

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.024

坤泰胶囊联合去氧孕烯炔雌醇片治疗功能失调性 子宫出血临床研究*

唐春荣

(安徽省宿州市立医院中医妇科,安徽 宿州 234000)

摘要:目的 探讨坤泰胶囊联合去氧孕烯炔雌醇片治疗功能失调性子宫出血(DUB)的临床疗效。方法 选取医院2014年1月至2017年1月收治的DUB患者64例,按随机数字表法分为对照组与研究组,各32例。两组患者均给予去氧孕烯炔雌醇片治疗,研究组患者加用坤泰胶囊治疗。两组均治疗6个疗程,并以电话或门诊复查的方式随访1年。结果 研究组总有效率为90.62%,显著高于对照组的68.75% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)及卵泡刺激素(FSH)水平均降低,且研究组明显低于对照组 ($P < 0.05$);研究组患者控制出血时间及完全止血时间明显短于对照组 ($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率相当(9.38%比12.50%, $P > 0.05$)。结论 坤泰胶囊联合去氧孕烯炔雌醇片治疗DUB疗效良好,可有效止血,并能改善患者血清性激素水平,安全性高,值得临床推广。

关键词:坤泰胶囊;去氧孕烯炔雌醇片;功能失调性子宫出血;性激素;临床疗效

中图分类号:R969.4;R2-031;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0077-03

Clinical Study on Kuntai Capsules Combined with Desogestrel and Ethinylestradiol Tablets in the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding

Tang Chunrong

(Department of TCM Gynecology, Suzhou Municipality Hospital, Suzhou, Anhui, China 234000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Kuntai Capsules combined with Desogestrel and Ethinylestradiol Tablets in the treatment of dysfunctional uterine bleeding(DUB). **Methods** Totally 64 patients with DUB admitted to our hospital from January 2014 to January 2017 were selected and divided into the control group and the study group according to the random number table method, 32 cases in each group. The two groups were treated with Desogestrel and Ethinylestradiol Tablets, on this basis, the study group was treated with Kuntai Capsules. Both groups were treated for 6 courses and followed up for 1 year by telephone or outpatient review. **Results** The total effective rate of the study group was 90.62%, which was significantly higher than 68.75% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of luteinizing hormone(LH), estradiol(E_2) and follicle stimulating hormone(FSH) in the two groups were decreased, and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The bleeding control time and complete hemostasis time in the study group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups was similar(9.38% vs. 12.50%, $P > 0.05$). **Conclusion** Kuntai Capsules combined with Desogestrel and Ethinylestradiol Tablets are effective and safety in the treatment of DUB, they can effectively stop bleeding and improve the level of serum sex hormones in patients, which are worthy of clinical promotion.

Key words: Kuntai Capsules; Desogestrel and Ethinylestradiol Tablets; dysfunctional uterine bleeding; sex hormones; clinical effect

功能失调性子宫出血(DUB)是指由神经内分泌引起的子宫异常出血,常发生于青春期或围绝经期,临床多表现为月经周期不规律、不孕及慢性盆腔炎等^[1],常用治疗方法包括药物治疗、刮宫及切除子宫等。刮宫止血术虽能清除过度增生的子宫内膜,但对机体神经内分泌失衡无明显改善作用,且绝大部分患者有保留子宫的愿望。DUB的主要治疗原则为止血、调整月经周期、减少经量等,目前临床常用药物为去氧孕烯炔雌醇片,但单用止血疗效欠佳,且不良反应较大,临床应用受限^[2]。坤泰胶囊是中药复方制剂,有滋阴清热、安神除烦的功效,可改善卵巢功能,同时调节以雌激素为代表的多种

激素水平^[3]。然而中药具有起效慢、患者耐受性差及治疗周期长等缺陷。本研究中观察了坤泰胶囊联合去氧孕烯炔雌醇片治疗DUB的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《异常子宫出血诊断与治疗指南》^[4]中的相关诊断标准;月经周期紊乱、月经量增多或子宫大出血;对研究用药无禁忌证;研究符合我院医学伦理委员会相关规定,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:月经先期、宫颈息肉等其他疾病引起的阴道出血;肿瘤、感染等相关疾病;甲状腺功能亢进等内

*基金项目:安徽省科技计划项目[1508085MH234]。

第一作者:唐春荣,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为中医妇科学,(电子信箱)r459876@126.com。

分泌疾病;既往或目前存在重度贫血或有输血史;异物或外源性损伤导致阴道出血。

病例选择与分组:选取医院2014年1月至2017年1月收治的DUB患者64例,按随机数字表法分为对照组与研究组,各32例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 32$)

组别	年龄(岁)	病程(年)	子宫内膜厚度(mm)	体质量指数(kg/m ²)
对照组	43.12 ± 3.21	3.34 ± 1.08	9.85 ± 2.48	22.48 ± 1.78
研究组	43.79 ± 2.71	3.09 ± 0.75	9.47 ± 2.04	23.01 ± 2.23
<i>t</i> 值	0.902	1.076	0.669	1.051
<i>P</i> 值	0.370	0.286	0.506	0.297

1.2 方法

两组患者均进行诊断性刮宫,病理活检排除其他恶性疾病所引起的子宫出血。在此基础上,对照组患者口服去氧孕烯炔雌醇片(N. V. Organon公司,进口药品注册证号H20170258,规格为每片含去氧孕烯0.15 mg及炔雌醇20 μg),诊断性刮宫术后第1次月经5 d内,晚饭后口服,1次/日,2片/次,止血3 d后改为1次/日,1片/次,维持21 d,以此为1个疗程,下次月经来潮时继续下1个疗程。研究组患者在对照组患者治疗基础上加服坤泰胶囊(贵阳新天药业股份有限公司,国药准字Z20000083,规格为每粒0.5 g),术后第1次月经5 d后口服,3次/日,4粒/次,连服21 d,以此为1个疗程,下次月经来潮时继续下一个疗程。两组均治疗6个疗程,并以电话或门诊复查的方式随访1年。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:治疗前后采集患者清晨空腹静脉血4 mL,以3 000 r/min的速率离心8 min,取上清液,−30℃冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)及卵泡刺激素(FSH)水平,试剂盒购自上海沪宇生物科技有限公司,严格按试剂盒说明进行操作。记录控制出血(阴道出血明显减少)时间与完全止血(阴道出血完全停止)时间。

疗效判定标准^[5]:治愈,阴道出血停止,各项临床症状消失,月经周期、经量、经期均恢复正常,停药3个月内症状无复发;显效:阴道出血基本控制,各项临床症状

消失,月经周期、经量、经期均恢复正常;有效:阴道出血量明显少于治疗前,各项临床症状基本消失;无效:阴道出血量未得到控制,甚至有加重,各项临床症状无变化,甚至有加重。总有效 = 治愈 + 显效 + 有效。

安全性:观察患者治疗期间不良反应发生情况,包括血、尿常规及肝、肾功能异常等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行*t*检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。治疗及随访期间,对照组患者出现白细胞计数降低、转氨酶升高、肝功能受损各1例,不良反应发生率为9.38%(3/32);研究组患者出现白细胞计数降低2例,转氨酶升高、肝功能受损各1例,不良反应发生率为12.50%(4/32)。两组不良反应发生率相当($\chi^2 = 0.160, P = 0.689$)。

3 讨论

DUB是临床妇科疾病中常见的难治性非器质性疾病,发病原因通常与中枢神经系统-下丘脑-垂体-卵巢轴系内调控失常有关,此外,机体卵巢自身衰退引发的局部功能失调,如雌激素、孕激素分泌紊乱、子宫内膜异常增生脱落,也是DUB发生的基本启动因素^[6-7]。针对上述两种机制导致的性激素失常,西医治疗通常给予妇科内分泌的性激素药物治疗,可有效控制出血。中医认为,DUB属“崩漏病”范畴,病机为冲任不固、气虚失

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 32$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	6(18.75)	9(28.12)	7(21.88)	10(31.25)	22(68.75)
研究组	11(34.38)	10(31.25)	8(25.00)	3(9.38)	29(90.62)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.730, * P = 0.030 < 0.05$ 。

表3 两组患者止血时间比较($\bar{X} \pm s, h, n = 32$)

组别	控制出血时间	完全止血时间
对照组	30.92 ± 8.37	46.19 ± 10.65
研究组	15.27 ± 5.13	31.81 ± 7.56
<i>t</i> 值	9.018	6.228
<i>P</i> 值	0.000	0.000

表4 两组患者治疗前后血清性激素水平比较($\bar{X} \pm s, n = 32$)

组别	LH(U/L)		E ₂ (nmol/L)		FSH(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.85 ± 1.63	6.06 ± 1.02*	203.26 ± 13.87	155.17 ± 19.37*	7.52 ± 1.34	6.06 ± 1.13*
研究组	7.71 ± 1.59	5.41 ± 1.39*	204.61 ± 13.92	110.24 ± 21.14*	7.41 ± 1.02	5.22 ± 1.19*
<i>t</i> 值	0.348	2.133	0.389	8.864	0.370	2.896
<i>P</i> 值	0.729	0.037	0.699	0.000	0.713	0.005

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

摄、瘀血内阻及破血妄行,主要治疗原则为益气养血、补肾益阴、促进阴阳转化,且疗效逐渐得到认可^[8-9]。

去氧孕烯炔雌醇片主要成分为去氧孕烯、炔雌醇,其中去氧孕烯可直接与子宫内膜上的孕激素受体结合,使子宫内膜从增生期转变为分泌期,同时可限制子宫内膜修复^[10]。而炔雌醇可降低子宫内膜毛细血管通透性,激活子宫内膜创面毛细血管的凝血机制,达到止血目的^[11]。坤泰胶囊于2000年上市,属国家三类中药新药,由《伤寒杂病论》中的黄连阿胶汤演变而来,由熟地黄、阿胶、黄芩、黄连、白芍、茯苓6味中药组方,具有滋阴养血、清虚热等功效^[12]。坤泰胶囊可提高妇女血中雌激素水平,增强卵泡液的微循环功能,延长卵巢寿命^[13],可调节卵巢性激素水平,降低血清FSH及LH水平,增强卵巢对性激素水平的敏感性,促进卵泡生长发育^[14]。

本研究结果显示,研究组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$),且控制出血及完全止血时间均短于对照组,这与陈兰等^[15]的研究结果基本一致。 E_2 水平过高会导致子宫内膜异常增生;LH由腺垂体嗜碱性粒细胞分泌,FSH由垂体前叶分泌,两者异常均与机体内分泌紊乱有关,当LH和FSH偏高时易造成卵巢功能失调,导致雌孕激素水平分泌失调,继而影响卵泡破裂、排卵,不排卵则无黄体形成,对孕激素的分泌造成影响,子宫内膜则一直停留在增殖期而不能转变为分泌期,从而引发DUB。本研究结果显示,两组患者治疗后LH、 E_2 、FSH水平均降低,且研究组低于对照组,提示上述2种治疗方案均可有效调节患者血清性激素水平,且联合治疗调节效果更佳。分析其原因,去氧孕烯炔雌醇片可抑制机体雌激素、孕激素分泌,同时促进 E_2 水平下降至卵泡早期,促进异位子宫内膜的衰竭、萎缩,从而起到止血作用^[16]。加之坤泰胶囊中熟地黄性温、味甘,可滋阴养血、填精益髓;白芍敛阴,阿胶滋阴,两者联合发挥补血养血之效以安神;黄芩、黄连清热泻心肺;茯苓益心脾、宁心神^[17]。诸药合用,可发挥清心除烦及调节阴阳的功效。两组患者不良反应发生率均较低且相当,提示联合用药安全性好,这可能与坤泰胶囊为纯中药制剂,不含雌激素有关,在改善机体子宫内膜容受性的同时对子宫内膜增生无刺激,从而避免了因内膜过度增生所产生的不良反应。

综上所述,坤泰胶囊联合去氧孕烯炔雌醇片治疗DUB的临床疗效显著,可有效止血,调节性激素水平,安全性好,值得临床推广。

参考文献:

[1] Khan R, Sherwani RK, Rana S, et al. Clinico - Pathological Patterns in Women with Dysfunctional Uterine Bleeding[J]. Iran J Pathol, 2016, 11(1): 20 - 26.

- [2] 丁携云,严娟英,王凯萍,等. 去氧孕烯炔雌醇片与甲羟孕酮治疗青春期功能失调性子宫出血临床效果比较[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(2): 122 - 124.
- [3] Chen JM, Gao HY, Ding Y, et al. Efficacy and safety investigation of Kuntai capsule for the add - back therapy of gonadotropin releasing hormone agonist administration to endometriosis patients: a randomized, double - blind, blank and tibolone - controlled study[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(4): 427 - 432.
- [4] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(11): 801 - 806.
- [5] 王敏华,陈丽萍,谢榕,等. 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 - 455.
- [6] Deligeorgiou E, Karountzos V. Dysfunctional uterine bleeding as an early sign of polycystic ovary syndrome during adolescence: an update[J]. Minerva Ginecol, 2017, 69(1): 68 - 74.
- [7] Lin YR, Wu MY, Chiang JH, et al. The utilization of traditional Chinese medicine in patients with dysfunctional uterine bleeding in Taiwan: a nationwide population - based study[J]. BMC Complementary & Alternative Medicine, 2017, 17(1): 427.
- [8] 李卫红,李文杰,李卫民,等. 功能失调性子宫出血患者中医证候分布规律的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(2): 132 - 134.
- [9] 曾薇薇,周一辰,杨毅沁,等. 功能失调性子宫出血的中医治疗策略[J]. 陕西中医, 2016, 37(1): 91 - 92.
- [10] 张碧黎,王依静,张雪芹,等. 去氧孕烯炔雌醇片治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(7): 599 - 601.
- [11] 吴佩蔚. 去氧孕烯炔雌醇片加米非司酮联合归脾丸治疗绝经过渡期功能性子宫出血的效果[J]. 广东医学, 2015, 36(1): 139 - 140.
- [12] 任红娟,杨睿. 坤泰胶囊对比雌孕激素序贯疗法治疗围绝经期综合征的临床疗效及对生存质量的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(2): 116 - 118.
- [13] 代小燕,邸石,王罡,等. 坤泰胶囊对多囊卵巢综合征不孕卵泡质量和激素分泌的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(31): 5443 - 5445.
- [14] 徐文君,高慧,李杨,等. 和颜坤泰胶囊对卵巢早衰大鼠性激素水平和VEGF、bFGF mRNA表达的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(6): 738 - 741.
- [15] 陈兰,李素萍,袁超燕,等. 坤泰胶囊与激素补充疗法联合治疗绝经综合征的临床疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(12): 3386 - 3387.
- [16] 杨晓辉. 葆宫止血颗粒联合去氧孕烯炔雌醇治疗功能失调性子宫出血的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 109 - 112.
- [17] 潘素荣,王孝良,吕金英,等. 坤泰胶囊联合人工周期疗法治疗卵巢早衰53例[J]. 中国药业, 2015, 24(4): 77 - 78.

(收稿日期:2018-05-27)