

子宫内膜息肉不同治疗方式的相关研究进展

李 瑜¹, 崔小宁¹, 马 宁¹, 高成英^{2*}

¹延安大学, 陕西 延安

²延安大学附属医院妇科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年6月22日; 录用日期: 2022年8月24日; 发布日期: 2022年8月31日

摘 要

子宫内膜息肉是妇科常见疾病之一, 本质上以良性多见, 好发于育龄期及围绝经期女性, 临床上常以异常子宫出血及不孕症为主诉就诊。目前对于子宫内膜息肉发病的具体原因尚不清楚, 经阴道超声检查是临床常用的首选检查方法, 其确诊则需在宫腔镜下摘除行病理检查。关于子宫内膜息肉的治疗目前尚无统一规范, 本文现就子宫内膜息肉治疗的相关研究进展作一综述。

关键词

子宫内膜息肉, 期待治疗, 药物治疗, 手术治疗

Research Progress of Different Treatment Methods for Endometrial Polyps

Yu Li¹, Xiaoning Cui¹, Ning Ma¹, Chengying Gao^{2*}

¹Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 22nd, 2022; accepted: Aug. 24th, 2022; published: Aug. 31st, 2022

Abstract

Endometrial polyp is one of the most common diseases in gynecology. It is benign in nature and usually occurs in women of childbearing age and perimenopausal period. Clinically, abnormal uterine bleeding and infertility are often the chief complaints. At present, the specific causes of endometrial polyps are not clear. Transvaginal ultrasonography is the preferred method of clinical examination, and the diagnosis of endometrial polyps requires hysteroscopy for pathological examination. There is no uniform standard for the treatment of endometrial polyps at present. This article reviews the research progress in the treatment of endometrial polyps.

*通讯作者。

Keywords

Endometrial Polyp, Expectation Treatment, Drug Therapy, Operative Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜息肉是指子宫内膜腺体和基质的局部过度生长,通常突出到子宫腔内,可发生于宫腔内的不同位置,其形态、大小各不相同。子宫内膜息肉的患病率因研究人群和息肉检测的方法而有所不同,其发病率约为7.8%~34.9%,绝大多数息肉通常是以良性为主,但也有一小部分息肉可能是恶性的[1]。目前,对于子宫内膜息肉的治疗主要取决于患者症状、息肉恶变的风险大小以及患者自身对生育问题的要求[2]。本文就子宫内膜息肉患者目前治疗相关研究现状作一综述,以期为临床上不同患者采取个性化最优方案提供参考。

2. 期待治疗

由于辅助技术的发展,绝大多数子宫内膜息肉的发现最终是以手术治疗为主,故对于子宫内膜息肉的自然病史知之甚少。据报道,有一些息肉是可以在不需要治疗的情况下可自发消退,DeWaay [3]等人通过前瞻性评估7名无症状息肉女性,随访2.4~2.7年后发现有4名女性息肉已完全消退。然而,对于息肉可自发消退的预测因素目前尚不清楚。Wong M [4]等人通过回顾性研究分析发现,他们所研究的群体中子宫内膜息肉的自然消退率为6.3%,且在绝经前及异常子宫出血的女性中更容易发生,而对于期待治疗的子宫内膜息肉的生长速度有很大差异,不受女性年龄及绝经状态的影响。在他们的研究中没有发现子宫内膜息肉的大小可以预示息肉的自发消退。但也有部分研究者发现,子宫内膜息肉的大小是可以预示息肉的自发消退[5]。这种结果的不同可能与各研究者所选人群及研究方法的不同有关。

AAGL [6]指南指出有II类证据表明约有25%的息肉可自发消退,而<10 mm的息肉更有可能消退。对于无临床症状的绝经后息肉恶性的可能性较小,可与患者及家属商议后选择期待治疗。Asuka Okamura [7]等人为了评估宫腔镜息肉切除术前的等待期(约2~3个月)内子宫内膜息肉的自然消退率和多种因素对子宫内膜息肉的影响,回顾性分析了424例子宫内膜息肉住院患者病历,根据息肉大小将病例分为5组:≤4.9 mm、5.0~9.9 mm、10.0~14.9 mm、15.0~19.9 mm和>20.0 mm,并测定各组息肉自然消退的频率。自发退行性息肉28例,5组息肉的消退率分别为:11.9%、16.5%、2.8%、1.4%、0.0%,其中5.0~9.9 mm的息肉自然消退率最高。此研究结果表明某些子宫内膜息肉可能在几个月经周期内消退,且5.0~9.9 mm的息肉自然消退率较高。

综上所述,若当我们在临床上发现<10 mm的子宫内膜息肉时,可根据患者自身情况及个人意愿综合考虑建议患者可选择期待治疗并定期随访,以便减轻患者因手术带来的经济负担及尽可能避免因手术对患者子宫内膜的损伤等问题。

3. 药物治疗

子宫内膜息肉的药物治疗作用有限[6],尚不能达到完全根治的效果。其采用药物治疗的主要目的[8]

是控制或减少出血, 调整月经周期, 延缓或者防止息肉的复发及恶变。子宫内膜息肉的药物治疗中以激素治疗最为多见, 但到目前为止, 关于激素治疗和子宫内膜息肉之间的相关性的现有证据尚不清楚。

3.1. 孕激素制剂

目前有大多数不同类型的研究表明 EP 的产生可能与局部子宫内膜雌、孕激素含量及受体表达的失衡有关[9], 而对于孕激素是否可以治疗或预防 TCRP 术后息肉的复发也有相关的研究发现, 孕激素能有效的作用于子宫内膜, 抑制子宫内膜的增生, 防止子宫内膜息肉的复发。其治疗可能会成为大多数临床医师选择子宫内膜息肉辅助治疗的药物之一。Fangfang Li [10]等人通过 98 例子宫内膜息肉确诊患者均行宫腔镜手术后随机分为两组, 治疗组术后给予孕激素治疗, 而对照组术后不给予孕激素治疗, 比较两组治疗后月经量、月经周期、血管内皮生长因子的表达变化及 1 年后随访复发情况, 子宫内膜厚度及血红蛋白。结果显示 1 年后随访发现治疗组中只有一例复发(2.04%); 对照组有 6 例复发(12.24%), 治疗组复发率低于对照组, 差异有统计学意义($X^2 = 28.174, P < 0.05$)。治疗组的血管内皮生长因子的表达及血红蛋白、子宫内膜厚度变化均显著优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。此研究表明宫腔镜术后孕酮激素治疗子宫内膜息肉能有效预防子宫内膜息肉复发, 且降低血红蛋白水平, 减少子宫内膜厚度, 具有良好的临床疗效。王敏洁[11]等人研究结果同上述一致。Venturella R [12]等人回顾性分析通过皮下孕激素治疗 3 个月经周期后息肉的消退情况, 结果显示治疗组的息肉消退较对照组明显升高。Qian Chen [13]等人通过前瞻性的研究评估地屈孕酮治疗子宫内膜息肉的疗效结果显示地屈孕酮可有效管理绝经前患者的子宫内膜息肉, 且患者年龄、息肉大小、息肉内血流量是其疗效的重要预测因子。

而孕激素改善子宫内膜息肉的机制是什么? Meining Feng [14]等人研究通过荧光活酶检测发现孕酮通过影响 H19 的启动子效率来抑制 H19 的表达; 通过实时荧光定量聚合酶链式反应和蛋白质印迹分析发现, 孕酮通过剂量依赖性地增加 miR-152 的表达来降低 WNT1 的表达; 四甲基偶氮唑盐比色法和流式细胞仪检测孕酮对细胞存活和凋亡的影响, 结果显示孕酮抑制细胞存活, 促进细胞凋亡, 推测孕酮通过调节 H19 和 miR-152 的表达来调节 Wnt 和 β -Catenin 的信号通路, 从而改善子宫内膜息肉。关于具体的机制仍需大量高质量研究进一步证实。

3.2. 口服避孕药(OC)

Osamu Wada-Hiraikeoc 等[15]人研究发现口服避孕治疗不同类型子宫内膜息肉的效果不同。通过口服避孕药治疗后, 监测息肉面积指数来评估治疗效果, 结果显示与带蒂的息肉组相比, 无蒂组的息肉消退率更高。而他们认为 OC 诱导子内膜息肉的消退可能机制是: 1) 细胞凋亡: 子宫内膜细胞和间质细胞凋亡发生于口服 OC 之后; 2) 建立稳定的雌 - 孕激素环境, 诱导子宫内膜静止, 引起息肉的消退; 3) 黄体酮的抗炎作用, 鉴于肥大细胞相关的炎症与可能子宫内膜息肉的生长有关。

3.3. 左炔诺孕酮宫内节育器(LNG-IUS, Mirena)

左炔诺孕酮宫内节育器(LNG-IUS, Mirena)最初被设计应用于避孕, 后被发现可用于各种妇科疾病, LNG-IUS (Mirena)一种 T 形装置, 该装置的轴上覆盖着一层含有 52 mg 的 LNG 薄膜, 且以每天 20 μ g 的 LNG 释放到子宫腔内, 可在子宫内膜及邻近的组织中提供局部高浓度的 LNG, 使基质蜕膜化、粘膜变薄, 最终作用于子宫内膜上[16]。有研究发现, 左炔诺孕酮宫内节育器对子宫内膜息肉的治疗及术后预防复发均有具有一定效果。Prathima Chowdary [17]等人通过一项初步的非随机对照试验发现, LNG-IUD (Mirena)可能在治疗门诊宫腔镜检发现的子宫内膜息肉中具有一定的作用, 其结果表明 LNG-IUD (Mirena)导致子宫内膜息肉明显消退, 可能是因为 LNG-IUD (Mirena)提供了更高的孕激素浓度, 他们推测使用 LNG-IUD

(Mirena)的息肉消退是因为宫内孕激素浓度较高,而口服孕酮不能达到这一点。但因本研究人群数量较少且为非随机对照研究,故需进一步研究证实。Yue Wang [18]等人通过回顾性研究发现对于 LNG-IUS (Mirena)组和对照组,宫腔镜术后第一年的复发率分别为 1.39%和 6.19%,术后第二年的复发率分别为 5.41%和 19.23%。结果表明 LNG-IUS (Mirena)可减少绝经前患者术后子宫内膜息肉的复发率。

3.4. 促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)

促性腺激素释放激素(GnRH-a)激动剂通过阻止卵巢类固醇激素的生成,从而阻止子宫内膜的增殖,减少子宫肌层的体积,形成一种“假绝经疗法”不仅可减少出血也可起到防止复发的作用。由于促性腺激素释放激素激动剂可能对骨密度产生有害影响,故只能在短期内使用。GnRHa 可以作为宫腔镜术前的辅助治疗[6],但这须与药物费用、副作用和单纯的切除手术相权衡。

3.5. 其他药物

有部分研究表明替勃龙、米非司酮、来曲唑、孕三烯酮对于子宫内膜息肉的复发均有不同程度的疗效,但对于药物的使用仍需考虑使用周期的长短以及副作用的产生。

3.6. 中医药治疗

子宫内膜息肉在中医学的辨证分型上目前尚无统一认定,而将其病机主要归结于瘀血阻滞上,故其治疗原则主要以活血化瘀、散结消癥为主。林晶[19]等人通过研究中药化瘀散结法对降低子宫内膜息肉患者宫腔镜术后复发的临床研究发现中药化瘀散结法可明显降低子宫内膜息肉术后患者的中医证候评分及子宫内膜中 Ki-67 的阳性表达,可有效改善宫腔内环境。目前随着中医药的发展进步,其是否对于子宫内膜息肉具有一定的疗效作用仍需大量的研究进一步证实。

综上所述,尽管越来越多的研究发现药物对于子宫内膜息肉的治疗或是 TCRP 术后息肉的复发是有一定效果,但需要明确的是药物对于子宫内膜息肉的治疗是非彻底性的。对于临床上想单纯选择药物治疗的患者仍需慎重,需视患者具体症状、强烈个人意愿及经济情况而定,关于具体药物的选择、治疗周期的长短以及治疗过程中可能发生相应风险的产生均需同患者及家属交代商议后综合考虑。

4. 手术治疗

对于影响育龄期女性生殖(不孕)、合并有异常子宫出血、息肉较大(>1.5 cm)、服用他莫昔芬者以及合并其他高危因素(子宫内膜增厚或是子宫内膜不典型增生)者均应尽早手术治疗。

到目前为止,宫腔镜下息肉切除术仍被认为是治疗子宫内膜息肉的“金标准”。随着宫腔镜器械的技术发展,从最早的传统宫腔镜系统到现在的宫腔镜“冷刀”系统的出现,越来越多的新兴宫腔镜技术被应用于临床。目前常用于子宫内膜息肉手术的宫腔镜系统有:“冷刀”系统、单双极电切系统等。所谓的“冷刀”系统包括:显微剪刀或抓钳、宫腔镜刨削系统[20]。相比于传统的宫腔镜技术,宫腔镜“冷刀”系统对于子宫内膜的损伤程度较小,可以在没有能量的作用下使得切除的息肉部位边缘碳化,可保护子宫内膜及切除组织的完整性,也可避免传统宫腔镜所致的子宫内膜热损伤问题,更适合于有生育要求的患者[21]。Rovira Pampalona [22]等人通过将应用于子宫内膜息肉切除术中的双极能量系统及机械能量系统的宫腔镜的对比发现,机械能量系统能够显著减少完成息肉切除和宫腔镜检查的时间,与双极能量系统的宫腔镜相对,成功率更高且没有并发症,这与郭文盈[23]的结论相一致,但宫腔“冷刀”系统的器械相对较昂贵,故对于临床的普遍推广应用具有一定的阻力。

子宫内膜息肉的患者并不是所有的子宫内膜息肉均采用宫腔镜切除术为最优解,对于子宫内膜息肉容易复发的患者,并且无生育要求,强烈要求保留子宫的患者可采用子宫内膜去除术;而对于 40 岁以上,

子宫内膜息肉频发、临床症状较重且宫腔镜下难以摘除或是有恶变可能的女性，可考虑切除子宫[6]。

综上所述，对于子宫内膜息肉的治疗，仍需根据临床个人的具体症状、有无生育需求以及经济情况综合考虑适合患者的最优方案。

参考文献

- [1] Tanos, V., Berry, K.E., Seikkula, J., Abi Raad, E., Stavroulis, A., Sleiman, Z., Campo, R. and Gordts, S. (2017) The Management of Polyps in Female Reproductive Organs. *International Journal of Surgery*, **43**, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.05.012>
- [2] Nijkang, N.P. anderson, L., Markham, R. and Manconi, F. (2019) Endometrial Polyps: Pathogenesis, Sequelae and Treatment. *SAGE Open Medicine*, **7**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/2050312119848247>
- [3] DeWaay, D.J., Syrop, C.H., Nygaard, I.E., Davis, W.A. and Van Voorhis, B.J. (2002) Natural History of Uterine Polyps and Leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology*, **100**, 3-7. <https://doi.org/10.1097/00006250-200207000-00002>
- [4] Wong, M., et al. (2017) The Natural History of Endometrial Polyps. *Human Reproduction*, **32**, 340-345. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew307>
- [5] Lieng, M., Istre, O., Sandvik, L. and Qvigstad, E. (2009) Prevalence, 1-Year Regression Rate, and Clinical Significance of Asymptomatic Endometrial Polyps: Cross-Sectional Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **16**, 465-471. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.04.005>
- [6] AAGL (2012) Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **19**, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.09.003>
- [7] Okamura, A., Yano, E., Isono, W., Tsuchiya, A., Honda, M., Saito, A., Tsuchiya, H., Matsuyama, R., Fujimoto, A. and Nishii, O. (2021) Predictive Factors of Spontaneously Regressed Uterine Endometrial Polyps during the Waiting Period before Hysteroscopic Polypectomy. *Journal of Medical Case Reports*, **15**, 384. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02982-4>
- [8] 周怀君. 子宫内膜息肉的药物治疗新进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(7): 33-35.
- [9] 李娟清, 黄秀峰. 子宫内膜息肉发病机制、高危因素等基础研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(7): 27-29.
- [10] Li, F., et al. (2018) Post Hysteroscopic Progesterone Hormone Therapy in the Treatment of Endometrial Polyps. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **34**, 1267-1271. <https://doi.org/10.12669/pjms.345.15330>
- [11] 王敏洁, 苏萍. 孕激素联合宫腔镜手术治疗子宫内膜息肉的临床效果及对术后复发的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(3): 415-417.
- [12] Venturella, R., Miele, G., Cefali, K., Lico, D., D'Alessandro, P., Arduino, B., Di Cello, A., Zullo, F. and Di Carlo, C. (2019) Subcutaneous Progesterone for Endometrial Polyps in Premenopausal Women: A Preliminary Retrospective Analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **26**, 143-147. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.04.023>
- [13] Chen, Q., et al. (2021) A Prospective, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy of Dydrogesterone in the Treatment of Endometrial Polyps. *Gynecological Endocrinology*, **37**, 152-156. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1840546>
- [14] Feng, M., Zhang, T. and Ma, H. (2019) Progesterone Ameliorates the Endometrial Polyp by Modulating the Signaling Pathway of Wnt and β -Catenin via Regulating the Expression of H19 and miR-152. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 10164-10174. <https://doi.org/10.1002/jcb.28301>
- [15] Wada-hiraike, O., et al. (2011) Sessile Polyps and Pedunculated Polyps Respond Differently to Oral Contraceptives. *Gynecological Endocrinology*, **27**, 351-355. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.492884>
- [16] Kim, M.L. and Seong, S.J. (2013) Clinical Applications of Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System to Gynecologic Diseases. *Obstetrics & Gynecology Science*, **56**, 67-75. <https://doi.org/10.5468/OGS.2013.56.2.67>
- [17] Chowdary, P., et al. (2019) The Role of the Mirena Intrauterine Device in the Management of Endometrial Polyps: A Pilot Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **26**, 1297-1302. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.12.013>
- [18] Wang, Y., Yang, M., Huang, X., Li, X., Lin, E. and Feng, Y. (2020) Prevention of Benign Endometrial Polyp Recurrence Using a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Premenopausal Patients: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **27**, 1281-1286. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.023>
- [19] 林晶, 张宜群. 中药化痰散结法对降低子宫内膜息肉患者宫腔镜术后复发的临床研究[J]. 中华全科医学, 2018, 16(6): 946-948+960.
- [20] 冯力民. 子宫内膜息肉的手术治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(3): 269-272.

- [21] 孙宇婷, 冯力民. 子宫内膜息肉的手术治疗新思考[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(7): 23-24+35.
- [22] Rovira Pampalona, J., *et al.* (2015) Outpatient Hysteroscopic Polypectomy: Bipolar Energy System (Versapoint®) versus Mechanical Energy System (TRUCLEAR System®)—Preliminary Results. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **80**, 3-9. <https://doi.org/10.1159/000377700>
- [23] 郭文盈. 宫腔镜下冷刀切除术治疗子宫内膜息肉的临床分析[J]. 长治医学院学报, 2021, 35(6): 435-439.