

致康胶囊联合戊酸雌二醇治疗青春期功能失调性子宫出血的疗效观察

刘 燕

中国人民解放军第一医院 妇产科，甘肃 兰州 730000

摘要：目的 探讨致康胶囊联合戊酸雌二醇治疗青春期功能失调性子宫出血的临床效果。方法 选取2015年3月—2018年1月中国人民解放军第一医院收治的青春期功能失调性子宫出血患者98例，随机分成对照组（49例）和治疗组（49例）。对照组口服戊酸雌二醇片，4 mg/次，1次/8 h，止血3 d后开始减量，每3天减量1次，减量幅度为前次剂量的1/3，逐渐减至1 mg/d，并维持用药21 d，于撤退性出血第5天开始以1 mg/d维持进入下一周期治疗，共治疗3个月经周期。治疗组在对照组基础上口服致康胶囊，2粒/次，3次/d，用药周期同对照组患者。两组连续治疗3个月经周期。观察两组患者临床疗效，同时比较治疗前后两组患者止血效果、血流变学参数、性激素水平和36项健康调查简表（SF-36）评分。**结果** 治疗后，对照组和治疗组临床有效率分别为83.7%和95.9%，两组比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后，治疗组患者控制出血和完全止血时间均明显短于对照组($P<0.05$)。治疗后，治疗组红细胞聚集指数（EAI）、红细胞变形指数（EDI）值较治疗前均显著降低($P<0.05$)，红细胞比容（HCT）值显著升高($P<0.05$)，且治疗组患者EAI、EDI和HCT值明显好于对照组($P<0.05$)。治疗后，两组血清雌二醇（E2）、孕酮（P）水平均显著升高($P<0.05$)，且治疗组患者血清E2、P水平明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后，两组患者SF-36中各维度评分及其总分均显著升高($P<0.05$)，且治疗组患者SF-36评分明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 致康胶囊联合戊酸雌二醇治疗青春期功能失调性子宫出血，可迅速有效的控制出血，改善机体血流变学，提高患者生活质量，减少复发。

关键词：致康胶囊；戊酸雌二醇片；青春期功能失调性子宫出血；红细胞聚集指数；性激素；生活质量；36项健康调查简表

中图分类号：R984 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-5515(2019)07-2087-06

DOI：10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.034

Clinical observation of Zhikang Capsules combined with estradiol valerate in treatment of dysfunctional uterine bleeding in adolescent

LIU Yan

Department of Obstetrics and Gynecology, First Hospital of Chinese PLA, Lanzhou 730000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Zhikang Capsules combined with estradiol valerate in treatment of dysfunctional uterine bleeding in adolescent. **Methods** Patients (98 cases) with dysfunctional uterine bleeding in First Hospital of Chinese PLA from March 2015 to January 2018 were randomly divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) groups. Patients in the control group were po administered with Estradiol Valerate Tablets, 4 mg/time, 1 time/8 h, then reduced the dose after hemostasis for 3 d, reduced dose 1 time every 3 days, the reduction range is 1/3 of the previous dose until 1 mg/d, and maintained for 21 d, then 1 mg/d for the next treatment cycle after the 5th d of withdrawal bleeding, they were total treated for 3 menstrual cycles. Patients in the treatment group were po administered with Zhikang Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 menstrual cycles. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the hemostatic effect, the hemorheological parameters, the sex hormone levels and the SF-36 scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 83.7% and 95.9% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the time of control bleeding and complete hemostasis in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the EAI and EDI value in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), but HCT value was significantly increased ($P < 0.05$), and the value of EAI, EDI and HCT in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum concentration of E2 and P in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly higher than that in

收稿日期：2019-01-25

作者简介：刘 燕，主治医师，主要从事妇产科工作。E-mail: liulanhey@163.com

the control group ($P < 0.05$). After treatment, the each item of SF-36 score and total score in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhikang Capsules combined with estradiol valerate in treatment of dysfunctional uterine bleeding in adolescent can control bleeding rapidly and effectively, improve hemorheology, improve the quality of life and reduce the recurrence.

Key words: Zhikang Capsules, Estradiol Valerate Tablets; dysfunctional uterine bleeding in adolescent; EAI; sex hormone; quality of life; SF-36

青春期功能失调性子宫出血是妇科常见病，主要是由下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO)发育不完善，造成雌激素的正反馈反应异常所致。患者临床表现为出血失血周期性，出血量不能预计，间隔时间时长时短，出血持续时间不定等，且随着病程延长，多数患者会出现贫血、肥胖、多毛、泌乳等症状，严重损害病人身心健康^[1]。同时本病若不及时干预，患者会因出血频繁或出血量多而导致严重贫血，甚至休克，危及生命^[2]。因此临床对于出血量大、贫血严重的青春期功能失调性子宫出血患者，其首要治疗原则是迅速有效止血，其中性激素是治疗的首选药物^[3]。戊酸雌二醇为长效雌二醇衍生物，有促进子宫内膜增殖或增生的作用，可短期内修复内膜创面，而达到止血目的，是治疗青春期功能失调性子宫出血的常用药^[4]。青春期功能失调性子宫出血属中医学“经期延长”“月经过多”“崩漏”等范畴。致康胶囊是中药制剂，具有清热凉血、化瘀止血、生肌定痛的功效，适用于血热和/或血瘀所致的崩漏等出血类病症^[5]。因此，本研究对青春期功能失调性子宫出血采取致康胶囊联合戊酸雌二醇进行治疗，取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年3月—2018年1月中国人民解放军第一医院收治的98例青春期功能失调性子宫出血患者为研究对象，其中年龄12~20岁，平均年龄(16.2±3.1)岁；初潮年龄10~17岁，平均初潮年龄(13.5±1.6)岁；病程3~12个月，平均病程(7.1±1.5)个月；体质量31.4~57.9 kg，平均体质量(44.2±6.3) kg。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：(1) 血红蛋白(HGB)<80 g/L；(2) 满足功能失调性子宫出血的诊断标准^[6]，年龄≤20岁；(3) 未婚且无性生活史；(4) 中医辨证为血热内扰证和瘀滞胞宫证；(5) 血小板计数正常；(6) 受试者及其家属自愿签订知情同意书；(7) 无生殖

道器质性病变；(8) 无药物过敏史；(9) 近3个月内未有性激素、中医中药等相关治疗史。

排除标准：(1) 由全身出血性疾病或外伤等其他因素所致的阴道出血者；(2) 过敏体质者；(3) 合并小舞蹈病、手足搐搦症、癫痫等其他不宜使用戊酸雌二醇的疾病者；(4) 肝肾功能不全或甲状腺功能异常者；(5) 伴有认知功能障碍或精神疾病者；(6) 伴有凝血功能障碍性疾病者。

1.3 药物

戊酸雌二醇片由DELPHARM Lille S.A.S.生产，规格1 mg/片，产品批号272A；致康胶囊由西安千禾药业生产，规格0.3 g/粒，产品批号20151206、20170313。

1.4 分组及治疗方法

随机将98例患者分成对照组和治疗组，每组各49例，其中对照组患者年龄12~20岁，平均年龄(16.3±3.2)岁；初潮年龄10~17岁，平均初潮年龄(13.4±1.5)岁；病程4~12个月，平均病程(7.3±1.6)个月；体质量31.8~57.9 kg，平均体质量(44.7±6.0)kg。治疗组年龄12~19岁，平均年龄(15.9±3.0)岁；初潮年龄11~17岁，平均初潮年龄(13.7±1.7)岁；病程3~12个月，平均病程(6.9±1.4)个月；体质量31.4~57.2 kg，平均体质量(43.8±6.5) kg。两组患者一般资料相比差异无统计学意义，具有可比性。

每位患者均予以相同的纠正贫血、健康教育(包括青春期功能失调性子宫出血的相关知识，嘱病人保持心情舒畅，忌忧郁、愤怒，饮食宜清淡，忌生冷、油腻、辛辣食物及烟酒等)、加强营养、预防感染、减少剧烈运动、补充维生素及注意休息等基础治疗。对照组口服戊酸雌二醇片，4 mg/次，1次/8 h，止血3 d后开始减量，每3天减量1次，减量幅度为前次剂量的1/3，逐渐减至1 mg/d，并维持用药21 d，在血红蛋白升至90 g/L后均加孕激素撤退，于撤退性出血第5天开始以1 mg/d维持进入下一周期治疗，共治疗3个月经周期。治疗组在对照组基

基础上口服致康胶囊，2粒/次，3次/d，用药周期同对照组患者。两组连续治疗3个月经周期。

1.5 疗效判定标准^[7]

痊愈：控制出血后，连续3次月经均正常（包括月经周期、经期、经量），自觉症状（如头晕、烦渴、胸胁胀满不舒等）亦消失，血色素在10 g，即HGB为100 g/L以上；能恢复正常排卵，黄体期≥12 d。**显效：**控制出血后，月经周期、经量基本正常，但7 d<经期<10 d，头晕、烦渴等自觉症状基本消失，HGB在100 g/L以上。**有效：**月经周期、经期及部分自觉症状有明显改善，经量亦减少，HGB在80 g/L以上。**无效：**以上各项（月经状况、自觉症状、HGB等）均无改善者。

$$\text{总有效率} = (\text{痊愈} + \text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.6 观察指标

1.6.1 止血效果 统计两组控制出血时间（即从首次服药至阴道出血量明显减少的时间）和完全止血时间（即从开始用药到阴道出血完全停止的时间）。

1.6.2 血流变学参数 治疗前后利用血流变分析仪（天津唐宇医疗，型号LB-2A）检测患者血流变学相关指标，包括红细胞聚集和变形指数（EAI和EDI）、红细胞比容（HCT）。

1.6.3 性激素指标 于治疗前后月经第3天采集患者静脉血4 mL，制备血清样本，采用电化学发光法（瑞士Roche公司）检测雌二醇（E2）、孕酮（P）水平，仪器为电化学发光仪（瑞士Roche公司，型号cobas E 411），操作按说明书。

1.6.4 36项健康调查简表（SF-36）^[8] 本量表共有36个条目，涵盖9个维度，即生理功能（PF，共

10个条目）、生理职能（RP，共4个条目）、身体疼痛（BP，共2个条目）、总体健康（GH，共5个条目）、活力（VT，共4个条目）、社会功能（SF，共2个条目）、情感职能（RE，共3个条目）、精神健康（MH，共5个条目）、健康变化（HT，仅有1个条目）；其中“HT”维度是用于评价过去1年内健康状况的变化，不参与此处评分；其余8个维度及其总分均采用百分制，且每个维度分值越高则表明其所对应的状态越佳。

1.6.5 复发情况 停药后，所有患者追踪随访半年，最后汇总两组病人复发情况。

1.7 不良反应

记录患者因治疗而发生的不良反应，如乳房胀痛、恶心、腹胀等。

1.8 统计学分析

采取统计软件SPSS 22.0处理数据，计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，计数资料采用百分数表示，分别选用t检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者痊愈8例，显效16例，有效17例，无效8例，临床有效率为83.7%；治疗组患者痊愈10例，显效19例，有效18例，无效2例，临床有效率为95.9%，两组患者临床疗效比较差异均具有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表1。

2.2 两组止血效果比较

治疗后，治疗组患者控制出血和完全止血时间均明显短于对照组，两组比较差异均具有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	49	8	16	17	8	83.7
治疗	49	10	19	18	2	95.9*

与对照组比较： $^*P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组止血效果比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

Table 2 Comparison on hemostatic effect between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	控制出血时间/h	完全止血时间/h
对照	49	39.52±10.43	91.49±15.36
治疗	49	32.78±9.91*	57.32±12.05*

与对照组比较： $^*P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3 两组血流变学参数比较

治疗后, 治疗组 EAI、EDI 值较治疗前均显著降低, HCT 值显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者 EAI、EDI 和 HCT 值明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组性激素水平比较

与治疗前对比, 治疗后两组血清 E2、P 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者血清 E2、P 水平明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<$

0.05), 见表 4。

2.5 两组 SF-36 评分比较

治疗后, 两组患者 SF-36 中各维度评分及其总分较治疗前均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者 SF-36 评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应及复发情况比较

对照组出现 1 例头痛, 2 例乳房胀痛, 1 例腹胀, 不良反应发生率为 8.2%; 治疗组发生 1 例乳房胀痛, 1 例恶心, 1 例腹胀, 不良反应发生率为 6.1%, 两

表 3 两组血流变学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hemorheological parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	EAI	EDI	HCT/%
对照	49	治疗前	3.58±0.42	0.63±0.11	25.68±4.50
		治疗后	3.45±0.38	0.60±0.12	27.12±4.29
治疗	49	治疗前	3.52±0.47	0.66±0.09	26.79±4.18
		治疗后	2.78±0.31*▲	0.48±0.07*▲	32.83±3.17*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	E2/(pmol·L ⁻¹)		P/(nmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	153.28±24.17	332.63±34.20*	0.74±0.21	2.36±0.62*
治疗	49	147.69±23.25	381.54±31.82*▲	0.81±0.23	3.47±0.58*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PF	RP	BP	GH	VT
对照	49	治疗前	67.38±9.29	53.52±8.76	78.69±11.53	46.36±9.63	54.30±12.53
		治疗后	81.56±11.42*	75.39±9.27*	90.27±5.42*	79.57±8.28*	83.67±8.21*
治疗	49	治疗前	65.62±10.30	51.16±8.35	76.37±9.38	48.43±9.08	57.38±10.87
		治疗后	87.39±6.33*▲	82.34±7.67*▲	94.61±3.20*▲	88.12±5.94*▲	90.65±4.29*▲
组别	n/例	观察时间	SF	RE	MH	总分	
对照	43	治疗前	43.27±10.23	63.28±12.40	58.49±13.28	58.69±11.73	
		治疗后	80.45±7.76*	74.93±10.31*	65.75±11.36*	69.83±8.24*	
治疗	43	治疗前	45.74±9.39	66.35±11.73	55.67±12.40	57.16±11.21	
		治疗后	86.59±5.54*▲	80.10±8.75*▲	73.83±9.87*▲	84.37±6.05*▲	

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

组比较差异无统计学意义。随访半年,治疗组复发率为10.2%,明显低于较对照组的30.6%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

青春期功能失调性子宫出血属无排卵型功血,在我国临床中无排卵型功血占所有功血的70%~80%。青春期HPO功能的发育完善是一个逐渐生长、成熟的过程,月经初潮1年内无排卵月经约占全部月经的80%,初潮后2~4年降至30%~55%,初潮5年时仍可能占到20%。这可能与建立卵巢轴正反馈调节机制的调控过程,极易受到遗传因素(如肥胖等)及过度应激、劳累等外界因素干扰,而导致其功能一直不完善有关。且这类功血患者的预后与病程长短密切相关,随着病程的进展,可引起贫血、子宫内膜增生、盆腔炎、不孕症、子宫肌瘤及子宫内膜癌等疾病,患者还可伴有一定的心理问题(如情绪不稳定、人际关系敏感、焦虑抑郁等),进而对女性健康造成严重威胁^[9]。目前临床对于出血阶段的青春期功能失调性子宫出血的治疗原则为迅速有效止血及纠正贫血^[10]。戊酸雌二醇属于雌激素类药物,当大剂量应用时会迅速促使子宫内膜整体处于同步的增殖、生长及修复状态,并可关闭子宫螺旋小动脉,进而能在短时间内快速修复创面而止血^[11]。此种疗法属“子宫内膜修复法”,适用于出血时间长、量多而致的青春期功能失调性子宫出血患者。

中医认为青春期女性会因体质血热、血瘀等致病因素而导致冲任损伤,以致经血不受约制,故而从胞宫非时妄行,发展为青春期功能失调性子宫出血^[12]。为此其治则宜采取“清热泻火、凉血止血、活血化瘀”等治法。致康胶囊为复方中药,主要是由大黄、三七、阿胶、黄连、白芷、煅龙骨等14味药材制成,具有清热解毒、宁心安神、活血止血、化瘀定痛、补血生肌等功效,紧扣血热内扰型和瘀滞胞宫型青春期功能失调性子宫出血。李秋莲等^[13]研究发现血热内扰及血瘀胞宫型崩漏采取致康胶囊单药治疗具有疗效显著且无毒副作用、药价廉、服用方便及疗程短等诸多优势。此外徐艳红^[14]报道表明青春期功能失调性子宫出血采用致康胶囊辅助治疗有助于增强止血效果,避免患者贫血症状的加重。

功能失调性子宫出血患者多伴有一定的微循环障碍,而血流变学异常又是导致微循环障碍的重要原因。研究发现功能失调性子宫出血患者血流变学异常主要表现为EAI、EDI增高,HCT降低,同时

EDI增高,易引起红细胞破裂,而加重贫血^[15]。性激素分泌失调可能是导致青春期功能失调性子宫出血的主要病因,此类无排卵型功血患者血E2浓度在育龄妇女的正常范围内,但失去正常周期性变化,单一而长期的雌激素刺激,使子宫内膜处于渐进性增殖、增生状态,同时又因体内缺乏P对抗,而易导致子宫内膜腺体增多且结构不规则、血运增多等病理改变,最终可引起子宫内膜不同步脱落,造成患者长期不规则性出血^[16]。此外青春期功能失调性子宫出血会对患者身心健康造成严重影响,以致患者生活质量直线下降。SF-36能比较全面、直观、定量的反映人群健康状况,且操作简便,现已成为国际上评估普通人群生命质量而使用最广的一种普适性测评工具,中文版总体效度与信度较高,适用于中国人群健康状况的测量^[8]。本研究中,治疗组总有效率达95.9%,显著高于对照组的83.7%,止血效果、血流变学参数、性激素水平及SF-36评分均优于对照组,且复发率显著低于对照组,同时加用致康胶囊治疗并未明显增加毒副反应。可见青春期功能失调性子宫出血采用致康胶囊联合戊酸雌二醇治疗是安全有效的。

综上所述,致康胶囊联合戊酸雌二醇治疗青春期功能失调性子宫出血能迅速有效的控制出血,改善血流变学状态,调节性激素分泌,提高患者生活质量,降低复发风险,整体疗效突出,且患者耐受性较好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 刘会芝. 青春期功能失调性子宫出血39例临床分析 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2013, 15(8): 61-62.
- [2] 林金芳. 青春期功能失调性子宫出血 [J]. 实用妇产科杂志, 2002, 18(4): 199-201.
- [3] 丁宁敏, 韦丽君, 李 珊. 青春期功能失调性子宫出血的治疗进展 [J]. 大众科技, 2015, 17(8): 102-103, 111.
- [4] 王 丽, 吕淑兰. 雌激素制剂及临床应用特点 [J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(1): 3-5.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 1353-1354.
- [6] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组, 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 功能失调性子宫出血临床诊断治疗指南(草案) [J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(3): 234-236.
- [7] 中药新药临床研究指导原则(第一辑) [M]. 1993: 236-240.
- [8] 李 鲁, 王红妹, 沈 肖. SF-36健康调查量表中文版的研制及其性能测试 [J]. 中华预防医学杂志, 2002,

- 36(2): 109-113.
- [9] 刘新华, 董子启, 杜会博. 青春期功能失调性子宫出血的发病机制及治疗 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(17): 84-85.
- [10] 严旭婷, 宋阳, 曲凡, 等. 青春期功血的诊治进展 [J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2016, 3(4): 11-13.
- [11] 李彦, 赵纯全. 戊酸雌二醇片在妇产科的临床应用进展 [J]. 中国药房, 2014, 25(10): 933-935.
- [12] 曹淑萍, 赵静. 青春期功能失调性子宫出血的病因病机探讨 [J]. 中外健康文摘, 2012, 9(25): 117-118.
- [13] 李秋莲, 李红. 致康胶囊治疗崩漏 40 例 [J]. 中医研究, 2008, 21(7): 33-34.
- [14] 徐艳红. 单用及联合致康胶囊治疗青春期功血的疗效比较 [J]. 河南医学高等专科学校学报, 2015, 27(6): 728-729.
- [15] 刘平, 郭天玲, 刘成, 等. 功能性子宫出血患者的血液流变学变化与甲皱微循环关系的初步探讨 [J]. 福建医药杂志, 1984(5): 35-37.
- [16] 李百鸥, 阚颖. 子宫内膜厚度和性激素检测在治疗青春期功血中的意义 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(32): 351-352.