

· 专家共识 ·

地诺孕素临床应用中国专家共识

中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症学组

通信作者:冷金花,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科 国家妇产疾病临床医学研究中心,北京 100730, Email:lengjenny@vip.sina.com

【摘要】 地诺孕素是第4代选择性高效孕激素,因其良好的治疗效果及安全性被推荐用于子宫内膜异位症(内异症)及子宫腺肌病的药物治疗。本共识由国内内异症治疗领域的专家共同制定,结合了国内外相关研究和实践经验,对于地诺孕素在内异症治疗中的应用范围、疗效评价、安全性等方面进行了详细的阐述和规范化的指导,对地诺孕素的常见不良反应的临床处理方法以及长期使用的安全性问题给予了以循证证据为基础的专家指导建议。本共识通过推动地诺孕素在内异症治疗中的规范化应用,有望为更多内异症患者带来更好的临床效果和治疗体验。

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2704000);北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-B-085)

子宫内膜异位症(内异症)是指子宫内膜组织在子宫以外的部位出现、生长、浸润,反复出血,继而引发疼痛、不孕及结节或包块等。内异症是生育年龄妇女的多发病、常见病。综合文献报道,约10%的生育年龄妇女患有内异症。内异症导致的疼痛和不孕严重影响患者的生命质量,也给患者家庭和社会带来巨大的经济负担。内异症是雌激素依赖性的慢性炎症性疾病,应按照慢性疾病治疗原则,长期管理至绝经。尽管现有多种药物能治疗内异症,但在控制症状及疾病进展、消除病灶、预防复发、不良反应等方面均存在局限性。

地诺孕素(dienogest)是第4代选择性高效孕激素,在作用机制、治疗效果及不良反应控制方面表现良好,被国内及国际多个内异症指南及共识推荐为一线治疗药物^[1-3]。在使用地诺孕素治疗内异症时,应注意规范使用,并定期随访,以最大程度地提高治疗效果,降低患者发生不良反应和并发症的风险。

一、地诺孕素的药理学及作用机制

1. 地诺孕素的化学结构及药理学特点:地诺孕素(分子式: $C_{20}H_{25}NO_2$)具有19-去甲睾酮衍生物和

孕酮衍生物双重特性。19-去甲睾酮衍生物的特性,使地诺孕素对孕激素受体具有高度选择性,能发挥高效孕激素效应。孕酮衍生物的特性,使地诺孕素具有良好的耐受性,可适度降低内源性雌激素水平,同时具有抗雄激素及适度的抗促性腺激素作用,无糖皮质激素和抗盐皮质激素作用,对代谢系统和心血管系统影响甚微。

在药代动力学方面,地诺孕素口服吸收完全且迅速,绝对生物利用度约为95%,2 mg 单次给药后约1.5 h 达到血药浓度峰值;其血浆半衰期较其他孕激素短,仅6.5~12 h;在血浆中10%以游离类固醇的形式存在,90%与白蛋白非特异性结合;地诺孕素主要在肝脏中代谢,给药24 h 内代谢物即经尿液迅速清除,在体内无蓄积效应。

2. 地诺孕素治疗内异症的药理学机制:地诺孕素通过多种作用机制治疗内异症,主要阐述如下。

(1)抑制排卵、降低雌激素作用:地诺孕素通过中枢和外周双重机制抑制排卵、减少内源性雌激素的生成,进而达到治疗作用。在下丘脑水平,地诺孕素可负反馈调节下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO轴),

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20240212-00091

收稿日期 2024-02-12 本文编辑 沈平虎

引用本文:中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症学组.地诺孕素临床应用中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2024,59(7):505-512. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20240212-00091.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



下调卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)的分泌,进而抑制排卵、降低体循环中的雌激素水平,其中枢抑制作用相对微弱^[4]。在外周水平,地诺孕素通过抑制芳香酶和环氧合酶 2(COX-2)及前列腺素 E_2 (PGE₂)的表达,抑制卵泡发育和雌激素的生成,从而降低病灶局部的雌激素水平,抑制病灶生长^[5-6]。地诺孕素可维持雌激素水平在既不刺激异位内膜生长而又不引起围绝经期症状和骨流失的窗口剂量水平(30~50 ng/L),在保证疗效的同时避免低雌激素的不良反应^[7]。

(2)抗增殖、促凋亡作用:地诺孕素可抑制雌二醇/雌激素受体 β (E₂/ER- β)通路活化所诱导的组织生长^[6],还可直接抑制细胞周期蛋白 D1 基因的表达,从而抑制子宫内膜上皮细胞的增殖^[8]。地诺孕素可改善内异症患者子宫内膜组织的孕激素抵抗^[9];可诱导内异症异位间质细胞发生自噬,促进细胞凋亡^[10]。

(3)促进子宫内膜转化作用:地诺孕素可发挥强效孕激素作用,促进子宫内膜转化,从而使异位内膜组织蜕膜化,进而萎缩。证据显示,地诺孕素诱导子宫内膜转化的能力高于醋酸甲羟孕酮、地屈孕酮、炔诺酮等^[11]。

(4)抗炎、改善腹腔微环境作用:地诺孕素可阻断炎症因子分泌^[5],抑制内异症炎症反应^[12]。同时,地诺孕素可改善内异症患者腹膜炎症微环境,改善腹腔巨噬细胞的免疫应答反应,提高免疫细胞清除异位内膜碎片的能力,减少新异位病灶的形成^[13]。

(5)抗血管生成作用:地诺孕素可发挥抗血管生成作用^[12],降低血管成熟度^[14],进而减少异位病灶内的新生血管,减少周期性出血,阻断病灶的氧和能量供给,从而诱导病灶消退。

(6)抗神经纤维生长作用:地诺孕素通过抑制神经纤维生长,达到治疗内异症相关疼痛的效果^[15]。

二、地诺孕素治疗内异症相关疼痛

疼痛是内异症患者就诊的主要原因,调查显示,约 83.0% 的内异症患者至少表现 1 种疼痛症状,包括痛经(61.8%)、盆腔疼痛(37.2%)、性交痛和(或)性交后疼痛(26.1%)等^[16]。《子宫内膜异位症诊治指南(第三版)》^[1]提出,基于临床诊断尽早开始经验性药物治疗,并强调长期管理需要选择疗效好且安全性高的药物。临床常用药物包括口服避孕药、孕激素类药物、孕三烯酮、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)等。

地诺孕素在缓解内异症相关的痛经、慢性盆腔

痛和性交痛方面具有较高疗效。与其他大多数口服孕激素类药物不同,地诺孕素在减轻内异症相关疼痛方面与 GnRH-a 的高疗效相当,并且治疗耐受性高于 GnRH-a,潮热、骨密度降低等不良反应发生率更低^[17]。地诺孕素治疗 3 个月疼痛即明显缓解,治疗 24 个月疗效持续维持^[18]。长期应用地诺孕素可改善疼痛症状,提高患者的生命质量,治疗安全性良好,不良事件发生率低,患者满意度高^[19]。

青春期内异症引起的痛经常常被忽视,容易出现诊断延迟,因此,要重视青少年内异症患者的痛经等表现,确保及时诊断治疗。地诺孕素治疗青春期(12~18 岁)内异症患者,可缓解痛经、盆腔疼痛、性交痛、盆腔压痛等症状,提高患者的生命质量,不良反应发生率与成人相当^[20]。

【专家推荐】

地诺孕素可用于以下类别的患者并能进行长期管理:(1)以疼痛(包括痛经、慢性盆腔痛、性交痛或性交后疼痛、排便痛或尿痛)为主诉的内异症患者;(2)临床诊断为内异症,且伴有多种疼痛症状或单一疼痛症状,短期内无生育要求的患者。

三、地诺孕素治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的临床应用建议

卵巢子宫内膜异位囊肿是内异症最常见的类型,随着疾病进展可导致卵巢功能下降、卵巢功能衰竭甚至不孕。卵巢子宫内膜异位囊肿的治疗原则包括:缓解疼痛,改善生育,综合治疗,长期管理;治疗方法主要有手术治疗及药物治疗。手术治疗虽然可以直接去除病灶,但也可能损害卵巢储备功能,且术后复发率高达 22.6%~36.0%^[21-22],因此是否施行手术应对患者进行综合评估。卵巢子宫内膜异位囊肿直径<4 cm、合并盆腔疼痛、诊断明确的患者可选择药物治疗^[1]。药物治疗可缓解疼痛症状、改善生育力、预防术后复发及长期综合管理疾病,是保护生育力、避免二次手术的基础。

地诺孕素可用于卵巢子宫内膜异位囊肿患者的症状缓解及术后的复发管理。证据显示,地诺孕素可缓解疼痛症状^[23]、缩小囊肿体积^[24-25]、保护卵巢功能^[26],从而尽可能避免手术治疗。内异症保守手术后接受地诺孕素治疗,可以有效预防术后疾病和(或)症状复发^[27-28]。

【专家推荐】

直径<4 cm、经临床评估符合药物治疗指征的卵巢子宫内膜异位囊肿患者,可选择地诺孕素进行



药物保守治疗以改善症状。

短期内无生育意愿的卵巢子宫内膜异位囊肿患者,可选择地诺孕素进行药物长期管理以减少术后复发。

四、地诺孕素预防及治疗内异症复发的临床应用

1. 地诺孕素预防内异症复发的临床应用:内异症复发是指经规范的手术和药物治疗,病灶缩小或消失以及症状缓解后再次出现临床症状且恢复至治疗前的水平或加重,或再次出现内异症病灶^[1]。内异症保守手术后2年平均复发率约为20%(0~89%),5年平均复发率约为50%(15%~56%)^[29]。

内异症是一种需长期管理的慢性疾病,应最大限度长期应用药物治疗,避免术后复发。预防是减少内异症复发的最好方法。药物治疗可在一定程度上延缓病情进展,推延手术时间,避免手术并发症。术后可长期使用地诺孕素以减少复发,避免二次手术^[30],还可提高术后妊娠率^[31],在成本-效益方面优于GnRH-a^[32]。

2. 地诺孕素在治疗内异症复发的临床应用:

(1)有生育要求的内异症复发患者的临床处理:治疗原则基本遵循初始治疗,但应个体化。治疗选择应根据囊肿性质、卵巢储备功能和生育力评估[包括年龄、抗苗勒管激素(AMH)、窦卵泡数(AFC)、基础FSH及雌激素水平、内异症生育指数(EFI)等]^[1, 33]、合并其他疾病等情况进行综合考虑。为避免再次手术继发卵巢储备功能减低,在除外恶变或必须手术治疗的前提下,建议药物保守治疗。如果卵巢储备功能已下降或卵巢囊肿体积较大者,可选择超声引导下穿刺术,穿刺术后给予药物如地诺孕素治疗后再行辅助生殖技术治疗。如果内异症复发合并不孕,则药物治疗或手术治疗并不能增加妊娠率,且反复手术治疗将减低卵巢储备功能,在排除必须手术治疗的前提下,推荐辅助生殖技术治疗,可增加妊娠机会;如果深部浸润型内异症(deep infiltrating endometriosis, DIE)复发合并不孕或子宫腺肌病复发合并不孕,推荐使用地诺孕素或GnRH-a治疗后再行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)。

(2)无生育要求的内异症复发患者的临床处理:无生育要求的内异症复发患者在除外恶变或必须手术治疗的前提下,治疗的主要目标是减轻患者复发的症状、缩小病灶并长期管理,以避免停药后的再次复发。对于这类患者,地诺孕素是有效的治

疗选择之一。研究表明,给予复发的内异症患者地诺孕素2 mg 治疗,疼痛评分明显下降,囊肿直径缩小^[34]。

【专家推荐】

内异症患者在接受保守手术后,建议使用地诺孕素进行药物治疗,以降低内异症复发风险。

对于有生育要求的内异症复发患者,在除外恶变或必须手术治疗的前提下,建议选择地诺孕素等药物进行保守治疗直至有生育计划。若合并不孕,在排除必须手术治疗的前提下,推荐辅助生殖技术治疗;在完成生育后,推荐使用地诺孕素等药物进行长期管理。

对于无生育要求的内异症复发患者,地诺孕素可作为有效的治疗选择,长期使用可缓解症状、缩小病灶并降低再次复发风险。

五、地诺孕素治疗DIE及其他内异症的临床应用

1. 地诺孕素治疗DIE的临床应用:DIE典型的临床症状包括中重度痛经、性交痛、排便痛和慢性盆腔痛等,严重影响患者的生命质量。对于临床诊断为DIE的患者,如果未合并器官功能障碍或梗阻(如输尿管受累狭窄导致肾积水、肠管受累导致便秘或便血等),在不考虑恶变的前提下,可选择地诺孕素治疗,可缓解痛经、慢性盆腔痛、性交痛等疼痛症状,改善患者的生命质量^[35-36]。DIE患者常合并子宫腺肌病,对于这类患者,使用地诺孕素也可同时缓解子宫腺肌病的相关症状,详见下文“六、地诺孕素在子宫腺肌病的临床应用”部分。

DIE病变部位多样,病灶侵犯的深度不一致,手术难度大,难以达到完整切除。因此,DIE术后患者建议使用药物长期管理。证据显示,DIE术后接受地诺孕素治疗,疼痛改善与GnRH-a相似,但治疗耐受性更高^[37],同时,可降低复发风险^[38]。术后可直接选用地诺孕素进行预防治疗,也可以根据情况酌情考虑GnRH-a治疗后序贯使用地诺孕素。

2. 地诺孕素在其他部位内异症的临床应用:少部分内异症发生在盆腔以外的部位,如:腹壁、胸腔、会阴、消化道、泌尿道、鼻腔、心包和脑等,其中以腹壁和胸腔最为常见。目前临床上,腹壁内异症多建议首选手术治疗,药物治疗可用于拒绝手术的患者或手术患者术前的辅助治疗和术后管理。胸腔内异症可首选药物治疗,对于难治性或复发的患者应考虑手术治疗。

地诺孕素可作为盆腔外内异症的诊断性治疗,



可先使用 3~6 个月,如果症状缓解、影像学病灶消失可继续治疗。盆腔外内异症术后也可考虑使用地诺孕素预防术后复发。

【专家推荐】

对于 DIE 合并子宫腺肌病,子宫显著增大伴随月经过多、疼痛症状难以忍受的患者,或是合并内异症囊肿复发的患者,可考虑短期使用 GnRH-a 预处理后,长期使用地诺孕素进行维持治疗。

对于手术中明确有病灶难以切除干净(如肠 DIE 行表面病灶削除、DIE 明显累及子宫颈周围韧带组织但又要求保留子宫的手术患者等),或者同时合并子宫腺肌病,术后需同时进行管理的情况下,可考虑使用 GnRH-a 预处理后,长期使用地诺孕素进行维持治疗。

六、地诺孕素在子宫腺肌病的临床应用

子宫腺肌病是好发于生育年龄妇女、以月经过多、痛经和不孕为主要临床症状的一种雌激素依赖性妇科良性病变。如果合并内异症会导致患者症状加重以及生育力进一步下降。由于子宫腺肌病的病因不清,缺少良好的临床分型,因此,子宫腺肌病目前的治疗手段有限。药物治疗的主要目的是缓解疼痛、减少出血和促进生育。药物治疗的选择应取决于患者的年龄、卵巢储备功能、症状严重程度和生育要求,药物治疗时需个体化与规范化结合、长期疗效与不良反应兼顾。

地诺孕素对子宫腺肌病患者的痛经、慢性盆腔痛、性交痛的缓解与 GnRH-a 相似^[39-40],且长期应用安全有效,部分患者可以耐受超长时间的用药(>80 个月)^[41]。子宫腺肌病患者应用地诺孕素的不良反应主要为不规则子宫出血。子宫增大如孕 12 周以上^[42]、严重贫血^[40]、Kishi 分型的内生型腺肌病^[43]患者更容易因严重出血而停药。

【专家推荐】

地诺孕素适用于下列子宫腺肌病患者:(1)短期内无生育计划或已完成生育;(2)以疼痛为主要症状;(3)子宫不超过孕 12 周大小;(4)不伴有月经量增多,血红蛋白>100 g/L;(5)子宫腺肌病保守手术后的长期管理。

七、地诺孕素临床使用常见问题的处理建议

1. 地诺孕素处方要点:地诺孕素的服用方法为每天 2 mg,可长期服用,服用至有生育意愿或者绝经时停药,或服用至出现不能耐受的不良反应时停

药。计划妊娠的内异症患者完成生育后,应尽快继续恢复药物长期管理。

在开具地诺孕素处方前,需结合患者的病情、年龄、生育意愿等因素,就出血模式改变等不良反应与患者进行充分沟通,作出个体化的决策。在药物治疗期间,每 6 个月左右复查超声。如果发现囊肿增大或疼痛无法缓解,尤其是影像学提示异常,未排除恶变风险,应重新评估后决定下一步的治疗方案。

2. 地诺孕素相关不良反应的处理:地诺孕素作为孕激素,在应用过程中会发生孕激素相关的不良反应,如出血模式改变、乳房胀痛、情绪改变等。而地诺孕素的高孕激素效能使其治疗剂量更低,从而降低不良反应发生率。良好的患者教育是缓解患者焦虑情绪、提高患者依从性及满意度的关键。

(1)出血模式的改变:地诺孕素使用期间会出现出血模式改变,表现为治疗初期的阴道不规则出血,随着用药时间的延长出血量逐渐减少,部分患者最终出现闭经。中国人群中闭经的发生率为 17.6%^[44]。闭经无需治疗,停药后 4~6 周月经即可恢复正常。

治疗前,应告知患者可能出现的出血模式改变并消除患者顾虑,告知患者不规则出血是应用孕激素后常见的不良反应,不代表疗效欠佳或疾病复发。

不规则出血有以下处理方法:①如果出血时间≤7 d 可照常服用;若出血时间>7 d 可调整用量为地诺孕素 2 mg 每天 2 次,7 d 后出血症状缓解可恢复 2 mg 每天 1 次;若出血持续存在,建议先停药 7 d,之后服用地诺孕素 2 mg 每天 1 次^[45]。②如果超声检查显示子宫内膜厚度在 5 mm 以下,可停止治疗 5~7 d,使内膜恢复,或短期口服雌二醇 1 mg (5~7 d)。③如果出血持续存在,应及时就诊,通过经阴道超声、妇科检查和实验室检查进一步以除外其他会引起异常出血的疾病。④月经首日开始服用地诺孕素或者治疗前注射 GnRH-a 预处理至闭经后再服用地诺孕素,可减轻不规则出血的发生。

(2)乳房胀痛:地诺孕素治疗后乳房胀痛的发生率为 1.8%~5.4%^[44,46],主要与孕激素促进乳腺腺泡的肿胀有关。如果出现乳房胀痛不适,症状不严重者可继续观察、定期随访,必要时 3~6 个月复查乳腺超声。

(3)情绪改变:服用地诺孕素后少部分患者可能出现头痛、抑郁、失眠、紧张、乏力、性欲减退等精神状况,考虑可能与孕激素不良反应及抑制卵巢功



能有关,症状轻重因人而异,但大多可以在停药后恢复正常。VIPOS 研究^[47]中地诺孕素组患者的抑郁的发生率为 35.7/10 000 妇女年,发生率与其他治疗药物无差异($HR=1.51$, 95% CI 为 0.81~2.80)。

(4) 体重增加:体重增加是孕激素治疗患者依从性差或退出研究的常见原因。证据显示,服用地诺孕素后体重未发生改变^[17]或轻微增加^[48]。

3. 地诺孕素长期应用的安全性:地诺孕素自上市以来,已在全球开展数个长达 15 个月的长期随访研究^[25,49-50],积累了 5 年^[51]、7 年^[41]的使用经验,并在青春期^[20]、育龄期及绝经过渡期^[52]人群中进行了研究,研究结果充分证实了地诺孕素良好的安全性及耐受性,可用于初潮后至绝经前内异症及内异症合并子宫腺肌病患者的长期管理。

(1) 对骨密度的影响:既往研究观察到地诺孕素使用 1 年后腰椎骨密度降低 0.5%~2.7%,但骨密度未出现累积降低,且有证据表明在停止治疗后骨密度会部分恢复^[34]。青少年内异症患者应用地诺孕素治疗 1 年后腰椎骨密度轻微降低,大部分在停药后 6 个月内恢复^[20]。尚不明确地诺孕素治疗期间骨密度降低的临床意义,也尚无证据表明地诺孕素会增加骨折的风险。

对于有骨质疏松风险(长期使用类固醇、既往脆性骨折病史、吸烟、存在吸收不良疾病如炎症性肠病)的患者,在开具处方前应告知患者骨密度降低的相关风险,并建议患者调整生活方式,如戒烟限酒、补充钙和维生素 D、增加负重练习等。

(2) 对肝功能、糖脂代谢、甲状腺功能、凝血功能的影响:地诺孕素因其独特的化学结构,降低或消除与细胞色素 CYP450 酶活性变化相关的药物相互作用,长期应用地诺孕素 5 年不影响使用者的肝功能^[28,51]。

地诺孕素对患者的糖脂代谢、甲状腺功能、凝血功能无明显影响。在为期 24 周的地诺孕素剂量范围研究中,未对患者的血糖、血脂产生有临床意义的影响^[53]。高剂量地诺孕素(20 mg/d)治疗 24 周后,不会影响患者的血糖、血脂、凝血功能及甲状腺功能^[54]。

(3) 与乳腺癌的相关性:孕激素使用是否会增加乳腺癌的风险一直是临床热点。地诺孕素的作用机制提示其对乳腺癌的发生风险无不良影响^[55-56]。初步研究显示高剂量地诺孕素(20 mg/d)治疗 24 周后,对内异症患者的乳腺、乳晕边缘脂肪层厚度及导管直径无不良影响^[54]。

八、地诺孕素治疗的患者宣教及随访管理

地诺孕素作为内异症患者治疗的重要手段,良好的用药依从性是提高治疗效果的关键因素之一,因此,患者教育是必不可少的环节。患者教育和长期随访有利于开展临床研究,可为疾病的治疗和预防提供更高级别的证据。

患者宣教应以患者为中心,以症状为导向,医患双方共同参与。宣教内容应包括但不限于内异症的临床表现、地诺孕素药物治疗的作用机制及可能出现的不良反应、术后用药的必要性、定期复查的必要性、整个生育年龄长期用药、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。同时,内异症患者焦虑、抑郁等心理情绪障碍发生率升高,使患者充分了解由于疾病原因可导致自身的焦虑抑郁情绪,同时协助患者建立相关的心理社会资源支持系统,确保患者亲属的积极参与,可以更好地帮助患者应对心理障碍。

地诺孕素治疗后的随访内容应包括内异症症状控制情况、生命质量、卵巢囊肿复发情况、卵巢囊肿良恶性的监测、药物不良反应以及生育指导。随访指标包括妇科检查、彩超检查、卵巢肿瘤标志物、卵巢功能等。随访的重点则需根据各个年龄段的不同,区别对待。青春期的重点是疼痛控制情况及对未来生育的指导;育龄期的重点是生育的指导及疾病的长期管理;围绝经期的重点是警惕内异症恶变。建议患者每 6 个月左右随访 1 次,远期随访间隔可根据患者情况进行个体化调整。

九、地诺孕素未来的研究方向

地诺孕素未来研究和探索的方向包括保护卵巢功能、减少并发症、与其他药物联用及 IVF 中的应用等。

对于内异症患者,地诺孕素可以提高受累卵巢的 AFC^[26],可能成为控制疾病的同时改善妊娠结局的长期管理药物。此外,在 IVF 前的预处理中,地诺孕素可以显著提高获卵数、胚胎质量,并减少不良反应,值得进一步研究^[57]。地诺孕素是否可以用于子宫内膜相关疾病的治疗,也是一个值得探索的方向。

地诺孕素于 2007 年在日本批准用于内异症的治疗^[58],目前国外已使用 17 年,有较多长期用药的报道^[41,51]。而国内上市不足 5 年,尚无长期用药数据。积累中国人群的地诺孕素长期用药数据对于探讨地诺孕素的临床适用性和长期安全性有重要意义和价值。



主审专家:郎景和(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床医学研究中心)

参与本共识编写的专家(按姓氏汉语拼音排序):戴毅(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床医学研究中心)、狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、杜欣(湖北省妇幼保健院)、郭红燕(北京大学第三医院)、韩璐(大连市妇女儿童医疗中心)、韩晓兵(西安交通大学第一附属医院)、郝丽娟(重庆市妇幼保健院)、洪莉(武汉大学人民医院)、华克勤(复旦大学附属妇产科医院)、黄薇(四川大学华西第二医院)、金力(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床医学研究中心)、冷金花(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床医学研究中心)、梁炎春(中山大学附属第一医院)、刘崇东(首都医科大学附属北京朝阳医院)、刘木彪(珠海市人民医院)、刘青(甘肃省妇幼保健院)、陆品红(江苏省人民医院)、李晓燕(中国医学科学院北京协和医院 国家妇产疾病临床医学研究中心)、马颖(南方医科大学珠江医院)、石彬(河北医科大学第二医院)、石琨(广州市妇女儿童医疗中心)、舒楚强(湖南省妇幼保健院)、汪期明(宁波市妇女儿童医院)、汪希鹏(上海交通大学医学院附属新华医院)、王国云(山东省立医院)、王立杰(山东大学齐鲁医院)、王琳(新疆维吾尔自治区人民医院)、王平(四川大学华西第二医院)、王悦(河南省人民医院)、吴晓梅(云南省第一人民医院)、谢熙(福建省妇幼保健院)、徐冰(北京大学第三医院)、许泓(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院)、许天敏(吉林大学第二医院)、杨清(中国医科大学附属盛京医院)、姚书忠(中山大学附属第一医院)、易晓芳(复旦大学附属妇产科医院)、张萍(山东大学第二医院)、张晓玲(江西省妇幼保健院)、张信美(浙江大学医学院附属妇产科医院)、张瑜(中南大学湘雅医院)、赵绍杰(无锡市妇幼保健院)、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:戴毅(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 国家妇产疾病临床医学研究中心)、李晓燕(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 国家妇产疾病临床医学研究中心)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20211018-00603.
- [2] Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis[J]. Hum Reprod Open, 2022, 2022(2):hoac009. DOI: 10.1093/hropen/hoac009.
- [3] NICE. Endometriosis: diagnosis and management [EB/OL]. (2017-09-06) [2024-02-12]. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG73>.
- [4] Klipping C, Duijkers I, Remmers A, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women [J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(11): 1704-1713. DOI: 10.1177/0091270011423664.
- [5] Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E₂ production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture[J]. Fertil Steril, 2012, 97(2):477-482. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.005.
- [6] Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E₂ production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system[J]. Steroids, 2011, 76(1-2):60-67. DOI: 10.1016/j.steroids.2010.08.010.
- [7] Murji A, Biberoğlu K, Leng J, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary[J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(5):895-907. DOI: 10.1080/03007995.2020.1744120.
- [8] Shimizu Y, Takeuchi T, Mita S, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression[J]. Mol Hum Reprod, 2009, 15(10):693-701. DOI: 10.1093/molehr/gap042.
- [9] Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro[J]. Mol Hum Reprod, 2001, 7(4): 341-347. DOI: 10.1093/molehr/7.4.341.
- [10] Choi J, Jo M, Lee E, et al. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR[J]. Fertil Steril, 2015, 104(3): 655-664.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.020.
- [11] Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile[J]. Steroids, 2008, 73(2): 222-231. DOI: 10.1016/j.steroids.2007.10.003.
- [12] Ichioka M, Mita S, Shimizu Y, et al. Dienogest, a synthetic progestin, down-regulates expression of CYP19A1 and inflammatory and neoangiogenesis factors through progesterone receptor isoforms A and B in endometriotic cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 147: 103-110. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.12.008.
- [13] Maeda N, Izumiya C, Taniguchi K, et al. Dienogest improves human leucocyte antigen-DR underexpression and reduces tumour necrosis factor- α production in peritoneal fluid cells from women with endometriosis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 177:48-51. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.019.
- [14] Katayama H, Katayama T, Uematsu K, et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model[J]. Hum Reprod, 2010, 25(11): 2851-2858. DOI: 10.1093/humrep/deq241.
- [15] Mita S, Shimizu Y, Sato A, et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β [J]. Fertil Steril, 2014, 101(2): 595-601. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.038.
- [16] Becker K, Heinemann K, Imthurn B, et al. Real world data on symptomology and diagnostic approaches of 27, 840 women living with endometriosis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20404. DOI: 10.1038/s41598-021-99681-3.
- [17] Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial[J]. Hum Reprod, 2010, 25(3): 633-641. DOI: 10.1093/humrep/dep469.
- [18] 徐冰, 李华军, 贾婉璐, 等. 地诺孕素用于难治性子宫内膜异位症疼痛的临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(3):



- 178-184. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200525-00444.
- [19] Techatrasak K, Hestiantoro A, Soon R, et al. Impact of Long-Term Dienogest Therapy on Quality of Life in Asian Women with Endometriosis: the Prospective Non-Interventional Study ENVIStOeN[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(4):1157-1169. DOI: 10.1007/s43032-021-00787-w.
- [20] Ebert AD, Dong L, Merz M, et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOLescents[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017, 30(5): 560-567. DOI: 10.1016/j.jpagn.2017.01.014.
- [21] Del Forno S, Cofano M, Degli Esposti E, et al. Long-Term Medical Therapy after Laparoscopic Excision of Ovarian Endometriomas: Can We Reduce and Predict the Risk of Recurrence? [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(1-2): 170-176. DOI: 10.1159/000514310.
- [22] Wacharachawana S, Phaliwong P, Prommas S, et al. Recurrence Rate and Risk Factors for the Recurrence of Ovarian Endometriosis after Laparoscopic Ovarian Cystectomy[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:6679641. DOI: 10.1155/2021/6679641.
- [23] Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 238:120-124. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.010.
- [24] Xholli A, Filip G, Previtera F, et al. Modification of endometrioma size during hormone therapy containing dienogest[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(6): 545-549. DOI: 10.1080/09513590.2019.1703942.
- [25] Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H, et al. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(12): 1921-1926. DOI: 10.1111/jog.12811.
- [26] Muzii L, Galati G, Di Tucci C, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(1): 81-83. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640199.
- [27] Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, et al. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(8): 646-649. DOI: 10.3109/09513590.2016.1147547.
- [28] Ota Y, Andou M, Yanai S, et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma[J]. *J Endometr Pelvic Pain Disord*, 2015, 7(2):63-67. DOI: 10.5301/je.5000219.
- [29] Ceccaroni M, Bounous VE, Clarizia R, et al. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy[J]. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2019, 24(6): 464-474. DOI: 10.1080/13625187.2019.1662391.
- [30] Zakhari A, Edwards D, Ryu M, et al. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(7): 1503-1510. DOI: 10.1016/j.jmig.2020.05.007.
- [31] Liu Y, Gong H, Gou J, et al. Dienogest as a Maintenance Treatment for Endometriosis Following Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 652505. DOI: 10.3389/fmed.2021.652505.
- [32] Dai Y, Shi B, Huang X, et al. Cost-effectiveness Analysis of Dienogest Compared With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist After Conservative Surgery for Endometriosis in China[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(8): 1276-1284.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.07.002.
- [33] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(4): 425-434. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2022.04.001.
- [34] Park SY, Kim SH, Chae HD, et al. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2016, 43(4): 215-220. DOI: 10.5653/cerm.2016.43.4.215.
- [35] Barra F, Scala C, Leone Roberti Maggiore U, et al. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1):154. DOI: 10.3390/jcm9010154.
- [36] Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K, et al. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 211:108-111. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.015.
- [37] Ceccaroni M, Clarizia R, Liverani S, et al. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(10):930-933. DOI: 10.1080/09513590.2021.1929151.
- [38] Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 216: 51-55. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.014.
- [39] Fawzy M, Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(6): 1267-1271. DOI: 10.1007/s00404-015-3755-5.
- [40] Ji M, Yuan M, Jiao X, et al. A cohort study of the efficacy of the dienogest and the gonadotropin-releasing hormone agonist in women with adenomyosis and dysmenorrhea [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(2): 164-169. DOI: 10.1080/09513590.2021.2000961.
- [41] Neriishi K, Hirata T, Fukuda S, et al. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(8): 1439-1444. DOI: 10.1111/jog.13674.
- [42] Ono N, Asano R, Nagai K, et al. Evaluating the safety of dienogest in women with adenomyosis: A retrospective analysis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(4): 1433-1440. DOI: 10.1111/jog.14612.
- [43] Matsubara S, Kawaguchi R, Akinishi M, et al. Subtype I (intrinsic) adenomyosis is an independent risk factor for dienogest-related serious unpredictable bleeding in patients with symptomatic adenomyosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):17654. DOI: 10.1038/s41598-019-54096-z.
- [44] Yu Q, Zhang S, Li H, et al. Dienogest for Treatment of



- Endometriosis in Women: A 28-Week, Open-Label, Extension Study[J]. J Womens Health (Larchmt), 2019, 28(2):170-177. DOI: 10.1089/jwh.2018.7084.
- [45] Maiorana A, Incandela D, Parazzini F, et al. Efficacy of dienogest in improving pain in women with endometriosis: a 12-month single-center experience[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(3): 429-433. DOI: 10.1007/s00404-017-4442-5.
- [46] Cho B, Roh JW, Park J, et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study[J]. Reprod Sci, 2020, 27(3):905-915. DOI: 10.1007/s43032-019-00094-5.
- [47] Moehner S, Becker K, Lange JA, et al. Risk of depression and anemia in users of hormonal endometriosis treatments: Results from the VIPOS study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 251:212-217. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.049.
- [48] Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(1):167-173. DOI: 10.1007/s00404-011-1941-7.
- [49] Chandra A, Rho AM, Jeong K, et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma[J]. Obstet Gynecol Sci, 2018, 61(1): 111-117. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.1.111.
- [50] Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain[J]. J Pain Res, 2019, 12: 2371-2378. DOI: 10.2147/JPR.S207599.
- [51] Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(4): 747-753. DOI: 10.1007/s00404-018-4864-8.
- [52] Yamamoto N, Wada-Hiraike O, Hirano M, et al. Ovarian reserve may influence the outcome of bone mineral density in patients with long-term use of dienogest[J]. SAGE Open Med, 2021, 9: 20503121211005992. DOI: 10.1177/20503121211005992.
- [53] Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 108(1): 21-25. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.08.020.
- [54] Schindler AE, Henkel A, Moore C, et al. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 282(5):507-514. DOI: 10.1007/s00404-009-1301-z.
- [55] Xu B, Kitawaki J, Koshiba H, et al. Differential effects of progestogens, by type and regimen, on estrogen-metabolizing enzymes in human breast cancer cells[J]. Maturitas, 2007, 56(2): 142-152. DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.07.003.
- [56] Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, et al. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis[J]. Eur J Pharmacol, 1999, 386(1): 33-40. DOI: 10.1016/s0014-2999(99)00765-7.
- [57] Barra F, Laganà AS, Scala C, et al. Pretreatment with dienogest in women with endometriosis undergoing IVF after a previous failed cycle[J]. Reprod Biomed Online, 2020, 41(5):859-868. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.07.022.
- [58] Angioni S, Cofelice V, Pontis A, et al. New trends of progestins treatment of endometriosis[J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(11): 769-773. DOI: 10.3109/09513590.2014.950646.

· 消息 ·

中华医学会杂志社指南与进展巡讲(产科)会议通知

为了更好地推广由中华医学会妇产科学分会产科学组及其他相关的学术组织制定的相关指南,使之真正应用和服务于临床,由中华医学会妇产科学分会产科学组联合中华医学会杂志社、《中华妇产科杂志》编辑部主办的“中华医学会杂志社指南与进展巡讲(产科)”计划于2024年在全国5个城市陆续举办。

巡讲活动主席为中华医学会妇产科学分会副主任委员、产科学组组长、《中华妇产科杂志》副总编辑、北京大学第一医院妇产科主任杨慧霞教授,授课专家均为起草或参与讨论相关诊疗指南的国内知名专家。

巡讲采用集中授课和答疑的形式,条件允许时可进行

相关的演示;巡讲内容包括指南详细解读、相关疾病的最新诊疗进展、临床实用类知识和技术,以及论文写作。注册参加会议的代表将授予国家级继续医学教育学分。

会议时间和地点:2024年7月5—7日 石家庄;2024年8月16—18日 贵阳;2024年9月6—8日 大同;2024年9月20—22日 临沂;2024年11月15—17日 深圳。关于每场巡讲的具体举办日期和日程请关注微信“cmagynec”(“妇产科空间”)。通知及参会回执请咨询会议邮箱 chenxinmei@cmaph.org, panyang@cma.org.cn。联系人:陈新梅、沈平虎,联系电话:010-51322358, 010-51322356。

我们真诚地期待您的热情参与!

