

云南红药胶囊联合左炔诺孕酮治疗功能失调性子宫出血的疗效观察

程海玲, 王 宁*, 王 琛, 田 君, 曹芹雪, 任 璐

河南大学淮河医院 妇产科, 河南 开封 475000

摘 要: **目的** 探讨云南红药胶囊联合左炔诺孕酮治疗功能失调性子宫出血的临床疗效。**方法** 选取2019年3月—2020年3月在河南大学淮河医院进行治疗的102例功能失调性子宫出血患者,根据就诊顺序分为对照组(51例)和治疗组(51例)。对照组口服左炔诺孕酮片,1.5 mg/次,2次/d,待阴道停止流血3 d后,改为0.75 mg/次,1次/d,维持治疗2周;治疗组在对照组基础上口服云南红药胶囊,0.75 g/次,3次/d。两组均治疗1个月经周期。观察两组的临床疗效,比较两组临床症状消失时间、相关评分、血清学因子和性激素水平。**结果** 经治疗,对照组患者总有效率为82.35%,显著低于治疗组(98.04%, $P < 0.05$)。经治疗,治疗组腰膝酸软、五心烦热、失眠、盗汗、耳鸣等症状消失时间均短于对照组($P < 0.05$)。经治疗,两组WHOQOL-BREF评分较治疗前显著升高,但MADRS评分、PBAC评分均显著降低($P < 0.05$);治疗后,治疗组WHOQOL-BREF评分高于对照组,但MADRS评分、PBAC评分低于对照组($P < 0.05$)。经治疗,两组患者血清促血管生成素-2(Ang-2)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平均下降,而血管内皮生长因子(VEGF)、 β -内啡肽(β -EP)、抑制素B(INHB)水平均增高($P < 0.05$),并以治疗组血清学指标改善更明显($P < 0.05$)。经治疗,两组血清雌二醇(E_2)、促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且以治疗组性激素水平更显著($P < 0.05$)。**结论** 云南红药胶囊联合左炔诺孕酮治疗功能失调性子宫出血可有效改善患者临床症状,改善机体血清细胞因子水平,提高患者生活质量,促进月经状况及焦虑状态改善,有着良好临床应用价值。

关键词: 云南红药胶囊;左炔诺孕酮片;功能失调性子宫出血;症状消失时间;雌二醇;促卵泡生成素;促黄体生成素

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)02-0283-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.015

Clinical study on Yunnan Hongyao Capsules combined with levonorgestrel in treatment of dysfunctional uterine bleeding

CHENG Hai-ling, WANG Ning, WANG Chen, TIAN Jun, CAO Qin-xue, REN Lu

Department of Obstetrics and Gynecology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Yunnan Hongyao Capsules combined with levonorgestrel in treatment of dysfunctional uterine bleeding. **Methods** A total of 102 patients with dysfunctional uterine bleeding who were treated in Huaihe Hospital of Henan University from March 2019 to March 2020 were selected and divided into control group (51 cases) and treatment group (51 cases) according to the order of treatment. Patients in the control group were *po* administered with Levonorgestrel Tablets, 1.5 mg/time, twice daily. After the vaginal bleeding stopped for 3 d, the treatment was changed to 0.75 mg/time, once daily, and they maintained for 2 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Yunnan Hongyao Capsules on the basis of control group, 0.75 g/time, 3 times daily. Both groups were treated for one menstrual cycle. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the time of clinical symptom disappearance, correlation scores, serum factors and sex hormone levels were compared between the two groups. **Results** After treatment, the effective rate of control group was 82.35%, which was significantly lower than that of treatment group (98.04%, $P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of sour waist and knee, five upset heat, insomnia, night sweats, tinnitus in the treatment group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the WHOQOL-BREF score in both groups was significantly increased, but the MADRS score and PBAC score were significantly decreased ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2020-09-04

基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目(182102311175)

作者简介: 程海玲, 主治医师, 研究方向是妇科疾病。E-mail: k51542@tom.com

*通信作者: 王 宁, 主治医师, 研究方向是妇科肿瘤。

treatment, the WHOQOL-BREF score of the treatment group was higher than that of the control group, but the MADRS score and PBAC score of the treatment group were lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, Ang-2 and TPOAb levels were decreased in two groups, while VEGF, β -EP, and INHB were increased in two groups ($P < 0.05$), and the improvement was more obvious in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of E₂, FSH, and LH in both groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$), and the treatment group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Yunnan Hongyao Capsules combined with levonorgestrel can effectively improve the clinical symptoms of patients with dysfunctional uterine bleeding, and improve the level of serum cytokines and the life quality of patients, also can promote the improvement of menstrual status and anxiety state, which has a good clinical application value.

Key words: Yunnan Hongyao Capsules; Levonorgestrel Tablets; dysfunctional uterine bleeding; E₂; FSH; LH

功能失调性子宫出血是因为调节生殖所需要的神经内分泌机制失常而导致的子宫异常出血,临床上分排卵型和无排卵型两种,并以后者为多见,多发生在青春期、围绝经期^[1]。当前对于功能失调性子宫出血发病机制、病理改变的研究较多,但尚没有统一观点^[2]。功能失调性子宫出血属于急症,一旦确诊后应及时给与止血、调整月经周期、促排卵等一系列治疗来降低子宫内膜癌的发生风险,而临床对其治疗主要给予药物。左炔诺孕酮对雌激素受体合成有抑制作用,一定程度上可使子宫内膜对雌二醇的反应性下降,进而拮抗内膜增厚,减少月经量^[3]。云南红药胶囊具有止血镇痛、活血散瘀、祛风除湿的功效^[4]。基于上述药物作用,本研究对功能失调性子宫出血患者给予云南红药胶囊联合左炔诺孕酮片治疗,获得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月在河南大学淮河医院进行治疗的 102 例功能失调性子宫出血患者为研究对象,纳入患者均符合功能失调性子宫出血的诊断标准^[5]。年龄 23~39 岁,平均 (34.57 ± 1.23) 岁;病程 4~47 个月,平均 (18.72 ± 1.38) 个月,阴道出血时间 5~37 d,平均 (14.27 ± 1.53) d。

排除标准:(1)对药物成分过敏者;(2)已知或可疑妊娠者;(3)血小板减少性紫癜等出血性疾病者;(4)年龄大于 40 岁者;(5)伴有乳腺癌、生殖器官癌者;(6)肝肾功能异常者;(7)伴有精神异常者;(8)伴有糖尿病、心血管疾病、脑血管意外者;(9)未取得知情同意者。

1.2 药物

云南红药胶囊由云南植物药业有限公司生产,规格 0.25 g/片,产品批号 190207;左炔诺孕酮片由华润紫竹药业有限公司生产,规格 0.75 mg/片,产品批号 190209。

1.3 分组和治疗方法

根据就诊顺序分为对照组(51 例)和治疗组(51 例)。其中,对照组年龄 23~37 岁,平均 (34.32 ± 1.14) 岁;病程 4~44 个月,平均 (18.37 ± 1.13) 个月;阴道出血时间 5~37 d,平均 (14.03 ± 1.27) d。治疗组年龄 23~39 岁,平均 (34.74 ± 1.46) 岁;病程 4~47 个月,平均 (18.85 ± 1.42) 个月;阴道出血时间 5~37 d,平均 (14.34 ± 1.73) d。两组一般资料间比较没有明显差别,具有可比性。

对照组口服左炔诺孕酮片,1.5 mg/次,2 次/d,待阴道停止流血 3 d 后,改为 0.75 mg/次,1 次/d,维持治疗 2 周;治疗组在对照组基础上口服云南红药胶囊,0.75 g/次,3 次/d。两组治疗 1 个月经周期。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:经治疗,患者经量、月经周期均正常,月经规律次数 ≥ 6 次;显效:经期 < 7 d,经量较前减少 1/3~1/2,3 次 $\leq$ 规律月经次数 < 6 次;有效:经期 < 10 d;经量较前减少 1/4~1/3,1 次 $\leq$ 规律月经次数 < 3 次;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状消失时间 比较两组腰膝酸软、五心烦热、失眠、盗汗、耳鸣等症状消失时间。

1.5.2 WHOQOL-BREF 评分^[7] 包括生理、心理、社会关系等 6 个领域 26 个问题,每个问题由重至轻分别评 1、2、3、4、5 分,评分越高说明生存质量越好。

1.5.3 MADRS 评分^[8] 评估所有患者的抑郁严重程度,总分与抑郁障碍的严重程度一致,总分越高,症状越重。

1.5.4 PBAC 评分^[9] 评估两组月经量情况,分数越高,月经失血越严重。

1.5.5 血清学指标 使用 DG5033A 酶标仪、采用 ELISA 法测定促血管生成素-2 (Ang-2)、抗甲状腺

过氧化物酶抗体 (TPOAb)、血管内皮生长因子 (VEGF)、 β -内啡肽 (β -EP)、抑制素 B (INHB) 水平, 试剂盒均购于南京伯斯金生物公司, 均严格按照说明书进行。

1.5.6 激素水平 使用美国雅培公司 Architect I4000SR 型电化学发光仪测定雌二醇 (E_2)、促卵泡生成素 (FSH)、促黄体生成素 (LH) 水平, 试剂盒均购于上海雨婷生物科技公司。

1.6 不良反应观察

对两组患者发生的药物相关皮疹、胃肠道不适等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0, 两组症状消失时间、相关评分、血清学指标、性激素水平用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 比较采用 t 检验, 总有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效评价

经治疗, 对照组有效率为 82.35%, 显著低于治疗组 (98.04%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间对比

经治疗, 治疗组腰膝酸软、五心烦热、失眠、盗汗、耳鸣等症状消失时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组相关评分对比

经治疗, 两组 WHOQOL-BREF 评分较治疗前显著升高, 但 MADRS 评分、PBAC 评分均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 WHOQOL-BREF 评分高于对照组, 但 MADRS 评分、PBAC 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标对比

经治疗, 两组血清 Ang-2、TPOAb 水平均下降, 而 VEGF、 β -EP、INHB 水平均增高 ($P < 0.05$), 并以治疗组患者血清学指标改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组性激素水平对比

经治疗, 两组患者血清 E_2 、FSH、LH 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且以治疗组性激素水平更显著 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	32	6	4	9	82.35
治疗	51	41	5	4	1	98.04*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison clinical symptoms disappearance time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	临床症状改善时间/d				
		腰膝酸软	五心烦热	失眠	盗汗	耳鸣
对照	51	4.54 $\pm$ 0.26	4.72 $\pm$ 0.42	4.85 $\pm$ 0.22	4.18 $\pm$ 0.19	4.37 $\pm$ 0.18
治疗	51	2.03 $\pm$ 0.14*	2.13 $\pm$ 0.37*	2.23 $\pm$ 0.16*	2.14 $\pm$ 0.15*	2.03 $\pm$ 0.11*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparisons on related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	WHOQOL-BREF 评分		MADRS 评分		PBAC 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	49.76 $\pm$ 0.45	67.45 $\pm$ 0.62*	23.46 $\pm$ 1.37	10.58 $\pm$ 1.14*	105.43 $\pm$ 9.71	79.85 $\pm$ 2.67*
治疗	51	49.72 $\pm$ 0.43	84.58 $\pm$ 0.53* Δ	23.48 $\pm$ 1.35	7.36 $\pm$ 1.03* Δ	105.48 $\pm$ 9.74	64.23 $\pm$ 2.54* Δ

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

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

表 4 两组血清学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serological indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Ang-2/(ng·L ⁻¹)	TPOAb/(U·mL ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	β-EP/(ng·L ⁻¹)	INHB/(pg·mL ⁻¹)
对照	51	治疗前	286.41 ± 12.49	92.26 ± 8.25	2 325.72 ± 73.59	107.52 ± 9.42	71.92 ± 5.53
		治疗后	232.35 ± 9.64*	15.64 ± 1.47*	2 784.63 ± 76.24*	118.72 ± 12.36*	104.86 ± 12.26*
治疗	51	治疗前	286.35 ± 12.46	92.24 ± 8.23	2 325.63 ± 73.54	107.48 ± 9.36	71.83 ± 5.48
		治疗后	198.27 ± 9.53*▲	7.84 ± 1.25*▲	3 246.82 ± 76.38*▲	131.53 ± 12.47*▲	121.27 ± 12.32*▲

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 两组性激素水平对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of Sex Hormone Levels between Two Groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)		LH/(U·L ⁻¹)		FSH/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	313.32 ± 32.51	174.58 ± 15.74*	38.67 ± 4.15	30.94 ± 1.47*	54.76 ± 6.48	26.43 ± 1.52*
治疗	51	313.36 ± 32.53	105.42 ± 15.63*▲	38.65 ± 4.13	22.16 ± 1.34*▲	54.73 ± 6.45	18.82 ± 1.36*▲

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 不良反应对比

两组患者在治疗期间均无药物不良反应发生。

3 讨论

功能失调性子宫出血为妇科常见的一种疾病,在中医上该病属于“崩漏”范畴,以肾阴虚为主,也可见于相火妄动之证,而围绝经期者多见于肝肾虚衰、血热妄行、五志化火,所以在治疗上多给予调经凉血、滋阴清热^[10]。

左炔诺孕酮对雌激素受体合成有着抑制作用,一定程度上降低子宫内膜对雌二醇的反应性,进而拮抗内膜增厚,减少月经量^[3]。云南红药胶囊是由三七、玉葡萄根、金铁锁、制黄草乌、石菖蒲、滑叶跌打、西南黄芩、重楼、大麻药、紫金龙等制成的中药制剂,具有止血镇痛、活血散瘀、祛风除湿的功效^[4]。基于上述药物作用,本研究对功能失调性子宫出血患者在给予左炔诺孕酮片的同时还给予口服云南红药胶囊治疗,获得了满意效果。

Ang-2 对维护血管内膜稳定性有着重要意义,在功能失调性子宫出血患者中呈现高表达^[11]。有研究认为,功能失调性子宫患者血清 TPOAb 水平异常,主要因其可反映下丘脑-垂体-卵巢-子宫轴的异常,进而反映功能失调性子宫出血的存在和发展^[12]。VEGF 是重要的促血管生成因子,表达增高可促进子宫内膜修复^[13]。β-EP 属于内阿片肽的一种,在下丘脑弓状核和垂体中分布,对调节女性生

殖内分泌活动有着重要作用^[14]。INHB 是转化生长因子 β 蛋白超家族的一个成员,可抑制 FSH 的合成和分泌,抑制 Gn-RH 对其受体的升调作用,减少现有的 GnRH 受体数量,高浓度抑制素则促进细胞内促性腺激素的降解^[15]。本研究,经治疗,两组血清 Ang-2、TPOAb 水平均下降,而 VEGF、β-EP、INHB 水平均增高,并以治疗组改善更显著 ($P < 0.05$),说明功能失调性子宫出血患者在给予左炔诺孕酮的同时还给予口服云南红药胶囊治疗可有效改善机体细胞因子水平。

功能失调性子宫出血的发生同机体内分泌失调有重要相关性。通常情况体内 E₂、FSH、LH 在下丘脑-垂体-卵巢-子宫轴的作用下可维持平衡状态,E₂ 是一种雌激素,水平增加可导致垂体作用性增强,促使 FSH、LH 等激素大量分泌,进而导致性激素分泌失调,最终导致卵巢功能异常引发功能失调性子宫出血^[16]。本研究,经治疗,两组血清 E₂、FSH、LH 水平均降低,且以治疗组血清 E₂、FSH、LH 降低更显著 ($P < 0.05$),说明功能失调性子宫出血患者云南红药胶囊联合左炔诺孕酮治疗可有效改善机体内性激素水平。此外,经治疗,对照组总有效率为 82.35%,显著低于治疗组 (98.04%, $P < 0.05$)。经治疗,治疗组在腰膝酸软、五心烦热、失眠、盗汗、耳鸣消失时间上均短于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗,两组 WHOQOL-BREF 评分、MADRS 评

分、PBAC评分均改善,且以治疗组WHOQOL-BREF评分、MADRS评分、PBAC评分改善更显著($P<0.05$),说明云南红药胶囊联合左炔诺孕酮治疗功能失调性子宫出血效果显著。

总之,云南红药胶囊联合左炔诺孕酮治疗功能失调性子宫出血可有效改善患者临床症状,改善机体血清细胞因子水平,提高患者生活质量,促进月经状况及焦虑状态改善,有着良好临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王淑玉. 实用妇产科学诊疗规范 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2003: 120.
- [2] 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.
- [3] 陈秀琴, 郑安桔. 左炔诺孕酮对无排卵型功能失调性子宫出血患者子宫内膜血管内皮细胞生长因子、雌激素受体、孕激素受体及血清激素的影响 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(11): 77-79.
- [4] 周 瑛, 宋慧敏, 杨 红. 云南红药胶囊治疗药物流产后阴道出血 120 例疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(33): 6919.
- [5] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 344-352.
- [6] 罗惠文. 妇产科疾病诊断治愈标准 [M]. 兰州: 甘肃科学技术出版社, 1990: 17.
- [7] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 133-136.
- [8] 冯力民, 夏恩兰, 丛 捷, 等. 应用月经失血图评估月经血量 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(1): 51.
- [9] Berlim M T, Pavanello D P, Caldieraro MAK, et al. Reliability and validity of the WHOQOL BREF in a sample of Brazilian outpatients with major depression [J]. Qual Life Res, 2005, 14(2): 561-564.
- [10] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社. 2002: 100-106.
- [11] 金巧凤, 赖爱鸾. 功能失调性子宫出血子宫内膜组织中 VEGF、Ang-2 的表达变化与意义 [J]. 北京医学, 2010, 32(11): 877-879.
- [12] 辛 春. 雌、孕激素对功血患者子宫血流动力学及子宫内膜微血管密度、血清因子的影响 [J]. 海南医学, 2012, 23(21): 3-5.
- [13] 张志革. VEGF 及血清激素水平与围绝经期无排卵型功能失调性子宫出血的研究 [J]. 首都医药, 2012, 19(14): 42-44.
- [14] 古 航, 赵亚南. 无排卵性功能失调性子宫出血与 β -内啡肽 [J]. 中华妇产科杂志, 1992, 8(4): 235-236.
- [15] 杨 琪, 夏 天, 李 爽, 等. 血清抑制素 B 对女性生殖功能的临床诊断价值 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(2): 187-189.
- [16] 叶玲玲, 曹文丽, 姜 雯, 等. 青春期少女不同月经模式的生殖内分泌代谢调查研究 [J]. 海军医学杂志, 2008, 6(1): 25-29.

[责任编辑 金玉洁]