

妇科止血灵片联合地屈孕酮治疗功能失调性子宫出血的临床研究

薛万兴¹, 林丽慧¹, 林元¹, 郭文平², 符春丽¹

1. 海南西部中心医院 妇产科, 海南 儋州 571700

2. 海南省妇女儿童医学中心 妇产科, 海南 海口 570216

摘要: **目的** 探讨妇科止血灵片联合地屈孕酮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2月海南西部中心医院收治的功能失调性子宫出血患者100例, 随机分为对照组(50例)和治疗组(50例)。对照组患者口服地屈孕酮片, 月经来潮第5天后口服, 2次/d, 10 mg/次, 血止日算起, 连服22 d为1个周期。在对照组的基础上, 治疗组口服妇科止血灵片, 4片/次, 3次/d。两组服药2个周期。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 子宫内膜厚度, 性激素促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)水平, 及血清炎症因子血管内皮生长因子(VEGF)、促血管生成素-II(Ang-II)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床总有效率98.00%, 明显高于对照组(82.00%, $P < 0.05$)。经治疗, 治疗组出现症状好转时间均明显短于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组子宫内膜厚度小于治疗前($P < 0.05$); 治疗组的子宫内膜厚度明显小于对照组($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的性激素FSH、LH、E₂、P、IL-2、VEGF、TNF- α 、Ang-II水平均明显低于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 妇科止血灵片联合地屈孕酮治疗功能失调性子宫出血效果确切, 可有效改善临床症状, 调节性激素水平, 降低子宫内膜厚度, 促进机体炎症反应减弱。

关键词: 妇科止血灵片; 地屈孕酮片; 功能失调性子宫出血; 子宫内膜厚度; 性激素促卵泡生成素; 促血管生成素-II

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)08-1991-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.027

Clinical study on Fuke Zhixueling Tablets combined with dydrogesterone in treatment of dysfunctional uterine hemorrhage

XUE Wan-xing¹, LIN Li-hui¹, LIN Yuan¹, GUO Wen-ping², FU Chun-li¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan Western Central Hospital, Danzhou 571700, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou 570216, China

Abstract: Objective To explore the clinical study of Fuke Zhixueling Tablets combined with dydrogesterone in treatment of dysfunctional uterine hemorrhage. **Methods** Patients (100 cases) with dysfunctional uterine hemorrhage in Hainan Western Central Hospital from February 2020 to February 2022 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Dydrogesterone Tablets on the 5th day after menstruation, 10 mg/time, twice daily, counting from the day of bleeding, 22 days as a cycle. Patients in the treatment group were *po* administered with Fuke Zhixueling Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 cycles. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement time of symptom, endometrial thickness, the levels of FSH, LH, E₂ and P, serological factors IL-2, VEGF, TNF- α and Ang-II levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.00%, which was significantly higher than that of the control group (82.00%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, endometrial thickness in both groups was less than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the thickness of endometrium in the treatment group was significantly smaller than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FSH, LH, E₂, P, IL-2, VEGF, TNF- α and Ang-II in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Fuke Zhixueling Tablets combined with dydrogesterone in treatment of dysfunctional

收稿日期: 2023-04-17

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(22A200159)

作者简介: 薛万兴, 主治医师, 研究方向为妇产科。E-mail: xwx99920@163.com

uterine hemorrhage is definite, the clinical symptom can be effectively improved, the level of sex hormone can be regulate, the thickness of endometrium can be reduced, and the inflammatory reaction of the organism can be promoted to be weakened.

Key words: Fuke Zhixueling Tablets; Dydrogesterone Tablets; dysfunctional uterine bleeding; endometrial thickness; FSH; Ang-II

功能失调性子宫出血是由下丘脑-垂体-卵巢轴神经内分泌功能失调,导致的异常子宫出血,而全身及内外生殖器官无器质性病变存在^[1],是临床妇产科多发常见病,表现为出血量过多、出血持续时间过长、间隔时间短^[2]。按发病机理可分为无排卵型和排卵型 2 类,临床上前者较为多见,占 70%~80%,严重危害着广大妇女的健康^[3]。祖国传统中医学认为该病属于“崩漏”范畴,脏腑主要责之于肝、脾、肾三脏^[4]。肾气亏虚,冲任不固是引发崩漏的最根本原因,脏腑功能失常,气血失调,导致冲任二脉损伤,不能制约经血,导致经血妄行,发为崩漏^[5]。妇科止血灵片具有收缩子宫、恢复垂体性腺轴功能的作用^[6]。地屈孕酮属孕激素类药,促进内膜萎缩,能有效抑制子宫内膜增生,改善子宫内膜分泌功能^[7]。因此,本研究采用妇科止血灵片与地屈孕酮联合治疗功能失调性子宫出血。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月海南西部中心医院收治的 100 例功能失调性子宫出血患者为研究对象,年龄 20~48 岁,平均年龄 (34.06 ± 1.51) 岁;病程 4.6~38 个月,平均病程 (21.31 ± 1.47) 个月。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《功能失调性子宫出血临床诊疗指南》解读^[8]诊断标准;(2)患者依从性较好;(3)患者同意签订知情书。排除标准:(1)合并严重的心、肾功能不全者;(2)药物过敏史;(3)子宫有器质性病变;(4)近期服用过激素类治疗者;(5)精神性疾病及免疫性疾病。

1.3 药物

地屈孕酮片由 Abbott Biologicals B.V.生产,规格 10 mg/片,产品批号 201911023、202201007。妇科止血灵片由河北百善药业有限公司生产,规格 0.31 g/片,产品批号 202001026、202112030。

1.4 分组及治疗方法

数字随机法将患者分为对照组(50 例)和治疗组(50 例),其中对照组年龄 20~45 岁,平均年龄 (34.01 ± 1.49) 岁;病程 4.6~35 个月,平均病程 (21.28 ± 1.46) 个月。治疗组年龄 23~48 岁,平均

年龄 (34.03 ± 1.52) 岁;病程 5.1~38 个月,平均病程 (21.41 ± 1.50) 个月。两组资料中年龄、病程差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服地屈孕酮片,月经来潮第 5 天后口服,每日早晚各 1 次,10 mg/次,止血日算起,连服 22 d,为第 1 个周期。在对照组的基础上,治疗组口服妇科止血灵片,4 片/次,3 次/d。两组服药 2 个周期观察治疗效果。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效:治疗后,患者月经周期及出血量基本正常。有效:患者症状(经行不畅、淋漓不止等)情况有所改善,出血量减少;无效:功血相关症状及体征未有变化,病情加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状好转时间 用药期间,观察患者出现的小腹坠胀、经行不畅、淋漓不止、经血色淡等临床症状改善情况,对症状好转时间及时记录进行分析。

1.6.2 子宫内膜厚度 患者在治疗前后,分别应用飞利浦 A320T 彩色多普勒超声仪影像检测,对影像显示的患者子宫内膜厚度进行测定。

1.6.3 性激素水平 所有受试者均在治疗前后,进行性激素含量测定,采用日本东芝 5600 型全自动生化分析仪检测,对促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)水平测定,严格遵照试剂说明操作执行。

1.6.4 血清因子测定 先后抽取治疗前后所有患者空腹肘静脉血 5 mL,离心机离心 10 min, -50 °C 冰箱保存,采用酶联免疫吸附法对血清分析,血管内皮生长因子(VEGF)、促血管生成素-II(Ang-II)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-2(IL-2)水平,严格按照试剂盒操作要求进行。

1.7 不良反应观察

患者治疗期间,服用药物引发机体不良反应情况进行分析。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 20.0 分析研究所得数据,计数资料用 χ^2 检验,以百分比表示,计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者临床总有效率 (98.00%) 明显高于对照组 (82.00%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状好转时间比较

经治疗, 治疗组出现的小腹坠胀、经行不畅、淋漓不止、经血色淡等症状好转时间均早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组子宫内膜厚度变化比较

治疗后, 两组患者的子宫内膜厚度比治疗前均

明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组子宫内膜厚度明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组性激素水平比较

治疗后, 两组患者的性激素 FSH、LH、E₂、P 水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 FSH、LH、E₂、P 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清学因子水平比较

治疗后, 两组 IL-2、VEGF、TNF- α 、Ang-II 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 IL-2、VEGF、TNF- α 、Ang-II 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	26	15	9	82.00
治疗	50	41	8	1	98.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	小腹坠胀好转时间/d	经行不畅好转时间/d	淋漓不止好转时间/d	经血色淡好转时间/d
对照	50	40.35 $\pm$ 1.51	42.48 $\pm$ 1.26	41.71 $\pm$ 1.13	41.88 $\pm$ 1.69
治疗	50	35.87 $\pm$ 1.29*	33.64 $\pm$ 1.01*	36.82 $\pm$ 1.45*	38.65 $\pm$ 1.52*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者子宫内膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	子宫内膜厚度/mm	
		治疗前	治疗后
对照	50	14.37 $\pm$ 2.36	9.73 $\pm$ 1.58*
治疗	50	14.29 $\pm$ 2.44	5.81 $\pm$ 0.98* 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

2.6 两组不良反应比较

治疗后, 两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 6。

3 讨论

功能失调性子宫出血由于机体内任何因素影响, 使下丘脑-垂体-卵巢轴任何部位的调节功能紊乱^[10]。极容易致使卵巢功能失调、性激素分泌失常、子宫内膜异常增厚等, 从而影响了内膜的周期性变化, 出现月经紊乱、经量不定等情况, 可引起宫内继发感染、不孕及贫血, 严重者甚至需切除子宫^[11]。

表 4 两组 FSH、LH、E₂ 和 P 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on FSH, LH, E₂, and P levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FSH/(U·L ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	P/(pmol·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	46.23 $\pm$ 5.42	16.25 $\pm$ 3.74	314.05 $\pm$ 26.15	13.59 $\pm$ 3.04
		治疗后	37.81 $\pm$ 3.61*	9.76 $\pm$ 2.82*	205.37 $\pm$ 21.76*	10.45 $\pm$ 2.77*
治疗	50	治疗前	46.31 $\pm$ 5.36	16.34 $\pm$ 3.68	314.11 $\pm$ 26.23	13.64 $\pm$ 3.12
		治疗后	23.49 $\pm$ 1.78* Δ	5.47 $\pm$ 1.29* Δ	139.72 $\pm$ 15.27* Δ	7.83 $\pm$ 1.46* 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 5 两组血清学因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-2/(ng·L ⁻¹)	VEGF/(mmol·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	Ang- II/(ng·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	32.46±4.51	341.62±17.08	43.59±6.07	336.23±29.45
		治疗后	26.47±2.73*	293.54±15.24*	30.19±4.08*	278.41±18.64*
治疗	50	治疗前	32.53±4.47	341.71±17.11	43.62±6.12	336.15±29.52
		治疗后	11.85±1.96*▲	212.38±13.56*▲	19.82±2.57*▲	197.48±10.27*▲

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 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	呕吐/例	头痛/例	瘙痒/例	皮疹/例	发生率/%
对照	50	1	0	3	1	10.00
治疗	50	1	1	2	0	6.00

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

以往在治疗,多采用调整月经周期规律,阻止宫内出血,还有预防子宫内膜病变^[12]。其治疗有效手段较多样,但有创性治疗会造成反复的阴道流血,给患者身心造成较大影响^[13]。中医学认为该病属于“崩漏”“月经不调”范畴,古书《兰室秘藏·妇人门》中记载:“妇人血崩,是肾水阴虚不能镇守胞络相火,故血走而崩也”^[14]。其发病是肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴的严重失调,导致冲任不固,不能制约经血,使子宫藏泻失常,瘀阻冲任、子宫,血不归经而妄行,遂成崩漏^[15]。中医对该病的治疗,本着“急则治其标,缓则治其本”的原则,故止血是治疗崩漏的首要措施。妇科止血灵片由熟地、五味子、杜仲炭、续断、白芍、山药、牡蛎、海螵蛸、地榆、蒲黄炭、寄生共计 11 味中药材组成^[16]。诸药合用具有滋阴补肾、益气止血固冲的功效,促进血小板黏附和聚集,使血小板功能发挥增强,从而促使子宫平滑肌收缩止血^[17]。地屈孕酮是口服孕激素,能有效促进子宫内膜修复加快,并能对孕激素受体活性调节,达到良好止血目的^[18]。

本研究结果显示,治疗后与对照组比较,治疗组出现的小腹坠胀、经行不畅、淋漓不止、经血色淡等症状好转时间均较短;治疗组治疗后的 FSH、LH、E₂、P 水平均较低。说明妇科止血灵片与地屈孕酮一同治疗,可有效降低功血症状,并促使血小板的凝集,提高机体凝血状态,减弱机体内性激素分泌含量,从而使疾病恢复较好。本研究结果显示,

与对照组比较,治疗组治疗后 IL-2、VEGF、TNF-α、Ang- II 水平均较低。说明中西药物妇科止血灵片与地屈孕酮联合治疗,能使炎症因子反应减弱,促使宫内创面的修复,达到缩短止血时间的目的。其中 IL-2 在子宫内膜受伤出血,其表达含量增加可加重子宫内膜的刺激,诱发炎症出现。VEGF 水平升高可引起子宫内膜血管过度增生,增加血管渗透性并改变血管结构,导致子宫异常出血^[19]。TNF-α 是促炎症因子,其水平升高能极大的增加子宫内膜创面感染几率,使病情严重。Ang- II 表达水平升高能破坏子宫内膜血管的稳定性,引起内膜出血,是疾病加重^[20]。

综上所述,妇科止血灵片联合地屈孕酮治疗功能失调性子宫出血效果确切,可对临床症状有效改善,并能调节性激素水平,降低子宫内膜厚度,促进机体炎症反应减弱,且安全有效,值得临床借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 史常旭. 功能失调性子宫出血的临床类型及其诊断[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(4): 194-195.
- [2] 徐苓. 功能失调性子宫出血[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 23(12): 603-606.
- [3] 孙清. 功能失调性子宫出血的相关检查及临床意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(7): 386-388.
- [4] 柯忠妹, 董新珍. 中医药辨证论治功能失调性子宫出

- 血 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1514-1516.
- [5] 曹富强. 功能失调性子宫出血的中医辨证体会 [J]. 甘肃中医学院学报, 2005, 22(6): 47-48.
- [6] 张旭, 王莉梅, 范冀媛. 妇科止血灵片联合米非司酮治疗功能性子宫出血的 Meta 分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(2): 77-81.
- [7] 文显容. 地屈孕酮治疗功能失调性子宫出血的临床疗效和安全性观察 [J]. 中文科技期刊数据库: 文摘版医药卫生, 2022(3): 22-24.
- [8] 甄璟然, 郁琦. 《功能失调性子宫出血临床诊疗指南》解读 [J]. 中国全科医学: 医生读者版, 2019, 25(13): 640-643.
- [9] 曹泽毅. 中华妇产科学: 临床版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 714-721.
- [10] 郭红娟, 张兵法. 功能失调性子宫出血 [J]. 中国乡村医药, 2003, 10(8): 5.
- [11] Li L F. Clinical effects of marvelon and mifepristone for treating dysfunctional uterine bleeding in perimenopausal period patients [J]. *Chin J Clin Healthc*, 2009, 12: 125-127.
- [12] 王素华, 马影. 功能失调性子宫出血的药物治疗 [J]. 中华实用医药杂志, 2019, 23(16): 725-728.
- [13] Mai K T, Teo I, Veinot J P, et al. Histopathogenesis of endometrium with asynchronous glands in dysfunctional uterine bleeding [J]. *Histopathology*, 2009, 55(1): 126-130.
- [14] 马媛媛, 曹立幸. 功能失调性子宫出血中医证型分布情况分析 [J]. 中医药学报, 2015(1): 37-40.
- [15] 王若光, 尤昭玲, 李春梅, 等. 功能失调性子宫出血中西医结合研究的关键与剖析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(1): 11-13.
- [16] 孙克佳. 妇科止血灵片联合米非司酮治疗更年期功能性子宫出血的临床效果 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(21): 3959-3960.
- [17] 孔青梅, 李芹. 妇科止血灵片联合米非司酮治疗更年期功能性子宫出血的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1213-1215.
- [18] 谭文镭, 梁法亮, 钟媚共, 等. 地屈孕酮联合戊酸雌二醇治疗功能失调性子宫出血的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(1): 165-167.
- [19] 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.
- [20] 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.

[责任编辑 金玉洁]