

左炔诺孕酮宫内节育系统及电刺激治疗 子宫内膜异位症盆腔疼痛的疗效观察

王海清, 胡杏军, 刘芳, 钟倩, 詹雪梅

【摘要】 目的:探讨左炔诺孕酮宫内节育系统(曼月乐)及电刺激对子宫内膜异位症引起盆腔疼痛的疗效观察。**方法:**选择子宫内膜异位症以盆腔疼痛为主要症状的患者 84 例,分为电刺激组、曼月乐组、综合治疗组(曼月乐及电刺激综合治疗)。治疗后 1 个月和 3 个月后复诊,观察治疗前后 3 组患者盆腔疼痛程度(VAS)、CA125 水平的变化。**结果:**治疗 1 个月后,电刺激组及综合治疗组评分较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$)。治疗 3 个月后,3 组 VAS 评分及 CA125 水平均较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$)。综合治疗组 VAS 评分及 CA125 水平低于曼月乐组,曼月乐组低于电刺激组(均 $P < 0.05$)。治疗 3 个月后,综合治疗组完全缓解率高于曼月乐组,曼月乐组高于电刺激组(均 $P < 0.05$)。**结论:**左炔诺孕酮宫内节育系统联合电刺激治疗子宫内膜异位症引起的盆腔疼痛效果明显,值得在临床上推广应用。

【关键词】 子宫内膜异位症;盆腔疼痛;左炔诺孕酮宫内节育系统;电刺激

【中图分类号】 R49;R711.71 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2018.01.010

Effectiveness of levonorgestrel intrauterine birth control system combined with electrical stimulation in the treatment of pelvic pain of endometriosis Wang Haiqing, Hu Xingjun, Liu Fang, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Jiang Men Center Hospital & Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou 529000, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effectiveness of levonorgestrel intrauterine birth control system (LNG-IUS, Mirena) and electrical stimulation on pelvic pain caused by endometriosis. **Methods:** Eighty-four patients with pelvic pain caused by endometriosis were divided into electrical stimulation group, Mirena group, and the comprehensive treatment group (electrical stimulation combined with Mirena). The abdominal pain measured by VAS and CA125 levels was evaluated 1 and 3 month(s) after treatment. **Results:** After 1-month treatment, the score of VAS in the electrical stimulation group and comprehensive treatment group decreased significantly ($P < 0.05$). After 3-month treatment, the VAS scores and CA125 levels in the comprehensive treatment group were lowest in three groups and those in the Mirena group were lower than in the electrical stimulation group ($P < 0.05$). After 3-month treatment, the complete remission rate in the comprehensive treatment group was significantly higher than that in the Mirena group, and that in the Mirena group was significantly higher than that in the electrical stimulation group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Levonorgestrel intrauterine system combined with electrical stimulation could relief the pelvic pain caused by endometriosis and is worth of clinical application.

【Key words】 endometriosis; pelvic pain; levonorgestrel intrauterine system; electrical stimulation

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是妇科常见的疾病之一,在育龄女性发病率为 10%~15%,近年来呈逐年上升的趋势^[1]。子宫内膜异位症患者中 80%以上表现为盆腔疼痛,由此引起焦虑、抑郁等负面情绪,严重影响患者生理和心理健康,降低患者生活质量^[2]。目前对于此类患者临床主要通过腹腔镜手术治疗,但手术伤害较大,风险较高,术后易复发,且对疼痛的缓解无明显效果。本研究探讨左炔诺孕酮宫内节育

器(曼月乐环)及电刺激治疗子宫内膜异位症患者的盆腔疼痛及血清 CA125 水平变化的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月~2016 年 12 月就诊于我院门诊的 EM 以疼痛为主要症状的患者 84 例,均符合《妇产科学》第 8 版诊断标准^[3]。自愿选择曼月乐环及电刺激治疗,并签署知情同意书,所有患者排除盆腔感染等其他妇科疾病,排除高血压、心脏病、糖尿病、免疫系统疾病及其他内分泌疾病,且近 3 个月无西药治疗。随机分为 3 组,①电刺激组 22 例:平均年龄(31.63±1.81)岁,病程(2.32±0.21)年。②曼月乐组

收稿日期:2017-05-02

作者单位:中山大学附属江门医院江门市中心医院,广东 江门 529030

作者简介:王海清(1975-),女,副主任医师,主要从事妇科盆底疾病诊治方面的研究。

30例;平均年龄(31.21 ± 2.23)岁,病程(2.24 ± 0.41)年。③综合治疗组32例;平均年龄(31.34 ± 2.63)岁,病程(2.43 ± 0.42)年。3组患者一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 曼月乐组患者在月经来潮4~6d,避开月经最多的时间宫内放置曼月乐环,放置过程严格,术后复查B超放环到位,所有患者放环前进行疼痛评分,实验室CA125检测,告知术中术后可能出现的不良反应,并签署知情同意书。曼月乐环为德国拜耳公司生产,含左炔诺孕酮52mg,每天定量释放20ug,有效期5年。电刺激组患者使用PHENIX(法国)神经肌肉刺激治疗仪,患者阴道内插入其探头,疼痛位置贴上电极片。选择治疗模式:首先是经皮神经电刺激(Transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS),频率为80~120Hz,脉宽为80~120us。也可根据患者自身感受联合使用内啡肽TENS联合疗法。其治疗频率为1~4Hz,脉宽为230~270us。电流强度以引起肌肉震颤保证肌肉收缩为准;患者有舒适的麻刺感同时不感觉疼痛;达到患者能够耐受的阈值以确保疗效。避开月经期,每周2次,每次30min,15次1个疗程。综合治疗组给予曼月乐联合电刺激治疗。

1.3 评定标准 所有患者在治疗后1个月及3个月进行随访,详细记录疼痛程度、CA125水平。详细询问有无阴道不规则流血、月经改变、乳房胀痛等不良反应。疼痛评分:采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)进行疼痛评分,分为0~10分。0分:无痛;3分以下:能忍受范围内的轻微疼痛;4~6分:疼痛症状影响睡眠,但尚能忍受;7~10分:患者有渐强烈的疼痛,疼痛难忍,影响食欲、睡眠。疗效评估标准:完全缓解,妇科检查正常,疼痛症状及其他体征基本消失,疼痛评分减少100%;部分缓解,疼痛症状及体征缓解,妇科检查子宫活动度正常,疼痛评分有一定减少;无效,疼痛症状无改善,妇科检查无变化,VAS评分无改变。血CA125每次复诊时空腹抽血化验得出。

1.4 统计学方法 采用SPSS 16.0软件包运用相关统

计方法进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用独立样本 t 检验,组内均数比较采用配对 t 检验。计数资料组间比较,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 曼月乐放置后的情况 62例放置曼月乐患者中有2例患者发生环脱落,放弃治疗;38例3个月内出现阴道不规则流血,对症治疗36例好转,2例要求取环,不再作为研究对象;3例发生环下移,重新还纳后继续观察;5例出现轻微的乳房胀痛,不影响治疗及观察。共58例完成随访,即曼月乐组28例,综合治疗组30例。

2.2 疼痛评分 3组患者治疗后疼痛评分较前不同程度减轻。治疗1个月后曼月乐组VAS评分与治疗前比较差异无统计学意义,电刺激组及综合治疗组评分较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$)。组间比较未见显著性差异。治疗3个月后,3组疼痛评分均较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$)。综合治疗组VAS评分低于曼月乐组($P < 0.05$),曼月乐组低于电刺激组($P < 0.05$)。见表1。

2.3 血CA125水平变化 3组治疗1个月后血CA125水平较治疗前及组间比较差异无统计学差异。治疗3个月后3组CA125水平均较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$)。综合治疗组CA125水平低于曼月乐组,曼月乐组低于电刺激组($P < 0.05$)。见表1。

2.4 治疗3个月后疼痛疗效评估情况 治疗3个月后3组患者盆腔疼痛情况比较,综合治疗组优于曼月乐组及电刺激组,曼月乐组优于电刺激组(均 $P < 0.05$)。见表2。

2.5 放置曼月乐不良反应 脱落2例,发生率3.22%,阴道不规则流血38例,发生率61.29%,12例发生闭经,发生率19.35%,乳房胀痛5例,发生率约8.06%,功能性卵巢囊肿1例,发生率约1.61%。

表1 3组治疗前后VAS评分、CA125水平比较

$\bar{x} \pm s$

组别	n	VAS(分)			CA125(KU/L)		
		治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
电刺激组	22	7.86 $\pm$ 0.75	7.26 $\pm$ 0.62 ^a	5.26 $\pm$ 0.38 ^a	83.26 $\pm$ 12.13	81.23 $\pm$ 14.36	46.25 $\pm$ 16.43 ^a
曼月乐组	28	8.13 $\pm$ 0.98	7.88 $\pm$ 0.86	4.38 $\pm$ 0.56 ^{ab}	85.41 $\pm$ 13.18	81.16 $\pm$ 13.21	43.12 $\pm$ 13.26 ^{ab}
综合治疗组	30	8.45 $\pm$ 0.42	7.18 $\pm$ 0.42 ^a	3.98 $\pm$ 0.26 ^{abc}	84.15 $\pm$ 16.21	80.35 $\pm$ 12.28	40.21 $\pm$ 18.32 ^{abc}

与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与电刺激组比较,^b $P < 0.05$;与曼月乐组比较,^c $P < 0.05$

表 2 3 组治疗 3 个月后疼痛疗效比较 例(%)

组别	n	完全缓解	部分缓解	无效
电刺激组	22	12(54.55)	7(31.82)	3(13.64)
曼月乐组	28	19(67.86) ^a	6(21.43) ^a	3(10.71) ^a
综合治疗组	30	23(76.67) ^{ab}	5(16.67) ^{ab}	2(6.67) ^{ab}

与电刺激组比较, ^a $P < 0.05$; 与曼月乐组比较, ^b $P < 0.05$

3 讨论

EM 作为雌激素依赖的和多基因疾病, 病变具有侵袭性和复发性, 疼痛是 EM 的重要临床表现。目前已成为国内外妇科学者研究的热点及难点。Schliep 等^[4]研究表明, 内异症盆腔疼痛发病机制尚未完全明确。考虑与以下因素有关: 异位内膜由于激素影响在肌层内反复出血, 血液滞留导致子宫肌层肿胀、肌壁增厚扩张而引起疼痛^[5]; 月经期间异位的内膜产生前列腺素, 刺激子宫收缩, 血流减少, 导致局部缺血引发疼痛加剧。卵巢内异症中的囊肿进行性增大, 卵巢皮质扩张出现盆腔内深部疼痛^[6]。此外, 盆底神经传导的异常亦是盆腔疼痛的重要原因之一^[7]。

电刺激治疗使用脉冲电流刺激盆底周围神经引起感觉神经纤维永久性或暂时性的传导功能障碍^[8]。此外可增强盆底肌肉张力和收缩力, 预防盆底支持结构损伤, 改善盆底血液循环, 减轻盆腔淤血并减少渗出, 促进炎症消散, 治疗盆腔疼痛^[9]。TENS 引起神经中枢释放的多种镇痛物质, 其中内源性阿片肽作用最广, 可抑制前列腺素分泌从而减轻疼痛, 并可调节中枢神经系统痛觉敏感区^[10]。本研究通过 VAS 疼痛评分得出电刺激对内异症引起的盆腔疼痛有较好的治疗作用。3 个月后随访提示, 完全缓解率可达 54.55%, 说明电刺激治疗可有效减轻临床症状, 对患者生活质量的提高效果显著, 可广泛应用于临床。

左炔诺孕酮宫内节育系统在放入患者宫腔后每天定量释放 2 μ g 的左炔诺孕酮, 持续 5 年时间, 克服传统药物长期口服、耐受性差, 副作用大的缺点^[11]。左炔诺孕酮通过抑制雌激素受体在子宫内膜的合成, 降低子宫内膜对激素的敏感性, 拮抗内膜增生, 抑制子宫收缩, 改善盆腔疼痛。本研究显示, 宫内放置曼月乐环 3 个月后盆腔疼痛情况明显缓解。曼月乐环组盆腔疼痛完全缓解率 67.86%, 加用电刺激效果更佳, 完全缓解率达 76.67%。考虑原因为左炔诺孕酮对内膜产生的血栓素、前列腺素有显著抑制作用, 故有效改善了腹痛症状。放环后 1 个月症状未见明显改善, 考虑可能是在使用初期未能释放足够改变盆腔疼痛症状的孕激素。值得注意的是曼月乐环使用后会阴异常流血、节育环脱落、闭经、乳房胀痛等并发症。特别是阴道异常流血, 发生率高达 61.29%, 必要时须取环症状才可好转。考虑

可能原因为内膜局部压迫损伤、血管脆性增加等。故放环前应和患者充分沟通, 接受后方可开始治疗。

子宫内膜异位症患者多有 CA125 水平升高, 考虑为子宫内膜细胞返流至腹腔, 对腹膜体腔间皮细胞形成刺激, 使其产生更多的 CA125 抗原所致^[12]。目前临床上认为 CA125 水平越高, 异位内膜浸润能力越强, 可增加痛经程度。本研究结果显示: 3 组患者治疗后血清 CA125 水平均有所下降。故 CA125 是判断病情严重程度及治疗效果的有效指标。

综上所述, 本研究随访 3 个月提示子宫内膜异位症盆腔疼痛患者应用曼月乐及电刺激治疗可显著缓解临床症状, 有效降低体内 CA125 水平, 值得在临床推广应用。盆腔疼痛多为慢性、长期性疾病, 但门诊多数患者只在疼痛严重时就诊, 故在治疗过程中需让患者对疾病有良好的认识, 教育患者坚持电刺激治疗, 且治疗的长期效果尚需进一步观察。

【参考文献】

- [1] 李雷, 冷金花. 子宫内膜异位症及其治疗对女性生育影响的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(5): 393-396.
- [2] 陈京亭. 子宫内膜异位症患者盆腔疼痛与病灶特点的相关性分析[J]. 安徽医学, 2012, 33(7): 833-835.
- [3] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 268-275.
- [4] Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, et al. Pain typology and incident endometriosis[J]. Human reproduction, 2015, 30(10): 2427-2438.
- [5] Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2013, 19(5): 570-582.
- [6] Morelli M, Rocca ML, Venturella R, et al. Improvement in chronic pelvic pain after gonadotropin releasing hormone analogue (GnRH-a) administration in premenopausal women suffering from adenomyosis or endometriosis: a retrospective study [J]. Gynecol Endocrinol. 2013, 29(4): 305-308.
- [7] 张鹏, 姚吉龙. 子宫内膜异位症相关疼痛发病机制的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2015, 28(3): 179-182.
- [8] 金莹, 郭红燕, 贺豪杰. 电刺激疗法治疗慢性盆腔痛及痛经[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 5(5): 461-463.
- [9] Sato KL, Sanada LS, Rakel BA, et al. Increasing intensity of TENS prevents analgesic tolerance in rats[J]. J Pain, 2012, 13(9): 884-890.
- [10] Alesh I, Kayali F, Stein PD. Catheter-directed thrombolysis (intrathrombus injection) in treatment of deep venous thrombosis: a systematic review[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 70(1): 143-148.
- [11] 赵惠杰. 曼月乐对不愿手术的子宫内膜异位症患者的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2014, 21(8): 177-179.
- [12] 陈燕, 林莺莺, 郑瑜宏, 等. 血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数评估卵巢癌风险性的初步评价[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(2): 168-174.