

春血安胶囊联合复方炔诺酮治疗功能失调性子宫出血的临床研究

李波¹, 宋 峯¹, 张 科¹, 王 乐²

1. 天津医科大学总医院 药剂科, 天津 300052

2. 天津医科大学总医院空港医院 急诊科, 天津 300300

摘要: **目的** 探讨春血安胶囊联合复方炔诺酮片治疗功能失调性子宫出血的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 2 月—2021 年 2 月于天津医科大学总医院就诊的 98 例功能失调性子宫出血患者为研究对象, 依据用药的差距分为治疗组和对照组, 每组各 49 例。对照组口服复方炔诺酮片, 于月经周期第 5 天开始用药, 1 片/d, 连用 22 d; 治疗组在对照组的基础上口服春血安胶囊, 2 g/次, 3 次/d。两组均治疗 2 个月经周期治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状改善时间、子宫内膜厚度、子宫平滑肌收缩幅, 性激素促卵泡生成素 (FSH)、促黄体生成素 (LH) 和雌二醇 (E₂) 水平及血清血管内皮生长因子 A (VEGFA)、血清抑制素 B (INHB)、血管内皮生长因子受体-1 (sFlt-1)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 和前列腺素 2 α (PGF2 α) 水平。**结果** 经治疗, 治疗组总有效率显著高于对照组 (97.96% vs 81.63%, $P < 0.05$)。经治疗, 治疗组症状改善时间明显早于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组子宫内膜厚度明显减小, 子宫平滑肌收缩幅明显增加 ($P < 0.05$), 且治疗组患者子宫内膜厚度和子宫平滑肌改善更明显 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清 FSH、LH、E₂ 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组最明显 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清 VEGFA、INHB、bFGF 和 PGF2 α 水平明显升高, 而 sFlt-1 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 春血安胶囊联合复方炔诺酮片治疗功能失调性子宫出血可有效改善患者临床症状, 降低子宫内膜厚度, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 春血安胶囊; 复方炔诺酮片; 功能失调性子宫出血; 子宫内膜厚度; 性激素; 血清抑制素 B; 前列腺素 2 α

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)09-1898-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.025

Clinical study on Chunxuean Capsules combined with compound norethisterone in treatment of dysfunctional uterine bleeding

LI Bo¹, SONG Yin¹, ZHANG Ke¹, WANG Le²

1. Department of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

2. Department of Emergency, Tianjin Medical University General Hospital Airport Hospital, Tianjin 300300, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Chunxuean Capsules combined with compound norethisterone in treatment of dysfunctional uterine bleeding. **Methods** Patients (98 cases) with dysfunctional uterine bleeding in Tianjin Medical University General Hospital from February 2020 to February 2021 were divided into control and treatment groups based on different treatments, and each group had 49 cases. Patients in the control group were *po* administered with Compound Norethisterone Tablets from the fifth day of the menstrual cycle, 1 tablet/d for 22 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Chunxuean Capsules on the basis of the control group, 2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 menstrual cycle. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, the endometrial thickness, the contraction amplitude of uterine smooth muscle, the sex hormone levels of FSH, LH and E₂, and the serological indicators levels of VEGFA, INHB, bFGF, PGF2 α and sFlt-1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (97.96% vs 81.63%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of symptom in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the thickness of endometrium were significantly decreased and the contraction amplitude of uterine smooth muscle were significantly increased in two groups ($P < 0.05$), and the endometrial thickness and uterine smooth muscle were improved more obviously in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum FSH, LH and E₂ were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially

收稿日期: 2021-03-11

基金项目: 天津市教委科研项目 (2018KB140)

作者简介: 李 波, 硕士, 主要从事医院药剂科工作。E-mail: libocsu@163.com

in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of VEGFA, INHB, bFGF and PGF2 α in two groups were significantly increased, while the level of sFlt-1 was significantly decreased ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$).

Conclusion Chunxuean Capsules combined with compound norethisterone in treatment of dysfunctional uterine bleeding can effectively improve the clinical symptoms and reduce the inner thickness of the uterus, which has a certain clinical application value.

Key words: Chunxuean Capsules; Compound Norethisterone Tablets; dysfunctional uterine bleeding; endometrial thickness; INHB; sex hormone; PGF2 α

功能失调性子宫出血是妇科常见的一种疾病,易反复发作,其发病同激素分泌紊乱以及卵巢功能减退等有关,若不能有效治疗可并发贫血、不孕、盆腔感染等^[1]。对于药物临床治疗效果不佳者给予子宫切除,虽然存在一定效果,但仍存在高复发率和症状不缓解的情况^[2]。复方炔诺酮片具有抑制促性腺激素分泌的作用,进而抑制卵巢排卵^[3]。春血安胶囊具有益肾固冲、调经止血的功效^[4]。本研究对功能失调性子宫出血患者给予春血安胶囊联合复方炔诺酮片进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年2月—2021年2月在天津医科大学总医院就诊的98例功能失调性子宫出血患者,均符合诊断标准^[5]。年龄24~38岁,平均(33.46 \pm 1.37)岁;病程3~49个月,平均(19.85 \pm 1.46)个月;阴道出血时间6~39d,平均(15.32 \pm 1.53)d。

排除标准:(1)过敏;(2)伴乳腺癌、生殖器官癌;(3)精神抑郁;(4)已知或疑妊娠;(5)伴深静脉血栓、脑血管意外;(6)伴心血管疾病;(7)近期有肝病或黄疸史;(8)伴肝肾功能异常;(9)40岁以上妇女;(10)未取得知情同意。

1.2 分组和治疗方法

依据用药的差距分为对照组和治疗组,每组各49例。对照组年龄24~37岁,平均年龄(33.31 \pm 1.23)岁;病程3~47个月,平均病程(19.63 \pm 1.29)个月,阴道出血时间6~37d,平均时间(15.14 \pm 1.41)d。治疗组年龄24~38岁,平均年龄(33.57 \pm 1.48)岁;病程3~49个月,平均病程(19.97 \pm 1.56)个月,阴道出血时间6~39d,平均时间(15.53 \pm 1.68)d。两组资料没有统计学意义,具有可比性。

入组者均进行常规处置。对照组患者口服复方炔诺酮片(上海信谊天平药业有限公司生产,规格为每片含炔诺酮0.6mg、炔雌醇0.035mg,批号200109),于月经周期第5天开始用药,1片/d,连用22d,服完后等在下一月经周期第5天继续服药;治疗组在对照组基础上口服春血安胶囊(天津宏仁

堂药业有限公司生产,规格0.5g/粒,批号200112),2g/次,3次/d。两组患者均经2个月经周期治疗。

1.3 疗效评价标准^[6]

治愈:经量及月经周期均正常,月经规律次数 \geq 6次;显效:经期 $<$ 7d,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 $<$ 10d;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

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状改善时间 比较两组乏力、失眠、腰膝酸软、盗汗等改善时间。

1.4.2 子宫内膜厚度和子宫平滑肌收缩幅 使用彩色多普勒超声检查子宫内膜厚度、平滑肌收缩幅。

1.4.3 性激素 采用电化学发光仪测两组血清促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)水平,试剂盒购于上海将来实业股份有限公司。

1.4.4 血清学指标 采用ELISA法测定两组血清血管内皮生长因子A(VEGFA)、血清抑制素B(INHB)、血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、前列腺素2 α (PGF2 α)水平,试剂盒购于上海将来实业股份有限公司。

1.5 不良反应观察

对两组皮疹、胃肠道不适等不良反应进行比较。

1.6 统计学分析

统计软件为SPSS 21.0,两组计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈33例,显效6例,有效1例,临床有效率为81.63%;治疗组治愈42例,显效4例,有效2例,临床有效率为97.96%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

治疗后,治疗组在乏力、失眠、腰膝酸软、盗汗等临床症状改善时间上均明显早于对照组($P < 0.05$),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	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	33	6	1	9	81.63
治疗	49	42	4	2	1	97.96*

与对照组比较: *P<0.05

*P < 0.05 vs control group

表 2 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	乏力改善时间/d	失眠改善时间/d	腰膝酸软改善时间/d	盗汗改善时间/d
对照	49	5.73±0.29	4.97±0.45	4.94±0.27	4.35±0.23
治疗	49	3.12±0.15*	2.47±0.32*	2.86±0.13*	2.25±0.16*

与对照组比较: *P<0.05

*P < 0.05 vs control group

2.3 两组子宫内膜厚度和子宫平滑肌收缩幅比较

治疗后, 两组患者子宫内膜厚度明显减小, 而子宫平滑肌收缩幅明显增加 ($P < 0.05$), 且治疗组患者子宫内膜厚度和子宫平滑肌改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组子宫内膜厚度和子宫平滑肌收缩幅比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

Table 3 Comparison on endometrial thickness and contraction amplitude of uterine smooth muscle between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

组别	观察时间	子宫内膜厚	子宫平滑肌收
		度/mm	缩幅/g
对照	治疗前	7.19±0.28	6.05±0.35
	治疗后	5.92±0.26*	7.86±0.41*
治疗	治疗前	7.17±0.25	6.02±0.32
	治疗后	4.01±0.13*▲	9.31±0.43*▲

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

2.4 两组性激素水平比较

治疗后, 两组患者血清 FSH、LH、E₂ 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 VEGFA、INHB、bFGF 和 PGF2 α 水平明显升高, 而 sFlt-1 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

Table 4 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

组别	观察时间	E ₂ (pmol·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	321.51±24.42	37.56±3.28	53.45±5.41
	治疗后	412.28±26.34*	27.82±1.73*	28.59±1.63*
治疗	治疗前	321.45±24.38	37.53±3.26	53.42±5.37
	治疗后	436.72±26.46*▲	21.45±1.64*▲	22.17±1.49*▲

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VEGFA/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	sFlt-1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	bFGF/(pg·mL ⁻¹)	PGF2/(mmol·L ⁻¹)	INHB/(pg·mL ⁻¹)
对照	49	治疗前	2.16±0.15	2.75±0.16	9.65±0.54	92.51±4.42	76.59±4.38
		治疗后	2.93±0.22*	2.21±0.09*	18.65±0.65*	141.27±7.42*	108.74±9.46*
治疗	49	治疗前	2.14±0.12	2.73±0.14	9.62±0.57	92.46±4.38	76.52±4.35
		治疗后	3.54±0.27*▲	1.72±0.05*▲	21.87±0.78*▲	157.53±7.64*▲	124.15±9.63*▲

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

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

功能失调性子宫出血是因神经内分泌失常所致子宫异常出血,可分为排卵型、无排卵型2类,且后者多见,多见于围绝经期和青春期,其发病机制尚无统一观点,该病属于急症,一经确诊就应该给予止血、调经期、促排卵等治疗,若治疗不得当有着发生子宫内膜癌的风险,而临床对其治疗主要是药物^[7]。复方炔诺酮片中的炔雌醇能够刺激下丘脑和垂体生成促性腺素,促使子宫内膜再生,发挥止血作用;炔诺酮可促进子宫内膜由增生期转入分泌期,促进没有完全增生的子宫内膜向分泌状态转变,使得子宫内内膜创面得以修复,促进子宫内膜萎缩,进而降低出血量^[3]。春血安胶囊由熟地黄、牛膝、泽泻、黄连、车前子(盐制)、附子(制)、五味子(制)、肉桂、茯苓、牡丹皮、三七、柴胡、山药制成,具有益肾固冲、调经止血的功效^[4]。因此,本研究对功能失调性子宫出血患者给予春血安胶囊联合复方炔诺酮片治疗。

VEGFA 是血管生成中对内皮细胞有着特异性的唯一因子,其通过自分泌、旁分泌来促进血管扩张,促进血管通透性增强,促进内皮细胞增值和迁延等,进而诱导新生血管生成^[8]。INHB 为 TGF- β 家族的一员,对 FSH 合成和分泌有着抑制作用,可抑制 Gn-RH 对其受体的升调作用,进而减少 GnRH 受体数量,而高浓度抑制素可促进细胞内促性腺激素的降解^[9]。sFlt-1 为 VEGFA 受体,可阻断 VEGFA 的活性,下调并抑制 PLGF 活性来影响血管壁完整和通透性^[8]。bFGF 主要存在于子宫内膜,可促进成纤维细胞生长,并可促进内皮细胞有丝分裂和趋化,有助于促进血管内皮细胞生长^[10]。PGF2 α 可促进子宫平滑肌收缩,进而引起子宫内膜缺血、坏死^[11]。本研究中,经治疗,两组患者血清 VEGFA、INHB、sFlt-1、bFGF、PGF2 α 水平均改善,且治疗组最显著。说明春血安胶囊联合复方炔诺酮片治疗功能失调性子宫出血可有效改善机体细胞因子水平。此外,治疗组在疗效和临床症状改善时间上均优于对照

组。经治疗,两组子宫内膜厚度、子宫平滑肌收缩幅均改善,且治疗组最显著。经治疗,两组血清 FSH、LH、E₂ 水平均下降,且治疗组最显著。说明春血安胶囊联合复方炔诺酮片治疗功能失调性子宫出血效果显著。

综上所述,春血安胶囊联合复方炔诺酮片治疗功能失调性子宫出血可有效改善患者临床症状,降低子宫内厚度,不仅利于改善机体性激素,还促进改善细胞因子水平,具有良好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 包媛媛,洛若愚. 青春期功能失调性子宫出血诊治进展 [J]. 中国性科学, 2019, 28(9): 61-64.
- [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] 黄洁. 复方炔诺酮片联合戊酸雌二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, 2015, 30(9): 1099-1102.
- [4] 谢希钧,王齐. 春血安胶囊治疗功能性子宫出血的机理 [J]. 天津药学, 1994, 7(3): 29-30.
- [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] 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.
- [8] 朱菊平,姜宇海,郗中宏,等. 血清 VEGFA、sFlt-1 与围绝经期功能性子宫出血相关性 [J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(12): 2063-2066.
- [9] 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.
- [10] 李清雪,白凤楼,杜惠兰,等. 无排卵性功能失调性子宫出血子宫内膜 VEGF、bFGF、TNF- α 及其受体与血清生殖激素的表达及意义 [J]. 陕西中医, 2011, 32(11): 1443-1444.
- [11] 张正琼. 促性腺激素释放激素激动剂联合腹腔镜手术治疗 EMT 疗效及对 TRPV1、NGF、BK/BKB1R、PGF2 α 水平的影响 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(4): 509-512.

[责任编辑 金玉洁]