

葆宫止血颗粒联合炔诺酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床研究

张荣华, 甄秀会

唐山市丰润区中医医院 妇产科, 河北 唐山 064000

摘要:目的 探讨葆宫止血颗粒联合炔诺酮治疗围绝经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3月唐山市丰润区中医医院收治的围绝经期功能失调性子宫出血患者95例,随机分成对照组(47例)和治疗组(48例)。对照组口服炔诺酮片,5 mg/次,1次/8 h,连用3 d;而后减量至5 mg/次,1次/12 h,连用7 d,再以1次/d维持治疗。治疗组在对照组基础上口服葆宫止血颗粒,15 g/次,2次/d。两组均连续治疗22 d。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、外周血血红蛋白(HGB)水平、子宫内膜厚度、血清性激素水平和36项健康调查简表第二版(SF-36 v2)评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组患者临床有效率分别为81.3%和95.7%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组控制出血时间和完全止血时间均明显早于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者外周血HGB水平均显著升高($P < 0.05$),而子宫内膜厚度均显著变薄($P < 0.05$),且治疗组外周血HGB水平显著高于同期对照组($P < 0.05$),子宫内膜厚度则显著薄于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者雌二醇(E2)、促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)的血清浓度均显著降低($P < 0.05$),且治疗组上述性激素指标血清水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者SF-36 v2生理领域总分和心理领域总分较治疗前均显著升高($P < 0.05$),且治疗组SF-36 v2评分明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 葆宫止血颗粒联合炔诺酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的整体疗效确切,可迅速控制患者急性出血,改善贫血状态,提高患者生命质量。

关键词: 葆宫止血颗粒; 炔诺酮片; 围绝经期功能失调性子宫出血; 贫血; 促卵泡刺激素; 促黄体生成素

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)12-3664-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.036

Clinical study on Baogong Zhixue Granules combined with norethisterone in treatment of dysfunctional uterine bleeding in perimenopause

ZHANG Rong-hua, ZHEN Xiu-hui

Department of Obstetrics and Gynecology, Tangshan Fengrun District Hospital of TCM, Tangshan 064000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Baogong Zhixue Granules combined with norethisterone in treatment of dysfunctional uterine bleeding in perimenopause. **Methods** Patients (95 cases) with dysfunctional uterine bleeding in perimenopause in Tangshan Fengrun District Hospital of TCM from March 2015 to March 2018 were randomly divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Norethisterone Tablets, 5 mg/time, once every 8 h for 3 d, then decreased to once every 12 h for 7 d, and after that decreased to once daily for maintenance. Patients in the treatment group were *po* administered with Baogong Zhixue Granules on the basis of the control group, 15 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 22 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the hemostatic effects, HGB level of peripheral blood, endometrial thickness, serum levels of sex hormones and SF-36 v2 scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 81.3% and 95.7%, 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 earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HGB level of peripheral blood in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but endometrial thickness was significantly reduced ($P < 0.05$), and the HGB level of peripheral blood in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), but endometrial thickness was significantly thinner than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of E2, FSH, LH, and T in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the sex hormones levels in the treatment group were significantly lower than those in the control

收稿日期: 2019-06-05

作者简介: 张荣华, 主要从事妇产科医学研究。E-mail: z1242749942@163.com

group ($P < 0.05$). After treatment, the total scores in physiological field and in psychological field in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the SF-36 v2 scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Baogong Zhixue Granules combined with norethisterone has definite overall curative effect in treatment of dysfunctional uterine bleeding in perimenopause, can quickly control acute hemorrhage, improve anemia and improve the quality of life.

Key words: Baogong Zhixue Granules; Norethisterone Tablets; dysfunctional uterine bleeding in perimenopause; anemia; FSH; LH

功能失调性子宫出血是指异常子宫出血并非由生殖器官及全身器质性病变所致,而是生殖内分泌轴功能紊乱引起^[1]。该病是围绝经期的标志性事件,发生率高,且病因复杂。当患者因出血量大而造成严重血容量不足或贫血,或患者因出血过于频繁而感到不适,并使其生活质量受到重大影响时,应及时进行干预。目前临床对于围绝经期功能失调性子宫出血急性出血阶段的处理措施较多,主要可分为药物治疗和手术治疗两大类,其中以前者为主,其目的在于迅速控制急性出血,减少并发症、输血及不必要的手术干预,改善患者生命质量^[2]。药物治疗又可分为激素治疗(如口服孕激素、复方口服避孕药、放置左炔诺孕酮宫内缓释系统等)和非激素治疗(如氨甲环酸等),以激素治疗为主^[3]。炔诺酮属短效孕激素类药,大剂量使用时具有阻断促性腺激素释放、抑制卵巢分泌雌激素、促进子宫内膜萎缩等作用,是当前治疗围绝经期功能失调性子宫出血的常用止血药^[4]。葆宫止血颗粒为复方中药,具有养阴清热、固冲止血的功效,适用于阴虚血热、冲任不固所致的功能失调性子宫出血^[5]。因此,本研究对围绝经期功能失调性子宫出血采取葆宫止血颗粒联合炔诺酮进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年3月—2018年3月唐山市丰润区中医医院收治的95例围绝经期功能失调性子宫出血患者为研究对象,其中年龄45~55岁,平均年龄(49.1±2.7)岁;不规则阴道流血时间3~14个月,平均时间(8.2±2.1)个月;此次就诊前出血时间13~65 d,平均时间(37.4±9.6) d;体质指数(BMI)18.7~30.5 kg/m²,平均 BMI (24.8±1.9) kg/m²。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)满足围绝经期^[6]及功能失调性子宫出血^[7]的诊断标准;(2)血红蛋白(HGB) < 80 g/L;(3)年龄45~55岁;(4)无妇科手术史;(5)自愿签订知情同意书;(6)入组前未有激素、非激素等相关药物治疗史。

排除标准:(1)异常子宫出血由宫颈癌、卵

巢功能性肿瘤、子宫内膜癌等生殖器肿瘤引起者;(2)肝肾功能不全者;(3)心脾两虚,气不摄血者;(4)既往有精神抑郁史或血栓病史者;(5)由高血压、甲状腺功能低下或血液病等全身性疾病所致的异常子宫出血者;(6)合并心血管疾病、哮喘病、偏头痛或胆囊疾病等其他不宜使用孕激素类药的疾病者;(7)由宫颈息肉、子宫内膜炎或宫内膜息肉等生殖器炎症引发的不规则阴道出血者;(8)乳房肿块者。

1.3 药物

炔诺酮片由上海信谊天平药业生产,规格0.625 mg/片,产品批号141207、160315、170623;葆宫止血颗粒由天津中盛海天制药有限公司生产,规格15 g/袋,产品批号1501048、1606035、1707062。

1.4 分组和治疗方法

随机将95例患者分成对照组(48例)和治疗组(47例)。其中对照组年龄45~55岁,平均年龄(48.7±2.5)岁;不规则阴道流血时间4~14个月,平均时间(8.5±2.2)个月;此次就诊前出血时间14~65 d,平均时间(37.8±9.9) d; BMI 18.9~30.5 kg/m²,平均 BMI (25.0±2.1) kg/m²。治疗组年龄45~55岁,平均年龄(49.4±2.9)岁;不规则阴道流血时间3~13个月,平均时间(8.0±1.9)个月;此次就诊前出血时间13~63 d,平均时间(37.1±9.4) d; BMI 18.7~30.1 kg/m²,平均 BMI (24.6±1.8) kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均采取相同的基础治疗,包括加强营养、预防感染、减少剧烈运动、注意休息等。对照组口服炔诺酮片,5 mg/次,1次/8 h,连用3 d;而后减量至5 mg/次,1次/12 h,以此剂量连用7 d;再以5 mg/次,1次/d维持治疗。治疗组在对照组基础上口服葆宫止血颗粒,15 g/次,2次/d。两组均连续治疗22 d。

1.5 疗效判定标准^[8]

痊愈:控制出血后,连续3个月经周期、血量、经期均正常,血色素>10 g,自觉症状消失;能恢复正常排卵,黄体期≥12 d;或围绝经期妇女血止后绝经者。显效:控制出血后,月经周期、血量基

本正常,但7 d<经期<10 d,血色素>10 g,自觉症状基本消失。有效:月经血量减少,月经周期、经期及部分自觉症状有明显改善,血色素>8 g。无效:上述各项均未见改善者。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 止血效果 记录两组控制出血及完全止血的时间。

1.6.2 HGB 水平和子宫内膜厚度 采用南京普朗产的 XF9500 型血液细胞分析仪及光电比色法测定所有患者治疗前后外周血 HGB 水平。运用日本东芝产的 SSA-550A 型 B 超机经阴道常规测量受试者治疗前后子宫内膜厚度,探头为 PVT-781VT 型腔内/阴道探头,频率 4.0~11.0 MHz。

1.6.3 血清性激素水平 采集患者治疗前后肘静脉血 3 mL,常规离心(4 °C, 3 000 r/min, 10 min)获取上清液,保存于-4 °C 冰箱,并于 6 h 内检测完毕;利用电化学发光法(美国贝克曼库尔特)测定雌二醇(E₂)、促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)水平,仪器选用德国罗氏公司产的 Cobas e411 型电化学发光仪,操作按说明书。

1.6.4 36 项健康调查简表第二版(SF-36 v2)^[9] 该

评分系统共有 36 个条目,主要涵盖两大领域(8 个维度)的内容,即生理领域(包括生理职能、一般健康、生理机能、躯体疼痛 4 个维度)和心理领域(精力、情感职能、社会功能、精神健康 4 个维度),分值越高则患者生活质量越佳。

1.7 不良反应观察

记录受试者因用药而出现的副反应。

1.8 统计学分析

利用统计软件 SPSS 20.0 处理数据,计数资料以百分数表示,使用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采取 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈 10 例,显效 15 例,有效 14 例,无效 9 例,总有效率为 81.3%;治疗组痊愈 12 例,显效 19 例,有效 14 例,无效 2 例,总有效率为 95.7%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组止血效果比较

治疗后,治疗组控制出血时间和完全止血时间均明显早于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),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	总有效率/%
对照	48	10	15	14	9	81.3
治疗	47	12	19	14	2	95.7*

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 effects 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	48	37.46±9.34	87.21±16.30
治疗	47	29.83±8.59*	55.45±11.62*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3 两组外周血 HGB 水平和子宫内膜厚度比较

治疗后,两组患者外周血 HGB 水平均显著升高,而子宫内膜厚度均显著变薄,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组外周血 HGB 水平显著高于同期对照组,子宫内

膜厚度则显著薄于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组血清性激素水平比较

治疗后,两组患者 E₂、FSH、LH、T 的血清浓度均显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);但治疗组上述性激素指标血清水平明显低于对照组,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 v2 评分比较

治疗后,两组患者 SF-36 v2 生理领域总分和心理领域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($P<0.05$);且治疗组 SF-36 v2 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。

表3 两组外周血 HGB 水平和子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on HGB level of peripheral blood and endometrial thickness between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	外周血 HGB 水平/(g·L ⁻¹)		子宫内膜厚度/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	73.27±5.09	91.55±6.74*	14.76±1.43	6.59±0.81*
治疗	47	71.63±4.85	104.31±7.26*▲	15.07±1.58	4.28±0.63*▲

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 两组血清性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum levels of sex hormones between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	T/(nmol·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	326.67±70.33	55.49±7.84	38.53±6.48	1.03±0.30
		治疗后	173.45±36.04*	36.31±6.50*	26.82±5.30*	0.84±0.21*
治疗	47	治疗前	319.85±73.20	54.86±8.13	39.14±7.02	1.12±0.33
		治疗后	126.42±25.18*▲	23.28±5.09*▲	20.57±4.61*▲	0.72±0.17*▲

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5 两组 SF-36 v2 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on SF-36 v2 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	生理领域总分		心理领域总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	48.63±10.25	62.73±11.82*	52.49±11.82	65.50±13.04*
治疗	47	50.54±9.88	69.02±10.47*▲	54.33±10.75	70.61±8.72*▲

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

2.6 两组不良反应比较

对照组出现 1 例倦怠, 1 例头晕, 不良反应发生率为 4.2%; 治疗组发生倦怠、恶心、头晕各 1 例, 不良反应发生率为 46.4%, 相比差异无统计学意义。

3 讨论

围绝经期功能失调性子宫出血是妇科常见病, 其病因尚未完全阐明, 目前认为这类异常子宫出血与围绝经期卵巢功能逐渐衰退、子宫和子宫内膜因素、全身性因素及其他因素, 如气候、环境因素等有关^[10]。目前性激素止血主要有孕激素内膜脱落法、雌激素内膜修复法和孕激素内膜萎缩法 3 种, 前者因停药后的撤退性出血可使患者 HGB 下降 20~30 g/L, 故而适用于生命体征平稳且 HGB>80 g/L; 而雌激素内膜修复法会增加子宫内膜恶变率、加重增生期内膜的增生程度, 因此较少用于此类功能失调性子宫出血患者。孕激素内膜萎缩法则适用于出血量大 (HGB<80 g/L)、病情稳定的患者^[11]。

炔诺酮是一种高效合成孕激素, 其孕激素作用为炔孕酮的 5 倍, 本品大剂量应用时主要可通过阻止下丘脑分泌促性腺激素释放激素 (GnRH)、降低腺垂体对 GnRH 的敏感性等方式, 抑制促性腺激素释放, 进而阻断卵巢分泌雌激素, 此时子宫内膜由于内源性雌激素水平的急剧下降而发生萎缩, 最终达到迅速止血的目的^[12]。围绝经期功能失调性子宫出血属中医学“崩漏”范畴。中医认为围绝经期妇女肾气渐衰, 天癸渐竭, 封藏失司, 冲任不固, 加之素体阴虚内热, 热扰冲任血海, 导致经血不受制约, 子宫藏泻失常, 故而发为本病。因此其治法宜采取“滋阴清热、固冲止血”为主。葆宫止血颗粒属中药制剂, 主要由煅牡蛎、白芍、醋柴胡、侧柏炭、三七等制成, 具有养血调经、滋阴清热、补肾固冲、凉血止血的功效, 正切中围绝经期功能失调性子宫出血阴虚内热证之病机要点。动物实验发现葆宫止血颗粒具有降低纤维蛋白水平、缩短凝血时

间及出血时间、拮抗炎症反应、镇痛、促进子宫平滑肌收缩（以利于止血）等多元化的药理作用^[13]。同时唐群英^[14]报道显示围绝经期功能失调性子宫出血采用葆宫止血颗粒辅助小剂量米非司酮治疗，有助于改善体内性激素水平，缩短止血时间，提高治疗效果。

围绝经期功能失调性子宫出血主要表现为月经频发、经量过多、经期延长等，甚至完全不规则，其病势较猛急，或缠绵不愈，常引发失血性贫血，更甚者可导致休克而危及生命，对患者身心健康产生十分不利的影响。同时此类异常子宫出血患者由于体内雌激素相对占优势，而内源性孕激素缺乏，使得处于增生期的子宫内膜无法转化为分泌期，以致其发生不规则持续增生，并无法正常剥脱及修复，故而出血量多且时间延长，超声检查能客观反映治疗前后患者子宫内膜厚度变化^[15]。SF-36 v2 是国际上评价健康相关生命质量的常用普适性量表，其中文版适用于中国人群身心健康状况的测评，且具有良好的效度和信度^[9]。本研究中治疗组总有效率达95.7%，显著高于对照组的81.3%，止血效果也显著优于对照组。另外，治疗后外周血 HGB 水平显著高于对照组同期，子宫内膜厚度则更薄，血清性激素水平的改善效果亦更显著，SF-36 v2 评分则显著高于对照组。同时在药物副作用上，两组均未见严重不良事件。可见围绝经期功能失调性子宫出血采取葆宫止血颗粒联合炔诺酮治疗的有效性及其安全性是值得肯定的。

综上所述，葆宫止血颗粒联合炔诺酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的整体疗效显著，有助于迅速控制患者急性出血，纠正贫血状态，调节生殖内分泌功能，改善患者生命质量，且患者耐受性好，值得临床推广应用。

参考文献

[1] 赵 荀, 李春华. 围绝经期功能失调性子宫出血的诊

断和治疗进展 [J]. 中国医学文摘·计划生育妇产科学, 2008, 27(3): 164-166.

[2] 曹红文. 围绝经期功能失调性子宫出血治疗现状 [J]. 哈尔滨医药, 2013, 33(6): 481-482.

[3] 冯艳霞, 邵长好. 围绝经期功能失调性子宫出血的药物治疗进展 [J]. 临床军医杂志, 2009, 37(3): 502-504.

[4] 穆 丹, 何洁丽. 妇科再造胶囊联合炔诺酮治疗无排卵型功能性子宫出血的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1301-1304.

[5] 国家基本药物临床应用指南和处方集编委会. 国家基本药物临床应用指南（中成药）2012 年版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 172.

[6] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 2713-2714.

[7] 胡燕军, 朱依敏, 黄荷凤. 功能失调性子宫出血诊治规范 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 30(4): 319-321.

[8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则（第一辑）[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1993: 236-240.

[9] 姜敏敏. SF-36 v2 量表在中国人群的性能测试, 常模制定及慢性病应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学医学院, 2008.

[10] 贾 丹. 围绝经期功能失调性子宫出血的病因学研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(2): 64-66.

[11] 陈 蓉, 郁 琦. 围绝经期功能失调性子宫出血的性激素疗法 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(10): 745-748.

[12] 陈新谦, 金有豫, 汤 光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 639.

[13] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准新药转正标准（第 69 册）[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008: 55-58.

[14] 唐群英. 小剂量米非司酮联合葆宫止血颗粒对围绝经期功能失调性子宫出血的疗效观察 [J]. 实用妇科内分泌杂志, 2018, 5(6): 30-31.

[15] 王冬娜, 王凤英, 龙晓宇, 等. 围绝经期功能失调性子宫出血患者子宫内膜超声影像学特点及病理的相关分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2010, 11(2): 109-111.