

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.02.012

左炔诺孕酮宫内节育系统联合米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血临床研究*

李玉林¹, 张 萍²

(1. 湖北省黄石市第五医院妇产科, 湖北 黄石 435000; 2. 武汉大学人民医院妇产科, 湖北 武汉 430060)

摘要:目的 探讨左炔诺孕酮宫内节育系统(LNG-IUS)联合米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血(简称功血)的临床疗效及对患者月经、激素水平的影响。方法 选取黄石市第五医院 2018 年收治的围绝经期功血患者 158 例,按入院编号的单双数分为治疗组和对照组,各 79 例。两组患者均予常规治疗,并在刮宫术 5 d 后于阴道处放置 LNG-IUS,治疗组患者加服米非司酮片,连服 3 个月。结果 治疗组总有效率为 97.47%,显著高于对照组的 89.87% ($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者子宫内膜厚度、月经量均显著小于对照组,卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);治疗组与对照组不良反应发生率相当(10.13%比 6.33%, $\chi^2 = 0.754$, $P > 0.05$)。结论 在 LNG-IUS 基础上联合米非司酮治疗围绝经期功血,可调节月经量及激素水平。

关键词:米非司酮;左炔诺孕酮宫内节育系统;围绝经期;功能失调性子宫出血;临床疗效

中图分类号:R969.4;R984

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)02-0046-03

Clinical Study of Levonorgestrel Intrauterine System Combined with Mifepristone in the Treatment of Perimenopausal Dysfunctional Uterine Bleeding

LI Yulin¹, ZHANG Ping²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Huangshi Fifth Hospital, Huangshi, Hubei, China 435000; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China 430060)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of levonorgestrel intrauterine system(LNG-IUS) combined with mifepristone in the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding and its effect on menstruation and hormonal levels. **Methods** Totally 158 patients with perimenopausal dysfunctional uterine bleeding admitted to Huangshi Fifth Hospital in 2018 were selected and divided into the treatment group and the control group according to the odd and even admission number, 79 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment and the LNG-IUS was placed in the vagina 5 d after curettage, on this basis, the patients in the treatment group were treated with Mifepristone Tablets for 3 months. **Results** The total effective rate of the treatment group was 97.47%, which was significantly higher than 89.87% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the endometrial thickness and menstrual volume of patients in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and the levels of follicle-stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH) and estradiol(E_2) in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was similar to that in the control group (10.13% vs. 6.33%, $\chi^2 = 0.754$, $P > 0.05$). **Conclusion** LNG-IUS combined with mifepristone in the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding can regulate the menstrual volume and hormone levels of patients.

Key words: mifepristone; levonorgestrel intrauterine system; perimenopausal; dysfunctional uterine bleeding; clinical efficacy

功能失调性子宫出血(简称功血)是临床常见妇科疾病,是由于神经内分泌异常所致子宫内膜不规律出

血,区别于妊娠及子宫内膜肿瘤、感染、血液病等女性生殖疾病引起的子宫出血,多为无排卵型功血,主要发生

*基金项目:湖北省自然科学基金[2017CFB325]。

第一作者:李玉林,女,大学本科,副主任医师,研究方向为子宫出血的治疗,(电子信箱)dy42wbkn@163.com。

- [10] 刘玉兰. 四逆汤传统饮片与超微饮片化学成分和药效的对比研究[D]. 长沙:中南大学,2006.
- [11] 夏 宁,孙 莉,范久波,等. 中药超微粉应用中面临的问题及对策[J]. 检验医学与临床,2014,11(23):3359-3360.
- [12] 陈 艳,张 梅,王金萍,等. 辣木叶和种子的提取及急性毒性评价[J]. 药学实践杂志,2017,35(4):334-336.
- [13] 丁圣清,郝 省,王冬东,等. 中药饮片超微粉碎实现剂型改革的初步试验[J]. 中国药业,2016,25(23):38-42.
- [14] 蔡光先,黄江波,王宇红,等. 中药超微饮片的研制及应用[J]. 中南药学,2011,9(1):63-67.
- [15] 刘 芳,傅超美,李小红,等. 中药粉末饮片的研究与应用进展分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(2):222-225.
- [16] 张 熙,王宇红,孟 盼,等. 制川乌传统饮片和超微粉急性毒性试验研究[J]. 环球中医药,2015,8(S1):43.
- [17] 李 茹,刘淑荣,于清华. 通心络胶囊不同工艺、不同剂型治疗冠心病心绞痛有效性和安全性观察[J]. 中国社区医师:医学专业,2007,9(19):4-5.
- [18] 陈 帅,袁崇均,王 茹,等. 西洋参超微粉和普通粉的溶出度及药效学对比研究[J]. 四川中医,2011,29(12):36-38.

(收稿日期:2020-05-12;修回日期:2020-07-08)

在围绝经期和青春期^[1]。围绝经期功血由卵巢功能退化或内分泌失调所致,临床表现多为子宫内膜增厚、月经紊乱或月经量异常,多采用诊断性刮宫手术治疗,以迅速止血并改善阴道出血情况,但不良反应较多,病情易反复,且患者依从性较差,导致预后欠佳^[2]。左炔诺孕酮宫内节育系统(LNG-IUS)是含孕激素的宫内节育系统,用于治疗子宫腺肌病、子宫内膜息肉等疾病,疗效肯定^[3]。夏丽娟等^[4]的研究表明,LNG-IUS 治疗无排卵型功血疗效明确,可调节子宫内膜血管内皮细胞生长因子(VEGF)、雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)的表达。米非司酮可通过拮抗 PR,有效抑制子宫内膜增生,调节月经量^[5]。本研究中探讨了 LNG-IUS 联合米非司酮治疗围绝经期功血的临床疗效及对患者月经、激素水平和子宫内膜的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合第 7 版《妇产科学》^[6]中围绝经期功血的相关诊断标准;经妇科、B 超、宫腔镜、刮宫病理等确诊;绝经过渡期;子宫内膜厚度超过 5 mm。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:生殖系统炎症、感染或肿瘤等所致子宫出血;血液系统疾病致子宫出血;子宫内膜癌;卵巢癌;心血管疾病;子宫器质性病变;合并心血管疾病;接受过其他激素治疗;宫内节育器放置禁忌证;雌孕激素禁忌证;妊娠期或哺乳期;心、肝、肾等严重功能不全或障碍。

病例选择与分组:选取黄石市第五医院 2018 年收治的围绝经期功血患者 158 例,按入院编号的单双数分为治疗组和对照组,各 79 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($\bar{X} \pm s, n = 79$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 79$)

组别	年龄(岁)	病程(年)	子宫内膜厚度(mm)	孕次(次)	产次(次)
治疗组	52.14 ± 3.49	1.36 ± 0.28	12.05 ± 2.23	2.35 ± 0.46	1.86 ± 0.55
对照组	51.88 ± 4.01	1.38 ± 0.31	12.16 ± 2.18	2.41 ± 0.34	1.89 ± 0.48
<i>t</i> 值	0.435	0.426	0.314	0.932	0.365
<i>P</i> 值	0.664	0.671	0.754	0.353	0.715

1.2 方法

两组患者均予以补充维生素、抗感染、止血、抗贫血等常规治疗,并规律作息、适当锻炼、避免劳累;于刮宫术 5 d 后,B 超引导下于阴道处放置左炔诺孕酮宫内节育系统(Bayer Schering Pharma,进口药品注册证号 H20120158,规格为每个含左炔诺孕酮 52 mg)。治疗组患者加用米非司酮片(北京法莫斯达制药科技有限公司,国药准字 H20143063,规格为每片 25 mg)口服,刮宫术

5 d 后开始,每次 10 mg,每日 1 次,连续服用 3 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用彩色多普勒超声诊断仪检测患者子宫内膜厚度,并记录月经量。抽取患者静脉血 3 ~ 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取血清,采用放射免疫法检测性激素水平,包括卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)。

疗效判定^[7]:治愈,临床症状基本消失,无不规则阴道出血,且月经规律来潮 > 6 次/年,半年内未复发;显效,临床症状明显改善,不规则出血量明显减少,月经规律来潮 3 ~ 6 次/年;有效,临床症状有所改善,不规则出血量减少,月经规律来潮 < 3 次/年,停药后维持超过 3 个月;无效,临床症状未改善或加重,3 个月内经期紊乱,仍有不规则阴道出血。总有效 = 治愈 + 显效 + 有效。

安全性:观察患者治疗期间恶心呕吐、下腹疼痛、乳房胀痛、头晕乏力等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

3 讨论

围绝经期妇女由于卵巢功能退化、性功能降低、内分泌失调等因素,易发生围绝经期功血,患病率约为 10%,且若未得到及时救治,极易引发贫血或休克^[8]。诊断

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 79$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 79$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	38(48.10)	26(32.91)	13(16.46)	2(2.53)	77(97.47)
对照组	33(41.77)	23(29.11)	15(18.99)	8(10.13)	71(89.87)
χ^2 值					3.843
<i>P</i> 值					0.049

表 3 两组患者子宫内膜厚度及月经量比较($\bar{X} \pm s, n = 79$)

Tab. 3 Comparison of endometrial thickness and menstrual volume between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 79$)

组别	子宫内膜厚度(mm)		月经量(mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	12.05 ± 2.23	4.23 ± 0.98*	158.47 ± 28.33	62.07 ± 27.81*
对照组	12.16 ± 2.18	6.05 ± 1.03*	157.39 ± 30.05	110.26 ± 26.39*
<i>t</i> 值	0.314	11.378	0.232	11.172
<i>P</i> 值	0.754	0.000	0.817	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4.

表 4 两组患者性激素水平比较 ($\bar{X} \pm s, U/L, n = 79$)

Tab. 4 Comparison of sex hormone levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, U/L, n = 79$)

组别	FSH		LH		E ₂	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	36.39 ± 5.02	26.41 ± 4.26 [*]	55.64 ± 4.63	35.07 ± 5.14 [*]	315.84 ± 42.17	198.74 ± 36.09 [*]
对照组	35.88 ± 4.03	32.17 ± 5.07 [*]	54.93 ± 3.72	49.28 ± 5.66 [*]	320.07 ± 39.61	285.44 ± 40.11 [*]
t 值	0.704	7.731	1.063	16.519	0.650	14.282
P 值	0.482	0.000	0.290	0.000	0.517	0.000

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%), n = 79]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n = 79]

组别	恶心呕吐	下腹疼痛	乳房胀痛	头晕乏力	合计
治疗组	3(3.80)	2(2.53)	2(2.53)	1(1.27)	8(10.13)
对照组	2(2.53)	1(1.27)	1(1.27)	1(1.27)	5(6.33)
χ ² 值	0.754				
P 值	0.385				

性刮宫术能迅速止血,但术后具有较多不良反应,且易复发,故需合理联合药物治疗^[9]。LNG-IUS 能降低子宫内膜对 E₂ 的敏感性,并可抑制血管生长,阻止微血管发育,从而抑制排卵,减少月经量^[10]。同时, LNG-IUS 置入宫腔后能缓慢且稳定地释放左炔诺孕酮,通过直接作用于子宫内膜受体而抑制内膜生长,有效预防内膜异常出血^[11]。米非司酮属孕激素抑制剂,能直接作用于下丘脑-垂体-卵巢调节系统,通过抑制促性腺激素释放激素而减少 LH 和 FSH 的分泌,从而有效抑制 PR 活性及腺体增生,阻止子宫内膜的持续异常增厚^[12]。米非司酮还可直接作用于卵巢,通过结合孕酮受体、糖皮质激素受体而抑制排卵,诱导黄体溶解,降低 E₂ 水平,加快子宫螺旋动脉萎缩及子宫内膜细胞的死亡,从而有效抑制其增生^[13]。同时,米非司酮还能减少子宫内膜血供,增加血管基质,减小内膜厚度,从而促使子宫功能恢复。

本研究结果显示,治疗组总有效率显著高于对照组,且治疗组子宫内膜厚度、月经量的改善较对照组更显著,说明刮宫术后在 LNG-IUS 的基础上联用米非司酮能显著增强出血控制的效果,改善月经及经期,缓解临床症状,有效提高临床疗效。王敏华等^[14]评价米非司酮联合 LNG-IUS 治疗围绝经期功血,结果显示,治疗 1 个月及 3 个月后,治疗组月经间期不规则阴道出血例数、月经失血图(PBAC)评分和子宫内膜厚度均显著小于对照组,与本研究结果相符。

发生围绝经期功血的重要原因是卵巢激素或促性腺激素的调节、释放等发生异常,因此性激素水平对于围绝经期功血患者的月经改善、子宫功能及症状改善均有一定临床意义。精神紧张、全身性疾病、环境、气候等诸

多因素均可通过中枢神经系统及大脑皮层影响下丘脑-垂体-卵巢系统的调节,而贫血、营养不良、代谢紊乱等因素均会影响激素的合成、转运,从而导致月经异常^[15]。本研究中,治疗组患者治疗后的 FSH, LH, E₂ 水平改善更显著,提示 LNG-IUS 联合米非司酮能调节围绝经期功血患者的性激素水平。另外,两组不良反应发生率无显著差异,说明加用米非司酮不会增加不良反应。

综上所述, LNG-IUS 联合米非司酮治疗围绝经期功血,可调节患者的月经量及激素水平。

参考文献

- [1] 唐春荣. 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[J]. 中国药业, 2018, 27(24): 83-85.
- [2] 张守娥, 张琼阁, 卢保华. 诊刮术联合小剂量米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血疗效观察[J]. 人民军医, 2017, 60(10): 43-45.
- [3] 王凤梅. LNG-IUS 治疗功能失调性子宫出血促排卵效果及对子宫内膜增生过长的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 232-235.
- [4] 夏丽娟, 何云芹, 邵明君. 左炔诺孕酮宫内节育系统治疗无排卵型功能失调性子宫出血的疗效[J]. 生殖医学杂志, 2017, 22(7): 699-704.
- [5] 刘玉华. 探讨甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠的临床疗效及不良反应[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(17): 3570-3572.
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 320-330.
- [7] 侯宇. 米非司酮对围绝经期功能失调性子宫出血的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21): 4497-4499.
- [8] 董宪凤. 小剂量米非司酮联合戊酸雌二醇治疗围绝经期功能性子宫出血效果观察[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(8): 815-816.
- [9] 王刚, 王韦, 李萍, 等. 米非司酮对 FUB 的治疗效果及 Ang-2 和 VEGF 的影响[J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 29(3): 110-113.
- [10] 李雷, 冷金花, 史精华, 等. LNG-IUS 治疗子宫腺肌病相关经量过多的前瞻性研究[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(6): 424-430.
- [11] 王珏. LNG-IUS 联合优思明治疗顽固性围绝经期功能失调性子宫出血临床疗效观察[J]. 贵州医药, 2017, 41(7): 754-755.
- [12] 赵蕾, 张娟娟, 田晓华. 米非司酮对子宫内膜异位症型痛经患者前列腺素及孕激素的影响[J]. 中国性科学, 2017, 26(7): 49-51.
- [13] 王波, 陈国超. 自拟方联合米非司酮对子宫肿瘤抑制效果及雌孕激素受体的影响[J]. 吉林中医药, 2017, 37(12): 1222-1225.
- [14] 王敏华, 陈丽萍, 吕美雅. 米非司酮联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗围绝经期功能失调性子宫出血的疗效和安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(7): 409-412.
- [15] 宁宁, 张杰, 王社教, 等. 月经规律女性抗缪勒氏管激素与基础卵泡刺激素关系的研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2016, 27(5): 626-628.

(收稿日期: 2019-11-10; 修回日期: 2020-07-09)