

子宫腺肌病患者药物治疗进展

Baboo Kalianee Devi, 陈正云, 张信美

浙江大学医学院附属妇产科医院妇二科, 浙江 杭州 310006

[摘要] 药物治疗在缓解子宫腺肌病患者相关症状、提高手术疗效、延缓疾病进展和促进辅助生育方面具有重要的作用。非甾体抗炎药是控制子宫腺肌病相关疼痛的首选药物,是近期有生育要求患者的唯一选择;甾体激素、促性腺激素释放激素激动剂和米非司酮等药物可有效减轻疼痛和控制子宫出血,其中以口服避孕药、左炔诺孕酮宫内节育系统(曼月乐)和地诺孕素等甾体激素的疗效更确切。目前尚无用于子宫腺肌病的特效药物,应根据患者的年龄、症状、子宫大小、生育要求和经济条件等情况选择性应用,但停药后症状易复发。因此,子宫腺肌病患者药物长期应用有待进一步研究。



[关键词] 子宫腺肌病; 药物疗法; 综述

[中图分类号] R711.74 **[文献标志码]** A

Progress on medical treatment in the management of adenomyosis

Baboo Kalianee Devi, CHEN Zhengyun, ZHANG Xinmei (*Department of Gynecology, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China*)
Corresponding author: ZHANG Xinmei, E-mail: zhangxinm@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-7122-6435>

[Abstract] Drug therapy plays an important role in alleviating the symptoms related to adenomyosis, improving the curative effect of surgery, delaying the progress of disease and promoting assisted reproduction. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first choice to control pain associated with adenomyosis, and are the only choice for patients with recent fertility requirements; steroid hormones, gonadotropin releasing hormone agonists and mifepristone can effectively relieve pain and control uterine bleeding, among which oral contraceptives, levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) and dienogest are more effective and commonly used in clinic. Drug selection should be based on patient's age, symptoms, uterine size, fertility requirements and economical conditions. At present, there is no specific drug

收稿日期:2019-01-26 接受日期:2019-02-26

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC1001200)

第一作者: Baboo Kalianee Devi (1991—), 女, 硕士研究生, 主要从事子宫内膜异位症研究; E-mail: 21618649@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-6364-2647>

通信作者: 张信美 (1964—), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事子宫内膜异位症和妇科微创研究; E-mail: zhangxinm@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-7122-6435>

for adenomyosis, and symptoms are easy to recur after drug withdrawal, so the long-term drug use needs further study.

[Key words] Adenomyosis; Drug therapy; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2019,48(2):142-147.]

子宫腺肌病是指子宫内腺体及间质侵入子宫肌层生长所致的一种雌激素依赖性慢性炎症性妇科疾病,患者主要临床症状为子宫增大、月经过多、痛经以及生育能力低下等。子宫腺肌病多见于育龄期女性,常合并子宫肌瘤、子宫内膜异位症和子宫内膜息肉等疾病。近年来,随着影像学诊断技术的进步、人们生活方式改变以及生活质量的提高,子宫腺肌病患者的治疗也由以子宫切除为主的综合治疗模式转变为以手术病灶切除,非手术病灶切除(子宫动脉栓塞、高强度聚焦超声、射频)以及药物治疗等为主的治疗模式。本文就近年来子宫腺肌病患者药物治疗的相关进展作一综述。

1 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药包括口服与局部应用,主要用于缓解子宫腺肌病患者的痛经症状,但目前尚无单独应用非甾体抗炎药治疗子宫腺肌病的研究报道。一项 Cochrane 研究显示,非甾体抗炎药对痛经有效,但尚无确切证据显示哪种非甾体抗炎药最有效和最安全^[1];另一项 Cochrane 研究显示,与安慰剂比较,非甾体抗炎药具有减少月经量的作用,但是不及甾体类激素有效^[2]。如果非甾体抗炎药对对症治疗有效,则应每 6 个月评估患者的子宫大小变化以及疾病是否对生育造成不良影响;若对症治疗无效,则需再次评估,决定是否需要更改为激素类药物治疗或手术治疗等。需要注意的是,有文献报道非甾体抗炎药对青少年子宫腺肌病常常无效,建议必要时及时采取口服避孕药等激素类药物缓解疼痛^[3]。总体来说,非甾体抗炎药的不良反应轻微,主要包括胃肠道损伤和血小板功能抑制作用等^[4],耐受性较好,但需要长期服用非甾体抗炎药的患者应尽量选择对胃肠道相对安全的药物。选择性环氧合酶-2 抑制剂有助于减少非甾体抗炎药对胃肠道损伤^[5]。

2 甾体激素

由于子宫腺肌病与子宫内膜异位症一样属于

雌激素依赖性疾病,甾体激素具有降低雌激素水平或促进子宫内膜分化的作用,因而应用甾体激素可抑制子宫腺肌病病灶、促进子宫内膜萎缩、缩小子宫体积和缓解疼痛。目前甾体激素用于治疗子宫腺肌病的常用方案主要包括复方口服避孕药与单纯孕激素类药物两大类。理论上讲,只要没有禁忌证,甾体激素可应用于任何年龄段的子宫腺肌病患者;但对于子宫较大以及临床症状严重的子宫腺肌病患者,甾体激素的疗效往往较差,因而一般不建议作为首选。

2.1 口服避孕药

口服避孕药是原发性痛经和子宫内膜异位症引起疼痛的一线治疗药物,也是月经过多患者的二线治疗药物。因此,口服避孕药治疗子宫腺肌病同样有效。口服避孕药治疗子宫腺肌病的机制为:①口服避孕药可抑制排卵,从而引起经量减少;②连续给药形成的假孕状态可引起子宫内膜蜕膜化和萎缩。目前,口服避孕药多应用于子宫腺肌病的年轻患者和轻中度痛经患者,安全、经济、有效,且耐受性良好,适合长期应用。口服避孕药可周期性或连续用药,其中连续用药更有助于减少月经量^[6]。文献报道,口服避孕药可使大部分子宫腺肌病患者的痛经获得有效缓解^[7]。2015 年一项针对 62 例子宫腺肌病患者的临床随机对照试验显示,低剂量口服避孕药虽然有效,但其疗效不及左炔诺孕酮宫内节育系统(曼月乐)^[8];与安慰剂组比较,口服避孕药组不规则阴道流血(60%:26%)和恶心(24%:0%)的发生率增加^[9]。此外,由于口服避孕药具有增加血栓的风险^[10],因此应用口服避孕药治疗子宫腺肌病之前患者需要接受肝功能和血脂全套检查,有血栓形成倾向和高血压的患者选择口服避孕药治疗还需谨慎。

2.2 孕激素类药物

孕激素类药物包括炔诺酮、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、孕三烯酮以及地诺孕素等,除中枢性作

用外还可直接作用于外周子宫内膜异位病灶的异位子宫内膜组织,导致子宫内膜蜕膜化改变和萎缩,因而具有缓解痛经和减少月经量的作用。一般来说,孕激素治疗子宫腺肌病的疗效不及子宫内膜异位症,其原因可能与子宫腺肌病患者存在孕激素治疗抵抗有关。孕激素类药物有口服、肌内注射以及局部用药(宫内与皮下埋植)等不同剂型,不良反应主要为闭经、不规则阴道流血以及性欲减退,但因为是局部给药,其不良反应相对较轻。虽然醋酸炔诺酮(5 mg, 1 次/d)、孕三烯酮(2.5 mg, 2 次/周)以及己酸孕酮(口服 0.125 g, 1 次/d, 或肌内注射 0.25 g, 1 次/周)等报道均可有效缓解子宫腺肌病患者的中重度痛经和月经增多症状,但目前在临床上较少使用这类药物。本文主要介绍目前可长期使用且在临床上常用的曼月乐、地诺孕素以及依托孕烯皮下埋植剂等三种孕激素剂型。

2.2.1 曼月乐 曼月乐是含有左炔诺孕酮的宫内节育系统,每天释放左炔诺孕酮 20 μg ,可在宫内持续作用于子宫内膜组织和子宫内膜与肌层的结合带,可促进子宫内膜以及子宫腺肌病病灶蜕膜化、促进子宫内膜腺细胞和间质细胞凋亡、下调雌激素受体表达、减少子宫内膜前列腺素释放、抑制子宫腺肌病病灶生长,从而达到缓解疼痛和减少经量的目的。自从 2003 年引入国内开始临床应用,目前曼月乐已广泛应用于妇科临床治疗子宫腺肌病。由于曼月乐有效治疗时间为 5 年,因而目前曼月乐作为子宫腺肌病无生育要求或暂时不生育患者,以及手术病灶切除与非手术治疗患者长期用药的优先选择^[11]。文献报道,曼月乐治疗子宫腺肌病 3 年,患者痛经减轻满意度达 72%^[12]。对轻中度子宫腺肌病患者,可减少进一步手术干预的风险^[13];曼月乐短期治疗 6 个月与促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRHa)在减轻子宫腺肌病相关疼痛方面具有相同疗效^[14]。由此可见,曼月乐治疗子宫腺肌病的疗效是肯定的。目前临床上使用曼月乐治疗子宫腺肌病的主要问题是如何处理其不良反应以及如何合理选择患者。曼月乐的主要不良反应是放置后前半年尤其是前 3 个月不规则阴道出血以及脱落的发生率高达 20%^[15]。曼月乐放置后不规则阴道出血的处理要根据出血时间长短而定,如出血时间不长可以

不处理;如出血时间偏长可以给予一般的消炎止血药;如出血时间很长可以考虑给予口服避孕药或 GnRHa 处理。曼月乐脱落的主要原因是子宫腺肌病患者的子宫较大或合并子宫肌瘤,因此为了减少脱落,如患者的子宫腔深度大于 8 cm,则一般考虑先应用 GnRHa 治疗使子宫缩小后再放置曼月乐;如患者的子宫体积大于 150 mL,放置曼月乐后容易失败^[16]。研究提示,GnRHa 联合曼月乐治疗子宫腺肌病可以减少曼月乐的不良反应,提高曼月乐的疗效^[17]。此外,曼月乐联合子宫内黏膜去除术也有类似效果^[18]。

2.2.2 地诺孕素 地诺孕素是新引进治疗子宫腺肌病的药物,该药同时具有天然和合成孕激素的药理学优点,有很高的孕激素活性,仅与孕激素受体结合,故无雌激素、抗雌激素和雄激素活性,抗促性腺激素作用也很弱,但具有轻微抑制排卵和轻微降低雌激素水平的作用。此外,地诺孕素还具有抑制子宫内膜细胞增殖和降低神经生长因子和神经纤维密度的作用。近年研究表明,地诺孕素(2 mg/d)用于子宫内膜异位症疗效确切^[19],但应用于子宫腺肌病的治疗尚处于初试阶段^[20-23]。一项随机双盲多中心对照研究发现,与安慰剂相比,地诺孕素(2 mg/d)治疗 16 周和 24 周后子宫腺肌病患者疼痛评分下降^[21];使用地诺孕素(2 mg/d)52 周可有效缓解子宫腺肌病患者的痛经和盆腔痛,并可减少止痛药的使用,约 67% 的患者可使用至绝经,避免行子宫切除术^[22]。与 GnRHa 对比研究发现,地诺孕素对子宫腺肌病相关疼痛的缓解作用与 GnRHa 相近,虽然 GnRHa 对经量减少和子宫体积缩小方面的作用更显著,但使用地诺孕素后患者潮热发生率低于 GnRHa^[23]。地诺孕素最常见的不良反应为不规则阴道流血(96.9%)和潮热(7.7%),总体耐受性好。由于地诺孕素致患者阴道不规则出血的发生率极高,因此对于子宫腺肌病伴月经过多的患者,应慎用或甚至不直接使用地诺孕素^[22]。由于地诺孕素长期应用可有效缓解子宫腺肌病相关疼痛症状,因此对于无生育要求且希望保留子宫或暂时不要求生育的子宫腺肌病患者,地诺孕素是一种较有效的药物治疗手段。由于地诺孕素治疗子宫腺肌病的时间不长,因此需进一步进行疗效评估,并观察其不良反应。

2.2.3 依托孕烯皮下埋植剂 依托孕烯皮下埋

植剂——依伴依 (Implanon) 为单根乙烯-醋酸乙酯植入剂, 内含第三代孕激素依托孕烯 68 mg, 对孕激素受体的亲和力是左炔诺孕酮的 3~5 倍, 其孕激素活性更大, 雄激素样活性相关的不良反应更轻微。因不含任何雌激素, 仅采用单一孕激素, 其有效抑制排卵的同时对患者的雌激素水平、肝功能、骨密度、血压等无显著影响。文献报道, 使用依托孕烯皮下埋植剂 3 年, 97% 的痛经妇女症状得到改善。在子宫内膜异位症伴有痛经的患者中发现, 使用依托孕烯埋植 1 个月后患者疼痛评分从 7.08 分降低至 3.72 分 ($P < 0.05$), 治疗 3 个月时降至 0.84 分 ($P < 0.01$)^[24]。依托孕烯治疗子宫腺肌病的主要作用机制可能是依托孕烯可以高选择性地与孕激素受体结合, 反馈性抑制下丘脑-垂体-卵巢轴, 导致卵泡刺激素及黄体生成素水平降低, 从而抑制卵泡发育和排卵, 降低体内雌激素水平, 抑制子宫内膜增殖、抑制子宫内膜的种植和异位子宫内膜病灶生长, 控制疾病进展。有文献报道了 17 例子宫腺肌病患者接受依托孕烯皮下埋植剂治疗, 患者均完成了 12 个月的随访^[25]。与治疗前相比, 治疗 12 个月时患者的子宫体积、血清 CA125 水平和疼痛视觉模拟评分均下降, 月经量减少, 部分患者出现闭经^[25]。由于依托孕烯能有效缓解患者的原发性痛经以及子宫内膜异位症相关疼痛症状, 相信其治疗子宫腺肌病的研究会越来越多。

3 促性腺激素释放激素激动剂

GnRHa 通过干扰下丘脑-垂体-性腺轴, 抑制黄体生成激素和卵泡激素的分泌, 从而抑制卵巢分泌雌激素和孕激素, 引起暂时性闭经, 明显缩小子宫体积, 减少出血和减轻盆腔疼痛。目前大量研究表明, GnRHa 对子宫腺肌病相关的疼痛和月经量过多疗效确切, 并能有效缩小子宫体积^[26-27]。目前在临床上应用 GnRHa 治疗子宫腺肌病主要为以下几种情况: ①子宫腺肌病合并不孕的患者应用 GnRHa 治疗后执行辅助生殖助孕; ②子宫腺肌病患者的子宫较大, 应用 GnRHa 治疗后放置曼月乐; ③需要根治性子宫切除术的患者因子宫较大应用 GnRHa 治疗后执行腹腔镜或阴式微创手术; ④子宫腺肌病患者因月经量过多, 在执行子宫内膜去除术之前, 先应用 GnRHa 治疗进行子宫内膜预处理; ⑤子宫体积很大的子宫腺肌病患者实行

保守性手术前应使用 GnRHa 后再手术; ⑥子宫腺肌病手术切除病灶后或除子宫动脉栓塞术外的非手术技术治疗后应用 GnRHa 减少术后复发, 且往往与曼月乐等联合交替使用; ⑦子宫腺肌病患者接近绝经年龄, 患者要求行 GnRHa 治疗执行药物性提前绝经^[17]。除此之外, 对于要求生育但近期又不适合生育的子宫腺肌病年轻患者, 尤其是子宫较大或子宫腺肌病病灶切除术后复发且要求生育的子宫腺肌病患者, 可考虑长期应用 GnRHa 治疗。文献报道, 长期应用 GnRHa 治疗子宫腺肌病要注意患者骨量丢失问题^[28]。应用 GnRHa 半量治疗子宫内膜异位症可获得与 GnRHa 全量治疗同等的疗效, 且不良反应包括围绝经期症状和骨量丢失显著少于 GnRHa 全量治疗^[29]。应用 GnRHa 治疗尤其是 GnRHa 进行长期治疗的患者需要做好反加疗法以减轻患者的围绝经期症状及减少骨量丢失。但由于 GnRHa 目前建议的疗程为 6 个月, 而长期的 GnRHa 治疗还尚未获得临床指南推荐, 因此应用 GnRHa 治疗子宫腺肌病的疗程超过 6 个月需要获得患者的知情同意。

4 米非司酮

米非司酮 (RU486) 是一种孕激素受体拮抗剂, 通过与孕酮竞争受体而达到拮抗孕酮的作用, 具有抗排卵、抗着床、诱导月经及促进宫颈成熟等作用。国内大量文献报道, 米非司酮能有效缓解子宫腺肌病患者的疼痛症状, 其剂量为 2.5~50 mg, 疗效高达 90% 以上^[30], 但均为小样本研究, 其疗效的差异主要在于米非司酮的使用剂量, 如能达到闭经效果, 则患者的痛经症状一般可以完全消失。米非司酮使用剂量越大, 患者子宫缩小越明显, 但不良反应也越大, 尤其是子宫内膜增厚越明显^[31]; 但如果使用剂量较小, 虽然也能使患者痛经消失, 但患者在使用过程中可有不规则阴道出血, 同时子宫不缩小或反而增大。因此, 如何选择合适的米非司酮剂量和疗程一直是争论的焦点。文献报道, 米非司酮组的疗效 (92.5%) 高于孕三烯酮组 (70.0%)^[32]。子宫腺肌病伴疼痛患者应用小剂量米非司酮 (5 mg/d) 治疗 6 个月也能获得同样的疗效, 且安全性较好^[33]。但米非司酮除了可引起子宫内膜增厚外, 还存在停药后患者临床症状常有明显反弹的问题, 米非司酮与曼月乐联合应用可能获得更好的疗效。由于米非司酮治疗子

宫内膜异位症和子宫腺肌病尚未获得国家食品药品监督管理局的许可,因此临床上应用米非司酮仍然需要获得患者知情同意,且须慎重使用。

5 其他药物

近年来,临床上也尝试应用芳香化酶抑制剂、选择性孕激素调节剂、GnRH 拮抗剂以及抗血小板药物等治疗子宫腺肌病^[21-24],但这些药物往往是是个例报道或临床前用药,其对子宫腺肌病的疗效仍然需要临床进一步证实。除此之外,中医认为子宫腺肌病的病理机制为“瘀血内停”,以活血化瘀为总治则的中医药治疗具有一定疗效。

6 结 论

目前考虑子宫腺肌病与子宫内膜异位症一样是一种慢性炎症性疾病,药物治疗(包括术前、单纯药物以及术后长期治疗)显得特别重要。本文仅介绍目前临床上治疗子宫腺肌病的常用药物,药物的选择除考虑患者的年龄、临床症状以及生育要求等因素外,还需要考虑药物的依从性、不良反应、费用以及疗程,同时在用药过程中要进行定期评估。如明确药物治疗无效,则应选择外科手术或非手术技术治疗。

参考文献

- [1] MARJORIBANKS J, AYELEKE R O, FARQUHAR C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea[J]. **Cochrane Database Syst Rev**, 2015,(7):CD001751.
- [2] LETHABY A, AUGOOD C, DUCKITT K, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding [J]. **Cochrane Database Syst Rev**, 2007,(4):CD000400.
- [3] ITAM S P, AYENSU-COKER L, SANCHEZ J, et al. Adenomyosis in the adolescent population: a case report and review of the literature[J/OL]. **J Pediatr Adolesc Gynecol**, 2009, 22(5):e146-e147.
- [4] SCHAFER A I. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets [J]. **Am J Med**, 1999, 106(5B):25S-36S.
- [5] HAWKEY C J. COX-2 inhibitors[J]. **Lancet**, 1999, 353(9149):307-314.
- [6] VERCELLINI P, VIGANÒ P, SOMIGLIANA E, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment [J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2014, 10(5):261-275.
- [7] TSUI K H, LEE W L, CHEN C Y, et al. Medical

treatment for adenomyosis and/or adenomyoma [J]. **Taiwan J Obstet Gynecol**, 2014, 53(4):459-465.

- [8] SHAABAN O M, ALI M K, SABRA A M, 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.
- [9] FERRERO S, REMORGIDA V, VENTURINI P L. Endometriosis [J]. **BMJ Clin Evid**, 2010, 2010. pii: 0802.
- [10] STEGEMAN B H, DE BASTOS M, ROSENDAAL F R, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis [J]. **BMJ**, 2013, 347:f5298.
- [11] RADZINSKY V E, KHAMOSHINA M B, NOSENKO E N, et al. Treatment strategies for pelvic pain associated with adenomyosis [J]. **Gynecol Endocrinol**, 2016, 32(sup2):19-22.
- [12] SHENG J, ZHANG W Y, ZHANG J P, et al. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis [J]. **Contraception**, 2009, 79(3):189-193.
- [13] 李 雷,冷金花,史精华,等. LNG-IUS 治疗子宫腺肌病相关经量过多的前瞻性研究[J]. **中华妇产科杂志**, 2016, 51(6):424-430.
- LI Lei, LENG Jinhua, SHI Jinhua, et al. A prospective study on the effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system for adenomyosis with menorrhagia [J]. **Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology**, 2016, 51(6):424-430. (in Chinese)
- [14] PETTA C A, FERRIANI R A, ABRAO M S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis [J]. **Hum Reprod**, 2005, 20(7):1993-1998.
- [15] KRIPLANI A, SINGH B M, LAL S, et al. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia [J]. **Int J Gynaecol Obstet**, 2007, 97(3):190-194.
- [16] LEE K H, KIM J K, LEE M A, et al. Relationship between uterine volume and discontinuation of treatment with levonorgestrel-releasing intrauterine devices in patients with adenomyosis [J]. **Arch Gynecol Obstet**, 2016, 294(3):561-566.
- [17] ZHANG P, SONG K, LI L, et al. Efficacy of combined levonorgestrel-releasing intrauterine system

- with gonadotropin-releasing hormone analog for the treatment of adenomyosis [J]. **Med Princ Pract**, 2013,22(5):480-483.
- [18] MAIA H, HADDAD C, CASOY J, et al. Effect of a hormone-releasing intrauterine system (Mirena[®]) on aromatase and Cox-2 expression in patients with adenomyosis submitted or not, to endometrial resection [J]. **Int J Womens Health**,2012,4:175-183.
- [19] YU Q, ZHANG S, LI H, et al. Dienogest for treatment of endometriosis in women: a 28-week, open-label, extension study[J]. **J Womens Health (Larchmt)**,2019,28(2):170-177.
- [20] FAWZY M, MESBAH Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial[J]. **Arch Gynecol Obstet**,2015,292(6):1267-1271.
- [21] OSUGA Y, FUJIMOTO-OKABE H, HAGINO A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study [J]. **Fertil Steril**,2017,108(4):673-678.
- [22] NERIISHI K, HIRATA T, FUKUDA S, et al. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis [J]. **J Obstet Gynaecol Res**,2018,44(8):1439-1444.
- [23] MATSUSHIMA T, AKIRA S, FUKAMI T, et al. Efficacy of hormonal therapies for decreasing uterine volume in patients with adenomyosis[J]. **Gynecol Minim Invasive Ther**,2018,7(3):119-123.
- [24] PONPUCKDEE J, TANEEPANICHSKUL S. The effects of implanon in the symptomatic treatment of endometriosis[J]. **J Med Assoc Thai**, 2005, 88 Suppl 2:S7-S10.
- [25] WU J, HUANG Y, CHEN L, et al. Treatment of adenomyosis with subcutaneous etonogestrel implants; a clinical observational study in 17 patients[J]. **Med Sci Monit**,2018,24:6085-6092.
- [26] NELSON J R, CORSON S L. Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist: a case report [J]. **Fertil Steril**, 1993, 59 (2):441-443.
- [27] KHAN K N, KITAJIMA M, HIRAKI K, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy [J]. **Hum Reprod**,2010,25(3):642-653.
- [28] PIERCE S J, GAZVANI M R, FARQUHARSON R G. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up[J]. **Fertil Steril**,2000,74(5):964-968.
- [29] TANG H, WU R, LI X, et al. Curative effect of 1.88-mg and 3.75-mg gonadotrophin-releasing hormone agonist on stage III-IV endometriosis: Randomized controlled study[J]. **J Obstet Gynaecol Res**,2017,43(10):1550-1554.
- [30] 孙长亮. 超小剂量米非司酮治疗子宫腺肌病患者的疗效观察[J/CD]. **实用妇科内分泌杂志(电子版)**,2016,3(2):116,118.
SUN Changliang. Efficacy of low-dose mifepristone in treatment of adenomyosis [J/CD]. **Journal of Practical Gynecologic Endocrinology (Electronic Edition)**,2016,3(2):116,118. (in Chinese)
- [31] NEWFIELD R S, SPITZ I M, ISACSON C, et al. Long-term mifepristone (RU486) therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia [J]. **Clin Endocrinol(Oxf)**,2001,54(3):399-404.
- [32] 刘芳,王承秀. 孕三烯酮与米非司酮治疗子宫腺肌病 80 例临床效果分析[J]. **现代诊断与治疗**, 2014,25(13):2996-2997.
LIU Fang, WANG Chengxiu. Clinical analysis of gestrinone and mifepristone in treatment of 80 patients with adenomyosis [J]. **Modern Diagnosis & Treatment**, 2014, 25 (13): 2996-2997. (in Chinese)
- [33] CARBONELL J L, RIVERÓN A M, LEONARD Y, et al. Mifepristone 2.5, 5, 10 mg versus placebo in the treatment of endometriosis[J]. **J Reprod Health Med**,2016,2(1):17-25.

[本文编辑 余方沈敏]