

# 影响宫腔镜下放置左炔诺孕酮宫内节育系统脱落的多因素分析

邓 婷<sup>①</sup> 彭 超 黄 艳 郑玉梅 周应芳\*

(北京大学第一医院妇产科, 北京 100034)

**【摘要】 目的** 探讨宫腔镜下放置左炔诺孕酮宫内节育系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS)脱落的影响因素。**方法** 回顾性分析 2018 年 1~12 月我科收治的 124 例宫腔镜下放置 LNG-IUS 的临床资料, 114 例 LNG-IUS 正常与下移为未脱环组, 10 例脱环为脱环组, 采用二元 logistic 回归分析 LNG-IUS 脱落的影响因素。**结果** 124 例中位随访时间 11 个月(1~18 个月), 脱环 10 例(脱环率 8.1%), 其中子宫腺肌病 8 例, 子宫内膜息肉 1 例, 子宫内膜单纯型增生 1 例, 环脱落为术后 1~10 个月(中位数 6.5 月)。脱环影响因素的单因素分析显示差异有显著性的因素包括: 子宫长径、横径、前后径、子宫体积、术前使用 GnRH-a( $P$  值分别为 0.017、0.020、0.010、0.034、0.018)。多因素 logistic 回归分析显示, 术前使用 GnRH-a 是脱环的独立保护因素( $P = 0.015$ ,  $OR = 6.388$ , 95%  $CI$ : 1.437~28.393)。**结论** 宫腔镜下放置 LNG-IUS 定位准确, 尤其适用于既往有脱环史的患者。术前使用 GnRH-a 可减少脱环, 大子宫是否增加脱环率需日后扩大样本量进一步研究证实。

**【关键词】** 宫腔镜; 左炔诺孕酮; 宫内节育系统; 影响因素

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2020)08-0673-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2020.08.001

**Multivariate Analysis of Influence Factors of Expulsion of Levonorgestrel-releasing Intrauterine System Inserted by Hysteroscopy** Deng Ting, Peng Chao\*, Huang Yan\*, et al. \*Department of Gynecology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Zhou Yingfang, E-mail: zhouyf8853@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the influence factors of spontaneously expulsion of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) inserted by hysteroscopy. **Methods** Clinical data were retrospectively reviewed on 124 patients who underwent insertion of LNG-IUS by hysteroscopy in our department from January 2018 to December 2018. A total of 114 cases of normal or downward moving LNG-IUS were divided into the non-expulsion group, and 10 cases were expulsion group. The influence factors of LNG-IUS expulsion were analyzed by binary logistic regression. **Results** Of the 124 patients, the median follow-up time was 11 months (range, 1-18 months). A total of 10 expulsions were observed, including 8 cases of adenomyosis, 1 case of endometrial polyp, and 1 case of endometrial simple hyperplasia. The expulsion rate was 8.1%, and the time of carrying was 1-10 months (median, 6.5 months). Univariate analysis showed that influence factors of spontaneously expulsion with statistical differences included uterine length, transverse, anteroposterior diameter, uterine volume and pretreatment with GnRH-agonists ( $P = 0.017$ , 0.020, 0.010, 0.034, and 0.018, respectively). Logistic analysis showed that pretreatment with GnRH-agonists was an independent protective factor for expulsion ( $P = 0.015$ ,  $OR = 6.388$ , 95%  $CI$ : 1.437-28.393). **Conclusions** LNG-IUS can be positioned accurately by hysteroscopy, especially suitable for patients with history of IUD expulsion. Pretreatment with GnRH-agonists reduces the risk of LNG-IUS expulsion. Whether the large uterus increases the rate of LNG-IUS expulsion requires further study by expanding the sample size in the future.

**【Key Words】** Hysteroscopy; Levonorgestrel; Intrauterine system; Influence factors

\* 通讯作者, E-mail: zhouyf8853@163.com

① (福建省妇幼保健院妇五科, 福州 350001)

左炔诺孕酮宫内节育系统 (levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS) 是一种含高效孕激素的宫内节育器,除高效的避孕效果,对一些月经过多和痛经相关的妇科疾病也有较大益处,效果可能等效甚至优于全身应用的孕激素,包括子宫腺肌病、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫内膜息肉、子宫内膜增生和早期子宫内膜癌等<sup>[1]</sup>。然而,部分患者如子宫腺肌病患者的宫腔多较大、闭合欠佳,又常合并月经过多,LNG-IUS 使用后脱环较为常见,成为影响其疗效的最重要原因<sup>[2]</sup>。2018 版英国 NICE 指南《月经过多的诊断与治疗》指出,宫腔镜可治疗宫腔病变,如子宫黏膜下肌瘤和子宫内膜息肉,并有助于 LNG-IUS 的放置。本研究探讨 2018 年 1~12 月我科一病房 124 例因子宫腺肌病、子宫内膜异位症、子宫内膜息肉、子宫内膜增生不伴不典型增生等宫腔镜下放置 LNG-IUS 的脱环情况及影响因素。

## 1 临床资料与方法

### 1.1 一般资料

本组 124 例,年龄 27~52 岁, (41.4±5.2) 岁。体重指数 16.81~34.89,中位数 22.85。孕次 0~7 次,中位数 2 次。产次 0~5 次,中位数 1 次。痛经 33 例,月经过多 23 例,痛经合并月经过多 54 例,因入院前 2 个月内宫腔镜术后病理提示子宫内膜息肉、子宫内膜增生不伴不典型增生 14 例。有上环史 47 例 (37.9%),其中 LNG-IUS 13 例,铜环 29 例,宫形环 2 例,吉妮环 2 例,1 例环类型不详。术前给予 GnRH-a 治疗 41 例 (33.1%),使用 3~7 针。术前彩超:子宫长径 44~138 mm (中位数 84 mm),子宫横径 37~100 mm (中位数 55.5 mm),子宫前后径 37~97 mm (中位数 54.0 mm)。根据 Goldstein 等<sup>[4]</sup>提出的超声测量子宫体积的公式,子宫体积 44.51~680.58 cm<sup>3</sup> (中位数 131.7 cm<sup>3</sup>)。合并子宫肌瘤 51 例 (41.1%,均为肌壁间肌瘤),根据 Goldstein 等<sup>[3]</sup>提出的计算公式,肌瘤体积 0.18~165.3 cm<sup>3</sup>。前位子宫 71 例,中位子宫 29 例,后位子宫 24 例。B 超提示子宫内膜回声欠均匀 18 例,宫腔内异常回声 21 例,宫腔未见异常 85 例。有剖宫产史 48 例。

单纯宫腔镜手术 95 例,联合腹腔镜手术 26 例 (卵巢囊肿剥除、单侧附件切除、深部浸润型子宫内膜异位病灶切除、子宫肌瘤剔除),腹壁子宫内膜异位病灶切除 2 例,经阴道后穹窿卵巢巧克力囊肿穿

刺引流 1 例。术中探宫腔深度 6.5~12.0 cm (中位数 8.25 cm)。B 超提示子宫内膜回声欠均匀 18 例中,11 例子宫内膜息肉,1 例子宫内膜息肉合并子宫黏膜下肌瘤,3 例子宫内膜单纯型增生,3 例宫腔无异常;B 超提示宫腔内异常回声 21 例中,18 例子宫内膜息肉,1 例子宫黏膜下腺肌瘤,1 例子宫内膜单纯型增生,1 例宫腔无异常;B 超提示宫腔未见异常 85 例中,33 例子宫内膜息肉 (单发 25 例,多发 8 例),1 例子宫黏膜下腺肌瘤样息肉,3 例子宫黏膜下肌瘤,1 例子宫内膜非典型增生,其余镜下宫腔无异常发现。术前超声宫腔无异常但术中、术后异常发现达 44.7% (38/85)。

术后主要诊断:子宫腺肌病 86 例 (69.4%,其中合并子宫内膜异位症 26 例,子宫内膜息肉 41 例,子宫内膜单纯型增生 3 例),子宫内膜息肉 25 例,子宫内膜单纯型增生 9 例,子宫内膜非典型增生 1 例,子宫内膜异位症 2 例,特发性月经过多 1 例。

### 1.2 方法

按照中华医学会妇产科学分会妇科内镜学组《宫腔镜诊治规范》<sup>[4]</sup>进行手术操作。先做诊断,之后切除合并的宫腔赘生物,全面刮宫,最后置环。宫腔镜确认或调整环位至正常后退出宫腔镜。

### 1.3 随访

通过我院超声系统读取彩超检查报告,采纳末次检查结果。彩超检查参照文献<sup>[5]</sup>:节育器顶端距离宫底浆膜层的距离 > 2 cm (宫底部肌层无占位性病变时),或节育器下缘达子宫颈内口以下诊断为宫内节育器位置下移;经多切面多角度超声扫查,子宫内均未探及节育器回声,临床诊断为脱环。电话随访所有患者,随访结束尚未返我院复查的患者采纳外院末次超声检查结果 (二级甲等以上级别的医院),并以微信向研究者传送检查报告。除脱环者,其余患者均随访至 2019 年 7 月。

宫颈管内 LNG-IUS 释放的左炔诺孕酮剂量与位于宫底 LNG-IUS 相同<sup>[6]</sup>,故本研究将 LNG-IUS 疗效二分类,正常与下移为未脱环组,其余为脱环组。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,偏态分布的计量资料以中位数 (最小值~最大值) 表示。先采用单因素分析,有差异的变量采用 logistic 回归分析。 $P < 0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

124 例中位随访时间 11 个月(1 ~ 18 个月)。至随访结束, LNG-IUS 位置正常 107 例,下移 7 例,脱环 10 例(脱环率 8.1%)。脱环 10 例情况:子宫腺肌病 8 例,子宫内膜息肉 1 例,子宫内膜单纯型增生 1 例。环脱落为宫腔镜手术后 1 ~ 10 个月(中位数 6.5 月)。术前痛经 1 例,月经过多 5 例,痛经合并月经过多 4 例。术前使用 GnRH-a 预处理 7 例(3 ~ 4 针)。子宫长径 80 ~ 118 mm(中位数 102 mm),横径 50 ~ 88 mm(中位数 65 mm),前后径 49 ~ 80 mm(中位数 67.5 mm),子宫体积 114.83 ~ 364.93 cm<sup>3</sup>(中位数 236.38 cm<sup>3</sup>)。前位子宫 8 例,

中位子宫 1 例,后位子宫 1 例。宫腔深度 7.0 ~ 10.0 cm(中位数 9.0 cm)。有上环史 4 例,其中 3 例为 LNG-IUS,既往均脱环;1 例为铜环,既往环下移。

单因素分析有统计学差异的因素包括:子宫长径、横径、前后径、子宫体积、术前使用 GnRH-a( $P < 0.05$ );年龄、BMI、孕次、产次、剖宫产史、上环史、痛经、月经过多、宫腔深度、子宫位置差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。进一步行多因素 logistic 回归分析,将子宫体积、术前使用 GnRH-a 纳入回归模型(子宫长径、横径、前后径三者相关系数高,存在多重共线性,故未纳入模型),差异均有统计学意义,见表 2。

表 1 脱环影响因素的单因素分析( $\bar{x} \pm s$ )

因素	未脱环组( $n = 114$ )	脱环组( $n = 10$ )	$P$ 值	OR 值	95% CI
年龄(岁)	41.2 ± 5.1	43.3 ± 5.9	0.233	0.921	0.806 ~ 1.054
BMI*	22.71(16.81 ~ 34.89)	23.15(19.20 ~ 28.58)	0.966	0.996	0.839 ~ 1.184
孕次*	2(0 ~ 7)	2.5(0 ~ 4)	0.794	1.060	0.684 ~ 1.642
产次*	1(0 ~ 5)	1(0 ~ 2)	0.138	2.886	0.711 ~ 11.714
剖宫产史	45	3	0.558	0.657	0.161 ~ 2.675
上环史	43	4	0.887	1.101	0.294 ~ 4.123
痛经	82	5	0.158	0.390	0.106 ~ 1.439
月经过多	68	9	0.092	6.088	0.746 ~ 49.697
术前使用 GnRH-a	34	7	0.018	5.490	1.339 ~ 22.505
子宫长径(mm)*	84.0(44 ~ 138)	102.0(80 ~ 118)	0.017	0.957	0.922 ~ 0.992
子宫横径(mm)*	54.5(37 ~ 100)	65.0(50 ~ 88)	0.020	0.950	0.909 ~ 0.992
子宫前后径(mm)*	53.0(36 ~ 97)	67.5(49 ~ 80)	0.010	0.938	0.893 ~ 0.985
子宫体积(cm)*	127.12(44.51 ~ 680.58)	236.38(114.83 ~ 364.93)	0.034	0.995	0.991 ~ 1.000
宫腔深度(cm)*	8.0(6.5 ~ 12.0)	9.0(7.0 ~ 10.0)	0.604	0.863	0.494 ~ 1.507
子宫位置(以后位子宫为参考)					
前位子宫	63	8	0.325	0.342	0.041 ~ 2.890
中位子宫	28	1	0.891	1.217	0.072 ~ 20.550

\* 数据偏态分布,用中位数(最小值 ~ 最大值)表示

表 2 脱环影响因素的多因素分析

因素	$\beta$ 值	$S. E.$	$P$ 值	OR 值	95% CI
子宫体积	-0.005	0.002	0.022	0.995	0.990 ~ 0.999
术前使用 GnRH-a	1.854	0.761	0.015	6.388	1.437 ~ 28.393
霍斯默 - 莱梅肖检验			0.918		

3 讨论

LNG-IUS 是一种 T 形支架带尾丝的宫内节育器,内含 52 mg 左旋 - 18 - 甲基炔诺孕酮(左炔诺孕酮),在宫内缓慢释放高效孕激素,疗效可维持 5 年左右,存在诸多的非避孕益处,为子宫腺肌病、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫内膜息肉、子宫内膜增

生等妇科疾病提供安全、有效的治疗方案。脱环是影响其疗效的最重要原因。在避孕人群中放置 LNG-IUS 后第 1 年脱环率为 2% ~ 11%<sup>[7-9]</sup>。北京协和医院李雷等<sup>[10]</sup>的前瞻性研究提示,子宫体积 ≤ 妊娠 12 周的子宫腺肌病患者第 1 年脱环率为 11.0%。Park 等<sup>[11]</sup>研究子宫体积 ≥ 妊娠 12 周的子宫腺肌病患者,中位随访时间 20 个月,脱环率高达

37.5%。法国国家妇产科医生协会避孕临床实践指南(2019 版)<sup>[12]</sup>指出,子宫腔横径大是宫内节育器脱落和移位的危险因素。Bachofner 等<sup>[7]</sup>研究表明 IUD 移位、脱落与明显增加的子宫腔长度有关,认为子宫腔长度 >9.0 cm 是 IUD 脱落的危险因素。本研究中位随访时间 11 个月,124 例总体脱环率 8.1% (10/124),子宫体积 44.51 ~ 680.58 cm<sup>3</sup> (中位数 131.7 cm<sup>3</sup>),脱环组子宫体积 114.83 ~ 364.93 cm<sup>3</sup> (中位数 236.38 cm<sup>3</sup>)。参照子宫体积与妊娠周数的关系<sup>[13]</sup>,以子宫体积 380 cm<sup>3</sup> 为妊娠 12 周分界,6 例子宫体积 ≥ 妊娠 12 周,无一例脱环。术中探测宫腔深度为 6.5 ~ 12.0 cm (中位数 8.25 cm),49 例宫腔深度 ≥ 9.0 cm,3 例脱环。单因素分析显示,宫腔深度与脱环无关;多因素分析显示,子宫体积是脱环的影响因素 ( $P = 0.022$ ,  $OR = 0.995$ ),但  $OR$  值 95%  $CI$  为 0.900 ~ 0.999,影响不显著,考虑为样本量小所致,日后需扩大样本量进一步研究。Simonatto 等<sup>[14]</sup>报道脱环率 12.4% (254/2053),其中近 50% 的脱环发生在上环后 6 个月内 (123/254),认为部分由于术中未能将节育器放置于宫腔底部所致。Cole 等<sup>[15]</sup>认为 LNG-IUS 脱环率与操作者的培训水平有关。本研究中,子宫体积 ≥ 妊娠 12 周的患者无一脱环,可能原因为本研究在宫腔镜下置环,确保节育器定位准确,故不易脱环。现有文献报道多为“盲置”,大子宫常伴子宫腺肌病(瘤)、子宫肌瘤,容易引起宫腔变形,“盲置”节育器可能未定位于宫底,故脱环率较高。

术前使用 GnRH-a 可以降低脱环率,但机制尚不清楚,部分原因可能为 GnRH-a 减小子宫体积<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,术前使用 GnRH-a 为脱环的独立保护因素 ( $OR = 6.388$ , 95%  $CI$ : 1.437 ~ 28.393,  $P = 0.015$ ),能显著降低 LNG-IUS 脱环率。大多数脱环发生在置环后的最初 6 ~ 12 个月<sup>[7, 10, 14, 17]</sup>,其后的脱环率随时间推移逐渐降低。一级证据表明,大部分脱环发生在置环后第 1 年<sup>[12]</sup>。本研究中脱环 10 例,环脱落为术后 1 ~ 10 个月,与文献报道相符。

Bachofner 等<sup>[7]</sup>报道接受 LNG-IUS 的妇女在脱环后更换装置的再脱环率为 38%。Merki-Feld 等<sup>[18]</sup>报道既往节育器脱落者再次脱环率高达 40%。法国国家妇产科医生协会避孕临床实践指南(2019 版)<sup>[12]</sup>明确指出,既往脱环史是节育器脱落的危险因素。本研究既往有上环史 47 例,其中既

往脱环 14 例,此次宫腔镜下放置 LNG-IUS 再脱环 3 例,再脱环率为 21.4% (3/14)。统计学结果提示,对于既往有脱环史的患者,宫腔镜下放置 LNG-IUS 的再脱环率与既往节育器位置正常或下移者无明显差别,本研究样本量较小,需要扩大样本量进一步验证。值得关注的是,10 例脱环中,4 例既往有上环史,其中 3 例为 LNG-IUS,1 例为铜环,是否提示既往 LNG-IUS 脱环者的再脱环率较铜环高,也需日后进一步研究。

宫腔镜下放置 LNG-IUS 除能确保环定位准确外,另一大优势在于可同时发现并治疗宫腔病变。本研究术前彩超提示宫腔无异常 85 例,其中 33 例术中所见或术后病理证实为子宫内膜息肉,1 例子宫黏膜下腺肌瘤样息肉,3 例子宫黏膜下肌瘤,1 例子宫内膜非典型增生。术前超声示宫腔“正常”而术中有异常发现者达 44.7% (38/85)。若“盲置”LNG-IUS,或超声监视下放置,可能漏诊、漏治。

本研究不足之处:随访时间短,部分患者随访未滿 1 年;系回顾性研究,样本量偏小,存在偏倚,可能无法真正体现统计学差异。期待大样本、前瞻性的队列研究以获取更高级别证据。

总之,宫腔镜下放置 LNG-IUS 定位准确,可同时发现、处理宫腔病变,脱环率较低,尤其适用于既往有脱环史的患者,术前使用 GnRH-a 可减少脱环。大子宫是否容易脱环需日后扩大样本量进一步研究证实。

## 参考文献

- 1 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.生殖医学杂志,2016,25(6):580-584.
- 2 周应芳.子宫腺肌病药物治疗原则及注意事项.中国实用妇科与产科杂志,2017,33(2):157-160.
- 3 Goldstein SR, Horii SC, Snyder JR, et al. Estimation of nongravid uterine volume based on a normogram of gravid uterine volume: Its value in gynecologic uterine abnormalities. Obstet Gynecol, 1988, 72:86-90.
- 4 中华医学会妇产科学分会妇科内镜学组.妇科宫腔镜诊治规范.中华妇产科杂志,2012,47(7):555-558.
- 5 陈智毅,主编.实用超声诊疗规范.第 1 版.北京:科学出版社,2018.334.
- 6 Pakarinen P, Luukkainen T. Five years' experience with a small intracervical/intrauterine levonorgestrel-releasing device. Contraception, 2005, 72(5):342-345.
- 7 Bachofner M, Blickenstorfer K, Huttmacher 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. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2018, 23(6): 407 – 414.
- 8 Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Long-Acting Reversible Contraception Work Group. Practice Bulletin No. 186: Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(5): e251 – e269.
- 9 Youm J, Lee HJ, Kim SK, et al. Factors affecting the spontaneous expulsion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynecol Obstet*, 2014, 126(2): 165 – 169.
- 10 李 雷, 冷金花, 贾双征, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病计划外取出和脱落情况及其相关因素分析. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(11): 1088 – 1092.
- 11 Park DS, Kim M, Song T, et al. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015, 54(4): 412 – 415.
- 12 Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, et al. Clinical practice guidelines for contraception of the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019, 48(7): 441 – 454.
- 13 Goldstein SR, Horii SC, Snyder JR, et al. Estimation of nongravid uterine volume based on a nomogram of gravid uterine volume: Its value in gynecologic uterine abnormalities. *Obstet Gynecol*, 1988, 1(72): 86 – 90.
- 14 Simonatto P, Bahamondes MV, Fernandes A, et al. Comparison of two cohorts of women who expelled either a copper-intrauterine device or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42(5): 554 – 559.
- 15 Cole M, Thomas S, Mercer B, et al. Impact of training level on postplacental levonorgestrel 52 Mg intrauterine device expulsion. *Contraception*, 2019, 99(2): 94 – 97.
- 16 李 雷, 冷金花, 贾双征, 等. 放置前预处理对于 LNG-IUS 治疗症状性腺肌病效果的影响. *现代妇产科进展*, 2016, 25(5): 337 – 341.
- 17 Bahamondes L, Monteiro I, Fernandes A, et al. Follow-up visits to check strings after intrauterine contraceptive placement cannot predict or prevent future expulsion. *Eur J Contracept Reprod*, 2019, 24(2): 97 – 101.
- 18 Merki-Feld GS, Schwarz D, Imthurn B, et al. Partial and complete expulsion of the Multiload 375 IUD and the levonorgestrel-releasing IUD after correct insertion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 137(1): 92 – 96.

(收稿日期: 2019 – 09 – 18)

(修回日期: 2020 – 04 – 18)

(责任编辑: 李贺琼)