

黄体酮联合结合雌激素治疗围绝经期综合征的临床研究

张亚琴¹, 王开林², 周建刚³

1. 昆山市第四人民医院 感染管理科, 江苏 昆山 215331

2. 昆山市第四人民医院 妇产科, 江苏 昆山 215331

3. 昆山市中医院 药剂科, 江苏 昆山 215330

摘要: **目的** 探究黄体酮与地屈孕酮分别联合低剂量结合雌激素治疗围绝经期综合征的疗效。**方法** 选取2015年10月—2017年10月在昆山市第四人民医院接受治疗的80例围绝经期综合征患者作为研究对象, 根据治疗方法将患者分为对照组和观察组, 每组各40例。对照组患者给予低剂量结合雌激素片0.3 mg/d; 用药12 d后口服地屈孕酮片, 10 mg/d, 持续用药18 d。观察组患者给予低剂量结合雌激素片0.3 mg/d; 用药12 d后, 口服黄体酮软胶囊100 mg/d, 连续用药18 d。30 d为一个用药周期, 周期之间无停药间隔, 两组均治疗3个周期。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的Kupperman评分和血清激素水平。**结果** 治疗后, 观察组临床总有效率为85.00%, 与对照组的77.50%差异无统计学意义。治疗后, 对照组和观察组的Kupperman评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 但两组间的Kupperman评分比较无显著差异。两组治疗后血清卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)水平明显下降; 血清雌二醇(E_2)和抗苗勒管激素(AMH)水平显著上升 ($P < 0.05$), 且观察组血清 E_2 和AMH水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 黄体酮与地屈孕酮联合低剂量结合雌激素均可显著地缓解围绝经期综合征患者的症状, 但黄体酮相比于地屈孕酮更能有效延缓患者卵巢功能衰退, 改善患者体内激素及卵巢功能相关因子水平。

关键词: 黄体酮; 地屈孕酮; 结合雌激素; 围绝经期综合征; Kupperman评分; 卵泡刺激素; 促黄体生成激素; 雌二醇; 抗苗勒管激素

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)09-1872-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.038

Comparison on efficacy of progesterone and dydrogesterone combined with low dose conjugated estrogens in treatment of perimenopausal syndrome

ZHANG Yaqin¹, WANG Kailin², ZHOU Jiangang³

1. Infection Management Section, Kunshan Fourth People's Hospital, Kunshan 215331, China

2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Kunshan Fourth People's Hospital, Kunshan 215331, China

3. Department of Pharmacy, Traditional Chinese Medicine Hospital of Kunshan, Kunshan 215330, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of progesterone and dydrogesterone combined with low dose conjugated estrogens in treatment of perimenopausal syndrome. **Methods** A total of 80 patients with perimenopausal syndrome who were treated in the Kunshan Fourth People's Hospital from October 2015 to October 2017 were selected as the research objects. According to the treatment methods, the patients were divided into control group and observation group, with 40 patients in each group. Patients in the control group were given low-dose Conjugated Estrogens Tablets at 0.3 mg/d. After 12 days of medication, patients were po administered with Dydrogesterone Tablets at 10 mg/d and continued for 18 days. Patients in the observation group were given a low-dose Conjugated Estrogens Tablets of 0.3 mg/d. After 12 days of administration, Patients were po administered with Progesterone Soft Capsules, 100 mg/d continuously for 18 days. 30 d was a medication cycle, with no stopping interval between cycles, and both groups were treated for 3 cycles. After treatment, the clinical effect in two groups were observed, and the Kupperman score, and serum hormone levels before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the observation group was 85.00%, and the difference was not statistically significant compared with 77.50% of the control group. After treatment, Kupperman scores of the control group and the observation group were significantly decreased, and the difference in

收稿日期: 2019-12-20

第一作者: 张亚琴(1974—), 女, 江苏昆山人, 本科, 副主任药师, 研究方向为抗感染治疗。E-mail: zhangyaqin139@126.com

Kupperman scores in the same group was statistically significant ($P < 0.01$). However, there was no significant difference in Kupperman score between two groups. After treatment, the serum levels of FSH and LH in two groups were decreased significantly, serum E_2 and AMH levels were significantly increased ($P < 0.05$), and serum E_2 and AMH levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Both progesterone and dydrogesterone combined with low dose conjugated estrogens can significantly alleviate the symptoms of patients with perimenopausal syndrome, but compared with dydrogesterone, progesterone can effectively delay the ovarian function decline, and improve the levels of hormones and factors related to ovarian function in patients.

Key words: progesterone; dydrogesterone; conjugated estrogens; perimenopausal syndrome; Kupperman score; FSH; LH; E_2 ; AMH

围绝经期综合征又称更年期综合征,指女性在绝经前后因性激素水平的变化,引发自主神经功能紊乱并伴有神经心理症状的综合病症,临床表现为月经周期不调、心悸、潮热、多汗、失眠、易怒、脾气暴躁及抑郁等症状;严重影响患者及家属日常生活,给患者生理及心理带来极大痛苦^[1-3]。临床研究表明,围绝经期早期,女性卵巢功能衰退,表现为卵泡对卵泡刺激素(FSH)的敏感性降低,导致机体FSH大量分泌积累,并且居高不下,只有在卵泡停止发育后,水平下降,并且在绝经后卵巢不再分泌FSH,体内FSH处于较低水平^[4-5]。目前临床上的治疗方法主要有心理干预、性激素治疗、非激素治疗和中医治疗等^[6]。性激素治疗是根据围绝经期综合征发病机制展开的治疗方案,临床疗效显著。黄体酮为女性体内分泌的主要孕激素,它是在黄体期由黄体产生的黄体酮,可促进子宫及乳腺的发育,预防流产,黄体酮胶囊为天然的孕激素的胶囊制剂,可治疗围绝经期综合征孕激素缺乏的患者^[7]。地屈孕酮可以保护子宫内膜,同时又不会增加乳腺癌的发生率^[8];低剂量结合雌激素治疗围绝经期综合征的有效性已被多项研究证实,低剂量结合雌激素可以缓解血管舒缩症状和外阴阴道症状,预防绝经后骨量丢失,并提高患者的耐受性^[9]。因此本研究以80例围绝经期综合征患者为研究对象,探究黄体酮与地屈孕酮联合低剂量结合雌激素(CEE)对围绝经期综合征患者的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年10月—2017年10月在昆山市第四人民医院接受治疗的80例围绝经期综合征患者作为研究对象。年龄42~55岁,平均年龄(46.84±4.53)岁。停经时间1~5年,平均(3.29±0.25)年;体质指数(BMI)20~25 kg/m²,平均(22.73±1.52)kg/m²。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:停经4个月~5年;年龄40~60岁;临床症状符合围绝经期或更年期综合征诊断参考

标准^[10];临床治疗依从性较好;无性激素过敏;患者均签订知情同意书。

排除标准:合并其他妇科或内分泌疾病;合并良/恶性肿瘤者;依从性差或放弃治疗者;3个月内接受激素治疗者;吸烟者。

1.3 分组和治疗方法

根据治疗方法将患者分为对照组和观察组,每组各40例。对照组患者年龄42~53岁,平均年龄(46.52±5.06)岁;停经时间1~5年,平均(3.24±0.79)年;BMI 20~24 kg/m²,平均(22.59±1.58)kg/m²。观察组患者年龄43~55岁,平均年龄(46.92±4.22)岁;停经时间1~5年,平均(3.49±0.62)年;BMI 20~25 kg/m²,平均(23.01±1.77)kg/m²。比较两组临床一般资料,差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予低剂量结合雌激素片(新疆新姿源生物制药有限公司,国药准字H20090172,规格:0.625 mg/片,生产批号:20150512、20160416、20170705),0.3 mg/d;用药12 d后口服地屈孕酮片(Abbott Biologicals B.V,批准文号H20130110,规格:10 mg/片,生产批号:20150521、20160115、20170221),10 mg/d,持续用药18 d。观察组患者给予低剂量结合雌激素片0.3 mg/d;用药12 d后,口服黄体酮软胶囊(Besins Manufacturing Belgium,批准文号:H20130336,规格:100 mg/粒,生产批号:20150909、20160111、20170320),100 mg/d连续用药18 d。30 d为1个用药周期,周期之间无停药间隔,两组均治疗3个周期。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价^[11] 依据Kupperman评分评估患者的临床疗效。判定标准:治愈:Kupperman总评分下降幅度>80%;显效:Kupperman总评分下降幅度>50%且≤80%;有效:Kupperman总评分下降幅度>20%且小于等于50%;无效:Kupperman总评分下降幅度≤20%。

总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.4.2 Kupperman评分^[11] Kupperman评分包括潮

热出汗4分、感觉异常、失眠、情绪波动、性生活困难、泌尿系统感染各2分,抑郁疑心、眩晕、疲乏、骨节疼痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感各1分,共13项,每种症状按轻重程度0~3分乘以症状评分计算,总分63分。分数越高,症状越严重。

1.4.3 激素水平 采用全自动化学发光免疫分析仪检测血清雌二醇(E_2)、促黄体生成激素(LH)、FSH、抗苗勒管激素(AMH)水平

1.4.4 不良反应发生情况 观察并比较两组患者治疗前后的不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行数据分析,在本研究中计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料数据以百分率表示,采用 χ^2 检验。采用双侧检验,检验标准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组临床总有效率为85.00%,与对照组的77.50%相比差异无统计学意义,见表1。

2.2 两组Kupperman评分比较

治疗后,对照组和观察组的Kupperman评分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect 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	40	3	12	16	9	77.50
观察	40	5	15	14	6	85.00

义($P<0.01$);但两组间的Kupperman评分比较无显著差异,见表2。

2.3 两组血清激素水平比较

两组治疗后血清FSH、LH水平明显下降;血清 E_2 和AMH水平显著上升($P<0.05$),且观察组血清 E_2 和AMH水平显著高于对照组($P<0.05$),见表3。

表2 两组Kupperman评分值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on Kupperman score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Kupperman评分	
		治疗前	治疗后
对照	40	24.3±10.2	13.3±6.1**
观察	40	21.4±6.9	13.5±6.3**

与同组治疗前比较:** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs same group before treatment

表3 两组血清激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FSH/(U·L ⁻¹)		LH/(U·L ⁻¹)		E_2 /(μg·L ⁻¹)		AMH/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	72.16±12.08	43.42±5.06*	41.77±6.19	31.36±6.33*	43.14±8.73	63.04±10.54*	1.36±0.38	1.62±0.51*
观察	40	75.67±13.11	40.96±6.33*	43.38±8.40	29.78±7.45*	46.46±8.69	72.31±11.61**	1.41±0.42	1.88±0.53**

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 两组不良反应比较

两组治疗后均出现阴道不规则出血及乳房胀痛不良反应,对照组发生率为17.5%(7/40),观察组为12.5%(5/40),两组相比差异无统计学意义。

3 讨论

围绝经期女性因卵巢功能衰退,内分泌失调及代谢紊乱而产生一系列生理及心理症状临床上称之为围绝经期综合征^[12]。据调查,近80%女性均存在不同程度的围绝经期症状,影响妇女生理及心理健康。对于围绝经期综合征,国际上多采用激素治疗,但是近几年有学者认为,激素治疗虽然疗效显著,但长期用药存在潜在副作用,且长期使用激素治疗远期可诱发乳腺癌发生^[13-14]。同时,大量临床

试验证明低剂量雌激素治疗可减少患者治疗后不良反应及并发症的发生^[9]。

在本研究中,观察组临床总有效率为85.00%,与对照组相比差异无统计学意义;同时两组治疗后均出现阴道不规则出血及乳房胀痛等不良反应,对照组发生率为17.5%,观察组为12.5%,两组相比差异无统计学意义。表明黄体酮与地屈孕酮对围绝经期综合征的临床效果相当,并且均无严重不良反应。

围绝经期女性体内激素水平的变化,卵巢功能的衰退,是导致围绝经期综合征发生的主要因素,其中FSH是女性体内衡量卵巢功能的重要指标之一。大量研究表明,围绝经期综合征患者血清FSH

水平较高,且约为卵泡期12倍,同时LH也随之上升^[15]。在本研究中,两组患者在经过激素治疗后,血清FSH、LH水平明显下降,但两组相比差异无统计学意义。两组治疗后血清E₂水平显著上升,且观察组高于对照组。E₂水平的升高与临床疗效相对应,在临床上E₂水平上升幅度越大,临床疗效越高^[15]。在本研究中,观察组临床疗效略高于对照组疗效。抗苗勒管激素(AMH),是近几年研究较为热门的标志物,由卵巢生长卵泡的颗粒细胞分泌的一类糖蛋白,参与卵泡发育生长,可预测卵巢储备功能^[16-17]。在本研究中,治疗后,两组治疗后血清AMH水平明显升高,其中观察组治疗后血清AMH水平高于对照组,表明黄体酮联合低剂量结合雌激素可缓解围绝经期综合征患者卵巢功能衰退,改善患者体内激素水平与卵巢功能相关因子的含量。

综上所述,黄体酮与地屈孕酮联合低剂量结合雌激素均可显著地缓解围绝经期综合征患者的症状,但黄体酮相比于地屈孕酮更能有效延缓患者卵巢功能衰退,改善患者体内激素及卵巢功能相关因子水平。

参考文献

- [1] 胡倩,段培蓓,龚秀琴,等.门诊围绝经期综合征患者健康状况调查[J].中国妇产科临床杂志,2017,18(1):61-62.
- [2] 俞洁,李灿东,陈淑娇,等.围绝经期综合征肝郁兼杂特征和常见症状相关性研究[J].中华中医药杂志,2016,31(1):211-216.
- [3] 黄燕,赵映红,王朝志,等.更年期综合征妇女门诊规范性治疗的临床研究[J].中国妇幼保健,2016,31(10):2120-2123.
- [4] 周文景,于清玲.更年期综合征临床症状与雌激素水平的关系研究[J].湖北科技学院学报:医学版,2016,30(6):505-507.
- [5] Xi S, Mao L, Chen X, et al. Effect of health education combining diet and exercise supervision in Chinese women with perimenopausal symptoms: a randomized controlled trial [J]. Climacteric, 2017, 20(2): 151-156.
- [6] Li R X, Ma M, Xiao X R, et al. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: prevalence, severity, relationships, and risk factors [J]. Medicine, 2016, 95(32): e4466.
- [7] 宁鑫鑫.戊酸雌二醇片联合黄体酮治疗围绝经期综合征临床疗效[J].中国现代医生,2015,53(25):74-76.
- [8] 姜平平.不同剂量结合雌激素联合地屈孕酮对围绝经期综合征患者性激素水平的影响[J].中国合理用药探索,2019,16(5):140-142.
- [9] 薛薇,邓燕,王艳芳,等.低剂量与标准剂量结合雌激素联合天然孕酮或地屈孕酮治疗围绝经期综合征的疗效观察[J].实用妇产科杂志,2017,33(5):388-391.
- [10] 王功立.更年期综合征的诊断与治疗[J].中国执业药师,2007,12(4):23-24.
- [11] 曹泽毅.中华妇产科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2004:2537.
- [12] 王德智.围绝经期综合征[J].中国实用乡村医生杂志,2003,10(5):13-14.
- [13] 李祥芬,高文芳,李相宜,等.低剂量激素替代治疗糖尿病围绝经期综合征的疗效观察[J].西南国防医药,2018,28(2):135-137.
- [14] Gregorio-Arenas E, Ruiz-Cabello P, Camiletti-Moirón D, et al. The associations between physical fitness and cardiometabolic risk and body-size phenotypes in perimenopausal women [J]. Maturitas, 2016, 92: 162-167.
- [15] 王彦德,张志萍,刘声碧.围绝经期妇女血清FSH、LH和E₂的检测及临床意义[J].放射免疫学杂志,2009,22(2):123-124.
- [16] 张杰,尉春艳,陈庆,等.育龄期与围绝经期女性抗缪勒氏管激素及常规性激素水平的比较[J].中国临床研究,2017,30(12):1600-1603.
- [17] 陈华干,杨婷,伍萍芝,等.抗苗勒管激素在高龄妇女卵巢功能评估中的价值探讨[J].中国妇幼保健,2016,31(19):3895-3898.