

临床指南

DOI: 10.19538/j.fk2024010114

子宫内膜异位症疼痛管理指南(2024年实践版)

中华预防医学会生殖健康分会
中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症学组

关键词: 子宫内膜异位症; 子宫内膜异位症相关疼痛; 疼痛管理; 指南

Keywords: endometriosis; endometriosis-associated pain; pain management; guide

中图分类号: R711.71 文献标志码: A

子宫内膜异位症(endometriosis, 简称内异症)是影响育龄期女性的慢性疾病。据报道,约10%的育龄妇女患有内异症,即全球约有1.76亿女性为内异症患者。疼痛是内异症最明显的症状。内异症相关疼痛(endometriosis associated pain, EAP)是患者就诊最常见的原因之一,不仅对患者的生活质量产生负面影响,而且还对社会卫生资源造成重大负担。基于上述原因,中华预防医学会生殖健康分会联合中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症学组组织专家讨论制定了《子宫内膜异位症疼痛管理指南(2024年实践版)》。本指南以2021年发表的《子宫内膜异位症诊治指南》(第三版)为基础,聚焦内异症疼痛的诊治,检索和评估了2023年1月以前发表的临床研究,对诊治指南中临床证据尚不充分的部分采取了专家组讨论后推荐的形式,旨在为内异症疼痛的诊治提供指导,以此提高我国内异症诊治水平,更好地为患者服务。

1 内异症相关疼痛特点

1.1 疼痛的发生率 在痛经女性中,内异症发病率为40%~60%,在慢性盆腔疼痛(chronic pelvic pain, CPP)女性中达71%~87%。研究显示,70%~80%的内异症患者有不同程度的盆腔疼痛症状,包括痛经、CPP、性交痛等^[1-2]。对于育龄期女性出现以上各类疼痛症状时,应考虑内异症的可能。

1.2 疼痛的类型 EAP表现形式多样,与病灶累及范围、疾病严重程度并不完全平行。

1.2.1 痛经 痛经是内异症典型症状,大多数为继发性痛

经并进行性加重。典型痛经于月经来潮时出现,月经初期疼痛明显,月经结束逐渐缓解。疼痛多位于下腹部,呈坠胀痛或牵扯痛,常伴腰骶部疼痛及肛门坠胀感,可放射至阴道、会阴、肛门及大腿内侧。少部分内异症患者可无痛经症状。

1.2.2 CPP CPP是指持续存在6个月以上的严重疼痛,呈周期性、间歇性或慢性持续存在,导致女性生活质量明显下降^[3]。

1.2.3 性交痛或接触性疼痛 约30%内异症患者可出现性交痛或查体时接触性疼痛,多见于病灶累及直肠子宫陷凹、宫骶韧带或直肠阴道隔及因局部粘连导致子宫后倾固定者。

1.2.4 急腹痛 当卵巢子宫内膜异位囊肿(ovarian endometrioma, OMA)患者发生囊肿破裂或感染时可引起急性剧烈腹痛,同时伴恶心、呕吐及肛门坠胀感。需与黄体破裂、异位妊娠、卵巢囊肿蒂扭转和急性阑尾炎等其他急腹症相鉴别。

1.2.5 排便痛或肛门坠胀痛 深部浸润型内异症(deeply infiltrating endometriosis, DE)病变可引起特异性的消化道相关症状,表现为排便痛、肛门坠胀感、周期性腹泻或便秘以及便血等,严重时可因肿块压迫肠腔出现肠梗阻症状。

1.2.6 排尿痛 异位病灶侵犯泌尿系统时,可出现尿频、尿急、尿痛甚至血尿等。如病灶累及输尿管,可导致输尿管部分狭窄或梗阻、病灶上段输尿管扩张和肾积水,引起腰部疼痛不适。

1.2.7 其他形式的疼痛 内异症也可累及盆腹腔外脏器,引起受累部位与经期相关的疼痛症状。如胸腔内异症最常见症状为经期胸痛、经期咯血。瘢痕内异症表现为腹壁切口或会阴切口处经期痛性结节。因此,对于相关症状的重视,尤其是与经期相伴的疼痛,有助于识别特殊部位内异症^[4]。

1.3 疼痛对生活质量的影响 尽管目前内异症相关生活质量的研究在评估标准等方面存在异质性,但系统性回顾分析和国际合作的多中心研究表明,EAP对女性身体、心理以及性功能等多方面均造成显著负面影响;相较于具

基金项目:十四五国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项:子宫内膜异位症国家级数据平台建设和防治策略研究(2022YFC2704000);中央高水平医院临床科研业务费资助(2022-pumch-B-085)

通讯作者:戴毅,中国医学科学院北京协和医院妇产科 国家妇产疾病临床研究中心,北京 100730,电子信箱:jacquedai@vip.sina.com

有类似症状的其他疾病,内异症对患者健康相关生活质量(Health-Related Quality of Life, HRQoL)影响更为显著^[5]。

慢性疼痛与精神心理障碍相关。内异症患者焦虑、抑郁等心理障碍发生率增高。研究显示,约33%的内异症患者经历过严重抑郁,高达87%的患者经历过焦虑^[6]。内异症患者心理困扰症状在临床诊疗中往往被忽视,心理因素又会加重疼痛症状的严重程度。性交痛是影响患者性功能的主要因素,CPP以及心理障碍也显著降低患者性满意度。

值得关注的是,内异症早期诊断困难,观察性研究显示其临床诊断延迟4~10年不等。造成延迟诊断的常见原因之一是患者尤其是青少年患者对疾病认知不足,其EAP常被误认为原发性痛经而忽略就诊^[7]。

2 内异症疼痛机制

疼痛的感知是由外周或体内伤害性刺激产生的生化信号转化为神经信号,在脊髓水平,信号被减弱或放大并传递至大脑皮质产生疼痛^[8]。内异症相关疼痛产生机制复杂且多样化,尚未完全阐明,主要可归类为以下3大因素。

2.1 解剖因素 异位病灶在激素周期性刺激下反复增生、肿胀、出血,对病变部位腹膜中神经纤维伤害性刺激,同时异位病灶中神经纤维也在高表达的神经生长因子作用下增生^[9]。OMA周期性囊内压增大压迫周围组织,引起盆腔钝痛;囊液破裂内容物流出刺激腹膜亦可诱发剧烈疼痛。DE相关疼痛与病灶直接压迫或浸润刺激盆腔神经有关^[10]。异位病灶引起周围组织广泛瘢痕粘连,脏器活动受限,机械性牵拉作用也是引起疼痛的解剖因素之一^[11]。

2.2 盆腔微环境因素 在内异症盆腔微环境中,大量炎性细胞、促炎因子、神经营养因子、新生神经纤维、血管及雌孕激素等在EAP发生发展中至关重要。

2.3 神经系统敏化 主要可分为外周敏化、中枢敏化2类。

2.3.1 外周敏化 外周敏化是指伤害性感受器激活、阈值降低及对阈上刺激的反应增加。最常被认是由神经纤维周围环境的炎症性改变引起,诱发神经炎症级联反应,周围神经兴奋性和敏感性增加,疼痛不断加剧,致使外周敏化^[9,12-13]。

2.3.2 中枢敏化 国际疼痛学会(The International Association for the Study of Pain, IASP)将中枢敏化定义为中枢神经系统伤害性神经元对正常或阈下刺激输入的反应增强。异位病灶周围长期的炎症伤害性刺激向脊髓背根神经元传递有害信号,激活脊髓小胶质细胞维持疼痛刺激,最终导致中枢敏化^[14]。中枢敏化机制可能解释约30%的内异症患者存在对传统手术无效的CPP^[15]。

3 内异症疼痛评价方法

疼痛是一种主观体验,会受到生理、心理、个人经历和社会文化等多方面因素的影响,而且个体对疼痛的理解和认知也存在差异。因此,正确地评估疼痛,对患者疾病的诊断以及后续治疗都十分关键。疼痛可以通过自评量表、

行为测试和生理测量进行评估。内异症疼痛临床常用的评价方法有以下几种。

3.1 单维度疼痛强度评估量表 单维度疼痛量表是对患者的疼痛强度单方面进行评估,是临床上最常用的疼痛评估量表类型,通过数字、文字、图像等形式使患者可以将主观疼痛感受客观地表达出来。因此,单维度疼痛量表是进行疼痛快速评估的首选方法^[16]。

3.1.1 视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS) VAS是应用最广泛的单维测量工具。由一条100mm直线组成,一端为0,表示“完全无痛”,另一端为100表示“能够想象到的最剧烈的疼痛”或“痛到无法忍受”。线上不作标记、数字或词语,以免影响评估结果。患者在线上最能反应自己疼痛程度之处做标记(用一个点或一个X等)。

VAS使用灵活、方便,易于掌握,其数值是连续变化的,在临床上广泛应用,但需要被试者具备一定的抽象思维能力,不适合于文化程度较低或认知损害者^[17]。在统计分析上,连续分值可用于参数检验,比类别评估量表的非参数检验有优势^[18]。因此,VAS是临床科研的首选^[16]。脸谱VAS(facial VAS)是在上述线性VAS直线上加上若干卡通表情(高兴、中性、痛苦等),从而使评分更直观、更形象,适于儿童或青少年患者使用。

3.1.2 数字疼痛分级法(numeric rating scale, NRS)^[19]

NRS评分准确简明,曾被美国疼痛学会视为疼痛评估的“金标准”。NRS有多个版本,最常用的是NRS 0~10版本。由0~10共11个数字组成,评价时让患者选择1个数字代表其评分时的疼痛强度:无疼痛(0)、轻度疼痛(1~3)、中度疼痛(4~6)、重度疼痛(7~10)。见图1。

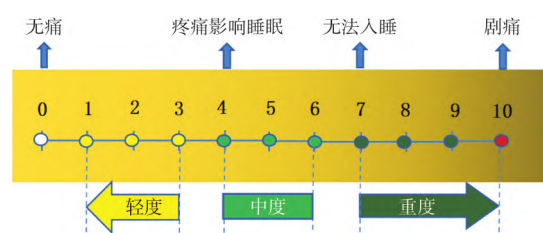


图1 数字疼痛分级法

NRS分类清晰客观,可以帮助患者进行更准确的评估,从而提高不同患者和治疗之间的可比性。NRS还可用于口头采访(如电话采访)。统计分析方面,NRS 0~10版本,评分仍然可以进行参数检验。同样NRS需要患者有抽象的刻度理解能力和一定的文字阅读理解能力。

3.2 多维度疼痛量表 多维度疼痛量表在测量疼痛强度的同时,还会测试疼痛对心理、情绪、睡眠等的影响。与单维度疼痛评估相比,多维度疼痛量表考察范围更全面,使用更为繁复。多维度疼痛量表适用于全面了解疼痛给患者带来的影响。由于大部分多维度量表采用的是语言表述,在使用翻译版时,或多或少都会受到文化因素的影响。内异症疼痛评估常用的多维度疼痛量表包括:麦吉尔疼痛

问卷(McGill Pain Questionnaire, MPQ)、简化 McGill 疼痛问卷(SF-MPQ)、B&B 疼痛评分量表、内异症健康量表 EHP-30 (Endometriosis Health Profile-30)、中枢致敏量表(central sensitization inventory, CSI)等^[20-21]。

疼痛是一种主观而复杂的体验,评估疼痛程度有一定困难,内异症疼痛程度的评估往往采用联合方法。

4 不同类型内异症的疼痛

4.1 DE 相关疼痛 DE 典型的临床症状:中~重度痛经、性交痛、排便痛和 CPP;侵犯结肠、直肠、输尿管及膀胱等引起胃肠道及泌尿系统相关症状。相关疼痛症状与内异症病灶解剖分布和浸润深度密切相关^[22]。其特点:(1)DE 患者盆腔疼痛困扰的持续时间更长^[23]、程度更重。(2)DE 组患者痛经、肛门坠胀、性交痛、经期腹泻的发生率均高于非 DE 组^[24]。(3)合并 DE 的 OMA 较单纯 OMA 疼痛症状更严重^[25]。

4.2 OMA 破裂和感染 OMA 破裂和感染常引起急性腹痛。OMA 破裂发生率约 5%~12%^[26]。囊肿破裂可以发生在月经周期的任何时候。月经前后及经期异位子宫内膜反复出血,使囊内压逐渐增大,易自发破裂;排卵期卵巢存在破口,易出现囊肿破裂;妊娠期蜕膜化的异位内膜变得脆弱而难以承受囊内压及邻近逐渐增大的子宫压迫直至破裂。OMA 破裂需与异位妊娠破裂、黄体破裂、卵巢囊肿蒂扭转相鉴别。症状的严重程度可能与释放到腹腔内的液体量相关^[27]。如果囊肿破口大,大量陈旧性黏稠囊内液体流入腹腔可导致化学性腹膜炎,表现为突发的一侧下腹剧烈疼痛,可伴随肛门坠胀感、恶心、呕吐、发热等症状,并有明显的下腹压痛及反跳痛等腹膜刺激症状,可无失血性休克及血压下降表现,如病情未及时控制可出现全腹炎症;如果囊肿破口小,可无临床症状或症状轻微;囊肿破裂如发生在分娩时,其症状可被子宫收缩疼痛所掩盖而延误诊治。

OMA 容易合并感染,且临床症状更重^[28]。OMA 合并感染临床特征与急性盆腔炎性疾病相似^[29]。以急性持续下腹痛或慢性反复发作的下腹痛为主要表现,可伴发热,炎症可能导致肠管腹膜粘连水肿、梗阻,出现消化系统症状;体征有腹肌紧张伴下腹压痛,妇检可扪及盆腔包块及压痛;实验室检查表现炎症指标升高;超声提示“毛玻璃样”回声或密集细小光点反射。因而患者如有 OMA 病史,临床出现急腹症同时存在感染的证据,需考虑 OMA 合并感染。

4.3 内异症合并子宫腺肌病(adenomyosis, AD) AD 合并内异症的确切机制未明,均为雌激素依赖性疾病,综合目前文献 AD 合并内异症的发生率应该在 21.3%~91.1%之间。AD 合并内异症会导致患者症状加重:盆腔疼痛严重与多样化;异常子宫出血:月经过多、经期延长或不规则出血;生育能力进一步下降。AD 是促使内异症生育力低下的一个独立高危因素,也是内异症术后妊娠率低下的一个独立高危因素;合并 AD 是内异症术后疼痛症状缓解不佳甚

至持续存在的关键因素之一。

5 内异症相关 CPP 的鉴别

CPP 是内异症的常见症状。CPP 症状复杂,临床表现多样化,病变部位可能涉及女性生殖系统、泌尿系统、消化系统、肌肉骨骼系统,还能影响情绪心理等方面。应重视内异症相关 CPP 的鉴别诊断,尤其是标准药物治疗反应较差的患者。

5.1 常见引起 CPP 的生殖系统疾病

5.1.1 盆腔炎症性疾病(pelvic infective disease, PID) 30% 的急性 PID 患者会出现包括 CPP 在内的并发症。PID 常见症状为下腹痛、发热、异常阴道分泌物及异常阴道流血。目前没有一种单独的检测方法有足够的敏感性和特异性来明确诊断。任何性生活活跃的年轻妇女及性传播感染的高危人群,若有难以解释的下腹部或盆腔疼痛,合并以下最低诊断标准中的至少一项,即子宫颈举痛、子宫压痛及附件区压痛,即可诊断 PID^[30]。

5.1.2 盆腔术后粘连 盆腔手术等引起的粘连所导致的疼痛与粘连带的张力、粘连带的性状有关,粘连带张力较大、粘连带肥厚、有明显血管、甚至有充血扩张的血管时,更容易引起疼痛^[31]。

5.1.3 盆腔静脉淤血综合征 盆腔静脉淤血综合征(pelvic congestion syndrome, PCS)好发于生育年龄女性,病因不明,无确切的诊断标准。主要疼痛特点是钝痛或沉重感,经前及久立后加重、深部性交痛、性交后疼痛等。影像学检查可发现子宫或卵巢静脉迂曲扩张,血流缓慢。如果考虑该病的诊断需要综合三方面因素:特征性的症状、体格检查有压痛以及盆腔静脉扩张或功能不全。

5.1.4 外阴疼痛综合征 国际外阴阴道疾病研究会将外阴痛综合征定义为:外阴不适,经常为烧灼样疼痛,检查结果无异常且不存在临床可识别的神经障碍。常见诱因有感染和创伤(如分娩、手术)。外阴痛分为弥漫性外阴痛和外阴前庭痛 2 种。弥漫性外阴痛常持续或者阵发性发作,接触或者压迫能加重疼痛,但并非诱因。而外阴前庭痛是接触或者压迫后引起的烧灼样疼痛。

5.2 引发 CPP 的泌尿系统疾病

5.2.1 间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征 该病为一种与膀胱相关的不愉快感觉(疼痛、压迫和不适),并伴有持续 6 周以上的下尿路症状(尿频、尿急和夜尿增多),除外感染和其他可识别的病因。其临床表现多变,但较为一致的是疼痛和不适感随膀胱充盈而增加,随排尿而缓解,但很快又开始疼痛,某些食物和饮料可能加重疼痛。查体时压痛主要位于耻骨上,有时腹股沟、臀部、大腿和盆底亦有广泛压痛。尿液分析、尿培养和残余尿测定可用于除外明显的感染和排尿障碍。

5.2.2 复发性泌尿系感染 表现为慢性耻骨上疼痛,伴有尿频、尿急、血尿。

5.3 引发 CPP 的消化道疾病

5.3.1 肠易激综合征 肠易激综合征是引起 CPP 的最常见消化系统疾病。根据 Rome III 诊断标准:肠易激综合征定义为在过去的 3 个月内腹部疼痛或不适(每个月至少 3 d),并且合并以下 3 项中的至少 2 项:(1)排便时疼痛缓解。(2)发病与排便频率改变相关。(3)发病与大便形状(外观)改变相关。临床表现可分为 3 种类型:便秘、腹泻或便秘/腹泻混合型^[32]。患有肠易激综合征的妇女更易合并肠道以外的疼痛,包括偏头痛、膀胱不适、性交痛及慢性盆腔痛。

5.3.2 炎性肠病(主要是 Crohn's 病和溃疡性结肠炎)

Crohn's 病典型表现是疲乏、腹泻伴有痉挛性腹痛、体重下降、发热、便血等。

5.3.3 憩室性结肠炎 常见部位是乙状结肠,导致节段性结肠炎。镜下和组织学表现多样,轻者仅为黏膜下出血,重者类似炎性肠病。

5.3.4 慢性肛门痛综合征 诊断主要依据罗马 III 标准:(1)慢性或复发性直肠疼痛。(2)每次发作持续时间超过 20 min。(3)除外其他原因。以上症状至少开始于 6 个月以前,并持续时间超过 3 个月。查体时向后压迫耻骨直肠肌可及压痛,必要时可以通过内镜检查除外器质性疾病。

5.4 骨骼肌肉系统疾病

5.4.1 盆底肌筋膜疼痛综合征 即梨状肌、肛提肌、髂腰肌和闭孔内肌等无意识地痉挛引发的疼痛,表现为肌肉的高张力、肌痛、过劳和疲乏。病因包括感染、分娩、盆腔手术、外伤等。疼痛特点为久坐时加重,平卧髋关节弯曲体位或热敷会缓解。可伴有性交痛。其他原因引起的 CPP 可能会导致盆底肌肉痉挛,盆底肌紧张性疼痛又加重原有的 CPP,两者互为因果成为恶性循环。

5.4.2 耻骨炎 是指非感染性耻骨联合的炎症。病因可能是妇科手术、妊娠分娩、运动、创伤及风湿性疾病。行走、爬楼和咳嗽加重疼痛。检查时可触及耻骨上压痛。

5.5 神经病理性疼痛 阴部神经痛是常见的外周神经痛。其诊断常为排除性的临床诊断,2008 年的“南斯标准(the Nantes criteria)”为:(1)阴部神经分布区域的疼痛。(2)疼痛坐位时显著加重。(3)患者夜间不会因为疼痛影响睡眠。(4)疼痛不伴客观感觉障碍。(5)诊断性阴部神经阻滞疼痛减轻。南斯标准还有其他补充诊断标准、排除标准和不除外诊断的体征等。除阴部神经痛外,还有髂腹下神经、髂腹股沟神经、生殖股神经痛等。

5.6 精神心理问题 CPP 患者常常会伴有焦虑、抑郁和睡眠障碍等精神心理问题。在疼痛的多学科综合治疗中,应该重视心理学家为焦虑和抑郁持续加重的患者提供支持和帮助。

总之,内异症相关慢性盆腔疼痛是一种常见的诊断困难、治疗棘手、严重影响妇女生活质量的疾病。多学科协作(MDT)、系统的检查和针对病因的多元性、个体化治疗是诊治 CPP、提高患者生活质量的有效方法。

6 内异症相关疼痛的评估流程

内异症相关疼痛是一种包括痛经、性交痛、排便痛、CPP 等非特异性疼痛综合征。正确全面地评估疼痛对于内异症的诊断和治疗有着至关重要的作用。内异症相关疼痛评估的内容包括疼痛的类型、程度、特点、诱因、加重及缓解的因素,内异症病变的范围,内异症的类型,是否合并 AD 等。评估流程应从:病史、症状和体征、辅助检查开始。

6.1 症状 根据按照《子宫内膜异位症诊治指南》(第三版)可疑子宫内膜异位症(包括≤17 岁的女性)的临床表现为以下 1 种或多种:痛经,影响日常活动和生活;慢性盆腔痛;性交痛或性交后疼痛;与经期相关的胃肠道症状,尤其是排便痛;以及泌尿系症状,尤其是血尿或尿频;合并以上至少 1 种症状的不孕。病史采集和症状的评估还应包括主要疼痛症状的评价和生活质量的评估、生育史、既往治疗史、药物的疗效及副反应、焦虑、抑郁等情绪心理状况等。

6.2 体征 有性生活的患者通过妇科检查(双合诊、三合诊)可以了解其盆腔情况,内异症典型体征为子宫后倾固定、附件可扪及囊性肿块、附件囊肿活动度欠佳;阴道后穹隆、直肠子宫陷凹、宫骶韧带痛性结节、阴道后穹隆紫蓝色结节。DE 病灶部位多位于后盆腔,因此三合诊显得尤为必要,阴道后穹隆、阴道直肠隔痛性结节可考虑 DE(证据等级:Ⅲ级)^[33]。

6.3 影像学检查 超声检查和磁共振成像(MRI)是常用的影像学检查方法。

6.3.1 超声检查 首选经阴道超声。对于不适合行经阴道超声检查(如无性生活史)的女性,可考虑经腹部盆腔超声或经直肠超声。经阴道超声检查与患者症状、病史和(或)盆腔检查结果联合时能提高诊断准确率,对于位于宫骶韧带与直肠-乙状结肠的内异症病灶检查,经阴道和经直肠超声同样作为一线检查手段,两者敏感性和特异性相似。

6.3.2 MRI 对于临床疑诊内异症,不推荐首选盆腔 MRI 进行确诊;为评估累及肠管、膀胱内异症病灶范围,可考虑使用盆腔 MRI。MRI 的综合敏感度可达到 82%,特异度为 87%(证据级别:Ⅰ级)^[34-35]。早期内异症病灶影像学检查多无特殊发现,因此即使腹部或盆腔检查、超声或磁共振检查正常,也不应排除内异症的诊断。若症状持续存在或高度怀疑内异症可能,就需要做进一步评估。

6.4 生物标志物 迄今为止,外周血及子宫内膜的许多标志物,尚无一种能准确诊断内异症。癌抗原 125(CA125)水平检测对早期内异症的诊断意义不大。CA125 水平升高更多见于重度内异症、盆腔有明显炎症反应、合并 OMA 破裂或子宫腺肌病者。

6.5 其他特殊检查 可疑膀胱内异症或肠道内异症应行膀胱镜或肠镜、经肠道超声检查并行活检,以除外器官本身的病变特别是恶性肿瘤。

7 内异症疼痛治疗原则、治疗方法和治疗方案

7.1 治疗原则 根据不同年龄患者的临床问题,进行全面

评估、综合治疗、长期管理,制订个性化综合治疗方案。

7.2 治疗方法 药物治疗、手术治疗及其他治疗。

7.3 治疗方案 按照《子宫内膜异位症诊治指南》(第三版):(1)药物治疗适应证:无 OMA 或 OMA 直径 $<4\text{cm}$, DE 没有引起明显梗阻症状(输尿管与肠道)首选药物治疗。(2)手术治疗适应证:①合并不孕;②附件包块直径 $\geq 4\text{cm}$ 者或卵巢囊肿性质不明即不能除外恶性肿瘤的卵巢囊肿;③ DE 引起梗阻症状(输尿管、肠道梗阻);④药物治疗无效。由于所有的药物治疗均非治愈患者,均存在停药后疼痛的高复发率。因此,需要对内异症患者进行长期管理。

8 内异症疼痛的药物治疗

药物治疗是治疗内异症相关性疼痛的首选方案。常用药物包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、复方口服避孕药(COC)、孕激素、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)、中药。药物治疗应长期应用,药物治疗疼痛的效果取决于用药时间长短。临床用药既要考虑药物的作用效果,长期用药还要考虑药物的副作用、患者的依从性、药物的可及性以及性价比。

8.1 非甾体抗炎药

8.1.1 作用机制 (1)通过抑制 COX 酶抑制前列腺素的合成。(2)抑制淋巴细胞活性和活化的 T 淋巴细胞的分化,减少对传入神经末梢的刺激。(3)直接作用于伤害性感受器,阻止致痛物质的形成和释放。作为痛经的首选用药,但目前认为其仅有低级别证据推荐用于治疗内异症相关性疼痛,不同种类 NSAIDs 药物治疗疼痛效果没有差异。

8.1.2 用法用量 根据需要应用,间隔不少于 6 h。

8.1.3 药物副作用 主要为恶心、呕吐等胃肠道反应,偶有头痛、肝肾功能异常。长期应用要警惕胃溃疡的可能。

8.2 孕激素类药物 孕激素可引起子宫内膜蜕膜样改变,最终导致子宫内膜萎缩,同时,可负反馈抑制下丘脑-垂体-卵巢轴。常用孕激素包括:地诺孕素(2mg/d ,口服);地屈孕酮;左炔诺孕酮宫内缓释系统;其他孕激素制剂有:孕三烯酮等(用法: 2.5mg , 2~3 次/周,共 6 个月)等。

8.2.1 地诺孕素

8.2.1.1 作用机制 地诺孕素(dienogest)是第四代人工合成孕激素(分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$),具有 19-去甲睾酮衍生物和孕酮衍生物双重特性。对孕激素受体具有高度选择性,发挥高效孕激素效应;耐受性良好;通过中枢和外周双重机制抑制排卵、适度降低内源性雌激素的生成;不具有雄激素活性,但具有抗雄激素活性;无糖皮质激素和抗盐皮质激素作用。

8.2.1.2 用法用量 2mg 每日 1 次口服。可于月经第 1~5 天开始服用,或 GnRH-a 预处理后序贯使用。

8.2.1.3 药物副作用 同孕激素相关不良反应,如出血模式改变、乳房胀痛(5.4%)、情绪改变(5.1%)等,此外报道的还有头痛(9.0%)及痤疮(5.1%)等。大部分服用地诺孕素

片进行治疗的患者出现了月经出血模式改变,表现为治疗初期的阴道不规则流血,随着用药时间的延长出血量逐渐减少,部分患者闭经。中国人群中闭经的发生率为 17.6%。青少年用药需警惕骨密度降低风险。

8.2.2 地屈孕酮

8.2.2.1 作用机制 地屈孕酮(dydrogesterone)是一种合成孕激素,可通过多重机制使异位子宫内膜萎缩,抑制子宫内膜异位病变进展,包括:(1)降低肿瘤标志物和炎性因子水平。(2)增加促凋亡因子表达。(3)下调孕酮受体前代谢通路改善孕激素抵抗。(4)抑制子宫肌层收缩^[36-37]。

8.2.2.2 用法用量 从月经周期的第 5~25 d, 10mg 每天 2~3 次。有生育要求的患者也可月经后半期 10mg 每天 2 次,连用 10 d。

8.2.2.3 药物副作用 临床中常见不良反应包括阴道流血、乳房疼痛/压痛、恶心、腹痛、月经失调和偏头痛/头痛等。与 GnRH-a 相比,地屈孕酮治疗内异症潮热、阴道干燥、头痛、浅表性交困难等不良反应发生率^[38]。

8.2.3 左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)

8.2.3.1 作用机制 LNG-IUS 是一种放置于宫腔内,可提供长效避孕和治疗内异症的药物释放系统。在 EAP 治疗中的作用机制包括:(1)抗增殖作用:LNG-IUS 中的左炔诺孕酮是一种合成孕激素类似物,具有强烈的抗雌激素活性。它通过抑制内异症灶组织的增殖,减少异位组织的扩张和病变。(2)抗炎作用。(3)改变子宫内环境。(4)抑制月经出血;左炔诺孕酮宫内缓释系统还可以抑制子宫内膜异位灶的出血,减轻症状和疼痛。

8.2.3.2 LNG-IUS 用药方法 通常是在月经期 1~5 d 内放置,亦可在 GnRH-a 预处理后或者术中放置。LNG-IUS 通常在置入宫腔后的 3~5 年内持续释放左炔诺孕酮 $20\mu\text{g/d}$ 。患者需定期复诊,通过临床症状评估,查体以及超声检查来确认 LNG-IUS 的位置是否正常。续带率与疗效有关,对于症状严重,或者合并子宫腺肌病的患者,建议 GnRH-a 处理后再使用 LNG-IUS,可增加续带率。

8.2.3.3 LNG-IUS 药物副作用 常见的副作用包括:(1)不规则点滴出血。(2)其他月经周期改变:LNG-IUS 可能导致月经周期的改变,包括经血量增加或减少、经期延长或缩短等。(3)腹痛或不适:一些使用 LNG-IUS 的患者可能会出现轻度腹痛或不适感,这通常是正常的副作用,会在适应期后逐渐消失。(4)乳房不适:有部分使用 LNG-IUS 的女性可能会出现乳房不适感,包括乳房胀痛、敏感等。(5)感染风险: LNG-IUS 应用期间,存在盆腔感染的风险。如果出现发热、腹痛、阴道异常分泌物等症状,应及时就医。

8.3 促性腺激素释放激素激动剂

8.3.1 治疗机制 GnRH-a 能通过抑制垂体前叶分泌的促性腺激素的释放,降低体内雌激素水平,减轻盆腔炎症因子的表达,从而达到抑制内异症病灶的生长,减轻相关症状的目的。

8.3.2 用量用法 常见的注射 GnRH-a 包括戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林等。

目前常用的 GnRH-a 的注射剂型为 3.75 mg 或 3.6mg 每 28 d 1 次注射,亦有 3 个月剂型供选择。一般用药时间 3 ~ 6 个月,亦可更长时间使用,具体用药疗程需要根据患者的病情来确定。多主张用药 3 ~ 6 个月后序贯其他药物例如 COC、孕激素等。

8.3.3 药物副反应 常见的副反应包括:潮热和盗汗;阴道干燥或不适;头痛;心悸或心动过速;骨密度减少,可能增加骨质疏松的风险。反向添加或联合调节可减少药物副反应,具体方案详见《子宫内膜异位症诊治指南》(第三版)。

8.4 复方口服避孕药

8.4.1 治疗机制 抑制排卵,负反馈抑制 HPO 轴、形成体内低雌激素环境。

8.4.2 用量用法 连续或周期用药。

8.4.3 药物副反应 (1)恶心和呕吐:部分患者在使用 COC 期间可能会出现恶心和呕吐的不良反应。这通常是由于 COC 中的成分对消化系统的刺激造成的。(2)乳房不适:COC 中的激素成分可能会导致乳房的胀痛和不适感,这是常见的不良反应之一。(3)血栓风险增加:COC 中的雌激素成分可能会导致患者的血栓风险增加。具体风险因素包括年龄、吸烟、肥胖、高血压等^[6]。

8.5 阿片类药物

8.5.1 作用机制 (1)作用于脊髓背角神经元及痛觉传入通路中更高级的神经元中的阿片受体,直接抑制神经元,产生镇痛作用。(2)作用于痛觉信号下行抑制通路,造成下行抑制神经元激活,对痛觉信号产生抑制。(3)直接作用于外周伤害感受器。阿片类药物不作为内异症相关性疼痛的首选用药,因其作为中枢性的镇痛药物,对内异症相关性疼痛没有针对性,且存在较多的副反应。

8.5.2 用法 根据需要应用。

8.5.3 药物副反应 可引起恶心、呕吐等胃肠道反应,眩晕、意识模糊、呼吸抑制等神经系统反应等,连续多次应用易产生耐受性和成瘾性。急性中毒时出现昏迷、呼吸抑制、针尖样瞳孔、血压下降甚至休克。

8.6 中医中药 详见下文“14 中医中药治疗”部分内容。

9 内异症疼痛的手术治疗

9.1 手术治疗内异症疼痛的指征 见前文内异症疼痛部分内容。

9.2 手术治疗的目的 (1)切除病灶。(2)缓解症状。(3)促进生育。

9.3 手术入路 腹腔镜手术是内异症手术的首选方式。病变严重、粘连广泛、涉及多学科处理的情况,必要时可进行开腹手术。近年来,亦有机器人手术相关报道。

9.4 手术种类及选择原则

9.4.1 病灶切除术 即保守性手术。保留患者的生育功

能,手术尽量切除异位病灶、剔除 OMA、分离粘连,恢复解剖,解除压迫甚至梗阻。适合于年龄较轻或需要保留生育功能者。保守性手术以腹腔镜作为首选。

9.4.2 子宫切除术 切除全子宫双侧输卵管,保留卵巢。主要适合无生育要求、症状重或者复发经保守性手术或药物治疗无效,但年龄较轻希望保留卵巢内分泌功能者。

9.4.3 子宫及双侧附件切除术 切除全子宫、双侧附件以及所有肉眼可见的病灶。适合年龄较大、无生育要求、症状重或者复发经保守性手术或药物治疗无效者。

9.5 手术前准备 (1)充分的术前准备及评估。(2)充分的理解、认知和知情同意手术的风险、手术损伤特别是泌尿系统以及肠道损伤的可能性。(3)对 DE 患者,应做好充分的肠道准备。阴道直肠隔内异症患者,术前行影像学检查,必要时行肠镜检查及活检以除外肠道本身的病变。有明显宫旁深部浸润病灶者,术前要常规检查输尿管、肾盂是否有积水,如果有积水,要明确积水的部位及程度以及肾功能情况。(4)必要时 MDT 多学科诊治。

9.6 DE 的手术治疗

9.6.1 DE 手术指征 (1)疼痛症状药物治疗无效。(2)合并卵巢子宫内膜异位囊肿和(或)不孕。(3)侵犯肠道、输尿管等器官致梗阻或功能障碍。对年轻需要保留生育功能的患者,以保守性病灶切除术为主,保留子宫和双侧附件。对年龄大、无生育要求,或者病情重特别是复发的患者,可以采取子宫切除或子宫及双侧附件切除术。

9.6.2 DE 手术要点 (1)对可疑肠道内异症,术前可进行乙状结肠镜或直肠镜检查,主要目的是排除肠道肿瘤的可能。对提示盆腔严重粘连的患者,应进行双肾超声检查除外肾盂输尿管积水,必要时进行静脉肾盂造影(IVP)。(2)充分暴露手术视野。如有盆腔粘连和卵巢囊肿,应首先分离盆腔粘连,剔除囊肿,以恢复解剖。(3)手术应尽量切净病灶。肠道内异症目前的手术主要有肠壁病灶切除术、碟形切除及肠段切除加吻合术。无肠狭窄,手术以病灶灭变为宜,尽量保证肠壁完整性和功能。肠道内异症手术切除的并发症有肠管狭窄、肠吻合口瘘、直肠阴道瘘、输尿管损伤等,部分患者会出现便秘、排便困难和肠道激惹症状等,术后数月一般可恢复正常,术中亦可能损伤支配膀胱的神经,出现暂时性膀胱功能障碍如排尿困难、尿潴留,膀胱功能一般在术后数周至数月恢复,长期尿潴留者罕见。保留神经的异位病灶完整切除术可能会减少神经损伤带来的尿潴留和粪干结等,但手术难度大。肠道内异症最佳的手术方案目前仍有争议。手术决策时,要权衡手术安全性与手术效果。

9.7 特殊类型内异症的手术治疗

9.7.1 输尿管内异症 较为少见,指与内异症相关的输尿管扩张或肾积水。输尿管内异症分为外生型和内生型 2 种,外生型占 80%,内生型占 20%。

9.7.1.1 临床特点 (1)发病隐匿,临床表现不特异。(2)症状与病变程度不平行,早期诊断很困难。

9.7.1.2 诊断 (1)需根据内异症病史及影像学检查,并除外其他原因造成的输尿管梗阻。(2)影像学检查主要用于评价输尿管肾盂积水程度和狭窄部位。泌尿系统超声检查是首选的影像学检查,IVP、CT、泌尿系统CT重建(CTU)、MRI、泌尿系统MRI造影(MRU)等,可提供更加清晰的影像学图像,进一步明确梗阻部位。(3)术前肾血流图可以分别评价两侧肾功能。

9.7.1.3 治疗 (1)输尿管内异症的治疗以手术切除为主,术前、术后可辅助药物治疗。(2)手术以切除病灶、恢复解剖、尽量保留和改善肾功能为主要目的,尽量切除盆腔其他部位内异症病灶以减少复发。手术治疗方法包括保守性手术(输尿管松解术)和根治性手术(病变输尿管切除后端端吻合,病变输尿管切除后输尿管膀胱植入),肾功能丧失后可考虑肾及输尿管切除^[39]。(3)保守性手术后药物治疗可以有效减少复发。

9.7.2 膀胱内异症 指异位内膜累及膀胱逼尿肌,较少见,多位于膀胱后壁和顶部。典型的临床症状为膀胱刺激症状,血尿罕见,可合并不同程度的疼痛症状。诊断依赖超声、MRI及膀胱镜检查。术前膀胱镜检查主要是除外膀胱肿瘤,以及确定病灶与输尿管开口的关系。治疗以手术切除为主。病灶切除术是目前膀胱DE的首选治疗方法。手术的关键是尽量切净病灶,手术难易程度与病灶的大小、部位,特别是与输尿管开口的关系密切相关。术中需特别注意病灶与输尿管开口的关系。术后尿管通畅是保证膀胱创口愈合的关键。主张用较粗的尿管,保持持续开放,术后留置10~14 d。如果合并其他盆腔内异症,术后建议药物治疗。

9.7.3 坐骨神经内异症 坐骨神经内异症较少见,坐骨神经DE多数患者表现为周期性坐骨神经痛,可能伴有足下垂、腿部运动无力和坐骨皮肤感觉减退等。既往多数患者接受经臀部手术,随着技术的发展,腹腔镜手术已经成为首选入路。孤立的坐骨神经内异症是一种进行性和破坏性的疾病,会导致不可逆的神经损伤,早诊断早治疗能够保护神经功能,大多数患者通过病灶切除术能够明显改善疼痛症状,但恢复正常的步态可能需要至少3年以上的神经物理治疗^[40-41]。

10 内异症急腹症的治疗

10.1 OMA破裂的治疗 对于OMA破裂,如果患者症状较轻、盆腔游离积液少、生命体征平稳或中重度症状采取保守治疗有效,可考虑择期手术。在下列情况下应考虑急诊手术:(1)症状持续加重。(2)超声显示大量盆腔积液。(3)不能排除其他急腹症病因。(4)不能排除恶性肿瘤。(5)生命体征不稳定。(6)保守治疗失败。手术中除进行囊肿剔除、附件切除、病灶切除等常规步骤以外,需同时彻底冲洗盆腹腔内的OMA囊内液体。

10.2 OMA感染的治疗 OMA合并盆腔感染的治疗原则

及方法:(1)在无病原学结果之前,尽早足量足程抗生素治疗,经验性使用广谱抗生素,包括抗厌氧治疗。同时积极寻找病原学选择敏感的药物。(2)患者急腹症明显,出现全身感染症状,应在抗生素使用的同时尽早干预,包括手术或介入穿刺治疗。(3)抗生素治疗24~48 h无明显缓解,应尽早手术或介入穿刺治疗。(4)经抗生素治疗患者的症状、体征、炎症指标均明显好转,抗感染7~10 d后再根据囊肿的大小等决定后续治疗:如直径<4 cm可考虑药物治疗,如直径≥4 cm建议手术治疗^[1,42]。

11 不同年龄阶段的内异症疼痛

11.1 青春期内异症 对于青少年内异症患者,要警惕合并梗阻性生殖器官畸形,如阴道闭锁或阴道斜隔综合征。

11.1.1 临床特点 痛经或周期性腹痛,可伴有胃肠道或膀胱症状,可出现OMA,但DE少见。

11.1.2 临床诊断 青少年内异症诊断延迟率高,对于有痛经/不规则腹痛、内异症家族史等高危因素的病人应尽早行超声和血生化等相关检查,临床诊断内异症即可开始药物治疗,必要时行腹腔镜手术。

11.1.3 青少年内异症的长期管理 青少年内异症主要的问题是疼痛和卵巢囊肿。长期管理的目标主要是控制疼痛、保护生育、延缓进展、预防复发。

11.1.3.1 疼痛的控制以药物治疗为主 药物选择应考虑青少年的发育特点及骨量是否达峰。口服避孕药及孕激素是常用的青少年内异症患者治疗药物,需注意长期应用对骨量的影响。对于骨量未达峰值的青少年内异症患者,可选用对骨量影响较小的药物,例如口服避孕药或地屈孕酮。对于骨量已达峰值的青少年患者,口服避孕药、地诺孕素及地屈孕酮可作为一线治疗药物;病情严重者可考虑使用GnRH-a。

11.1.3.2 青少年内异症长期管理的随访 建议青少年内异症患者每3~6个月随访1次,随访内容应包括:疼痛控制情况、药物副反应、妇科超声检查、有卵巢囊肿者应复查肿瘤标志物,同时应对青少年患者及其家属进行健康教育。

11.2 育龄期内异症 育龄期是内异症患者最主要的年龄群体,临床需求最为复杂,包括症状的缓解、病灶的控制和生育的需求。应以患者临床问题为中心,综合治疗,长期管理。具体治疗原则见前文7.1部分。

11.3 围绝经期及绝经后内异症

11.3.1 围绝经期内异症 需关注与内异症相关的肿瘤发生风险,特别是警惕内异症恶变的风险。围绝经期OMA患者应积极治疗,有手术指征时应积极手术治疗,可行患侧附件切除或子宫加双侧附件切除术,对内异症病灶一并切除。

对于既往有内异症病史的围绝经期患者如何管理目前还缺乏高质量的研究证据,激素补充治疗对内异症复发和恶变的风险目前还未知。没有禁忌证的患者若行绝经激素补充治疗,治疗方案应选择雌孕激素连续联合用药^[43-44]。

11.3.2 绝经后新发的内异症 应考虑恶性肿瘤的可能性,积极手术治疗,治疗前应充分评估。绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)内异症患病率约为2%~5%。对于绝经后使用MHT病灶复发的患者,应停止MHT,观察。对于保守治疗的患者建议每3~6个月复查超声和肿瘤标志物。

12 盆腔外内异症疼痛

12.1 瘢痕内异症 发生在腹壁切口及会阴切口瘢痕处的内异症,称为瘢痕内异症,是1种特殊类型的内异症。腹壁切口或会阴切口瘢痕处痛性结节,与月经相关的周期性疼痛和包块增大。会阴部瘢痕内异症可伴有肛门坠痛、排便时肛周不适或性交痛等。手术切除是最主要的治疗方法,病情严重者术前可以短暂用药;应彻底切净病灶包括病灶周围陈旧的瘢痕。同时强调评估是否合并盆腔内异症,以决定术后是否长期管理。

12.2 其他少见的盆腹腔外内异症 内异症可侵犯胸膜、肺、腹股沟、脐、横膈、坐骨神经、外耳、头皮等身体的各种部位。盆腹腔外内异症的临床表现常伴有周期性变化的相关部位症状。

13 内异症合并AD的疼痛治疗

内异症合并AD治疗原则:据患者的年龄、生育要求、卵巢储备功能以及疾病的严重程度采用个体化治疗,其主要目标是缓解疼痛与减少出血以及促进生育。

13.1 内异症合并AD无生育要求患者的治疗

13.1.1 药物治疗 参照上述药物治疗部分内容和子宫腺肌病中国专家共识,可选择GnRH-a、地诺孕素、左炔诺孕酮宫内缓释系统及口服避孕药,药物应用多采取GnRH-a预处理3~6个月后,序贯其他药物治疗。

13.1.2 手术治疗 年轻要求保留子宫的患者在内异症手术的同时行病灶切除或子宫楔形切除术,术后给予GnRH-a序贯地诺孕素或曼月乐治疗;年龄较大而症状明显者可进行子宫切除术(或加双附件切除术)。

13.1.3 介入治疗 对于以AD为主要症状的患者还可行高强度聚焦超声等治疗,应严格掌握适应证,介入治疗后仍需药物长期治疗。

13.2 内异症合并AD且不孕的治疗 内异症合并AD可使患者的生育力进一步下降。因此,两者共存伴不孕患者需要积极的助孕治疗,需要全程生育管理,生育完成后尽早药物长期管理。(1)内异症病变轻微而以AD为主的患者:总体应按AD伴不孕的流程管理,首选体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗。(2)AD病变轻微而以内异症为主的患者:可以按内异症伴不孕相关流程处理。(3)AD与内异症两者病变均严重的患者:总体的原则是兼顾内异症与AD两者伴不孕指南或共识进行综合考虑,但首先推荐IVF-ET。

14 内异症疼痛中医中药治疗

中医认为,内异症的发生是异位灶形成的离经之血不

能及时消散形成血瘀,瘀血阻滞冲任胞宫使气血运行不通则发生痛经、慢性盆腔痛等。治疗原则是活血祛瘀止痛,根据不同证候配合行气、温经、祛痰、清热、补虚等治法。内异症合并AD月经量多者,经期酌加化瘀止血药物。一旦妊娠则改用保胎中药治疗。

14.1 中医辨证论治

14.1.1 气滞血瘀证 主症:经前或经期小腹胀痛或刺痛,或非经期腹痛或性交痛;次症:经色暗夹块,经前烦躁易怒,乳房胀痛;舌质紫暗或有瘀点、瘀斑,苔薄白,脉弦。推荐应用血府逐瘀汤(证据等级:Ⅰ级)。若伴见包块、胁痛,可选用膈下逐瘀汤(证据等级:Ⅱ级)。

中成药推荐丹莪妇康煎膏^[45](证据等级:Ⅰ级),口服,每次10~15g,每日2次,经前10~15d开始服药,连服10~15d为1个疗程,月经量不多者经期可不停药。若伴月经量多或经期延长、血块多者,可选用宫瘤消胶囊^[46](证据等级:Ⅰ级),口服,每次3~4粒,每日3次。可服用3个月经周期,经期停药。

14.1.2 肾虚血瘀证 主症:经期或经后小腹疼痛,或非经期腹痛、性交痛;次症:经量少,色暗夹块,腰膝酸软,夜尿频多;舌质淡暗或边尖有瘀点瘀斑,苔薄白,脉沉涩。可选用归肾丸合桃红四物汤。若伴见腰骶胀痛,可选用补肾祛瘀方。

中成药推荐艾附暖宫丸(口服,每次1丸,每日2~3次)合血府逐瘀胶囊(口服,每次6粒,每日2次)。可服用3个月经周期。

14.1.3 寒凝血瘀证 主症:经期或非经期小腹冷痛或绞痛,得热痛减,或性交痛;次症:经色紫暗夹块,形寒肢冷;舌质紫暗,或边尖有瘀斑,苔白,脉沉紧。推荐应用少腹逐瘀汤(证据等级:Ⅰ级)。若伴见时有烦热者可选用温经汤(证据等级:Ⅰ级);伴见手足厥寒可选用当归四逆汤(证据等级:Ⅰ级)。

中成药推荐少腹逐瘀颗粒/胶囊^[47](证据等级:Ⅰ级)。用温黄酒或温开水送服。每次1袋/3粒,每日3次。若伴有异位囊肿,可加用桂枝茯苓胶囊^[48](证据等级:Ⅰ级),口服,每次6丸,每日1~2次;伴见月经不调、下肢关节疼痛,可选用红花如意丸^[49](证据等级:Ⅰ级),口服,每次1~2g,每日2次。均可服用3个月经周期。

14.1.4 气虚血瘀证 主症:经期或经后小腹坠痛,喜按,或非经期腹痛、性交痛;次症:经色淡夹块,身倦乏力,少气懒言;舌质淡暗或边尖有瘀点瘀斑,脉细涩。可选用理冲汤。

中成药推荐:若伴见带下量多者可选用丹黄祛瘀胶囊治疗^[50](证据等级:Ⅱ级),口服,每次2~4粒,每日2~3次;若伴见行经后期、异位囊肿者可选用止痛化癥胶囊联合GnRH-α类西药^[51](证据等级:Ⅱ级),口服,每次4~6粒,每日2~3次。均可服用3个月经周期。

14.1.5 痰瘀互结证 主症:经前或经期小腹疼痛,或非经期腹痛、性交痛;次症:经血质稠夹块,形体肥胖,肢体困重;舌淡紫暗或边尖有瘀点瘀斑,苔白腻,脉弦滑。可选用

苍附导痰汤合桃红四物汤。

中成药推荐散结镇痛胶囊^[52](证据等级:Ⅰ级),口服,每次4粒,每日3次。于经期第1天开始服药,连服3个月经周期。

14.1.6 湿热瘀结证 主症:经前或经期小腹灼痛,或非经期腹痛、性交痛;次症:经色暗红有块,带下量多、色黄质稠;舌红或暗红,或边尖有瘀点瘀斑,苔黄腻,脉滑数。可选用清热调血汤。

中成药推荐妇科千金胶囊^[53](证据等级:Ⅱ级),口服,每次2粒,每日3次,14 d为1疗程。温开水送服。可服用6个疗程(3个月经周期)。

14.2 中医其他疗法 包括中药灌肠、针刺治疗、隔药灸治疗、温针灸治疗等。

15 内异症疼痛其他治疗

内异症患者常表现出与慢性疼痛相关的睡眠障碍、焦虑和抑郁等症状^[54]。因此,在常规的药物和手术治疗之外,物理治疗和心理干预也可使患者获益。

15.1 物理疗法

15.1.1 电刺激疗法 电刺激疗法具有镇痛和促进血液循环的作用。使用中低频电流,干扰电流和经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)均能有效减轻盆腔疼痛^[55]。TENS是一种直接阻断疼痛信号沿神经传递常用的电刺激疗法,可减轻DE患者的慢性盆腔疼痛和深部性交痛,改善患者的生活质量。

15.1.2 高强度激光治疗(high intensity laser therapy, HILT) HILT能深入到组织内部^[56],使用特定的波形在深层组织中产生光化学和光热效应,从而增加血流供应、血管通透性、细胞代谢,改善内异症患者疼痛,但相关临床研究病例数不多,近远期疗效尚有待进一步评估^[57]。

15.2 心理干预 心理干预可以有效缓解内异症疼痛患者紧张、焦虑、抑郁的情绪,可能对疼痛的缓解及生活质量产生显著且较大的影响^[58](证据等级:Ⅱ级)。

心理干预措施包括:(1)认知行为疗法:通过帮助患者认识并改变消极的思维和行为模式,以改善其情绪和身体健康状况。(2)放松训练:通过深度呼吸、渐进性肌肉放松等技术,帮助患者放松身体,减轻疼痛和焦虑。(3)心理教育:向患者提供关于内异症和疼痛管理的知识,帮助其理解病情,提高自我管理能力。(4)社会支持:鼓励患者与家人、朋友等建立良好的沟通,寻求他们的支持和理解,减轻孤独感和心理负担。(5)情绪调节:教授患者一些情绪调节技巧,如积极思考、自我激励、适度运动等,以增强其应对疼痛和焦虑的能力。(6)疼痛管理:向患者介绍疼痛的原因、机制和治疗方法,帮助其正确认识疼痛,并学会使用药物和非药物手段缓解疼痛。(7)睡眠指导:提供睡眠环境改善、睡眠习惯纠正等方面的指导,帮助患者改善睡眠质量,减轻疼痛和焦虑。

15.3 运动疗法 有规律的有氧运动可能会影响内异症患者的疼痛症状^[59],包括瑜伽、步行、慢跑、滑冰、游泳、骑自行车、打太极拳、跳健身舞、做韵律操等。可以建议患者定期运动以缓解疼痛。

15.4 生活方式调整 通过健康的生活方式调整,可以有效地缓解内异症引起的疼痛和不适。建议:保持规律的作息习惯,充足的睡眠;均衡饮食,选择富含纤维、维生素和矿物质的健康饮食,有助于缓解疼痛和不适感;学会有效的应对压力和情绪管理,可以改善一定的疼痛和不适感;保持积极乐观的心态和必要的社交活动,减轻精神压力,避免过度焦虑和紧张。同时,应定期体检,及时发现和治疗潜在的健康问题。

总之,在现有药物和手术治疗的基础上,应辅以多维、个性化的辅助治疗方式治疗内异症疼痛症状,尤其是治疗后疼痛症状未能完全缓解的患者。

16 内异症疼痛患者随诊及患者教育

内异症相关性疼痛的治疗是一个长期管理的过程。无论是药物保守治疗,还是手术治疗后结合药物治疗,或者是停药备孕期间,都需要定期随访。药物治疗初期,或术后半年内,建议每3个月随访1次。病情稳定,患者症状控制良好,可逐步放宽随访问隔至每6个月随访1次。随访内容应包括:内异症症状的控制、生活质量、内异症病灶情况,卵巢囊肿良恶性质的监测,药物副反应以及生育的指导。随访指标包括:妇科检查,盆腔超声,卵巢肿瘤标志物、卵巢功能等,对于连续使用GnRH-a 6个周期以上的患者,应监测骨密度。

患者教育是提高患者依从性、促使患者规律随访的关键因素。患者教育应以患者为中心,医患双方共同参与。患者教育的主要内容包括:内异症相关疼痛的临床表现;药物治疗的机制及不良反应;手术治疗方式、效果及风险;术后用药必要性;整个生育年龄长期用药、定期复查的必要性;疾病与生育能力的关系,合并不孕应积极治疗不宜等待,以及适当告知患者内异症恶变的风险等;帮助患者识别自己的焦虑抑郁情绪并建立社会支持系统。患者及其亲属一起参加健康教育,可以帮助患者获得更好的社会支持。患者教育的方式可以多种多样,传统的方式包括门诊或者住院期间的直接宣教、纸质宣传材料的传阅,鼓励医生利用新媒体推广科普宣教和患者教育,从而提升患者对疾病的认识度^[1,60]。

内异症是育龄期妇女常见病,慢性病。疼痛是内异症主要的临床问题,本指南对2021年发布的《子宫内膜异位症诊治指南》(第三版)中关于疼痛的诊治进行了阐述和说明,旨在为广大基层医疗实践提高更详尽的指导,从而为广大内异症患者提供更优质的诊疗服务。

17 指南制定证据等级及推荐标准

本指南制定中关于证据级别的标准如下。Ⅰ级:从多

个随机对照试验和(或)随机试验的系统评价中获得的证据。Ⅱ级:从单一随机研究中获得的证据。Ⅲ级:来自前瞻性非随机队列研究的证据或其系统评价。Ⅳ级:从回顾性队列研究或其系统评价中获得的证据。Ⅴ级:从没有对

照组的研究中获得的证据。Ⅵ级:根据指导方针或协商一致意见会议所表明的权威专家或专家委员会的意见,或根据负责这些指导方针的工作组成员的意见提供的证据^[61]。

附:内异症相关疼痛诊治流程图(图2)。

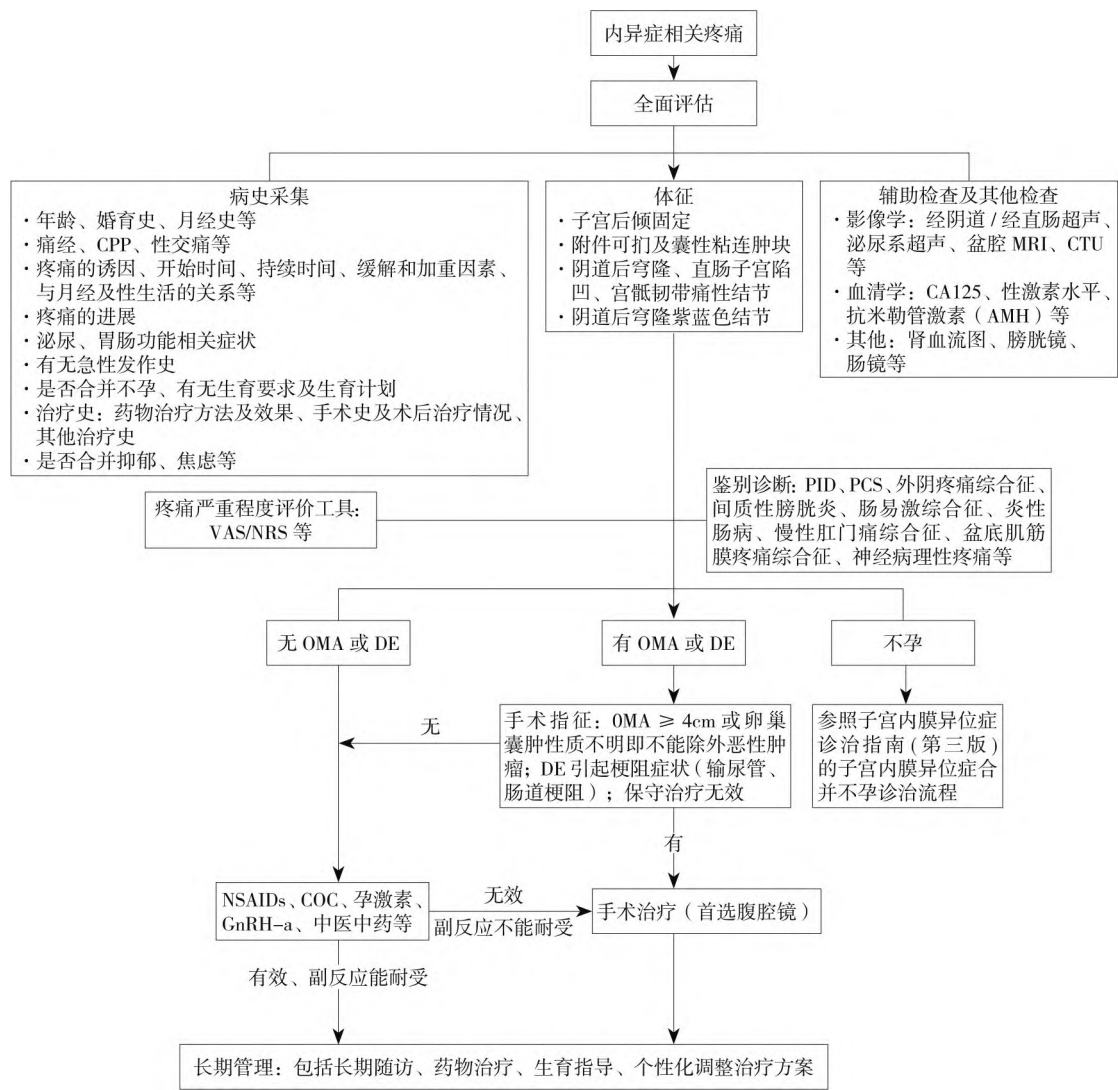


图2 内异症相关疼痛诊治流程图

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

参与编写指南的专家组成员

主审专家:郎景和(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床研究中心);冷金花(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床研究中心);凌斌(中日友好医院);周应芳(北京大学第一医院);张信美(浙江大学医学院附属妇产科医院);孟元光(中国人民解放军总医院妇产医学部)

参与编写指南的专家(按姓氏拼音排序):戴毅(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床研究中心);

杜惠兰(河北省中医院);杜欣(湖北省妇幼保健院);方小玲(中南大学湘雅二医院);黄薇(四川大学华西第二医院);凌斌(中日友好医院);梁静(中日友好医院);李立安(中国人民解放军总医院妇产医学部);冷金花(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床研究中心);李晓燕(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床研究中心);梁炎春(中山大学附属第一医院);米鑫(北京市顺义区妇幼保健院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);孟元光(中国人民解放军总医院妇产医学部);彭超(北京大学第一医院);任琛琛(郑州大学第三附属医院);王国云(山东省立医院);王立杰(山东大学齐鲁医院);薛敏(中南大学湘雅

三医院);易晓芳(复旦大学附属妇产科医院);张信美(浙江大学医学院附属妇产科医院);赵绍杰(无锡市妇幼保健院);赵卫东(安徽省立医院);赵烨(山西医科大学第一医院);张晓玲(江西省妇幼保健院);周应芳(北京大学第一医院);朱颖军(天津市中心妇产科医院)

写作秘书:李晓燕(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床研究中心);梁静(中日友好医院)

参考文献

- [1] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824.
- [2] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症长期管理中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(12): 836-841.
- [3] Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis [J]. Hum Reprod Open, 2022, 2022(2): hoac009.
- [4] Sauvan M, Chabbert-Buffet N, Geoffron S, et al. Management of painful endometriosis in adolescents: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines [J]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2018, 46(3): 264-266.
- [5] Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, et al. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance [J]. BMJ, 2017, 358: j3935.
- [6] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2014, 101(4): 927-935.
- [7] Soliman AM, Coyne KS, Gries KS, et al. The effect of endometriosis symptoms on absenteeism and presenteeism in the workplace and at home [J]. J Manag Care Spec Pharm, 2017, 23(7): 745-754.
- [8] Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis [J]. CMAJ, 2023, 195(10): E363-E371.
- [9] Maddern J, Grundy L, Castro J, et al. Pain in endometriosis [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 590823.
- [10] Tal A, Tal R, Pluchino N, et al. Endometrial cells contribute to preexisting endometriosis lesions in a mouse model of retrograde menstruation† [J]. Biol Reprod, 2019, 100(6): 1453-1460.
- [11] Nishimoto-Kakiuchi A, Sato I, Nakano K, et al. A long-acting anti-IL-8 antibody improves inflammation and fibrosis in endometriosis [J]. Sci Transl Med, 2023, 15(684): eabq5858.
- [12] Ramírez-Pavez TN, Martínez-Esparza M, Ruiz-Alcaraz AJ, et al. The role of peritoneal macrophages in endometriosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10792.
- [13] Raffaelli B, Overeem LH, Mecklenburg J, et al. Plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) in migraine and endometriosis during the menstrual cycle [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8(6): 1251-1259.
- [14] As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, et al. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain [J]. J Pain, 2016, 17(1): 1-13.
- [15] 卢瑞慧, 朱靓雯, 薛晴. 表观遗传学在子宫内膜异位症中的研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2023, 45(1): 124-128.
- [16] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(3): 177-187.
- [17] Herr KA, Garand L. Assessment and measurement of pain in older adults [J]. Clin Geriatr Med, 2001, 17(3): 457-478, vi.
- [18] Philip BK. Parametric statistics for evaluation of the visual analog scale [J]. Anesth Analg, 1990, 71(6): 710.
- [19] Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations [J]. Pain, 2005, 113(1-2): 9-19.
- [20] Biberoglu KO, Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness [J]. Am J Obstet Gynecol, 1981, 139(6): 645-654.
- [21] Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials. Report from the Art and Science of Endometriosis meeting [J]. Fertil Steril, 2010, 93(1): 62-67.
- [22] 冷金花, 郎景和, 戴毅, 等. 子宫内膜异位症患者疼痛与盆腔病灶解剖分布的关系 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(3): 165-168.
- [23] Dai Y, Leng JH, Lang JH, et al. Anatomical distribution of pelvic deep infiltrating endometriosis and its relationship with pain symptoms [J]. Chin Med J (Engl). 2012, 125(2): 209-213.
- [24] 郑玉梅, 彭超, 陆叶, 等. 深部浸润型子宫内膜异位症在盆腔子宫内膜异位症中的发生率及其临床病理特征分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(6): 384-389.
- [25] 吴瑜诗, 李晓燕, 戴毅, 等. 卵巢子宫内膜异位囊肿合并 DIE 患者的临床特征和腹腔镜手术后的远期预后 [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 842-848.
- [26] 张信美. 子宫内膜异位症的临床表现 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2019, 57(6): 16-22.
- [27] Huang YH, Hsieh CL, Shiau CS, et al. Suitable timing of surgical intervention for ruptured ovarian endometrioma [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(2): 220-223.
- [28] Clarizia R, Capezzuoli T, Ceccarello M, et al. Inflammation calls for more: severe pelvic inflammatory disease with or without endometriosis. Outcomes on 311 laparoscopically treated women [J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(3): 101811.
- [29] 刘珠凤, 郎景和, 黄荣丽, 等. 卵巢子宫内膜异位囊肿继发感染 [J]. 中国医学科学院学报, 1998, 20(1): 49-53.
- [30] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021 [J]. MMWR Recomm Rep, 2021, 70(4): 1-187.
- [31] van den Beukel BA, de Ree R, van Leuven S, et al. Surgical treatment of adhesion-related chronic abdominal and pelvic pain after gynaecological and general surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2017, 23

- (3):276-288.
- [32] Peters M, Mikeltadze I, Karro H, et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: similarities and differences in the spectrum of comorbidities [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(9): 2186-2196.
- [33] 李雷, 冷金花, 贾双征, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病计划外取出和脱落情况及其相关因素分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(11): 1088-1092.
- [34] Zou Y, Zhou JY, Guo JB, et al. Mutation analysis of ZP1, ZP2, ZP3 and ZP4 genes in 152 Han Chinese samples with ovarian endometriosis [J]. *Mutat Res*, 2019, 813: 46-50.
- [35] Zhang X, He T, Shen W. Comparison of physical examination, ultrasound techniques and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep infiltrating endometriosis: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4): 3208-3220.
- [36] Peng C, Huang Y, Zhou Y. Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(1): 231-252.
- [37] Yasuda K, Sumi GI, Murata H, et al. The steroid hormone dydrogesterone inhibits myometrial contraction independently of the progesterone/progesterone receptor pathway [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 508-515.
- [38] Sukhikh GT, Adamyan LV, Dubrovina SO, et al. Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study [J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(6): 1568-1577.
- [39] Barra F, Scala C, Biscaldi E, et al. Ureteral endometriosis: a systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility [J]. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(6): 710-730.
- [40] Possover M. Five-year follow-up after laparoscopic large nerve resection for deep infiltrating sciatic nerve endometriosis [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017, 24(5): 822-826.
- [41] Kale A, Baydili KNS, Keles E, et al. Comparison of isolated sciatic nerve and sacral nerve root endometriosis: a review of the literature [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2022, 29(8): 943-951.
- [42] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 盆腔炎症性疾病诊治规范(2019修订版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(7): 433-437.
- [43] Hermens M, van Altena AM, Bulten J, et al. Incidence of ovarian cancer after bilateral salpingo-oophorectomy in women with histologically proven endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2022, 117(5): 938-945.
- [44] Melin AS, Lundholm C, Malki N, et al. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2013, 92(5): 546-554.
- [45] 叶丽亚, 吴甜. 丹莪妇康煎膏治疗子宫内膜异位症临床研究[J]. *新中医*, 2019, 51(1): 139-141.
- [46] 尚秋艳. 宫瘤消胶囊治疗子宫内膜异位症气滞血瘀证的临床疗效[J]. *中国民康医学*, 2019, 31(7): 123-125.
- [47] 牛炜. 甲羟孕酮联合少腹逐瘀颗粒治疗子宫内膜异位症的临床疗效及安全性研究[J]. *实用医技杂志*, 2021, 28(4): 516-518.
- [48] 李金利. 桂枝茯苓胶囊对子宫内膜异位症患者的治疗效果分析[J]. *中国处方药*, 2019, 17(1): 110-111.
- [49] 杜煜晗, 陈俊潞, 周真真, 等. 红花如意丸治疗寒凝血瘀型子宫内膜异位症痛经的双盲随机对照试验[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(10): 5069-5074.
- [50] 张博, 赵继华, 尚铁燕. 丹莪妇康煎膏治疗子宫内膜异位症盆腔疼痛的疗效观察[J]. *临床医药实践*, 2010, 19(6): 360-362.
- [51] 李开慧. 止痛化癥胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(10): 1263-1267.
- [52] 申素峰. 散结镇痛胶囊辅助治疗重度盆腔子宫内膜异位术后60例[J]. *中医研究*, 2013, 26(1): 25-27.
- [53] 谢小青, 李梅生. 妇科千金胶囊治疗子宫内膜异位症临床观察[J]. *临床医药实践*, 2009, 18(33): 871-873.
- [54] van Barneveld E, Manders J, van Osch FHM, et al. Depression, anxiety, and correlating factors in endometriosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2022, 31(2): 219-230.
- [55] Mira TAA, Yela DA, Podgaec S, et al. Hormonal treatment isolated versus hormonal treatment associated with electrotherapy for pelvic pain control in deep endometriosis: randomized clinical trial [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 255: 134-141.
- [56] Starkey JR, Rebane AK, Drobizhev MA, et al. New two-photon activated photodynamic therapy sensitizers induce xenograft tumor regressions after near-IR laser treatment through the body of the host mouse [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20): 6564-6573.
- [57] Thabet AAE, Alshehri MA. Effect of pulsed high-intensity laser therapy on pain, adhesions, and quality of life in women having endometriosis: a randomized controlled trial [J]. *Photomed Laser Surg*, 2018, 36(7): 363-369.
- [58] Hansen KE, Brandsborg B, Kesmodel US, et al. Psychological interventions improve quality of life despite persistent pain in endometriosis: results of a 3-armed randomized controlled trial [J]. *Qual Life Res*, 2023, 32(6): 1727-1744.
- [59] Ensari I, Lipsky-Gorman S, Horan EN, et al. Associations between physical exercise patterns and pain symptoms in individuals with endometriosis: a cross-sectional mHealth-based investigation [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(7): e059280.
- [60] Carneiro MM, Farace BL, Ribeiro LSC, et al. Using social media to educate women and healthcare providers on endometriosis: preliminary results [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2020, 24(1): 9-12.
- [61] Busacca M, Candiani M, Chiàntera V, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis [J]. *Ital J Gynaecol Obstet*, 2018, 30(2): 7-21.

(2023-12-28 收稿)