

· 临床研究 ·

不同临床应用时左炔诺孕酮宫内缓释系统取出原因分析

李 甦,周德兰,孙 玮,梁佳乐,韩男男,杨颖倩,韩素萍*

南京医科大学第一附属医院妇科,江苏 南京 210029

[摘要] **目的:**分析左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS)的取出原因及使用满意度,探讨如何提高续用率,加强对使用LNG-IUS患者的管理。**方法:**对2015年1月—2018年6月南京医科大学第一附属医院自愿取出LNG-IUS的407例患者的资料进行回顾性分析,按初始放置LNG-IUS的原因分为避孕组及治疗组,对比两组妇女取出LNG-IUS的原因及上环期间的满意度。**结果:**上环期间两组均无妊娠发生。两组首要取器原因均为因症取器,闭经及阴道点滴出血为主要原因。而治疗组的续用率及满意率均显著高于避孕组($P < 0.05$)。与治疗组相比,避孕组有更多比率的妇女因激素相关不良反应而取器($P < 0.05$),主要为面部痤疮和色素沉着($P < 0.05$)。在因闭经取器妇女中,治疗组的置环时间及满意率显著大于避孕组($P < 0.05$)。**结论:**针对不同临床应用LNG-IUS人群,需给予不同的指导策略,包括上环前详细告知各种不良作用、上环后做好随访并及时处理各种不良反应及并发症,以期减少取器率,提高满意率。

[关键词] 左炔诺孕酮宫内缓释系统;不同临床应用;取环原因;满意率

[中图分类号] R169.41

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)09-1331-05

doi:10.7655/NYDXBNS20190914

Removal reasons of levonorgestrel-releasing intrauterine system for different clinical applications

Li Su, Zhou Delan, Sun Wei, Liang Jiale, Han Nannan, Yang Yingqian, Han Suping*

Gynecology Department, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to analyze the reasons for the removal of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) and the satisfaction of patients, and to explore how to improve the continuous use rate and strengthen the management of patients with LNG-IUS. **Methods:** The data of 407 patients who voluntarily removed LNG-IUS from January 2015 to June 2018 in our hospital were retrospectively analyzed. According to the reasons for initial LNG-IUS placement in different clinical application, the patients were divided into the contraceptive group and the treatment group. Reasons for removing the LNG-IUS and the satisfaction of patients were compared between both groups. **Results:** No pregnancy occurred in both groups. The primary reasons for the removal of LNG-IUS in both groups were symptomatic, including amenorrhea and vaginal drip bleeding, and the continued use rate and satisfaction rate of the treatment group were significantly higher than those of the contraceptive group ($P < 0.05$). Compared with the treatment group, more women in the contraceptive group removed LNG-IUS due to hormone-related side effects ($P < 0.05$), which mainly were facial acne and pigmentation ($P < 0.05$). Among women with amenorrhea, the placement time was significantly longer and satisfaction rate was significantly higher in the treatment group than in the contraceptive group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Different guiding strategies should be given to patients with different clinical applications of LNG-IUS, including detailed notification of various side effects before putting LNG-IUS, follow-up and timely treatment of various side reactions and complications, so as to reduce the rate of LNG-IUS extraction and improve the satisfaction rate of patients.

[Key words] levonorgestrel-releasing intrauterine system; different clinical applications; removal reason; satisfaction

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(09):1331-1335]

[基金项目] 南京医科大学“十二五”教育研究课题(JYY2015034)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: han_suping@qq.com

左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS, 商品名:曼月乐)是高效的宫内节育环,每日可恒定地向宫腔内释放20 μg左炔诺孕酮^[1],因其独特的孕激素缓释系统,所以除了高效的避孕效果,也可用于治疗部分妇科疾病及尝试应用治疗子宫内膜不典型增生及早期子宫内膜癌^[2]。然而由于此环可能会引起月经模式的改变(闭经、阴道不规则出血等)、激素相关不良反应(面部痤疮、体重增加等)以及其他改变^[3],许多人会选择终止置环,大大降低了LNG-IUS的使用效果。本研究旨在分析不同妇女LNG-IUS的取出原因,并通过比较避孕组及治疗组不同的取器原因,以期针对不同原因使用LNG-IUS的人群给予不同的指导及处理,最终使LNG-IUS的作用最大化、提高续用率以及加强对LNG-IUS的管理。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2015年1月—2018年6月在南京医科大学第一附属医院妇科因不同原因自愿要求取出LNG-IUS的407例患者,按其上环原因分为避孕组及治疗组。其中避孕组指使用LNG-IUS为单纯避孕,治疗组指使用LNG-IUS用于治疗疾病,如子宫腺肌症或子宫内膜异位症、特发性月经量多、子宫内膜增生、子宫内膜息肉、子宫内膜不典型增生、早期子宫内膜癌等。本研究经医院伦理委员会批准。平均每年放置LNG-IUS 480例,平均取器110例。

入选标准:①因避孕、月经过多、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、子宫肌瘤、子宫内膜增生等原因放置LNG-IUS;②因各种上环后症状、下移及脱落、到期、再次妊娠需要等原因自愿要求取器。排除标准:①生殖道炎症;②各种疾病的急性期;③全身情况不良,不能耐受手术;④术前两次体温在37.5℃以上。

1.2 方法

1.2.1 取环流程

术前常规询问病史、妇科检查、B超等检查,排除手术相关禁忌后,严格按照《临床技术操作规范:计划生育学分册》的要求,术前需签订知情同意书并完善手术记录。

1.2.2 观察指标

收集患者年龄、孕产史、上环及取器原因、置器时间、续用情况及上环期间满意度等资料。

1.3 统计学方法

采用SPSS24.0统计学软件进行分析,计量资料

以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合方差齐性的计量资料采用成组 t 检验,若方差不齐则采取秩和检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

避孕组188例,治疗组219例,治疗组年龄显著高于避孕组($P < 0.001$);避孕组孕次显著高于治疗组($P < 0.001$,表1)。治疗组有1例节育环嵌顿,后经宫腔镜取出;两组均无带环妊娠者,避孕率100%。治疗组中子宫腺肌症或子宫内膜异位症占54.34%,特发性月经量多占20.55%,子宫内膜增生占15.07%,子宫内膜息肉占5.02%,子宫内膜不典型增生占4.11%,早期子宫内膜癌占0.47%,剖宫产瘢痕憩室占0.47%。

表1 两组患者一般资料

Table 1 General information of patients in two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	避孕组(n=188)	治疗组(n=219)	P值
年龄(岁)	36.91 ± 5.59	42.68 ± 6.53	<0.001
孕次(次)	3.06 ± 1.41	2.37 ± 1.27	<0.001
产次(次)	1.12 ± 0.37	1.05 ± 0.54	0.126

2.2 取器原因分析

2.2.1 因症取器

避孕组87例,治疗组85例,治疗组的续用率及满意度显著高于避孕组(P 均<0.05,表2)。

表2 两组因症取器资料

Table 2 Information of LNG-IUS removal in two groups due to symptoms

指标	避孕组(n=87)	治疗组(n=85)	P值
取器率(%)	46.28	38.81	0.129
置器时间(月, $\bar{x} \pm s$)	38.67 ± 32.69	43.18 ± 30.62	0.352
续用率(%)	1.20	19.05	<0.001
满意率(%)	36.78	57.65	0.006

闭经:避孕组41例,治疗组36例,避孕组置器时间为(39.67±32.16)个月,治疗组置器时间为(56.94±27.21)个月,治疗组显著高于避孕组($t=2.525, P=0.014$);避孕组满意率为31.71%(13/41),治疗组满意率为83.33%(30/36),治疗组显著高于避孕组($\chi^2=20.719, P < 0.01$)。

阴道点滴出血:避孕组24例,治疗组36例。

激素相关不良反应:避孕组37例,治疗组12例,两组差异有统计学意义($\chi^2=20.719, P < 0.001$),避孕组取器率显著高于治疗组($P < 0.01$);其中避孕组因面部痤疮、色素沉着取器10例,治疗组2例,两组差异有统计学意义($\chi^2=6.863, P=0.009$),避孕组取器率显著高于治疗组($P < 0.01$)。

痛经不缓解:仅在治疗组的子宫腺肌症或子宫内膜异位症中出现,取器率为5.48%(12/219);置器时间为(31.79±27.64)个月,续用率为50.00%(6/12),满意率为25.00%(3/12)。

2.2.2 到期取器

避孕组67例,治疗组69例,避孕组的置器时间显著高于治疗组($P < 0.05$,表3)。

表3 两组因到期取器资料

Table 3 Information of LNG-IUS removal in two groups due to expiration

指标	避孕组(n=67)	治疗组(n=69)	P值
取器率(%)	35.64	31.51	0.378
置器时间(月, $\bar{x} \pm s$)	79.79 ± 22.18	69.16 ± 14.60	0.001
续用率(%)	44.78	55.38	0.223
满意率(%)	97.01	94.20	0.703

2.2.3 下移及脱落

避孕组11例,治疗组41例,治疗组的取器率显著高于避孕组($P < 0.001$,表4)。

表4 两组因下移及脱落取器资料

Table 4 Information of LNG-IUS removal in two groups due to downward movement and shedding

指标	避孕组(n=11)	治疗组(n=41)	P值
取器率(%)	5.85	18.72	<0.001
置器时间(月, $\bar{x} \pm s$)	17.14 ± 19.27	18.41 ± 21.97	0.861
续用率(%)	36.36	65.85	0.154
满意率(%)	63.64	70.73	0.932

2.2.4 再次妊娠需要

避孕组19例,治疗组8例,避孕组的取器率显著高于治疗组($P < 0.05$,表5)。

表5 两组因再次妊娠需要取器资料

Table 5 Information of LNG-IUS removal in two groups due to repregnancy

指标	避孕组(n=19)	治疗组(n=8)	P值
取器率(%)	10.11	3.65	0.009
置器时间(月, $\bar{x} \pm s$)	46.11 ± 32.94	29.75 ± 22.48	0.213
续用率(%)	0	12.50	0.112
满意率(%)	94.74	87.50	0.530

2.2.5 其他原因

避孕组因其他原因取器率为2.13%(4/188),其中包括需行MRI检查取器1例,后因宫颈原位癌行手术治疗,对LNG-IUS的使用满意;对自身疾病的顾虑选择取器3例,其中包括慢性肾炎、乳腺癌、过敏体质各1例,后无人续用LNG-IUS,满意率66.67%(2/3)。

治疗组因其他原因取器率为7.31%(16/219),其中包括子宫内膜增生、子宫内膜不典型增生以及早期子宫内膜癌的患者因复查内膜取器者13例,且诊断性刮宫病理均正常,续用率为61.54%(8/13),满意率为100%;因对乳腺癌的顾虑取器2例,新发肌瘤取器1例,后无人续用LNG-IUS,满意率66.67%(2/3)。

两组患者大多因某一原因取器,但也有因多种原因取器的,其中避孕组17例、治疗组13例。

3 讨论

LNG-IUS是一种高效宫内节育环,其作用机制为:①使内膜腺体萎缩及间质蜕膜样变;②宫颈黏液变稠,抑制精子在子宫和输卵管内的活动和机能,阻止受精;③对卵巢功能影响小^[4]。其常见的不良反应为闭经、阴道点滴出血及激素相关不良反应,大多数人因上述症状而取器。本研究中两组取器的首要原因均为因症取器,且两组因症取器中闭经均为首要原因,避孕组占21.81%,治疗组占16.44%。张莉嘉等^[5]1项有关LNG-IUS 5年使用安全性研究中,发现因闭经取器者占48%(24/50)。冯旺琴等^[6]发现使用LNG-IUS者因症取器率为55.86%(62/111),其中闭经占30.63%(34/111)。尽管这两个实验的数据量较少,但不难看出因闭经取器率已有所下降,说明近年有关LNG-IUS的术前宣教及术后咨询已见成效,人们不再觉得“闭经即绝经”。然而相较于国外的一项研究发现大多数女性对闭经持满意态度^[7],不难看出对于LNG-IUS的进一步推广有待加强。

本研究中避孕组因激素相关不良反应取器率显著大于治疗组,且在面部痤疮、色素沉着中有显著性差异。这可能因为避孕组的年龄比治疗组小,年轻女性对美的要求会更高。此外因症取器中,治疗组的续用率及满意率均显著高于避孕组,且因闭经取器中,治疗组的置器时间及满意率显著大于避孕组,综合看来相较于避孕组,治疗组对LNG-IUS有更大的接受性,这更表明针对不同临床应用人群,需给予不同的指导。国外1项研究表明放置

LNG-IUS前详细交代LNG-IUS的各种情况,能增加使用的适应性,并提高满意度^[8]。所以对于避孕作用的人群,术前详细告知可能出现的不良反应,特别是闭经、阴道点滴出血等,简要通俗告知其发生原理:孕激素局部作用的结果,与绝经有本质区别,不影响卵巢功能及身体健康,并强调LNG-IUS的高效避孕效果。对于治疗作用的人群,除术前常规交代可能发生的不良反应,更应强调其治疗效果:对于子宫腺肌症或子宫内膜异位症,可有效减少月经量及缓解痛经^[9-10];对于特发性月经量增多,可有效减少月经量^[11-12];对于子宫内膜息肉,可减少复发机会^[13-14];对于子宫内膜不典型、早期子宫内膜癌,可保护内膜及暂时保留生育功能^[15-16]。当然术后随访也很关键,随着微信使用度增加,相较于传统的随访,微信可提高随访的有效性并进一步提高患者的满意度^[17]。

一个前瞻性的多中心调查指出LNG-IUS的续用率和满意率非常高,中国女性的接受程度很高^[18]。本研究结果与之一致,到期取器率均为两组第2位取器原因,且后期续用率及满意率也较高。本研究也发现避孕组的置器时间显著高于治疗组,最长达14年。原因是LNG-IUS可每日恒定向宫内释放20 μg左炔诺孕酮,一般可持续5年,治疗组需要的是孕激素的治疗效果,所以一般到期就会取出。而避孕组尽管过了5年的使用期限,环体作为一个异物,仍能起到避孕效果。

本研究中治疗组的下移及脱落率明显高于避孕组,治疗组主要用于治疗子宫腺肌症或子宫内膜异位症,分析可能原因:①子宫腔过大或形态不规则;②月经量过多。陈琳^[19]发现促性腺激素释放激素激动剂联合LNG-IUS不但可以减少疼痛发生率和改善月经,还可以减少阴道不规则出血及环脱落。所以对于治疗组,特别是子宫腺肌症的患者,可根据子宫体积选择合适的LNG-IUS放置方法。避孕组环位下移率较低,常青等^[20]发现人工流产或清宫术后立即放置LNG-IUS可极大减少环位下移率。然而Korjamo等^[21]认为人工流产后立即放置LNG-IUS是可行的,不增加并发症发生率,但会增加取出率,这可能会限制成本效益,本研究中避孕组绝大多数人选择延迟放置LNG-IUS,所以未就此方面展开讨论。

总之,LNG-IUS不管是用于避孕或是治疗部分妇科疾病,其疗效是得到大众认可的。尤其对治疗而言,LNG-IUS的使用减少了手术带来的风险。但是许多人因其不良反应而选择取器,无法最大化

LNG-IUS的作用,而且用于避孕以及用于治疗取器原因、置环时间、续用率以及满意度都有所不同,所以针对不同原因使用LNG-IUS的人群需给予不同的指导及处理,最终使LNG-IUS的作用最大化,提高续用率及满意度。

[参考文献]

- [1] 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
- [2] 黄禾,田秦杰.左炔诺孕酮宫内缓释系统在妇科疾病的临床应用[J].生殖医学杂志,2016,25(6):580-584
- [3] Costescu DJ. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems for long-acting contraception: current perspectives, safety, and patient counseling[J]. Int J Womens Health, 2016, 8: 589-598
- [4] Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems[J]. Semin Reprod Med, 2001, 19(4):355-363
- [5] 张莉嘉,翁梨驹.左炔诺孕酮宫内系统临床使用五年的安全性研究[J].中华妇产科杂志,2001,36(11):675-677
- [6] 冯旺琴,李军,陈素文.左炔诺孕酮宫内缓释系统取出原因分析[J].生殖医学杂志,2016,25(3):237-241
- [7] Baldaszi E, Wimmer-Puchinger B, Lösckhe K. Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3-year follow-up study[J]. Contraception, 2003, 67(2):87-91
- [8] Bachofner M, Blickenstorfer K, Hutmacher J, et al. Intrauterine device continuation rates and reasons for discontinuation in a Central European clinic with a high standard of care and ultrasound follow-up: a retrospective cohort study[J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2018, 23(6):407-414
- [9] 郭红艳,董金菊,王玉婷.曼月乐节育环对子宫腺肌病及子宫内膜异位症患者的治疗作用[J].医学理论与实践,2014,27(19):2543-2545
- [10] Park DS, Kim ML, Song T, et al. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2015, 54(4):412-415
- [11] Louie M, Spencer J, Wheeler S, et al. Comparison of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, hysterectomy, and endometrial ablation for heavy menstrual bleeding in a decision analysis model[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2017, 139(2):121-129
- [12] Cim N, Soysal S, Sayan S, et al. Two years follow-up of patients with abnormal uterine bleeding after insertion of

- the levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(6):569-575
- [13] Arnes M, Hvingel B, Orbo A. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device reduces occurrence of hyperplastic polyps: a population-based follow-up cohort study [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(5):2319-2324
- [14] 李建霞,孙彩芹.宫腔镜电切术联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜息肉的临床疗效分析[J].*现代妇产科进展*, 2016, 25(7):529-531
- [15] 李 瑜,滕 芳,傅士龙,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜癌1例[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(5):728-730
- [16] Zhang Q, Qi GH, Kanis MJ, et al. Comparison among fertility-sparing therapies for well differentiated early-stage endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34):57642-57653
- [17] 朱兰芬,张仕铜.运用微信对曼月乐环放置者行延续护理管理的效果[J].*中医药管理杂志*, 2016, 24(21):44-46
- [18] Zhao S, Deng J, Wang Y, et al. Experience and levels of satisfaction with the levonorgestrel-releasing intrauterine system in China: a prospective multicenter survey [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2014, 8:1449-1455
- [19] 陈 琳.曼月乐联合 GnRH- α 、口服避孕药治疗子宫腺肌症的临床疗效观察[D].*郑州:郑州大学*, 2014
- [20] 常 青,杨合荣,王 江,等.人工流产后即时放置左炔诺孕酮宫内缓释系统的临床观察[J].*中华妇产科杂志*, 2008, 43(5):385-387
- [21] Korjamo R, Mentula M, Heikinheimo O. Expulsions and adverse events following immediate and later insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine system after medical termination of late first- and second-trimester pregnancy: a randomised controlled trial [J]. *BJOG*, 2017, 124(13):1965-1972
- [收稿日期] 2019-01-04

(上接第 1317 页)

- [6] Matsumoto A, Pasut A, Matsumoto MA, et al. mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961-encoded SPAR polypeptide[J]. *Nature*, 2017, 541(7636):228
- [7] Hebbar N, Burikhanov R, Shukla N, et al. A naturally generated decoy of the prostate apoptosis response-4 protein overcomes therapy resistance in tumors [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15):4039-4050
- [8] Kulhari H, Pooja D, Kota R, et al. Cyclic RGDfK peptide functionalized polymeric nanocarriers for targeting gemcitabine to ovarian cancer cells [J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(5):1491-1500
- [9] Xue Y, Xu PF, Xu SJ, et al. Peptidomic analysis of endometrial tissue from patients with ovarian endometriosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1):107-118
- [10] Picariello G, Addeo F, Ferranti PA, et al. Antibody-independent identification of bovine milk-derived peptides in breast-milk [J]. *Food Funct*, 2016, 7(8):3402-3409
- [11] Xu J, Wang X, Xu P, et al. Mass spectrometry-based peptidome profiling of human serous ovarian cancer tissues [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 107:53-61
- [12] Nakagawa H, Mizukoshi E, Kobayashi EA, et al. Association between high-avidity T-cell receptors, induced by alpha-fetoprotein-derived peptides, and anti-tumor effects in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6):1395
- [13] Vinel C, Lukjanenko L, Batut A, et al. The exerkin peptide reverses age-associated sarcopenia [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9):1360
- [14] Sam AH, Sleeth ML, Thomas EL, et al. Circulating pancreatic polypeptide concentrations predict visceral and liver fat content [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3):1048-1052
- [15] Kersten RD, Yang YL, Xu Y, et al. A mass spectrometry-guided genome mining approach for natural product peptidogenomics [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(11):794-802
- [16] Wang L, Tang C, Xu B, et al. Mass spectrometry-based serum peptidome profiling accurately and reliably predicts outcomes of pemetrexed plus platinum chemotherapy in patients with advanced lung adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179000
- [17] 夏文晋,喻荣彬,姜柏生,等.脾多肽联合同步放疗治疗局限期小细胞肺癌的临床观察[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(3):356-359
- [18] Wang SM, Blois A, El Rayes T, et al. Development of a prosaposin-derived therapeutic cyclic peptide that targets ovarian cancer via the tumor microenvironment [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(329):329-334
- [19] Wang HM, Feng ZQ, Xu B. D-amino acid-containing supramolecular nanofibers for potential cancer therapeutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 110:102-111
- [20] Cui HG, Chen XY. Peptides and peptide conjugates in medicine preface [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 110:1-2
- [收稿日期] 2019-01-08