

## 【循证研究】

## 围术期应用亮丙瑞林治疗子宫腺肌病的系统评价

曹美灵<sup>1</sup>, 桂涛<sup>1,2</sup>, 黄美华<sup>1,2</sup>, 朱利<sup>1,2</sup>, 甘霖<sup>1</sup>, 王智慧<sup>3</sup>, 陈燕<sup>3</sup>, 万贵平<sup>1,2\*</sup>

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028

2. 江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028

3. 苏州市相城人民医院, 江苏 苏州 215131

**摘要:** 目的 系统评价保守性手术围术期应用亮丙瑞林治疗子宫腺肌病(AM)的临床有效性和安全性。方法 检索Cochrane Library、PubMed、Web of Science、Embase、ClinicalTrials.gov、中国临床试验注册中心(ChiCTR)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM), 搜集围术期应用亮丙瑞林治疗AM的临床随机对照试验(RCT), 检索时限为各数据库建库至2022年1月8日, 两位研究者独立进行文献筛选、偏倚风险评价和资料提取, 采用ReviewManager 5.4.1软件进行Meta分析。结果 共纳入11项RCTs, 包括1 088例患者。Meta分析结果显示: 术前应用亮丙瑞林能够减轻术后3个月痛经[SMD=-1.61, 95%CI (-2.60, -0.63),  $P=0.001$ ], 减小术后3个月月经量[SMD=-1.02, 95%CI (-1.43, -0.60),  $P<0.000\ 01$ ]和术后12个月月经量[SMD=-1.07, 95%CI (-1.36, -0.79),  $P<0.000\ 01$ ], 两组术后12个月痛经[SMD=-2.88, 95%CI (-5.89, 0.13),  $P=0.06$ ]差异无统计学意义; 术后应用亮丙瑞林能够减轻术后3个月痛经[SMD=-2.94, 95%CI (-3.59, -2.29),  $P<0.000\ 01$ ]和12个月痛经[SMD=-1.53, 95%CI (-2.51, -0.55),  $P<0.000\ 01$ ], 减小术后3个月月经量[SMD=-0.62, 95%CI (-1.06, -0.18),  $P=0.006$ ]和12个月月经量[SMD=-7.93, 95%CI (-9.12, -6.74),  $P<0.000\ 01$ ], 差异有统计学意义。结论 术前应用亮丙瑞林可以提高手术安全性和有效率、促进术后康复, 术后短期应用亮丙瑞林疗效显著并能够减少复发, 术前或术后应用亮丙瑞林均可能出现药品不良反应, 尚需开展更多高质量研究予以验证。

关键词: 亮丙瑞林; 子宫腺肌病; 保守性手术; 痛经; 系统评价; Meta分析

中图分类号: R984; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)12-2555-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.022

## Systematic evaluation of perioperative application of leuprolide for adenomyosis

CAO Meiling<sup>1</sup>, GUI Tao<sup>1,2</sup>, HUANG Meihua<sup>1,2</sup>, ZHU Li<sup>1,2</sup>, GAN Lin<sup>1</sup>, WANG Zhihui<sup>3</sup>, CHEN Yan<sup>3</sup>, WAN Guiping<sup>1,2</sup>

1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

3. Suzhou Xiangcheng People's Hospital, Suzhou 215131, China

**Abstract:** **Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of perioperative leuprolide application in conservative surgery for adenomyosis (AM). **Methods** Cochrane Library, PubMed, Web of Science, Embase, ClinicalTrials.gov, ChiCTR, CNKI, WanFang Data, VIP and CBM for related randomized controlled trials (RCTs) published before 8 January 2022 were searched. Two reviewers independently screened literature, assessed the risk of bias, and extracted data of included studies. Then meta-analysis was performed using ReviewManager 5.4.1 software. **Results** A total of 11 RCTs involving 1 088 patients were

收稿日期: 2022-07-17

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(81403321); 江苏省中医药科技发展专项(2020ZX14); 江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020018); 南京市玄武区兰园社区服务中心工作站建设项目(18-G2S-G22-003)

第一作者: 曹美灵, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: CML04265764@163.com

\*通信作者: 万贵平, 男, 硕士、教授、主任医师、博士生导师, 研究方向为妇科内分泌、肿瘤、不孕不育、月经病的诊治。E-mail: wanguiping@263.net

included. Compared with simple conservative surgical therapy, preoperative leuprolide application can moderate postoperative dysmenorrhea at 3rd month [SMD = -1.61, 95%CI (-2.60, -0.63),  $P = 0.001$ ], reduce menstrual flow at 3rd month [SMD = -1.02, 95%CI (-1.43, -0.60),  $P < 0.000\ 01$ ] and at 12th month [SMD = -1.07, 95%CI (-1.36, -0.79),  $P < 0.000\ 01$ ], the difference was statistically significant. There was no significant difference in dysmenorrhea at 12th months [SMD = -2.88, 95%CI (-5.89, 0.13),  $P = 0.06$ ] between the two groups after surgery; postoperative leuprolide application can moderate postoperative dysmenorrhea at 3rd month [SMD = -2.94, 95%CI (-3.59, -2.29),  $P < 0.000\ 01$ ] and at 12th month [SMD = -1.53, 95%CI (-2.51, -0.55),  $P < 0.000\ 01$ ], reduce menstrual flow at 3rd month [SMD = -0.62, 95%CI (-1.06, -0.18),  $P = 0.006$ ] and 12th month [SMD = -7.93, 95%CI (-9.12, -6.74),  $P < 0.000\ 01$ ]. **Conclusions** Preoperative leuprolide application safely improve the surgical efficacy and promote rehabilitation, short-term postoperative application of leuprolide has significant efficacy and can reduce recurrence, adverse drug reactions may occur in both protocols. More high-quality studies are required to verify the above conclusions.

**Key words:** leuprolide; adenomyosis; conservative surgery; dysmenorrhea; systematic evaluation; Meta-analysis

子宫腺肌病(AM)好发于育龄期妇女,主要临床表现为进行性加重的痛经、月经过多(甚至致贫血)等,近年来发病率逐渐上升,越来越多的不孕症患者在诊治过程中被检出<sup>[1-2]</sup>。AM发病机制未明,尚未形成专门的诊治指南,子宫切除术是唯一的根治手段,治疗方法有限。药物治疗效果差或无法耐受、希望保留生育功能的患者可选择保留子宫的保守性手术,但AM病灶往往呈弥漫性分布,保守性手术难以彻底清除,术后复发率高<sup>[2-3]</sup>。因此,安全有效的围术期药物治疗方案对于提高手术成功率、预防复发尤为重要。

亮丙瑞林是临床上常用的人工合成促性腺激素,可抑制下丘脑-垂体-卵巢轴从而降低体内雌激素水平,抑制内膜细胞活性,减少炎症反应和血管生成<sup>[4]</sup>。然而,临床上应用亮丙瑞林治疗AM的剂量和注意事项均参考对子宫内膜异位症(EM)的疗法,缺少大样本临床试验证据,其安全性和有效性仍有待进一步评价<sup>[5-8]</sup>。本研究采用系统评价的方法,旨在对保守性手术围术期应用亮丙瑞林治疗AM的临床疗效和安全性进行综合评价,以期为亮丙瑞林的合理应用和AM的保守治疗提供循证医学依据。

## 1 资料与方法

本研究严格遵循系统评价或Meta分析报告规范(the preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses, PRISMA)<sup>[9]</sup>。

### 1.1 文献纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** 临床随机对照试验(RCT),发表语言为中文、英文。

**1.1.2 研究对象** 经组织病理学检查确诊为AM的患者,不限国籍、种族、病程。

**1.1.3 干预措施** 试验组于保守性手术术前或术后接受亮丙瑞林(以下简称“术前或术后用药”)治

疗2~6个周期,对照组仅接受保守性手术,两组随访时间不少于3个月;对于术前用药、分析术中指标的研究,随访时间不限。

**1.1.4 结局指标** 分析患者的术后各项指标,包括(1)首要结局指标<sup>[10]</sup>:痛经、月经量;(2)次要结局指标:子宫体积、血清糖类抗原125(CA125)水平、住院时间、药品不良反应(ADR)发生率、总有效率[(治愈例数+显效例数+有效例数)/本组总例数;治愈:治疗结束后,患者临床症状完全消失,各项指标均恢复正常;显效:治疗结束后,临床症状明显改善,各项指标检测结果显著改善但并未全部恢复正常水平;有效:治疗结束后,临床症状明显改善,各项指标检测结果明显改善但未恢复正常水平]、复发率[(随访期间病灶重现例数+临床症状与治疗前相似甚至加重例数)/总例数]。对于术前用药的研究,同时分析术中出血量、腹腔引流量和手术时间。

**1.1.5 排除标准** (1)重复报道的文献;(2)非RCT、动物实验研究、综述等研究类型不符的研究;(3)无法获取样本信息或具体临床数据的研究;(4)仅报告研究方案、未报告研究结果的研究;(5)采用子宫全切或高强度聚焦超声消融等其他治疗手段、采用其他药物治疗方案或方案不明确的研究。

### 1.2 检索策略

计算机检索Cochrane Library、PubMed、Web of Science、Embase、ClinicalTrials.gov、中国临床试验注册中心(ChiCTR)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM),搜集关于围术期应用亮丙瑞林治疗AM的RCT,检索时限为各数据库建库至2022年1月8日。检索以主题词与自由词结合的方式进行,根据

数据库过滤器进行调整,检索词包括子宫腺肌病、亮丙瑞林、促性腺激素释放激素、手术、adenomyosis、leuprolide、gonadotropin-releasing hormone、surgery等,手动检索纳入文献和相关综述的参考文献列表。

### 1.3 文献质量评价

由两位研究者独立进行研究筛选并交叉核对,第3研究者介入解决争议。采用Cochrane手册针对RCT的偏倚风险评价工具<sup>[11]</sup>进行质量评价。评价指标包括随机序列产生、分配隐藏、盲法、数据结果的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。对每个条目做出“低风险偏倚”“高风险偏倚”和“不清楚”的判定结果,其中“低风险偏倚”指详细描述随机序列产生过程、研究者与受试者事先均不了解分配情况、双盲并详细描述盲法实施方案、详细描述研究结果科学评价方法、完整报告每个受试者结局、无选择性报告、无其他引起偏倚因素。

### 1.4 资料提取

由两位研究者独立进行资料提取并交叉核对,第3研究者介入解决争议。采用事先制定的数据提取表提取纳入研究的资料,包括:(1)纳入研究的基本信息(第一作者、发表年份、研究地点、发表语言);(2)研究对象的基本特征(例数、平均年龄、纳入标准、排除标准);(3)干预措施(用药方案、病灶切除标准、复发标准);(4)结局指标(首要结局、次要结局、随访时间)。

### 1.5 统计分析

应用ReviewManager 5.4.1软件进行Meta分析。计量资料采用标准化均数差(SMD)为效应指标,计数资料采用风险比(RR)为效应指标,分别计算95%可信区间(95%CI), $P<0.05$ 有统计学意义。结合 $I^2$ 检验判断异质性大小,当统计学异质性显著( $I^2>50\%$ 、 $P<0.10$ )时,进行敏感性分析,寻找异质性来源,排除明显异质性后采用随机效应模型进行分析;对无明显异质性的采用固定效应模型进行分析。对纳入10篇及以上文献的结局指标,通过漏斗图和Egger's检验评估其发表偏倚。若漏斗图显示大部分研究处于倒漏斗图上部且左右基本对称,说明发表偏倚不明显;反之则提示存在明显的发表偏倚。Egger's检验 $P<0.05$ 提示存在发表偏倚。若纳入文献少于10篇,则放弃检测发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

计算机检索共得到1 322篇文献(Cochrane

Library 2篇、PubMed 19篇、Web of Science 65篇、Embase 11篇、ClinicalTrials.gov 19篇、ChiCTR 38篇、CNKI 812篇、Wanfang Data 189篇、VIP 123篇和CBM 44篇),手动检索得到10篇文献,共计1 332篇文献。剔除重复文献413篇,阅读标题与摘要后排除报道采用子宫全切或高强度聚焦超声等其他治疗方案、治疗子宫肌瘤或卵巢囊肿等其他妇科疾病相关研究、采用其他药物治疗方案的文献共852篇;进一步阅读全文并排除用药方案不明确、数据不全及样本信息不明确文献共56篇,最终纳入11项RCTs(1 088例患者)进行分析<sup>[12-22]</sup>。

### 2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

纳入11项RCTs中,3项研究<sup>[12-14]</sup>比较了术前用药与单纯手术治疗AM的有效性和安全性,8项<sup>[15-22]</sup>比较了术后用药与单纯手术治疗AM的有效性和安全性。2项研究<sup>[16,21]</sup>未说明随机序列产生方法,其余均未报告盲法和分配隐藏;3项研究<sup>[14,17,21]</sup>未说明缺失数据处理办法,其余研究数据均完整或缺失数据不影响结果分析;所有研究对痛经程度的评价均采用半量化量表,无法确认是否存在选择性报告。纳入研究的基本特征见表1,偏倚风险评价结果见图1、2。

### 2.3 Meta分析结果

#### 2.3.1 术前用药的有效性和安全性分析

(1)围术期指标:纳入3项RCTs(试验组148例、对照组153例)进行定量分析<sup>[12-14]</sup>,其中试验组各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示试验组患者的术中出血量更小、腹腔引流量更小、手术时间更短、住院时间更短,差异均有统计学意义,见表2。逐一剔除研究进行敏感性分析,发现孙永侠等<sup>[13]</sup>研究可能是“腹腔引流量”指标的异质性主要来源,剔除该研究后[SMD=-1.87, 95%CI(-2.26, -1.48),  $I^2=29\%$ ,  $P<0.000\ 01$ ],异质性明显减小,结果方向未改变且差异有统计学意义,手术时间[SMD=-1.17, 95%CI(-2.50, 0.16),  $I^2=95\%$ ,  $P=0.08$ ]差异无统计学意义,其余分析结果方向未发生改变,提示合并分析结果稳健。

(2)术后指标:纳入2项RCTs(试验组107例、对照组107例)<sup>[12-13]</sup>,研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示试验组患者的术后3个月痛经轻于对照组,差异有统计学意义,两组术后12个月痛经差异无统计学意义;试验组患者术后3个月和12个月月经量均小于对照组,



表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

| 纳入研究                | 组别 | n/例 | 平均年龄/岁     | 用药措施                 | 干预周期/个 | 随访时间/月 | 结局指标  |
|---------------------|----|-----|------------|----------------------|--------|--------|-------|
| 简洁 <sup>[12]</sup>  | 对照 | 66  | 35.07±3.72 | 术前月经第1天sc亮丙瑞林微球      | 2~3    | 12     | ①②③⑤⑧ |
| 2019                | 试验 | 66  | 34.45±3.01 | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        | ⑨⑩⑪   |
| 孙永侠 <sup>[13]</sup> | 对照 | 41  | 38.54±6.15 | 术前月经第1天sc亮丙瑞林微球      | 2~3    | 12     | ①②③⑤⑧ |
| 2019                | 试验 | 41  | 8.41±6.85  | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        | ⑨⑩⑪   |
| 谭爱丽 <sup>[14]</sup> | 对照 | 46  | 40.1±2.7   | 术前月经第1天sc亮丙瑞林微球      | 2~3    | 1      | ⑤⑧⑨⑩⑪ |
| 2016                | 试验 | 41  | 38.7±3.2   | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        |       |
| 陈葵喜 <sup>[15]</sup> | 对照 | 110 | 34.9±1.9   | 术后第1次月经第3~4天sc亮丙瑞林微球 | 2~6    | 12     | ①③⑥⑦  |
| 2017                | 试验 | 110 | 35.2±2.3   | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        |       |
| 董晓鸽 <sup>[16]</sup> | 对照 | 35  | 43.2±4.1   | 术后第1次月经第1天sc亮丙瑞林微球   | 3      | 12     | ①③④   |
| 2017                | 试验 | 35  | 42.6±3.9   | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        |       |
| 冯敏清 <sup>[17]</sup> | 对照 | 30  | 38.3±6.2   | 术后月经第1~5天sc亮丙瑞林微球    | 6      | 6      | ①⑤⑥   |
| 2019                | 试验 | 30  | 37.91±6.4  | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        |       |
| 胡娟 <sup>[18]</sup>  | 对照 | 62  | 40.88±3.37 | 术后第1次月经第1天sc亮丙瑞林微球   | 3      | 3      | ①③⑤   |
| 2018                | 试验 | 62  | 40.94±3.36 | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        |       |
| 牛晶娟 <sup>[19]</sup> | 对照 | 41  | 42.30±5.23 | 术后第1次月经第1天sc亮丙瑞林微球   | 3      | 3      | ①②③   |
| 2017                | 试验 | 42  | 41.41±5.12 | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        |       |
| 王娟 <sup>[20]</sup>  | 对照 | 50  | 34.20±2.05 | 术后第1次月经第3~7天sc亮丙瑞林微球 | 2~6    | 12     | ①②③⑥⑦ |
| 2018                | 试验 | 50  | 33.86±2.12 | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        |       |
| 王岩岩 <sup>[21]</sup> | 对照 | 38  | 35.8±5.8   | 术后第1次月经第1天sc亮丙瑞林微球   | 3      | 18     | ①③④⑤  |
| 2016                | 试验 | 42  | 36.1±5.6   | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        |       |
| 张蕾 <sup>[22]</sup>  | 对照 | 24  | 39.2±5.7   | 术后月经第1~3天sc亮丙瑞林微球    | 3      | 12     | ①⑥⑦   |
| 2013                | 试验 | 26  | 39.2±5.7   | 3.75 mg, 28 d为1个周期   |        |        |       |

①-痛经;②-月经量;③-子宫体积;④-术后血清CA125;⑤-ADR;⑥-有效率;⑦-复发率;⑧-术中出血量;⑨-腹腔引流流量;⑩-手术时间;⑪-住院时间

①-dysmenorrhea;②-menstrual flow;③-uterine volume;④-postoperative serum CA125 level;⑤-ADR;⑥-effective rate;⑦-recurrence rate;⑧-intraoperative hemorrhage;⑨-abdominal drainage;⑩-operation duration;⑪-hospitalized time

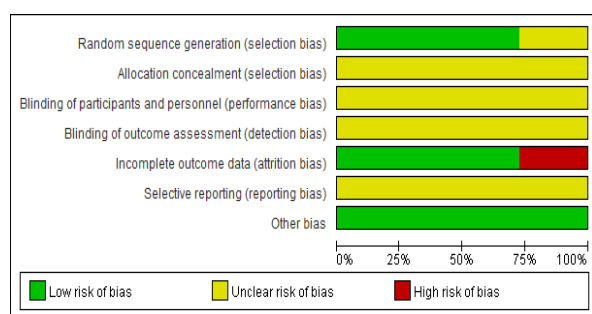


图1 纳入文献的偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included literature

差异有统计学意义;试验组患者术后3个月和12个月子宫体积均小于对照组,差异有统计学意义,见表3。

(3)ADR:3项RCTs(试验组148例、对照组153例)<sup>[12-14]</sup>均报告两组患者出现不同程度ADR和术后并发症,包括不同程度术后发热、恶心、呕吐、尿潴

留。试验组患者出现闭经(停药1~3个月后恢复正常)、术后重度贫血、潮热、盗汗、睡眠异常等情况,随着用药周期的延长,ADR发生率增加。

(4)没有研究报告术后血清CA125水平、总有效率和复发率。

**2.3.2 术后用药的有效性和安全性分析** 对存在统计学异质性的研究采用随机效应模型进行Meta分析,逐一剔除研究进行敏感性分析,Meta分析结果方向未发生改变,提示合并分析结果稳健。对无明显异质性或仅纳入1项研究的亚组采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果见表4。

(1)术后痛经:纳入7项RCTs(试验组333例、对照组334例)<sup>[15-16,18-22]</sup>。试验组患者术后3个月和12个月痛经均显著轻于对照组,差异有统计学意义,比较两组术后6个月痛经,差异无统计学意义。

(2)术后月经量:纳入2项RCTs(试验组92例、

|          | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| 冯敏清 2019 | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| 孙永侠 2019 | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| 张蕾 2013  | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| 牛晶娟 2017 | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| 王娟 2018  | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| 王岩岩 2016 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| 简洁 2019  | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| 胡娟 2018  | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| 董晓鸽 2017 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| 谭爱丽 2016 | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| 陈葵喜 2017 | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |

图2 纳入文献的偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

对照组 91 例)<sup>[19-20]</sup>, 试验组患者术后 3 个月和 12 个月月经量均显著小于对照组, 差异有统计学意义。

(3) 术后子宫体积: 纳入 7 项 RCTs (试验组 367 例、对照组 370 例)<sup>[15-21]</sup>, 试验组患者术后 3 个月、6 个月和 12 个月子宫体积均显著小于对照组, 差异有统计学意义。

(4) 术后血清 CA125 水平: 纳入 3 项 RCTs (试验组 73 例、对照组 77 例)<sup>[16, 21]</sup>, 试验组患者术后 12 个月血清 CA125 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义, 两组术后 6 个月血清 CA125 水平差异无统计学意义。

(5) 总有效率: 纳入 4 项 RCTs (试验组 216 例、对照组 214 例)<sup>[15, 17, 20, 22]</sup>, 研究间存在统计学异质性, 随机效应模型分析结果显示试验组治疗总有效率高于对照组 [RR=1.21, 95%CI (1.05, 1.39),  $P=0.02$ ], 差异有统计学意义, 见图 3。敏感性分析发现冯敏清等<sup>[17]</sup>的研究是异质性的主要来源, 剔除该研究后研究结果方向未发生改变, 提示 Meta 分析结果较稳健。

(6) 复发率: 纳入 3 项 RCTs (试验组 186 例、对照组 184 例)<sup>[15, 20, 22]</sup>, 研究间存在统计学异质性, 随机效应模型分析, 见图 4。结果显示两组术后 12 个月复发率差异无统计学意义 [RR=0.63, 95%CI (0.25, 1.60),  $P=0.006$ ]。逐一剔除研究进行敏感性分析, 研究结果未发生改变, 提示 Meta 分析结果较稳健。

(7) ADR 发生情况: 2 项 RCTs (试验组 100 例、

表2 术前用药的围术期指标 Meta 分析结果汇总

Table 2 Summary results of Meta-analysis in perioperative indicators of preoperative medication

| 结局指标  | 纳入研究数                | n/例 |     | 异质性               |           | 合并效应模型 | SMD(95%CI)          | P 值       |
|-------|----------------------|-----|-----|-------------------|-----------|--------|---------------------|-----------|
|       |                      | 试验组 | 对照组 | I <sup>2</sup> /% | P 值       |        |                     |           |
| 术中出血量 | 3 <sup>[12-14]</sup> | 148 | 153 | 90                | <0.000 01 | 随机效应模型 | -2.40(-3.33, -1.46) | <0.000 01 |
| 腹腔引流量 | 3 <sup>[12-14]</sup> | 148 | 153 | 61                | 0.08      | 随机效应模型 | -2.07(-2.53, -1.61) | <0.000 01 |
| 手术时间  | 3 <sup>[12-14]</sup> | 148 | 153 | 90                | <0.000 1  | 随机效应模型 | -1.23(-2.04, -0.42) | 0.003     |
| 住院时间  | 3 <sup>[12-14]</sup> | 148 | 153 | 96                | <0.000 01 | 随机效应模型 | -1.39(-2.63, -0.14) | 0.03      |

表3 术前用药的术后指标 Meta 分析结果汇总

Table 3 Summary results of Meta-analysis in follow-up indicators of preoperative medication

| 结局指标   | 随访时间/月 | 纳入研究数                | n/例 |     | 异质性               |           | 合并效应模型 | SMD(95%CI)          | P 值       |
|--------|--------|----------------------|-----|-----|-------------------|-----------|--------|---------------------|-----------|
|        |        |                      | 试验组 | 对照组 | I <sup>2</sup> /% | P 值       |        |                     |           |
| 术后痛经   | 3      | 2 <sup>[12-13]</sup> | 107 | 107 | 90                | 0.002     | 随机效应模型 | -1.61(-2.60, -0.63) | 0.001     |
|        | 12     | 2 <sup>[12-13]</sup> | 107 | 107 | 98                | <0.000 01 | 随机效应模型 | -2.88(-5.89, 0.13)  | 0.06      |
| 术后月经量  | 3      | 2 <sup>[12-13]</sup> | 107 | 107 | 50                | 0.16      | 随机效应模型 | -1.02(-1.43, -0.60) | <0.000 01 |
|        | 12     | 2 <sup>[12-13]</sup> | 107 | 107 | 0                 | 0.51      | 随机效应模型 | -1.07(-1.36, -0.79) | <0.000 01 |
| 术后子宫体积 | 3      | 2 <sup>[12-13]</sup> | 107 | 107 | 74                | 0.05      | 随机效应模型 | -1.57(-2.21, -0.93) | <0.000 01 |
|        | 12     | 2 <sup>[12-13]</sup> | 107 | 107 | 2                 | 0.31      | 随机效应模型 | -1.67(-1.98, -1.35) | <0.000 01 |

表4 术后用药的随访指标 Meta 分析结果汇总

Table 4 Summary results of Meta-analysis in follow-up indicators of preoperative medication

| 结局指标    | 随访时间/月 | 纳入研究数                      | n/例 |     | 异质性               |           | 合并效应模型 | SMD(95%CI)         | P值        |
|---------|--------|----------------------------|-----|-----|-------------------|-----------|--------|--------------------|-----------|
|         |        |                            | 试验组 | 对照组 | I <sup>2</sup> /% | P值        |        |                    |           |
| 术后痛经    | 3      | 2 <sup>[18-19]</sup>       | 104 | 103 | 60                | 0.11      | 随机效应模型 | -2.94(-3.59,-2.29) | <0.000 01 |
|         | 6      | 1 <sup>[21]</sup>          | 38  | 42  | —                 | —         | 固定效应模型 | -0.13(-0.57,0.31)  | 0.57      |
|         | 12     | 5 <sup>[15-16,20-22]</sup> | 229 | 231 | 94                | <0.000 01 | 随机效应模型 | -1.53(-2.51,-0.55) | 0.002     |
| 术后月经量   | 3      | 1 <sup>[19]</sup>          | 42  | 41  | —                 | —         | 固定效应模型 | -0.62(-1.06,-0.18) | 0.006     |
|         | 12     | 1 <sup>[20]</sup>          | 50  | 50  | —                 | —         | 固定效应模型 | -7.93(-9.12,-6.74) | <0.000 01 |
| 术后子宫体积  | 3      | 2 <sup>[18-19]</sup>       | 104 | 103 | 0                 | 0.67      | 固定效应模型 | -0.63(-0.91,-0.35) | <0.000 1  |
|         | 6      | 2 <sup>[17,21]</sup>       | 68  | 72  | 0                 | 0.82      | 固定效应模型 | -0.51(-0.85,-0.18) | 0.003     |
|         | 12     | 4 <sup>[15-16,20-21]</sup> | 233 | 237 | 96                | <0.000 01 | 随机效应模型 | -1.28(-2.31,-0.26) | 0.01      |
| 术后CA125 | 6      | 1 <sup>[21]</sup>          | 38  | 42  | —                 | —         | 固定效应模型 | -0.20(-0.64,0.24)  | 0.37      |
| 水平      | 12     | 2 <sup>[16,21]</sup>       | 73  | 77  | 0                 | 0.79      | 随机效应模型 | -2.04(-2.44,-1.64) | <0.000 01 |

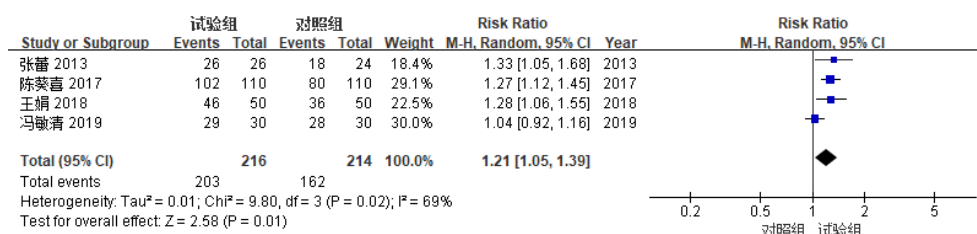


图3 术后用药的有效率 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in efficacy of postoperative medication

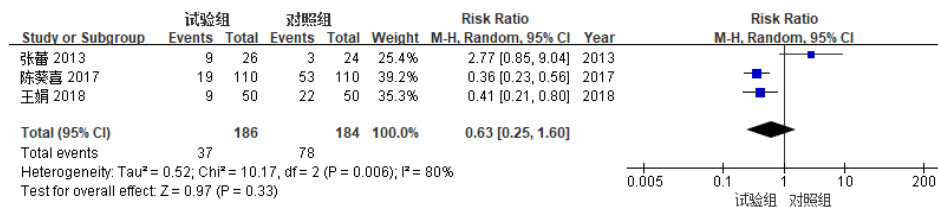


图4 术后用药的复发率 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in recurrence rate of postoperative medication

对照组 104 例)<sup>[18, 21]</sup>报告试验组患者出现了不同程度出汗、潮热,其中王岩岩等<sup>[21]</sup>报告试验组患者出现了阴道不规则出血、阴道干涩和肝功能异常(均为丙氨酸氨基转移酶升高),停药 1~3 个月后症状消失,复查肝功能正常,对照组未见 ADR 报告。1 项 RCT(试验组 30 例、对照组 30 例)<sup>[17]</sup>报告两组患者均未出现明显的 ADR。

(8)没有研究报告住院时间。

## 2.4 发表偏倚

单项指标 Meta 分析纳入文献均少于 10 篇,放弃发表偏倚检测。

## 3 讨论

### 3.1 本研究的临床意义

AM 是一种慢性雌激素依赖性疾病,却具有恶

性肿瘤易转移和易复发特性,被称为“不死的癌症”,目前仍无良好的临床分型,尚未形成专门的诊治指南,因临床诊断准确性有限,其发病率可能被低估。患者可能出现子宫增大、进行性加剧的痛经、月经过多及生育能力低下等症状,生活质量严重降低、疾病负担加重,全子宫切除术是根治手段,但不适用于有生育需求的患者。随着“三胎”政策的放开、女性压力的增加、生育年龄的后移,AM 的预防和治疗受到越来越多的重视。

对于有生育需求的女性而言,药物治疗是首要选择,其目标是缓解疼痛、减少出血和促进生育,治疗方案的制定取决于患者的年龄、症状严重程度和生育要求,需要个体化、长期甚至终身健康管理。但目前尚缺乏针对性治疗 AM 的药物,现有药物治

疗效果有限,长期用药引起的ADR成为治疗的“痛点”,不容忽视。另一方面,AM长久以来被视为EM的一种病理分型,其治疗方案也多参考EM,但二者发病机制存在差异,应加以区分。本研究对保守性手术围术期应用亮丙瑞林治疗AM的临床疗效和安全性进行系统性评价,以期AM的保守性治疗和亮丙瑞林的合理应用提供循证依据和决策参考。

### 3.2 研究结果分析

本研究对11项RCTs进行定量分析,应用Meta分析的方法进行了系统评价,得到如下结果。

**3.2.1 术前用药的有效性** Meta分析结果显示术前应用亮丙瑞林能够显著减少术中出血和腹腔引流量,缩短手术时间和住院时间,痛经、月经量过多、大子宫等症状得到改善。亮丙瑞林能够抑制垂体功能,造成暂时性药物去势及低雌激素状态,可用于大子宫或合并贫血患者术前预处理。术前短期应用亮丙瑞林能够不同程度地降低雌孕激素水平、减少炎性应激反应,使病灶萎缩从而利于切除,并且能够减少盆腔充血,有效改善手术视野、降低手术难度,减少创伤面积、降低宫腔穿透或破裂、感染及出血性贫血的风险,从而提高手术安全性和成功率<sup>[23]</sup>。同时,接受亮丙瑞林治疗的患者可以随时入院,从而避免了在经期进行医疗干预的问题,月经恢复时间和创面恢复时间均缩短,康复速度加快,医疗费用随之降低,患者生活质量提高,这对中、重度贫血及病灶巨大的患者而言具有较高的近期收益。

**3.2.2 术后用药的有效性** Meta分析结果显示术后应用亮丙瑞林能够提高治疗有效率、降低复发率,患者术后痛经、月经量、CA125水平均有不同程度改善,子宫体积小于对照组。AM病灶与正常子宫肌层界限不明确,呈浸润性生长,病灶切除不彻底、术中内膜损伤和术后激素分泌回升等因素导致AM术后容易复发,保守性手术术后第2年复发率高达49%<sup>[24]</sup>。在病灶切除的基础上,术后应用亮丙瑞林巩固治疗可进一步抑制子宫内膜增生、避免短时间内的反弹、利于康复、争取生育时间。

**3.2.3 安全性** 本次研究纳入的原始研究均采用醋酸亮丙瑞林缓释微球进行治疗,28d为1个周期,用药2~6个周期,患者术后可能出现发热、恶心、呕吐、尿潴留、闭经、贫血、潮热、盗汗、睡眠异常、阴道不规则出血、阴道干涩、肝功能异常等情况,停药后相关症状消失,提示醋酸亮丙瑞林缓释微球的使用可能造成一定的ADR。围绝经期症状是重要的用

药方案调整信号,连续应用一般不超过6个月。配合反向添加方案,联合应用雌孕激素、单用孕激素或连续应用替勃龙,可将体内雌激素水平个体化控制到窗口剂量,从而延长亮丙瑞林的使用时间。或可在接受亮丙瑞林治疗2~6个月之后置入左炔诺孕酮宫内缓释系统、接受口服避孕药或中药治疗,有条件者应监测肝功能和雌激素水平<sup>[21,25-27]</sup>。

### 3.3 本研究的局限

本研究的局限性在于:(1)目前临床上对AM的治疗多参考对EM的治疗,高质量RCT较少且多采用半量化的评价方式对结局进行评估,难以避免主观因素带来的偏倚风险;(2)不同疗程亮丙瑞林治疗的疗效和安全性仍有待进一步评价;(3)长期应用导致的垂体功能抑制和骨质丢失是促性腺激素释放激素类药物应用受限的主要原因,本次纳入的原始研究均采用长效缓释制剂,未发现部分重要ADR(如骨质丢失、卵巢早衰)的报告,未来开展临床试验须进一步补充、明确对ADR的判定标准,加强随访;(4)药物剂型和高昂的价格可能影响研究分组和患者依从性,Vercellin等<sup>[28]</sup>的研究过程证实了盲法的实施困难,需要开展更多设计良好的RCT及药物经济学评价,以实现患者获益最大化。

综上所述,术前应用亮丙瑞林可以提高手术安全性和有效率、促进术后康复,术后短期应用亮丙瑞林疗效显著并能够减少复发,术前或术后应用亮丙瑞林均可能出现ADR。上述结论尚需更多大样本、高质量的RCT进行验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(3): 380-388.
- [2] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会. 子宫腺肌病诊治中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(6): 376-383.  
Chinese Obstetricians and Gynecologists Association (COGA) Expert Committee on Endometriosis. Chinese experts' consensus on diagnosis and treatment of adenomyosis [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2020, 55(6): 376-383.
- [3] Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive diagnosis of adenomyosis: A structured review and Meta-analysis of diagnostic accuracy in imaging [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(2): 408-418.



- [4] 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.
- [5] Chao X, Song X, Wu H, et al. Adjuvant therapy in conservative surgery for adenomyosis [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2021, 154(1): 119-126.
- [6] Kho K A, Chen J S, Halvorson L M. Diagnosis, evaluation, and treatment of adenomyosis [J]. JAMA, 2021, 326(2): 177-178.
- [7] Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis [J]. Fertil Steril, 2018, 109(3): 398-405.
- [8] Rathinam K K, Abraham J J, S H P, et al. Evaluation of pharmacological interventions in the management of adenomyosis: A systematic review [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(4): 531-545.
- [9] Page M J, Mckenzie J E, Bossuyt P M, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [J]. BMJ, 2021, 372: 71.
- [10] Thong I S K, Jensen M P, Miró J, et al. The validity of pain intensity measures: What do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? [J]. Scand J Pain, 2018, 18(1): 99-107.
- [11] Sterne J A C, Savović J, Page M J, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2019, 366: 14898.
- [12] 简洁. 促性腺激素释放激素激动剂联合腹腔镜病灶切除术治疗子宫腺肌病的临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(2): 444-447.  
Jian J. Observation on the clinical effect of gonadotropin releasing hormone agonist combined with laparoscopy in treatment of adenomyosis [J]. Mater Child Health Care China, 2019, 34(2): 444-447.
- [13] 孙永侠, 姜雪勤. 促性腺激素释放激素激动剂在子宫腺肌病择期手术患者术前用药中的应用效果 [J]. 医学临床研究, 2019, 36(1): 134-136.  
Sun Y X, Jiang X Q. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on preoperative medication in patients with myoadenosis undergoing elective surgery [J]. J Clin Res, 2019, 36(1): 134-136.
- [14] 谭爱丽, 洛若愚, 龚梦. 子宫腺肌病病灶切除术前使用 GnRH-a 预处理的临床价值 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(12): 909-913.  
Tan A L, Luo R Y, Gong M. Value of using gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment in adenomyosis patients before adenomyomectomy [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2016, 51(12): 909-913.
- [15] 陈葵喜, 马俊, 颜为红. 促性腺激素释放素激动剂预防子宫腺肌症病灶剔除术后复发及疗效的研究 [J]. 医学综述, 2017, 23(12): 2470-2473.  
Chen K X, Ma J, Yan W H. Efficacy of gonadotropin releasing hormone antagonist for prevention of recurrence after adenomyosis relapse [J]. Med Recapit, 2017, 23(12): 2470-2473.
- [16] 董晓鸽. 腹腔镜下病灶切除术联合醋酸亮丙瑞林治疗子宫腺肌病临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(9): 1346-1347.  
Dong X G. Clinical observation on the treatment of adenomyosis by laparoscopy combined with leprorelin acetate [J]. J Med Theo Pract, 2017, 30(9): 1346-1347.
- [17] 冯敏清, 陈向东, 张汝坚, 等. 腹腔镜联合注射醋酸亮丙瑞林治疗子宫腺肌症患者的疗效分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(5): 590-591.  
Feng M Q, Chen X D, Zhang R J, et al. Effect analysis of laparoscopic combined injection of leprorelin acetate in the treatment of adenomyosis [J]. J Qiqihar Univ Med, 2019, 40(5): 590-591.
- [18] 胡娟, 张桂香. 腹腔镜联合醋酸亮丙瑞林缓释微球治疗子宫腺肌病的效果观察 [J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(10): 128-129.  
Hu J, Zhang G X. Effect of laparoscopy combined with leprorelin acetate sustained-release microspheres in the treatment of adenomyosis [J]. Med Forum, 2018, 39(10): 128-129.
- [19] 牛晶娟. 腹腔镜下子宫腺肌病病灶切除术联合醋酸亮丙瑞林缓释微球对子宫腺肌病患者术后子宫体积及月经量的影响 [J]. 药品评价, 2017, 14(13): 60-63.  
Niu J J. Effects of laparoscopic myomectomy combined with leuprolide acetate sustained-release microspheres on postoperative uterine volume and menstrual flow in patients with adenomyosis [J]. Drug Eval, 2017, 14(13): 60-63.
- [20] 王娟, 王美林. GnRHa 联合子宫腺肌症病灶剔除术治疗子宫腺肌症的临床效果观察 [J]. 新疆医学, 2018, 48(12): 1306-1308.  
Wang J, Wang M L. Clinical observation of GnRHa combined with adenomyosis in the treatment of adenomyosis [J]. Xinjiang Med J, 2018, 48(12): 1306-1308.
- [21] 王岩岩, 黄立, 王艳华, 等. 腹腔镜下病灶切除术联合醋酸亮丙瑞林缓释微球治疗子宫腺肌病临床分析 [J]. 中国综合临床, 2016, 32(4): 375-378.  
Wang Y Y, Huang L, Wang Y H, et al. Clinical analysis of the treatment on adenomyosis which is laparoscopic resection of the lesion combined with leuprolide release microspheres [J]. J Clin Med Chin, 2016, 32(4): 375-378.
- [22] 张蕾. 单纯子宫腺肌病病灶切除术后联合促性腺激素



- 释放激素激动剂治疗子宫腺肌病的疗效分析 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(31): 65-66.
- Zhang L. Effect analysis of adenomyosis treated with gonadotropin-releasing hormone agonist after resection of adenomyosis [J]. China Pract Med, 2013, 8(31): 65-66.
- [23] 王纪元, 郭战坤, 胡雪英, 等. 不同方式治疗子宫腺肌瘤的疗效及妊娠结局的临床分析 [J]. 医学研究与教育, 2021, 38(1): 23-31.
- Wang J Y, Guo Z K, Hu X Y, et al. Clinical efficacy and pregnancy outcomes after three ways in treating adenomyosis [J]. Med Res Educ, 2021, 38(1): 23-31.
- [24] Wang P H, Liu W M, Fuh J L, et al. Comparison of surgery alone and combined surgical-medical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma [J]. Fertil Steril, 2009, 92(3): 876-885.
- [25] 刘 琰, 陈雁南, 白 杨, 等. 子宫腺肌病患者放置 LNG-IUS 发生异位的因素分析 [J]. 医学研究杂志, 2020, 49(1): 81-83, 136.
- Liu Y, Chen Y N, Bai Y, et al. Analysis of factors affecting LNG-IUS malposition in patients with adenomyosis [J]. J Med Res, 2020, 49(1): 81-83, 136.
- [26] 彭 超, 周应芳. 子宫腺肌病药物治疗选择及长期管理 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(5): 516-519.
- Peng C, Zhou Y F. Drug choice in medical therapy and long-term management for patients with adenomyosis of the uterus [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2019, 35(5): 516-519.
- [27] Sharara F I, Kheil M H, Feki A, et al. Current and prospective treatment of adenomyosis [J]. J Clin Med, 2021, 10(15): 3410.
- [28] Vercellin P, Perin A, Consonn R, et al. Does preoperative treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist improve the outcome of endometrial resection? [J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 1998, 5(4): 357-360.

[责任编辑 李红珠]