, 7/82),腰腹疼痛(5.77%, 9/156),头痛,情绪波动等。所有纳入文献均未报道患者血常规、肝肾功能或凝血功能出现异常。

3 讨论

子宫肌瘤发病机制并未完全阐明,目前认为其可能与遗传、卵巢内分泌功能、雌(孕)激素及肌瘤组织中激素受体、生长因子、细胞凋亡、癌基因与抑癌基因、细胞免疫、表观遗传学等因素有关^[5-6]。手术治疗如子宫全切术虽可达到根治目的,但丧失生育能力;子宫作为内分泌器官,过早切除将影响女性健康;肌瘤剔除术虽保留子宫,但术后复发常见,Meta 分析中国女性复发率为 27%^[7],累积复发率随时间的延长而显著增加^[8]。口服药物如促性腺激素释放激素类似物、米非司酮等治疗,副作用较大较多,不宜长期服用,依从性不确定,且停药后肌瘤迅速恢复^[9]。

曼月乐是非手术、非口服的局部药物治疗手段,是一种新型的含孕激素左炔诺孕酮 52 mg 的 T 型宫内节育器,在宫腔内以 20 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ 持续而稳定地向宫腔释放药量,局部作用于子宫内膜,直接作用于靶器官。一次

放置可维持 5 年疗效,避免手术和长期口服药物,符合保守及避孕的要求,性价比高,可满足子宫肌瘤伴常见症状的年轻患者兼顾保守治疗、必要避孕作用的要求。

曼月乐在宫腔内局部恒量释放左炔诺孕酮(LNG),通过抑制雌激素受体,导致子宫内膜对血液循环中的雌激素丧失敏感性,拮抗子宫内膜增生^[3,10];此外,曼月乐对卵巢储备功能不显著,血清抗苗勒管激素、性激素及卵巢超声检查均无变化^[11]。曼月乐治疗子宫肌瘤伴月经过多或贫血,使内膜发生萎缩或退化变薄,而非抑制排卵功能,临床则表现为出血量明显减少,继而血红蛋白质量浓度逐步提高,子宫内膜萎缩、退化,肥大的平滑肌纤维也随之萎缩,子宫体积自然逐渐缩小。

曼月乐对子宫肌瘤大小的影响表现为缩小趋势,但是否存在统计学差异结论不一。按直径统计和按体积统计也存在不同结论,后者反而与一些综合分析结论相符^[1,12]。肌瘤组织局部对雌激素的高敏感性是产生肌瘤的重要因素之一^[13],孕激素有促进肌瘤有丝分裂、刺激肌瘤生长的作用^[14]。LNG 作为孕激素可促进肌瘤生长;局部相对较高的浓度使子宫内膜,包括子宫肌层、肌瘤的雌激素受体敏感性下调,抑制生长。这种特殊的双重调节作用^[15],使得子宫肌瘤最终是增大还是缩小取决于两方面,即子宫肌瘤对孕激素更敏感则表现为增大,子宫肌瘤雌激素受体下调作用更明显表现为缩小^[13]。体外实验研究^[16]在一定程度上也证实 LNG 扮演双重角色,当 LNG 浓度较低($< 10\text{ }\mu\text{g/mL}$)时增强子宫肌瘤的细胞活力;当 LNG $> 10\text{ }\mu\text{g/mL}$ 后则开始抑制肌瘤细胞的生长,且随浓度增加及时间延长抑制作用加强。质量浓度为 25 $\mu\text{g/mL}$ 时 24 h~72 h 抑制作用为 20%~25%;但曼月乐放置后,有报道子宫内膜中 LNG 质量浓度为 470~1 500 ng/mL、子宫肌层中为 1.8~2.4 ng/mL、血清中为 0.13~0.21 ng/mL^[13],子宫肌瘤周围 LNG 浓度离单向起抑制作用仍有不少差距,且存在个体差异和需要长时间维持。除了上述双重作用理论外,对于使用直径和体积统计结论不同,推测原因为每篇文献研究人数有限,受个体化影响所致,扩大样本至足够大时可能结论不同;测量误差因素,三维径线的半径计算体积较单用直径更科学。因此,曼月乐对子宫肌瘤瘤体缩小是否显著需要更多、更大样本、更科学的研究。

曼月乐虽然是局部用药,全身副作用较少,但浓度却远大于血药浓度,仍存在一定的药品不良反应。不规则少量或点滴状出血是发生较多的不良反应,发



生率通常在 50% ~ 60%, 多见于放置后 1 ~ 3 个月内^[10,13], 与本研究结果相符。这是由分子生物学、组织形态学多因素综合表达的结果, 主要是由于放置压迫引起内膜缺血缺氧, 内皮损伤; 雌激素作用减弱内膜凝血功能; 子宫壁血管脆性增加, 周围支持组织降解、收缩乏力^[10,17-18]。该突破性出血尽管初期发生率高, 但随着使用时间的延长, 发生率明显降低。另一个药品不良反应是由于子宫内增生受到拮抗导致的闭经, 属可预见性的月经暂停现象。应用曼月乐期间卵巢排卵功能基本正常, 取出后即可恢复生育能力^[19], 12 个月的累积妊娠率可达 79% ~ 96%^[20]。此外, 阴道分泌物增多、乳房胀痛、头痛及情绪波动均为激素样反应, 而性生活不适、腰腹疼痛也是子宫肌瘤的症状, 可能存在个体耐受差异, 并不多见。

使用曼月乐后子宫肌瘤脱落率为 0 ~ 20%, 子宫体积越大, 脱落率越高, 可能与曼月乐只有一个型号^[21]或子宫因肌瘤变形^[22]有关。本研究中, 4.6% 属较低水平, 以子宫肌瘤下移为主。主要原因是绝大多数在 1 ~ 3 个月内进行了动态监测, 另外则建议放置后尽量不要做重体力活及过大动作的运动, 放置条件如肌瘤大小、肌瘤性质也是医师需要充分考虑的因素。

虽然子宫肌瘤是否能显著缩小存在争议, 但所纳入的文献均未报道使用曼月乐后瘤体异常增大或变性, 结合其对减少月经量、纠正贫血、缩小子宫体积、减少子宫内膜厚度的诸多显著治疗效果, 以及可预见和纠正的药品不良反应, 说明曼月乐在非禁忌使用下应用于子宫肌瘤是安全有效的。曼月乐可以长期、连续使用, 77% 使用超过 10 年的使用者无不良健康事件发生^[19]。

由于本研究是基于有限年份的文献分析, 存在不可避免的局限性。如国内文献无法对子宫肌瘤瘤体的性质进行综合分析, 且单发、多发都有, 无法单独比较曼月乐对哪种瘤体或肌瘤个数多少更有优势, 缺乏针对性; 目前国内文献随访时间绝大多数仅为 12 个月, 但曼月乐用药可维持 5 年, 缺乏更远期的随访数据; 缺乏标准统一的指标测量表达方式, 如使用国际通用 PBAC 评分法^[23]的不到 1/2、多数未使用三维径线半径计算子宫或肌瘤体积。因此, 期待国内有更大样本量, 更多有针对性的治疗前后或随机对照临床研究。

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] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [3] 杨勇莉. 左炔诺孕酮宫内缓释节育系统治疗子宫肌瘤的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(33): 5443-5444.
- [4] 朱晓慧. 米非司酮联合小剂量雌孕激素对比曼月乐治疗子宫肌

瘤伴月经过多临床研究[J]. 海峡药学, 2016, 28(11): 94-95.

- [5] NORIAN JM, OWEN CM, TABOAS J, et al. Characterization of tissue biomechanics and mechanical signaling in uterine leiomyoma[J]. Matrix Biol, 2012, 31(1): 57-65.
- [6] WU XL, LING J, FU ZY, et al. Effects of miRNA-197 overexpression on proliferation, apoptosis and migration in levonorgestrel treated uterine leiomyoma cells[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2015, 71: 1-6.
- [7] 吴诗诗, 汪龙, 张帆. 中国女性子宫肌瘤切除术后复发率及危险因素的 meta 分析[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(9): 974-980.
- [8] 王伟, 林乐千, 郝敏, 等. 腹腔镜下子宫肌瘤剔除术后复发及相关因素分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(11): 1112-1116.
- [9] 郭端霞, 魏丽慧. 子宫肌瘤的药物治疗现状[J]. 中国妇产科临床杂志, 2007, 8(4): 305-307.
- [10] 黄玲, 袁慧, 胡问成, 等. 曼月乐宫内节育器治疗子宫肌瘤伴月经过多的疗效观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2012, 20(9): 633-635.
- [11] 李茜, 赵菊芬, 霍竹惠. 放置左炔诺孕酮宫内节育系统对卵巢储备功能的影响研究[J]. 人民军医, 2018, 61(4): 336-338.
- [12] 刘砚萍. 曼月乐对于子宫肌瘤影响的 Meta 分析[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [13] 刘敏, 全晓广, 赖虹, 等. 曼月乐对子宫肌瘤的影响[J]. 按摩与康复医学, 2014, 5(5): 30-32.
- [14] 谢幸, 孔北华, 段涛, 等. 妇产科学(第9版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 303.
- [15] VILDS GA, ALLAIRE C, LABERGE PY, et al. SOGC clinical practice guideline. The Management of Uterine Leiomyomas[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2015, 37(2): 157-178.
- [16] 徐青, 付子毅, 马慧媛, 等. LNG-IUS 治疗子宫肌瘤的临床效果及机制探讨[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(4): 274-278.
- [17] 罗纯, 周勤仙, 杨艳萍. 左炔诺孕酮宫内缓释系统运用于子宫肌瘤的临床分析[J]. 当代医学, 2017, 23(29): 99-100.
- [18] 戚洁, 范丽梅, 路雪. 左炔诺孕酮宫内缓释系统相关基础研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(21): 3751-3754.
- [19] 郎景和, 冷金花, 邓珊, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统临床应用的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(12): 815-825.
- [20] 孙亚坤. 左炔诺孕酮宫内节育系统(曼月乐)满意度和咨询情况及其相关研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2008.
- [21] 朱雪洁, 史蓓蓓, 曾林钗, 等. 曼月乐治疗子宫肌瘤的临床疗效研究[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(10): 72-75.
- [22] 黄禾, 田秦杰. 左炔诺孕酮宫内缓释系统在妇科疾病的应用[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(6): 580-584.
- [23] 冯力民, 夏恩兰, 丛捷, 等. 应用月经失血图评估月经血量[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(1): 51.

(收稿日期: 2020-03-31; 修回日期: 2020-06-03)