

米非司酮周期疗法治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床观察

熊毓娟^{1*}, 刘 瑜²(1.咸宁市中医医院妇产科,湖北咸宁 437000;2.湖北医药学院第一临床学院医学系办公室,湖北十堰 442000)

中图分类号 R735 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4218-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.15

摘要 目的:观察米非司酮周期疗法治疗围绝经期功能失调性子宫出血(功血)患者的疗效和安全性。方法:116例围绝经期功血患者随机均分为对照组和观察组。对照组患者于诊断性刮宫后第3天给予米非司酮片10 mg,空腹服用,1次/d,连用90 d;观察组患者于诊断性刮宫后第3天给予米非司酮片10 mg,空腹服用,1次/d,连用5 d后停药,待月经来潮后第1 d起再连用5 d后停药,连续治疗3个月经周期。观察两组患者临床疗效,治疗前后雌二醇(E₂)、促卵泡生成素(FSH)、促黄体激素(LH)、孕酮(P),血红蛋白(Hb)、子宫内膜厚度,治疗后月经情况、复发情况,并记录不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者E₂、FSH、LH、P水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者Hb水平均显著高于同组治疗前,子宫内膜厚度均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者总有效率显著高于对照组,月经正常比例显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者功血复发率、不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:米非司酮周期疗法治疗围绝经期功血患者疗效显著,可显著改善激素水平,促进正常月经周期的建立,降低子宫内膜厚度,且安全性较好。

关键词 围绝经期功能失调性子宫出血;米非司酮;周期疗法;激素水平

Clinical Observation of Mifepristone Cycle Therapy in the Treatment of Perimenopausal Dysfunctional Uterine Bleeding

XIONG Yu-juan¹, LIU Yu²(1.Dept. of Obstetrics and Gynecology, TCM Hospital of Xianning City, Hubei Xianning 437000, China; 2.Office of Medicine Department, First Clinical College of Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of mifepristone cycle therapy in the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding. METHODS: Totally 116 patients with perimenopausal dysfunctional uterine bleeding were randomly divided into control group and observation group. Control group was given Mifepristone tablet 10 mg from 3 d after diagnostic curettage on an empty stomach for continuous 90 d, once a day. Observation group was given Mifepristone tablet 10 mg from 3 d after diagnostic curettage on an empty stomach, once a day, and it was stopped after continuous 5 d. Then it continued 5 d from the first day of menstruation, and lasted 3 menstrual cycles. The clinic data was observed, including clinical efficacy, estradiol (E₂), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone (P), hemoglobin (Hb), endometrial thickness, menstrual conditions and recurrence in 2 groups before and after treatment were observed, and the incidence of adverse reactions were recorded. RESULTS: After treatment, E₂, FSH, LH and P in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Hb in 2 groups was significantly higher than before, endometrial thickness was significantly lower than before, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); however, there was no significant difference between 2 groups ($P > 0.05$). Total effective rate in observation group significantly higher than control group, normal proportion of menstruation were significantly better than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of a dverse reactions and dysfunctional uterine bleeding between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Mifepristone cycle therapy has significant efficacy in the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding, can significantly improve the hormone level and the establishment of normal menstrual cycle and reduce endometrial thickness, with good safety.

KEYWORDS Perimenopausal dysfunctional uterine bleeding; Mifepristone; Cycle therapy; Hormone level

功能失调性子宫出血(以下简称功血)是围绝经期妇女的常见病和多发病,临床表现为不同程度的月经周期紊乱、月经量过多、经期延长等^[1],患者可因子宫不规律出血引起血细胞、

血红蛋白(Hb)降低及其他贫血症状和体征,严重影响患者健康和生活质量。关于围绝经期功血的研究报道较多,目前较一致的治疗方案为口服米非司酮,且疗程在3~6个月^[2],但米非司酮的服用方法和剂量存在较大争议。为此,在本研究中笔者观察了米非司酮周期疗法治疗围绝经期功血的疗效和安

* 主治医师。研究方向:西医妇产科。E-mail: 1277882768@qq.com

全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2012年1月—2013年6月我院妇科就诊的116例围绝经期功血患者,纳入标准:(1)年龄42~62岁,有不同程度的月经紊乱表现;(2)B超显示子宫内膜明显增厚;(3)诊断性刮宫后病理检查诊断为子宫内膜单纯性增生^[3];(4)近3个月未接受激素治疗。排除标准:(1)器质性病变;(2)合并严重心、肺、肝、肾、功能不全;(3)有相关药物禁忌证;(4)不愿接受本次研究及随访者。按随机数字表法将所有患者均分为观察组和对照组。观察组患者年龄(51.32±3.21)岁,病程(9.45±1.02)个月,体质量指数(24.12±1.25)kg/m²;对照组患者年龄(51.28±2.82)岁,病程(9.25±1.22)个月,体质量指数(24.08±2.14)kg/m²。两组患者年龄、病程、体质量指数等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者于诊断性刮宫后第3天给予米非司酮片(北京紫竹药业有限公司,规格:25 mg/片)10 mg,空腹服用,1次/d,连用90 d;观察组患者诊断性刮宫后第3天给予米非司酮片10 mg,空腹服用,1次/d,连用5 d后停药,待月经来潮后第1 d起再连用5 d后停药,连续治疗3个月经周期。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后雌二醇(E₂)、促卵泡生成素(FSH)、促黄体激素(LH)、孕酮(P)、Hb、子宫内膜厚度,治疗后月经情况、功血复发情况,并记录不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[4]

显效:贫血症状好转,子宫少量出血或周期性出血症状消失;有效:月经量恢复正常或经期缩短,月经过多症状改善;无效:未达上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后E₂、FSH、LH、P水平比较

治疗前,两组患者E₂、FSH、LH、P水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者E₂、FSH、LH、P水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.2 两组患者治疗前后Hb水平、子宫内膜厚度比较

治疗前,两组患者Hb水平、子宫内膜厚度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者Hb水平均显著高于同组治疗前,子宫内膜厚度均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表1 两组患者治疗前后E₂、FSH、LH、P水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of E₂, FSH, LH and P between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	E ₂ , pg/ml	FSH, mIU/ml	LH, mIU/ml	P, ng/ml
观察组	58	治疗前	157.56±31.72	4.87±0.69	6.68±1.71	3.07±0.65
		治疗后	67.28±8.58**	4.06±0.36**	4.92±1.09**	0.72±0.43**
对照组	58	治疗前	152.25±32.45	4.95±0.16	6.33±1.68	3.16±0.53
		治疗后	81.46±9.43*	4.31±0.47*	5.41±1.45*	0.87±0.47*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后Hb水平和子宫内膜厚度比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of Hb and endometrial thickness between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hb, g/dl		子宫内膜厚度, mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	58	9.61±1.81	11.20±1.40*	15.13±3.84	4.52±0.65*
对照组	58	9.59±1.76	10.75±1.24*	14.99±3.67	4.60±0.72*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗后月经情况及功血复发情况比较

观察组患者治疗后月经正常比例显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者功血复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗后月经情况功血复发情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of improvement of menstrual conditions and recurrence of dysfunctional uterine bleeding between 2 groups after treatment[case(%)]

组别	n	月经正常	月经稀发	绝经	功血复发
观察组	58	44(75.86)*	4(6.90)*	7(12.07)*	3(5.17)
对照组	58	23(39.66)	12(20.69)	19(32.76)	4(6.90)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.4 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of clinical efficacy between 2 groups[case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	58	50(86.21)	7(12.07)	1(1.72)	98.28*
对照组	58	30(51.72)	21(36.21)	7(12.07)	87.93

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者出现轻度恶心1例、呕吐1例、头晕1例,不良反应发生率为5.17%;对照组患者出现轻度恶心2例、呕吐1例、头晕1例、腹胀1例,不良反应发生率为8.62%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

统计数据显示,70%的妇女围绝经期可发生月经紊乱^[5]。围绝经期妇女卵巢功能不断衰退,对垂体促性腺激素的反应

低下,卵巢中残存的卵泡不能发育成熟和排卵,导致雌孕激素失调,子宫内膜在单一雌激素的长期作用下发生不同程度的增生,长期血管充血后使阴道出血量增多,出血时间延长,并使患者出现贫血症状。因此,临床治疗围绝经期功血以止血、调整月经周期和减少月经量为主。诊断性刮宫是止血最有效的方法,但刮宫不能改变性腺轴对血清激素的调控作用^[9],极易导致复发。常规止血药能减少月经量,但只能对症治疗,不能从根本上解决出血过多的问题。

米非司酮属于甾体类药物,具有高效抗孕酮的作用。该药可作用于下丘脑-垂体性腺轴,影响促性腺激素分泌,起到调节激素水平的作用;可直接拮抗孕酮,影响相关生长因子及酶活性,使子宫内膜细胞凋亡;此外,还具有抗雌激素作用,使雌激素对子宫内膜的促增生作用下降,最终抑制子宫内膜的增生^[7]。

Jetley S等^[8]研究报道,月经期间服用米非司酮相当于卵泡早期用药,能抑制卵巢内残存的卵泡发育,减少雌激素的产生,使血中雌激素水平达到正常,减弱雌激素对垂体的正反馈作用,使血中垂体性FSH、LH水平下降,从根本上改善围绝经期无排卵型功血的雌、孕激素失调状态。本研究结果表明,治疗后,两组患者E₂、FSH、LH、P水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。提示小剂量米非司酮周期疗法即能达到改善围绝经期功血患者激素水平的目的。

服用米非司酮末片药到月经恢复正常一般需要3~4周,此即“米非司酮末片药效应”^[9]。米非司酮周期疗法即利用其“末片药效应”来调整并建立规律的月经周期。米非司酮服用后,子宫螺旋动脉萎缩,影响子宫内膜血液供应,使子宫内膜血管生成障碍,既能抑制子宫内膜的增殖,又能缩短经期、减少月经量。因此,月经期间服用米非司酮,能使子宫内膜同步萎缩、脱落及出血,以达到恢复正常月经周期的目的^[10]。患者是否进入绝经期取决于卵巢内残余卵泡的数量^[11]。米非司酮可导致卵巢残存卵泡萎缩,小剂量间断用药对卵泡的发育表现为暂时的抑制作用,停药后对卵巢的抑制作用解除,残存卵泡可继续发育。但长期小剂量米非司酮可对卵巢功能及残存卵泡细胞发生不可逆的损伤作用,使患者直接进入闭经期。本研究中,观察组患者月经正常比例显著优于对照组,差异均有统计学意义;两组患者功血复发率、不良反应发生率比较差异无统计学意义。提示米非司酮周期疗法对调整围绝经期功血患者月经周期效果显著,安全性较好。

米非司酮还能通过抑制子宫内膜的增殖,有效缓解子宫内膜过度增生所导致的经期延长和经量增多症状,从而有效遏制患者的血细胞减少。刘大庆等^[12]研究指出,小剂量米非司酮周期疗法不会发生突破性出血,能减少红细胞的丢失,增加Hb水平。本研究中,治疗后,两组患者Hb水平均显著高于同

组治疗前,子宫内膜厚度均显著低于同组治疗前,且观察组总有效率显著高于对照组,差异均有统计学意义。说明米非司酮周期疗法具有与传统疗法相当的改善Hb水平及降低子宫内膜厚度的效果,且临床疗效更佳。

综上所述,米非司酮周期疗法治疗围绝经期功血患者疗效显著,可显著改善激素水平,促进正常月经周期的建立,降低子宫内膜厚度,且安全性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 刘冬娥.女性围绝经期的生理和病理变化[J].中国实用妇科与产科杂志,2004,20(8):473.
- [2] 杨煜霞,柯昌禄.妈富隆和米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的效果对比[J].中国实用医药,2015(16):172.
- [3] Chwalisz K, Brenner RM, Fuhrmann UU, et al. Antiproliferative effects of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators on the endometrium review[J]. *Steroids*, 2000, 65(10/11):741.
- [4] 周红梅,漆丽娅.左归丸与六味地黄丸佐治肾虚型围绝经期功能失调性子宫出血的疗效观察[J].中国药房,2012,23(24):2237.
- [5] 王敏华,陈丽萍,谢榕.米非司酮与左炔诺孕酮对功能失调性子宫出血患者的疗效与安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(6):453.
- [6] 岑晓燕.米非司酮对围绝经期功能失调性子宫出血患者激素水平的影响[J].牡丹江医学院学报,2015,36(1):71.
- [7] 李亚.RU486对子宫内膜增生的调节机制研究[J].国外医学妇产科学分册,2001,28(1):34.
- [8] Jetley S, Rana S, Jairalpur ZS. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: a study of 219 cases[J]. *J Mid-life Health*, 2013, 4(4):216.
- [9] 张欣.去氧孕烯炔雌醇片与米非司酮对围绝经期功能失调性子宫出血的疗效比较[J].中国药业,2013,22(15):75.
- [10] 詹海珠.米非司酮与曼月乐用于围绝经期功能失调性子宫出血治疗的疗效对比[J].中国妇幼保健,2014,29(17):2800.
- [11] 吴晓红.小剂量米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床疗效[J].中国现代医生,2014,52(32):31.
- [12] 刘大庆,张瑜.米非司酮五日三周期疗法治疗围绝经期功血的临床疗效[J].现代妇产科进展,2012,21(2):138.

(收稿日期:2015-07-11 修回日期:2015-09-07)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅