

青少年子宫内膜异位症相关性疼痛的药物 及手术治疗研究进展

郭德康¹, 李仲均^{2,3}, 钟树林^{2,3}

(南方医科大学附属东莞医院儿科¹, 妇产科², 东莞市妇产科重大疾病重点实验室³,
广东 东莞 523059)

摘要:子宫内膜异位症(EM)是一种女性常见的慢性、炎症性疾病。少部分 EM 发生于青少年时期,是造成青少年继发性痛经最常见的原因。与育龄期患者相比,青少年 EM 相关性疼痛有其显著特点,其治疗方案亦需充分考虑到青少年的身心特点。目前临床上对青少年 EM 认识不足,常造成诊治不及时、不规范,危害青少年的身心健康。本文将结合国内外诊治指南及新近研究成果,对青少年 EM 相关性疼痛的治疗方案研究进展进行详细综述。

关键词:青少年;子宫内膜异位症;疼痛;继发性痛经;慢性炎症性疾病

中图分类号:R711.71;R729

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.07.037

文章编号:1006-1959(2024)07-0179-05

Research Progress on Drugs and Surgical Treatment of Endometriosis-related Pain in Adolescents

GUO De-kang¹, LI Zhong-jun^{2,3}, ZHONG Shu-lin^{2,3}

(Department of Pediatric¹, Department of Obstetrics and Gynecology², Dongguan Key Laboratory of Major Diseases in Obstetrics and Gynecology³, Affiliated Dongguan Hospital, Southern Medical University, Dongguan 523059, Guangdong, China)

Abstract: Endometriosis (EM) is a common chronic and inflammatory disease in women. A small part of EM occurs in adolescence, which is the most common cause of secondary dysmenorrhea in adolescents. Compared with patients of childbearing age, adolescent EM-related pain has its significant characteristics, and its treatment plan also needs to fully consider the physical and mental characteristics of adolescents. At present, the lack of clinical understanding of adolescent EM often leads to untimely and irregular diagnosis and treatment, which endangers the physical and mental health of adolescents. This article will combine the domestic and foreign diagnosis and treatment guidelines and recent research results to review the research progress of treatment options for adolescent EM-related pain in detail.

Key words: Adolescents; Endometriosis; Pain; Secondary dysmenorrhea; Chronic inflammatory diseases

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是指子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫腔被覆内膜及子宫以外的部位,反复生长、浸润、出血,引起疼痛、不孕及包块等症状^[1]。EM 多见于育龄期女性,但亦有部分 EM 发生于青少年(10~19 岁),成为临床诊治的难点。青少年 EM 是引起继发性痛经最常见的病因,但临床上常认知不足、诊治不及时,影响青少年的生活质量和身心健康,并可能对后续生育健康造成不良影响。因青少年的生理和心理特点,其药物和手术治疗原则与育龄期患者有显著差异^[2]。

本文将结合国内外诊治指南及新近研究成果,对青少年 EM 相关性疼痛的药物及手术治疗研究进展进行综述,旨在为青少年 EM 临床规范诊治提供参考,并为临床相关研究提供依据。

1 青少年 EM 相关性疼痛的特点

EM 是造成青少年继发性痛经最常见的原因。2022 年 Millischer AE 等^[3]研究显示,在 345 例重度痛经的青少年中,经影像学诊断 EM 的比例占 39.3%。Hirsch M 等^[4]研究显示,在 1011 例存在痛经并行腹腔镜检查的青少年中,EM 的患病率更是高达 64.1%。由于青少年的身心特征,与育龄期患者相比,青少年 EM 相关性疼痛的表现有其显著特征。青少年 EM 的症状以疼痛为主,主要表现为痛经,但常伴有非周期性腹痛、泌尿系症状、胃肠道症状、偏头痛等多样化的症状^[5,6]。在育龄期 EM 中,卵巢型 EM 是最常见的类型;但在青少年中,最常见的是腹膜型 EM,占 72%(379/526),其次是卵巢型 EM,占 23%

基金项目:东莞市社会发展科技重点项目(编号:20221800906392)

作者简介:郭德康(1976.10-),男,广东东莞人,本科,副主任医师,主要从事青少年疾病相关研究

通讯作者:钟树林(1984.11-),男,广东广州人,硕士,副主任医师,主要从事子宫内膜异位症相关研究

(119/526)^[7]。同时,青少年 EM 更多见合并先天性生殖道畸形,梗阻性生殖道畸形(如处女膜闭锁、阴道闭锁、阴道斜隔等)容易引起经血逆流导致 EM 和痛经;非梗阻性畸形也增加 EM 的发生风险,目前病因尚不清楚^[8]。另外,青少年女性相对缺乏生理卫生相关知识,又可能存在尴尬心理,羞于求助,影响学习、人际交往和心理健康。同时,由于患者年龄偏小,发病初期很少直接到妇科专科就诊,初诊医生对该病的认知不足,不能及时诊断,因而常导致治疗延迟或诊治不规范^[9]。

2 药物治疗

关于青少年 EM 相关性疼痛的诊断和治疗,目前尚缺乏高级别的循证医学证据。国内外指南中关于青少年 EM 的建议多依据育龄期 EM 患者的研究结果提出^[1,2,9]。腹腔镜检查是诊断 EM 的金标准,2022 年欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)指南推荐^[2],如果进行了腹腔镜手术,应进行活检来获取组织学证据,但组织学阴性并不能排除 EM 的诊断。我国 EM 诊治指南则建议,临床诊断 EM 即可开始药物治疗,必要时行腹腔镜手术明确诊断。青少年 EM 长期管理的目标主要是控制疼痛、保护生育、延缓进展、预防复发,其中疼痛的治疗以药物为主,并应充分考虑青少年的生长发育特点。

目前 EM 的药物治疗有以下选择:非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID),复方口服避孕药(combined oral contraceptive, COC),口服孕激素类,左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS),促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRH-a)及其他药物类型等。

2.1 NSAID NSAID 类药物主要通过抑制环氧化酶,减少前列腺素的生成,产生抗炎、镇痛、解热的作用,是治疗 EM 相关性疼痛的常用药物。国外指南推荐 NSAID 作为 EM 相关性疼痛的一线治疗方案^[9]。一般认为 NSAID 的安全性较高,但长期使用需警惕胃溃疡、胃肠道出血,近来亦有青少年使用 NSAID 导致急性肾损伤的报道^[10]。

2.2 COC COC 通过负反馈抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,降低机体雌激素水平,抑制排卵和子宫内膜生长,减少月经量和前列腺素分泌,降低宫腔压力,缓解子宫痉挛,从而缓解疼痛。COC 治疗 EM 相关性

疼痛效果良好,缓解率可达到 75%~90%或以上^[11]。在青少年患者中,COC 的安全性良好,我国 EM 诊治指南推荐连续或周期性 COC 作为 16 岁及以下 EM 患者的一线方案^[1]。研究表明,青少年使用 COC 的健康风险很低,最常见的副反应是不规则出血。COC 需要规律服药,但青少年容易出现漏服药的情况,这也导致不规则出血的风险升高^[12]。虽然 COC 的安全性良好,在临床工作中,部分青少年患者本人及家长对使用“避孕药”存在顾虑,一定程度上限制了 COC 的使用。这需要与患者、家长充分沟通,提高其对疾病的认识,增强依从性。

2.3 口服孕激素类 孕激素类药物可通过负反馈抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,并作用于子宫内膜,使之发生蜕膜样变,从而缩小 EM 病灶、缓解疼痛。常用的孕激素类药物有地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、甲羟孕酮、孕三烯酮、地诺孕素等。其中地诺孕素是一种新型的选择性孕激素受体激动剂,经体内代谢可生成部分雌激素,一般认为对肝肾功能、代谢及骨量影响较小,在成人 EM 患者中使用广泛^[1]。但有研究指出^[13],EM 患者术后使用地诺孕素 12 个月以上,仍然会出现骨量显著减少,尤其是用药的初始 6 个月明显。因此,在年轻女性,尤其在骨量未达峰值的青少年中,应谨慎使用。

2.4 LNG-IUS LNG-IUS 是一种放置于宫腔内的孕激素缓释体系,以 20 $\mu\text{g/d}$ 的速率持续释放高效孕激素,可在宫腔局部形成高浓度的孕激素环境,拮抗子宫内膜增生,使子宫内膜腺体萎缩、变薄,减少月经量、抑制前列腺素合成,缓解痛经^[14]。LNG-IUS 用于治疗育龄期 EM 的效果已得到大量研究证实。2013 年,Yoost J 等^[15]的一项回顾性队列研究指出,在病理确诊的青少年 EM 患者中,使用 LNG-IUS 可有效缓解疼痛症状,证明 LNG-IUS 治疗青少年 EM 的有效性。关于青少年使用 LNG-IUS 的安全性,Sinning KM 等^[16]将放置 LNG-IUS 的青少年与成人进行对比,发现青少年在放置过程中出现疼痛的发生率更高,疼痛程度更严重,需要进行镇痛处理的比例也更高,但未出现其他严重并发症。由于 LNG-IUS 使用方便、效果良好、安全性高,该研究仍推荐在青少年中使用 LNG-IUS。美国、欧洲及我国专家共识均推荐 LNG-IUS 可作为青少年的避孕选择,进一步说明其安全性、耐受性良好^[17,18]。但在我国,LNG-IUS 获批的适应证仅包括避孕和月经过多^[17],部分临床

医生对于超说明书用药存在一定的顾虑。青少年患者及家长对于使用宫内节育系统的接受度也较低,在一定程度上限制其临床应用。

2.5 GnRH-a GnRH-a 是天然促性腺激素释放激素(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)的类似物,主要通过抑制垂体分泌促性腺激素,降低体内雌激素水平,造成“假绝经”状态,从而抑制 EM 病灶的增殖,缓解 EM 相关症状,改善 EM 患者辅助生殖结局^[19]。长期使用 GnRH-a 可导致明显的潮热、出汗、抑郁等症状^[20],并伴有骨质丢失、骨密度下降^[21],需“反向添加”小剂量雌激素以缓解围绝经期症状及保护骨密度^[22]。我国 EM 诊治指南推荐 16 岁以上的患者可考虑使用 GnRH-a^[1]。但关于 GnRH-a 用于治疗青少年 EM 的有效性及安全性,目前尚缺乏高质量的循证医学证据,在临床中较少用于青少年 EM 的治疗。

2.6 其他药物 EM 的长期控制和预防复发依然是临床的难点,目前临床也使用其他药物来治疗 EM 相关性疼痛,包括 GnRH 拮抗剂、芳香化酶抑制剂、选择性雌激素或孕激素受体调节剂、植物药、中药方剂等。GnRH 拮抗剂可显著抑制下丘脑-垂体-卵巢轴,降低体内雌激素水平,延缓 EM 病情进展,明显缓解 EM 相关疼痛,降低复发率,同时不会引起 GnRH-a 的“点火效应”(flare effect),应用于 EM 的治疗具有一定优势^[23]。芳香化酶抑制剂(如来曲唑)可通过抑制芳香化酶活性,减少雌激素的生成^[24]。一些中药复方制剂(如桂枝茯苓汤剂、失笑散等)抑制炎症、缓解 EM 相关性疼痛的效果也得到证实^[25,26]。此外,在研究中的治疗方案还包括多巴胺激动剂、维生素 D₃、催产素受体抑制剂、多西环素、姜黄素、褪黑素、异维甲酸、贝伐单抗、罗格列酮等^[20]。但目前,关于这些药物治疗 EM 的效果和安全性的研究均在育龄期 EM 患者中进行,尚缺乏针对青少年 EM 的数据。

3 手术治疗和生育力保护

3.1 手术治疗 在妇科学界,对于有生育要求的 EM 患者手术治疗的指征和时机,一直存在争议。EM 是一种慢性炎症性疾病,疾病的进展会加重盆腔粘连,造成输卵管扭曲、梗阻,破坏卵巢皮质,引起卵巢储备功能和卵巢反应性下降^[27]。但手术不能完全恢复盆腔结构,还可能会加重卵巢组织的损伤和丢失,进一步降低卵巢储备;EM 复发率高,数年内可能需再次手术^[28]。对于青少年 EM 患者这个特殊群体,更应

谨慎掌握手术的指征和时机。在临床实践中,往往更倾向于药物保守治疗。EHSRE 指南强调^[2],如青少年 EM 患者存在明确手术指征时,应由有经验的医生进行腹腔镜手术,术中尽量切除所有异位病灶,术后进行药物治疗,以降低复发风险。此外,青少年 EM 合并生殖道和泌尿系畸形者相对多见。因此,术前需全面评估,术中酌情处理泌尿生殖道畸形。

3.2 手术治疗的生育力保护原则 在 EM 的手术治疗过程中,卵巢子宫内膜异位囊肿的剥除、电凝止血、缝合不恰当等操作,均可能造成医源性损伤,使卵巢储备功能进一步降低,影响青少年 EM 患者将来的生育力。EM 手术治疗的目的是切除病灶、恢复解剖、促进生育^[1]。对于未生育的青少年 EM 患者,术前需充分评估,结合患者的年龄、卵巢储备、病灶位置和大小、症状等因素综合分析,把握手术指征,术中精细操作,保护卵巢血供,减少卵巢皮质的损失,避免能量器械的损伤,术后规范管理,定期随访,避免再次手术,力求在切除病灶、缓解症状的同时,尽可能保护生育力^[29]。

3.3 青少年 EM 的生育力保存 大量研究表明,EM 患者腹腔、卵巢局部、在位子宫内膜均存在炎症及免疫微环境异常,慢性炎症状态持续损伤卵巢,损伤卵巢储备功能^[30]。EM 的手术(尤其是存在卵巢 EM 病灶者)则可能进一步导致卵巢储备下降^[31]。随着生育力保存技术的成熟和应用,关于未生育的 EM 患者的生育力保存问题,学术界存在激烈讨论。严重和复发性的 EM 是生育力保存的指征^[32],这强调了在 EM 患者中进行生育力保存的重要性。中华医学会生殖医学分会 2021 年《生育力保存中国专家共识》提出,手术后复发的双侧卵巢子宫内膜异位囊肿是女性生育力保存的指征之一^[33]。ESHRE 指南指出^[2],青少年 EM 患者进行生育力保存的真正获益、安全性和指征尚不明确,但认为应该向青少年患者告知疾病和手术对卵巢的危害,可能影响未来的生育力,并告知存在生育力保存的可能性。

2022 年,针对 EM 患者群体,中华医学会发布《子宫内膜异位症患者生育力保护的中国专家共识》^[29],指出对于已经存在卵巢功能低下、或存在卵巢衰竭风险的 EM 患者,在进行双侧或者复发的卵巢病灶手术前,应向患者及家属充分交待相关风险,并提供生育力保存的咨询。但在临床实践中,许多机构不具备生育力保存的技术和资质,主诊医生对生

育力保存的认知不足。关于 EM 患者生育力保存的时机、具体指征以及生育力保存方式等重要问题,尚缺乏高质量的临床研究证据。因此目前进行生育力保存的青少年 EM 患者为数不多。

4 总结与展望

目前,临床上对于青少年 EM 的认知仍存在不足,常出现诊断延迟、治疗欠规范、随访不严密等问题,危害患者的身心健康。该疾病的诊治涉及到儿科、妇科、生殖科等多学科范畴,对学科间的沟通和协作提出要求。近年来,部分医院建立少儿妇科亚专科,有助于对这一特殊群体进行及时的诊断的治疗,并予规范管理。同时,需结合青少年患者的身心特点,进行健康教育,并促进家庭和学校在青少年女性生理卫生教育中发挥作用。此外,强调生育力保护和生育力保存,是青少年 EM 的治疗和管理的重要、难点,也是进一步研究的重要方向。

参考文献:

- [1]中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J].中华妇产科杂志,2021,56(12):812-824.
- [2]Becker CM,Bokor A,Heikinheimo O,et al.ESHRE guideline: endometriosis[J].Hum Reprod Open,2022,2022(2):hoac009.
- [3]Millischer AE,Santulli P,da Costa S,et al.Adolescent endometriosis: prevalence increases with age at MRI scan[J].Fertil Steril,2023,119(4):626-633.
- [4]Hirsch M,Dhillon-Smith R,Cutner AS,et al.The Prevalence of Endometriosis in Adolescents with Pelvic Pain: A Systematic Review[J].J Pediatr Adolesc Gynecol,2020,33(6):623-630.
- [5]华克勤,易晓芳.青少年子宫内膜异位症特点和治疗选择[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(3):277-281.
- [6]Gutman G,Nunez AT,Fisher M.Dysmenorrhea in adolescents[J].Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care,2022,52(5):101186.
- [7]Rasp E,Saavalainen L,But A,et al.Surgically confirmed endometriosis in adolescents in Finland-A register-based cross-sectional cohort study [J].Acta Obstet Gynecol Scand,2022,101(10):1065-1073.
- [8]Pitot MA,Bookwalter CA,Dudiak KM.Mullerian duct anomalies coincident with endometriosis:a review[J].Abdom Radiol (NY),2020,45(6):1723-1740.
- [9]Hwang H,Chung YJ,Lee SR,et al.Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis [J].Obstet Gynecol Sci, 2018,61(5):553-564.
- [10]Mboma O,Wirth S,Aydin M.The Risk of Nonsteroidal An-

ti-Inflammatory Drugs in Pediatric Medicine: Listen Carefully to Children with Pain[J].Children (Basel),2021,8(11):1048.

- [11]复方口服避孕药临床应用中国专家共识专家组.复方口服避孕药临床应用中国专家共识 [J].中华妇产科杂志,2015(2): 81-91.
- [12]Bitzer J.Oral contraceptives in adolescent women [J].Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2013,27(1):77-89.
- [13]Seo JW,Lee DY,Yoon BK,et al.Effects of long-term post-operative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density [J].Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2017,212: 9-12.
- [14]Bayer LL,Hillard PJ.Use of levonorgestrel intrauterine system for medical indications in adolescents [J].J Adolesc Health, 2013,52(4 Suppl):S54-S58.
- [15]Yoost J,LaJoie AS,Hertweck P,et al.Use of the levonorgestrel intrauterine system in adolescents with endometriosis [J].J Pediatr Adolesc Gynecol,2013,26(2):120-124.
- [16]Sinning KM,Jude DC,Yoost JL.Postinsertional Pain after Intrauterine Device Placement among Nulliparous Adolescents [J].J Pediatr Adolesc Gynecol,2018,31(4):400-404.
- [17]郎景和,冷金花,邓姗,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统临床应用的中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2019,54(12):815-825.
- [18]Margaritis K,Margioulas-Siarkou G,Margioulas-Siarkou C,et al.Contraceptive methods in adolescence: a narrative review of guidelines [J].Eur J Contracept Reprod Health Care,2023,28(1): 51-57.
- [19]Zhang K,Huang S,Xu H,et al.Effectiveness of gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy to improve the outcomes of intrauterine insemination in patients suffering from stage I-II endometriosis[J].Ann Med,2022,54(1):1330-1338.
- [20]Yang L,Yu J,Zhang S,et al.Advances in the medical treatment of adolescent endometriosis [J].Minerva Pediatr (Torino), 2023,75(3):423-431.
- [21]Qin Z,Dong Z,Liu J,et al.A Preliminary Study on the Effects of Black Cohosh Preparations on Bone Metabolism of Rat Models With GnRH-a-Induced Peri-Menopausal Symptoms [J].Front Endocrinol (Lausanne),2022,13:854345.
- [22]Bedaiwy MA,Allaire C,Alfaraj S.Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy[J].Fertil Steril,2017,107(3):537-548.
- [23]Rzewuska AM,Zybowska M,Sajkiewicz I,et al.Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists-A New Hope in Endometriosis Treatment?[J].J Clin Med,2023,12(3):1008.
- [24]Clemenza S,Vannuccini S,Ruotolo A,et al.Advances in targeting estrogen synthesis and receptors in patients with en-

dometriosis [J].Expert Opin Investig Drugs,2022,31 (11):1227-1238.

[25]Gao Y, Ji W, Lu M, et al. Systemic pharmacological verification of Guizhi Fuling decoction in treating endometriosis-associated pain[J].J Ethnopharmacol,2022,297:115540.

[26]Yue D, Zheng Z, Fan W, et al. Effect of Shixiao San on inflammatory factors and pain in rats with endometriosis [J].J Ethnopharmacol,2022,290:115121.

[27]Zeng C, Lu R, Li X, et al. The presence of ovarian endometrioma adversely affect ovarian reserve and response to stimulation but not oocyte quality or IVF/ICSI outcomes: a retrospective cohort study[J].J Ovarian Res,2022,15(1):116.

[28]Riemma G, De Franciscis P, La Verde M, et al. Impact of the hemostatic approach after laparoscopic endometrioma excision on ovarian reserve: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J].Int J Gynaecol Obstet, 2022,162(1):222-232.

[29]黄薇,冷金花,裴天骄,等.子宫内膜异位症患者生育力保护的中国专家共识(2022 版)[J].中华妇产科杂志,2022,57(10):733-739.

[30]Lin YH, Chen YH, Chang HY, et al. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies [J].Int J Mol Sci, 2018,19(8):2385.

[31]Tan Z, Gong X, Li Y, et al. Impacts of endometrioma on ovarian aging from basic science to clinical management[J].Front Endocrinol (Lausanne),2022,13:1073261.

[32]Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women[J].N Engl J Med,2017,377(17):1657-1665.

[33]中华医学会生殖医学分会.生育力保存中国专家共识[J].生殖医学杂志,2021,30(9):1129-1134.

收稿日期:2023-03-05;修回日期:2023-03-15

编辑/肖婷婷