

绝经过渡期、育龄子宫肌瘤患者异常阴道出血相关因素分析

石梅¹, 杨有莲^{2*}

(1. 内蒙古自治区妇幼保健院 妇产科, 内蒙古 呼和浩特 010013;

2. 内蒙古医科大学附属医院 妇产科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 探讨育龄、绝经过渡期子宫肌瘤患者异常阴道出血危险因素,为异常阴道出血临床精准诊断、治疗提供理论依据。**方法** 选取2017年6月至2020年6月于内蒙古医科大学附属医院住院行手术治疗的子宫肌瘤患者。实验组设为非月经期异常阴道出血的子宫肌瘤患者,对照组为无异常阴道流血子宫肌瘤患者。根据第9版教科书年龄18~43岁定为育龄组;44~54岁定为绝经过渡期组(我国妇女平均绝经年龄为49.5岁,80%在44~54岁之间^[1])。应用Excel双录入,核对无误后进行统计分析。计数资料的比较用R×C列联表 χ^2 检验、四格表卡方检验及两独立样本秩和检验。非条件Logistic回归模型用于子宫肌瘤阴道异常出血危险因素的分析,并分别得到OR值与相应95%的可信区间。在此模型中,OR值>1认为是危险因素,OR值<1认为是保护因素。统计学显著性水平设定为双侧 $P < 0.05$,即认为差异有统计学意义。全部统计分析选用SPSS 19.0软件进行统计学分析。**结果** 1.将与子宫肌瘤阴道异常出血相关的33项临床指标纳入单因素分析得出,月经周期异常、肌瘤位置(子宫颈肌瘤)、肌瘤直径 ≥ 9 cm、血红蛋白异常、子宫内膜癌、核分裂像>5个差异有统计学意义($P < 0.05$),均是子宫肌瘤阴道异常出血的危险因素;2.子宫肌瘤异常阴道出血核分裂像>5个与子宫内膜病理改变和异常阴道出血差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 1.子宫内膜发生病理改变是引起子宫肌瘤患者异常阴道出血的原因之一。2.月经周期异常、子宫颈肌瘤、肌瘤直径 ≥ 9 cm、血红蛋白异常、子宫内膜病理改变均是子宫肌瘤阴道异常出血的危险因素;子宫肌瘤核分裂像>5个是子宫平滑肌瘤出现异常阴道出血的独立高危因素;3.子宫肌瘤核分裂像>5与阴道出血、子宫内膜病理改变有统计学意义。进行单因素分析后得知,月经周期、肌瘤位置、肌瘤大小、血红蛋白、子宫内膜病理变化均与子宫肌瘤阴道异常出血的发生有关。

【关键词】育龄;绝经过渡期;子宫肌瘤;异常阴道出血;危险因素

中图分类号:R377.5

文献标识码: B

文章编号:2095-512X(2022)05-0507-04

子宫平滑肌瘤(uterine leiomyoma, LMS)一种雌激素依赖性良性肿瘤,是女性育龄期生殖器官中常见的肿瘤之一,多见于30~50岁的妇女^[1]。异常阴道出血(abnormal uterine bleeding, AUB)是妇科常见并也是复杂的临床症状之一,包括月经量过频、过多,不规则阴道出血,经期时间延长,停经后出血,绝经过渡期异常子宫出血等^[2]。子宫肌瘤发病率呈逐年上升趋势,文献报道约40%的子宫肌瘤患者存在异常子宫出血的临床症状^[3]。异常阴道出血是诸多因素相互作用引起的,尤其是绝经过渡期女性。发生异常阴道出血的子宫肌瘤患者之中,子宫肌瘤与内膜的病理特征与阴道出血关联性及其子宫肌瘤核分裂像与内膜病理的关系目前文献报道较少。因此,本课题探讨两个年龄阶段子宫肌瘤患者异常阴道出血的危险因素,为精准医学提供理论依据。

子宫肌瘤患者异常阴道出血是子宫肌瘤患者可能合并子宫肌瘤肉瘤变或者子宫内膜病变可能的一种临床表现,我们临床医师应该重视^[4]。应重视子宫内膜各种病变特别是不典型增生的发生、子宫平滑肌瘤恶变潜在因素,若能早期发现子宫内膜异常增殖改变,可有效预防子宫内膜癌的发生并给以积极处理^[5]。在子宫肌瘤引起异常阴道出血时作为雌孕激素靶器官的子宫内膜是否发生改变以及有哪些病变特点,目前鲜有报道^[6]。

不同年龄段出现阴道出血的原因也不同。绝经过渡期妇女出现阴道流血最多见的原因是无排卵性子宫出血,但首先应排除阴道恶性肿瘤。异常子宫出血常见原因较多,例如子宫内膜息肉、功能失调性子宫出血、子宫肌瘤等^[7]。但是与子宫内膜病变有关的报道少见。但目前对不同年龄阶段,特

收稿日期:2022-05-16;修回日期:2022-11-30

第一作者:石梅(1986-),女,硕士,主治医师。研究方向:普通妇科。E-mail:398586472@qq.com

*通信作者:杨有莲,女,本科,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:普通妇科。E-mail:yyL20130108@163.com

别是绝经过渡期的子宫平滑肌瘤与子宫内膜病变之间的相关性、内在联系、影响因素、临床特点并不明确,本研究以期对不同年龄段不规则阴道出血的临床诊治提供指导。

1 材料与方法

1.1 材料

回顾性分析2017年6月至2020年6月于内蒙古医科大学附属医院进行手术治疗的有完整病历资料的子宫肌瘤患者753例;其中符合本研究的纳入标准的有600例,其余根据排除标准排除。具体如下:

纳入标准:(1)有完整病历资料;(2)有术后子宫内膜、子宫肌瘤病理资料;(3)对照组的术式为子宫全切术。

排除标准:(1)年龄<18岁;(2)入院前三月服用激素治疗;(3)绝经1年以上的子宫肌瘤患者;(4)血液疾病及其他并发症。

1.2 方法

1.2.1 收集病历资料

子宫肌瘤患者入院主诉为异常出血,收集年龄、月经周期、月经量、痛经、既往手术史、避孕方式、生育史、高血压、糖尿病、乳腺疾病、甲状腺疾病等;常规辅助检查肝功、肾功、心电图、心彩超、甲功、CA-125、HPV、TCT、妇科B超等;术后病理结果如子宫肌瘤位置、大小、数目、变性、核分裂像、凝固性坏死、富细胞型、异型性、术前诊刮术病理结果、术后内膜病理结果;妇科合并症如宫颈炎、输卵管疾病、卵巢疾病、子宫内膜异位症、宫颈上皮内病变、盆腔炎、子宫腺肌病等;术式等。

1.2.2 统计学处理

为保证资料输入的质量,所有数据实行Excel双录入,核对无误后进行统计分析。计数资料的比较采用四格表 χ^2 检验、 $R \times C$ 列联表 χ^2 检验及两独立样本秩和检验。非条件Logistic回归模型用于子宫肌瘤阴道异常出血危险因素的分析,并分别得到OR值与相应95%的可信区间。子宫肌瘤阴道异常出血危险因素的主要变量包括月经周期、肌瘤位置、肌瘤大小、血红蛋白、子宫内膜病理改变、核分裂像。多因素非条件Logistic回归中,月经周期分为正常和异常,其中正常为参照;肌瘤位置分为肌壁间、浆膜下、黏膜下、混合型、宫颈,其中肌壁间为参照;肿瘤大小分为<5、 ≥ 5 、 ≥ 9 ,其中<5为参照;

血红蛋白分为正常和异常,其中正常为参照;子宫内膜病理改变分为内膜正常、内膜病变,其中内膜正常为参照;核分裂像分为 ≤ 5 和 > 5 ,其中 ≤ 5 为参照。在此模型中,OR值 > 1 认为是危险因素,OR值 < 1 认为是保护因素。统计学显著性水平设定为双侧 $P < 0.05$ 。全部统计分析选用SPSS 19.0软件。

2 结果

2.1 子宫肌瘤阴道异常出血危险因素分析

2.1.1 单因素分析

将与子宫肌瘤阴道异常出血相关的33项临床指标纳入单因素分析,经四格表 χ^2 检验、 $R \times C$ 列联表 χ^2 检验、两独立样及多组独立样本秩和检验得出,月经周期、肌瘤位置、肌瘤大小、血红蛋白、子宫内膜病理改变、核分裂像差异有统计学意义($P < 0.05$),应纳入多因素分析。

2.1.2 多因素分析

将单因素分析有意义的6项危险因素纳入多因素回归分析前,对各危险因素进行赋值,结果见表1。

表1 子宫肌瘤阴道出血6个危险因素与赋值

因素	变量名	赋值说明
月经周期	X1	正常=1,异常=2
肌瘤位置	X2	肌壁间=1,浆膜下=2,黏膜下=3,混合型=4,宫颈=5
肿瘤大小	X3	$< 5=1, \geq 5=2, \geq 9=3$
血红蛋白	X4	正常=1,异常=2
子宫内膜病理改变	X5	内膜正常=1,内膜病变=2
核分裂像	X6	$\leq 5=1, > 5=2$
阴道出血	Y	对照=0,病例=1

非条件Logistic回归分析结果显示,月经周期、肌瘤位置、肌瘤大小、血红蛋白、子宫内膜病理改变均与子宫肌瘤阴道异常出血的发生有关,月经周期异常是子宫肌瘤阴道异常出血的危险因素(OR=17.987,95% CI=5.726~56.508);子宫颈肌瘤是子宫肌瘤阴道异常出血的危险因素(OR=1.258,95% CI=1.016~1.557);肌瘤直径 ≥ 9 cm是子宫肌瘤阴道异常出血的危险因素(OR=3.479,95% CI=2.120~5.710);血红蛋白异常是子宫肌瘤阴道异常出血的危险因素(OR=1.986,95% CI=1.057~3.729);子宫内膜病理改变是子宫肌瘤阴道异常出血的危

危险因素 ($OR = 6.812, 95\% CI = 2.924 \sim 15.871$);核分裂像 > 5 是子宫平滑肌瘤恶变异常阴道出血的独立

危险因素 ($OR = 5.513, 95\% CI = 1.487 \sim 20.445$)。结果见表2。

表2 子宫肌瘤阴道异常出血非条件Logistic多因素分析

变量	回归系数(B)	标准误(S.E)	χ^2 (Wald)	P(Sig.)	OR (95% CI)
月经周期	2.89	0.584	24.48	0.000	17.987(5.726 ~ 56.508)
肌瘤位置	0.229	0.109	4.439	0.035	1.258(1.016 ~ 1.557)
肿瘤大小	1.247	0.253	24.335	0.000	3.479(2.120 ~ 5.710)
血红蛋白	0.686	0.322	4.553	0.033	1.986(1.057 ~ 3.729)
子宫内膜病理改变	1.919	0.432	19.766	0.000	6.812(2.924 ~ 15.871)
核分裂像	1.707	0.669	6.517	0.011	5.513(1.487 ~ 20.445)

2.2 子宫肌瘤核分裂像与相关因素研究

2.2.1 实验组与对照组核分裂的关系

经两独立样本的秩和检验得出,实验组和对照组核分裂像之间的差异有统计学意义 ($Z = -1.981, P < 0.05$),子宫肌瘤阴道异常出血组核分裂 > 5 的个数高于正常对照组。结果见表3。

表3 实验组与对照组核分裂的关系(n,%)

分组	≤ 5	> 5	Z	P
对照组	199(99.5)	1(0.5)	-1.981	0.048
实验组	388(97)	12(3)		

2.2.2 子宫肌瘤核分裂与子宫内膜病理的关系

将阴道异常出血患者子宫内膜病理改变按内膜正常(增生期、分泌期、萎缩期)和内膜病变(内膜息肉、不规则增生、简单性增生、非典型增生、子宫内膜腺癌)分组,内膜正常组核分裂像 ≤ 5 者 198 例, > 5 者 2 例;内膜病变组中核分裂像 ≤ 5 者 190 例, > 5 者 2 例,经 χ^2 检验得出,内膜病变组核分裂数 > 5 的例数高于内膜正常组,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.498, P < 0.05$)。

3 讨论

子宫平滑肌瘤异常阴道出血 (abnormal uterine bleeding, AUB) 是妇科常见并且较为复杂的临床症状之一,并非由单一因素的改变而发生,而是诸多因素共同作用的结果。子宫肌瘤,子宫内膜病变,甚至其恶变都会导致阴道异常出血,严重者可能需要切除子宫、双附件等女性重要器官,甚至危及生命,给女性带来沉重的精神负担和身心痛苦。临床医生需及时诊断原因,及时排除子宫内膜癌变、子宫肌瘤肉瘤变。因此,本课题研究并探讨育龄、绝经过渡期子宫肌瘤异常阴道出血危险因素。

3.1 影响育龄、绝经过渡期子宫肌瘤患者异常阴道

出血多因素分析与防治

子宫肌瘤异常阴道出血是众多因素共同作用引起的。子宫肉瘤是一组来源于子宫内膜间质、肌层结缔组织或平滑肌的、恶性程度较高的恶性肿瘤,年存活率仅 17.5%~54.7%^[8]。子宫肉瘤临床罕见,早期症状以阴道流血为主,但无特异性,但其恶性程度高,且多为隐匿性,术前易误诊,有早期远处转移倾向,复发率高,预后差。近年来,发病有年轻化趋势,故唯有早诊断、早治疗才是提高患者生存率的重要措施^[9]。MMP-2、MMP-9 在子宫肌瘤宫内膜表达异常使子宫内膜微环境发生改变,导致子宫肌瘤患者出现异常阴道出血。子宫肌瘤、子宫腺肌病恶变没有明显特异性,因此在免疫组化中,仍没有特异性的标记物。有文献^[10]报道,诊断该病较多用的标记物为 ER、PR、p53 等。因此,诊断该病恶变仍是较为困难的,术后病理诊断是金标准。在超声诊断中,子宫肌瘤多发并且大小不规则、有旋涡样低回声是超声诊断主要特征,而且子宫瘤体与组织边界清晰,血流增多,而子宫内膜增生压迫宫壁,常常使其出血。导致子宫异常出血的原因之一是子宫黏膜下肌瘤,子宫肌瘤患者的症状常表现为月经改变、生育能力降低、痛经等^[11]。

除教科书指出的子宫肌瘤的位置、大小影响子宫肌瘤异常阴道出血外,本研究发现其特殊部位的子宫肌瘤、宫颈肌瘤也是异常出血的危险因素。另外,月经周期、月经血红蛋白的异常、子宫内膜的病理改变、子宫肌瘤核分裂像 > 5 个也是异常阴道出血不可忽视的危险因素。

有研究发现^[12],长期口服长效孕激素避孕药使子宫内膜间质细胞组织缺氧、凝血酶功能紊乱和子宫内膜蛋白质合成受损引起异常阴道出血,许多蛋白质可以影响血管的生成和血管的完整性。故当子宫肌瘤患者异常流血导致贫血时应积极纠正贫血,间接缓解异常阴道出血的现象。

子宫肌瘤异常阴道出血的一个主要危险因素是子宫内膜病理改变,比如子宫内膜增生、子宫内膜息肉、癌变等内膜的病变都会导致异常阴道出血。此外,核分裂像 >5 个易引起子宫肌瘤恶变导致异常阴道流血。因此当临床工作中发现子宫肌瘤患者异常阴道出血时候,应充分了解其发病原因,提高诊断率,及早采取针对性治疗,预防子宫肌瘤恶变、子宫内膜癌变等,需要引起高度警惕。

3.2 育龄、绝经过渡期异常阴道出血子宫肌瘤核分裂像与子宫内膜病理关系

当子宫平滑肌瘤恶变时,缺乏特异性临床表现、影像学表现及敏感的肿瘤标志物,容易误诊,耽误最佳的治疗时机。王袁等^[13]关于富于细胞型子宫平滑肌瘤临床危险因素分析文献中报道,其危险因素有子宫平滑肌瘤直径 $>8\text{cm}$ 及肌瘤的数目等。子宫平滑肌瘤肉瘤(uterine leiomyosarcoma, LMS)是一种常见的子宫平滑肌瘤恶变,占子宫肉瘤的50%~60%^[14]。目前,子宫平滑肌瘤恶变为子宫平滑肌肉瘤的确诊金标准是组织病理学检查,核分裂像也是作为区别良恶性子宫肌瘤的一项重要指标。

目前国内外对子宫肌瘤核分裂像数与子宫内膜无病理变的关系研究较少,本研究中显示,核分裂像 >5 个与子宫肌瘤异常阴道出血和子宫内膜的病变有统计学意义,是危险潜在因素。子宫肌瘤、子宫内膜癌均属于雌激素依赖性疾病,核分裂像 >5 个与其病变有密切相关。当子宫肌瘤患者出现异常阴道出血时术后病理结果显示核分裂像数 >5 个时,应高度警惕子宫内膜的病变或者提示潜在的病变,所以要密切随访。另外,本研究显示,当子宫肌瘤患者术后病理结果核分裂像 >5 个时子宫肌瘤易恶变出现异常阴道出血。子宫肌瘤异常阴道出血患者术前行诊断性刮宫,内膜病理改变和B超检查子宫肌瘤大小、位置不能解释异常阴道出血的病因时,临床医生需高度警惕子宫肌瘤本身是否存在恶性病变,并对其加强随访工作,及时发现并针对性治疗,可降低恶变发生率,延长患者的生存时间。

总之,当育龄和绝经过渡期子宫肌瘤患者出现阴道出血的异常症状时,应该充分结合临床症状与妇科其他疾病进行鉴别,分析危险因素,做出诊断很重要。因此探讨育龄、绝经过渡期子宫肌瘤异常

阴道出血危险因素,为精准医学提供了有效依据,对临床医学更好地理解与治疗子宫肌瘤以及异常阴道出血有着十分重要而积极的临床意义。

参考文献

- [1]谢幸,孔北华,段涛,妇产科学[M]. 9版.北京:人民卫生出版社,2018:303-310
- [2]Giuliani E, As SS, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 149(1):3-9
- [3]Tinelli A, Vinciguerra M, Malvasi A, et al. Uterine fibroids and diet[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(3):1066
- [4]Grube M, Neis F, Brucker SY, et al. Uterine fibroids – current trends and strategies[J]. Surg Technol Int, 2019, 34:257-263
- [5]Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, et al. Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment[J]. Endocr Rev, 2022, 43(4):678-719
- [6]Awowole IO. Clinical correlates of leiomyoma estrogen and progesterone receptors among Nigerian women[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 135(3):314-318
- [7]Aninye IO, Laitner MH. Uterine fibroids: assessing unmet needs from bench to bedside[J]. J Womens Health (Larchmt), 2021, 30(8):1060-1067
- [8]Yazdani Y. Genistein suppression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in mesenchymal stem cell like cells isolated from high and low grade gliomas[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(12):6203-6207
- [9]Zannotti A, Greco S, Pellegrino P, et al. Macrophages and immune responses in uterine fibroids[J]. Cells, 2021, 10(5):982
- [10]Kwas K, Nowakowska A, Fornalczyk A, et al. Impact of contraception on uterine fibroids[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(7):717
- [11]Singh P. Expression of α and PR in various morphological patterns of abnormal uterine bleeding – endometrial causes in reproductive age group[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(8):EC06-9
- [12]赵永新,周英,李庆叶,等.围绝经期子宫肌瘤合并异常子宫出血患者子宫内膜组织中bFGFmRNA和VEGFmRNA表达的相关性研究[J].中国医学前沿杂志:电子版, 2020(05):119-122
- [13]王袁,郑友红,王沂峰.富于细胞型子宫平滑肌瘤的阐述及管理[J].现代妇产科进展, 2020年(06):63-65
- [14]Wang Y, Zhang S, Li C, et al. Minimally invasive surgery for uterine fibroids[J]. Ginekol Pol, 2020, 91(3):149-157