

青少年子宫内膜异位症的管理要点和策略

黄艳¹,周应芳¹,彭超²

(1.北京大学第一医院妇产科,北京 100034; 2.北京大学第一医院宁夏妇女儿童医院妇产科,宁夏 银川 750002)

摘要:子宫内膜异位症(内异症)是青少年痛经和慢性盆腔痛的主要病理原因,严重影响青少年身心健康和未来生育力。青少年内异症较成人起病更加隐匿,延迟诊断现象在青少年中更为突出。症状表现更加多样化,易合并胃肠道、泌尿道症状,易出现疼痛综合征。青少年内异症多为早期,无阳性体征和影像学表现不能排除内异症诊断。此类患者应尽早开启经验性药物治疗,短期目标是缓解疼痛,长期目标要注意延缓疾病进展、保护未来生育力。

关键词:青少年;子宫内膜异位症;临床诊断;药物治疗;手术治疗

中图分类号:R711.71 **文献标志码:**A

Management key points and strategies of adolescent endometriosis

HUANG Yan¹, ZHOU Yingfang¹, PENG Chao²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University First Hospital Ningxia Women and Children's Hospital, Yinchuan 750002, Ningxia, China)

Abstract: Endometriosis represents the primary pathological cause of dysmenorrhea and chronic pelvic pain in adolescents, significantly impacting their physical and mental health as well as future fertility. The issue of delayed diagnosis is particularly pronounced in this population. Compared to adults, adolescent-onset endometriosis tends to present more insidiously, with a broader spectrum of symptoms that often overlap with gastrointestinal and urinary tract manifestations, frequently leading to pain syndromes. Given that adolescent cases are predominantly in the early stages, the absence of positive clinical signs or imaging findings does not exclude the possibility of endometriosis. Therefore, empirical pharmacological treatment should be initiated promptly in such patients. The short-term objective is to alleviate pain, while long-term goals focus on slowing disease progression and safeguarding future fertility.

Key words: Adolescent; Endometriosis; Clinical diagnosis; Medication; Surgical treatment

子宫内膜异位症(内异症)是指子宫内膜腺体和间质在子宫腔被覆内膜及子宫以外的部位出现、生长、浸润,反复出血,继而引发疼痛、不孕及结节或包块等,是一种慢性雌激素依赖性疾病,其确切的病因尚不清楚,经血逆流、免疫系统紊乱、激素失衡、遗传易感性和环境因素等都可能与疾病的发生和发展有关^[1]。世界卫生组织将10~19岁定义为青少年,青少年内异症主要的问题是疼痛、卵巢囊肿和合并生殖道畸形。内异症是青少年痛经和慢性盆腔痛的主要病理原因,对青少年心理健康、学习、日常活动、锻炼和睡

眠等均造成负面影响,有痛经的青少年更易出现心理健康问题,社交减少、旷课概率更高,经期不能参加体育活动的比例增加等^[2]。笔者一直倡导加强内异症的一级预防(病因防控)和二级预防(早诊早治)^[3],被我国《子宫内膜异位症诊治指南(第三版)》^[1]采纳并推荐,对内异症的预防及早期诊治起到了积极作用^[4]。青少年内异症是进展性疾病,与患儿未来的生育力息息相关,故早期诊断并及时治疗对青少年患者显得尤其重要,对阻止疾病的发展和预防不孕有重要意义。因此,要重视青少年内异症的早期诊治。

1 患病率和高危因素

内异症是一种进展性疾病,症状可能开始于青春早期。在一项纳入4 000例患有内异症的成年患者的调查中,38%的患者在15岁之前、66%的患者在20岁之前就出现盆腔疼痛症状^[5]。青少年内异症可能没有典型的体征和影像学表现,导致诊断不足,难以准确评估其患病率,有研究报道,6.1%的内异症患者年龄在13~21岁之间^[6]。一项系统综述表明,在青少年中,因痛经、慢性盆腔痛而进行腹腔镜手术的患儿内异症诊断率为70%~75%^[7]。另一项系统综述表明,有盆腔痛接受腹腔镜检查的青少年中内异症患病率从25%到100%不等,平均患病率为64%,其中53%为I期,28%为II期,20%为III期,13%为IV期(修订版美国生殖学会分期)^[8]。有研究报道了在50例梗阻性生殖道发育异常的青少年中,腹腔镜诊断内异症的发病率高达46%,其中梗阻部位在阴道的发病率34.3%,梗阻部位在子宫的发病率为73%,宫颈发育不全的患者中发病率最高,为100%^[9]。青少年内异症的病因不明,已发现多种危险因素与青少年内异症呈相关性,包括月经周期短、月经初潮早(小于12岁)、家族史、哮喘、偏头痛和梗阻性生殖系统发育异常等^[10]。

2 诊断

临床数据显示,内异症确诊时间通常滞后于症状出现4~11年,可见诊断延误的普遍性,原发性痛经患者诊断延迟的时间甚至更长,65%的女性最初被误诊^[11]。青少年内异症患者往往需多次就诊多名医生后才能得到诊断,症状出现的年龄越小,诊断延误的时间越长^[12]。在出现同样的初始症状情况下,青少年比成年人等待就医的时间长3倍^[13]。延迟诊断的原因包括医生和患者两个层面,①患者的原因主要是对疾病认识的不足,一方面患儿和家长认为青少年女性的痛经是正常现象未及时就医,另一方面即使医生做出可能的临床诊断,患儿和家长因对疾病知识的缺乏导致拒绝诊断也是延迟诊断和治疗的原因;②医生层面的原因包括对疾病的认识不足,对痛经与内异症的关系认识不足,缺乏对青少年内异症疾病诊断的意识和主观上不愿对青少年患者诊断内异症等^[14]。

内异症是一种全身性、进展性疾病,延迟诊断导致疾病进行性加重,生育力受损,现行指南强调需强

化内异症的临床诊断意识,减少对侵入性检查的过度依赖,对于青少年内异症的诊断更是如此,对于有原发性痛经、临床怀疑内异症诊断的青少年,无需腹腔镜确诊即可早期开启药物治疗,诊断过程中需综合症状学特征、体格检查结果及影像学证据进行判断。

2.1 症状

成人内异症患者常因囊肿和不孕就诊,青少年内异症的症状可能不同于成人,青少年内异症患者起病更加隐匿,症状表现更加多样化,往往没有阳性体征和影像学表现。因此,详细的病史采集尤为重要,包括症状的采集,症状的演变,对患者心理和日常学习工作的影响程度,月经初潮、家族史、哮喘、偏头痛等高危因素的询问等。青少年内异症患者更多表现为痛经、月经间期疼痛、非周期性下腹痛、性交痛、异常子宫出血等^[15]。痛经可在月经初潮后不久出现,92%青少年内异症患者有中到重度痛经,66%的患者有非周期性下腹痛症状^[12]。研究发现,年轻患者在痛经、性交困难和非周期性疼痛方面比年长患者疼痛评分更高^[16]。

青少年内异症也可能出现非妇科系统症状。研究发现,超过一半的患者至少有一种胃肠道症状(56%)和至少一种泌尿系统症状(52%)^[17]。56%的青少年内异症患者同时合并肠易激综合征、间质性膀胱炎、慢性头痛、慢性腰痛、外阴痛、纤维肌痛、颞下颌关节疾病和慢性疲劳综合征等^[18]。患有内异症的青少年偏头痛的患病率更高,偏头痛的严重程度与内异症的发病率之间存在线性关系^[19]。可见,青少年患者疼痛敏感性高,更易出现疼痛综合征,这与内异症疼痛发生特有的神经敏化机制密切相关。首先,内异症引发的慢性炎症刺激可诱发外周感觉神经的结构改变,导致外周神经敏化;继而,持续的外周传入信号异常将引发中枢神经敏化,表现为脊髓背角神经元在无持续伤害性刺激时仍维持异常亢奋状态;最后,由于病灶区神经与毗邻器官神经共享脊髓传入通路,内异症病灶的持续刺激可通过神经汇聚机制引发跨器官敏化效应^[20-22]。

2.2 体征和辅助检查

前已述及,青少年内异症患者53%为I期,早期患者常无阳性体征发现,且因青少年往往无性生活史而拒绝进行妇科检查,因此妇科检查在青少年内异症患者的诊断中常被忽视。然而,妇科检查对内异症诊断有重要意义,特别是深部浸润型内异症,在后穹窿触及触痛结节即可考虑诊断^[1,23]。体格检查对子宫骶韧带内异症的敏感性为73.5%,阴道内异

症的敏感性为50%,肠内异症的敏感性为46%,月经期间体格检查的准确性更高^[24]。在诊疗中,要重视妇科检查的重要性,必要时可通过肛查了解盆腔情况,寻找疼痛部位,鉴别疼痛原因,检查子宫活动度、骶韧带和子宫直肠后陷凹有无触痛结节等。在没有性生活史的青少年中,如怀疑阴道梗阻,可使用棉签探查阴道长度,帮助明确诊断。

2.3 生物标记物

目前尚未发现特异性生物标志物可单独用于内异症的精确诊断。尽管血清癌抗原125临床常用,但研究表明其敏感性、特异性较差^[25],对早期内异症的诊断意义不大,亟需探索针对青少年患者的特异性诊断指标。

2.4 影像学检查

影像学检查在青少年内异症患者中的诊断效能是有限的,影像学检查阴性不能除外内异症诊断。超声检查(尤其经阴道途径)因其便捷性与可重复性,成为内异症诊治疗和随访的主要手段,无性生活史的青少年患者可使用经直肠超声或经腹超声检查,经直肠超声检查诊断深部浸润型内异症的敏感性与经阴道超声相当^[26]。一项研究数据显示,有13.3%的青少年有至少一种内异症超声表现,其中卵巢子宫内异症 11%,子宫腺肌病 5.2%,深浸润型内异症 3.7%,在有痛经和性交痛的青少年患者中,分别有21%和33%在超声检查时有内异症相关指标阳性,在有肠道症状和性交痛的青少年患者中,分别有33%和25%在超声检查时有深部浸润型内异症相关指标阳性^[27]。联合症状学分析、病史采集及超声检查结果可显著提升诊断效能,经阴道超声的诊断效能与操作者经验密切相关,建议由具备专业资质的超声医师实施此项检查。研究显示,操作者需完成至少50例临床实践方可达到技术娴熟水平,但对腹膜型病灶及卵巢表浅病变等特殊类型,其检测灵敏度仍存在一定局限性^[23]。在临床应用中,通过触痛点动态引导、观察滑动征、评估后陷凹的状况和盆腔粘连情况等,可提升超声诊断效能^[28]。对于青少年有疼痛症状的患者,还应注意检查是否存在生殖道梗阻性先天性异常,如处女膜闭锁、阴道闭锁、宫颈闭锁、阴道斜隔、阴道横膈、残角子宫、Robert子宫等。当怀疑存在生殖道梗阻性异常或难治性的疼痛时,可选择磁共振成像进一步检查。一项研究结果显示,对药物治疗无效的严重痛经的青少年患者进行磁共振成像检查,诊断内异症的比例为39.3%,其中88.4%有深部内异症表现,20.7%有卵巢子宫内异症^[29]。

2.5 腹腔镜检查

尽管腹腔镜被视为诊断内异症的金标准,但由于青少年内异症多是早期,手术的风险性和有创性使得单纯腹腔镜探查诊断早期内异症的方式已被淘汰,当疼痛导致生活质量显著下降,药物治疗无效、不能耐受或存在药物治疗禁忌,或存在梗阻性生殖道畸形,以及伴有其他内异症手术指征,如囊肿较大、深部异位病灶造成器官功能障碍等时,则可考虑腹腔镜手术^[30]。

3 药物治疗

青少年内异症可能对患者的生理、心理社会功能、生殖潜能及生存质量产生多重损害,临床确诊后应尽快启动药物干预治疗,快速缓解疼痛、延缓疾病进展、保护生育力。药物选择要以症状为导向制定个体化方案,结合年龄、病情、用药偏好、药物安全性、耐受性及成本效益等综合决策。治疗全程需动态监测,关注疗效、依从性及不良反应等。

3.1 非甾体类抗炎药

非甾体抗炎药作为一线药物,其通过靶向抑制环氧合酶活性,减少前列腺素介导的疼痛信号传导^[30],起到缓解疼痛的作用。最常见的不良反应是胃肠道反应,其安全性高,但不能抑制内异症进展。

3.2 短效口服避孕药

短效口服避孕药是青少年内异症患者的首选治疗方案^[1],通过抑制下丘脑-垂体-卵巢轴、造成体内低雌激素环境、抑制异位内膜的生长并诱导其萎缩来发挥其对内异症的治疗作用,可以长期使用,耐受性良好,价格低廉,同时有避孕、调控月经等优势,可与非甾体类抗炎药联合使用。

3.3 孕激素

地诺孕素是第四代人工合成孕激素,通过高选择性结合孕激素受体发挥作用。每日口服2mg地诺孕素可显著改善内异症相关疼痛、缩小异位病灶体积,并抑制排卵,停药后在体内迅速清除,无蓄积效应,安全性良好,不影响生育功能^[23,31]。使用地诺孕素期间血清雌二醇水平维持在30~50pg/mL的治疗窗,在缓解痛经症状的同时,又可避免低雌激素引发的骨质流失及围绝经期症状。需注意的是,<18岁患者使用可能增加骨代谢异常风险。地屈孕酮的分子结构接近天然孕激素,安全性高,采用周期性给药方案(每日10~20mg,月经周期第5~25d),可控制疼痛、延缓疾病进展,维持正常排卵功能、支持黄体功能^[32],适用于需长期治疗的青少年患者。

左炔诺孕酮宫内缓释系统每日缓慢释放左炔诺孕酮 20 μg ,直接作用于宫腔及盆腔,能够减少经血量及经血逆流,改善疼痛症状,全身血药浓度低,对骨密度及远期生育力无影响。在与患儿和家属充分沟通的前提下,也是治疗青少年内异症的一种选择^[33]。

3.4 促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin-releasing hormone agonists, GnRH-a)

GnRH-a 通过特异性结合垂体受体,阻断垂体-卵巢轴功能,是内异症治疗的金标准药物。但长期使用引发的低雌激素状态可能导致骨量流失、泌尿生殖道萎缩及神经精神症状(如情绪波动、头痛等),反向添加疗法可缓解药物相关不良反应。可作为其他治疗方案的序贯预处理手段,临床推荐用于 16 岁以上患者群体。

3.5 促性腺激素释放激素拮抗剂 (gonadotropin-releasing hormone antagonists, GnRH-ant)

与 GnRH-a 相比,非肽类 GnRH-ant 为口服制剂,服用方便,无用药初期点火效应,使用后能迅速抑制雌激素水平从而缓解症状,用于治疗 18 岁以上内异症相关疼痛。目前国内已经有该类物质在进行临床试验,待上市后可作为 18 岁以上内异症患者药物治疗的新选择,在 18 岁以下内异症患者中是否可以应用及其安全性、有效性有待进一步研究^[34]。

3.6 中医中药

青少年内异症相关疼痛可采用中医中药或中西医结合治疗,据患者证候特征选择治疗方案。经典方剂如桂枝茯苓、散结镇痛、少腹逐瘀等均具有镇痛疗效^[35]。

4 手术治疗

腹腔镜技术微创、视野清晰,是手术治疗的首选方式。手术主要以去除病灶、恢复解剖、保护卵巢功能、解除生殖道梗阻为目的,建议由经验丰富的专家团队进行。如前述及,多数进行腹腔镜检查的青少年为早期内异症患者,不同于成人内异症腹膜病损常见的蓝紫色、红色或褐色火焰状病灶,青少年内异症可能表现为腹膜上水泡样、白色点状或红色的出血点样病损^[15]。手术医生应具备识别青少年异位病灶的能力,术中必要时可使用高清腹腔镜近距离放大充分观察病灶,在盆腔内注入生理盐水后镜头潜入式观察可能有利于病灶的识别^[10]。然而无论如何,肉眼诊断异位病灶依赖于术者的经验,具有很大的局限性,对于可疑的腹膜病损,应切除活检以帮助诊断,较小的异位病灶应以冷刀切除,以免将异位

病灶组织烧灼影响病理判断。

卵巢异位囊肿在青少年内异症患者中并不罕见,术中应仔细探查卵巢组织,尤其是靠近卵巢固有韧带处和卵巢与盆壁贴合处。卵巢表面褐色点状病灶或卵巢-盆壁粘连常提示存在 I 型异位囊肿(易漏诊),需仔细鉴别。对于卵巢内异症囊肿的患者,术中规范手术操作、尽可能保护卵巢功能,准确分离囊壁与卵巢组织界面是关键,水垫技术(林格氏液/稀释垂体后叶素溶液)可辅助层次辨识,优先选择精准缝合止血,必要时低功率点状电凝,最大限度保留卵巢血管网,对直肠子宫陷凹封闭者,应在安全边界内充分松解粘连并彻底清除异位病灶^[21]。手术治疗内异症相关疼痛虽然效果明显,手术治疗的风险不容忽视,在术前要进行充分沟通和评估,并做好术后的长期管理,以减少复发和保护青少年的生育能力^[36]。对于疼痛严重、伴有其他系统症状、合并心理健康问题、药物治疗失败等难治性病例,建议进行多学科团队会诊,讨论病因、制定个体化的治疗方案,结合患者的需求共同确定治疗方案、手术时机、手术方案、长期管理计划,以最大限度减少创伤、缓解症状、延缓疾病进展、保护生育力。

5 总结

内异症是一种进展性疾病,症状可能开始于青春期,青少年痛经和慢性盆腔痛的主要病理原因,对青少年身心健康造成负面影响。内异症延迟诊断现象在青少年中更为突出,疾病进展可能导致未来生育力下降甚至丧失,早期临床诊断并及时治疗对青少年患者尤为重要。青少年内异症较成人起病更加隐匿,症状表现更加多样化,易合并胃肠道、泌尿道症状,更易出现疼痛综合征,查体和影像学无阳性体征和表现不能排除内异症诊断,应早期开启经验性或试验性药物治疗。手术治疗术中应仔细观察避免漏诊,精细操作保护卵巢功能,长期管理延缓疾病进展和避免复发,保护生育力。

参考文献:

- [1] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824.
- [2] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee. ACOG committee opinion No. 760: dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent [J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(6): e249-e258.

- [3] 周应芳, 彭超, 冷金花. 要重视子宫内位症的一级和二级预防[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(9): 624-626.
- [4] 彭超, 周应芳. 要重视青少年子宫腺肌病的早期诊治[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(7): 485-488.
- [5] Ballweg ML. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2003, 16(3 Suppl): S21-S26.
- [6] Matalliotakis M, Goulielmos GN, Matalliotaki C, et al. Endometriosis in adolescent and young girls: report on a series of 55 cases[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2017, 30(5): 568-570.
- [7] Janssen EB, Rijkers AM, Hoppenbrouwers K, et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2013, 19(5): 570-582.
- [8] Hirsch M, Dhillon-Smith R, Cutner AS, et al. The prevalence of endometriosis in adolescents with pelvic pain: a systematic review[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2020, 33(6): 623-630.
- [9] Kapczuk K, Zajączkowska W, Madziar K, et al. Endometriosis in adolescents with obstructive anomalies of the reproductive tract[J]. J Clin Med, 2023, 12(5): 2007. doi:10.3390/jcm12052007
- [10] Gubbels A, Spivack L, Lindheim SR, et al. Adolescent endometriosis[J]. Obstet Gynecol Surv, 2020, 75(8): 483-496.
- [11] Greene R, Stratton P, Cleary SD, et al. Diagnostic experience among 4, 334 women reporting surgically diagnosed endometriosis[J]. Fertil Steril, 2009, 91(1): 32-39.
- [12] DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, et al. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(3): 324.
- [13] Suvitie PA, Hallamaa MK, Matomäki JM, et al. Prevalence of pain symptoms suggestive of endometriosis among Finnish adolescent girls (TEENMAPS study) [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016, 29(2): 97-103.
- [14] Simpson CN, Lomiguen CM, Chin J. Combating diagnostic delay of endometriosis in adolescents via educational awareness: a systematic review [J]. Cureus, 2021, 13(5): e15143. doi:10.7759/cureus.15143
- [15] Shim JY, Laufer MR, King CR, et al. Evaluation and management of endometriosis in the adolescent [J]. Obstet Gynecol, 2024, 143(1): 44-51.
- [16] Wüest A, Limacher JM, Dingeldein I, et al. Pain levels of women diagnosed with endometriosis: is there a difference in younger women? [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2023, 36(2): 140-147.
- [17] Dun EC, Kho KA, Morozov VV, et al. Endometriosis in adolescents[J]. JSLS, 2015, 19(2): e2015.00019. doi:10.4293/jsls.2015.00019
- [18] Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, et al. Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2013, 26(3): 171-175.
- [19] Miller JA, Missmer SA, Vitonis AF, et al. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2018, 109(4): 685-690.
- [20] Maddern J, Grundy L, Castro J, et al. Pain in endometriosis[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 590823. doi:10.3389/fncel.2020.590823
- [21] 黄艳, 彭超, 周应芳. 子宫内位症疼痛的手术治疗[J]. 现代实用医学, 2023, 35(12): 1545-1548.
- [22] 中华中医药学会, 赵瑞华, 冷金花. 子宫内位症中西医结合诊疗指南(2024年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(12): 1195-1203.
- [23] Yen CF, Hamdan M, Hengrasme P, et al. Improving the diagnosis of endometriosis in Asia-Pacific: consensus from the Asia-Pacific endometriosis expert panel for endometriosis [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 163(3): 720-732.
- [24] Bazot M, Lafont C, Rouzier R, et al. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis [J]. Fertil Steril, 2009, 92(6): 1825-1833.
- [25] Socolov R, Socolov D, Sindilar A, et al. An update on the biological markers of endometriosis [J]. Minerva Ginecol, 2017, 69(5): 462-467.
- [26] Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis[J]. Medicine, 2018, 97(8): e9536. doi:10.1097/MD.0000000000009536
- [27] Martire FG, Lazzeri L, Conway F, et al. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis[J]. Fertil Steril, 2020, 114(5): 1049-1057.
- [28] 中华医学会超声医学分会妇产超声学组. 子宫内位症超声评估中国专家共识[J]. 中华超声影像学杂志, 2022, 31(10): 837-844. Obstetrics and Gynecology Ultrasound Group, Ultrasound Medical Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on sonographic evaluation of endometriosis [J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2022, 31(10): 837-844.