

·专家共识·

左炔诺孕酮宫内缓释系统临床应用的
中国专家共识郎景和¹ 冷金花¹ 邓姗¹ 陈蓉¹ 陈晓军² 冯力民³ 顾向应⁴ 金力¹李坚⁵ 吴尚纯⁶ 杨欣⁷ 周应芳⁸

¹中国医学科学院北京协和医院妇产科 100730; ²复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200011; ³首都医科大学附属北京天坛医院妇产科 100070; ⁴天津医科大学总医院计划生育科 300052; ⁵首都医科大学附属北京妇产医院计划生育科 100026; ⁶国家卫生健康委科学技术研究所女性临床研究室, 北京 100081; ⁷北京大学人民医院妇产科 100044; ⁸北京大学第一医院妇产科 100034

通信作者: 郎景和, Email: langjh@hotmail.com

【摘要】 左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)是1种子宫腔内高效孕激素的缓释系统,全球获批的适应证包括避孕、月经过多、痛经以及雌激素补充治疗过程中预防子宫内膜增生,在中国获批的适应证目前限于前两种。本专家共识不仅对LNG-IUS用于各年龄段女性避孕,以及用于不同病因导致的月经过多的长期管理进行了系统的证据梳理并给出了推荐建议;也对LNG-IUS用于子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌病、原发性痛经、子宫内膜息肉、子宫内膜增生等妇科常见病症的临床处理给予了专家建议和指导;还对LNG-IUS的常见不良反应的临床处理方法以及长期使用的安全性问题给予了以循证证据为基础的专家共识性指导建议,均旨在为广大妇产科医师提供临床使用LNG-IUS的实用参考和专家指导。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.12.005

左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS)由芬兰赫尔辛基大学甾体类性激素实验室和美国人口理事会国际避孕研究委员会联合研发,于1990年首先在芬兰上市,2000年在中国上市。LNG-IUS有软而小巧的“T”形支架,支架由聚乙烯材料制成,长和宽均为32 mm;纵臂上的圆柱体为储药库,含有左炔诺孕酮(LNG)52 mg,其在子宫腔内的释放速率为20 μg/d。LNG-IUS在全球获批的适应证包括避孕、月经过多、痛经和雌激素补充治疗过程中预防子宫内膜增生,在中国获批的适应证为避孕和特发性月经过多。

LNG-IUS放置至宫腔后15 min即可在血清中检测到LNG^[1],数周后血清LNG浓度趋于平稳,在150~200 ng/L。LNG-IUS使宫腔内形成高浓度孕激素的环境,对子宫内膜产生明显的抑制作用。使用LNG-IUS期间,子宫内膜至肌层的LNG浓度梯度>100倍,子宫内膜至血清中的浓度梯度>1 000倍^[2];也能观察到子宫内膜的形态学变化,如腺体萎缩、间质肿胀蜕膜化、动脉壁增厚等。

LNG-IUS发挥避孕作用的机制主要包括3个方

面:(1)LNG使子宫颈黏液变厚,阻止精子通过子宫颈管进入子宫腔与卵母细胞结合;(2)子宫内膜高浓度的LNG下调了内膜中ER、PR的表达,使子宫内膜对血液循环中的雌二醇失去敏感性,从而发挥强的子宫内膜增生拮抗作用,使受精卵无法着床;(3)LNG-IUS可抑制精子在子宫和输卵管内的正常活动,抑制精子与卵母细胞的结合从而阻止受精。

LNG-IUS治疗月经过多的机制主要是通过宫腔内高浓度的孕激素对子宫内膜的强抑制作用,使子宫内膜萎缩变薄,可明显减少月经出血量和出血天数。同时,LNG-IUS通过减少月经出血量和前列腺素的合成,降低宫内压力、抑制子宫收缩,从而缓解痛经。

已有大量循证医学证据证实了LNG-IUS的诸多非避孕获益,在临床上其被广泛用于有异常子宫出血(AUB)和痛经症状的相关妇科疾病的管理,如排卵障碍性AUB(AUB-O)、子宫内膜增生、子宫内膜异位症(内异症)和子宫腺肌病等。

LNG-IUS避孕的临床应用

LNG-IUS可为女性提供5年长效可逆的避孕,在所有年龄段女性中有效性一致,在使用有效期内

避孕的失败率相似,且避孕效果不受依从性的影响。使用第1年的比尔指数为0.5/100妇女年,避孕效果优于含铜宫内节育器(Cu-IUD),与输卵管绝育术相当。使用LNG-IUS不会增加盆腔炎性疾病(PID)的风险,并能降低异位妊娠的发生率。使用者对LNG-IUS的满意度及续用率均较高,且高于Cu-IUD使用者及复方口服避孕药(COC)使用者^[3]。

一、人工流产后女性

人工流产尤其是重复流产会严重损害女性的健康,90%以上的女性在孕早期流产后1个月内恢复排卵,因此,人工流产后对希望避孕的女性迅速采取避孕方法可减少非意愿妊娠。LNG-IUS用于流产后女性的避孕效果优于Cu-IUD,5年累积避孕失败率为0.8%^[4]。

人工流产后放置宫内节育器与普通人群月经间期放置相比,脱落率较高,5年累积脱落率Cu-IUD为15.4%,LNG-IUS为10.5%。晚期流产后立即放置比早期流产后放置的脱落率更高,但因疼痛而取出率无差异^[5]。人工流产后立即放置宫内节育器与普通人群相比不增加出血、感染、疼痛等并发症的风险^[5]。

二、产后女性

我国女性产后1年内非意愿妊娠的发生率远高于欧美发达国家。产后放置LNG-IUS是高度有效和可接受的避孕方法,《女性避孕方法临床应用的中国专家共识》^[6]中推荐使用高效避孕方法如LNG-IUS作为产后女性选择使用的避孕措施。

产后女性使用避孕药具的安全性备受关注。产后仅使用单孕激素避孕方法(如LNG-IUS、皮下埋植剂、单孕激素注射剂和口服剂)一般不会增加使用者发生静脉血栓栓塞症(VTE)的风险。产后放置LNG-IUS不会对母乳喂养或母乳喂养婴儿的生长发育产生负面影响,但哺乳期女性放置或在产后36周以内放置均是发生子宫穿孔的高危因素。产后即时放置宫内节育器与产后延迟放置的脱落率均高于普通人群,分娩方式、放置手术术者的经验、产次均对脱落率有影响。尽管产后即时放置有较高的脱落率,但美国妇产科医师协会(ACOG)“产后即时长效可逆避孕指南”^[7]还是强烈建议产后即时放置宫内节育器,尤其是对不能完成产后随访的高风险人群。《临床诊疗指南与技术操作规范:计划生育分册》(2017修订版)^[8]推荐产后4周后放置宫内节育器(包括剖宫产术后)。临床实践中,可在指南、循证医学证据和实际经验的基础上,在临

床获益(高效避孕避免非意愿妊娠)与风险(子宫穿孔、脱落等)之间权衡决定放置时机。

三、青少年和未育女性

青少年女性的人工流产数量有逐年上升的趋势。24岁以下的女性占人工流产总数的50%以上,且该人群中重复流产率超过30%。因此,强烈推荐青少年使用高效可逆的避孕方法,以避免或减少非意愿妊娠的发生。ACOG、WHO及美国儿科学会(AAP)均推荐LNG-IUS作为青少年的一线避孕方法^[9-11]。LNG-IUS不增加PID的风险,长期使用对骨密度无不良影响,对未来的生育力无影响。

四、绝经过渡期女性

40~44岁女性的非意愿妊娠率为10%~20%,而45~49岁女性仍接近12%^[12]。40岁以上的性活跃女性如无生育需求,仍推荐使用避孕方法。40岁以上女性因卵巢功能下降、间歇性排卵会反复出现AUB^[13],同时心血管疾病、乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢上皮性癌(卵巢癌)风险升高,骨密度下降,避孕指导时需要额外的考虑。

LNG-IUS在提供高效避孕的同时,还可长期管理绝经过渡期女性的AUB症状并控制复发,保护子宫内膜,进而降低子宫内膜病变的发生风险。LNG-IUS可作为绝经激素治疗(MHT)的孕激素补充,与雌激素联合应用能够有效缓解围绝经期症状。LNG-IUS的全身血药浓度低,长期使用对绝经过渡期女性的脂代谢、肝功能影响较小,不增加心脑血管疾病的风险,不会加速腰椎和前臂的年龄相关骨密度的丢失。上述特点均适合绝经过渡期女性使用LNG-IUS。

共识要点:

- LNG-IUS可为女性提供5年长效可逆的避孕,在所有年龄段女性中有效性一致,避孕效果与输卵管绝育术相当。
- 人工流产或产后及时落实高效避孕方法如LNG-IUS,可降低非意愿妊娠的发生风险、合理规划妊娠间隔以优化再次妊娠的结局。
- 青少年和未育女性使用LNG-IUS同样安全,不影响未来的生育力。
- 绝经过渡期女性应用LNG-IUS,高效避孕的同时还可长期管理AUB症状并控制复发,保护子宫内膜,进而降低子宫内膜病变的发生风险;而且,对脂代谢、肝功能影响较小,不增加心脑血管疾病和骨质疏松的风险。

LNG-IUS 在妇科疾病患者中的临床应用

一、月经过多

月经过多 (heavy menstrual bleeding) 指连续数个规则周期的经期出血量过多, 既往的多国指南均采用相对客观的测量指标, 每次经期出血量 >80 ml 诊断为月经过多。欧洲 1 项关于月经过多的大型流行病学调查显示, 18~57 岁女性中月经过多的发病率达 27.2%^[14], 而处于绝经过渡期的女性, 约 1/3 会出现月经过多^[15]。2018 年, 英国国家健康与临床优化研究所 (NICE) 的指南^[16]中则采用患者的主观评价定义月经过多, 当月经期出血量影响女性的身体、情绪、社会 and 物质生活的质量, 无论单独发生还是与其他症状伴发, 即可诊断月经过多。本共识认同这个定义, 其更关注患者的主观感受, 但在这一定义下月经过多的发病率可能更高。

月经过多重在描述 1 种症状, 其病因可以有多种, 其中生殖系统结构性病变如子宫肌瘤 (即 “PALM-COEIN” 病因分类中的 “L”)、子宫腺肌病 (即 “PALM-COEIN” 病因分类中的 “A”) 等约占 30%, 而多种非结构性病变, 如 AUB-O、全身凝血相关疾病所致 AUB (AUB-C)、医源性 AUB (AUB-I)、子宫内膜局部异常所致 AUB (AUB-E) 也会表现为月经过多。

使用 LNG-IUS 后所有女性的出血量均减少, 无论之前的月经出血量如何。LNG-IUS 与传统药物治疗相比, 可以显著改善月经过多, 改善生命质量。LNG-IUS 与一代子宫内膜切除术 (transcervical resection of endometrium) 及二代热球子宫内膜切除术相比疗效相当, 可明显减少经血量, 改善生命质量, 但子宫内膜切除术对子宫内膜的作用是不可逆的; 而 LNG-IUS 的治疗费用低于子宫内膜切除术, 并可用于子宫内膜切除术后的继续治疗, 减少术后复发率^[17]。与子宫切除术相比, LNG-IUS 可保留生育力, 更容易被患者接受且费用更低。2018 年的 NICE 指南^[16]建议 LNG-IUS 作为无结构性病变、直径 <3 cm 且不引起宫腔变形的子宫肌瘤、疑似或已确诊的子宫腺肌病引起的月经过多的一线治疗方案。

临床使用指导:

1. 放置指征和时机: 通常在月经来潮 7 d 内, 避开月经量多时放置。也可以在其他药物治疗减少出血或诱导闭经的情况下放置。

2. AUB-O 相关月经过多的长期管理: 2013 年, ACOG 指南^[13]指出, LNG-IUS 对于各年龄段的

AUB-O 均有效, 可减少出血量, 可预防不排卵对子宫内膜的长期风险, 对有需求的患者是 1 种简单、有效、可逆的长效治疗方案, 能实现对 AUB-O 的长期管理 (证据等级为 B 级)。尤其适合于绝经过渡期 AUB-O 的长期管理。

3. AUB-C 相关月经过多的首选治疗: 导致 AUB 的全身凝血相关疾病主要包括凝血障碍性疾病 (血友病 A、血友病 B 等)、血小板数量及功能异常性疾病 (再生障碍性贫血、血小板无力症等)、血管壁异常性疾病 (遗传性毛细血管扩张症) 及其他系统疾病 (严重肝、肾功能衰竭等) 4 大类。此类情况多见于青少年女性, 既要控制出血, 又要预防再次出血, 还需要保留生育功能, 因此, LNG-IUS 成为控制 AUB-C 相关月经过多的首要选择, 其治疗中断的可能性低, 失败率低, 主要不良反应为不规则出血及脱落。其脱落的主要原因与月经量多相关, 在放置 LNG-IUS 前先应用抗纤溶药物等减少月经量, 可有效降低脱落率。另外, AUB-C 需要与血液科等相关科室共同协商, 对原发病的控制和管理同样至关重要。

4. AUB-I 特殊人群月经过多的管理: 对于血栓性疾病、肾透析或心脏支架置入术后终生使用抗凝药物 (如华法林) 的患者出现月经过多, 推荐使用 LNG-IUS, 而使用 COC 或氨甲环酸是禁忌的。

共识要点:

- AUB-O、AUB-C、AUB-E、AUB-I 导致的月经过多均可选择 LNG-IUS 以减少月经量, 其效果优于传统药物。
- LNG-IUS 治疗月经过多的效果与子宫内膜切除术相当, 而费用更低而且可逆。
- LNG-IUS 可使部分患者免除子宫切除术的风险和负担。

二、内异症和子宫腺肌病

(一) 控制内异症疼痛及预防复发

LNG-IUS 能够有效改善内异症相关的疼痛, 且与促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 相比不会引发低雌激素血症。内异症保守手术后的患者应用 LNG-IUS 可减少术后疼痛的复发率, 对疾病长期管理控制症状有明显效果^[18]。对于深部浸润型子宫内膜异位症 (DIE) 引起的疼痛也有缓解效果。中国的内异症诊治指南^[19]、欧洲的内异症指南^[20]均推荐使用 LNG-IUS 缓解内异症相关的疼痛症状。《女性避孕方法临床应用的中国专家共识》^[6]也推荐 LNG-IUS 作为内异症患者首选的长效避孕方式,

可在避孕的同时达到缓解疼痛、减少月经量、预防术后复发等目的。

(二)控制子宫腺肌病相关症状及体征

LNG-IUS 能够显著减少子宫腺肌病相关月经过多和疼痛的发生,其效果优于 COC^[21]。子宫腺肌病伴月经过多和(或)重度痛经的患者应用 LNG-IUS 后^[22],经量改善在放置 6 个月后达到平台期,痛经缓解于放置 12 个月后达到平台期,随访 6 年症状缓解的状况持续稳定。LNG-IUS 可预防子宫腺肌病保守手术后的复发^[23],患者的痛经评分、月经量、子宫体积、血清 CA₁₂₅ 水平与术前比较均显著减少^[24]。

(三)临床使用指导

1. 放置时机:

(1)常规直接放置:宫体大小接近正常的患者,可于月经末期常规放置。

(2)药物预处理后放置:对于以下 3 种情况可在药物预处理后放置,①子宫体积>孕 8 周,宫腔深度>10 cm;②视觉模拟评分法(VAS)评分≥7 分的重度疼痛;③月经量多引起贫血的患者。药物预处理可采用 GnRH-a 3~6 个月。

(3)术中放置:①主要适用于术中发现合并 DIE 的患者。②合并子宫腺肌病但行子宫腺肌病活检或局部病灶切除而未进宫腔的患者。③对于合并子宫内膜增厚或 AUB 等不除外子宫内膜异常增生者放置前应行诊刮术以除外子宫内膜病变;诊刮后可直接放置 LNG-IUS。

2. 注意事项:(1)子宫腺肌病患者因宫腔增大、子宫收缩力异常和月经过多,发生 LNG-IUS 脱落的概率较正常避孕女性略高,12 个月的累积脱落率为 11%^[25],放置前应用 GnRH-a 可显著降低脱落率。对于局部腺肌瘤导致宫腔变形的患者,可以先行宫腔镜治疗处理后再放置,可以有效提高续用率。有条件的医疗机构也可以在超声或宫腔镜监视下放置。

(2)相比于非子宫腺肌病或内异症患者,子宫腺肌病和内异症患者放置 LNG-IUS 后不规则出血的不良反应更为常见,但这种出血模式的不良反应会随时间延长呈逐步改善趋势。做好充分的放置前告知有利于提高配合度^[26];另一方面,在子宫腺肌病或内异症相关症状控制满意的情况下,如果出血量少可以观察,必要时辅以药物干预;对于症状控制不满意或者不良反应无明显改善的情况,应及时就诊并行相应检查以寻找原因,必要时考虑更换

其他治疗方法。

(3)LNG-IUS 脱落的原因与子宫腺肌病和内异症原发病的特点相关,而脱落的结果也与不规则出血不良反应及疗效不满意密切相关。放置 1 个月后建议超声随诊 LNG-IUS 的位置,如 LNG-IUS 上缘至宫底内膜的距离≥1 cm 考虑下移;可采用超声监视下或宫腔镜直视下复位。以后每 3~6 个月随诊 1 次,根据病情程度和症状轻重延长或者缩短就诊时间。如 LNG-IUS 纵臂超过宫颈外口,则应该取出 LNG-IUS。

共识要点:

- LNG-IUS 可显著改善内异症相关疼痛并预防术后复发。
- LNG-IUS 可显著改善子宫腺肌病相关的疼痛和月经过多症状,保守手术后放置可减少术后症状复发,控制疾病进展。
- 与正常避孕人群相比,子宫腺肌病和内异症患者放置 LNG-IUS 后的脱落率和不规则出血的不良反应发生率略高。

三、原发性痛经

原发性痛经的发病率较高,严重影响女性的生命质量,但往往被临床忽视;治疗方法有非甾体类抗炎药(NSAID)、激素类药物。使用 LNG-IUS 避孕的女性相较使用其他方法或不使用方法的女性,痛经评分显著下降^[27]。《女性避孕方法临床应用的专家共识》^[6]推荐原发性痛经者首选 LNG-IUS 作为避孕方法,高效避孕的同时可以有效缓解痛经症状,提高其生命质量。WHO 推荐 LNG-IUS 用于缓解重度痛经患者的症状^[11]。加拿大妇产科医师协会(SOGC)原发性痛经指南^[28]推荐,原发性或继发性痛经的女性可使用 LNG-IUS 减轻疼痛症状。但原发性痛经患者多数较年轻,若无性生活则不适合放置 LNG-IUS,可选用 COC。

共识要点:

- LNG-IUS 可有效缓解原发性痛经症状。

四、子宫肌瘤

子宫肌瘤患者应首选手术,如果不适合手术或不能耐受手术(如血液病、心脏病、白血病的患者),可使用 LNG-IUS 缓解月经过多症状。使用 LNG-IUS 12 个月后,子宫肌瘤相关的月经过多患者血红蛋白和铁蛋白水平显著增加^[29]。SOGC 指南^[30]、欧洲绝经协会(EMAS)指南^[31]、NICE 指南^[16]均推荐 LNG-IUS 用于子宫肌瘤引起的月经过多。《女性避

孕方法临床应用的中国专家共识》^[6]推荐 LNG-IUS 作为子宫肌瘤及术后患者首选的避孕方法,可在避孕的同时缓解月经过多、痛经等症状。

注意事项:子宫肌瘤导致宫腔变形是 LNG-IUS 的相对禁忌证。月经过多及子宫肌瘤患者的脱落率较普通女性显著增加,其中子宫体积较大者明显高于子宫体积较小的女性。对于黏膜下肌瘤患者,建议先行宫腔镜黏膜下肌瘤切除术,再放置 LNG-IUS,可有效减少 LNG-IUS 的脱落率。

共识要点:

- LNG-IUS 可有效减少症状性子宫肌瘤患者的月经量。
- 子宫肌瘤导致宫腔变形是 LNG-IUS 的相对禁忌证,可在宫腔镜手术后放置。

五、子宫内膜息肉

子宫内膜息肉是常见的子宫内膜病变之一,发病率较高。子宫内膜息肉切除术后的复发率较高,复发的高危因素包括多发性息肉、既往子宫内膜息肉切除术史、合并内异症或子宫内膜增生等^[32]。

子宫内膜息肉的病因与炎症、激素环境紊乱、细胞因子及其受体失调、细胞增殖凋亡失衡等有关^[33]。而 LNG-IUS 宫腔局部释放的孕激素可使子宫颈黏液变厚,降低宫腔炎症的发生率;对抗雌激素对子宫内膜的增生作用;同时可下调子宫内膜 ER、PR 及细胞增殖因子的表达、增加细胞凋亡因子的表达,均有利于预防子宫内膜息肉的复发^[34]。

《女性避孕方法临床应用的中国专家共识》^[6]推荐,对已完成生育或近期无生育需求的子宫内膜息肉患者,在息肉切除术后可考虑使用 LNG-IUS,避孕的同时可减少子宫内膜息肉的复发风险。

临床使用指导:

1. 放置时机:充分沟通知情同意下,宫腔镜下子宫内膜息肉切除术中即可放置。优点包括:(1)术中即刻放置意味着立即落实降低术后复发的长期管理措施,且避免了二次手术操作,可减轻患者的痛苦和经济负担;(2)宫腔镜术中可直视检查 LNG-IUS 的位置,如有异常可即刻在宫腔镜直视下调整其位置,减少放置后的脱落、疼痛、出血等不良反应的发生率^[35]。

2. 注意事项:

(1)不能确定或怀疑子宫内膜息肉恶变的情况下,建议延缓放置。子宫内膜息肉恶变的高危因素包括绝经、绝经后出血、肥胖、糖尿病、息肉增大和

使用他莫昔芬等^[36]。提示子宫内膜息肉恶变的镜下特征有息肉表面的血管增加和息肉数目增加^[37]。对于无恶变高危因素的患者,如果镜下见息肉形态似水滴、表面光滑、无增生粗大异形的血管、无腺体开口、无明显内膜异常等特征,可考虑术中即刻放置 LNG-IUS。

(2)对于不适合术中即刻放置者,应在手术前后加强对患者的子宫内膜息肉易复发等疾病知识的宣教,建立疾病长期管理的观念。明确病理性质后,应尽早完成 LNG-IUS 的放置,①可于术后获得病理报告的当天放置,为减少放置后的点滴出血,放置时可先搔刮子宫内膜再放置 LNG-IUS,并加用 7 d 屏障避孕法以确保避孕效果;②也可于月经末期放置。

共识要点:

- 子宫内膜息肉,尤其是多发性息肉术后复发率高,强烈建议建立术后长期管理的观念。
- 为降低子宫内膜息肉术后复发的风险,建议手术同时放置 LNG-IUS。
- 需结合病史和镜下所见的特征,警惕子宫内膜息肉恶变的可能,必要时延迟放置 LNG-IUS。

六、子宫内膜增生

子宫内膜增生是子宫内膜在长期无孕激素保护的雌激素暴露下发生的异常增生,分为不伴不典型子宫内膜增生(endometrial hyperplasia without atypia, EH)及不典型子宫内膜增生(endometrial atypical hyperplasia, EAH)。规范持续的药物干预是有效治疗子宫内膜增生,进而预防病变复发或恶变的必要措施。

EH 的药物治​​理原理是不同途径补充孕激素以促进子宫内膜转化,具体方法包括 LNG-IUS 和口服低剂量孕激素。英国皇家妇产科医师协会(RCOG)和英国妇科内镜学会(BSGE)子宫内膜增生治疗指南^[38]以及《女性避孕方法临床应用的中国专家共识》^[6]均推荐将 LNG-IUS 作为无生育要求患者 EH 的首选治疗方案,可有效逆转子宫内膜增生,并减少复发。LNG-IUS 对于 EH 的逆转率>90%,明显高于口服孕激素^[39-40]。

EAH 为子宫内膜癌的癌前病变,首选治疗方案为子宫切除术,但对于年轻有强烈生育要求或各种原因不适合手术的患者,在排除保留生育功能治疗的禁忌证后,可考虑药物保守治疗。大剂量高效孕激素治疗是 EAH 保留子宫的传统治疗方案,2016 年的 RCOG 和 BSGE 指南^[38]推荐将 LNG-IUS

作为 EAH 的一线方案,大剂量口服孕激素(醋酸甲地孕酮 160~320 mg/d 或醋酸甲羟孕酮 200~600 mg/d)为替换方案。LNG-IUS 对 EAH 的逆转率可达 90%,高于口服孕激素(约 70%)^[41]。

EAH 逆转后面临促进生育的问题,对于无不孕症病史的 EH 或轻度 EAH 患者,可尝试口服促排卵药短期试孕。而对于合并不孕症的 EAH 患者,自然受孕的概率低,建议尽早接受辅助生殖技术治疗^[42]。因 LNG-IUS 在宫腔局部释放孕激素强力抑制子宫内膜增殖,不抑制排卵,所以为避免促排卵治疗过程中子宫内膜病变的复发,可采用促排卵周期中宫腔内放置 LNG-IUS 以保护子宫内膜,待准备胚胎移植前再取出 LNG-IUS。目前,对于非子宫内膜增生的辅助生殖治疗患者的观察性研究显示,放置 LNG-IUS 对获卵数、成熟卵母细胞数、赠卵周期和妊娠结局等均无不良影响^[43]。LNG-IUS 用于 EAH 和子宫内膜癌的小样本量回顾性研究也显示,使用 LNG-IUS 获得了良好的生育结局^[44]。

LNG-IUS 宫腔内缓释高效孕激素持续 5 年的特点使得其在预防子宫内膜增生性病变发生及逆转后复发方面具有更大的优势。

临床使用指导:

1. 放置时机:一旦确诊应尽早放置 LNG-IUS,尽量在月经末期放置,对于子宫内膜较厚者由于直接放置可能导致子宫内膜损伤而异常出血,可酌情考虑给予孕激素撤药性出血后再放置 LNG-IUS 或诊刮(建议行诊刮)的同时放置。

2. 应用效果评估和随访:

(1)EH 患者放置 LNG-IUS 后,每 3~6 个月进行 1 次子宫内膜活检,病理检查评估应用效果。子宫内膜活检方式可采用内膜吸取活检、诊刮或宫腔镜检查的同时诊刮。连续 2 次子宫内膜活检病理未见异常病变者可认为达到完全缓解而停止内膜活检。此后改为每 6~12 个月超声检查随访。对于复发的高危人群(如肥胖、多囊卵巢综合征等)应严密随访。对于治疗超过 12 个月仍未缓解者,建议宫腔镜全面评估和病理检查,排除合并更严重病变的可能,必要时手术切除子宫。

(2)EAH 患者放置 LNG-IUS 后,每 3 个月宫腔镜下子宫内膜活检或直接诊刮,获取子宫内膜送病理检查以评估应用效果。连续 2 次子宫内膜活检病理未见异常病变者可认为达到完全缓解。此后改为每 6~12 个月超声检查和子宫内膜活检。EAH 保留生育功能的治疗一般 6~9 个月可获得完全缓

解,如超过 12 个月仍为 EAH 或应用期间任何时候发现疾病进展为子宫内膜癌,应手术切除子宫。

(3)因绝大部分子宫内膜增生患者无法去除致病因素(如排卵障碍或肥胖),所以无论 EH 或 EAH 患者均建议终生随访或随访至子宫切除。

3. 注意事项:

(1)由于 LNG-IUS 通过宫腔内局部释放孕激素达到子宫内膜萎缩的效果,因此如宫腔过大可能导致 LNG 无法到达全部的子宫内膜而导致治疗失败。因此,对于宫腔较大、形态不规则等情况,考虑 LNG-IUS 缓释的孕激素可能无法覆盖全部子宫内膜的 EAH 患者,不建议单独使用 LNG-IUS。可选择 GnRH-a 缩小子宫后再放置 LNG-IUS,或口服孕激素系统治疗联合 LNG-IUS 局部治疗。

(2)放置 LNG-IUS 不能完全除外子宫内膜病变复发的可能性,因此 EH 或 EAH 逆转后放置 LNG-IUS 随访的过程中,如出现 AUB、超声检查显示子宫内膜不均质或宫腔异常占位时,应及时进行子宫内膜病理检查。

共识要点:

- 无论 EH 还是 EAH 均可将 LNG-IUS 作为首选治疗方案。
- EH 患者放置 LNG-IUS 后需每 3~6 个月、EAH 患者放置 LNG-IUS 后需每 3 个月子宫内膜活检评估治疗效果。
- EAH 合并不孕症的患者,治疗逆转后建议积极辅助生殖技术治疗,取卵周期中维持放置 LNG-IUS 有利于预防促排卵过程中的病变复发,而对辅助生殖治疗结局根据现有证据无不良影响。

七、其他

1. 剖宫产术后子宫瘢痕缺损:剖宫产的并发症之一——剖宫产术后子宫瘢痕缺损(previous cesarean scar defect, PCSD)的发生率随剖宫产次数的增加而增加。对于有长期避孕需求的患者,LNG-IUS 应用于 PCSD 引起的月经过多等症状,可在放置 3 个月后显现较为稳定的疗效,并且长期应用的费用更低。PCSD 以手术治疗为主,可联合 LNG-IUS 改善手术疗效。宫腔镜手术加薄化子宫内膜后放置 LNG-IUS 与经腹或阴式子宫瘢痕切除或宫腹腔镜联合子宫瘢痕切除手术相比,可减少手术时间、术中出血量、住院天数及术后的月经持续时间^[45]。

2. MHT:有子宫的围绝经期和绝经后女性使用 MHT 的同时需加用孕激素以保护子宫内膜,避免长期单纯使用雌激素引起子宫内膜增生;LNG-IUS 中的 LNG 在子宫内膜的浓度远远高于在血中的浓度,可以大大减少孕激素对全身的影响。除了保护子宫内膜的作用,围绝经期使用 LNG-IUS 还可起到避孕的效果,是方便的孕激素给药方式。LNG-IUS 在 MHT 中对血脂和其他心血管危险因素无影响^[46]。

3. 乳腺癌内分泌治疗患者的相关应用:ER 阳性的乳腺癌患者接受内分泌治疗时常使用选择性 ER 调节剂(如他莫昔芬、托瑞米芬)预防乳腺癌复发,这些药物的长期使用可增加子宫内膜增生、子宫内膜息肉的风险,他莫昔芬与子宫内膜癌风险增加相关。乳腺癌患者在他莫昔芬治疗时放置 LNG-IUS 可大大降低上述风险,可以起到有效的子宫内膜保护作用^[47]。关于安全性的研究,LNG-IUS 对乳腺癌复发的影响有不同的结论^[47-48]。所以,基于目前的证据,对乳腺癌患者使用 LNG-IUS 应持审慎态度。

共识要点:

- LNG-IUS 可作为无生育要求的 PCSD 患者治疗月经期过长的备选方案之一。
- LNG-IUS 可以用作 MHT 的孕激素方案之一。
- 基于目前的证据,对乳腺癌患者使用 LNG-IUS 应持审慎态度。

八、对疾病的预防效应

LNG-IUS 自 1990 年上市以来,经过多年的实践观察,发现其长期应用对于子宫内膜癌、卵巢癌均有预防和保护作用^[49-50]。LNG-IUS 可使子宫颈黏液变厚、子宫内膜被抑制从而降低 PID 的风险。LNG-IUS 因发生 PID 的取出率显著低于 Cu-IUD^[25],而 LNG-IUS 相关 PID 的风险可能与放置操作过程有关。

临床使用指导及注意事项:

1. 鉴于 LNG-IUS 对于子宫内膜癌的防护效应,建议对高危人群推荐使用 LNG-IUS。高危人群的纳入标准包括:长期表现为 AUB-O,不孕症病史,肥胖,年龄>45 岁,药物治疗效果欠佳。

2. 对于既往有 PID 病史的女性,选择 LNG-IUS 较 Cu-IUD 放置后 PID 的发生率可能降低。但放置前应确保 PID 已治愈,盆腔或下生殖道急性感染是 LNG-IUS 放置的禁忌证。放置 LNG-IUS 后的抗生素治疗并不能降低术后 PID 的风险,重在术前评估

及术中严格无菌操作。

3. 放置后如果反复出现盆腔感染或子宫内膜炎症状,经过治疗无好转,则应取出 LNG-IUS 并行病原学检查。

共识要点:

- 长期放置 LNG-IUS 能降低子宫内膜癌、卵巢癌和 PID 的风险。
- 对于子宫内膜癌的高危人群,建议放置 LNG-IUS 以预防癌变。
- 放置 LNG-IUS 应遵循放置前的评估常规和无菌操作原则,放置 LNG-IUS 期间 PID 的风险显著低于 Cu-IUD。

常见临床热点问题的咨询与处理

LNG-IUS 兼具单孕激素避孕药具和宫内节育器具的特性,在生育间隔长期规划以及临床常见病症的长期管理方面均具有显著的优势。但在使用过程中常出现一些不良反应,有时甚至因此而停止使用。如何正确看待不良反应以及如何采取合理的应对策略是推广使用过程中亟待解决的临床热点问题。

知情选择使用任何 1 种避孕药具的临床实践中,咨询是使用者在知情选择过程中必不可少的关键步骤,临床医务人员应充分认识咨询工作的重要性。规范的咨询应该包括:避孕方法的有效性、使用期限、可能的风险及不良反应、非避孕获益、开始使用和停止的步骤、何时寻求帮助、解决常见不良反应的方法和途径。使用者应充分获得相关的信息,通过正确指导来选择适宜的避孕药具,以提高避孕有效率。了解和预知不良反应及获益,有利于增加使用者对不良反应的耐受性,消除顾虑,提高满意度,降低终止率,提高续用率。使用前咨询可以让使用者轻松度过适应期,减少不必要的取出;放置后咨询可平缓使用者的紧张情绪,对个别不良反应进行处理。

一、出血模式改变

放置 LNG-IUS 后,大多数女性会出现可预期的月经模式改变。部分使用者在放置后 6 个月内可出现不规则出血和点滴出血,但随后症状可逐渐缓解甚至消失。使用 LNG-IUS 前临床医务人员应充分告知使用者可能出现的出血模式改变,可大幅提高使用者的满意度^[26]。放置 LNG-IUS 后的不规则出血一般总出血量很少,无需特殊治疗。对于一些

焦虑情绪较重、迫切希望治疗的女性,可选择NSAID、COC、米非司酮等药物调整治疗。治疗观察中进行必要的妇科检查和超声检查,以确认LNG-IUS位置是否异常、除外其他疾病的存在以及排除妊娠的可能。如使用者经咨询指导或治疗,仍无法耐受出血模式改变的持续困扰,必要时可取出LNG-IUS。

放置LNG-IUS 1年后部分使用者会出现闭经,为“药物性月经暂停”;是由于宫腔局部高浓度的LNG对子宫内膜产生了强的抑制作用,无法出现周期性的子宫内膜脱落,但不影响卵巢功能,所以不等同于绝经,故无需特殊治疗,取出后月经即可恢复。放置后闭经的发生率与基础月经状况相关,出血量较少、出血天数较短的女性出现闭经的可能性更大^[51]。临床上因闭经可获得更多的健康益处,可减少出血从而改善贫血,同时可避免经前期综合征。

二、卵巢囊肿

放置LNG-IUS后的功能性卵巢囊肿、卵泡增大多数是在行盆腔超声检查时发现的,通常无明显症状,相对较小,可自行缓解。部分女性可有不适感,当直径>5 cm时建议密切随访,罕见情况下可能需要手术治疗。

临床上,生理性增大的卵泡与卵巢囊肿(占位性病变)要区分。绝大多数生理性卵巢囊肿超声检查时显示为边界清晰、内容透声好,在2~3个月的观察期内自发消失。如果持续存在,除进行超声动态监测外,建议进行其他有关的实验室检查(如肿瘤标志物)。

三、移位、脱落

所有的宫内节育器使用后都有脱落的风险。LNG-IUS的累积脱落率与Cu-IUD相似。

常见的导致移位、脱落的原因有月经过多、子宫腺肌病、子宫复旧不全(中期妊娠流产后或产后)、放置时机不当等。有效避免或减少移位和脱落的方法是选择较为适宜的时机放置LNG-IUS。建议在放置后的第1、3个月,月经后行常规超声检查确认LNG-IUS的位置。使用中,如突然出现出血或疼痛症状,出血量突然增加,或治疗前伴有的症状复发(如月经量多、痛经),应警惕可能发生LNG-IUS移位或脱落。出现移位时应告知使用者避孕失败的概率可能会增加。

放置后的前几个月如发现LNG-IUS部分脱落,可考虑保守治疗,因为子宫峡部肌层的向上收缩力可将其推向宫底^[52]。如LNG-IUS末端超过子宫颈管内口则需取出。当移位的LNG-IUS末端仍位于

子宫颈内口上方时,可在超声引导下试行复位,或在宫腔镜下进行复位,这是有效手段^[35],可缓解疼痛、出血症状。

四、体重变化

LNG-IUS使用者体重变化的差异很大。尽管有使用者会主诉使用后体重增加,但却不是要求终止使用的常见原因。另外,并无证据表明,女性体重的增加会导致肥胖。使用者的体重增加与年龄相关。使用LNG-IUS与Cu-IUD 10年使用者的体重变化无显著差异^[53],可证实“长期使用激素避孕必然会导致肥胖”的惯有认识是错误的。

共识要点:

- 放置LNG-IUS后出血模式的改变是激素类药物的普遍问题,随时间推移可明显改善。
- 放置LNG-IUS后,绝大多数卵巢囊肿为生理性囊肿,可在6个月内自然消退。
- 月经过多、子宫肌瘤和子宫腺肌病是LNG-IUS下移或脱落的高危因素,应注意把握放置时机并加强随访。
- 体重变化的个体差异很大,LNG-IUS并不一定导致体重增加。

长期应用的安全性

使用LNG-IUS虽有不同程度的不良反应,但大多可自行缓解,对身体健康无明显及长期的不良影响,绝大多数女性均可耐受。国内外的研究也从各个方面证实了LNG-IUS长期应用的安全性。

一、生育力恢复

LNG-IUS放置在宫腔,子宫内膜中的LNG浓度远高于血液中,基本不抑制排卵,取出后即可恢复生育能力。根据血浆孕酮水平判断,LNG-IUS与宫内节育器Multiload 250在使用1年后的排卵率相同^[1];女性在使用这2种避孕药具期间有85%的比例存在排卵周期。

LNG-IUS宫腔内局部孕激素的释放可导致子宫内膜腺体萎缩及间质细胞蜕膜化,也可见局部炎症及坏死的现象,但在取出后1~3个月子宫内膜活检病理形态即可恢复正常。停用LNG-IUS 1年的妊娠率为79.1%~96.4%,与屏障避孕法的妊娠率相似^[54];与Cu-IUD相比累积妊娠率无差异,两者的活产率也无差异^[55]。

二、乳腺癌的风险

LNG-IUS长期应用是否增加乳腺癌的风险结

论不一^[47-48]。新近的 1 项大型前瞻性研究显示,与从未使用 LNG-IUS 的女性相比,LNG-IUS 不增加乳腺癌的发生风险^[50]。

三、血脂、糖代谢和骨密度

糖尿病患者使用 LNG-IUS 对血糖的代谢水平无影响^[56]。围绝经期女性使用后空腹血糖水平较前升高、舒张压下降,但收缩压、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇、极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)水平无明显变化^[57]。在糖耐量异常或糖尿病患者中应谨慎评估使用 LNG-IUS 的利弊,并告知风险、加强监测。肥胖(体质指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)女性使用 LNG-IUS,不影响女性的血压、胰岛素及脂代谢水平^[58]。与宫内节育器 TCu380 相比,放置 LNG-IUS 后随访 2 年使用者的骨密度无显著变化^[59]。

四、长期、连续应用

LNG-IUS 可以长期、连续使用。77% 使用 LNG-IUS 超过 10 年的使用者无不良健康事件发生,在更换第 2 个 LNG-IUS 时的月经出血模式与使用第 1 个时相似^[60]。

临床使用指导:

1. 针对单孕激素避孕药具(包括 LNG-IUS)与乳腺癌风险相关的现有证据有限。应告知女性使用任何激素避孕方法均应每年常规进行乳腺检查。

2. 长期放置 LNG-IUS,对正常人群的血脂、血糖代谢无影响,但在糖耐量异常或糖尿病患者中应谨慎评估使用 LNG-IUS 的利弊,并告知风险、加强监测。

共识要点:

- 取出 LNG-IUS 后即可恢复生育能力。
- 大型前瞻性研究随访 12.5 年的数据提示,LNG-IUS 可降低子宫内膜癌和卵巢癌的发生风险,不增加乳腺癌的发生风险。
- LNG-IUS 对血脂代谢、糖代谢、骨密度无明显影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参与本共识讨论的编写组专家:程玉芬(江西省妇幼保健院)、狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、段华(首都医科大学附属北京妇产医院)、古健(中山大学附属第三医院)、郭瑞霞(郑州大学第一附属医院)、哈春芳(宁夏医科大学总医院)、华克勤(复旦大学附属妇产科医院)、黄薇(四川大学华西第二医院)、黄向华(河北医科大学第二医院)、卢丹(首都医科大学附属北京妇产医院)、孟跃进(郑州大学第二附属医院)、石钢(四川大学华西第二医院)、史精华(中国医学科学院北京协和医院)、王刚(广东省佛山市第一人民医院)、王国云(山东大学齐鲁医院)、王立杰(山东大学齐鲁医院)、王世宣(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王素敏(南京市

妇幼保健院)、王泽华(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、吴大保(安徽省立医院)、许泓(国际和平妇幼保健院)、薛敏(中南大学湘雅三医院)、杨清(中国医科大学附属盛京医院)、张蔚(武汉大学中南医院)、张信美(浙江大学医学院附属妇产科医院)

编写组秘书:邓珊(中国医学科学院北京协和医院)

参 考 文 献

- [1] Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device[J]. Ann Med, 1990, 22(2): 85-90. DOI: 10.3109/07853899009147248.
- [2] Nilsson CG, Haukamaa M, Vierola H, et al. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1982, 17(6): 529-536. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1982.tb01625.x.
- [3] Birgisson NE, Zhao Q, Secura GM, et al. Preventing unintended pregnancy: the Contraceptive CHOICE Project in review[J]. J Womens Health (Larchmt), 2015, 24(5): 349-353. DOI: 10.1089/jwh.2015.5191.
- [4] Pakarinen P, Toivonen J, Luukkainen T. Randomized comparison of levonorgestrel-and copper-releasing intrauterine systems immediately after abortion, with 5 years' follow-up[J]. Contraception, 2003, 68(1): 31-34. DOI: 10.1016/s0010-7824(03)00104-5.
- [5] Steenland MW, Tepper NK, Curtis KM, et al. Intrauterine contraceptive insertion postabortion: a systematic review[J]. Contraception, 2011, 84(5): 447-464. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.03.007.
- [6] 程利南,狄文,丁岩,等. 女性避孕方法临床应用的中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(7): 433-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.07.001.
- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee opinion No. 670: immediate postpartum long-acting reversible contraception[J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(2): e32-e37. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001587.
- [8] 中华医学会计划生育学分会. 临床诊疗指南与技术操作规范: 计划生育分册(2017 修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [9] Ott MA, Sucato GS, Committee On Adolescence. Contraception for adolescents[J]. Pediatrics, 2014, 134(4): e1257-e1281. DOI: 10.1542/peds.2014.2300.
- [10] ACOG committee opinion No. 735: adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(5): e130-e139. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002632.
- [11] WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition, 2015[EB/OL]. [2019-09-04]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf.
- [12] FSRH. Contraception for women aged over 40 years[EB/OL]. [2019-09-04]. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/>.
- [13] Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin No. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(1): 176-185. DOI: 10.1097/01.AOG.0000431815.52679.bb.
- [14] Fraser IS, Mansour D, Breymann C, et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 128

- (3): 196-200. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.09.027.
- [15] Paramsothy P, Harlow SD, Greendale GA, et al. Bleeding patterns during the menopausal transition in the multi-ethnic Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): a prospective cohort study[J]. BJOG, 2014, 121(12): 1564-1573. DOI: 10.1111/1471-0528.12768.
 - [16] NICE. Heavy menstrual bleeding: assessment and management [EB/OL]. (2018-03-14). [2019-09-04]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.
 - [17] Brown PM, Farquhar CM, Lethaby A, et al. Cost-effectiveness analysis of levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding[J]. BJOG, 2006, 113(7): 797-803. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00944.x.
 - [18] Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 1: CD005072. DOI: 10.1002 / 14651858.CD005072.
 - [19] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(3): 161-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.03.001.
 - [20] Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis[J]. Hum Reprod, 2014, 29(3): 400-412. DOI: 10.1093/humrep/det457.
 - [21] Shaaban OM, Ali MK, Sabra AM, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial[J]. Contraception, 2015, 92(4): 301-307. DOI: 10.1016/j.contraception.2015.05.015.
 - [22] 李雷, 冷金花, 戴毅, 等. LNG-IUS 治疗子宫腺肌病相关重度痛经的前瞻性研究[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(5): 345-351. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.05.005.
 - [23] Cho S, Jung JA, Lee Y, et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometrioma recurrence[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014, 93(1): 38-44. DOI: 10.1111/aogs.12294.
 - [24] 高艳飞, 石彬, 赵昕, 等. “H”形病灶切除术联合 LNG-IUS 治疗子宫腺肌病的临床疗效分析[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(8): 619-621, 622. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.08.013.
 - [25] Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial[J]. Contraception, 1994, 49(1): 56-72. DOI: 10.1016/0010-7824(94)90109-0.
 - [26] Backman T, Huhtala S, Luoto R, et al. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system[J]. Obstet Gynecol, 2002, 99(4): 608-613. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01764-1.
 - [27] Lindh I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study[J]. Hum Reprod, 2013, 28(7): 1953-1960. DOI: 10.1093/humrep/det101.
 - [28] Burnett M, Lemyre M. No. 345: primary dysmenorrhea consensus guideline[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2017, 39(7): 585-595. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.12.023.
 - [29] Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas[J]. Fertil Steril, 2003, 79(5): 1194-1198. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00175-4.
 - [30] Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2015, 37(2): 157-178. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30338-8.
 - [31] Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids[J]. Maturitas, 2014, 79(1): 106-116. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.06.002.
 - [32] Yang JH, Chen CD, Chen SU, et al. Factors influencing the recurrence potential of benign endometrial polyps after hysteroscopic polypectomy[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144857. DOI: 10.1371/journal.pone.0144857.
 - [33] 焦雪, 赵涵, 陈子江. 子宫内息肉的病因学研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(6): 469-471. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2011.06.020.
 - [34] 蔡惠兰, 丁香翠, 钱蓉蓉, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统对子宫内膜息肉切除术后子宫内膜的影响[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(3): 200-202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.03.014.
 - [35] Kuzel D, Hrazdova L, Kubinova K, et al. Hysteroscopic management of displaced levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(5): 1014-1018. DOI: 10.1111/jog.12007.
 - [36] Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): what is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated?[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 40: 89-104. DOI: 10.1016 / j. bpbogyn.2016.09.005.
 - [37] Shor S, Pansky M, Maymon R, et al. Prediction of premalignant and malignant endometrial polyps by clinical and hysteroscopic features[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2019, 26(7): 1311-1315. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.12.018.
 - [38] Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline No. 67. RCOG/BSGE Joint Guideline, February 2016 [EB/OL]. [2019-09-04]. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometria_l_hyperplasia.pdf.
 - [39] Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(4): 469-478. DOI: 10.1016 / j. ajog.2015.03.037.
 - [40] Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, et al. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study[J]. Hum Reprod, 2013, 28 (11): 2966-2971. DOI: 10.1093/humrep/det320.
 - [41] Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and meta analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(6): 547.e1-e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.037.
 - [42] Matsuzaki T, Iwasa T, Kawakita T, et al. Pregnancy outcomes of women who received conservative therapy for endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia[J]. Reprod Med Biol, 2018, 17(3): 325-328. DOI: 10.1002/rmb2.12209.
 - [43] Bian J, Shao H, Liu H, et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on IVF-ET outcomes in PCOS with simple endometrial hyperplasia[J]. Reprod Sci, 2015, 22(6): 758-766. DOI: 10.1177/1933719114561553.
 - [44] Leone Roberti Maggiore U, Martinelli F, Dondi G, et al. Efficacy and fertility outcomes of levonorgestrel-releasing

- intra-uterine system treatment for patients with atypical complex hyperplasia or endometrial cancer: a retrospective study[J]. J Gynecol Oncol, 2019, 30(4): e57. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e57.
- [45] 刘君, 唐妍, 刘晓珊, 等. 宫腔镜联合曼月乐环治疗子宫切口憩室的临床观察[J]. 妇产与遗传: 电子版, 2014, 4(4): 18-22.
- [46] 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. DOI: 10.3109/13697137.2014.991302.
- [47] Wong AW, Chan SS, Yeo W, et al. Prophylactic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with breast cancer treated with tamoxifen: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(5): 943-950. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31828bf80c.
- [48] Fu Y, Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 6419-6429.
- [49] Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland[J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(2 Pt 1): 292-299. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000356.
- [50] Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC study[J]. Gynecol Oncol, 2018, 149(1): 127-132. DOI: 10.1016/j.jgyno.2018.02.006.
- [51] Mejia M, McNicholas C, Madden T, et al. Association of baseline bleeding pattern on amenorrhea with levonorgestrel intrauterine system use[J]. Contraception, 2016, 94(5): 556-560. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.06.013.
- [52] Youm J, Lee HJ, Kim SK, et al. Factors affecting the spontaneous expulsion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 126(2): 165-169. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.02.017.
- [53] Modesto W, De Nazare Silva Dos Santos P, Correia VM, et al. Weight variation in users of depot-medroxyprogesterone acetate, the levonorgestrel-releasing intrauterine system and a copper intrauterine device for up to ten years of use[J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2015, 20(1): 57-63. DOI: 10.3109/13625187.2014.951433.
- [54] Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, et al. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature[J]. Contraception, 2011, 84(5): 465-477. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.04.002.
- [55] Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T [J]. Contraception, 1992, 46(6): 575-584. DOI: 10.1016/0010-7824(92)90122-a.
- [56] Rogovskaya S, Rivera R, Grimes DA, et al. Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial[J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(4): 811-815. DOI: 10.1097/01.AOG.0000156301.11939.56.
- [57] Kayikcioglu F, Gunes M, Ozdegirmenci O, et al. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: a 1-year follow-up study[J]. Contraception, 2006, 73(5): 528-531. DOI: 10.1016/j.contraception.2005.12.005.
- [58] Zueff LFN, Melo AS, Vieira CS, et al. Cardiovascular risk markers among obese women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial[J]. Obes Res Clin Pract, 2017, 11(6): 687-693. DOI: 10.1016/j.orcp.2017.06.001.
- [59] Yang KY, Kim YS, Ji YI, et al. Changes in bone mineral density of users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. J Nippon Med Sch, 2012, 79(3): 190-194. DOI: 10.1272/jnms.79.190.
- [60] Rönnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1999, 78(8): 716-721.

(收稿日期: 2019-09-04)

(本文编辑: 沈平虎)

2019 年 12 期继续教育题目 (单项选择题):

1. 下列关于 LNG-IUS 说法正确的是()
 - A. LNG-IUS“T”形支架由聚乙烯材料制成, 长和宽均为 28 mm;
 - B. 使用 LNG-IUS 期间, 子宫内膜至血清的 LNG 浓度梯度 > 100 倍;
 - C. LNG-IUS 可使子宫内膜的形态学发生变化
2. 下列关于月经过多患者应用 LNG-IUS, 说法错误的是()
 - A. 对于血栓性疾病、肾透析或心脏支架置入术后终生使用抗凝药物(如华法林)的患者出现月经过多可使用 COC 或氨甲环酸;
 - B. AUB-O、AUB-C、AUB-E、AUB-I 导致的月经过多均可选择 LNG-IUS 以减少月经量;
 - C. LNG-IUS 治疗月经过多的效果与子宫内膜切除术相当
3. 下列关于子宫腺肌病、子宫内膜息肉患者应用 LNG-IUS, 说法正确的是()
 - A. 与正常避孕人群相比, 子宫腺肌病患者放置 LNG-IUS 后的脱落率和不规则出血的发生率相似;
 - B. 所有子宫腺肌病患者均建议使用 GnRHa 预处理再放置 LNG-IUS;
 - C. 对于无恶变高危因素的患者, 如果镜下见息肉形态似水滴、表面光滑、无增生粗大异形的血管、无腺体开口、无明显内膜异常等特征, 可考虑术中即刻放置 LNG-IUS
4. 下列关于子宫内膜增生患者应用 LNG-IUS, 说法错误的是()
 - A. LNG-IUS 对于 EH 的逆转率低于口服孕激素;
 - B. RCOG 和 BSGE 指南推荐将 LNG-IUS 作为 EAH 的一线方案;
 - C. LNG-IUS 对 EAH 的逆转率可达 90%, 高于口服孕激素
5. 下列关于 LNG-IUS 的不良反应及注意事项中, 说法错误的是()
 - A. 放置 LNG-IUS 之前充分告知使用者可能出现的出血模式改变可以大幅提高使用者的满意度;
 - B. 对于放置 LNG-IUS 初期的不规则少量出血通常需要药物治疗;
 - C. LNG-IUS 可降低子宫内膜癌和卵巢癌的发生风险, 不增加乳腺癌的发生风险

(继续教育的答题方式及获得学分的方法见插页。

答案见下期)

(2019 年 11 期继续教育题目的答案: 1.E 2.D 3.A 4.E 5.B)