

2020年12月 第8卷 第3期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

# Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:  
Rodney J. Baber

## 更年期 (中文版)

主编：郁琦



Taylor & Francis  
Taylor & Francis Group

# CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

## 更年期 (中文版)

更年期 (中文版)

编辑委员会

Editorial Board of  
Chinese Edition

名誉顾问:

郎景和 林守清 刘建力

Rodney J. Baber

主 编:

郁 琦

副主编 (以姓氏笔画为序):

狄 文 张绍芬 张淑兰

陈 蓉 徐 苓

编委 (以姓氏笔画为序):

丁 岩 马 颖 王世宣

王 琳 王惠兰 方超英

史惠蓉 吕淑兰 任慕兰

朱 瑾 阮祥燕 阴春霞

杨 欣 李东红 李佩玲

吴 洁 张治芬 张学红

张雪玉 林 元 罗 敏

金敏娟 周红林 徐克惠

徐春琳 郭雪桃 唐良菝

黄 薇 曹 媛 常 青

符书馨 惠 英 舒宽勇

谢梅青 雷小敏 蔡金凤

穆玉兰

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号

万通金融中心B座2008室, 100037

联系电话:

86(0)10-6801 5996

邮 箱:

Maggie.meng@contentednet.com

This Excerpts Edition is compiled and published by Content Ed Net LLC and consists of a collection of articles selected by the Editorial Board Members of this Excerpts Edition and edited by Content Ed Net LLC, with permission from the International Menopause Society. The articles reproduced in the Chinese edition were originally published in the Climacteric Journal by Informa UK Limited in the English Language. The copyright in the journal is vested in the International Menopause Society. Content Ed Net LLC has received permission from the International Menopause Society to publish this Excerpts Edition and distribute it to medical professionals within China.

© 2020 by International Menopause Society.

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of Content Ed Net LLC in respect of the translation and the International Menopause Society in respect of the underlying rights, or as expressly permitted by law.

Content Ed Net LLC is solely responsible for the translations published in this Excerpts Edition. The International Menopause Society played no role in the reproduction of this publication and is not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the reproduction of the reprint.

All reasonable precautions were taken by the International Menopause Society and the original editors to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in *Climacteric*. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in *Climacteric* and reproduced in this Excerpts Edition, and in interpretation of published material, lies with the medical practitioner. The International Menopause Society cannot accept any liability whatsoever in respect of any claim for damages or otherwise arising therefrom. Please inform Content Ed Net LLC of any errors.

The opinions expressed in *Climacteric* articles reproduced in this Excerpts Edition are those of the original authors and do not necessarily reflect those of the International Menopause Society.

Although all advertising material published in this publication is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement by the International Menopause Society or Content Ed Net LLC of the quality or value of such product or of the claim made of it by its manufacturer.

版权所有。经国际绝经学会 (International Menopause Society) 授权, 同意在中国创建更年期中文版。中文版的选文和翻译审校工作由专设的编辑委员会负责, Content Ed Net 有限责任公司负责刊物的编辑和发行。中文版的文章源自 Informa UK Limited 的 *Climacteric* 英文版杂志, 版权归国际绝经学会所有。

未经国际绝经学会同意, 严禁以任何语言、形式或途径复制本刊物的内容, 包括利用电子、机械、影印等方式对此刊物文字或插图作全部或部分之抄袭、复制或传播; 或将此出版物储存于任何检索库存系统内。

Content Ed Net 有限责任公司对本刊翻译文字负责, 对于本刊翻译文字中出现的错误、遗漏和其他缺陷, 国际绝经学会不承担任何责任。

除非明确声明, 本刊发表的观点仅代表作者本人, 而不代表本刊观点。因产品责任、疏忽或使用文章内介绍的方法、产品及观点等对个人或财产所造成的伤害或损失, 国际绝经学会或 Content Ed Net 有限责任公司均不承担任何责任。

所有刊登在本刊的广告均应符合伦理 (医学) 标准, 国际绝经学会或 Content Ed Net 有限责任公司并不保证相关产品的质量、价值或厂家的主张。

# CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

## Editorial Board

### EDITOR-IN-CHIEF

Rod Baber Australia

### ASSOCIATE EDITORS

Robin Bell Australia

Peter Chedraui Ecuador

Tim Hillard UK

Jim Pickar USA

Tevfik Yoldemir Turkey

Qi Yu China

### EDITORIAL BOARD

Farook Al-Azzawi UK

Peter Alexandersen Denmark

Henry Burger Australia

Camil Castelo-Branco Spain

Aila Collins Sweden

Susan Davis Australia

Tobie de Villiers South Africa

Anna Fenton New Zealand

Marco Gambacciani Italy

Ulysse Gaspard Belgium

Andrea Genazzani Italy

Steve Goldstein USA

Anne Gompel France

Franco Guidozzi South Africa

Chris Haines Australia

Victor Henderson USA

Rakibul Islam Australia

Elaine Jolly Canada

Jessica Kasza Australia

Sheryl Kingsberg USA

Beverly Lawton New Zealand

Marc L'Hermite Belgium

Roger Lobo USA

Mary Ann Lumsden UK

Jo Marsden UK

Tomi Mikkola Finland

Alfred Mueck Germany

Rossella Nappi Italy

Santiago Palacios Spain

Nick Panay UK

Faustino Perez-Lopez Spain

Amos Pines Israel

JoAnn Pinkerton USA

Giuseppe Rosano Italy

Serge Rozenberg Belgium

Hermann Schneider Germany

Duru Shah India

Marla Shapiro Canada

Lee Shulman USA

Frank Stanczyk USA

John Stevenson UK

John Studd UK

Cynthia Stuenkel USA

David Sturdee UK

Delfin Tan Philippines

Lian Ulrich Denmark

Wulf Utian USA

Paulina Villaseca Chile

Amanda Vincent Australia

Salvatore Vitale Italy

### 目录 2020年12月 第8卷 第3期

#### 评论

激素补充疗法和乳腺癌: 再议百万妇女研究

HRT and breast cancer: a million women ride again

CLIMACTERIC 2020;23:226-228.....雷小敏 译校..... 1

#### 特邀评论

绝经后女性宫腔内疾病的宫腔镜管理

Hysteroscopic management of intrauterine pathologies in postmenopause

CLIMACTERIC 2020;23:319-320.....刘新莲 译 丁岩 校..... 4

#### 综述

宫腔镜在子宫内膜癌中的应用: 老问题和新挑战

The use of hysteroscopy in endometrial cancer: old questions and novel challenges

CLIMACTERIC 2020;23:330-335.....苏婵 译 穆玉兰 校..... 6

治疗与否, 子宫内膜息肉治疗的循证实践指南

To treat or not to treat? An evidence-based practice guide for the management of endometrial polyps

CLIMACTERIC 2020;23:336-342.....李院强 译 舒宽勇 校.....12

绝经后女性阴道出血的临床处理

Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women

CLIMACTERIC 2020;23:343-349.....翟子涵 陈佳仑 译 徐春琳 校.....19

绝经后宫腔镜检查: 宫腔内病变的诊断与处理

Hysteroscopy in postmenopause: from diagnosis to the management of intrauterine pathologies

CLIMACTERIC 2020;23:360-368.....胡敏 译 唐良菡 校.....26

绝经后女性主要宫内病变的概述

An overview of the main intrauterine pathologies in the postmenopausal period

CLIMACTERIC 2020;23:384-387.....李佩玲 刘梅梅 公丕东 译校.....35

#### 摘要

回顾血管舒缩症状的证据: 传统因素和非传统因素的作用

CLIMACTERIC 2020;23:213-223.....王叶叶 译 郭雪桃 校.....40

回顾性研究更年期息肉切除术不同方法的疗效

CLIMACTERIC 2020;23:325-329.....阴春霞 译.....40

重庆骨质疏松研究: 中国绝经后女性低骨量与颈动脉钙化斑块风险相关

CLIMACTERIC 2020;23:237-244.....马颖 译..... 41

短期使用黑升麻提取物对绝经后女性血管内皮功能的影响——一项随机双盲对照研究

CLIMACTERIC 2020;23:245-251.....罗敏 译..... 41

中国湖南省中年女性的绝经状况、更年期症状与抑郁症状发生的关系

CLIMACTERIC 2020;23:259-266.....吴聪泉 译 朱瑾 校.....42

绝经后女性诊断性门诊宫腔镜检查中的疼痛管理: 一项随机研究

CLIMACTERIC 2020;23:397-403.....曹媛 译.....42

一项初步研究: 雌二醇/孕酮对绝经前和绝经后女性宫颈-阴道细胞因子的影响

CLIMACTERIC 2020;23:306-310.....张雪玉 译.....43

既往内源性和外源性雌激素与第10个十年的痴呆事件: 90岁以上患者的研究

CLIMACTERIC 2020;23:311-315.....李雪茹 译 史惠蓉 校.....43

评论

 Check for updates

## 激素补充疗法和乳腺癌：再议百万妇女研究

### HRT and breast cancer: a million women ride again

J. C. Stevenson<sup>a</sup> and R. D. T. Farmer<sup>b</sup>

<sup>a</sup>National Heart & Lung Institute, Imperial College London, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>b</sup>Emeritus Professor of Epidemiology, University of Surrey, Guildford, UK

雷小敏 译校

**ARTICLE HISTORY** Received 24 February 2020; Accepted 25 February 2020; Published online 11 March 2020

**关键词：** 乳腺癌风险；激素补充疗法；随机临床试验；观察性研究

各种形式的激素补充疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 已经使用了70多年, 但其临床价值和安全性仍存在争议。特别是在风险方面, 多年来一直存在困惑和争议。近年来, 迄今为止最大的随机临床试验妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 研究引起了关于HRT安全性的争议。2002年在调查人员出版前新闻发布会的推动下初步的调查结果在全球范围内引起了轩然大波。初步分析得出的结论包括冠状动脉事件、卒中、肺栓塞和乳腺癌的风险增加与使用雌激素和孕激素有关<sup>[1]</sup>。乳腺癌的相对风险在统计上没有显著性增加的事实并没有阻碍调查人员提出HRT增加乳腺癌的信息。WHI后续发表的一篇文章报道, 从统计学上看, 雌激素-孕激素显著增加浸润性乳腺癌的风险<sup>[2]</sup>。然而, 随后发表的一项研究对乳腺癌风险进行了混杂变量的适当调整, 结果显示没有显著增加<sup>[3]</sup>, 但这并没有宣传, 也没有发现HRT中单用雌激素乳腺癌的非显著减少<sup>[4]</sup>。

那么我们应该相信HRT的使用和乳腺癌风险增加之间是怎样的关系? 来自牛津大学流行病学专小组的一项大型观察性研究——百万妇女研究 (Million Women Study, MWS) 的发表<sup>[5]</sup>, 同时伴随着大量的宣传和正式出版前新闻稿, 报告了HRT无论其配方 (雌激素-孕激素或单用雌激素)、剂量或给药途径如何, 乳腺癌的风险增加。该评价不同于WHI随机临床试验。这项研究在许多方法学上受到了广泛的批评<sup>[6,7]</sup>, 其中一些导致某些研究结果的意义可疑, 尽管观察性研究有局限性 (无论其规模大小如何), 但MWS的研究人员声称, 他们的研究表明, “在过去十年中, 50~64岁的英国女性使用HRT 估计导致了20,000多例乳腺癌事件……”。

我们现在对HRT和乳腺癌风险还很困惑。HRT是否

会增加, 所有方案的HRT都有这种作用, 任何风险的大小是否具有真正的临床意义?

对这场争论的最新贡献来自一篇论文, 该论文报告了一项新的“荟萃分析”, 该分析是由主持MWS的同一牛津大学流行病学小组进行的。这篇论文发表在《柳叶刀》(*The Lancet*) 英文期刊上, 并已被英国药品和保健产品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 预先发布和考虑 (MHRA接受一篇研究论文的机制尚不清楚), MHRA与此同时还发布了一份新闻稿。不出所料, 这产生了进一步的宣传热潮。研究人员得出的关键结论是, HRT的危险性甚至比牛津大学的研究小组想象的还要大。

该荟萃分析包括来自不同国家、不同时间段、采用不同入选标准的大量不同研究的患者汇总数据。纳入的研究涉及到108,000名在随访期间被诊断乳腺癌的绝经后女性。研究者报道, HRT治疗5年会导致乳腺癌发病率上升, 每50名雌激素-孕激素联合连续治疗的女性中有1名, 每70名雌激素-孕激素联合序贯治疗的女性中就有1名, 每200名单用雌激素的女性中也有1名。如果服用10年, 表现发病率会翻倍。假设HRT与乳腺癌之间存在因果关系, 但没有良好的流行病学证据来证明<sup>[9,10]</sup>。对于普通的非专科临床医生来说, 这些数字看起来令人担忧, 如果英国MHRA立即向所有的全科医生发出警告, 这些担忧就会加剧。但是另一种对待这种发现的方法是观察20年内不患乳腺癌的几率。对于没有接受HRT治疗的女性, 93.7%的未被诊断出患有乳腺癌, 而对于单用雌激素进行HRT治疗的女性, 这一数字将降至93.2%, 而对于接受HRT联合治疗的女性, 这一数字将降至91.7%。

那么临床医生应该如何应对呢? 对于任何医学出版

物,他们不应该只关注标题信息,目光要放长远些。首先,他们应该观察正在被研究的人群,看看其是否合适并具有代表性。在文章的总结中,声明所有符合条件的前瞻性研究都包含在他们的分析中。然而,还存在一些很直接的问题,文章中的入选标准排除了对文献有重大贡献的大型研究E3N研究<sup>[11]</sup>,但他们纳入了使用临床实践研究数据库(Clinical Practice Research Database, CPRD)的未发表研究数据,这些数据之前未曾发表,也未进行同行评审。我们不能评估这些是否应该被包括在内,也不能保证一些女性会被包括在MWS中,从而有可能在荟萃分析中引入偏倚。就方法学和分析程序而言,对其进行评价将需要具备超过普通临床医生的专业知识。同样,结果的详细陈述在57页的附录中提供,普通临床医生一般不会去阅读。

那么我们该如何解读这些研究结果呢?到目前为止,MWS<sup>[5]</sup>的研究结果对其分析贡献最大,当前的研究也纳入了MWS研究的缺陷。主要的发现是在雌-孕激素联合治疗比单用雌激素HRT更能增加乳腺癌风险。点估计值较小,联合HRT最高相对风险为2.08,95%可信区间(confidence interval, CI)下限为2.02。牛津最杰出的流行病学家之一Richard Doll指出,除非风险的95% CI下限超过3<sup>[12]</sup>,否则任何一项流行病学研究都没有说服力。

分析结果还需要与WHI的研究结果进行比较。在随机临床试验的累积随访中,与服用安慰剂的女性相比,服用结合雌激素7年的妇女的乳腺癌风险显著降低(风险比0.79,95% CI: 0.65~0.97)<sup>[13]</sup>。这一发现与新的荟萃分析结果完全相反,新的荟萃分析显示,使用相同剂量的结合雌激素会增加风险(相对风险1.34,95% CI: 1.25~1.43),那么,哪个是正确的呢?在《柳叶刀》杂志的论文中,作者认为在绝经后开始单用雌激素HRT对乳腺癌风险的影响与在绝经时开始使用效果不一样,这也适用于联合HRT。他们还指出WHI研究的发现可能是由于偶然的缘故,但这不完全是为什么要进行统计分析来检验这种可能性的原因。

HRT的类型需要考虑,特别是使用的孕激素类型,因为证据表明,不同的孕激素可能对乳腺癌发病率有不同的影响<sup>[11,14]</sup>。在《柳叶刀》杂志的论文中,他们指出,相对风险并不因孕激素类型而异,包括口服微粒化黄体酮,尽管地屈孕酮的风险似乎略低一点。但是雌激素加地屈孕酮的使用者只占HRT使用者的2.1%,而雌激素加口服微粒化黄体酮的使用者只占0.4%。因此,不可能从这些数字中得出任何确切的结论。绝大多数联合HRT制剂含有醋酸甲羟孕酮、醋酸炔诺酮或左炔诺孕酮。这种制剂现在在

美国以外的地方很少使用了。

那么我们能得出什么结论呢?这项新的荟萃分析并没有使我们对HRT和乳腺癌风险之间关系的理解更加清晰。使用HRT和确诊乳腺癌之间的关联很小,而且在绝大多数病例中(>90%),癌症在开始HRT之前就已经存在了<sup>[15]</sup>。联合HRT似乎比单用雌激素具有更大的风险,但这可能与使用的孕激素类型有关。也许我们应该听从美国食品药品监督管理局(FDA)药品评估主任的建议:如果相对风险不超过3或4,那就忽略吧<sup>[12]</sup>。

最后,如果我们相信MWS和最新的荟萃分析,询问我们是否接受任何方案、剂量和给药途径的HRT治疗,将增加乳腺癌的发病率(原因),在用药后的几个月至几十年。我们还被要求相信,对乳腺的影响在停止使用后持续数年,而与之前开始使用的时间无关。乍一看,这在生物学上是不可信的,作者也没有为他们的发现提供生物学上的解释。复杂的统计分析只是研究疾病病因学过程的一部分。也许现在是时候重新思考了,对这些研究的解释要非常谨慎。总的来说,HRT的获益远远大于任何风险,患者应该放心,不应该限制其使用。

**Potential conflict of interest** No potential conflict of interest was reported by the author(s).

**Source of funding** Dr. Stevenson has received grants/research support from Abbott, Mylan and Pfizer; consulting fees from Abbott, Mitsubishi Tanabe, Mylan and Pfizer; and speaker's honoraria from Abbott, Bayer, Gedeon Richter, Menarini, Mylan, and Pfizer. Prof Farmer reports no conflicts of interest.

## 参考文献

1. Writing Group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:221-32
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:3243-53
3. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-15
4. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-57
5. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27
6. Whitehead M, Farmer R. The million women study: a critique. *Endocrine* 2004;24:187-93
7. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric* 2004;7:3-7
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer

- risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68
9. Shapiro S, Farmer RDT, Seaman H, Stevenson JC, Mueck AO. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. Part I. The Collaborative reanalysis. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011;37:103–9
  10. Shapiro S, Farmer RDT, Stevenson JC, Burger HG, Mueck AO. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. Part 4. The Million Women Study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:102–9
  11. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11
  12. Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science* 1995;269:164–9
  13. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomised trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
  14. Lyytinen H, Pukkula E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65–73
  15. Santen RJ, Yue W, Heitjen DF. Modeling of the growth kinetics of occult breast tumors: role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1038–48

## 文后点评

激素补充疗法 (HRT) 与乳腺癌风险之间的关系一直是大家关注和争议的焦点。之前美国最大的随机临床试验妇女健康倡议 (WHI) 的研究报告中, 尽管在统计上乳腺癌的相对风险没有显著性增加, 但并没有阻碍调查人员提出HRT增加乳腺癌的风险。由英国牛津大学流行病学学家组成的大型观察性研究——百万妇女研究 (MWS) 的发表, 再一次引起了广泛的关注。HRT无论其配方 (雌激素-孕激素联合或单用雌激素)、剂量或给药途径如何, 乳腺癌的风险增加。尽管观察性研究不同于WHI的研究, 有一定的局限性, 但也没有依据去否定该项研究所得出的结论。假设HRT与乳腺癌之间存在因果关系, 也没有良好的流行病学证据来证明。

临床医生得到这些研究数据该如何分析? 除了了解研究结果外, 更应该观察被研究的人群, 看看它是否合适和有代表性。比如在MWS研究中, 尽管声明所有符合条件的前瞻性研究都包含在他们的分析中, 但文章中的入选标准排除了大型研究, 如对文献有重大贡献的E3N研究, 他们纳入了使用临床实践研究数据库的未发表研究数据, 这些数据事先未曾发表和独立同行评审。这些都是影响研究结果的因素, 所以其结果并没有使我们对HRT和乳腺癌风险之间关系的理解更加清晰。

总之, HRT应用了70余年后仍然在争议会不会增加乳腺癌的风险? 这本身也就告诉我们它的安全性所在。

(三峡大学附属仁和医院生殖中心 雷小敏)

## 特邀评论

# 绝经后女性宫腔内疾病的宫腔镜管理

## Hysteroscopic management of intrauterine pathologies in postmenopause

Salvatore Giovanni Vitale 

Obstetrics and Gynecology Unit, Department of General Surgery and Medical Surgical Specialties, University of Catania, Italy

刘新莲 译 丁岩 校

绝经是每位女性一生中的关键阶段，标志着永久闭经和生殖能力的终止，在此阶段性激素的产生明显下降。由于全球女性寿命的延长，大多数女性一生中30%~40%的生命周期都处于绝经期<sup>[1]</sup>。4%~11%的绝经后女性会经历绝经后出血 (postmenopausal bleeding, PMB)。由于约10%的出血表现是子宫内膜癌的指标，因此必须对所有症状表现进行检查<sup>[2]</sup>。大多数出血表现提示良性病变，包括宫颈息肉、子宫内膜息肉、子宫平滑肌瘤、子宫内膜增生创伤、子宫颈癌变，最常见的是阴道萎缩，所有这些病变都需要仔细诊疗和管理<sup>[3]</sup>。

过去，诸如此类的检查方法有：门诊子宫内膜取样器、“盲视性诊刮”（‘blind’ dilatation and curettage, D&C）和盆腔超声检查，这些诊断方法都极大地提高了干预治疗前的诊断。当前，宫腔镜检查被认为是评估宫腔疾病的金标准，尤其对于有PMB或异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding, AUB) 的女性<sup>[4]</sup>。

AUB是围绝经期和绝经后年间就诊患者中常见的主诉，占有妇科就诊患者的70%以上<sup>[3]</sup>。因此，要明确诊断须遵循诊疗流程：首先进行详细的病史询问和体格检查，然后进行影像学检查和血液检测，最后，根据病情需要，酌情完善宫腔镜检查，以便对宫腔进行客观评估。这样评估能够区分AUB发生的可能因素：包括结构性病理 [息肉 (P)、子宫腺肌症 (A)、平滑肌瘤 (L)、恶性肿瘤和增生 (M)] 和/或功能性病因 [凝血功能障碍 (C)，排卵功能障碍 (O)，子宫内膜异常 (E) 或医源性因素 (I)]，可以形象地描述为PALM-COEIN分类系统，从而制定适当的治疗方案和管理方法（在某些情况下可能仅为期待疗法）<sup>[4]</sup>。

宫腔镜检查在所有评估绝经前后宫内病变的方法中具有明显的优势<sup>[5]</sup>。首先，它提供了宫腔内的直接可视化，对可疑病灶直接取材活检，而这些病变在（特别是局灶性病变时）进行盲法检查（如D&C）时往往容易被忽略。与此同时，它还提供了诊断和治疗的机会，比如息肉、肌瘤和

宫腔粘连，在同一视野下可以完成“发现即被治疗”的目的<sup>[4,5]</sup>。有明确的证据表明，对于存在宫内病变的患者：宫腔镜直视下活检比D&C诊断宫内病理状况更为敏感<sup>[6-8]</sup>。

其次，与D&C相比，宫腔镜检查具有快速、无痛、创伤小，而且常常可以在诊室/门诊进行安全检查<sup>[9]</sup>。科技的进步致使高清宫腔镜的小型化而不影响图像质量，从而使宫腔镜成为一种简单易行的工作程序。事实上，在近期研究中，76.4%的绝经后女性在没有麻醉的情况下成功地完成了宫腔镜检查，并且很快恢复<sup>[10]</sup>。宫腔镜技术相对容易掌握，学习周期短，可以通过使用模拟器和系统化的培训项目进行训练<sup>[5,11]</sup>。当前，宫腔镜下组织切除系统、微型电切镜和创新的膨宫介质传输系统等新技术的应用使宫腔镜检查发生了革命性的变化，许多以前只能在手术室接受治疗的女性可以在门诊完成治疗。综上所述，门诊宫腔镜对患者而言，痛苦小，而且避免了全身麻醉，而且全麻对于合并慢性病的老年患者来说，增加了生命危险<sup>[10]</sup>。

总之，宫腔镜检查的当前发展已经完全转变了宫腔内病变的诊断方法，特别是在绝经期，从全麻下的盲法手术转向直视下的门诊手术，为宫腔内疾病提供了一种全面的诊断和管理方法，这是妇科医生在临床实践中必须掌握的。

**Potential conflict of interest** The author reports no conflict of interest.

**Source of funding** Nil.

### ORCID

Salvatore Giovanni Vitale  <http://orcid.org/0000-0001-6871-6097>

### 参考文献

1. Minkin MJ. Menopause: Hormones, lifestyle, and optimizing aging. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46:501–14
2. Brand AH. The woman with post menopausal bleeding. *Aust Fam Physician* 2007;36:115–20



3. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric* 2017;20:414–20
4. Munro MG. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: Clinical practice recommendations. *Permanente J* 2014; 18:55–70
5. Salazar CA, Isaacson KB. Office operative hysteroscopy: An update. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:199–208
6. Bedner R, Rzepka-Gorska I. Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:400–2
7. van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:147–55
8. Vitale SG. The Biopsy Snake Grasper Sec. VITALE: A new tool for office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2019; December 26. Epub ahead of print
9. ACOG Technology Assessment No. 13 Summary: Hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 2018;131:952–3
10. Vitale SG, Haimovich S, Riemma G, et al. Innovations in hysteroscopic surgery: Expanding the meaning of ‘in-office’. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2020; Jan 23. Epub ahead of print
11. Vitale SG, Caruso S, Vitagliano A, et al. The value of virtual reality simulators in hysteroscopy and training capacity: A systematic review. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2019; June 6. Epub ahead of print

## 文后点评

宫腔镜用于子宫腔疾病的诊断已有100多年的历史，特别是近20年宫腔镜的技术发展可谓“日新月异”，宫腔镜手术作为一种经自然腔道的手术方式，具有创伤小、恢复快、住院时间短等优点，已经和开腹手术、阴式手术、腹腔镜手术一起成为妇科手术的四大基本技能。宫腔镜就像是子宫的“放大镜”，是妇科精准诊疗的微创技术之一，宫腔镜以直观、准确成为妇科出血性疾病和宫内病变的首选检查方法；不仅能确定病灶存在的部位、大小、外观和范围，且能对病灶表面的组织结构进行细致的观察，并在直视下取材或定位刮宫，大大提高了对宫腔内疾病诊断的准确性，且更新、发展和弥补了传统诊疗方法的不足。科技发展使得高清小型的宫腔镜检查系统及微型电切镜和创新的膨宫介质传输系统都更适用于绝经前及绝经后老年女性异常子宫出血与临床诊疗需要探查宫颈管及宫腔内疾病。此外，处于围绝经期及绝经后女性，多伴有慢性代谢性疾病，宫腔镜凭借其独特优势，减少和降低了术中和术后的并发症，为临床诊疗提供客观依据，宫腔镜已成为各级医院妇产科对各年龄段女性可疑宫腔内疾病检查治疗的工具。

(新疆医科大学第一附属医院妇科中心 丁岩)

## 综述

# 宫腔镜在子宫内膜癌中的应用：老问题和新挑战

## The use of hysteroscopy in endometrial cancer: old questions and novel challenges

P. Török, S. Molnár , R. Lampé and A. Jakab

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

苏婵译 穆玉兰校

### 摘要

子宫内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤，总体预后相对较好。传统意义上，它有两个亚型：1型（子宫内膜样癌）和2型（非子宫内膜样癌）。I期子宫内膜样癌的预后极好，5年生存率达96%。然而，对于高危子宫内膜癌女性的预后要差得多，有效的术前分期对于个体化治疗并获得最佳长期生存时间至关重要。超声检查发现的大多数无症状息肉均可通过手术治疗，常规的刮宫术可获得组织学诊断，但是如今宫腔镜检查加子宫内膜活检开始被认为是诊断的金标准。宫腔镜切除术似乎可以降低子宫内膜癌漏诊（非典型子宫内膜增生）的风险。为了避免恶性肿瘤细胞扩散，宫腔镜检查时应保持低膨宫压。与宫颈注射相比，宫腔镜检查法在主动脉旁前哨淋巴结标记过程中的检出率更高。在评估宫颈受累方面，磁共振成像的准确性明显高于宫腔镜检查的准确性。对于要求保留生育功能的患者，宫腔镜子宫内膜病灶切除术联合孕激素治疗是可接受的选择。

### ARTICLE HISTORY

Received 13 December 2019  
Revised 13 January 2020  
Accepted 16 February 2020  
Published online 8 July 2020

### 关键词

子宫内膜癌；宫腔镜；  
磁共振成像；刮宫；  
超声；分期

## 引言

子宫内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤，总体预后相对较好<sup>[1]</sup>，每年诊断出近320,000例新病例<sup>[1]</sup>。与资源短缺国家（4.0%）相比，高收入国家（5.9%）的这一恶性肿瘤发生率更高，但是由于早期诊断和有效治疗，该疾病的死亡率却恰好相反<sup>[1,2]</sup>。在中非和西非，子宫内膜癌的发病率低于2/100,000，而在北美洲则超过16/100,000<sup>[2]</sup>。在过去的半个世纪中，总生存率从63%提高到80%；5年生存率高度依赖于疾病的期别，生存率从I期的90%到IV期的20%不等<sup>[2]</sup>。在欧洲，该疾病死亡率在女性癌症死亡人数中最高排名第八（2012年数据）<sup>[1]</sup>。子宫内膜癌起源于子宫腔的上皮层<sup>[1,3]</sup>。传统意义上有两种亚型：1型（1级和2级子宫内膜样癌）是最常见的子宫内膜癌<sup>[1]</sup>，它与过量且无对抗的雌激素刺激有关，并且可能源于非典型子宫内膜增生（atypical endometrial hyperplasia, AEH）<sup>[1]</sup>。1型子宫内膜癌通常在早期就被诊断出来，并且预后良好<sup>[1,4]</sup>；2型子宫内膜癌比较少见，包括3级子宫内膜样癌和非子宫内膜

样癌，通常诊断时已是晚期且预后较差<sup>[1,2,5]</sup>。I期子宫内膜样癌的预后极好，5年生存率达96%。但是，对于高危子宫内膜癌（3级或非子宫内膜样组织学类型和/或≥IB期）的女性，其预后要差得多，因为这些女性的淋巴结转移、远处肿瘤扩散和肿瘤复发的风险均增加<sup>[6]</sup>。因此，术前对高危患者的有效识别对于调整治疗方案并实现最佳长期生存时间至关重要。

在妇科恶性肿瘤中，子宫内膜癌通常有早期迹象——异常子宫出血（abnormal uterine bleeding, AUB）。当AUB发生在绝经后时，它可以更好的提示子宫内膜癌。绝经后出血是一种常见病，可影响到7%~15%的绝经后女性。子宫内膜恶性疾病在该人群中普遍存在，占该人群的3%~10%<sup>[7]</sup>。然而，并非所有患有子宫内膜癌的女性都有出血<sup>[2]</sup>。在AUB的评估中，第一步是经阴道超声检查子宫内膜厚度<sup>[3]</sup>。根据大多数指南，每位绝经后子宫内膜厚度增加（>5 mm）伴有或不伴有AUB的患者，均应接受进一步检查<sup>[3]</sup>。当子宫内膜厚度小于4 mm时，子宫内膜癌变的

患病率 $<1\%$ <sup>[7]</sup>。

在文献综述中,使用宫腔镜检查没有遇到特定年龄限制或禁忌症。如果在全麻状态下,患者的总体状况应适合手术<sup>[8]</sup>。在患有严重疾病的患者中,例如血流动力学不稳定、喉痉挛、支气管哮喘以及之前出现过全身麻醉反应的,麻醉失败率则较高<sup>[9]</sup>。宫腔镜检查这一技术也可用于门诊患者。体液超负荷应被认为是一种罕见但重要的并发症,容量超负荷可能会导致肺水肿和充血性心力衰竭,水中毒可能导致低钠血症,低渗性紊乱和脑水肿<sup>[10]</sup>。在老年女性中,这些情况可能发生的更频繁。在宫腔镜检查中使用吸入七氟醚代替静脉注射丙泊酚会导致1.5%的甘氨酸吸收显著增加,从而可以降低妇科宫腔镜手术TURP综合征[(transurethral resection of prostate, TURP)综合征,编者注:体液超负荷]的发生率<sup>[11]</sup>。总之,准确的体液平衡和手术时间限制可以预防此类并发症,这在老年人群中更为重要<sup>[12]</sup>。

既往操作中,常规进行刮宫术获得组织学诊断,但如今宫腔镜活检已被视为金标准,因为它既可以直视所有子宫壁又可对局部病变进行定位活检。

## 诊断

在绝经后人群中,子宫内膜息肉通常是以子宫内膜厚度呈现<sup>[13]</sup>。偶然发现息肉是很常见的现象,并且由于经阴道超声的普遍使用和较高的成像质量,它们的检出率更高:绝经前女性中44.4%的息肉和绝经期女性中36.1%的息肉是无症状的<sup>[14-16]</sup>。尽管对其自然行为知之甚少,但大多数无症状息肉可通过超声检查发现并进行手术治疗。无症状息肉的恶性风险低:息肉增生或子宫内膜癌在绝经前息肉占1.7%,绝经后息肉占5.4%<sup>[17]</sup>。最近,通过对112例无症状息肉的治疗(6~135个月,中位数22.5个月),分析其自然症状,发现有6.3%的息肉完全消退,15%的病例出现异常出血,与生长方式无关。由于消退率低且无法预测,因此考虑对息肉进行手术治疗是一个合理的选择,尤其是在更年期,息肉具有较高的恶性风险时。专家建议超声扫描可能会有助于区分息肉恶性程度的低和高。良性息肉的特征是表面光滑,轮廓分明的高回声边界(“明亮边缘”),单根营养动脉以及与息肉相邻的形态正常的子宫内膜<sup>[18]</sup>。相比之下,具有恶性潜能的息肉大多具有不规则的表面,多根供血血管,邻近子宫内膜的异常状态,并偶有肌层浸润的迹象(子宫内膜边界不规则)<sup>[19]</sup>。一直沿用国际子宫内膜肿瘤分析组(International Endometrial Tumor Analysis, IETA)推荐的描述特点,对组织学上不同的腔内病变的超

声特征进行详细深入研究<sup>[1,20]</sup>。尽管对无症状患者子宫内膜息肉的去除仍然存在争议,但我们应牢记只有组织学评估才能排除局灶性肿瘤病变。宫腔镜电切术是治疗息肉的一种简单有效的方法,可以使患者免受多次随访检查的压力和不确定性的影响。毫无疑问,当存在其他危险因素并且可以对子宫内膜的慢性高雌激素状况时(例如,肥胖、慢性无排卵、糖尿病、他莫昔芬治疗)进行临床评估后<sup>[13]</sup>,干预是绝对有必要的措施。

## 宫腔镜检查的准确性

宫腔镜检查和有针对性的活检可以帮助获得正确的诊断并减少子宫内膜癌的漏诊数量。在最近的一项研究中,经刮宫术诊断为AEH后,在子宫切除术中发现子宫内膜癌的平均风险为32.7%,经宫腔镜引导活检后为45.3%,经宫腔镜切除后为5.8%。子宫内膜癌的漏诊率导致了不适当的外科手术(现有数据中输卵管保留率为31.7%,24.6%的病例未进行腹部探查)。宫腔镜切除术似乎降低了子宫内膜癌漏诊的风险<sup>[21]</sup>。

宫腔镜检查可用于子宫内膜恶性和非恶性病变的鉴别诊断。一些研究小组试图寻找特殊的迹象并创建评分系统,即使对于经验不足的操作者也可以对子宫内膜病变进行分期。在最近的一项研究中,创建了一个“评分系统”,以帮助对非病理性子宫内膜、非典型增生、复杂性非典型增生和高分化子宫内膜样腺癌进行鉴别诊断<sup>[4]</sup>。该系统表现出良好的诊断性能,尤其是在1级子宫内膜样腺癌中,是诊断AEH和子宫内膜癌的重要诊断工具<sup>[4]</sup>。Pivano等的研究旨在评估通过宫腔镜下子宫内膜切除术诊断出的AEH患者中子宫内膜癌或AEH残留的共病概率<sup>[5]</sup>。宫腔镜检查时的可疑程度较低,但仍然存在。对于拒绝子宫切除术或手术高风险的AEH患者,宫腔镜下子宫内膜切除术可能是子宫切除术的替代选择。在这些患者中,由于存在相关残留癌的低风险,因此需要定期和长期的随访监测<sup>[5]</sup>。

## 宫腔镜检查在子宫内膜癌中的安全性

在已经证实的子宫内膜癌中应用宫腔镜检查仍存在争议。一些研究报道了膨宫液会扩散到腹腔中,但是其对疾病预后的不良影响尚不明确。有研究表明宫腔镜检查过程中腹腔内癌细胞扩散的风险很高,但也有其他研究表明,宫腔镜检查不会导致癌细胞扩散到腹腔中<sup>[22]</sup>。

为了解决这个问题,Polyzos等进行了一项系统回顾和荟萃分析,旨在评估子宫内膜癌细胞扩散到腹腔的风险和子宫镜检查相关疾病分期上升的风险<sup>[22]</sup>。荟萃分析强调,

与未进行宫腔镜检查的患者相比,子宫内膜癌患者行宫腔镜检查增加了癌细胞植入腹膜腔和疾病分期升级的风险,等渗氯化钠介质的风险较高,具体风险高低取决于膨宫压力<sup>[22]</sup>。

Baker和Adamson<sup>[23]</sup>以及Leveque等<sup>[24]</sup>使用了高压液体,观察到37%的病例中150 mm Hg的压力值会影响细胞学检查的阳性结果,而使用低于100 mm Hg的膨宫压时只有1%的阳性结果。当采用<70 mm Hg的较低膨宫压时,在腹腔中观察到的子宫内膜细胞数量明显减少<sup>[23]</sup>。

用于宫腔内窥镜检查的膨宫介质必须严格控制相对较低的压力下,以防止子宫内膜癌在腹腔内扩散的风险增加<sup>[25]</sup>。因此,需要进行大规模、充分有力的前瞻性试验和充分的随访,以澄清观察到的癌细胞扩散是否会危及患者的预后<sup>[22]</sup>。在这样的试验结果未获得之前,行宫腔镜检查时应保持宫腔内低压状态<sup>[22]</sup>。

## 分期

宫腔镜检查在子宫内膜癌术前检查和分期中的作用尚未明确。目前,推荐使用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)作为评估子宫内膜癌宫颈受累程度的术前诊断方法, MRI由国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)和国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐<sup>[26]</sup>。这项研究表明,通过MRI评估宫颈疾病的准确性为93.2%,显著高于宫腔镜检查的准确性(55.7%)( $p=0.007$ )。同样,欧洲医学肿瘤学会-欧洲妇科肿瘤学会-欧洲放射治疗和肿瘤学会(European Society for Medical Oncology-European Society of Gynaecological Oncology-European Society for Radiotherapy and Oncology, ESMO-ESGO-ESTRO)达成的共识也认为,对于判断关于子宫肌层是否受侵犯,根据患者分为低危、中危还是高危人群是否清扫淋巴结, MRI是一个有用的辅助检查工具<sup>[6]</sup>。同时,他们还支持术前使用超声专业医师对患者进行分层(证据级别: IV; 推荐强度: A)。近期一项多中心研究探讨了子宫内膜癌分期的二维和三维超声成像,其中有15位超声专家分析了58例子宫内膜癌患者的离线二维视频和三维体积。在检测深部肌层(>50%)侵犯和宫颈受累方面,二维超声评定者之间的可靠性优于三维超声。专家认为,在子宫内膜癌分期方面,三维体积对比成像并不比二维超声增加更多的信息,并且检测宫颈间质病变比估计深层肌层侵犯更有效<sup>[27]</sup>。IETA小组还在一项前瞻性多中心研究中检查了子宫内膜癌分期和分化的详细超声特征<sup>[28]</sup>,发现高危和低危子宫

内膜癌的灰阶和彩色多普勒特征不同,并显示出与肿瘤细胞分化和分期有关。这些数据表明,超声在子宫内膜癌分期方面还没有达到极限。作为可重现、动态且无创性检查,建议常规应用经阴道超声检查子宫内膜癌<sup>[28]</sup>。

除MRI和超声检查外,宫腔镜检查还可作为检查宫颈受累的有效方法。Ávila等在他们的研究中试图确定宫腔镜检查在评估子宫内膜癌宫颈受累方面的实用性<sup>[29]</sup>,实际阳性结果率仅为56.36%,这是一个过高的假阳性率,宫腔镜检查阳性后进行定向宫颈活检并没有增加该比率。研究结果并未证实宫腔镜检查在评估肿瘤宫颈扩散方面的实用性。但是,他们得出结论,当肿瘤局限于子宫体时,宫腔镜检查是诊断子宫内膜癌的良好方法<sup>[29]</sup>。

基于上述情况,宫腔镜检查不能可靠地评估宫颈受累情况,但是MRI是否更准确? Xu等在研究中比较了MRI和宫腔镜检查在评估宫颈受累方面的诊断价值<sup>[26]</sup>。MRI的准确性(93.2%)明显高于宫腔镜检查的准确性(55.7%)<sup>[26]</sup>。MRI在准确性、特异性和阳性预测值方面显著优于宫腔镜检查,而敏感性和阴性预测值与之相似。考虑到这一结果, MRI对宫颈评估优于宫腔镜<sup>[26]</sup>。

在其他研究中,宫腔镜作为术前检查工具的使用有所不同。Su等在子宫内膜样腺癌中采用了一种微血管结构的新宫腔镜模式<sup>[30]</sup>。他们假设,一种新颖的特定肾小球模式可能对预测子宫内膜样腺癌有价值。这项研究旨在确定由我们首次识别和描述的这种特定模式在子宫内膜癌风险分化中的准确性<sup>[30]</sup>。在中度或低分化子宫内膜癌患者中肾小球模式占高百分比(96%)。但是由于其单中心、单专家、单臂的性质,该研究并非绝对具有代表性<sup>[30]</sup>。

目前尚无数据可确定宫腔镜检查是否优于标准Pipelle子宫内膜取样器确定子宫内膜癌的组织学和分化状态。Phelippeau等评估了Pipelle取样器或宫腔镜检查是否对术前确定子宫内膜癌的组织学和分化状态以及因此对手术处理的影响<sup>[31]</sup>。在Pipelle采样或宫腔镜手术检查与最终组织学之间评估病理分析差异,从总体结果来看, Pipelle取样器和宫腔镜检查在评估子宫内膜癌的组织学类型和分化方面均显示出有限的准确性。有20%的病例在最终分析会出现低估或高估状态,这将导致不适当的初始治疗处理<sup>[31]</sup>。

## 前哨淋巴结定位

淋巴结清扫术的手术分期定义了复发风险,并帮助临床医生决定是否高危患者提供辅助治疗<sup>[32]</sup>。完整的盆腔和腹主动脉旁淋巴结清扫术可能与主要并发症相关,包括淋巴水肿,淋巴囊形成和生殖股神经损伤,并且从技术

层面看难以在肥胖人群中实现<sup>[32]</sup>。前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 定位在子宫内膜癌中的应用的首篇报告于2004年发表,有几种方法可以定位跟踪,其中之一是宫腔镜注射。最大报道系列之一是Martinelli等旨在介绍子宫内膜癌在宫腔镜注射下SLN定位示踪术,他们分析了宫腔镜注射示踪剂后SLN标测的检测率和诊断准确性。此外,他们还比较了两种示踪剂材料:吲哚菁绿和Tc99m<sup>[33,34]</sup>。他们发现此方法准确且检出率高,与宫颈注射相比,宫腔镜注射检查法在主动脉旁区域的检出率更高。此外,使用吲哚菁绿可以确保更好的双侧检出率<sup>[33,34]</sup>。与Martinelli等的研究结果相反,FIRES试验中的宫颈注射实现了SLN更高的整体检出率,与子宫内膜注射相比,有相似的解剖分布<sup>[32]</sup>。综上所述,宫腔镜注射检查在SLN中的地位仍然存在争议。

## 治疗和生育保护

子宫内膜癌很少发生在年轻人中,对这些患者生育能力的保护可能是必要的,是否能保留生育功能始终基于疾病的分期和分化程度。大多数I期I级子宫内膜癌可通过手术切除治愈,预后良好。对这类特定人群的保守治疗方法是个重要问题。宫腔镜肿瘤切除术是早期子宫内膜癌的一种选择,辅以孕激素治疗可被视为一种安全的治疗策略,联合治疗的妊娠率似乎并不逊于单用激素治疗<sup>[35]</sup>。

一些研究调查了宫腔镜下切除宫腔内癌前病变和恶性病变的安全性。Elyashiv等评估了宫腔镜切除癌前病变和恶性子宫内膜息肉后的残留子宫病变情况<sup>[36]</sup>。他们的研究表明,接受宫腔镜子宫内膜息肉切除术的女性中有91.2%的子宫有残留病变。此外,当宫腔镜检查发现其余部分的子宫内膜看似正常时,有55.6%的人患多灶性疾病。宫腔镜息肉切除术后的子宫切除术可能是有需要的,但对于有生育要求的年轻子宫内膜异位症患者,可谨慎选择在息肉切除术后进行孕激素治疗。宫腔镜下子宫内膜切除术也可用于具有高手术风险或拒绝子宫切除术的绝经后女性<sup>[36]</sup>。

Wang等的工作重点是关注那些希望保留生育能力的疾病早期的年轻女性<sup>[37]</sup>。宫腔镜检查被认为对于早期子宫内膜癌患者是一种安全、可靠且有效的方法。根据他们的研究,由于在直视下进行子宫内膜活检的优势,宫腔镜检查是诊断子宫内病变,尤其是早期子宫内膜癌的最准确、最可靠的方法之一<sup>[37]</sup>。

Guillon等进行了一项荟萃分析和系统综述,评估了在报道非典型增生和子宫内膜癌保留生育能力治疗中患者特征、治疗方法和使用方法的影响<sup>[38]</sup>。该荟萃分析包括65

项研究的1604例患者,得出的结论是,作为一种抽样方法的宫腔镜手术以及较高的不孕患者入选率,这与其较好的缓解率相关,总体缓解率为0.75<sup>[38]</sup>。关于最佳治疗策略尚无共识。根据他们的分析,手术宫腔镜应该是首选的子宫内膜取样方法,因为它与较高的缓解率相关<sup>[38]</sup>。

考虑到后期产科并发症和微创性操作,在门诊环境中,对子宫异常患者进行评估和治疗时也可以用钳抓技术或扩宫技术<sup>[39]</sup>。在宫腔镜检查室中,可以使用电刀<sup>[40]</sup>或机械<sup>[41]</sup>进行息肉的检测和切除。这样,可以避免住院和麻醉。

总之,宫腔镜子宫内膜切除术结合孕激素治疗是一个可以接受的选择,具有良好的反应率。在开始治疗之前,仔细选择具有适应症的患者,对肿瘤治疗和生育计划进行全面深入咨询是绝对必要的<sup>[35]</sup>。

## 结论

宫腔镜检查是子宫内膜癌诊断、术前评估和治疗的重要工具。在已诊断的子宫内膜癌中使用该技术是安全的,因为尽管腹膜细胞学中存在肿瘤细胞,但总体生存期和预后并不差,但宫腔镜检查应受到限制。由于宫颈注射示踪剂的检出率更好,宫腔镜在SLN活检中的价值存在争议,在这方面的使用,需要进一步评估。最后,如果没有宫腔镜检查,对有生育要求的年轻子宫内膜癌患者进行治疗几乎是无法想象的,故在治疗和随访中均应强烈推荐。此外,宫腔镜可在门诊使用,对患者造成的紧张和创伤较小,是一种具有成本效益的诊治工具。

**Potential conflict of interest** No potential conflict of interest was reported by the authors.

**Source of funding** Nil.

## ORCID

S. Molnár  <http://orcid.org/0000-0002-7719-4996>

## 参考文献

1. Amant F, Mirza MR, Koskas M, et al. Cancer of the corpus uteri. FIGO Cancer Report 2018. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143:37–50
2. Ulrich L. Endometrial cancer, types, prognosis, female hormones and antihormones. *Climacteric* 2011;14:418–25
3. Trojano G, Damiani GR, Casavola VC, et al. The role of hysteroscopy in evaluating postmenopausal asymptomatic women with thickened endometrium. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018;7:6–9
4. Ianieri MM, Staniscia T, Pontrelli G, et al. A new hysteroscopic risk scoring system for diagnosing endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:712–18
5. Pivano A, Crochet P, Carcopino X, et al. Risk of coexisting endometrial carcinoma in case of atypical endometrial hyperplasia

- diagnosed on total hysteroscopic resection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;203:210–13
6. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:16–41
  7. Ghoubara A, Sundar S, Ewies AA. Endometrial pathology in recurrent postmenopausal bleeding: observational study of 385 women. *Climacteric* 2018;21:391–6
  8. ACOG Technology Assessment No 13. Hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 2018;131:151–6
  9. Centini G, Calonaci A, Lazzeri L, et al. Parenterally administered moderate sedation and paracervical block versus general anesthesia for hysteroscopic polypectomy: a pilot study comparing post-operative outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:193–8
  10. Hsieh MH, Chen TL, Lin YH, et al. Acute pulmonary edema from unrecognized high irrigation pressure in hysteroscopy: a report of two cases. *J Clin Anesth* 2008;20:614–17
  11. Munmany M, Gracia M, Nonell R, et al. The use of inhaled sevoflurane during operative hysteroscopy is associated with increased glycine absorption compared to intravenous propofol for maintenance of anesthesia. *J Clin Anesth* 2016;31:202–7
  12. Silva Santos AM, Coelho D. Operative hysteroscopy intravascular absorption syndrome: the gynaecology's TURP syndrome – a case report. *Anesth Pain Med* 2019;9:e90285
  13. Uglietti A, Buggio L, Farella M, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;237:48–56
  14. Hassa H, Tekin B, Senses T, Kaya M, Karatas A. Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:718–21
  15. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, et al. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:166–71
  16. Jakab A, Óvári L, Juhász B, Birinyi L, Bacskó G, Tóth Z. Detection of feeding vessels improves the ultrasound diagnosis of endometrial polyps in asymptomatic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119:103–7
  17. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:1197–205
  18. Valentin L. Imaging techniques in the management of abnormal vaginal bleeding in non-pregnant women before and after menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:637–54
  19. Alcazar JL, Castillo G, Minguez JA. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:583–8
  20. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:103–12
  21. Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, et al. Sampling in atypical endometrial hyperplasia: which method results in the lowest underestimation of endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;5:692–701
  22. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, et al. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy. A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:261–7
  23. Baker VL, Adamson GD. Threshold intrauterine perfusion pressures for intraperitoneal spill during hydrotubation and correlation with tubal adhesive disease. *Fertil Steril* 1995;64:1066–9
  24. Leveque J, Goyat F, Dugast J, et al. Value of peritoneal cytology after hysteroscopy in surgical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Oncol Rep* 1998;5:713–15
  25. Stachowicz N, Mazurek D, Łoziński T, et al. Diagnostic hysteroscopy and the risk of malignant cells intraabdominal spread in women with endometrial cancer. *Ginekol Pol* 2017;88:562–7
  26. Xu G, Wang D, Ling X, et al. Diagnostic value of assessment of cervical involvement in early-stage endometrial adenocarcinoma: comparison of magnetic resonance imaging (MRI) versus hysteroscopy. *Med Sci Monit* 2018;24:7952–7
  27. Green RW, Valentin L, Alcazar J, et al. Endometrial cancer off-line staging using two-dimensional transvaginal ultrasound and three-dimensional volume contrast imaging: intermethod agreement, interrater variability and diagnostic accuracy. *Gynecol Oncol* 2018;150:438–45
  28. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:818–28
  29. Ávila ML, Ruiz R, Cortaberria JR, et al. Assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma by hysteroscopy and directed biopsy. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:128–31
  30. Su H, Pandey D, Liu LY, et al. Pattern recognition to prognosticate endometrial cancer the science behind the art of office hysteroscopy – a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:705–10
  31. Phelippeau J, Canlorbe G, Bendifallah S, et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: results of a French study. *Surg Oncol* 2016;25:370–7
  32. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384–92
  33. Martinelli F, Ditto A, Signorelli M, et al. Sentinel node mapping in endometrial cancer following hysteroscopic injection of tracers: a single center evaluation over 200 cases. *Gynecol Oncol* 2017;146:525–30
  34. Martinelli F, Ditto A, Bogani G, et al. Laparoscopic sentinel node mapping in endometrial cancer after hysteroscopic injection of indocyanine green. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:89–93
  35. Yang HC, Liu JC, Liu FS. Fertility-preserving treatment of stage IA, well-differentiated endometrial carcinoma in young women with hysteroscopic resection and high-dose progesterone therapy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019;58:90–3
  36. Elyashiv O, Sagiv R, Kerner R, et al. Hysteroscopic resection of premalignant and malignant endometrial polyps: is it a safe alternative to hysterectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:1200–3
  37. Wang F, Yu A, Xu H, et al. Fertility preserved hysteroscopic approach for the treatment of stage Ia endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1919–25
  38. Guillon S, Popescu N, Phelippeau J, et al. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 2019;146:277–88
  39. Salazar CA, Isaacson KB. Office operative hysteroscopy: an update. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:199–208
  40. Bettocchi S, Ceci O, Di VR, et al. Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr. bipolar electrode. *Hum Reprod* 2002;17:2435–8
  41. Vitale SG. The biopsy snake grasper sec. VITALE: a new tool for office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2019 Dec 26. pii: S1553-4650(19)31362-7

## 文后点评

宫腔镜检查简单、方便,可直观地了解宫腔病变部位,在门诊患者中的应用已成为临床诊疗中的重要部分。

子宫内膜病变有良性病变和恶性病变之分,良性病变如子宫内膜息肉常可通过超声发现并经手术治疗,既往刮宫术是主要手术方式,但其存在很多不确定性,现宫腔镜直视下切除术是治疗息肉的一种简单有效的方法;子宫内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,其预后主要取决于有效的术前分期及采取的治疗方式,宫腔镜检查在子宫内膜癌术前检查和分期中的作用尚未明确,磁共振成像(MRI)可作为评估子宫内膜癌宫颈受累程度的术前诊断方法,被国际妇产科联盟(FIGO)和国家综合癌症网络(NCCN)推荐。与宫颈注射相比,宫腔镜内膜注射检查在评价前哨淋巴结(SLN)的作用仍有争议,期待更多研究验证。在已确诊的子宫内膜癌中使用宫腔镜是安全的,尽管有研究表明肿瘤细胞有扩散到腹腔的风险,但目前尚未明确这是否会影 响患者的预后,所以临床应用宫腔镜进行辅助分期仍需慎重,即使应用一定注意使用尽量低的膨宫压。

近年来子宫内膜癌有年轻化趋势,毋庸置疑的是,对于希望保留生育功能的年轻子宫内膜癌患者,宫腔镜技术对她们来说是一个不错的选择,但需要严格掌握适应症和操作规范。

(山东省立医院 穆玉兰)

## 综述

# 治疗与否, 子宫内膜息肉治疗的循证实践指南

## To treat or not to treat? An evidence-based practice guide for the management of endometrial polyps

K. K. Sheng<sup>a,b,c</sup> and S. D. Lyons<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Mater Clinic, Sydney, Australia; <sup>b</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia; <sup>c</sup>Faculty of Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia

李院强 译 舒宽勇 校

### 摘要

子宫内膜息肉是一种常见的疾病, 患病率约为40%, 由于诊断时大多数并无症状, 因此通常是偶然发现而诊断的。有症状的子宫内膜息肉通常表现为异常子宫出血和/或生育能力低下。如果经保守治疗, 大约有25%的息肉会自愈。有症状或无症状的子宫内膜息肉的常规治疗是行息肉切除术, 其主要目的是排除恶性肿瘤, 尽管恶性肿瘤的总体风险较低(约3%)。子宫内膜息肉并发恶性肿瘤的主要危险因素是绝经期和异常子宫出血, 而合并有高血压、肥胖、糖尿病和他莫昔芬的使用被认为是较小的危险因素。经阴道超声检查是子宫内膜息肉的主要诊断方法, 宫腔镜可视化检查是诊断子宫内膜息肉的金标准。目前尚无有效的预防或药物治疗方法, 宫腔镜下完全性息肉切除是推荐的手术治疗方法。考虑到子宫内膜息肉的风险较小, 有些患者可能会拒绝接受手术治疗。对于无症状的绝经前和绝经后女性, 建议保守治疗, 而对于有异常子宫出血的女性, 建议息肉切除术治疗。因此, 对于子宫内膜息肉的管理应做到个体化并与患者协商作出决策。

### ARTICLE HISTORY

Received 23 February 2020  
Accepted 1 March 2020  
Published online 4 June 2020

### 关键词

子宫内膜息肉;  
恶性肿瘤; 腺癌;  
表现; 诊断; 管理

### 引言

据估计, 全球约三分之一的女性患有子宫内膜息肉, 不同研究人群患病率可能会有差别。无症状的子宫内膜息肉通常是偶然发现的, 因为盆腔超声作为一种诊断工具广泛应用于各种妇科疾病。事实上, 在所有经组织病理学证实为子宫内膜息肉的女性患者中, 约80%在治疗前没有症状<sup>[1]</sup>, 高达40%的绝经前异常子宫出血和32%的生育能力低下与有症状的子宫内膜息肉相关<sup>[1]</sup>。子宫内膜息肉的恶变相对少见, 尽管如此, 但手术切除子宫内膜息肉(有症状或无症状)的主要目的是排除息肉内的恶性肿瘤或预防恶变。

关于未经治疗的子宫内膜息肉的自然转归与临床愈后的研究有限。然而, 有人认为大约三分之一的子宫内膜息肉会自然消退, 与较大的息肉相比, 较小的息肉更容易消退<sup>[1]</sup>。此外, 尽管在医学文献中有许多关于子宫内膜息肉的研究, 但是关于子宫内膜息肉恶变的风险以及危险因素的数据有限, 并且结论不统一。

国际外科学会关于子宫内膜息肉的诊断和治疗的唯一声明是美国妇科腹腔镜学会(American Association of Gynecologic Laparoscopists, AAGL) 2012年实践指南<sup>[1]</sup>。虽然保守治疗被认为是一种选择, 但对于有症状的息肉, 建议手术切除。宫腔镜下子宫内膜息肉切除是推荐的方法, 在直接可视化下切除包括蒂在内的整个息肉。显然, 手术宫腔镜子宫内膜息肉治疗在直接和间接费用方面对卫生预算有重大影响, 并可能给患者带来不必要的风险。

本文的目的是回顾目前最有效的数据, 以得出子宫内膜息肉最佳的治疗方案。希望这些信息资料能指导妇科医生在决定这一常见疾病的保守或手术治疗时, 帮助患者做出明智的决定。

### 方法

使用以下检索词内膜息肉(endometrial polyps)、子宫息肉(uterine polyps)和内膜恶变(endometrial malignancy)检索UpToDate, Medline, PubMed, Embase



和 Google Scholar 数据库。检索时期仅限于2010年1月至2020年1月。

在初始阶段,与以下重点领域相关的所有系统评价和荟萃分析都包括在内:

- 子宫内膜息肉的患病率。
- 子宫内膜息肉的发病机制。
- 子宫内膜息肉的临床表现。
- 子宫内膜息肉恶变率。
- 内膜息肉恶变的危险因素。
- 子宫内膜息肉的预防。
- 子宫内膜息肉的诊断。
- 子宫内膜息肉的治疗。

其他重要的系统评价或原创研究,若能提供研究领域的重要资料,即使不属于以上范畴,也包括在内。此外,对所有纳入研究的参考文献进行了审查,以确保没有遗漏任何重要的合格研究。

从检索结果中,我们确定了11篇系统评价和荟萃分析以及1篇与本次实践更新相关的系统评价,一个实践指南

(AAGL),三篇最新评价(UpToDate评价),一篇综述,两项大型多中心研究,一项前瞻性研究和两项回顾性研究(表1)<sup>[1-22]</sup>。

## 结果与讨论

### 息肉患病率

子宫内膜息肉的患病率很难确定,因为它通常不会引起任何症状,往往在其他疾病的检查中偶然发现。全球患子宫内膜息肉的女性约7.8%~34.9%不等,具体取决于所用的诊断方法和所研究的人群。在育龄期,总患病率随着年龄的增长而增加。在有症状的绝经前女性中,患病率从10%到40%不等<sup>[1]</sup>。在有症状的绝经后女性中,患病率从5.3%到32.9%不等<sup>[2,6,7]</sup>。在无症状的绝经后女性中,患病率介于13%~37.9%之间<sup>[6,7]</sup>。因此,绝经前女性的患病率高于绝经后女性。生育力低下但无症状的女性患病率也增加(见下文)<sup>[1,20,21]</sup>。

### 息肉发病机制

子宫内膜息肉是子宫内膜腺体和间质在血管核心周围的局部过度增生,在子宫内膜表面形成无蒂或有蒂的突

表1 入选研究的特征

研究(发表年份)	研究类型	研究数	患者数	检索时限
AAGL(2012) <sup>[1]</sup>	实践指南	不适用	不适用	1951年至2010年第30周
Anastasiadis等(2000) <sup>[2]</sup>	回顾性	不适用	1415	1986年至1998年
Clarke等(2018) <sup>[3]</sup>	系统评价与荟萃分析	129	40,790	1977年至2017年1月
De Rijk等(2016) <sup>[4]</sup>	系统评价与荟萃分析	10	127	截止2015年1月
Dominick等(2015) <sup>[5]</sup>	Cochrane系统评价和荟萃分析	4	543	截止2015年10月
Dominigues等(2009) <sup>[6]</sup>	回顾性	不适用	481	2004年2007年
Dreisler等(2008) <sup>[7]</sup>	前瞻性	不适用	686	未声明
Fleming等(2018) <sup>[8]</sup>	系统评价与荟萃分析	4	21,361	截止2016年3月
Garuti等(2019) <sup>[9]</sup>	SICMIG宫腔镜试验的二次分析(由Luerti等发起(2018) <sup>[23]</sup> ,前瞻性)	不适用	1436	2016年1月至12月
Gemer等(2019) <sup>[10]</sup>	回顾性	不适用	1816	2002年至2012年
Goldstein等(2020) <sup>[11]</sup>	UpToDate评价	不适用	不适用	截止2020年1月
Indraccolo等(2013) <sup>[12]</sup>	系统半定量评价	246	未声明	截止2011年10月
Lee等(2010) <sup>[13]</sup>	系统评价与荟萃分析	17	1552	1980年至2010年3月
Lieng等(2010) <sup>[14]</sup>	系统评价	46	11,235	1950至2010年1月
Nijkang等(2019) <sup>[15]</sup>	综述	不适用	不适用	未声明
Pereira等(2014) <sup>[16]</sup>	系统评价与荟萃分析	7	1446	2001年至2014年
Sasaki等(2018) <sup>[17]</sup>	系统评价与荟萃分析	37	21,057	截止2016年3月
Segev等(2019) <sup>[18]</sup>	系统评价与荟萃分析	6	2961	2017年之前
Steinhoff等(2020) <sup>[19]</sup>	UpToDate评价	不适用	不适用	截止2020年1月
Stewart等(2020) <sup>[20]</sup>	UpToDate评价	不适用	不适用	截止2020年1月
Uglietti等(2019) <sup>[21]</sup>	系统评价与荟萃分析	51	35,345	2000年至2019年1月
Wan等(2011) <sup>[22]</sup>	系统评价与荟萃分析	6	440	截止2009年7月

SICMIG: 妇科微创外科学院。

起<sup>[20]</sup>。子宫内膜息肉形成的发病机制尚不清楚,但被认为是多因素的,并且雌激素刺激似乎起着中心作用<sup>[15]</sup>。

Indraccolo等对子宫内膜息肉发病机制的现有资料进行了系统的半定量评估<sup>[12]</sup>。研究发现子宫内膜息肉的形成与年龄增长(直到绝经期)、bcl-2蛋白水平增加(一种程序性细胞死亡的抑制剂)、超重/肥胖、他莫昔芬的使用、雌激素和孕激素受体之间的不平衡、非拮抗性雌激素治疗、促雌激素药物(如选择性雌激素受体调节剂)以及雌激素和促雌激素之间的不平衡存在因果关系。而孕激素和抗雌激素药物(如促性腺激素释放激素类似物)起到保护作用。

子宫内膜息肉的形成与绝经期(绝经后息肉患病率似乎略有下降;见上文)、激素补充疗法(可能由于药物治疗方案和与研究人群的不同)和子宫内膜炎之间没有明确的联系。关于后者,局部慢性炎症已知会引起血管生成和组织生长,因此被认为与子宫内膜息肉的形成有关。为支持这些发现,Pereira等的一项系统评价表明,与正常子宫内膜相比,子宫内膜息肉组织中环氧合酶-2(参与肥大细胞前列腺素的产生)浓度更高,在绝经后息肉和恶变患者中更高。然而,对于环氧合酶-2和息肉形成之间的因果关系的共识,目前还不能被确定<sup>[16]</sup>。在子宫内膜息肉中也发现一些生物标志物增加:ki-67蛋白(一种组织增殖因子)、血管内皮生长因子(与血管生成有关)和转化生长因子 $\beta$ -1(与纤维化组织形成相关)。然而,尽管细胞增殖、血管生成和纤维化都是子宫内膜息肉的特征,但尚未证实生物标志物与息肉形成之间存在直接联系<sup>[12]</sup>。

子宫内膜腺癌占子宫内膜癌的75%~80%<sup>[24]</sup>。它与长期暴露于内源性或外源性雌激素(未被孕酮拮抗)有关,持续的子宫内膜增生导致子宫内膜不典型增生并向腺癌转化<sup>[19]</sup>。子宫内膜不典型增生已被我们熟知,并表现出高达42%的子宫内膜癌进展风险<sup>[4]</sup>。然而,当子宫内膜不典型增生局限于息肉内时,其对子宫内膜癌的风险知之甚少。

### 息肉表现

子宫内膜息肉通常无症状,往往因其他适应症行术前

超声、宫腔镜检查或子宫切除术中偶然发现而被诊断。子宫内膜息肉的症状表现包括异常子宫出血,其次是生育力低下<sup>[1]</sup>。

在绝经前和绝经后女性中,异常子宫出血是子宫内膜息肉的前兆症状,占50%~68%<sup>[7,15]</sup>。这可能是由于息肉内的基质充血导致静脉淤血和根尖坏死所致。在生育力低下的患者中,子宫内膜息肉的患病率介于3.8%~38.5%之间<sup>[15]</sup>。子宫内膜息肉与生育力降低的因果关系尚不清楚,但可能与着床的机械性受阻和炎症相关<sup>[15]</sup>。

### 息肉恶变率

根据亚组人群,通常引用的子宫内膜息肉恶变率为0%~12.9%<sup>[17]</sup>。我们纳入了三篇系统性综述和荟萃分析(Uglietti等、Sasaki等和Lee等)和一篇系统评价(Lieng等),重点研究了子宫内膜息肉恶变的患病率和危险因素<sup>[13,14,17,21]</sup>。所有四篇综述都指出了各研究间存在高度异质性。

在这些研究中,子宫息肉恶变率为2.73%~3.57%(表2)。与绝经前女性相比,绝经后女性的恶变率在统计学上要高得多(4.93%~5.42% vs. 1.12%~1.70%)。与无症状女性相比,有异常子宫出血症状的女性患恶性肿瘤的可能性更大(4.15%~5.14% vs. 1.89%~2.30%)。Lee等特别评估了有或无症状的绝经后女性子宫内膜息肉恶变情况,其恶变率存在显著差异,分别为4.47%和1.51%<sup>[13]</sup>。

Garuti等的前瞻性观察研究于2019年发表(一项对1436例连续接受宫腔镜息肉切除术的患者进行的多中心研究),因此未纳入已引用的综述中<sup>[9]</sup>。他们发现,2.22%(32例)的患者有不典型子宫内膜息肉,1.18%(17例)的患者有不典型增生,1.04%(15例)的患者有子宫内膜癌。值得注意的是,尽管是最大的前瞻性观察研究之一,但不典型息肉的总数仍然太少,无法得出确切的结论。

### 息肉恶变的危险因素

子宫内膜息肉恶变的危险因素有许多,包括肥胖、糖尿病、高血压、他莫昔芬的使用、乳腺癌病史、激素治疗、多胎产和息肉直径( $\geq 2$  cm)<sup>[17]</sup>。如前所述,相关研究间存在

表2 子宫内膜息肉的恶变率

女性	Uglietti等 <sup>[21]</sup> (%)	Sasaki等 <sup>[17]</sup> (%)	Lee等 <sup>[13]</sup> (%)	Lieng等 <sup>[14]</sup> (%)	Garuti等 <sup>[9]</sup> (%)
所有患者	2.73	3.40	3.57	3.10	2.22
绝经前女性	1.12	1.57	1.70	-	0.46
绝经后女性	4.93	5.52	5.42	-	3.80
异常子宫出血	5.14	4.36	4.15	-	2.00
无症状	1.89	2.30	2.16	-	2.42
有症状绝经后女性	-	-	4.47	-	-
无症状绝经后女性	-	-	1.51	-	-

表3 子宫内膜息肉恶变的危险因素

因素	Sasaki等 <sup>[17]</sup> , 患病率比 (95% CI)	Lee等 <sup>[13]</sup> , 相对风险 (95% CI)
绝经后期	1.67 (1.48–1.89)	3.86 (2.92–5.11)
年龄≥60岁	2.41 (1.84–3.16)	–
AUB (绝经前和绝经后)	1.47 (1.27–1.69)	1.97 (1.24–3.14)
绝经后出血	–	3.36 (1.45–7.80)
肥胖 (BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	1.41 (1.13–1.76)	–
糖尿病	1.76 (1.43–2.16)	–
高血压	1.50 (1.20–1.88)	–
他莫昔芬使用史	1.53 (1.06–2.21)	–
乳腺癌	0.83 (0.44–1.57)	–
激素补充治疗	0.93 (0.67–1.30)	–
多胎产	0.87 (0.39–1.96)	–
息肉直径 (≥2 cm)	1.05 (0.70–1.57)	–

AUB, 异常子宫出血; BMI, 体质指数; CI, 置信区间。

高度的异质性, 研究之间相互矛盾的结果是常见的。Sasaki等发现子宫内膜息肉恶变的风险增加与肥胖、糖尿病、高血压、他莫昔芬的使用有关, 但与乳腺癌、激素补充治疗、产次和息肉大小无关 (表3)<sup>[17]</sup>。他们认为后一组数据缺乏统计学意义可能是与其他研究相比使用的标准不同。

此处的另一个混杂因素可能是子宫内膜癌的潜在危险因素 (如非拮抗性雌激素)。De Rijik等对10项研究进行了系统评价, 发现因子宫内膜不典型增生行子宫切除的标本中子宫内膜癌的汇总风险估计为5.6% (127例患者中有16例)<sup>[4]</sup>。相比之下, Garuti等进行了一项小样本研究, 32例不典型子宫内膜息肉患者中有21例子宫切除术病理报告可用, 子宫内膜癌占48% (21例中有10例子宫内膜癌), 非息肉样子宫内膜不典型增生占19% (21例中有4例)<sup>[9]</sup>。这一风险估计值较De Rijik等的结果要高得多, 但与刮宫术中非息肉样不典型子宫内膜增生恶变的风险一致<sup>[4]</sup>, 高达42%。Clarke等进行了一项系统评价和荟萃分析, 结果显示大约90%的子宫内膜癌患者有绝经后出血, 而只有9%的绝经后出血患者被诊断为子宫内膜癌<sup>[3]</sup>。绝经后出血患者中9%的恶变率较子宫内膜息肉的恶变率高。在决定是否需要对绝经后出血的女性进行进一步检查时, 应考虑到这种差异。

Garuti等发现年龄大于54.2岁, 体质指数大于25.3 kg/m<sup>2</sup>, 子宫内膜息肉直径大于或等于2.2 cm时, 子宫内膜不典型增生的风险增加<sup>[9]</sup>。存在异常子宫出血、子宫内膜息肉的数量、激素避孕药的使用以及他莫昔芬治疗均未发现与子宫内膜息肉非典型风险增加相关<sup>[9]</sup>。

他莫昔芬的使用被认为是息肉恶变的一个危险因素, 但数据相互矛盾。他莫昔芬是选择性雌激素受体激动剂, 促进子宫内膜增生, 增加息肉形成、内膜不典型增生、癌变的子宫内膜异常的发生风险<sup>[8,11]</sup>。他莫昔芬相关的息肉在组织学上与非他莫昔芬使用者的息肉不同。因此, 很难断定增加的风险是单纯由于息肉的恶变还是他莫昔芬诱

发的非息肉样子宫内膜恶性肿瘤的潜在风险。

Fleming等的荟萃分析显示, 延长他莫昔芬治疗与标准的5年使用相比, 非息肉样子宫内膜恶性肿瘤的风险增加了2倍<sup>[8]</sup>。Sasaki等也发现, 他莫昔芬使用者发生子宫内膜息肉恶变的风险增加1.53倍, 尽管使用他莫昔芬的时间没有明确<sup>[17]</sup>。由于子宫内膜息肉恶变的女性总数很低, 因此要谨慎地看待这些数据。

尚未发现乳腺癌、激素治疗的使用、多胎产和息肉的大小是子宫内膜息肉恶变的危险因素。同样, 需谨慎解读这些结果, 因为纳入系统综述和荟萃分析的研究存在高度的异质性<sup>[17]</sup>。此外, 子宫内膜息肉恶变的风险因素相互重叠也可能混淆数据的解读。

### 息肉的预防

两篇综述特别关注左炔诺孕酮宫内缓释系统 (the levonorgestrel intrauterine system, LNG-IUS) 在无子宫内息肉的高危女性中的子宫内膜保护作用。Dominick等对LNG-IUS保护未使用他莫昔芬治疗的女性子宫内膜的效果进行了Cochrane评价<sup>[5]</sup>。Wan和Holland进行了一项系统评价, 比较LNG-IUS与口服黄体酮在预防使用雌激素补充治疗的女性子宫内膜病变方面的疗效<sup>[22]</sup>。两篇综述都发现良性子宫内膜息肉和子宫内膜增生的发生率降低 (预防)。Wan和Holland发现LNG-IUS只能治疗子宫内膜增生, 而不治疗息肉。然而, 这两项研究的结论是, 没有足够的证据推荐LNG-IUS可作为子宫内膜息肉和增生的一线治疗或预防。

### 息肉诊断

经阴道超声检查是用于子宫内膜息肉初步诊断的主要工具。子宫内膜息肉的典型表现是在子宫腔内有规则轮廓的高回声病变, 周围环绕一层薄的高回声环<sup>[1]</sup>。不幸的是, 这些息肉的外观可能是异质性的, 如非特异性子宫内

膜增厚或局灶性肿块,并容易与其他疾病相混淆,如纤维肌瘤<sup>[15]</sup>。经阴道超声诊断的敏感性为19%~96%,特异性为53%~100%,阳性预测值为75%~100%,阴性预测值为87%~97%<sup>[1]</sup>。增加彩色血流多普勒、能量多普勒和宫内造影剂(生理盐水灌注超声)可能有助于诊断,但不能替代宫腔镜,宫腔镜是诊断子宫内膜息肉的金标准<sup>[1]</sup>。

### 息肉管理

约25%的子宫内膜息肉会自行消退,尤其是当息肉直径<1.0 cm时<sup>[1,14]</sup>。考虑到子宫内膜息肉恶变的发生率很低,特别是绝经前女性,期待疗法可能是一种选择。

宫腔镜手术切除息肉是一种有效和相对安全的诊断和治疗干预措施,是子宫内膜息肉切除的首选方法<sup>[1]</sup>。优选切除起源于子宫内膜基底水平的子宫内膜息肉,似乎可以预防子宫内膜息肉的复发<sup>[15]</sup>。不出所料,盲刮术被认为对高达50%~85%的息肉无效,大概是由于息肉的活动性造成的<sup>[1,15]</sup>。此外,与宫腔镜环形电极切除术相比,使用诊断性宫腔镜随后使用息肉切除钳盲法摘除息肉的复发率增加,很有可能与残留在原位的息肉残端相关<sup>[15]</sup>。通常, AAGL推荐使用带有宫腔镜剪刀的手术宫腔镜,宫腔镜环形电极切除术(单极或双极)和宫腔镜粉碎术在直接可视化技术下切除息肉<sup>[1]</sup>。

有两项研究着重于绝经后子宫内膜增厚女性在子宫内膜腺癌的早期诊断方面是否有优势。虽然这些研究是子宫内膜癌的诊断,而不是子宫内膜息肉恶性肿瘤的研究,但它们可以为息肉的保守治疗或手术治疗决策提供指导。Gemer等进行了一项回顾性多中心研究,比较无症状和有症状的绝经后子宫内膜癌患者的生存率<sup>[10]</sup>。他们发现,在诊断时患有IA期疾病的女性中,无症状的比例显著更高(82.1% vs. 66.2%); II-IV期或组织学高级别分化组间差异无统计学意义(表4)。有症状组术后需要辅助放疗的人数显著较多(40.6% vs. 30.5%),但5年无复发生存率、疾病特异性生存率和总生存率的组间差异无统计学

表4 绝经后无症状和有症状子宫内膜癌患者的生存率比较 (Gemer等<sup>[10]</sup>)

诊断时	无症状 (%)	有症状 (%)	P值 <sup>a</sup>
IA期	82.1	66.2	< 0.001
II期-IV期	23.5	23.8	0.90
高级别组织学	31.0	38.4	0.12
术后辅助放疗	30.5	40.6	0.02
5年无复发生存期	79.1	79.4	0.83
疾病特异性生存率	83.2	82.2	0.57
总生存率	79.7	76.8	0.37

<sup>a</sup>p<0.05视为有统计学差异。

意义(表4)。Segev等进行了系统评价和荟萃分析,以确定无症状患者诊断子宫内膜癌是否具有生存优势<sup>[18]</sup>。他们发现在无症状患者中I期肿瘤的发生率更高(相对风险为1.19)。然而,如前所述,这一发现与有症状女性相比,生存率并不高(高级别组织学比例、总生存期和无复发生存期无统计学意义)。

Gemer等和Segev等均未发现子宫内膜癌的早期诊断有生存优势;也就是说,无症状女性与有症状女性的生存率无差异<sup>[10,18]</sup>。此外,Fleming等针对接受他莫昔芬治疗的女性进行了一项研究,比较常规超声监测与超声检查对有症状(异常子宫出血)女性的影响,并在子宫内膜增厚或异常出血的情况下进行反射性宫腔镜检查。他们发现常规超声监测并没有为患者带来生存获益<sup>[8]</sup>。这些信息与已知的子宫内膜息肉中恶性肿瘤的低患病率一起,可能有助于降低患恶性肿瘤风险较低女性的宫腔镜息肉切除术的使用频率。

### 结论和实践建议

子宫内膜息肉是一种常见的病理表现,可见于各个年龄段女性。研究一致显示绝经期和异常子宫出血是增加恶变风险的危险因素。因此,我们建议对有症状和/或绝经后女性应保留在宫腔镜引导下息肉切除术,因为虽然子宫内膜息肉恶变的风险小,但与绝经前无症状女性相比,风险显著增加。此外,宫腔镜下息肉切除术在排除恶变的同时可以缓解症状,从而使这些女性额外获益。

其他危险因素,如高血压、肥胖、糖尿病和他莫昔芬的使用都与子宫内膜息肉恶变的风险增加有关。大息肉直径也应被视为手术切除标准,尽管Sasaki等使用了小于2 cm的临界值没有显示出与恶性肿瘤有关,但是Garuti等发现当息肉直径大于2.2 cm时与恶性肿瘤存在相关性<sup>[9,17]</sup>。

考虑到子宫内膜息肉恶性肿瘤的总体风险较低,尤其是绝经前和无症状的女性,以及所报告的25%的息肉消退率(尤其是直径<1 cm的息肉),可允许患者密切随访。然而,重要的是,要确保患者已被告知当前可用治疗的证据和风险,以便患者能够对自己的管理计划做出知情决定,尤其是在选择期待疗法或手术治疗方面。

子宫内膜息肉患者的个体化治疗管理是未来的可能方式,尤其是随着更多高质量的研究被发表。利用本文所提供的现有证据,提出以下关于子宫内膜息肉女性治疗管理的总结和实践建议:

- 子宫内膜息肉很常见,根据研究人群的不同,患病率可高达40%。

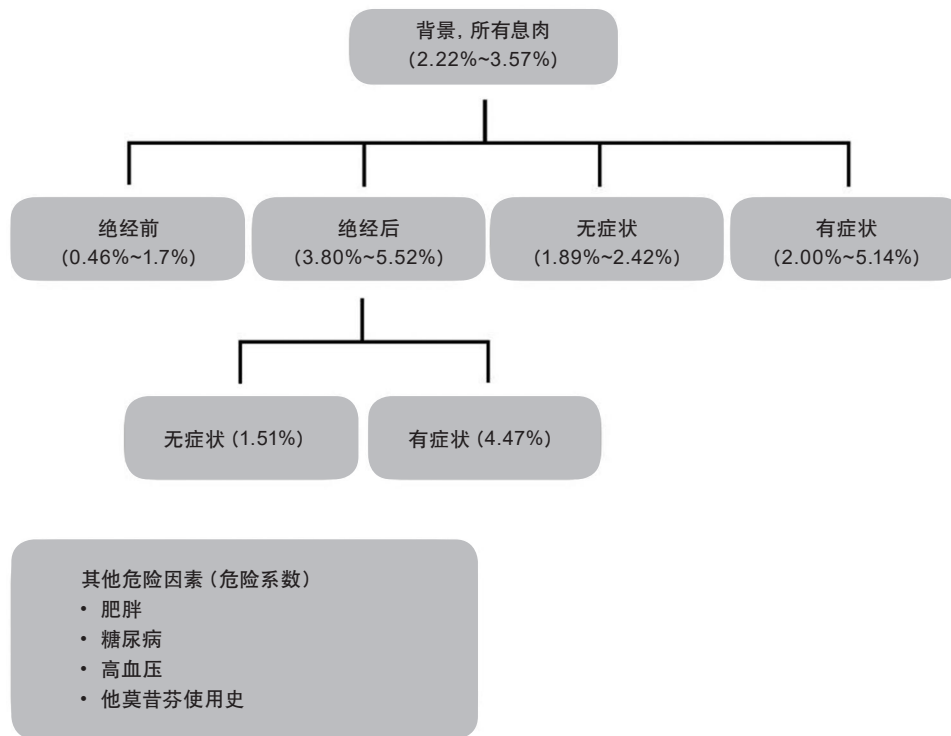


图1. 子宫内膜息肉的恶变风险。

- 绝大多数息肉是无症状的, 通常通过盆腔超声检查偶然诊断。
- 息肉最常见的症状是异常子宫出血和生育力低下。
- 恶变的风险较低 (图1)。
- 息肉恶变的主要危险因素是绝经期和异常子宫出血 (图1)。
- 需要考虑的其他危险因素包括高血压、肥胖、糖尿病和他莫昔芬的使用 (图1)。
- 经阴道超声检查是主要的诊断工具 (准确性受敏感性和特异性的广泛影响)。
- 直接可视化下宫腔镜检查是诊断的金标准。
- 保守治疗后, 25%的息肉消退 (尤其是直径<1 cm的息肉)。
- 没有有效的预防治疗措施。
- 没有有效的药物治疗方法。
- 唯一有效的治疗方法是手术。
- 推荐宫腔镜下子宫内膜基底水平的息肉切除术。
- 手术并非没有风险, 一些女性可能会拒绝手术治疗。
- 对于无症状的绝经前女性, 可选择保守治疗。
- 宫腔镜下息肉切除术是绝经前女性和所有异常子宫出血女性的推荐治疗方法。
- 与有症状的高危女性相比, 无症状高危女性的子宫内

膜癌早期诊断没有明确的生存获益, 对于子宫内膜息肉的女性患者亦是如此; 因此, 对于无异常子宫出血的绝经前和绝经后女性的息肉患者, 保守治疗可能是一种选择。

- 管理计划应个体化, 并与患者协商制定。

**Potential conflict of interest** No potential conflict of interest was reported by the author(s).

**Source of funding** Nil.

## 参考文献

1. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:3-10
2. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, et al. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:180-3
3. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:1210-22
4. de Rijk SR, Steenbergen ME, Nieboer TE, et al. Atypical endometrial polyps and concurrent endometrial cancer: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2016;128:519-25
5. Dominick S, Hickey M, Chin J, et al. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:

- CD007245
6. Domingues AP, Lopes H, Dias I, *et al.* Endometrial polyps in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:618–20
  7. Dreisler E, Stampe SS, Ibsen PH, *et al.* Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:102–8
  8. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, *et al.* Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg* 2018;105:1098–106
  9. Garuti G, Luerti M, Leone F, *et al.* Prevalence and predictors of atypical histology in endometrial polyps removed by hysteroscopy: A secondary analysis from the SICMIG hysteroscopy trial. *Facts Views Vis Obgyn* 2019;11:127–34
  10. Gemer O, Segev Y, Helpman L, *et al.* Is there a survival advantage in diagnosing endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal patients? An Israeli Gynecology Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:181.e1–181.e6
  11. Goldstein SR, Bakkum-Gamez JN, Barbieri RL, *et al.* Abnormal uterine bleeding and uterine pathology in women on tamoxifen therapy. Lee S, ed. *UpToDate*. 2020. Available from: [https://www.uptodate.com.acs.hcn.com.au/contents/abnormal-uterine-bleeding-and-uterine-pathology-in-women-on-tamoxifen-therapy?search=tamoxifen%20polyp&source=search\\_result&selectedTitle=1%150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com.acs.hcn.com.au/contents/abnormal-uterine-bleeding-and-uterine-pathology-in-women-on-tamoxifen-therapy?search=tamoxifen%20polyp&source=search_result&selectedTitle=1%150&usage_type=default&display_rank=1) [last accessed 30 Jan 2020]
  12. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, *et al.* The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34:5–22
  13. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, *et al.* The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:1197–205
  14. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:992–1002
  15. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, *et al.* Endometrial polyps: pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med* 2019;7:2050312119848247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6501471/>
  16. Pereira AK, Garcia MT, Pinheiro W, *et al.* What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps? *Climacteric* 2015;18:498–502
  17. Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo A, *et al.* Factors associated with malignancy in hysteroscopically resected endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:777–85
  18. Segev Y, Dain-Sagi L, Lavie O, *et al.* Is there a survival advantage in diagnosing endometrial cancer in asymptomatic patients? A systemic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2020;42:481–7
  19. Steinhoff MM, Goff B, Garcia RL, *et al.* Endometrial carcinoma: histopathology and pathogenesis. Lee S, ed. *UpToDate*. 2020. Available from: [https://www.uptodate.com.acs.hcn.com.au/contents/endometrial-carcinoma-histopathology-and-pathogenesis?search=endometrial%20cancer%20pathogenesis&source=search\\_result&selectedTitle=1%150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com.acs.hcn.com.au/contents/endometrial-carcinoma-histopathology-and-pathogenesis?search=endometrial%20cancer%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1%150&usage_type=default&display_rank=1) [last accessed 30 Jan 2020]
  20. Stewart EA, Barbieri RL, Chakrabarti A. Endometrial polyps. Lee S, ed. *UpToDate*. 2020. Available from: [https://www.uptodate.com.acs.hcn.com.au/contents/endometrial-polyps?search=endometrial%20polyp&source=search\\_result&selectedTitle=1%60&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com.acs.hcn.com.au/contents/endometrial-polyps?search=endometrial%20polyp&source=search_result&selectedTitle=1%60&usage_type=default&display_rank=1). [last accessed 30 Jan 2020]
  21. Uglietti A, Buggio L, Farella M, *et al.* The risk of malignancy in uterine polyps: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;237:48–56
  22. Wan YL, Holland C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review. *Climacteric* 2011;14:622–32
  23. Luerti M, *et al.* *J Minim Invasive Gynecol* 2018;26:1169–76.
  24. WHO Classification of tumours of the female reproductive organs. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. *WHO Series on Histological and Genetic Typing of Human Tumours*. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2014:126, 150

## 文后点评

子宫内膜息肉是一种常见的疾病，患病率约为40%，各个年龄段的女性均可能面临其带来的相关困扰。然而，目前关于子宫内膜息肉的诊治指南却十分有限，因此一篇最新的关于子宫内膜息肉的实践指南就显得弥足珍贵。

本文对现有的已发表的有关子宫内膜息肉的文献数据再次进行系统分析，旨在为子宫内膜息肉治疗提供循证实践指南，从而指导患者和临床医生做出最佳决策。文章通过子宫内膜息肉的患病率、发病机制、临床表现、息肉恶变率、恶变的危险因素、预防、诊断、治疗八个维度来对子宫内膜息肉进行详细阐述。结果表明，绝经期和异常子宫出血是子宫内膜息肉恶变的危险因素。其他危险因素，如高血压、肥胖、糖尿病和他莫昔芬的使用都与子宫内膜息肉恶变的风险增加有关。因此，建议对有症状或绝经后的子宫内膜息肉女性患者行宫腔镜下子宫内膜息肉切除术。此外，考虑到子宫内膜息肉恶性肿瘤的总体风险较低，对于绝经前和无症状的子宫内膜息肉女性，可允许患者期待治疗，密切随访。

随着生物医学模式向生物-心理-社会医学模式转变，在对疾病进行诊治决策前，要确保告知患者当前可用治疗的证据和风险，以便其能够对自己的诊治计划做出知情决定，尤其是在选择期待疗法或手术治疗方面。对于子宫内膜息肉的管理应做到个体化并与患者协商做出决策。

(江西省妇幼保健院 舒宽勇)

## 综述

# 绝经后女性阴道出血的临床处理

## Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women

J. Carugno

Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences Department, Minimally Invasive Gynecology Unit, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

翟子涵 陈佳仑 译 徐春琳 校

### 摘要

绝经期的特征是月经永久停止，是在完全闭经12个月后进行临床诊断。绝经发生的中位年龄是51岁，同时伴有生理衰老，因其他疾病或手术后（手术后绝经）的绝经可能发生得更早。由于循环中雌激素和孕激素减少，生殖器官发生进行性萎缩。这种衰老的生理过程也存在于子宫内膜水平。如果没有月经周期的周期性激素作用，绝经期间的子宫内膜就会萎缩。绝经后出血（postmenopausal bleeding, PMB）是临床医生常见的妇科主诉。PMB患者中约有10%存在子宫内膜癌。然而，也可能存在许多其他疾病，例如子宫内膜或宫颈息肉、生殖器萎缩或非妇科疾病。长期以来，刮宫术（dilation and curettage, D&C）一直是PMB患者的主要诊断方法。但是，新的检查方法已经取代了D&C。本综述旨在对绝经后女性阴道出血的临床管理的现有证据进行最新分析。

### ARTICLE HISTORY

Received 7 January 2020  
Revised 23 February 2020  
Accepted 1 March 2020  
Published online 1 April 2020

### 关键词

绝经；宫腔镜；  
绝经后出血；  
子宫内膜萎缩；  
子宫内膜厚度

### 引言

自然绝经是指女性经历了12个月的闭经后，月经周期永久结束。这是一个回顾性诊断。西方国家女性绝经的平均年龄为51.4岁<sup>[1]</sup>。生育期和绝经期之间的过渡期被称为“围绝经期”，开始于绝经前4年，其特征是经期不规律、包括促卵泡激素水平升高在内的一些内分泌变化，以及如失眠、潮热和阴道干燥的临床症状<sup>[2,3]</sup>。相反，对于没有达到自然绝经期的女性，卵巢切除后会发生手术绝经。药物引起的绝经或医疗性绝经发生在暴露于抑制卵巢功能药物的女性中，而诸如饮酒<sup>[4]</sup>、吸烟习惯<sup>[5]</sup>、被动吸烟<sup>[6]</sup>、杀虫剂暴露<sup>[7]</sup>以及需要夜班轮换的工作<sup>[8]</sup>等因素可能会导致早发性绝经。

无论绝经的原因如何，雌激素和孕激素的产生都明显减少，而雄激素（尤其是睾酮、硫酸脱氢表雄酮和雄烯二酮）的产生也有小幅降低。潮热和其他血管舒缩症状也是绝经过渡的重要部分，其长期影响可能包括骨质疏松症、阴道萎缩以及代谢变化所致的心脏病风险<sup>[9]</sup>。由于雌激素和孕激素水平降低，生殖器官经历了逐渐萎缩的过程<sup>[10]</sup>。这种进行性萎缩也发生在子宫内膜水平；没有周期性激

素的刺激，绝经期子宫内膜会萎缩。通常，在绝经期间使用外源性激素治疗可能会改变子宫内膜水平，子宫内膜可能在激素刺激下增殖，引起绝经后出血（postmenopausal bleeding, PMB）<sup>[11]</sup>。

具有生殖道病变的绝经期女性需要准确的诊断干预，以实现有效的治疗。PMB是常见的妇科主诉。临床医师必须分析出血的原因，因为高达10%的出血是癌症或癌前病变所致。过去，在全麻下进行刮宫术（dilation and curettage, D&C）是PMB诊断干预的金标准，但现已出现更新的、创伤较小的、基于诊室的研究方法。对PMB患者的理想诊断路径尚未达成共识。本综述旨在介绍现有的绝经后女性阴道出血的临床治疗证据。

### 发病率

PMB是常见的妇科主诉<sup>[12,13]</sup>。PMB的患病率随绝经后时间的推移而降低，从绝经后即刻的400/1000名女性/年下降到绝经后3年的42/1000名女性/年<sup>[12]</sup>。PMB的最常见原因是良性病变，例如下生殖道萎缩和子宫内膜息肉。然而，PMB中有4%~24%的患者可能患有子宫内膜癌或

癌前病变<sup>[14]</sup>。公认的子宫内膜癌危险因素是未产、肥胖、高血压、糖尿病、无对抗的雌激素治疗、使用选择性雌激素受体调节剂等药物<sup>[15,16]</sup>和某些遗传因素,例如林奇综合征<sup>[17]</sup>。

## 绝经后出血的原因

PMB通常由子宫内病变引起,但也可能来自其他妇科器官病变。此外,生殖道外器官如尿道、膀胱和直肠是绝经期出血的常见原因<sup>[18]</sup>(表1)。PMB患者的癌症风险升高,需要及时妇科评估<sup>[12,19,20]</sup>。因此,无论PMB的主诉其出血量多轻微,我们都应高度重视、不容忽视。

## 对绝经后出血女性的评估

### 病史和体格检查

对患者的初步评估应包括完整的病史,重点关注PMB的危险因素。重要的是,特别是在较年轻的患者中,通过询问末次月经的详细情况来初步确认绝经状态,确保已闭经12个月。一项流行病学研究表明,PMB的发病率随着年龄的增长而降低,但是子宫内膜癌的发生率随着绝经年限的增加而增加<sup>[12]</sup>。

表1 绝经后出血的常见原因

- 萎缩(阴道和/或子宫内膜)
- 息肉(宫颈和/或子宫内膜)
- 子宫肌瘤
- 新生物形成
  - 子宫内膜增生
  - 子宫内膜癌
  - 子宫颈癌
  - 其他生殖器官癌症
- 药物
  - 外源性雌激素
  - 他莫昔芬
  - 抗凝剂
  - 非处方药-草药/植物雌激素
- 感染
  - 阴道炎
  - 宫颈炎
  - 子宫内膜结核
- 非妇科疾病
  - 尿道炎
  - 尿路感染/癌症
  - 肛门/直肠/小肠疾病
- 其他
  - 异物

有助于确定出血原因的重要问题如下:

- (1) 出血是什么时候开始的,出血次数是多少?
- (2) 有无诱发因素如性交?
- (3) 是否有相关症状,如发热、疼痛和膀胱或肠功能的变化?
- (4) 是否使用处方或补充药物(激素治疗、抗凝剂、他莫昔芬、草药或膳食补充剂)?

检查应包括其他器官的症状,如泌尿系统症状,可能提示泌尿系统原因出血,血便或排便疼痛提示胃肠道疾病。应获得一份完整的个人史和家族史。子宫内膜癌的危险因素如肥胖、高血压、糖尿病和一些遗传性疾病,包括非息肉结直肠癌(林奇综合征)必须记录在案。对于可能导致PMB的药物的询问,如激素治疗、他莫昔芬、抗凝剂或膳食补充剂,都应该包括在内。

初步体格检查应包括对外生殖器和内生殖器的详细评估,目的是确定出血部位,寻找可疑病变、皮肤撕裂或异物的存在。还建议详细检查外阴、尿道和肛门。应进行阴道窥器检查,检查阴道粘膜,寻找萎缩性阴道炎或可疑阴道病变。宫颈细胞学检查(如有指征)应作为评价的一部分进行采集。任何疑似癌症的宫颈可见肉眼病变都必须进行活检。然后进行双合诊检查,以评估子宫大小、活动性、是否存在子宫附件的病变以及宫颈活动压痛。如果怀疑存在性传播感染性疾病,采集阴道拭子可能是合适的。总之,应该进行全面的体格检查,以寻找全身疾病的迹象。

## 影像研究

### 经阴道超声检查

经阴道超声检查是对PMB患者进行初步评估的合适手段<sup>[21]</sup>。子宫内膜回声厚度(endometrial echo complex, ECC),也称为“子宫内膜线”,通常是双层的,具有均匀的超声效果。应在子宫矢状面的最厚层对其进行测量(图1)。关于绝经后女性正常ECC的临界值尚未达成共识。数篇报道一致认为,均质ECC小于4 mm对PMB患者子宫内膜癌的阴性预测值大于99%<sup>[21-23]</sup>。然而,不同的子宫内膜厚度临界值已被提议可作为排除PMB患者子宫内膜癌的可靠的无创性方法。一项包括超过9000例患者的荟萃分析证实,使用3 mm的临界值检测子宫内膜癌的灵敏度为97.9% (95% CI: 90.1%~99.6%),特异性为35.4% (95% CI: 29.3%~41.9%)。使用4 mm的临界值将提供94.8% (95% CI: 86.1%~98.2%)的灵敏度和46.7% (95% CI: 38.3%~55.2%)的特异性,而使用





图1. 绝经后出血患者的子宫内膜回声厚度。注意均匀透亮的子宫内膜线。

小于5 mm的临界值时, 灵敏度降低至90.3% (95% CI: 80.0%~95.5%), 特异性提高至54.0% (95% CI: 46.7%~61.2%)<sup>[24]</sup>。

Timmermans等针对来自13项研究的数据 (包括2896例患者, 其中259例患有子宫内膜癌) 得出如下结论: 对子宫内膜癌的检测, 临界值5 mm的灵敏度为90%, 4 mm的灵敏度为95%, 3 mm的灵敏度为98%, 表明以前对子宫内膜厚度测量的荟萃分析可能高估了其在子宫内膜癌检出中的诊断准确性, 建议使用3 mm作为临界值<sup>[23]</sup>。一项针对PMB女性的近期研究表明, 就子宫内膜癌检出率而言, 3 mm的ECC的灵敏度为97%, 特异性为45.3%。ECC为4 mm时, 灵敏度为94.1%, 特异性为66.8%; 5 mm的ECC灵敏度和特异性分别为93.5%和74%<sup>[25]</sup>。

一项包括259例绝经后女性在内的前瞻性队列观察性研究评估了临界值3 mm和5 mm对子宫内膜癌检出率的影响。平均ECC为 $3.83 \pm 2.95$  mm (范围: 1~25 mm); 灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为62.2%、93.9%、68.3%和92.2%<sup>[26]</sup>。包括37,038例无症状女性在内的英国卵巢癌筛查合作研究发现, ECC的临界值6.75 mm具有84.3%的灵敏度和89.9%的特异性<sup>[27]</sup>。

### 盐水灌注超声检查

盐水灌注超声检查 (saline infusion sonography, SIS) 即将生理盐水溶液灌注到子宫腔中, 从而可以更好地评估腔内病变。最近的一项系统综述和荟萃分析评估了SIS检出PMB患者子宫内膜病理的诊断准确性, 报告SIS的灵敏度为86.5% (95% CI: 63.6%~100%), 特异性为91.1% (95% CI: 63.2%~100%)<sup>[28]</sup>。另一项使用宫腔镜检查病理学作为参考标准的研究报道, SIS的灵敏度为85.1%

(95% CI: 66.9%~100%), 特异性为84.5% (95% CI: 68.1%~100%)。作者得出结论, SIS可被视为对PMB女性进行分层的一种方法, 用于进一步的诊断检查和宫腔镜治疗<sup>[29]</sup>。

最后, 作者使用来自系统综述的汇总数据来评估SIS在异常子宫出血女性评估中的诊断准确性, 作者报告的灵敏度为95%, 特异性为88%。但是, 与绝经前女性相比, 绝经后女性的SIS识别子宫内膜病变的总体成功率 (87%) 明显较低 ( $p < 0.01$ )<sup>[30]</sup>。

### 三维超声检查

三维超声技术在妇科中的应用越来越多。利用三维超声检查评估子宫体积已成为许多妇科疾病的首选成像方法。很少有研究评价三维超声在PMB患者评估中的作用。对103例绝经后女性的子宫内膜厚度和子宫内膜体积的诊断性能进行了比较<sup>[31]</sup>。子宫内膜癌女性的平均子宫内膜厚度 (29.5 mm vs. 15.6 mm) 和子宫内膜体积 (39.0 ml vs. 5.5 ml) 均明显高于有良性疾病或无病变的女性<sup>[31]</sup>。

Opolskiene等报道了62例PMB且子宫内膜厚度 $\geq 4.5$  mm的患者行经阴道二维灰阶超声检查和三维能量多普勒超声检查<sup>[32]</sup>。恶性病患者的子宫内膜厚度和体积明显大于良性表现的患者; 子宫内膜癌患者子宫内膜和子宫内膜下层的血流指数明显较高。然而, 三维超声成像对子宫内膜良恶性鉴别的诊断性能并不优于二维超声检查对子宫内膜厚度的测量, 三维能量多普勒成像几乎没有增加子宫内膜厚度或体积的数值<sup>[32]</sup>。

### 超声的局限性

盆腔超声检查应作为PMB患者的初步评估。然而, 我们并非总是能够在所有患者中获得可靠的子宫内膜线测量结果<sup>[33]</sup>。子宫的病理表现如子宫肌瘤、子宫腺肌病或先前的子宫手术的存在会增加获得子宫内膜线可靠测量的难度<sup>[21]</sup>。如果超声检查未能对子宫内膜进行充分的评估, 则应采用另一种评估方法<sup>[34]</sup>。

### 子宫内膜活检

传统上, D&C是评估PMB患者的首选方法。但是, 早在1975年, 研究人员就承认使用这种盲法活检诊断技术, 超过50%的子宫内腔未被取样<sup>[35]</sup>。随后, 诊室内子宫内膜取样装置可用。一项荟萃分析评估了市售的子宫内膜采样装置, 发现绝经后女性的子宫内膜癌检出率对于Vabra装置为97.1%, 对于Pipelle装置为99.6%<sup>[36]</sup>。不久之后, Rodriguez等证明他们平均只取样腔体的4%<sup>[37]</sup>。如果病变占宫腔的50%以下 (局灶性病理), 盲法活检可能会漏诊。

因此,盲法活检程序仅在提示疾病时才具有诊断意义,但如果没有活检证实的疾病,则应通过超声或宫腔镜对子宫内膜腔进行进一步评估<sup>[21]</sup>。

### 宫腔镜检查作为首选诊断方法在可疑宫内病变的绝经期患者中的益处

Loffer在最近的社论中提及:“现在是使宫腔镜检查成为排除子宫内膜恶性肿瘤的诊疗标准的时候了”<sup>[38]</sup>。在检测结构性子宫内膜病变方面宫腔镜优于盲法子宫内膜活检(blind endometrial biopsy, EMB)<sup>[39]</sup>、D&C<sup>[40]</sup>和超声检查<sup>[41]</sup>。宫腔镜检查也广为患者所接受。一项调查患者对PMB评估偏好的研究表明,95%的患者更喜欢宫腔镜检查而不是超声检查,尤其是对于即刻治疗良性病变的额外获益<sup>[42]</sup>。

在以下任一情况下,建议使用宫腔镜直接可视化下行EMB诊断:

- 子宫内膜在超声检查中不能充分显示。
- 持续性阴道出血。
- 可疑结构性或局灶性病变。
- 通过盲刮获得的样本不足或无法诊断。

宫腔镜检查应被视为PMB患者的辅助诊断工具。在没有阴道窥器或触手的情况下进行的诊室阴道镜宫腔镜检查(“无接触技术”)正在取代传统的宫腔镜检查方法。通常认为该过程无痛且安全<sup>[43]</sup>。

### 用于PMB患者的诊断策略

对于PMB患者的理想诊断方法尚未达成共识。许多指南建议使用阴道超声作为诊断检查的第一步。Clark等提出了一种策略,即经阴道超声采用4 mm的临界值,然后进行子宫内膜采样是一种经济有效的策略<sup>[44]</sup>。存在PMB的患者的诊断性检查顺序应根据临床判断、可用资源和患者偏好而有所不同(图2)。

### 特殊情况

#### 接受激素治疗的女性

与未接受激素治疗的女性相比,接受激素治疗的阴道出血(突破性出血)的绝经后女性子宫内膜癌的风险要低得多<sup>[45]</sup>。然而,那些接受周期性孕激素治疗和持续性孕激素方案治疗的女性,如果有非预期性出血,则应该进行相应检查。接受激素治疗的女性阴道出血的常见原因是

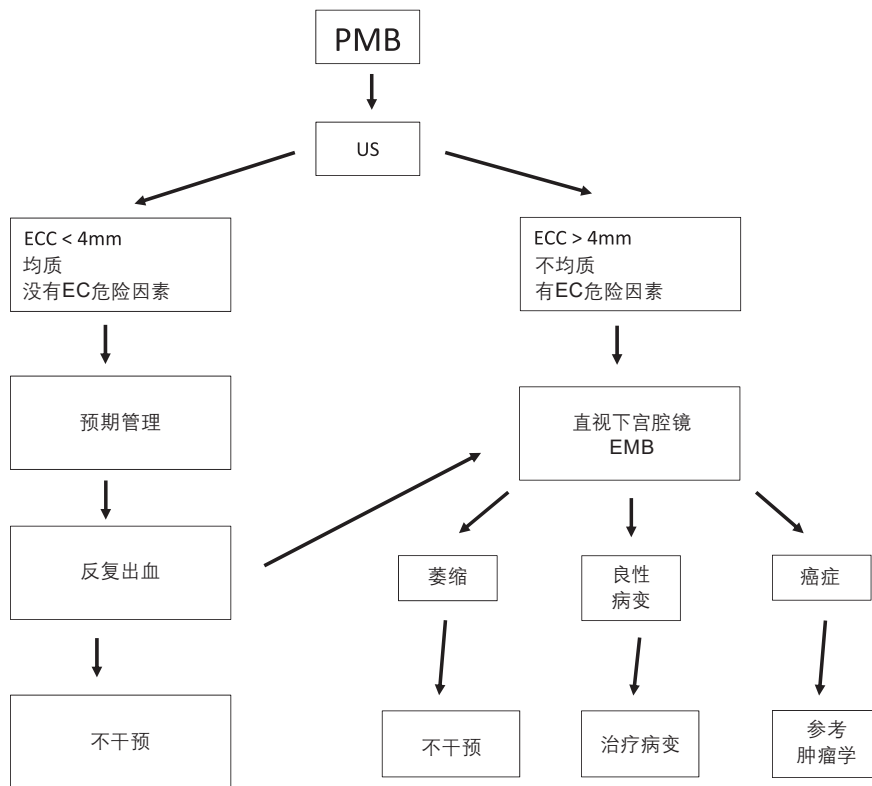


图2. 绝经后出血患者的管理法则。EC, 子宫内膜癌; ECC, 子宫内膜回声厚度; EMB, 子宫内膜活检; PMB, 绝经后出血; US, 超声。

依从性差、肝脏疾病、药物相互作用、良性妇科疾病例如子宫内膜息肉或宫颈息肉、宫颈炎以及泌尿道、胃肠道等的非妇科病理表现。

### 接受他莫昔芬治疗的患者

选择性雌激素受体调节剂的使用是治疗乳腺癌的基石。由于他莫昔芬对子宫内膜雌激素受体的直接刺激作用，因此接受他莫昔芬治疗的女性子宫内膜癌的风险要高出6倍<sup>[46]</sup>。它通常会引发弥漫性增厚的子宫内膜下囊性改变。对接受他莫昔芬治疗的患者的子宫监测存在争议<sup>[47]</sup>。所有即将接受他莫昔芬治疗的患者应接受有关子宫内膜癌相关风险的治疗前咨询，并应鼓励其披露任何可能发生的异常阴道出血<sup>[48]</sup>。对所有接受他莫昔芬治疗出现异常妇科症状的患者进行检查已达统一意见。但是，目前不建议对使用他莫昔芬的无症状女性进行常规筛查<sup>[47]</sup>。在最近的一项系统综述和荟萃分析中，探讨了接受他莫昔芬长期治疗的患者子宫内膜癌的累积风险，与使用他莫昔芬的标准5年使用时间相比，延长治疗的风险从1.5%增加到3.2%（相对风险2.29，95% CI: 1.6~3.2； $p < 0.001$ ）。作者得出结论，对接受他莫昔芬治疗的无症状患者进行常规子宫内膜监测并没有明显的益处<sup>[49]</sup>。

### 子宫内膜息肉

子宫内膜息肉是PMB的常见原因。绝大多数子宫内膜息肉是良性的，但息肉内恶性肿瘤的发生率介于1.5%~12.9%之间<sup>[50,51]</sup>。与无症状的绝经后女性相比，伴有息肉的PMB绝经后女性患者的子宫内膜增生和癌症的风险高4.4倍。Ghoubara等在2625例PMB患者队列中评估了421例子宫内膜息肉患者。内膜增生或癌症的发生率为8%，子宫内膜厚度大于10 mm的人群患病风险增加5.5倍，体质指数 $>32.5 \text{ kg/m}^2$ 患病风险增加3.5倍。研究得出结论，在绝经期间息肉引起出血时，子宫内膜癌的发生率很高，建议切除所有出现PMB的绝经后女性患者的息肉<sup>[50,51]</sup>。最近的一项系统评价包括51项针对35,000例患者的研究，报告说绝经后女性的恶性息肉患病率为4.93%，若有出血则恶性风险更高（5.14% vs. 1.89%， $p < 0.0001$ ）。作者得出结论，不鼓励对有症状的患者进行期待治疗；但是，应根据整体风险特征和患者意愿进行个性化的最终决策<sup>[52]</sup>。

### 超声检查意外发现子宫内膜积液

仅在子宫内膜厚度大于4 mm的情况下，绝经后女性偶然发现无症状的子宫内膜积液代表病理性子宫内膜疾病<sup>[53,54]</sup>。Topçu等报道了141例超声检查发现子宫内膜腔内

有积液的无症状的绝经后女性患者得出结论，只要子宫内膜线 $<4 \text{ mm}$ ，偶然发现的子宫内膜腔内积液是良性疾病<sup>[55]</sup>。

### 组织取样不足

有时，EMB导致组织不足，从而导致额外干预。在最近的一项研究中，对103例50岁以上EMB报告组织不足的女性进行了回顾性评估<sup>[56]</sup>。46例女性（45%）没有进一步的干预，9例女性（9%）在3个月内进行了重复活检，58例女性（56%）进行了超声检查，8例女性（8%）接受了D&C，3例女性（3%）选择了子宫切除术。仅有1例初次活检组织不足以进行研究的患者被诊断为子宫内膜腺癌<sup>[56]</sup>。

Gonzalez Rios等在890例PMB患者的EMB中，有118例（13.2%）患者的EMB组织不足以进行诊断<sup>[57]</sup>。其中74例（62.7%）的患者进行了额外的组织采样：45例萎缩（61%），22例良性子宫内膜息肉（30%），6例增生性子宫内膜（8%）和1例子宫内膜癌（1.3%）。作者得出结论，PMB患者EMB的组织不足很少会导致严重的子宫内膜病变。

### 结论和未来考量

绝经后阴道出血是临床实践中经常遇到的患者主诉。对PMB患者的理想检查顺序仍存在争议。未来的研究应旨在以最少的干预获得更高的准确性。盲法活检程序可能会漏诊子宫内膜病变，尤其是局灶性病变，因此不鼓励这样做。在检查子宫内病变方面，宫腔镜下直视活检比盲法更准确，因此更应受到青睐。PMB是常见的妇科主诉，不容忽视。

**Potential conflict of interest** No conflict of interest to disclose.

**Source of funding** Nil.

### 参考文献

1. Sydora BC, Yuksel N, Veltri NL, et al. Patient characteristics, menopause symptoms, and care provided at an interdisciplinary menopause clinic: retrospective chart review. *Menopause* 2018;25:102–5
2. Burger HG. Unpredictable endocrinology of the menopause transition: clinical, diagnostic and management implications. *Menopause Int* 2011;17:153–4
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159–68
4. Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset. *Maturitas* 1997;26:21–5
5. Yang HJ, Suh PS, Kim SJ, Lee SY. Effects of smoking on meno-

- pausal age: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2007 to 2012. *J Prev Med Public Health* 2015; 48:216–24
6. Ertunc D, Tok EC, Aytan H, Gozukara YM. Passive smoking is associated with lower age at menopause. *Climacteric* 2015;18:47–52
  7. Akkina JE, Reif JS, Keefe TJ, Bachand AM. Age at natural menopause and exposure to organochlorine pesticides in Hispanic women. *J Toxicol Environ Health Part A* 2004;67:1407–22
  8. Stock D, Knight JA, Raboud J, et al. Rotating night shift work and menopausal age. *Hum Reprod* 2019;34:539–48
  9. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006;355:2338–47
  10. Gupta A, Desai A, Bhatt S. Imaging of the endometrium: physiologic changes and diseases: women's imaging. *Radiographics* 2017;37:2206–7
  11. Winter TC, 3rd. Endometrial thickness in symptomatic postmenopausal patients receiving hormone replacement therapy or tamoxifen. *Radiographics* 2018;38:658–9
  12. Astrup K, Olivarius N de F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:203–7
  13. Raouf SA, Gupta P, Papaioannou S, Pradhan P. Endometrial thickness for invasive investigations in women with postmenopausal bleeding. *Climacteric* 2011;14:117–20
  14. Bradshaw KD, Tait D. Postmenopausal bleeding. In: Marshburn PB, Hurst BS, eds. *Disorders of Menstruation*. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2011:166–83
  15. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618–29
  16. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491–505
  17. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *JCO* 2011;29:2247–52
  18. Wolman I. *Berek and Novak's Gynecology*. 15th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2012:1560
  19. Burbos N, Musonda P, Giarenis I, et al. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. *Menopause Int* 2010;16:5–8
  20. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int* 2010;16:9–11
  21. ACOG Committee Opinion No. 734: The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2018;131:e124–e9
  22. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558–65
  23. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160–7
  24. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799–816
  25. Wong AS, Lao TT, Cheung CW, et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG* 2016;123:439–46
  26. Kasraeian M, Asadi N, Ghaffaripasand F, Karimi AA. Value of transvaginal ultrasonography in endometrial evaluation of non-bleeding postmenopausal women. *Climacteric* 2011;14:126–31
  27. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol* 2011;12:38–48
  28. Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:60–4
  29. Vroom AJ, Timmermans A, Bongers MY, van den Heuvel ER, Geomini P, van Hanegem N. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:28–34
  30. Kroon CD, Bock GH, Dieben SWM, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003;110:938–47
  31. Gruboeck K, Jurkovic D, Lawton F, Savvas M, Taylor A, Campbell S. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:272–6
  32. Opolskiene G, Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. Three-dimensional ultrasound imaging for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness of at least 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:94–102
  33. Ragupathy K, Cawley N, Ridout A, Iqbal P, Alloub M. Non-assessable endometrium in women with post-menopausal bleeding: to investigate or ignore. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:375–8
  34. Practice Bulletin No. 149: endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1006–26
  35. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45:537–41
  36. Dijkhuizen FPHLJ, Mol BWJ, Brölmann HAM, Heintz APM. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89:1765–72
  37. Rodriguez MH, Platt LD, Medearis AL, Lacarra M, Lobo RA. The use of transvaginal sonography for evaluation of postmenopausal ovarian size and morphology. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159: 810–14.
  38. Loffer FD. The time has come to quit relying on a blind endometrial biopsy or dilation and curettage to rule out malignant endometrial changes. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26:1207–8
  39. Angioni S, Loddo A, Milano F, Piras B, Minerba L, Melis GB. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:87–91
  40. Gebauer G, Hafner A, Siebzehrubl E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:59–63
  41. Bingol B, Gunenc Z, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:54–8
  42. Timmermans A, Opmeer BC, Veersema S, Mol BW. Patients' preferences in the evaluation of postmenopausal bleeding. *BJOG* 2007; 114:1146–9
  43. Sardo ADS, Calagna G, Di Carlo C. Tips and tricks in office hysteroscopy. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2015;4:3–7
  44. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG* 2006;113: 502–10

45. Burbos N, Musonda P, Duncan TJ, Crocker SG, Nieto JJ, Morris EP. Postmenopausal vaginal bleeding in women using hormone replacement therapy. *Menopause Int* 2012;18:5–9
46. Bakour SH, Timmermans A, Mol BW, Khan KS. Management of women with postmenopausal bleeding: evidence-based review. *Obstet Gynecol* 2012;14:243–9
47. Suh-Burgmann EJ, Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med* 1999;131:127–35
48. Committee Opinion No. 601: tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2014;123:1394–7
49. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg* 2018;105:1098–106
50. Ghoubara A, Sundar S, Ewies AA. Predictors of malignancy in endometrial polyps: study of 421 women with postmenopausal bleeding. *Climacteric* 2018;21:82–7
51. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:1197–205
52. Uglietti A, Buggio L, Farella M, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;237:48–56
53. Curcic A, Djurdjevic S, Mihaldzic-Tubic S, Mladenovic-Segedi L, Maksimovic M. Ultrasound detection of endometrial fluid in postmenopausal women. *Med Pregl* 2009;62:337–41
54. Seckin B, Ozgu-Erdinc AS, Dogan M, Turker M, Cicek MN. The utility of endometrial thickness measurement in asymptomatic postmenopausal women with endometrial fluid. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:230–3
55. Topçu HO, Taşdemir Ü, İslimye M, Bayramoğlu H, Yılmaz N. The clinical significance of endometrial fluid collection in asymptomatic postmenopausal women. *Climacteric* 2015;18:733–6
56. Chopra V, Sangha R, Gadde R, Alkhoory W. Endometrial biopsies with insufficient tissue: descriptive analysis and cancer outcomes in women aged 50 and above [26G]. *Obstet Gynecol* 2018;131:825
57. Gonzalez Rios AR, Chu Lam MT, Shollenberger C, Wagner J, Anasti J. Tissue insufficient for diagnosis on endometrial biopsy: what's the next step? [11]. *Obstet Gynecol* 2016;127:735

## 文后点评

绝经后出血 (PMB) 是指发生在末次月经后12个月或以上的出血, 是一种常见的妇科疾病, 占妇科门诊就诊人数的5%。大约十分之一的女性会出现绝经后出血。PMB的原因包括非生殖器官、子宫外生殖器官或子宫部位的出血。可能与PMB相关的子宫病变包括子宫内膜萎缩、息肉、雌激素治疗、异物、创伤、感染、子宫内膜增生和癌。其中约有10%的PMB的病因是子宫内膜癌或癌前病变。虽然PMB并不总是癌症的症状, 但任何出血量, 无论多少, 都需要由妇科医生进行全面彻底的评估。评估前, 要注意详细询问病史, 要对内外生殖器进行仔细的妇科检查, 排除子宫内膜增生和癌是评价绝经后出血患者的关键问题。高血压、肥胖、多囊卵巢疾病、糖尿病、他莫昔芬治疗、结肠癌或乳腺癌是除了年龄以外的子宫内膜癌的危险因素。经阴道超声检查测量子宫内膜厚度已成为异常子宫出血患者的常规程序和初步评估方法, 有作者提出经阴道超声检查采用4 mm的临界值, 进行子宫内膜采样是一种经济有效的策略。门诊子宫内膜活检和D&C一样, 被认为是获得子宫内膜组织的金标准。对于子宫内膜在超声检查中未充分显示; 持续性阴道出血; 可疑结构性或局灶性病变; 通过盲刮获得的样本不足或无法诊断时建议使用宫腔镜下子宫内膜活检。宫腔镜可以使子宫腔可视化, 并可有机会进行有针对性的活检和子宫内膜息肉的摘除。

总之, 绝经后阴道出血是临床实践中经常遇到的主诉, 对PMB患者的理想检查顺序仍存在争议。未来的研究应旨在以最少的干预获得更高的准确性, 我们应该根据临床判断、可用资源和患者偏好, 使用正确的诊断工具来评估每例患者。

(河北医科大学第二医院 徐春琳)

## 综述

# 绝经后宫腔镜检查：宫腔内病变的诊断与处理

## Hysteroscopy in postmenopause: from diagnosis to the management of intrauterine pathologies

R. Fagioli<sup>a</sup>, A. Vitagliano<sup>b</sup>, J. Carugno<sup>c</sup>, G. Castellano<sup>d</sup>, M. C. De Angelis<sup>e</sup> and A. Di Spiezio Sardo<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics, Gynecology, Urology Sciences and Reproductive Medicine, University of Naples Federico II, Naples, Italy; <sup>b</sup>Unit of Gynecology and Obstetrics, Department of Women and Children's Health, University of Padua, Padua, Italy; <sup>c</sup>Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences Department, Minimally Invasive Gynecology Unit, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA; <sup>d</sup>Department of Neuroscience, Reproductive Sciences and Dentistry, University of Naples Federico II, Naples, Italy; <sup>e</sup>Department of Public Health, University of Naples Federico II, Naples, Italy

胡敏译 唐良菘校

### 摘要

随着人类整体预期寿命的增加，女性绝经后寿命延长了约三分之一。临床上绝经后出血 (postmenopausal bleeding, PMB) 是妇科患者就诊的常见主诉，约10%的PMB患者由子宫内膜癌所致，也可以由子宫内膜息肉或宫颈息肉，生殖器萎缩或其他非妇科疾病等引起出血。宫腔镜取代了盲目的非直视检查，是诊断和治疗子宫腔内病变的金标准，妇科医师应熟练运用宫腔镜对绝经后患者妇科疾病进行诊断和治疗。本文旨在报道目前关于宫腔镜在诊断和治疗有宫内病变的绝经后女性患者中作用的证据。

### ARTICLE HISTORY

Received 22 January 2020  
Revised 5 March 2020  
Accepted 29 March 2020  
Published online 12 May 2020

### 关键词

绝经期；绝经后出血；  
宫腔镜检查

### 引言

在近数十年的时间里，绝经后女性总数随着人群总体预期寿命的增加而增加。当前，绝大多数女性会在绝经后度过其人生三分之一以上的时间，增加了女性患绝经后妇科疾病的风险。值得注意的是，子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 是发达国家最常见的妇科癌症，约80%的病例发生在绝经后。因此，准确评价绝经后女性宫腔情况极为重要。

异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding, AUB) 是绝经后女性子宫内病变最常见的临床表现，发生率约为女性的12%。绝经后出血 (postmenopausal bleeding, PMB) 的常见原因包括EC、子宫内膜增生 (endometrial hyperplasia, EH)、子宫内膜息肉 (endometrial polyps, EP)、子宫内膜炎、萎缩性子宫内膜、子宫肌瘤、宫颈息肉和宫颈癌等。大多数宫腔内病变无临床症状，是在因其他病因进行超声检查或健康体检时偶然发现的<sup>[1]</sup>。

传统诊断宫腔内病变的方法，主要采用在手术室全麻下行盲式诊刮术取样，由于无法直视宫腔内情况，可能因为无法获取满意的活检标本而导致子宫内膜疾病的漏诊、误诊。在过去十年中，宫腔镜检查已逐步取代盲式宫腔诊刮术，成为诊治绝经前、绝经后女性宫腔内疾病的金

标准<sup>[2]</sup>。

现代宫腔镜技术的发展，使人们能够在宫腔内“落眼”，引发了妇科内镜检查的一场哥白尼式革命。宫腔镜检查是唯一可以直视子宫内腔的技术。此外，使用具有工作通道和连续流动系统的“新一代”小直径宫腔镜，可以无需宫颈扩张或麻醉下进行子宫内膜靶向活检，在门诊即能经宫腔镜手术治疗许多宫内疾病<sup>[3]</sup>。这类新技术优势特别适用于宫内病变发生率最高的绝经后女性。

本文对宫腔镜在诊断和治疗绝经后女性宫内疾病中的作用提供最新综述。

### 绝经后女性诊断性宫腔镜检查：临床指征

尽管多个国际指南依旧建议使用超声检查作为筛查结构性子宫异常的一线工具，但在实际工作中宫腔镜技术仍是评估绝经后女性子宫腔内情况的金标准选择。

对于绝经期间具有以下临床指征时常建议进行宫腔镜检查：

- 无症状患者子宫内膜增厚大于10 mm或子宫内膜厚度大于4 mm同时伴有PMB；
- 无临床症状，超声检查时偶然发现异常：如子宫内膜血

管分布增多、子宫内膜回声不均或宫腔积液等；

- 复发性PMB；
- 超声检查或超声造影发现可疑的局灶性子宫内膜病变。

在所有上述情况下，宫腔镜检查的主要目的是通过组织学分析排除癌前病变或癌症。绝经后患者的EC发生率为0.7%，但肥胖、高血压<sup>[4,5]</sup>和高龄<sup>[6]</sup>等其他危险因素可导致患者的EC发生率增加。绝经后女性的AUB发生率约为4%~11%<sup>[7]</sup>，患EC的风险约为10%~15%<sup>[8,9]</sup>。然而，绝经后女性阴道出血的原因多为良性疾病<sup>[10]</sup>。在绝经后早期，EH、使用激素治疗和黏膜下肌瘤也是导致出血的常见原因<sup>[11]</sup>。部分女性会出现AUB复发，反复发作的AUB导致EP的发生率远高于单次出血者<sup>[11]</sup>。

子宫内膜厚度是子宫内膜恶性肿瘤的重要预测指标。具体来说，如果子宫内膜厚度超过11 mm，患EC的概率可增高4.7倍<sup>[12]</sup>。

激素治疗或他莫昔芬的使用是EC的另一个独立危险因素，该风险具有时间依赖性，必须定期密切监测接受他莫昔芬治疗的无症状女性的临床表现。如果有症状或超声检查发现子宫内膜增厚，建议行宫腔镜检查<sup>[13,14]</sup>。

## 绝经后女性诊断性宫腔镜检查：技术方面

在进行宫腔镜检查之前，获得全面的临床病史非常重要，并应将存在的EC危险因素记录在案。

影响绝经后患者在门诊行宫腔镜检查的主要障碍，以及未能完成手术操作的首要原因是宫颈狭窄和术中无法忍受的疼痛<sup>[15]</sup>。为了便于手术，研究者在多项研究中尝试在患者诊断性宫腔镜检查前给予前列腺素类药物，近期的荟萃分析显示其对手术成功率无影响<sup>[16]</sup>。同样，宫旁局部麻醉药的疗效亦不确定。相反，有研究证实，检查前使用宫颈内或宫颈旁阻滞效果较好，可考虑在绝经后女性的常规诊疗实践中使用<sup>[16]</sup>。

影响诊断性宫腔镜在门诊广泛成功使用的最重要因素是仪器和相关技术方法。皇家妇产科学院 (Royal College of Obstetrics and Gynaecology, RCOG) 指南<sup>[16]</sup>建议使用小型宫腔镜 (2.7 mm, 外鞘直径为3~3.5 mm) 用于门诊诊断性宫腔镜检查，可大大减少患者的不适感。Giorda等研究发现，采用直径3.5 mm的宫腔镜相比直径5 mm的器械，患者的疼痛感更轻，尤其是在绝经后女性中的疼痛感差异更明显<sup>[17]</sup>。操作者只需小心地将宫腔镜插入阴道中，后将器械缓慢深入至阴道后穹窿，直到清晰见到宫颈外口为止，这种技术可以在不借助内窥镜或窥阴器的情况下，无创伤地将宫腔镜插入宫颈外口，被称为阴道镜

检查或“无接触技术”。这种方法极大程度地减少了患者的不适感，允许在严重阴道萎缩和大多数宫颈狭窄病例中完成手术操作<sup>[18,19]</sup>。

对绝经后患者行门诊宫腔镜检查的关键技术是膨宫介质类型和充盈压。通常是生理盐水优于二氧化碳，前者在有血块和碎屑的情况下看的更清楚，同时可以使用双极手术器械。为了保持视野清晰和宫腔的持续扩张，建议使用电子液体管理系统。在宫腔镜检查期间，膨宫压的理想状态应保持低于70 mm Hg (即输卵管入口处的压力)，可以最大程度减少膨宫介质进入腹腔。这些预防措施也可减轻患者尤其是绝经后患者在宫腔镜手术操作过程中的不适感<sup>[20]</sup>。

进入宫腔后，宫腔镜检查的主要目的是通过直观观察子宫内膜以排除恶性或癌前病变的存在。由于缺乏激素刺激，绝经后女性的子宫内膜萎缩、菲薄、呈粉白色。但子宫内膜也会随停经时间长短及患者体质指数 (BMI) 等情况发生变化。宫腔镜检查医师应仔细评估子宫内膜厚度、颜色、血管化情况和均质性。任何局灶性子宫内膜病变都应仔细检查，注意病灶大小、颜色、一致性和血管化情况。若发现有坏死区域，质地松脆，接触处易出血，异常血管化且伴有宫腔结构改变等异常情况，强烈提示恶性肿瘤可能<sup>[21,22]</sup>。在检查及手术过程中，必须对所有可疑区域进行活检，将病灶切除并送检以进行病理学评价。

子宫内膜活检有几种方法，现行标准方法为“穿刺活检”。2002年，Bettocchi等引入了一种新的活检技术，称为“抓取活检”，即一旦确定了样本区域，就放置鳄鱼钳，钳口张开，平行于子宫内膜，然后拖动颌部在组织上移动约0.5~1 cm，然后将颌部闭合，钳取组织黏膜，然后在将钳尖撤回到手术通道的情况下取出<sup>[23]</sup>。一些作者还建议在可疑区域进行靶向活检，以及“随机子宫内膜活检”，以提高诊断评估的敏感性和特异性<sup>[3,23,24]</sup>。

若活检区域内膜萎缩时，采用不同的方法更合适。这涉及及使用通过宫腔镜操作通道插入的5-Fr剪刀或双极电极，使用这些器械进行精确切割，以便采集组织样本，最后用鳄鱼钳将其取出 (图1)<sup>[25]</sup>。

门诊宫腔镜检查治疗过程中，与手术相关的常见不良事件是血管迷走神经反应和子宫渗透/穿孔。为降低血管迷走神经反应的发生率，采取上述措施预防和减轻患者的疼痛和不适非常重要。如果怀疑产生假通道的情况，建议立即停止手术并使用超声检查评价子宫的完整性<sup>[20]</sup>。

## 绝经后女性宫腔镜下临床治疗

### 子宫内膜息肉

EP是子宫内膜的局灶性病变，由围绕血管核心的子

宫内膜腺体和间质增生所致。EP是最常见的宫腔内病变，一般人群中的发病率约8%，绝经后女性患病率可高达20%<sup>[26,27]</sup>。EP多为良性病变(95%)，但可能与癌前病变和恶性疾病相关<sup>[28]</sup>。

绝经后患者发生非典型增生或EC区域的EP发生风险较高，患病率约为3.8%<sup>[29]</sup>。根据Daniele等的报道，宫腔镜检查在非典型EP的诊断中具有很高准确性，其阴性预测值为100%，阳性预测值为85.7%<sup>[30]</sup>。但来自其他研究的数据显示，仅根据宫腔镜检查结果来判定EP的性质需要格外谨慎。Ghoubara等<sup>[5]</sup>最近的一项研究表明，外观看起来是良性的EP也可能隐藏非典型细胞，尤其在肥胖患者(BMI>32.5 kg/m<sup>2</sup>)和子宫内膜厚度>10.8 mm的情况下风险增加。若同时存在AUB时，非典型EP的风险可进一步增加到5%<sup>[5]</sup>。尽管在无状态患者中切除EP的指征尚存争议，但由于担心漏掉潜在恶性肿瘤病变，尤其合并有EC危险因素者，目前选择“谨慎切除”EP的做法更为普遍。

#### 子宫内息肉的宫腔镜诊断

宫腔镜检查不仅可以诊断EP，还可以为临床制定治疗方案提供重要信息。内窥镜检查可以评估息肉的数量、大小、位置、一致性以及EP的血管分布情况。Giannella等在2014年的一项研究中，报道了在接受门诊宫腔镜检查的

无临床症状的绝经后女性中，癌前病变及恶性病变的发生率较低<sup>[31]</sup>。

#### 子宫内息肉的宫腔镜治疗

绝大多数宫腔镜下息肉切除术可以在门诊进行。门诊宫腔镜手术能否顺利开展取决于妇科医生的经验及EP的特征(息肉的大小、数量、解剖部位)以及可使用的手术器械。Luerti等在最近的研究中报道，门诊宫腔镜子宫息肉切除术与住院息肉切除术相比，门诊宫腔镜子宫息肉切除术的术中并发症风险较低，且成本效益更高<sup>[3]</sup>。鉴于此，门诊宫腔镜检查或手术可作为去除EP的金标准。

采用5-Fr的剪刀和/或抓钳等器械切除小的EP(<0.5 cm)，可以最大程度降低手术成本。Garuti等认为门诊采用即诊即治的方式在息肉治疗中是一种有价值的选择，约80%的绝经后患者可通过门诊宫腔镜手术彻底切除息肉<sup>[32]</sup>，且电切手术与机械手术相比，未观察到EP切除率、手术时间或诱发的盆腔不适方面存在任何差异。对于较大的EP取出困难者，可先用剪刀或双极电极将其切成小碎片，再用抓钳或有齿钳取出。

2005年，一种新型的宫腔内组织切除器械，又称为“剃须刀”的宫腔镜器械用于临床。切除组织的过程很简单，将刀片放在与组织紧密接触的位置就可以剪去拟切除

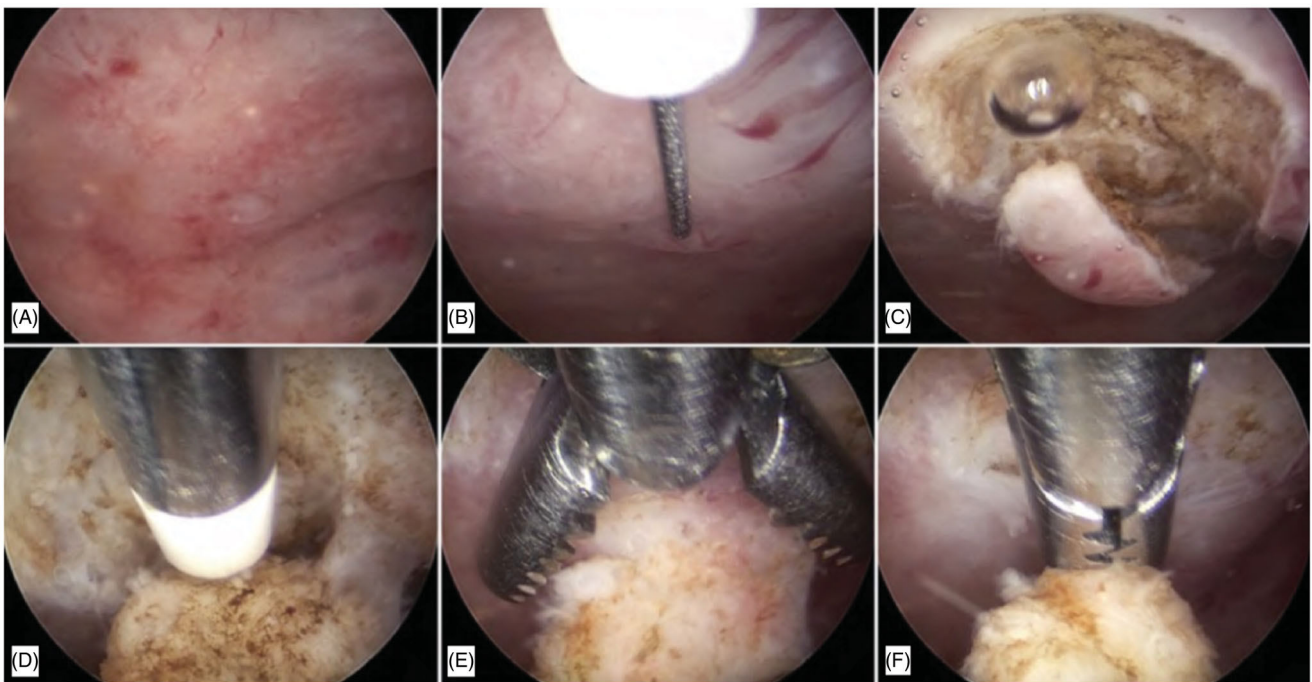


图1. 使用双极电极在萎缩性子宫内膜上进行子宫内膜活检的技术。一旦确定了活检靶区(A)，应引导双极电极平行于要取样的区域(B)、肌层(C和D)，并切除活检，避免切到肌层。一旦取样的子宫内膜组织从下面的子宫肌层中分离出来，使用鳄鱼钳(E和F)将其取出。



的组织,学习曲线非常快,手术时间短,满足了门诊手术的要求。Smith等在2014年报道,与电切相比,用剃须刀完成息肉切除的时间明显缩短,中位时间仅相当于传统电切术的一半,完整切除病变的比率更高<sup>[33]</sup>。最近的一项系统性综述证实了上述结果,该综述比较了三种主要宫内组织切除器械(Truclear<sup>®</sup>、Myosure<sup>®</sup>或IBS<sup>®</sup>)与传统电切术取出EP相比的结果<sup>[34]</sup>。

最近,连续流式微型电切镜面世,这类新器械结合了传统切除和小型化器械的优点,可在门诊切除直径约3 cm大小的EP,同时将患者的不适感降到最低,并避免需要麻醉的风险<sup>[34]</sup>。微型电切镜的使用对于麻醉风险较高的绝经后女性特别有益(图2)。

2016年,Dealberti等建议使用微型电切镜,尤其是对于经验不足的妇科医生或对子宫颈狭窄扩张困难的患者进行检查治疗时<sup>[35]</sup>。这种新手术方式特别适用于采用传统切除手术存在麻醉风险的绝经后女性,可作为需住院行息肉摘除患者的有效替代方案。

2015年,Franchini等研究证实,尽管术中标本存在热损伤或组织粉碎的情况,但在门诊宫腔镜手术中使用的器械或双极能量或宫腔镜粉碎器切除的EP,可为病理学诊断提供足够的组织,这三种技术在组织学检查的充分性方面无差异,不影响最终病理学诊断结果<sup>[36]</sup>。

由于新技术的广泛开展,只有那些无法忍受门诊宫腔镜手术操作或因息肉太大和/或数量太多,手术时间长的患者,才考虑住院行全麻下宫腔镜息肉切除术。

### 子宫内膜增生

EH包括一系列组织学改变,其组织学特征为子宫内

膜上皮异常过度生长及子宫内膜腺体与间质比例增加。世界卫生组织最新的分类<sup>[37]</sup>将EH分为良性增生和不典型增生/子宫内膜上皮内瘤变。EH由波动的雌激素长期刺激子宫内膜所致,常常见于围绝经期,发病高峰年龄在50~65岁之间。在绝经后女性中,EH的发生主要与肥胖或激素补充治疗有关<sup>[38]</sup>。

多数EH患者伴有AUB,也有部分EH患者完全无症状,仅在常规超声检查时发现子宫内异常增厚<sup>[39]</sup>。

### 子宫内膜增生的宫腔镜诊断

宫腔镜检查对EH诊断的准确性仍是有争议的问题。事实上,采用宫腔镜检查和组织病理学对诊断子宫内膜增生的一致性,文献报道有差异<sup>[31,40-42]</sup>。

与癌前病变和恶性病变相比,宫腔镜检查获得的良性病变的视觉准确性通常更高。事实上,如2017年最近的一项研究报告所示<sup>[43]</sup>,诊断增生的视觉准确性较差,灵敏度和特异性分别为25.0%和96.6%。

EH的宫腔镜下表现多种多样,可表现为疏松的、白色的、易碎的内膜病变,同时伴有明显的血管化;有时仅表现为腺体开口结构异常(如腺体增厚、密度不规则、腺腔扩张等)。有时EH仅表现为息肉样子宫内膜增生,有时病变甚至长在EP的表面。迄今为止,EH缺乏标准化的宫腔镜诊断标准,经宫腔镜诊断EH的准确性高度依赖于操作者的经验。文献报道指出,内镜检查时行目标组织活检可提高门诊宫腔镜诊断EH的准确性<sup>[43]</sup>。一些学者还建议在可疑区域进行靶向活检,同时行“随机子宫内膜活检”,以提高诊断性评估的灵敏度和特异性<sup>[3,23,24]</sup>。

通常认为在常规宫腔镜检查时发现子宫内膜局灶性



图2. 使用微型电切镜(16-Fr)(Karl Storz, Tuttlingen, Germany)对一名绝经后女性进行息肉切除术。

或广泛性增厚、伴有不规则血管网、腺体开口结构扭曲和拥挤,以及腺体囊肿的形成,是靶向子宫内膜活检的适用指征<sup>[44]</sup>,只有病理学检查才能明确病变的性质。

### 子宫内膜增生的宫腔镜治疗

对不伴异型的EH,金标准治疗方法是口服或局部使用孕激素,超过90%的患者EH可以逆转<sup>[45]</sup>。宫腔镜治疗联合电切镜下子宫内膜去除术通常适用于药物治疗禁忌或无效的患者<sup>[46]</sup>。

对于伴异型的EH绝经后女性,发展为EC的风险高达8%~29%,通常禁忌保守治疗(译者注:不建议口服或局部用孕激素),推荐的金标准治疗方法是全子宫加双侧输卵管卵巢切除术<sup>[47]</sup>。对于存在严重麻醉风险的患者,可以考虑保守治疗(同时局部使用孕激素)或行宫腔镜治疗,应在宫腔镜下密切随访子宫内膜情况。

### 子宫内膜癌

EC在全球女性癌症发病中排第五位,在西方国家中排名第三的癌症,占女性所有癌症的6%~9%<sup>[48]</sup>。75%的EC在绝经后诊断,平均年龄为64~67.3岁<sup>[49]</sup>。BMI是绝经后女性EC的最相关危险因素<sup>[50,51]</sup>。

EC主要分为两型:1型或子宫内膜样腺癌属雌激素依赖型,通常组织学分化为中度至高度分化;2型为非雌激素依赖型,组织学分化差,通常病理分级高,有临床侵袭性行为。1型通常发生在EH患者中,2型在萎缩性子宫内膜患者中更常见。无论哪种类型,PMB是绝经后女性EC的最常见症状,约占EC女性患者的90%<sup>[52,53]</sup>。极少数EC患者无明显临床症状,在其他病因或健康体检时行盆腔超声检查偶然发现。

### 子宫内膜癌的宫腔镜诊断

目前,宫腔镜是EC的金标准诊断方式,与盲法诊断方式不同,可以在直视下对子宫内膜可疑病变进行靶向活检。宫腔镜下EC的表现比其他病变更容易识别,镜下EC病灶特征为局灶性坏死、质地脆弱、有乳头状突起、表面不规则、颜色混杂、弥漫性血管排列、失去分支血管化、血管走向与病变主轴不一致的不典型血管<sup>[21]</sup>。Sugimoto<sup>[54]</sup>等于1975年提出了宫腔镜下的EC分类,将肿瘤的生长分为4种类型:息肉状、结节状、乳头状和溃疡状。乳头状恶性肿瘤最为常见,外观呈息肉状,可有許多触手样分支,提示生长快速,且具有侵袭性和紊乱性。

若存在EC,确定癌症分期至关重要。在这种情况下,有必要对宫颈管进行仔细的宫腔镜检查以明确有无宫颈

浸润,根据临床判定,必要时进行宫颈活检<sup>[55]</sup>。

正在进行的一项研究的初步结果显示,对疑似EC患者采取抓取技术进行子宫内膜取样,术前在门诊宫腔镜引导下活检诊断EC的准确率达到100%,具有与子宫内膜样类型病例高度一致的组织学类型。

尽管目前认为宫腔镜检查是评估子宫内膜癌肿瘤分期的重要检查方式,但是人们一直担心在宫腔镜检查操作中会增加肿瘤细胞扩散到腹腔的风险。肿瘤扩散与膨宫压力,膨宫介质类型和容积以及手术时间之间的关系表明,恶性肿瘤细胞向宫腔内潜在扩散的可能性在临床上并不明显,并且与不良预后无关<sup>[56]</sup>。宫腔镜检查后立即行子宫切除术的患者腹腔中未发现肿瘤细胞,这一事实也进一步证实了这个结论<sup>[57]</sup>。

### 子宫内膜癌的宫腔镜治疗

绝经后女性EC的治疗应根据癌症的组织学分级和疾病分期制定个体化方案,包括全子宫或根治性子宫切除术加双侧输卵管卵巢切除和盆腔淋巴结清扫术等。如果存在病态肥胖、心血管疾病和血糖无法控制的糖尿病等严重合并症时,可以考虑保守治疗。保守治疗可采用孕激素宫内缓释系统、电切镜或两种方法联合使用。选择保守治疗时,应告知患者必须进行系列超声和诊断性宫腔镜的长期密切随访。

### 激素治疗中的宫腔镜子宫内膜监测

他莫昔芬常用于绝经后女性雌激素受体阳性乳腺癌的辅助治疗。使用他莫昔芬可诱导子宫内膜发生增生性改变,增加EC风险,因此,必须对服用他莫昔芬的患者密切进行内膜监测。不同研究显示,子宫内膜厚度 $\geq 8$  mm和AUB可以预测子宫内膜病变,可作为子宫内膜癌评估的重要参考指标<sup>[55,58,59]</sup>。

临床上尚有一个悬而未决的问题,即开始他莫昔芬治疗前是否应在宫腔镜下进行子宫内膜评估。Garuti等<sup>[60]</sup>的一项研究发现,患乳腺癌的女性在开始他莫昔芬治疗前,子宫内膜病变的发生率很高(21.7%),其中不典型病变的发生率达2.7%。因此,一些研究者主张在开始使用他莫昔芬治疗前应先行宫腔镜检查<sup>[14]</sup>。

最近的几项研究评估了绝经后乳腺癌患者,经他莫昔芬和芳香化酶抑制剂治疗后患EC的风险。一项包括31,920例绝经后女性的荟萃分析发现,使用芳香化酶抑制剂治疗者发生EC的风险比接受他莫昔芬治疗者少(10年发生率0.4% vs. 1.2%;风险比为0.33;95%置信区间为0.21~0.51)<sup>[61]</sup>,因此认为女性接受他莫昔芬治疗后EC风

险增高, 必须保证进行仔细的子宫内膜监测。

### 宫腔镜子宫内膜诊断

宫腔镜检查在接受他莫昔芬治疗的患者子宫内膜病理诊断中显示出较高的敏感性和阴性预测值。宫腔镜检查可发现5种不同的子宫内膜表现模式(图3)<sup>[25,62]</sup>。

- 萎缩型: 他莫昔芬使用第一年经常遇到。子宫内膜表现出均匀性的萎缩、菲薄、苍白均质以及血管化不良。
- 血管过度扩张型: 通常出现在他莫西芬治疗的第二年或第三年。子宫内膜增厚且不均匀, 有明显的血管化。可能具有息肉样外观或乳头状形态。
- 囊性型: 以子宫内膜增厚为特征, 同时可伴有子宫内膜腺体扩张, 腺体开口数量增加、形态不规则。
- 息肉型: 存在一个或多个息肉样病变, 同时具有血管增生的特点。上皮血管增生与覆盖增生间质上的萎缩性上皮过度生长有关。
- 提示恶性肿瘤的形态: 伴有不规则生长的沟回状突出物为特征。

### 子宫肌层病变

随着绝经后女性性激素水平的急剧下降, 激素依赖性良性子宫病变, 如子宫肌瘤和子宫腺肌症会逐渐缩小甚至消失。因此, 绝经后子宫良性病变有症状者少见。子宫肌瘤尤其是黏膜下肌瘤, 有时可解释绝经期间的AUB<sup>[63]</sup>。绝经后早期, 尤其是使用激素补充治疗的女性, 发生与子宫肌层病变相关的AUB的风险最高<sup>[64]</sup>。

存在子宫肌瘤时, 治疗应考虑以下几个因素: 肌瘤病变的大小和位置、患者年龄、症状和合并症。治疗方案应根据临床情况, 选择包括随访观察, 药物治疗, 保守性手术治疗和子宫切除术等方法。在某些情况下, 当出现严重PMB或较大黏膜下肌瘤时, 可以考虑行宫腔镜下子宫肌瘤切除术。

对绝经后有症状的黏膜下肌瘤患者, 宫腔镜是诊断和治疗的金标准选择。对于存在黏膜下肌瘤的PMB病例, 应提供宫腔镜下子宫肌瘤切除术作为微创治疗选择<sup>[65]</sup>。

然而, 在选择微创保守手术之前, 必须先排除子宫肌瘤的可能<sup>[66]</sup>。

### 宫颈疾病

宫颈是绝经后女性妇科病理常被低估或忽视的潜在部位。宫颈内膜病变如息肉或宫颈癌均可发生AUB。对宫颈管进行全面彻底评估非常重要。建议宫腔镜检查的最后一步始终包括宫颈管的逆行评价。

在绝经后女性患者中, 宫颈内膜在生理上受到萎缩性变化的影响, 部分或者全部的宫颈腺体萎缩或消失。绝经后女性宫颈最常见的病变是宫颈息肉, 外观呈深浅不同的樱桃红-红紫色或灰白色的细长组织, 大小有数毫米至数厘米不等。尽管宫颈息肉是良性病变, 但极偶尔也会恶变, 应将其取出并行病理学检查评估<sup>[67]</sup>。

宫腔镜下宫颈癌的特征表现为起源于宫颈内的外生型病变, 宫颈表面和峡部轮廓不规则, 宫颈黏膜血管化增加和加重。在这种情况下, 应该进行靶向活检并行组织病理学检查。

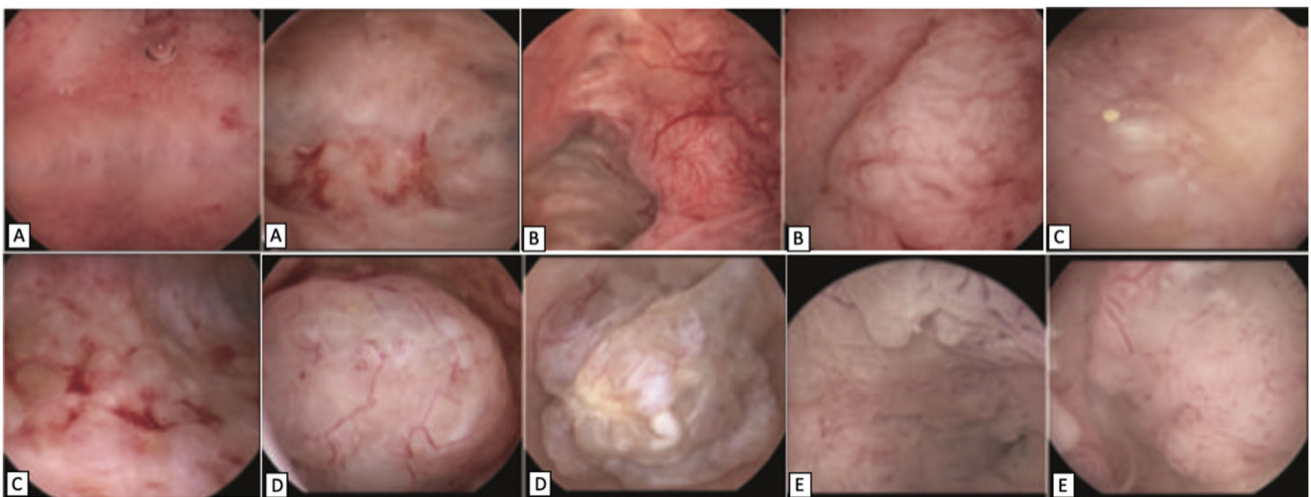


图3. 接受他莫昔芬辅助治疗的绝经后女性的前五种宫腔镜模式(每种宫腔镜模式均有两张来自不同患者的图像): (A)萎缩型; (B) 血管过度扩张型; (C)囊性型; (D)息肉型(他莫昔芬相关息肉的图像)和(E)提示恶性肿瘤的形态。

## 结论

随着人群整体寿命的延长,女性生命中有三分之一以上的时间是在绝经后度过的,绝经后女性的妇科护理是临床实践的重要组成部分。宫腔镜在绝经后女性妇科疾病诊断和治疗中起着至关重要的作用。阴道出血是绝经期女性妇科疾病中最常见的症状,高达10%的PMB患者存在EC,应对所有阴道出血患者进行详细的病史询问和体格检查。影像学检查和宫腔镜检查是诊断和治疗妇科疾病的基石。识别绝经期间存在的多种妇科病变的宫腔镜特征性表现,可为准确诊断绝经后内膜疾病奠定基础。目前,宫腔镜已取代盲式诊刮,成为诊断和治疗绝经后女性宫腔内病变的金标准方法,在临床实践中,妇科医生应熟悉宫腔镜在诊断和治疗以妇科主诉就诊的绝经期患者中的应用。

**Potential conflict of interest** No potential conflict of interest was reported by the authors.

**Source of funding** Nil.

## 参考文献

- Vitale SG, Capriglione S, Zito G, et al. Management of endometrial, ovarian and cervical cancer in the elderly: current approach to a challenging condition. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:299–315
- Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marelo F, Impedovo L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2001;75:803–5
- Luerti M, Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, et al. Effectiveness of hysteroscopic techniques for endometrial polyp removal: The Italian Multicenter Trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26:1169–76
- Null DB, Weiland CM, Camlibel AR. Postmenopausal bleeding—first steps in the workup. *J Fam Pract* 2012;61:597–604
- Ghoubara A, Sundar S, Ewies AA. Predictors of malignancy in endometrial polyps: study of 421 women with postmenopausal bleeding. *Climacteric* 2018;21:82–7
- Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:354–61
- Astrup K, Olivarius NF. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:203–7
- Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol* 1996;87:345–9
- Emanuel M, Verdel M, Wamsteker K, Lammes F. An audit of true prevalence of intrauterine pathology: the hysteroscopic findings, controlled for patient selection in 1202 patients with abnormal uterine bleeding. *Gynecol Endosc* 1995;4:237–41
- Breijer MC, Timmermans A, van Doorn HC, Mol BW, Opmeer BC. Diagnostic strategies for postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:1–5
- Smith PP, O'Connor S, Gupta J, Clark TJ. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:799–803
- Tofiloska V, Velik-Stefanovska V, Dimitrov G. The connection between the endometrial thickness and the risk of endometrial malignancy in postmenopausal women. *OAMJMS* 2019;7:2263–6
- Neven P, Vernaev H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf* 2000;22:1–11
- American College of Obstetrics and Gynecologists. Tamoxifen and uterine cancer. Committee opinion No. 601. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394–7
- Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: a report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:445–50
- RCOG Green-top Guideline No. 59 – 2011. *Hysteroscopy, Best Practice in Outpatient*
- Giorda G, Scarabelli C, Franceschi S, Campagnutta E. Feasibility and pain control in outpatient hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79: 593–7
- Smith PP, Kolhe S, O'Connor S, Clark TJ. Vaginoscopy against standard treatment: a randomised controlled trial. *BJOG* 2019;126: 891–9
- Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Pontrelli G, Pinto L, Selvaggi L. Hysteroscopy and menopause: past and future. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:366–75
- Vitale SG, Bruni S, Chiofalo B, Riemma G, Lasmar RB. Updates in office hysteroscopy: a practical decalogue to perform a correct procedure. *Updates Surg* 2020 Feb 1. Epub ahead of print
- Garuti G, Mirra M, Luerti M. Hysteroscopic view in atypical endometrial hyperplasias: a correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:325–30
- Zola FE, Nogueira AA, de Andrade JM, dos Reis FJC. Hysteroscopic appearance of malignant and benign endometrial lesions: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:49–52
- Bettocchi S, Di Venere R, Pansini N, et al. Endometrial biopsies using small-diameter hysteroscopes and 5F instruments: how can we obtain enough material for a correct histologic diagnosis? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:290–2
- Sarkar P, Mikhail E, Schickler R, Plosker S, Imudia AN. Optimal order of successive office hysteroscopy and endometrial biopsy for the evaluation of abnormal uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2017;130:565–72
- Nappi C, Di Spiezio Sardo A. *State-of-the-Art Hysteroscopic Approaches to Pathologies of the Genital Tract*. Tuttingen: EndoPress; 2014
- Wong SF1, Luk KL, Wong AY, Tang LC. Findings in women with postmenopausal bleeding investigated with hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol* 2001;21:392–5
- Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:180–3
- Kurman RJ, Ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Berlin: Springer-Verlag Springer-Verlag; 1987
- For the Italian School of Minimally Invasive Gynecological Surgery (SiCMiG) Hysteroscopists Group. Prevalence and predictors of atypical histology in endometrial polyps removed by hysteroscopy: a secondary analysis from the SiCMiG hysteroscopy trial. *Facts Views Vis Obgyn* 2019;11:127–34
- Daniele A, Ferrero A, Maggiorotto F, Perrini G, Volpi E, Sismondi P. Suspecting malignancy in endometrial polyps: value of hysteroscopy. *Tumori* 2013;99:204–9
- Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;177:29–33
- Garuti G, Centinaio G, Luerti M. Outpatient hysteroscopic polypectomy in postmenopausal women: a comparison between mechan-

- ical and electrosurgical resection. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:595–60
33. Smith PP, Middleton LJ, Connor M, Clark TJ. Hysteroscopic morcellation compared with electrical resection of endometrial polyps: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123:745–51
  34. Yin X2, Cheng J, Ansari SH, et al. Hysteroscopic tissue removal systems for the treatment of intrauterine pathology: a systematic review and meta-analysis. *Facts Views Vis Obgyn* 2018;10:207–13
  35. Dealberti D, Riboni F, Cosma S, et al. Feasibility and acceptability of office-based polypectomy with a 16F mini-resectoscope: a multicenter clinical study. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:418–24
  36. Franchini M, Zolfanelli F, Gallorini M, Giarrè G, Fimiani R, Florio P. Hysteroscopic polypectomy in an office setting: specimen quality assessment for histopathological evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189:64–7
  37. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny* 2017;16:107–11
  38. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:562–71
  39. Famuyide AO, Breitkopf DM, Hopkins MR, Laughlin-Tommaso SK. Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:782–6
  40. Elfayomy AK, Habib FA, Alkabalawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:839–43
  41. Loiacono RM, Trojano G, Del Gaudio N, et al. Hysteroscopy as a valid tool for endometrial pathology in patients with postmenopausal bleeding or asymptomatic patients with a thickened endometrium: hysteroscopic and histological results. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:210–16
  42. De Franciscis P, Riemma G, Schiattarella A, et al. Concordance between the hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia and histopathological examination. *Diagnostics (Basel)* 2019;9:7
  43. Bar-On S, Ben-David A, Rattan G, Grisaru D. Is outpatient hysteroscopy accurate for the diagnosis of endometrial pathology among perimenopausal and postmenopausal women? *Menopause* 2018;25:160–4
  44. Garuti G, Cellani F, Garzia D, Colonnelli M, Luerti M. Accuracy of hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia: a retrospective study of 323 patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:247–53
  45. Varma R, Soneja H, Bhatia K, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia—a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:169–75
  46. Vilos GA, Oraif A, Vilos AG, Ettler H, Edris F, Abu-Rafea B. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:66–77
  47. Lacey JV, Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009;63:39–44
  48. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2015;26:1635–48
  49. Moore K. Endometrial cancer: is this a new disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:435–42
  50. Luo J, Hendryx M, Manson JE, et al. Intentional weight loss and obesity-related cancer risk. *JNCI Cancer Spectr* 2019;3:pkz054
  51. Lega I, Lipscombe LL. Review: diabetes, obesity and cancer – pathophysiology and clinical implications. *Endocr Rev* 2019;41:pii:bnz014
  52. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:1210–22
  53. ACOG Committee Opinion No. 734: The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2018;131:e124–9
  54. Sugimoto O. Hysteroscopic diagnosis of endometrial carcinoma. A report of fifty-three cases examined at the women's clinic of KyotoUniversity Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:105–13
  55. Ørtoft G, Dueholm M, Mathiesen O, et al. Preoperative staging of endometrial cancer using TVS, MRI, and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:536–45
  56. Chang YN1, Zhang Y, Wang YJ, Wang LP, Duan H. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;96:957–61
  57. Guralp O, Kushner DM. Iatrogenic transtubal spill of endometrial cancer: risk or myth. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1209–21
  58. Gupta A, Desai A, Bhatt S. Imaging of the endometrium: physiologic changes and diseases: women's imaging. *Radiographics* 2017;37:2206–7
  59. Jung H, Jung JK, Kim SB, Cho EA, Um MJ. Comparative study on hysteroscopic and histologic examinations of the endometrium in postmenopausal women taking tamoxifen. *J Menopausal Med* 2018;24:81–6
  60. Garuti G, Grossi F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132:101–6
  61. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341–52
  62. Pérez-Medina T, Salazar FJ, San-Frutos L, et al. Hysteroscopic dynamic assessment of the endometrium in patients treated with long-term tamoxifen. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:349–54
  63. Lasmar RB, Lasmar BP. The role of leiomyomas in the genesis of abnormal uterine bleeding (AUB). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;40:82–8
  64. De Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, Salgarello M, Ventura V. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. *Maturitas* 1998;29:261–4
  65. Vitale SG, Sapia F, Rapisarda AMC, et al. Hysteroscopic morcellation of submucous myomas: a systematic review. *Biomed Res Int* 2017;2017:1–6
  66. Loffer FJ. Hysteroscopic myomectomy in postmenopausal women. *Minim Invasive Gynecol* 2005;12:323–5
  67. Tariq MU, Idrees R, Raheem A, Kayani N. Spectrum of histopathological findings in postmenopausal bleeding. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015;25:794–7

### 文后点评

随着人类整体寿命的延长,女性生命中有三分之一以上的时间是在绝经后度过的。绝经后子宫内膜病变以子宫内膜息肉最常见,其次为黏膜下子宫肌瘤、萎缩性子宫内膜炎等,子宫内膜癌发病率可达6.0%。无论哪种疾病类型均可能导致异常阴道出血,绝经后子宫出血应尽早行宫腔镜检查以便及时发现恶性肿瘤。宫腔镜检查既可直视宫腔内部结构,同时还可直接对子宫腔内病变进行手术治疗,目前已广泛应用于妇科疾病的诊断与治疗。绝经后女性身体耐受性较差,行宫腔镜下微创治疗可避免开腹手术及不必要的子宫全切术带来的风险。针对绝经后女性的生殖道解剖和组织学特点,绝经后宫腔内疾病的诊断首选微型宫腔镜检查。在直视下经自然腔隙进入宫腔,在检查时还可对可疑病灶进行直视下活检。检查中需注意轻柔操作,为增加困难宫腔操作的安全性,必要时可在超声监护下进行。

(重庆医科大学附属第一医院 唐良茜)

## 综述

# 绝经后女性主要宫内病变的概述

## An overview of the main intrauterine pathologies in the postmenopausal period

R. Manchanda<sup>a</sup>  and S. Thapa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Gynaecological Endoscopy Unit, Manchanda's Endoscopic Centre and PSRI Hospital, Delhi, India; <sup>b</sup>Gynaecological Endoscopy, Rosewalk Hospital, New Delhi, India

李佩玲 刘梅梅 公丕东 译校

### 摘要

宫腔镜检查是评价宫腔、诊断宫内病变、对某些原因引起的子宫异常出血进行手术干预的金标准。美国妇产科学会认为当经阴道超声提示子宫内膜小于4 mm时,子宫内膜癌继发出血的可能性小于1% (阴性预测值为99%), 此种情况下不建议行子宫内膜活检。在这种情况下, 子宫内膜取样可能会导致样本不足, 因此应当对萎缩内膜进行初步干预。当经阴道超声检查发现子宫内膜增厚 (绝经后女性有绝经后出血症状, 厚度>4 mm) 时, 需行子宫内膜取样活检进行进一步评估。当绝经后出血女性在“非直视下 (盲法)”子宫内膜取样后的组织活检结果为阴性时, 不应被视为终点, 有必要应用宫腔镜进一步评估子宫内膜腔以排除局灶性疾病。

### ARTICLE HISTORY

Received 17 May 2020  
Accepted 22 May 2020  
Published online 10 June 2020

### 关键词

宫腔镜; 绝经后;  
异常子宫出血;  
息肉; 子宫内膜癌

### 引言

绝经后出血 (postmenopausal bleeding, PMB) 是指闭经至少1年后发生的子宫出血, 是一种常见的临床症状, 绝经后立即出血的发生率为10%<sup>[1]</sup>。PMB患者发生子宫内膜癌的几率为10%~15%<sup>[2,3]</sup>, 因此, 对于PMB患者, 需要及时有效的临床检查排除生殖系统癌症或子宫内膜癌前病变。良性病变是引起PMB最常见的原因, 包括阴道萎缩和局灶性良性病变, 如子宫内膜息肉和肌瘤。子宫内膜息肉和增生的估计患病率为40%<sup>[2,3]</sup>。

各种诊断技术, 如经阴道超声 (transvaginal sonography, TVS)、经阴道超声盐水灌注造影、刮宫术 (dilation & curettage, D&C) 和子宫内膜活检等已被广泛应用于PMB的评估。

宫腔镜可以对整个子宫腔进行直接观察, 并对任何可疑异常部位进行靶向活检, 这为PMB患者的检查增加了一个新的维度, 宫腔镜检查逐渐成为常规检查流程, 可以快速诊断并避免不必要的住院治疗。在异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding, AUB) 和PMB的诊断中, 它被广泛认为是一种有价值的诊断工具。

过去, 许多子宫良性病变的治疗需要切除子宫。现代

电切镜技术为宫内病变患者提供了除子宫切除术以外更多的治疗选择。虽然关于电切镜治疗绝经前女性腔内病变的研究很多, 但关于经宫颈电切镜手术治疗PMB的安全性和有效性的数据有限。唯一的缺点就是宫腔镜检查需要专门的教学和训练, 而且学习曲线很长。但随着宫腔镜窄带成像技术的出现, 早期发现病变已成为可能。

### 目的

本文旨在总结宫腔镜在绝经后女性宫内病变处理中的作用。

### 材料与方法

本文随机选择了自2000年以来在PubMed和Cochrane图书馆出版的最新在线出版物和指南进行解释和讨论。

### 结果

宫腔镜检查包括检查子宫腔的前后壁、侧壁, 两个输卵管开口, 在进入和退出宫腔镜过程中观察子宫颈管, 以及对可疑病变部位进行宫腔镜引导下的靶向活检。

组织学表现为萎缩或营养不良, 则将其归类为正常;

组织学表现为子宫内膜息肉、黏膜下肌瘤、子宫内膜炎、子宫腺肌病、子宫内膜增生和子宫内膜癌,则将其归类为异常<sup>[4]</sup>。

当宫腔镜直视下可见非典型血管、不规则坏死组织、微乳头状或息肉样肥大、乳头状瘤、与不规则多小叶相关的脑回状不规则形状、伴有坏死或出血的易碎赘肉时,应怀疑是子宫内膜癌<sup>[5-7]</sup>。

当存在子宫内膜增厚(局灶性或弥漫性),伴有间隙缩小、浅表血管扩张的囊性子宫内膜时,应考虑子宫内膜增生<sup>[8]</sup>。

对于宫腔镜检查经验丰富的医生,组织学诊断与宫腔镜检查的一致性接近100% (Cohen's kappa=0.86;  $p < 0.001$ )<sup>[9]</sup>,敏感性为100%,特异性为98.6%,阳性预测值(positive predictive value, PPV)为95.2%,阴性预测值(negative predictive value, NPV)为100%。宫腔镜检查对子宫内膜息肉和肌瘤的敏感性为100%、特异性为98.7%、PPV为99.5%、NPV为100%,宫腔镜诊断子宫内膜增生的敏感性、特异性、PPV和NPV分别为66.7%、100%、100%和98.1%。对子宫内膜癌的敏感性为100%、特异性为99%、PPV为75%、NPV为100%。

Tandulwadkar等<sup>[9]</sup>在2009年的一项研究发现,大多数(56.6%) PMB患者发生在绝经后早期,但在55岁以上的女性中与PMB相关的癌症发病率最高(33%),而在49岁以下的绝经后女性中没有发现癌症病例。PMB的原因以萎缩性子宫内膜炎最常见(66.67%),其次是子宫内膜癌(13.6%)和子宫内膜息肉(11.6%)。与TVS相比,宫腔镜检查是诊断子宫内膜病变最敏感(97% vs. 76% TVS)、最特异(98.66%)的方法,因此可认为等同于组织病理学诊断的金标准和最终标准。

Elfayomy等<sup>[10]</sup>发现宫腔镜检查中最常见的子宫内膜病变为子宫内膜息肉,占31.1%;在确诊的23例(27.8%)子宫内膜增生病例中仅有13例经宫腔镜检查疑似;在14例(16.9%)确诊的子宫内膜癌病例中,只有一半的病例是在宫腔镜检查中发现疑似病例。宫腔镜检查诊断子宫内膜良性病变的敏感性为94.7%、特异性为97.8%、PPV为97.3%、NPV为95.7%,诊断子宫内膜增生的敏感性、特异性、PPV和NPV分别为56.5%、91.6%、72.2%和84.6%,而诊断子宫内膜癌的相对参数分别为50%、94.2%、63.6%和90.2%。宫腔镜可作为评价子宫内膜良性病变(如子宫内膜息肉和黏膜下肌瘤)的一线诊断方法;但对于临床表现为PMB和子宫内膜增厚的患者的,宫腔镜排除子宫内膜增生和癌症的有效性较差。

然而,非直视下子宫内膜活检具有一些诊断缺陷。

2016年,一项系统回顾和荟萃分析<sup>[11]</sup>发现,在PMB女性中,虽然子宫内膜活检的特异性为98%~100%,但子宫内膜活检鉴别子宫内膜病理学(癌、非典型增生和息肉)的敏感性没有预想的那么高。研究者发现子宫内膜活检失败率为11%(范围1%~53%),样本不足率为31%(范围7%~76%),在样本不足或失败的女性中,子宫内膜癌或癌前病变的发生率为7%(范围0%~18%)。这些结果证实,PMB女性的组织活检结果阴性不应被视为终点,宫腔镜检查对局灶性疾病的评估势在必行,而子宫内膜活检发现子宫内膜不典型增生或子宫内膜癌只是评价PMB的一个终点。

### 宫腔镜在良性病变中的应用

子宫内膜息肉是一种局限性子宫内病变,可引起AUB。由于许多息肉往往没有症状,所以这种常见妇科病的确切发病率尚不清楚。尽管不寻常,但子宫内膜不典型增生和子宫内膜癌都可能起源于子宫内膜息肉<sup>[12,13]</sup>。2012年,美国妇科腹腔镜医师协会报告,子宫内膜息肉中恶性肿瘤的发生率为0%~12.9%<sup>[14]</sup>。大多数研究者认为子宫内膜息肉发生恶变的风险随着年龄的增长而增加,特别是在绝经后<sup>[15,16]</sup>。

早期发现的子宫内膜癌预后较好,被认为是最容易治愈的癌症之一<sup>[17]</sup>。因此,对绝经后女性子宫内膜息肉的早期诊断和确切治疗在妇科临床实践中具有重要意义。

宫腔镜检查可在直视下直接观察子宫腔,是了解子宫内病变的一种简单有效的方法,在各种诊断方法中,宫腔镜在检出子宫内膜息肉的诊断效果最高<sup>[10]</sup>。正如前文所述,宫腔镜检查对子宫内膜局灶性病变的诊断比超声检查更准确<sup>[18]</sup>。Makris等<sup>[19]</sup>认为宫腔镜引导下活检对于保守治疗具有最高的敏感性和特异性。单独的诊断性宫腔镜检查仅可以对病变的大小和特征进行主观评估,与宫腔镜引导下活检相比,报告的敏感性为58%~99%、特异性为87%~100%、PPV为21%~100%、NPV为66%~99%<sup>[14]</sup>。

评估息肉大小与恶性肿瘤发生风险之间关系的研究比较少。一项包括1152例无症状子宫内膜息肉女性和770例连续的绝经后AUB女性的回顾性多中心研究发现,在5358例无症状女性中,与组织学异常显著相关的唯一变量是息肉大小 $> 18 \text{ mm}$ <sup>[20]</sup>。在一项旨在分析子宫内膜息肉致癌潜力的荟萃分析研究设计中,其中4项研究指出较大的息肉与恶性肿瘤发生风险直接相关,而其他4项研究则没有发现任何关联<sup>[21]</sup>。个别研究也报道了两者的相关性,认为增生和癌症在较大的息肉中更常见,但关于息肉大小的



界定值并未达成共识<sup>[22,23]</sup>，但组织学评估仍是最终的诊断依据。

一般来说，宫腔镜被认为是治疗子宫肌瘤，尤其是黏膜下肌瘤的金标准，应当在进行根治性手术前优先考虑。当然，肌瘤的处理方法还取决于肌瘤的位置、数量和体积等多个因素。

## 宫腔镜在子宫内膜癌中的应用

子宫内膜癌仍是最常见的盆腔恶性肿瘤，通常早期就有子宫内膜出血的症状，因此早期干预此类症状对女性的长期健康具有重要意义。不幸的是，一些子宫内膜腺癌的女性并没有症状。子宫内膜增生通常被认为是子宫内膜癌的前兆，子宫内膜癌或子宫内膜增生最重要的标志是超声检查中子宫内膜厚度的改变。然而，超声在鉴别子宫内膜增生类型上的特异性很低，对可疑病变子宫的定位活检仍是进行合适治疗的先决条件。

绝经后AUB女性子宫内膜厚度>4 mm时需要进一步进行评估。宫腔镜检查不仅能清晰、准确地显示子宫内膜癌的外观，而且能够显示子宫下段和子宫颈的任何可能受累的部位。

Cordeiro等<sup>[24]</sup>总结了245例TVS提示子宫内膜增厚的绝经后女性的宫腔镜检查结果，并比较了有和无AUB的患者诊断结果。研究表明，宫腔镜对子宫内膜癌诊断的敏感性、特异性、PPV、NPV分别为94.1%、98.95%、88.9%和99.5%。宫腔镜检查与组织学诊断符合率为89.9%。2002年一项对65篇论文进行的系统定量分析<sup>[25]</sup>发现，宫腔镜对子宫内膜癌的敏感性和特异性分别为86.4%和99.2%。宫腔镜诊断子宫内膜疾病（癌症和增生）的敏感性差异远大于特异性差异，作者认为，诊断性宫腔镜检查是安全的，严重并发症的发生率低，诊断子宫内膜癌的准确率高于排除子宫内膜癌的准确率；诊断绝经后女性子宫内膜疾病（癌症和增生）的准确率高于绝经前女性子宫内膜疾病的准确率。

过去反对宫腔镜检查的人认为，宫腔镜检查可能会导致子宫内膜癌细胞自原有的病变局部扩散，他们提出的机制认为这种扩散会随二氧化碳或生理盐水扩张子宫腔而发生。最初的研究结果<sup>[26-29]</sup>认为与采用其他不同方法评估子宫内膜癌的患者相比，宫腔镜检查评估并不会导致内膜癌细胞扩散到腹腔。

此外，最近的一项研究分析了9项临床研究的数据，研究对象包括1015例经组织学证实的子宫内膜癌患者，这些患者接受或未接受术前宫腔镜检查评估<sup>[30]</sup>。与未接受宫腔镜检查的患者相比，宫腔镜检查可导致腹膜细胞学

检查阳性率显著增高，特别是当扩张介质是等渗氯化钠，并且充气介质压力达到或超过100 mm Hg时<sup>[30]</sup>。同样，对146例子官内膜癌患者的回顾性研究强调，与D&C刮宫术相比<sup>[31]</sup>，宫腔镜检查显著增加了子宫内膜癌患者腹膜细胞学阳性的风险。

从这方面考虑，在临床应用中保持宫内压力<40 mm Hg可以降低异常细胞溢出到腹腔中的风险，从而可能降低异常细胞播散的风险。

2014年，Munro等<sup>[32]</sup>制定了PMB女性临床诊疗的指南和建议。在他们的最终报告中表示，尽管一些研究者的研究显示腹膜冲洗液中检测到子宫内膜细胞阳性的发生率较低，但另有一部分研究者将宫腔镜检查相关的腹膜细胞学阳性发生率与D&C刮宫术相关的腹膜细胞学阳性的发生率进行了比较，发现结果相似。总体而言，他们得出最终结论，与宫腔镜检查相关的腹膜细胞学阳性风险似乎略有增加（优势比1.78；95%置信区间1.13~2.79）。然而，现有的高质量证据表明，宫腔镜诊断子宫内膜癌相关的预后与其他诊断方法并无差异。

总之，宫腔镜应被视为PMB患者管理的一线方法。对于行子宫切除术等任何创伤性手术风险高的老年患者，宫腔镜检查可有效减少就诊次数，住院次数和总费用。随着新技术、诊疗规范、降低的宫内压力和窄带成像技术的出现，宫腔镜检查正在为绝经后女性的宫内病变的诊断、预防和管理寻找新视野和引人注目的时代。

## Acknowledgements

I would fail in my duty if I did not acknowledge Professor Rodney Baber for being instrumental in this treatise seeing the light of day and from whom I have much to learn. I would like to acknowledge Mrs Susan Brown and Mrs Jean Wright who too have been kind and very helpful.

**Potential conflict of interest** No potential conflict of interest was reported by the authors.

**Source of funding** Nil.

## ORCID

R. Manchanda  <http://orcid.org/0000-0002-6367-3005>

## 参考文献

1. Astrup K, Olivarius N. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:203-7
2. Timmermans A, Gerritse MB, Opmeer BC, Jansen FW, Mol BW, Veersema S. Diagnostic accuracy of endometrial thickness to exclude polyps in women with postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 2008;36:286-90
3. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal

- ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510–17
4. Arslan S, Aytan H, Gunyeli I, *et al.* Office hysteroscopic evaluation of endometrium: can we hit the target? *Arch Gynecol Obstet* 2005; 228:200–2
  5. Kurosawa H, Ito K, Nikura H, *et al.* Hysteroscopic inspection and total curettage are insufficient for discriminating endometrial cancer from atypical endometrial hyperplasia. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228:365–70
  6. Lasmar RB, Barrozo PR, de Oliveira MA, Coutinho ES, Dias R. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:40
  7. Daniele A, Ferrero A, Maggiorotto F, *et al.* Suspecting malignancy in endometrial polyps: value of hysteroscopy. *Tumori* 2013;99: 204–9
  8. Trojano G, Damiani GR, Casavola VC, *et al.* The role of hysteroscopy in evaluating postmenopausal asymptomatic women with thickened endometrium. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018;7:6–9
  9. Tandulwadkar S, Deshmukh P, Lodha P, Agarwal B. Hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *J Gynecol Endosc Surg* 2009;1:89–93
  10. Elfayomy AK, Habib FA, Elkablawy MA, Alkabalawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:839–43
  11. van Hanegem N, Prins MMC, Bongers MY, *et al.* The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:147–55
  12. Balik G, Kagitci M, Ustuner I, Akpınar F, Guvendag Guven ES. Which endometrial pathologies need intraoperative frozen sections? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:6121–5
  13. Acmaz G, Aksoy H, Albayrak E, *et al.* Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women—a high risk group? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:195–8
  14. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:3–10
  15. Costa-Paiva L, Godoy CE, Jr, Antunes A, Jr, *et al.* Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. *Menopause* 2011;18:1278–82
  16. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, *et al.* Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:839–43
  17. Binesh F, Akhavan A, Behniafard N, Jalilian S. Endometrial adenocarcinoma: clinicopathologic and survival characteristics in Yazd, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:2797–801
  18. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, *et al.* Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas* 2009;62:176–8
  19. Makris N, Kalmantis K, Skartados N, *et al.* Three-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;97:6–9
  20. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, *et al.* How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:235.e1–235.e6
  21. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:1197–205
  22. Lasmar BP, Lasmar RB. Endometrial polyp size and polyp hyperplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;123:236–9
  23. Cavkaytar S, Kokanali MK, Ceran U, Topcu HO, Sirvan L, Doganay M. Roles of sonography and hysteroscopy in the detection of premalignant and malignant polyps in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:5355–8
  24. Cordeiro A, Condeco R, Leitao C, *et al.* Office hysteroscopy after ultrasonographic diagnosis of thickened endometrium in postmenopausal patients. *Obstet Gynecol Surv* 2010;2:95–6
  25. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002;288:1610–21
  26. Tanizawa O, Miyake A, Suqimoto O. Re-evaluation of hysteroscopy in the diagnosis of uterine endometrial cancer. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi Jun* 1991;43:622–6
  27. Taddei GL, Moncini D, Scarselli G, Tantini C, Bargelli G. Can hysteroscopic evaluation of endometrial carcinoma influence therapeutic treatment? *Ann NY Acad Sci* 1994;734:482–7
  28. Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distention. *Hum Reprod* 1999;14:2739–42
  29. de Sousa Damiao R, Lopes RG, Dos Santos ES, Lippi UG, da Fonseca EB. Evaluation of the risk of spreading endometrial cell by hysteroscopy: a prospective longitudinal study. *Obstet Gynecol Int* 2009;2009:397079
  30. Polyzos NP, Mauri D, Tsiaras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intrauterine dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:261–7
  31. Takac I, Zegura B. Office hysteroscopy and the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:94–8
  32. Munro MG, Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: Clinical practice recommendations. *Perm J* 2014;18:55–70

## 文后点评

绝经后出血是很多妇科疾病的重要症状之一,且与子宫内膜病变的发生密切相关,对于绝经后出血及时明确诊断和处理是非常重要的。目前有许多检查子宫内膜的方法,其中最简单、可靠、应用广泛的方法仍然是诊断性刮宫。但诊断性刮宫是一种创伤性检查,且有一定的漏诊率,因此,近年来有很多的研究在寻找既能够明确诊断,又能减少创伤性操作的更有效的诊断方法。宫腔镜检查可在直视下直接观察宫腔及宫颈管,比B超检查或盲法诊断性刮宫更易于明确宫腔内病变的部位和性质,是诊断宫腔及宫颈管内疾病的重要方法。因此,本文就关于宫腔镜检查在绝经后出血女性宫内病变的应用做一综述。

本文结合国内外大量研究数据从宫腔镜检查在子宫良性病变和子宫内膜癌中的应用两个方面分别进行了阐述。目前的研究认为宫腔镜在诊断子宫内膜局灶性病变,如子宫内膜息肉和黏膜下肌瘤等疾病方面,敏感性较高,且诊断的同时还可行电切镜治疗,可在临床中作为一线诊断方法。宫腔镜对子宫内膜癌的诊断与组织学诊断的符合率高,且宫腔镜下行组织学检查可显著降低漏诊率,提高准确性。而笔者认为宫腔镜检查是对子宫内膜及宫颈管的组织形态学改变进行直接检视,尽管组织被放大很多倍,也不能代替实验室组织病理学诊断。对于形态学特征较明显的病变如子宫黏膜下肌瘤、子宫内膜息肉、宫颈肌瘤等诊断的准确率高;而对于子宫内膜增生等形态学不明显的疾病,宫腔镜检查的意义更多在于定位活检以降低漏诊率,提高诊断的准确性。

此外,本文还提到早期的一些研究认为宫腔镜检查可导致腹腔阳性细胞检出率增高,但近年的一些研究则认为宫腔镜诊断子宫内膜癌的预后与其他方法并没有很大差异,但相关的数据并不充足,尚无一致的结论。随着新技术的发展、临床应用中宫腔镜检查过程中宫内压力的降低,对于宫腔镜检查在绝经后女性宫腔内病变应用中的利弊需要更新的临床研究数据以供参考。

(哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科 李佩玲 刘梅梅 公丕东)

综述 (摘要)

## 回顾血管舒缩症状的证据: 传统因素和非传统因素的作用

Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors

*C. Costanian, S. Zangiabadi, S. A. Bahous, R. Deonandan and H. Tamim*

王叶叶 译 郭雪桃 校

本叙述性综述旨在综合可能影响血管舒缩症状 (vasomotor symptoms, VMS) (包括潮热和/或夜间多汗) 严重程度、发生情况和发生率等因素的证据。应用计算机全面检索Web of Science、Ovid MEDLINE、PubMed和Google Scholar数据库, 以检出2000~2018年间关于VMS预测因素的所有英文研究文献。将评估VMS治疗选择的研究、有乳腺癌或骨质疏松症等合并症的女性研究、VMS结局的研究、以及针对VMS女性生活质量的研究排除在外。经过筛选, 共纳入88篇文献进行综述。结果显示, 生物学、人口统计学、行为、社会和非传统等不同因素与VMS有关。VMS最一致的危险因素是: 处于绝经后期、吸烟、社会经济地位低、促卵泡激素水平较高、种族和体质指数较高, 大多数研究是横断面或观察性设计, 而且都是在西方国家进行的, 对VMS的促成因素有更细致入微的了解可以帮助临床医生筛查女性, 以获得最佳的VMS咨询和治疗。本综述发现, 有必要在发展中国家开展进一步的大规模研究, 以总结VMS的影响因素。

*CLIMACTERIC 2020;23:213–223*

综述 (摘要)

## 回顾性研究更年期息肉切除术不同方法的疗效

Effectiveness of different methods for polypectomy in the menopause: a retrospective study

*S. Molnár, Z. Farkas, A. Jakab, R. Lampé and P. Török*

阴春霞 译

**引言:** 大多数子宫内膜息肉表现为局灶性子宫内膜增生。子宫内膜息肉可以通过超声、子宫造影超声、子宫输卵管造影、子宫内膜活检和刮宫术等方法来进行诊断, 但诊断性宫腔镜检查被认为是金标准方法, 其灵敏度和特异度最高, 也有机会同时进行治疗。

**研究设计:** 对2006~2018年间的424例患者进行了回顾性研究。息肉可在诊断性宫腔镜检查过程中得到验证, 并通过电切镜切除或刮除术切除。对所有样本都进行组织学检查, 并评价切除类型方式的有效性和复发率。

**结果:** 患者平均年龄为 $60.2 \pm 9.3$ 岁。62.97%经电切镜切除息肉, 37.03%经刮除术切除息肉。共4.24%的病例被证实为恶性肿瘤, 息肉组织学验证在电切术组为79.4%, 在刮除术组为69.04%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。术后复发率在电切术组为20.47%, 在刮除术组为27.12%。

**结论:** 宫腔镜检查仍是子宫内膜病理诊断过程中的最佳选择和金标准方法。本研究中, 两种息肉切除方法在匹配的宫腔镜与组织学表现上的差异有统计学意义。电切镜处理后的复发率更低。

*CLIMACTERIC 2020;23:325–329*

论著 (摘要)

## 重庆骨质疏松研究: 中国绝经后女性低骨量与颈动脉钙化斑块风险相关

Low bone mass is associated with carotid calcification plaque in Chinese postmenopausal women:  
the Chongqing osteoporosis study

*D. Liu, L. Chen, S. Dong, H. Yang, L. Li, J. Liu, H. Zhou and R. Zhou*

马颖 译

**背景:** 本研究目的是评估中国绝经后女性低骨量与颈动脉钙化斑块风险的关系。

**方法:** 我们进行了一项为期5年的前瞻性研究, 采用双能X线吸收法 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 测定骨密度, 采用64排多排螺旋CT的颈动脉CT血管成像 (carotid computed tomography, CTA) 技术对基线和随访期间的颈动脉钙化斑块进行评估。采用Cox风险比例回归模型分析骨密度和颈动脉钙化斑块风险的相关性。

**结果:** 在随访中发现488名女性有颈动脉钙化斑块。有颈动脉钙化斑块女性比没有颈动脉钙化斑块者骨量低下。调整潜在的混杂因素, 骨密度、年龄、绝经后年限、血浆护骨素和脂联素、高血压、糖尿病和高脂血症是颈动脉钙化斑块风险增加的独立危险因素。对于颈动脉钙化斑块, 骨密度与斑块呈显著负相关, 骨丢失与斑块呈显著正相关。

**结论:** 本研究表明中国绝经后女性较低的骨密度和骨密度丢失率增加和颈动脉钙化斑块高风险相关。

*CLIMACTERIC 2020;23:237-244*

论著 (摘要)

## 短期使用黑升麻提取物对绝经后女性血管内皮功能的影响 ——一项随机双盲对照研究

Effectiveness of the short-term use of *Cimicifuga racemosa* in the endothelial function of postmenopausal women:  
a double-blind, randomized, controlled trial

*E. S. Fernandes, M. F. S. Celani, M. Fistarol and S. Geber*

罗敏 译

**目的:** 本研究通过评价肱动脉血流调控舒张功能, 研究健康绝经后女性每天使用黑升麻提取物共28天对血管内皮功能的影响。

**方法:** 这项双盲、随机、含安慰剂对照的研究对象由两组绝经后女性组成 (每组31例)。对研究对象进行临床评估, 分别在试验开始前和结束后28天测量受试者肱动脉血流调控舒张功能。两组受试者分别接受相当于160 mg的黑升麻干性提取物 (含4 mg三萜皂苷提取物) 或安慰剂。

**结果:** 两组间平均年龄、绝经年限、体质指数近似。接受黑升麻提取物组的肱动脉血流调控舒张功能在研究后比研究前有显著升高 ( $P=0.006$ ); 而在安慰剂组无明显变化 ( $P\geq 0.05$ )。比较两组中血流调控舒张功能有升高的患者数量, 治疗组与对照组之间有显著差异 ( $P=0.018$ )。

**结论:** 绝经后女性每天服用160 mg黑升麻提取物共28天, 可以改善肱动脉弹性, 对于血管内皮功能有益影响。

*CLIMACTERIC 2020;23:245-251*

论著 (摘要)

## 中国湖南省中年女性的绝经状况、更年期症状与抑郁症状发生的关系

Associations among menopausal status, menopausal symptoms, and depressive symptoms in midlife women in Hunan Province, China

J.-X. Fu, Y. Luo, M.-Z. Chen, Y.-H. Zhou, Y.-T. Meng, T. Wang, S. Qin and C. Xu

吴聪泉译 朱瑾校

**目的:** 本研究旨在探究目标人群中绝经状况、更年期症状与抑郁症状发生的关系, 目标人群来自中国湖南省的中年女性。

**方法:** 本研究为一项基于2018年湖南省女性健康需求调查的二次分析, 其中包括了3199例40~55岁的中年女性。对于抑郁症状的调查采用患者健康状况问卷进行评估。采用围绝经症状评分Kupperman评分法评估更年期症状。人口学特征与绝经状态则采用自填式问卷评估。

**结果:** 19.3%的中年女性出现了抑郁症状, 其中最为突出症状包括失眠(48%), 疲劳(42.7%)和情绪波动(39.8%)。抑郁症状发生率的增加与绝经状态以及更年期症状显著相关。在控制人口学变量后, 多因素logistic回归分析显示, 绝经过渡期(OR=1.14, 95% CI=1.12~1.86), 绝经后期(OR=1.52, 95% CI=1.09~2.11)和四种更年期症状包括情绪波动(OR=1.32, 95% CI=1.03~1.70)、抑郁心境(OR=2.28, 95% CI=1.79~2.91)、心悸(OR=1.37, 95% CI=1.06~1.77)、尿路感染(OR=1.49, 95% CI=1.16~1.92)与抑郁症状的发生密切相关。

**结论:** 在控制人口学变量后我们发现, 绝经过渡期(围绝经期)、绝经后期和包括情绪波动、抑郁心境、心悸、尿路感染的4种更年期症状增加了抑郁症状的发生风险。

*CLIMACTERIC* 2020;23:259-266

论著 (摘要)

## 绝经后女性诊断性门诊宫腔镜检查中的疼痛管理: 一项随机研究

Pain management during diagnostic office hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized study

A. Samy, H. Nabil, A. M. Abdelhakim, M. E. Mahy, A. A. Abdel-Latif and A. A. Metwally

曹媛译

**目的:** 本研究旨在比较利多卡因、曲马多和安慰剂在减轻绝经后女性诊断性门诊宫腔镜疼痛方面的有效性和安全性。

**材料和方法:** 这项随机双盲研究纳入了156名接受诊断性门诊宫腔镜检查的绝经后女性, 分为3组, 每组52名女性, 在进行宫腔镜检查前分别给予宫腔内注入利多卡因、或口服曲马多(50 mg)、或安慰剂。主要结局是手术中的疼痛严重度评分, 采用10 cm视觉模拟评分法在手术中进行。次要结局为术后10分钟和术后30分钟的疼痛评分、满意度以及术中进入宫颈的难易程度。

**结果:** 与安慰剂组相比, 利多卡因组在术中和术后10分钟的疼痛评分更低( $P<0.001$ )。在术中( $P=0.04$ )、术后10分钟( $P=0.03$ )和术后30分钟( $P=0.04$ ), 曲马多组的疼痛评分均低于安慰剂组。与安慰剂组相比, 利多卡因组( $P<0.001$ )和曲马多组( $P=0.04$ )的手术操作更为容易, 利多卡因组还比曲马多组更容易进入宫颈( $P=0.004$ )。利多卡因组和曲马多组的满意度明显高于安慰剂组( $P<0.001$ )。

**结论:** 利多卡因和曲马多均能减轻绝经后女性在诊断性门诊宫腔镜检查术中和术后报告的疼痛。而利多卡因在促使宫腔镜通过宫颈管方面优于曲马多, 且利多卡因降低疼痛水平具有临床意义。

临床试验注册号: NCT03701984。

*CLIMACTERIC* 2020;23:397-403

简报 (摘要)

## 一项初步研究：雌二醇/孕酮对绝经前和绝经后女性宫颈-阴道细胞因子的影响

A pilot study: estradiol/progesterone effect on cervico-vaginal cytokines in premenopause and postmenopause

*I. Sriprasert, T. Pakrashi, A. Shah, T. Jacot, B. Bernick, S. Mirkin and D. F. Archer*

张雪玉 译

**目的:** 比较接受激素治疗的绝经后女性和绝经前女性宫颈-阴道细胞因子, 探讨血清雌二醇 (E2) 和孕酮 (P4) 与宫颈-阴道细胞因子的关系。

**方法:** 绝经后女性口服E2 1 mg/天, 持续28天, 后14天加服P4 100 mg/天。对绝经前女性进行一个月经周期的评估。采取特异性酶联免疫吸附试验, 分别于基线、14天和28天测定血清E2和P4水平以及宫颈-阴道细胞因子白介素 (interleukin, IL) 8和IL-1 $\beta$ 水平。

**结果:** 9名绝经后女性和7名绝经前女性中, 宫颈-阴道IL-8水平在基线时最高, 第14天下降, 以后保持稳定。宫颈-阴道IL-1 $\beta$ 水平在基线时最高, 在第14天下降, 绝经后女性激素治疗时保持稳定, 而绝经前女性则升高。接受激素治疗的绝经后女性与绝经前女性的IL-8、IL-1 $\beta$ 变化相似。血清E2水平与IL-8、IL-1 $\beta$ 水平呈负相关, 且激素治疗所致的血清E2水平升高与基线至第14天IL-8水平降低有关 ( $P=0.03$ )。

**结论:** 外源性E2和P4能降低宫颈-阴道IL-1 $\beta$ 和IL-8水平, 与绝经前女性保持一致。这些发现需要在更大型的前瞻性研究中得到证实。

*CLIMACTERIC 2020;23:306–310*

简报 (摘要)

## 既往内源性和外源性雌激素与第10个十年的痴呆事件：90岁以上患者的研究回顾

Prior endogenous and exogenous estrogen and incident dementia in the 10th decade of life: The 90+ Study

*Paganini-Hill, M. M. Corrada & C. H. Kawas*

李雪茹 译 史惠蓉 校

**目的:** 本研究主要探讨高龄老人 (90岁以上) 痴呆发病风险与内源性和外源性雌激素暴露的关系。

**方法:** 受试者来自一项90岁以上老年人研究的部分人群。该纵向研究始于2003年, 关注90岁以上老年人群的衰老和痴呆问题。作为以人口为基础的休闲世界队列研究 (在美国加利福尼亚的退休社区Leisure World Laguna Hills进行) 的一部分, 在20世纪80年代收集了月经、生殖和更年期的数据。基线的认知状态通过面对面的神经系统评估确定, 每半年进行一次随访直到2019年6月。使用Cox回归分析估计与雌激素相关变量有关的痴呆的危险比 (hazard ratio, HR), 没有对多重比较进行调整。

**结果:** 对424名无痴呆的女性至少进行一次随访评估。休闲世界队列研究的平均年龄为68.5岁, 90岁以上老年人入组时平均年龄为93.2岁, 最终随访的平均年龄为96.5岁。在随访期间 (平均3.4年), 209名 (49%) 受试者被诊断为痴呆症。没有单独的月经、生殖、绝经或雌激素补充等变量与90岁后发生痴呆的风险相关。虽然内源性雌激素暴露指数高的女性 (汇总从月经初潮到绝经期间的暴露指数) 患病风险降低了25% ( $HR=0.75$ , 95%可信区间0.53~1.06), 但无统计学意义。

**结论:** 既往暴露于雌激素, 无论内源性或外源性雌激素, 对生命的第10个十年患痴呆的风险几乎没有影响。

*CLIMACTERIC 2020;23:311–315*

