

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

杨胜华, 杨 君*

新乡医学院第一附属医院 妇产科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探讨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疗效。**方法** 回顾性纳入2019年3月—2019年8月于新乡医学院第一附属医院妇产科接受治疗的102例围绝经期功能性子宫出血患者作为研究对象, 按治疗方案分为对照组和观察组, 每组各51例。对照组口服米非司酮片, 10 mg/次, 1次/d; 观察组在对照组治疗的基础上口服坤宁颗粒, 1袋/次, 3次/d, 两组共计治疗3个月。观察两组患者的临床疗效、平均控制出血时间、平均完全止血时间, 比较两组治疗前后的血红蛋白水平、子宫内膜厚度及卵泡雌激素(FSH)、雌二醇(E2)、孕酮(P)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管紧张素2(Ang-2)水平。**结果** 与对照组总有效率82.35%相比, 观察组治疗后总有效率96.08%显著升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 观察组平均控制出血时间、平均完全止血时间均显著低于对照组, 而血红蛋白水平显著高于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组FSH、E2、P和子宫内膜厚度均显著降低, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组FSH、E2、P和子宫内膜厚度均显著低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组VEGF和Ang-2水平均显著降低($P < 0.05$); 且观察组VEGF和Ang-2水平显著低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 坤宁颗粒联合米非司酮能有效降低围绝经期功能性子宫出血患者的子宫出血量及缩短子宫出血时间, 能显著降低FSH、E2、P、VEGF及Ang-2水平。

关键词: 坤宁颗粒; 米非司酮; 围绝经期功能性子宫出血; 血管内皮生长因子; 血管紧张素2

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2021)05-1066-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.025

Clinical study of Kunning Granules combined with mifepristone in treatment of perimenopausal functional uterine bleeding

YANG Shenghua, YANG Jun

Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Kunning Granules combined with mifepristone in treatment of perimenopausal functional uterine bleeding. **Methods** A total of 102 patients with perimenopausal functional uterine bleeding who received treatment in the Department of Gynecology and Obstetrics of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from March 2019 to August 2019 were retrospectively included as the research subjects. According to the treatment plan, they were divided into control group and observation group, with 51 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Mifepristone Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the observation group were *po* administered with Kunning Granules on the basis of control group, 1 bag/time, three times daily. The two groups were treated for three months. The clinical efficacy, mean bleeding control time, and mean complete hemostasis time of two groups were observed. The hemoglobin level, endometrial thickness, and the levels of FSH, E2, P, VEGF, and Ang-2 before and after treatment were compared between two groups. **Results** The total effective rate of 82.35% in the control group, was significantly lower than 96.08% in the observation group after treatment, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the average bleeding control time and the average complete hemostasis time in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the hemoglobin level was significantly higher than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, FSH, E2, P, and endometrial thickness in two groups were significantly decreased, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, FSH, E2, P, and endometrial thickness in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistical

收稿日期: 2020-08-10

第一作者: 杨胜华(1983—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为妇科内分泌疾病的临床诊疗。E-mail: yt910962@sina.com

*通信作者: 杨 君 E-mail: dr_yjun1975@163.com

significance ($P < 0.05$). After treatment, the levels of VEGF and Ang-2 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). VEGF and Ang-2 levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Kunming Granules combined with mifepristone can effectively reduce the amount of uterine bleeding, and shorten the time of uterine bleeding in perimenopausal patients with functional uterine bleeding, and can significantly reduce the levels of FSH, E2, P, VEGF and Ang-2.

Key words: Kunming Granules; mifepristone; perimenopausal functional uterine bleeding; VEGF; Ang-2

功能性子宫出血临床症状为月经频率升高、月经量增多及月经持续时间延长等,部分患者可出现阴道感染及严重贫血^[1]。功能性子宫出血主要是由下丘脑-垂体-卵巢轴的异常调节引起的神经内分泌异常,继而导致子宫异常出血,根据发病年龄,功能性子宫出血分为青春期功能性子宫出血和围绝经期功能性子宫出血。临床上治疗围绝经期功能性子宫出血多采用性激素治疗,米非司酮属于孕激素受体拮抗剂,能够抑制子宫内膜增殖并减少阴道出血量,治疗围绝经期功能性子宫出血临床疗效显著^[2-3]。坤宁颗粒具有调经止血的功效,可调节机体性激素水平^[4]。本研究采用坤宁颗粒联合米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血,探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入2019年3月—2019年8月于新乡医学院第一附属医院妇产科接受治疗的102例围绝经期功能性子宫出血患者作为研究对象。年龄47~54岁,平均年龄 (49.05 ± 4.44) 周岁;病程5~21个月,平均病程 (14.12 ± 3.84) 个月。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:功能性子宫出血诊断符合妇产科学中关于“功能性子宫出血”的诊断标准,且子宫内膜厚度超过5 mm^[5]。患者均知情同意且签订知情同意协议书。

排除标准:(1)诊断性刮宫发现子宫及卵巢器质性病变;(2)存在严重肝肾功能不全、心脏疾病、血液系统疾病及恶性肿瘤等;(3)对本研究药物过敏难以耐受;(4)临床资料不完善,治疗期间中途退出者。

1.3 分组及治疗药物

对照组口服米非司酮片(北京紫竹药业有限公司,国药准字H20010633,规格:10 mg/片,批号20180515、20190110),10 mg/次,1次/d;观察组在对照组治疗的基础上口服坤宁颗粒(合肥立方制药股份有限公司,国药准字Z20050278,规格:15 g/袋,批号20181025),1袋/次,3次/d,两组治疗3个月。

1.4 临床疗效评估^[6]

治愈:围绝经期功能性子宫出血患者进行治疗后进入绝经期状态或月经稀发,阴道不规则出血消

失;有效:月经期缩短、月经量减少,阴道不规则出血减少;无效:治疗后月经周期和月经量无明显改变,阴道不规则出血同治疗前。

总有效率=(治愈+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 出血控制时间和血红蛋白水平 详细记录两组患者第1次服药后到平均控制出血时间、平均完全止血时间,血红蛋白水平通过血常规化验单获得,血常规由医院检验科检测。

1.5.2 子宫内膜厚度 两组患者治疗前后由医院同1位超声科医师采用B超检查子宫内膜厚度。

1.5.3 性激素水平 两组治疗前后由医院检验科检测血清卵泡雌激素(FSH)、雌二醇(E2)、孕酮(P)等水平的变化。FSH和E2水平采用化学发光法检测,P水平采用孕酮替代疗法检测。

1.5.4 VEGF和Ang-2水平 于空腹抽取两组患者治疗前后外周静脉血3 mL于抗凝管中,4℃离心机离心后将血清保存在EP管中,置入-80℃冰箱中保存。两组治疗前后血清VEGF和Ang-2水平采用ELISA法检测,操作步骤均按照试剂盒中说明书进行。两种检测试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司。研究对象血清VEGF和Ang-2水平按照酶标仪(thermo酶标仪,美国Thermo Fisher Scientific公司)在450 nm波长下测定吸光度(A值)计算。

1.6 不良反应

记录两组患者治疗期间出现的消化道症状、神经系统症状及皮肤过敏症状发生情况等。

1.7 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行数据处理。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料采用频数或百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

按治疗方案分为对照组和观察组,每组各51例。对照组年龄47~53岁,平均年龄 (48.95 ± 5.12) 岁;病程5~19个月,平均病程 (14.95 ± 3.24) 月;观察组年龄48~54岁,平均年龄 (49.87 ± 4.92) 周岁;病程5~21个月,平均病程 (14.01 ± 3.05) 个月。两

组患者在年龄和病程等基线资料上比较均无显著差异,具有可比性。

2.2 两组临床疗效的比较

与对照组总有效率82.35%相比,观察组治疗后总有效率96.08%显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 两组出血时间和血红蛋白水平比较

治疗后,观察组平均控制出血时间、平均完全止血时间均显著短于对照组。治疗后,两组血红蛋白水平均显著升高;且观察组血红蛋白水平显著高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.4 两组性激素水平及子宫内膜厚度比较

治疗后,两组FSH、E2、P和子宫内膜厚度均显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组FSH、E2、P和子宫内膜厚度均显著低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.5 两组血清VEGF和Ang-2水平比较

治疗后,两组VEGF和Ang-2水平均显著降低($P<0.05$);且观察组VEGF和Ang-2水平显著低

于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.6 两组不良反应发生率比较

治疗期间,两组发生的不良反应主要以消化道症状如恶心、呕吐等为主,部分患者发生头晕及皮肤过敏反应,给予对症处理后均可缓解。对照组和治疗组不良反应发生率分别为21.57%和23.53%,两组不良反应发生率相比无显著差异,见表5。

3 讨论

功能性子宫出血主要由下丘脑-垂体-卵巢轴功能发生失调所致,近年来功能性子宫出血发病率呈现逐渐上升趋势,已经成为妇科常见的疑难杂症,功能性子宫出血分为青春期和围绝经期功能性子宫出血2种,两者均属于无排卵性功能性子官出血,但两者的发病机制存在一定差异,青春期功能性子宫出血被认为是下丘脑-垂体-性腺轴发育不完善所致,而围绝经期功能性子宫出血被认为是卵巢功能不断衰退,对垂体促性腺激素反应低下所致^[7]。功能性子宫出血患者阴道长期不规则流血,并反复就

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	23	19	9	82.35
观察	51	29	20	2	96.08*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组出血时间和血红蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of bleeding time and hemoglobin levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	平均控制出血时间/h	平均完全止血时间/h	血红蛋白/(g·L ⁻¹)	
				治疗前	治疗后
对照	51	28.06±5.21	51.29±7.17	94.55±6.57	106.48±8.94*
观察	51	20.57±6.42 [#]	43.22±8.09 [#]	92.58±5.98	114.15±9.59 [#]

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3 两组性激素水平及子宫内膜厚度比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of sex hormone levels and endometrial thickness between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	FSH/(U·L ⁻¹)	E2/(U·L ⁻¹)	P/(nmol·L ⁻¹)	子宫内膜厚度/mm
对照	51	治疗前	52.58±6.34	316.15±45.02	24.58±5.24	10.25±2.38
		治疗后	43.46±4.11*	243.79±32.56*	16.85±4.21*	5.06±1.14*
观察	51	治疗前	51.87±5.48	315.89±46.22	25.17±4.89	10.64±2.23
		治疗后	34.48±3.86 [#]	197.41±27.66 [#]	10.44±3.27 [#]	3.44±0.87 [#]

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 VEGF 和 Ang-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of VEGF and Ang-2 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VEGF/(ng·L ⁻¹)	Ang-2/(ng·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	2 894.19±432.59	284.11±56.39
		治疗后	1 941.28±232.64*	217.14±40.38*
观察	51	治疗前	2 913.55±500.36	294.78±50.28
		治疗后	1 045.15±187.17**	162.51±34.69**

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的比较

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

组别	n/例	恶心、呕吐/例	头晕/例	皮疹/例	发生率/%
对照	51	8	1	2	21.57
观察	51	9	2	1	23.53

诊和刮宫,易并发阴道感染和贫血等^[1],给其生活和工作带来严重影响。因此,寻找快速有效的治疗方案对提高患者的生命质量至关重要。

米非司酮属于19-去甲睾酮衍生物,与孕激素受体结合力是黄体酮的6~8倍左右,米非司酮是临床上治疗围绝经期功能性子宫出血的常用药物,常用剂量为10~25 mg,每日1次,连续使用1~3个月,多项研究结果显示米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血有效率可达75%左右^[8-9],在治疗机制上,米非司酮能诱导子宫内膜变薄和出现退行性改变^[2],此外还能直接抑制子宫内膜组织中雌激素和孕激素受体的表达^[8],降低机体血清中雌激素和孕酮的表达水平^[9]。Sang等^[10]通过细胞实验则直接证实米非司酮能有效抑制子宫内膜癌细胞的增殖并促进其凋亡,且呈现剂量相关性,主要与抑制FAK和PI3K/AKT信号通路有关;另一方面,子宫内膜的血供来源于螺旋小动脉,而von Grothusen等^[11]通过转录组学结果发现米非司酮抗子宫内膜增殖主要与其能诱导子宫螺旋小动脉的萎缩有关,从而间接引起子宫内膜血供不足。坤宁颗粒是含有益母草、当归、赤芍、丹参、郁金、牛膝、枳壳等多种中药制成的复方中药制剂,具有行气活血、止血调经等多种功效^[4],坤宁颗粒对妇女月经过多、月经期延长等具有显著的治疗作用,临床研究显示,坤宁颗粒辅助治疗功能性子宫出血疗效显著,总有效率可达91%^[4]。本研究探讨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疗效及安全性。

本研究结果发现,治疗后,观察组总有效率得到明显提高,平均控制出血时间及平均完全止血时间明显缩短,血红蛋白水平显著升高,提示坤宁颗粒能显著提高单独使用米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血的临床疗效,且能快速缓解患者阴道出血症状。此外,两组治疗后血清FSH、E2和P水平及子宫内膜厚度均显著降低,可能原因与米非司酮能显著抑制下丘脑-垂体-卵巢轴分泌的促性腺激素,导致FSH、E2和P的表达水平降低,继而可以明显降低子宫内膜的持续性增生效应,减少阴道出血症状,进一步发现治疗组FSH、E2和P的表达水平和子宫内膜厚度显著低于对照组,说明坤宁颗粒能显著抑制功能性子宫出血患者血清性激素水平。

子宫内膜的生长除了受到性激素水平控制之外,血管活性相关细胞因子的高表达对子宫内膜血管的生长具有重要的调节作用,VEGF和Ang-2是调控子宫内膜微环境的重要信号分子之一,研究发现功能性子宫出血患者子宫内膜组织和血清VEGF和Ang-2蛋白表达水平显著升高^[12-15],且黄颖珊等^[12]证实血清VEGF表达水平与子宫内膜厚度呈现显著正相关性。VEGF的高表达易引起子宫内膜血管增生及脆性增加,从而导致阴道不规则出血,此外,VEGF表达水平受到雌激素及转化生长因子b等正向调控^[14];另一方面,功能性子宫出血患者子宫内膜需要更多的血液供应,而Ang-2高表达能诱导血管生成信号途径激活,进而促进子宫内膜细胞的增殖及血管的大量形成^[16]。临床研究结果显示,米非司酮治疗后,功能性子宫出血患者血清VEGF和Ang-2表达水平均显著降低^[13]。本研究发现,治疗后,观察组血清VEGF及Ang-2水平均显著低于对照组,说明坤宁颗粒能影响子宫内膜间质细胞新生血管的形成,但具体的机制可能需要后续研究的进一步探讨。

在用药安全性上,两组均有部分患者出现恶心呕吐、头晕及皮肤过敏症状,但上述症状均较轻微,给予对症处理后可明显缓解,两组患者治疗期间不良反应发生率相比较无显著差异,提示坤宁颗粒治疗围绝经期功能性子宫出血临床安全性较高。

综上所述,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疗效较好且安全性高,能迅速改善患者阴道出血症状,治疗机制可能与改善患者的性激素水平及子宫内膜的血管形成等有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李宇彬, 罗灿桥, 肖 珊, 等. 功能失调性子宫出血 158 例临床表现分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(7): 645-648.
Li Y B, Luo C Q, Xiao S, et al. Retrospective analysis of the clinical manifestations of 158 cases of dysfunctional uterine bleeding [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2015, 31(7): 645-648.
- [2] 李燕雄, 王中弥. 米非司酮在绝经过渡期功能失调性子宫出血中的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(1): 144-146.
Li Y X, Wang Z M. Research progress of mifepristone in the menopausal transition dysfunctional uterine bleeding [J]. Med Recapit, 2012, 18(1): 144-146.
- [3] 李华淑, 王清津, 潘许花, 等. 曼月乐和米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血的疗效比较 [J]. 中华全科医学, 2013, 11(8): 1211-1212, 1270.
Li H S, Wang Q J, Pan X H, et al. Comparison of effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and mifepristone on peri-menopausal dysfunctional uterine bleeding [J]. Chin J Gen Pract, 2013, 11(8): 1211-1212, 1270.
- [4] 张 凡. 探讨坤宁颗粒治疗功能异常性子宫出血的临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(98): 269-270.
Zhang F. Clinical study of Kunning Granules in the treatment of dysfunctional uterine bleeding [J]. World Latest Med Inf, 2019, 19(98): 269-270.
- [5] 丰有吉, 沈 铿. 妇产科学(第2版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 27-63.
Feng Y J, Shen K. *Obstetrics and Gynecology (2nd Edition)* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 27-63.
- [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.
Luo H W. *Diagnostic and Therapeutic Criteria of Obstetrics and Gynecology Diseases* [M]. Lanzhou: Gansu Science & Technology Press, 1990: 17.
- [7] Sabbioni L, Zanetti I, Orlandini C, et al. Abnormal uterine bleeding unrelated to structural uterine abnormalities: management in the perimenopausal period [J]. Minerva Ginecol, 2017, 69(1): 75-83.
- [8] 袁学芝, 郭金荣. 米非司酮联合曼月乐对功能性子宫出血患者雌孕激素受体及子宫内膜bFGF、VEGF表达的影响 [J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(1): 56-59.
Yuan X Z, Guo J R. Effect of mifepristone combined with mirena on estrogen receptor, progesterone receptor, endometrium bFGF and VEGF expression in patients with dysfunctional uterine bleeding [J]. Chin J Health Care Med, 2019, 21(1): 56-59.
- [9] 易 磊, 马 岩, 商 敬, 等. 米非司酮合并甲基睾酮素治疗围绝经期功能性子宫出血的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 125-127.
Yi L, Ma Y, Shang J, et al. Effects of mifepristone combined with methyltestosterone on peri-menopausal dysfunctional uterine bleeding [J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(1): 125-127.
- [10] Sang L, Lu D W, Zhang J, et al. Mifepristone inhibits proliferation, migration and invasion of HUUA cells and promotes its apoptosis by regulation of FAK and PI3K/AKT signaling pathway [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 5441-5449.
- [11] von Grothusen C, Lalitkumar P G, Ruiz-Alonso M, et al. Effect of mifepristone on the transcriptomic signature of endometrial receptivity [J]. Hum Reprod, 2018, 33(10): 1889-1897.
- [12] 黄颖珊, 李世荣, 董 宇, 等. 血浆血管内皮生长因子水平与无排卵性功能性子宫出血的相关性分析 [J]. 广州医科大学学报, 2019, 47(1): 36-39.
Huang Y S, Li S R, Dong Y, et al. Correlation between plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) level and anovulatory dysfunctional uterine bleeding [J]. Acad J Guangzhou Med Coll, 2019, 47(1): 36-39.
- [13] 于海霞. 小剂量米非司酮联合妈富隆对功能失调性子宫出血患者卵巢功能的影响 [J]. 临床研究, 2019, 27(9): 59-60.
Yu H X. Effects of low-dose mifepristone combined with moflunol on ovarian function in patients with dysfunctional uterine bleeding [J]. Clin Res, 2019, 27(9): 59-60.
- [14] 张志革, 姚莉芸. 血管内皮生长因子及其受体与功能失调性子宫出血的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(13): 2005-2007.
Zhang Z G, Yao L Y. Research progress of vascular endothelial growth factor and its receptor and dysfunctional uterine bleeding [J]. Med Recapit, 2012, 18(13): 2005-2007.
- [15] 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.
Jing Q F, Lai A L. Change and significance of VEGF and Ang-II in endometrial of dysfunctional uterine bleeding [J]. Beijing Med J, 2010, 32(11): 877-879.
- [16] Krikun G, Schatz F, Finlay T, et al. Expression of angiopoietin-2 by human endometrial endothelial cells: regulation by hypoxia and inflammation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 275(1): 159-163.

[责任编辑 高 源]