

去氧孕烯炔雌醇联合米非司酮治疗围绝经期无排卵型功能失调性子宫出血的临床观察

李雪萍^{1*}, 罗菊玉²(1.黔东南民族职业技术学院妇产科教研室, 贵州 凯里 556000; 2.黔东南州人民医院妇科, 贵州 凯里 556000)

中图分类号 R711.52 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1981-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.36

摘要 目的:探讨去氧孕烯炔雌醇联合米非司酮对围绝经期无排卵型功能失调性子宫出血(DUB)患者激素水平和子宫内膜厚度的影响,并观察其止血效果及安全性。方法:采用回顾性研究方法,将92例围绝经期无排卵型DUB患者按不同治疗方案分为观察组(48例)与对照组(44例)。对照组患者在止血、抗感染等对症治疗基础上,于刮宫术后病理报告确诊当天给予米非司酮片口服,每天1片,30 d为1个疗程,共治疗3个疗程;观察组患者在对照组治疗基础上加服去氧孕烯炔雌醇片,每天1片,21 d为1个疗程,出现撤药性出血以后第4天开始第2个疗程,共治疗3个疗程。比较两组患者治疗前后的激素水平、子宫内膜厚度、止血情况与不良反应发生情况。结果:与治疗前比较,两组患者治疗后血清中的孕酮、雌激素水平明显下降,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后血清中的促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)水平和子宫内膜厚度明显低于治疗前及对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的控制出血时间和完全止血时间明显短于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的不良反应发生率为8.33%,对照组为13.64%,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:去氧孕烯炔雌醇联合米非司酮对围绝经期无排卵型DUB的疗效较好,可有效降低患者FSH和LH水平,缩短止血时间,且不良反应较少。

关键词 去氧孕烯炔雌醇;米非司酮;无排卵型功能失调性子宫出血;围绝经期

Clinical Observation of Desogestrel Combined with Mifepristone in the Treatment of Perimenopausal Dysfunctional Uterine Bleeding with No Ovulation

LI Xueping¹, LUO Juyun²(1. Teachers' Office of Obstetrics and Gynecology, Qiongdongnan National Polytechnic, Guizhou Kaili 556000, China; 2. Dept. of Obstetrics, Qiongdongnan Prefecture People's Hospital, Guizhou Kaili 556000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of desogestrel combined with mifepristone on hormone level and endometrial thickness in patients with perimenopausal dysfunctional uterine bleeding (DUB) with no ovulation and to observe hemostatic effect. **METHODS:** In retrospective study, 92 patients with the perimenopausal DUB were divided into observation group (48 cases) and control group (44 cases). Control group received symptomatic treatment such as hemostasis, anti-infective treatment, and Mifepristone tablet orally, 1 tablet every day, on pathological report diagnosis. A treatment course lasted for 30 d, and there were 3 courses of treatment in total. Observation group was additionally given Desogestrel tablet, 1 tablet every day, 21 d as a treatment course, received second course on the fourth day of drug withdrawal hemorrhage, 3 courses in total. Hormone level and endometrial thickness before and after treatment, and hemostasis and the occurrence of ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** Compared with before treatment, serum level of progesterone and estrogen decreased in 2 groups significantly after treatment, with statistical significance ($P < 0.05$); after treatment, serum level of FSH and LH, endometrial thickness in observation group were significantly lower than before treatment and control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Controlling bleeding time and complete hemostasis time of observation group were significantly shorter than those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of ADR in observation group was 8.33%, and that of control group was 13.64%, without statistical significance ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Desogestrel combined with mifepristone is effective for perimenopausal DUB with no ovulation, can effectively reduce FSH and LH levels, and shorten hemostatic time with less ADR.

KEYWORDS Desogestrel; Mifepristone; Dysfunctional uterine bleeding with no ovulation; Perimenopausal

功能失调性子宫出血(Dysfunctional uterine bleeding, DUB),是由于患者神经内分泌功能失调引起的子宫异常出血,临床表现多为月经周期延长、经量增多或伴随阴道不规则出血^[1]。DUB可分为排卵型DUB和无排卵型DUB^[2],其中无排卵型DUB占70%~80%,在青春期和围绝经期妇女中高发^[3]。

* 副教授。研究方向:妇产科临床及教学。电话:0855-8585052。E-mail:lixuepingyx@163.com

有文献报道,10%~15%的无排卵型DUB的围绝经期妇女会出现严重经量增多、严重贫血和子宫内膜增厚等症状,临床上应与妇科肿瘤导致的非DUB性子宫出血相鉴别^[1]。去氧孕烯炔雌醇是一种高效复合型口服甾体避孕药,有效成分为去氧孕烯和炔雌醇。近年来有研究指出,去氧孕烯炔雌醇对青春期DUB治疗效果较好,且并发症发生率较低^[6],但用于围绝经期妇女无排卵型DUB的研究较少。为此,本研究观察了去氧孕

烯炔雌醇联合米非司酮治疗围绝经期无排卵型DUB的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合无排卵型DUB诊断标准^[6],且经B超、妇科检查、诊断性刮宫排除子宫、卵巢生殖器官器质性病变的患者;(2)年龄在40岁至绝经1年之间;(3)无全身性疾病。

排除标准:(1)患有肝/肾疾病、心血管疾病、凝血功能异常、神经系统疾病及其他内分泌疾病者;(2)对治疗药物过敏或有禁忌证者。

1.2 研究对象

采用回顾性研究的方法,选取2013年1月—2014年6月于黔东南州人民医院妇科确诊的92例无排卵型DUB患者的临床资料,按照随机数字表法分为观察组(48例)与对照组(44例)。两组患者的年龄、体质指数(BMI)、病程、流产史及怀孕史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical data between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

分组	年龄,岁	BMI,kg/m ²	病程,年	流产史,例		怀孕史,例	
				是	否	是	否
观察组(n=48)	47.2±4.3	26.3±2.4	7.8±3.2	7	41	43	5
对照组(n=44)	45.8±3.9	25.7±2.2	7.2±2.6	11	33	36	8
t/χ^2	1.631	1.246	0.982		1.583		1.414
<i>P</i>	0.107	0.216	0.329		0.208		0.286

1.3 治疗方法

对照组患者给予止血、抗感染等对症治疗,刮宫术后病理报告确诊当天给予米非司酮片(商品名:弗乃尔,上海新华制药有限公司,批准文号:国药准字H20000628,规格:10 mg/片)口服,每天1片,30 d为1个疗程,共治疗3个疗程。观察组患者在对照组治疗基础上给予去氧孕烯炔雌醇片(商品名:妈富隆,荷兰N.V.Organon,规格:每片含去氧孕烯0.15 mg和炔雌醇30 μg)口服,每天1片,21 d为1个疗程,出现撤药性出血后第4天开始第2个疗程,共治疗3个疗程。

1.4 检测方法

取患者清晨空腹静脉血5 ml,以离心半径为6 cm、转速为12 000 r/min离心10 min,取上层清液置于-20℃环境下保存待测。采用放射免疫法测定血清中孕酮(Progesterone, P)、雌激素(Estadiol, E₂)、促卵泡生成素(Follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)的水平。试剂盒均购自上海莱士血液制品股份有限公司。

1.5 观察指标

(1)检测两组患者治疗前后P、E₂、FSH、LH的水平,观察患者子宫内膜厚度的变化;(2)观察两组患者的止血情况,包括控制出血时间和完全止血时间;(3)观察两组患者的不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用*t*检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后激素水平和子宫内膜厚度比较

与治疗前比较,两组患者治疗后血清中的P和E₂水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者治疗后血清中的FSH、LH水平和子宫内膜厚度均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),且明显低于对照组,差异有统计学意义(*t*分别为13.190、5.449、20.520, $P<0.05$)。两组患者治疗前后激素水平和子宫内膜厚度比较见表2。

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

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

分组	时期	P,mmol/L	E ₂ ,pmol/L	FSH,IU/L	LH,IU/L	子宫内膜厚度,mm
观察组(n=48)	治疗前	2.89±1.54	342.54±52.63	13.09±2.84	10.44±1.93	11.24±1.58
	治疗后	1.38±0.92	185.75±29.03	4.98±2.51 [#]	5.32±2.53 [#]	5.47±0.61 [#]
	<i>t</i>	5.832	18.070	14.820	11.150	20.600
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组(n=44)	治疗前	2.67±1.42	327.41±49.58	12.87±2.63	9.85±1.76	10.84±2.19
	治疗后	1.41±0.86	195.36±30.27	11.46±2.17	8.06±2.27	10.35±1.52
	<i>t</i>	5.035	15.750	0.798	1.824	3.708
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05	<0.001

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. control group, [#] $P<0.05$

2.2 两组患者止血情况比较

治疗后,观察组患者的控制出血时间和完全止血时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者止血情况比较见表3。

表3 两组患者止血情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of hemostasis between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

分组	控制出血时间,h	完全止血时间,d
观察组(n=48)	23.82±6.74	1.49±0.26
对照组(n=44)	40.53±7.41	2.35±0.31
<i>t</i>	11.330	14.460
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

观察组48例患者中,发生恶心呕吐3例(6.25%)、乳房肿痛1例(2.08%),不良反应发生率为8.33%;对照组44例患者中,发生恶心呕吐4例(9.09%)、头晕1例(2.27%)、乳房肿痛1例(2.27%),不良反应发生率为13.64%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.667, P=0.414$)。

3 讨论

DUB主要是由于下丘脑-垂体-卵巢性腺轴和内分泌功能失调引起的月经异常和子宫异常出血。围绝经期无排卵型DUB患者由于内分泌系统失调、卵巢功能衰退,导致雌激素分泌减少。但雌激素水平在不同阶段的变化有所差异,绝经早期雌激素水平呈波动状态,其原因是因为FSH升高对卵泡过度刺激,引起雌二醇分泌过多,导致雌激素水平高于正常卵泡期水平,这也成为子宫内膜癌的危险因素之一^[7]。雌激素还能引起酸性黏多糖聚合和凝胶作用,使间质内血管通透性降低,造成子宫内膜缺血、坏死而诱发子宫缺血^[8]。子宫内螺旋小动

脉异常可影响子宫内功能层剥脱和上皮修复,当血管收缩功能受损,纤溶酶裂解纤维蛋白使纤维蛋白降解产物增加,从而破坏了子宫内螺旋小动脉的血管结构和功能,加之子宫内表面薄壁弯曲处静脉较脆弱,可进一步加重子宫的异常出血^[9]。

本研究发现,与治疗前比较,两组患者治疗后血清中的P、E₂水平明显下降;观察组患者治疗后血清中的FSH、LH和子宫内膜厚度明显低于对照组及治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),这可能与围绝经期妇女卵巢功能逐渐衰退有关。有研究证实,卵巢衰退的妇女体内FSH水平升高、E₂水平下降,从而使下丘脑-垂体-卵巢性腺轴调节功能失调,导致体内内分泌水平失衡,进而导致不排卵或黄体功能失常而发生DUB^[10]。去氧孕烯炔雌醇是一种高效复合避孕药,其有效成分去氧孕烯具有较强的选择性,可与体内E₂受体结合,具有抑制下丘脑-垂体-卵巢性腺轴的作用,从而造成月经量减少甚至绝经^[11];其长期服用容易导致患者出现恶心、头痛、乳房胀痛、血栓等不良反应,减量或停药后消失。米非司酮是一种抗早孕的药物,能与P受体和糖皮质激素结合,有效地降低体内P的合成与分泌。有研究显示,米非司酮有微弱的类孕激素的作用,能抑制子宫内膜细胞增生,使间质血管通透性降低,造成子宫内膜萎缩、螺旋血管退化^[12]。本研究发现,观察组患者治疗后的控制出血时间和完全止血时间明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明去氧孕烯炔雌醇联合米非司酮可以有效控制DUB出血症状,且止血时间和止血效果优于单纯使用米非司酮;且两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,去氧孕烯炔雌醇联合米非司酮对围绝经期无排卵型DUB患者的治疗效果较好,可以有效降低患者血清FSH、LH水平和子宫内膜厚度,缩短控制出血时间和完全止血时间,且不良反应少,具有一定的临床应用价值。但由于本研究样本量有限,尚需要扩大样本进行深入研究。

参考文献

[1] 梁栋,洪顺家,李维茹.妈富隆对绝经过渡期功能失调性子宫出血患者血清性激素水平的影响[J].中国妇幼保健,2014,29(2):265.

[2] 何永莲.去氧孕烯炔雌醇片治疗青春期无排卵型功能失调性子宫出血的临床效果[J].中国当代医药,2015,22(20):130.

[3] Baxi SN, Panchal NS. Histopathology-like categories based on endometrial imprint cytology in dysfunctional uterine bleeding[J]. *J Cytol*, 2015,32(2):96.

[4] Sokol E, Peddinti R. Causes and diagnosis of abnormal vaginal bleeding[J]. *Pediatr Ann*, 2015,44(7):e164.

[5] 张春英.2种方案治疗生育期功能失调性子宫出血的最小成本分析[J].中国药房,2011,22(16):1480.

[6] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:344.

[7] 银萍.去氧孕烯炔雌醇片治疗无排卵型功能性子宫出血62例[J].中国药业,2014,23(17):101.

[8] Deligeoroglou EK, Creatas GK. Dysfunctional uterine bleeding as an early sign of polycystic ovary syndrome during adolescence[J]. *Minerva Ginecol*, 2015, 67(4):375.

[9] Vilos GA, Oraif A, Vilos AG, et al. Long-term clinical outcomes after resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(4):704.

[10] Lagana AS, Barbaro L, Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015,291(5):1181.

[11] 周仙翠,刘桂平,潘丽娟.去氧孕烯炔雌醇片对青春期功能性子宫出血止血的疗效观察[J].中国药物与临床,2011,11(5):592.

[12] 谢仲秋.米非司酮治疗54例更年期功能失调性子宫出血的疗效观察[J].中国现代药物应用,2014,8(17):115.

(收稿日期:2015-10-14 修回日期:2015-11-24)

(编辑:胡晓霖)

国家卫生计生委副主任王国强赴港出席香港医院管理局研讨大会

本刊讯 2016年5月3—5日,国家卫生计生委副主任王国强应邀出席2016年度香港医院管理局研讨大会并考察香港妇幼卫生、疫苗管理、传染病防治等情况。

2016年度香港医院管理局研讨大会的主题是“以人为本、专业为本、群策群力、敬业乐业”,来自内地、港澳及国际的医疗卫生界同行5000多人参会。王国强副主任代表国家卫生计生委在开幕式上致辞,向大会介绍了2016年内地医药卫生体制改革的重点工作、进展情况和目标,以及中央政府推动两地医疗卫生合作的相关政策。王国强副主任指出,香港医院管理局坚持“以患者为中心”的服务理念,有比较完善的

医疗服务保障制度,不断创新医疗服务模式,许多经验和做法值得内地借鉴。本次研讨会对于传播香港特区的卫生工作经验,深化两地合作交流具有非常重要的意义。两地医疗卫生合作有较为广阔的前景,希望两地加强合作,共同为民众造福。

在香港期间,王国强副主任会见了香港食物及卫生局局长高永文、香港医院管理局董事局主席梁智仁,并访问了香港卫生署母婴保健院、香港医院管理局总部、香港浸会大学,了解了妇女婴儿卫生保健、疫苗管理、传染病通报及应变机制、中医发展近况等,就今后加强两地卫生计生交流交换了意见。