

坤宁颗粒联合屈螺酮炔雌醇治疗功能失调性子宫出血的临床研究

魏岩, 戴凌, 刘晓莉*

苏州科技城医院 妇产科, 江苏 苏州 215153

摘要: **目的** 探讨坤宁颗粒联合屈螺酮炔雌醇片治疗功能失调性子宫出血的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 2 月—2022 年 5 月在苏州科技城医院就诊的 78 例功能失调性子宫出血患者, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 39 例。对照组口服屈螺酮炔雌醇片, 于月经来潮第 5 天开始, 1 片/次, 1 次/d, 连续口服 21 d, 以 1 个月经周期为 1 个疗程, 连续治疗 6 个疗程。治疗组在对照组基础上温水冲服坤宁颗粒, 1 袋/次, 3 次/d, 连续治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的症状改善时间、螺旋动脉的搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI)、收缩末期峰值/舒张末期峰值的比值 (S/D) 以及血清中促卵泡激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、泌乳素 (PRL)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、血管生成素-2 (Ang-2) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 94.87%, 明显高于对照组的总有效率 76.92% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者月经周期恢复时间、完全止血时间、小腹坠痛消失时间均明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的螺旋动脉 PI、RI、S/D 均显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组螺旋动脉 PI、RI、S/D 明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 FSH 水平高于治疗前, 血清 LH、PRL、PGE₂、Ang-2 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血清 FSH 水平高于对照组, 血清 LH、PRL、PGE₂、Ang-2 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 坤宁颗粒联合屈螺酮炔雌醇片可提高功能失调性子宫出血的临床疗效, 改善临床症状, 改善子宫血流动力学指标, 调节患者的性激素分泌, 药物安全性良好。

关键词: 坤宁颗粒; 屈螺酮炔雌醇片; 功能失调性子宫出血; 完全止血时间; 螺旋动脉的搏动指数; 阻力指数; 收缩末期峰值/舒张末期峰值的比值; 促卵泡激素; 促黄体生成素; 泌乳素; 前列腺素 E₂; 血管生成素-2

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)05-1208-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.031

Clinical study on Kunning Granules combined with drospirenone and ethinylestradiol in treatment of dysfunctional uterine bleeding

WEI Yan, DAI Ling, LIU Xiao-li

Department of Obstetrics and Gynecology, Suzhou Science & Technology Town Hospital, Suzhou 215153, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Kunning Granules combined with Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets in treatment of dysfunctional uterine bleeding. **Methods** Patients (78 cases) with dysfunctional uterine bleeding in Suzhou Science & Technology Town Hospital from February 2020 to May 2022 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 39 cases. Patients in the control group were *po* administered with Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets on the 5th day of menstrual cycle, 1 tablet/time, once daily, continuous oral administration for 21 d, take one menstrual cycle as a course of treatment, and continuously treated for 6 courses. Patients in the treatment group were *po* administered with Kunning Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily, continuous treatment for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the symptom improvement time, PI, RI, and S/D in two groups were compared, and the levels of FSH, LH, PRL, PGE₂, and Ang-2 in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.87%, significantly higher than the total effective rate of the control group of 76.92% ($P < 0.05$). After treatment, the recovery time of menstrual cycle, the complete hemostasis time, and the disappearance time of abdominal pain in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the PI, RI, and S/D of spiral arteries in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), while the PI, RI, and S/D of

收稿日期: 2023-03-16

基金项目: 苏州高新区医疗卫生科技计划项目 (2019Z014)

作者简介: 魏岩 (1978—), 女, 安徽阜阳人, 副主任医师, 本科, 研究方向为生殖外科。E-mail: 37451348@qq.com

*通信作者: 刘晓莉 (1988—), 女, 江苏涟水人, 主治医师, 硕士, 研究方向为妇产科学。E-mail: 543194705@qq.com

spiral arteries in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of FSH in two groups were higher than before treatment, while the serum levels of LH, PRL, PGE₂, and Ang-2 were lower than those before treatment ($P < 0.05$); After treatment, the serum levels of FSH in the treatment group were higher than those in the control group, while the serum levels of LH, PRL, PGE₂, and Ang-2 were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kunming Granules combined with Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets can improve the efficacy of dysfunctional uterine bleeding, improve clinical symptoms, improve uterine hemodynamic indicators, regulate the secretion of sexual hormones in patients, and the drug safety is good.

Key words: Kunming Granules; Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets; dysfunctional uterine bleeding; complete hemostasis time; PI; RI; S/D; FSH; LH; PRL; PGE₂; Ang-2

功能失调性子宫出血是常见的妇科病变, 主要表现为子宫不规则出血、月经时多时少, 持续时间较长, 失血过多可引起贫血, 严重者出现乏力、头晕等, 对患者的身心健康造成严重影响^[1]。药物治疗是临床上治疗功能失调性子宫出血的主要治疗手段, 常用药物包括雌激素、孕激素、雄激素、止血药等^[2]。屈螺酮炔雌醇是一种新型口服避孕药, 能迅速补充机体雌激素、孕激素, 具有强效孕激素样活性, 拮抗雌激素诱导的血管紧张素合成, 降低水钠潴留, 临床广泛用于功能失调性子宫出血的治疗^[3]。坤宁颗粒能调经止痛、行气活血, 可用于气滞血瘀引起的经期延长、月经过多等症的治疗^[4]。本研究对在苏州科技城医院就诊的 78 例功能失调性子宫出血患者采用坤宁颗粒联合屈螺酮炔雌醇片治疗, 以期获得更佳治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2 月—2022 年 5 月在苏州科技城医院就诊的 78 例功能失调性子宫出血患者。年龄 18~47 岁, 平均年龄 (25.11 ± 6.22) 岁; 病程 3~18 个月, 平均病程 (9.29 ± 2.17) 个月; 平均体质量 (21.32 ± 1.42) kg/m²。

纳入标准: (1) 符合功能失调性子宫出血的诊断标准^[5]; (2) 患者依从性尚可; (3) 患者知情同意; (4) 机体主要器官功能正常。

排除标准: (1) 生殖系统原发性器质性病变; (2) 其他因素引起子宫出血; (3) 自身免疫系统、内分泌系统、血液系统病变; (4) 急慢性感染病变; (5) 对坤宁颗粒、屈螺酮炔雌醇明确过敏; (6) 听觉、语言、认知功能异常或精神疾病; (7) 4 周内进行激素、止血、抗炎等相关治疗。

1.2 药物

坤宁颗粒由合肥立方制药有限公司生产, 规格 15 g/袋, 产品批号 20200107、20210105、20220203。

屈螺酮炔雌醇片由拜耳威玛股份有限公司生产, 规格 (炔雌醇 0.03 mg+屈螺酮 3 mg)/片, 产品批号 20191108、20200917、20210703、20220110。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 39 例。其中对照组年龄 18~45 岁, 平均 (25.04 ± 6.34) 岁; 病程 4~17 个月, 平均病程 (9.11 ± 2.26) 个月; 平均体质量 (21.13 ± 1.46) kg/m²。治疗组中年龄 18~47 岁, 平均 (25.18 ± 6.10) 岁; 病程 3~18 个月, 平均 (9.47 ± 2.08) 个月; 平均体质量 (21.51 ± 1.38) kg/m²。两组患者的基线资料无明显差异, 存在可比性。

对照组口服屈螺酮炔雌醇片, 于月经来潮第 5 天开始, 1 片/次, 1 次/d, 连续口服 21 d, 以 1 个月经周期为 1 个疗程, 连续治疗 6 个疗程。治疗组患者在对照组基础上温水冲服坤宁颗粒, 1 袋/次, 3 次/d, 连续治疗 6 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈: 阴道流血停止, 月经周期恢复至少 3 个周期; 好转: 阴道流血显著降低, 仍需继续治疗; 无效: 未达到好转的标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善时间 记录患者治疗期间症状改善时间, 包括月经周期恢复时间、完全止血时间、小腹坠痛消失时间

1.5.2 子宫动脉血流动力学指标 使用飞利浦 Philips HD11 型彩色多普勒超声仪检测患者治疗前后子宫动脉血流动力学指标螺旋动脉搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI)、收缩末期峰值/舒张末期峰值的比值 (S/D)。

1.5.3 血清性激素水平 在治疗前后, 患者在晨起进入检验科进行外周血标本采集, 取肘部 3 mL 静脉血标本 2 份, 经离心处理后抽取上层清液, 在罗

氏 Cobas e601 型电化学发光仪上采用发光免疫法测定血清中促卵泡激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、泌乳素 (PRL) 水平, 试剂盒均购自上海赛培森生物公司; 在博科 BK-EL10A 型酶标仪上采用双夹心酶联免疫法测定血清中前列腺素 E₂ (PGE₂)、血管生成素-2 (Ang-2) 水平, 试剂盒均购自上海瑞番生物公司。

1.6 不良反应观察

在治疗期间, 观察并记录所有患者出现恶心呕吐、胃部不适、乳房疼痛、情绪波动的情况。

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 25.0 统计学软件分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 χ^2 检验比较, 计量资料的比较行 t 检验。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 94.87%, 明显高于对照组的总有效率 76.92% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组的症状改善时间比较

治疗后, 治疗组患者月经周期恢复时间、完全止血时间、小腹坠痛消失时间均明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组的子宫动脉血流动力学指标比较

治疗后, 两组的螺旋动脉 PI、RI、S/D 均显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组螺旋动脉 PI、RI、S/D 明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的血清性激素水平比较

治疗后, 两组的血清 FSH 水平高于治疗前, 血清 LH、PRL、PGE₂、Ang-2 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血清 FSH 水平高于对照组, 血清 LH、PRL、PGE₂、Ang-2 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

治疗期间治疗组的不良反应发生率为 15.38%, 与对照组的不良反应发生率 10.26% 比较, 差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	14	16	9	76.92
治疗	39	18	19	2	94.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组月经周期恢复时间、完全止血时间、小腹坠痛消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on menstrual cycle recovery time, complete hemostasis time, and disappearance time of lower abdominal fall pain between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	月经周期恢复时间/周	完全止血时间/d	小腹坠痛消失时间/d
对照	39	7.88 $\pm$ 2.10	4.01 $\pm$ 1.28	19.72 $\pm$ 5.19
治疗	39	6.72 $\pm$ 1.29*	3.12 $\pm$ 1.01*	15.38 $\pm$ 4.25*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组螺旋动脉 PI、RI、S/D 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on spiral artery PI, RI, and S/D between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PI	RI	S/D
对照	39	治疗前	0.91 $\pm$ 0.13	0.57 $\pm$ 0.08	2.52 $\pm$ 0.28
		治疗后	0.78 $\pm$ 0.11*	0.50 $\pm$ 0.07*	2.26 $\pm$ 0.20*
治疗	39	治疗前	0.92 $\pm$ 0.12	0.58 $\pm$ 0.07	2.54 $\pm$ 0.26
		治疗后	0.67 $\pm$ 0.10* [▲]	0.45 $\pm$ 0.05* [▲]	2.01 $\pm$ 0.14* [▲]

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 FSH、LH、PRL、PGE₂、Ang-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of FSH, LH, PRL, PGE₂, and Ang-2 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FSH/(IU L ⁻¹)	LH/(IU L ⁻¹)	PRL/(μg L ⁻¹)	PGE ₂ /(pg mL ⁻¹)	Ang-2/(ng L ⁻¹)
对照	39	治疗前	16.05±3.14	42.99±7.02	52.33±8.74	835.12±89.13	276.38±41.09
		治疗后	18.92±4.25*	32.47±5.30*	36.45±6.18*	710.45±62.26*	210.27±30.26*
治疗	39	治疗前	16.21±3.08	43.18±6.93	54.28±8.49	842.91±89.42	279.42±40.37
		治疗后	20.74±4.39*▲	27.04±4.11*▲	31.09±5.23*▲	651.36±52.09*▲	189.15±25.60*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on the incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	胃部不适/例	乳房疼痛/例	情绪波动/例	发生率/%
对照	39	1	0	1	2	10.26
治疗	39	1	2	2	1	15.38

3 讨论

功能失调性子宫出血可发生于任何年龄的女性,随着社会压力的增大,女性受到过度劳累、营养不良等影响,功能失调性子宫出血的患病人群呈增长趋势,严重影响患者的心理、生理^[7]。屈螺酮炔雌醇是一种雌激素与孕激素组成的复方制剂,能调节下丘脑-垂体-卵巢轴的激素分泌,能促进子宫内膜修复,调节月经周期,还可提高雌激素、孕激素受体的活性,促使子宫内膜向分泌期转化,促使子宫内膜退化、萎缩,发挥止血作用^[8]。功能失调性子宫出血属于中医“崩漏”的病症范畴,通常是由于脾肾亏虚,统摄无力,冲任功能失调,气虚无力导致瘀血组织,冲任血不归经,发生崩漏^[9]。坤宁颗粒主要是由益母草、丹参、赤芍、郁金、木香、干姜等组成,能活血调经、清热凉血、温中散寒、补血行气,适用于崩漏的病机^[10]。本研究结果显示,治疗组的总有效率高于对照组,月经周期恢复时间、完全止血时间、小腹坠痛消失时间均明显短于对照组。结果表明,坤宁颗粒联合屈螺酮炔雌醇可提高功能失调性子宫出血的疗效,改善临床症状,促进月经周期的恢复。

功能失调性子宫出血与子宫螺旋动脉结构、功能异常密切相关,由于螺旋动脉较薄,血管收缩力较弱,子宫内膜较薄,对螺旋动脉压力较小,血管阻力较小。功能失调性子宫出血患者可影响分泌期增殖过程,促使螺旋动脉血流动力学发生异常^[11]。本研究结果显示,治疗组螺旋动脉 PI、RI、S/D 低于对照组,结果表明,坤宁颗粒联合屈螺酮炔雌醇

能进一步改善功能失调性子宫出血患者子宫血流动力学水平。两组的不良反应发生率无明显差异,提示坤宁颗粒联合屈螺酮炔雌醇用于功能失调性子宫出血的药物安全性良好,未增加患者不良反应发生的风险。

功能失调性子宫出血的发病原因除机体生殖道器质性病变外,通常是由于下丘脑-垂体-卵巢轴内分泌功能失调所致,FSH 能促进卵泡成熟,促使雌激素的分泌,受卵巢、下丘脑的功能调节,垂体对卵巢反应不足,可引起 FSH 不足^[12]。LH 能促进排卵,促使黄体激素分泌,调节机体月经功能^[13]。PRL 是一种多肽蛋白激素,能促进卵巢合成雌激素和孕酮,以维持卵巢正常的功能,PRL 异常升高,可导致下丘脑-垂体-卵巢轴功能异常,抑制卵巢分泌孕酮和雌激素^[14]。PGE₂ 能促进下丘脑促性腺激素释放,调节下丘脑功能,影响雌激素分泌,与女性排卵、黄体溶解、孕激素分泌密切相关^[15]。Ang-2 是一种促血管生成因子,能促使血管内皮细胞增殖、分裂、趋化,促进新生血管的形成,能促使功能失调性子宫出血,患者血管生成异常,导致月经过多或异常出血^[16]。本研究结果显示,治疗后治疗组的血清 FSH 水平高于对照组,血清 LH、PRL、PGE₂、Ang-2 水平低于对照组。结果提示,坤宁颗粒联合屈螺酮炔雌醇能进一步调节功能失调性子宫出血患者性激素分泌,有助于纠正下丘脑-垂体-卵巢轴内分泌功能失调,降低血管的异常生成。

综上所述,坤宁颗粒联合屈螺酮炔雌醇片可提高功能失调性子宫出血的临床疗效,改善临床症状,

改善子宫血流动力学指标,调节患者的性激素分泌,药物安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 冯力民,李芳芳,王伟娟.功能失调性子宫出血的诊治[J].武警医学,2007,18(11):853-856.
- [2] 张春香.功能失调性子宫出血的药物治疗[J].医学信息,2016,29(31):55-56.
- [3] 袁帅,袁晓航,宋颖华.曼月乐环联合屈螺酮炔雌醇片治疗围绝经期功能失调性子宫出血的疗效观察[J].蚌埠医学院学报,2017,42(12):1641-1644.
- [4] 杨胜华,杨君.坤宁颗粒联合米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血的临床研究[J].药物评价研究,2021,44(5):1066-1070.
- [5] 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.
- [6] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:937-938.
- [7] 刘吉凤,丁俊.功能失调性子宫出血的研究概况[J].现代中西医结合杂志,2008,17(8):1289-1291.
- [8] 陈燕琴.宫血宁联合屈螺酮炔雌醇片治疗青春期功能失调性子宫出血临床观察[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(3):68-70.
- [9] 马春霞,李琼莉.功能性子宫出血的中医辨证治疗[J].中国医药指南,2013,12(32):190-191.
- [10] 张宏梅.坤宁颗粒联合米非司酮胶囊治疗无排卵功血的临床效果[J].健康必读,2021,11(33):74-75.
- [11] 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.
- [12] 李卫红,李文杰,薛艳.功能失调性子宫出血中医证型与血清激素水平的相关性研究[J].中国中西医结合杂志,2016,36(9):1061-1064.
- [13] 康燕华,张彦芳,任雁林,等.育龄期功能失调性子宫出血患者子宫内膜组织中雌、孕激素及其受体的变化与意义[J].现代妇产科进展,2007,16(5):371-373.
- [14] 王占东,马晓艳,安启哲.血清泌乳素水平异常在功能失调性子宫出血中的意义[J].中国妇幼保健,1996,11(5):33-35.
- [15] 赵江红,胡远飞,何荣霞,等.前列腺素E₂、环加氧酶2在功能失调性子宫出血和子宫内膜癌患者血浆中的表达及意义[J].医学综述,2015,15(18):3396-3398.
- [16] 郭满,胡双九.血管生成素与功能失调性子宫出血[J].中国优生与遗传杂志,2009,17(2):137.

[责任编辑 解学星]