

不同剂量米非司酮联合炔雌醇环丙孕酮治疗围绝经期异常子宫出血的疗效对比

郭梓耘

梧州市红十字会医院, 广西 梧州 543002

摘要: **目的** 探究不同剂量米非司酮联合炔雌醇环丙孕酮对于围绝经期异常子宫出血的临床效果。**方法** 选取2013年6月—2016年6月至梧州市红十字会医院治疗的异常子宫出血患者69例,按随机数字表法分为A、B、C组,3组均使用炔雌醇环丙孕酮作为基础治疗,A组在基础治疗上予以米非司酮6.25 mg/d,B组予以米非司酮12.5 mg/d,C组予以米非司酮18.75 mg/d。疗程为6个月。测定3组患者治疗前后的卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E)、孕酮(P)以及子宫体积与内膜厚度的变化。观察并比较3组患者的治疗有效率和不良反应发生率。**结果** 与治疗前相比,治疗后A、B、C组的血清内FSH、LH、P和E水平均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);B组和C组治疗后体内E水平低于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后3组FSH、LH、P水平差异无统计学意义。治疗前后3组患者子宫体积差异均无统计学意义。治疗前3组子宫内膜厚度差异无统计学意义,治疗后3组子宫内膜厚度均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而治疗后3组之间子宫内膜厚度差异无统计学意义。B组和C组治疗有效率均大于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而B、C两组之间治疗有效率差异无统计学意义。B、C组控制出血时间少于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$);不良反应主要表现为恶心、头晕和腹痛,A、B两组不良反应发生率差异无统计学意义;C组高于A、B两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 米非司酮12.5 mg/d的剂量联合炔雌醇环丙孕酮治疗围绝经期异常子宫出血的治疗有效率较高,且不良反应发生率较低,可作为最佳治疗剂量推荐临床使用。

关键词: 异常子宫出血;米非司酮;炔雌醇环丙孕酮

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)03-0509-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.024

Clinical observation on different doses mifepristone combined with ethinylestradiol cyproterone for treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding

GUO Ziyun

Hospital of Wuzhou Red Cross Society of Guangxi, Wuzhou 543002, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of different doses mifepristone combined with ethinylestradiol for the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding. **Methods** 69 cases with functional uterine bleeding in June 2013-June 2016 were divided into three groups A, B, C by random number table method. The cases in group A were treated with mifepristone of 6.25 mg/d, in group B were 12.5 mg/d, and in group C were 18.75 mg/d. At same time, all cases were treated with ethinylestradiol. FSH, LH, E, and P levels as well as the volume of uterus and the change of the endometrium thickness were reduced. The treatment effectiveness and the incidence of three groups were compared. **Results** After treated the FSH, LH, P and E were lower than before treated, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment the level of E in group B and group C were lower than group ($P < 0.05$). The uterine size had no significant difference between before and after treated. After treated three groups of endometrial thickness had a significance different between before treated ($P < 0.05$). The total effective of group B and group C were higher than group A, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The control bleeding time of group C was less than A and B ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of group C was higher than group A and B ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients with perimenopausal dysfunctional uterine bleeding, the 12.5 mg/d does of mifepristone combined with ethinylestradiol is superior, and

收稿日期: 2018-07-07

第一作者: 郭梓耘(1969—),女,汉族,广西梧州人,副主任医师,大学本科,主要从事妇科临床。E-mail:qxh6588103@163.com

the adverse reactions after treatment is less; the method is safe and reliable, which is worthy to be popularized in clinic.

Key words: Dysfunctional uterine bleeding; Mifepristone; Ethinylestradiol cypoterone

围绝经期异常子宫出血(DUB)是由于卵巢功能衰退,卵泡对垂体促性腺激素反应低下引起内分泌功能紊乱,导致不规则阴道出血。出血量较多时可导致贫血、心肌供血不足,患者易乏力等后果,影响了更年期女性患者的生活质量^[1]。目前的治疗方法以米非司酮应用最为广泛,相关研究也较多,但是不同剂量的米非司酮疗效和安全性仍存在争议^[2]。本文选取了69例围绝经期异常子宫出血患者,予以不同剂量米非司酮联合炔雌醇环丙孕酮治疗,旨在探究米非司酮最佳治疗剂量,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经梧州市伦理委员会同意,收集2013年6月—2016年6月来梧州市红十字会医院治疗的DUB患者69例,按随机数字表法分为3组,每组23例。A组年龄44~51岁,平均 (47.8 ± 4.3) 岁,平均病程 (7.4 ± 4.4) 月;B组年龄45~52岁,平均 (48.2 ± 3.8) 岁,平均病程 (8.3 ± 4.6) 月;C组年龄45~52岁,平均 (48.3 ± 4.1) 岁,平均病程 (7.6 ± 4.4) 月。3组患者在年龄、病程等一般资料上差异无统计学意义。所有患者对本次研究知情,并签署同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)发病年龄为40~55岁的已婚女性;(2)有阴道不规则出血的临床表现,不规则体现在经期不规律,出血量多少不等;(3)经诊断性刮宫发现出血期子宫内膜呈增生期变化或增长过长;(4)妇科其他检查未发现子宫及附件器质性病变。排除标准:(1)患有其他妇科疾病导致阴道不规则出血者;(2)有严重的心、肝、肾等重要器官或血液系统病变;(3)有血栓病史或血栓高风险者;(4)有精神心理疾病或其他原因导致数据收集不完整或治疗为完成者。

1.3 治疗方法

3组患者均予以炔雌醇环丙孕酮片(Schering Gmb H& Co. produktions KG,国药准字J20100003,规格2 mg:0.035 mg,批号20121022、20140506)1片/次,1次/d。A组另予以米非司酮片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20000649,规格25 mg,批号20121118、20141012)6.25 mg/次,1次/d;B组米非司酮12.5 mg/次,1次/d;C组米非司酮18.75

mg/d,1次/d。连续治疗6个月。

1.4 检测指标

治疗前后测定3组患者的卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E)、孕酮(P)以及子宫体积与内膜厚度的变化。治疗结束后观察随访6个月,记录所有患者的缓解情况并比较治疗效率和不良反应发生率。

1.5 评价标准

疗效分为治愈、有效和无效3个等级,治愈为治疗期间阴道不规则流血等临床症状消失,随访期间无复发;有效为治疗期间阴道不规则流血明显减少,随访期间无复发;无效为阴道不规则流血无改善或治疗期间稍有改善,停药后即复发。

有效率=(治愈+有效)/总病例数

1.6 统计学方法

统计软件采用SPASS18.0,计数计量资料采用 χ^2 检验,3组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验,疗效是等级资料,采用秩和检验。

2 结果

2.1 治疗前后激素水平比较

与治疗前相比,治疗后A、B、C组的血清内FSH、LH、P和E水平均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);B组和C组治疗后体内E水平低于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后3组FSH、LH、P水平差异无统计学意义。见表1。

2.2 治疗前后子宫体积和内膜厚度比较

治疗前后3组患者子宫体积差异均无统计学意义。治疗前3组子宫内膜厚度差异无统计学意义,治疗后3组子宫内膜厚度均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而治疗后3组之间子宫内膜厚度差异无统计学意义。见表2。

2.3 3组患者治疗有效率比较

B组和C组治疗有效率均大于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而B、C两组之间治疗有效率差异无统计学意义。见表3。

2.4 治疗后控制出血时间及不良反应比较

B、C组控制出血时间少于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$);不良反应主要表现为恶心、头晕和腹痛,A、B两组不良反应发生率差异无统计学意义;C组高于A、B两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表1 治疗前后3组患者激素水平比较

Table 1 Comparison on hormone levels in three groups before and after treatment

指标	n/例	治疗阶段	FSH/(IU·L ⁻¹)	LH/(IU·L ⁻¹)	P/(nmol·L ⁻¹)	E/(pmol·L ⁻¹)
A	23	治疗前	16.04±4.77	15.22±5.25	24.27±6.32	380.13±87.13
		治疗后	12.57±3.73*	10.21±3.88*	17.12±4.31*	355.08±69.25*
B	23	治疗前	16.53±4.91	15.31±5.08	24.53±6.28	383.31±91.03
		治疗后	12.02±3.47*	10.17±3.16*	16.89±4.64*	290.18±57.54**
C	23	治疗前	15.98±5.02	15.91±5.38	24.03±6.58	381.44±94.11
		治疗后	12.39±3.90*	11.26±3.69*	17.37±4.05*	310.68±71.52**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与A组治疗后比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs A group after treatment

表2 治疗前后子宫体积和内膜厚度比较

Table 2 Comparison on uterine volume and intima thickness before and after treatment

组别	n/例	子宫体积/cm ³		子宫内膜厚度/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A	23	65.22±9.88	68.37±10.21	11.86±1.08	4.02±1.22*
B	23	63.12±9.46	64.55±9.91	12.61±0.89	4.16±1.18*
C	23	64.56±10.21	67.18±8.40	11.75±1.24	3.25±1.07*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表3 3组患者治疗有效率比较

Table 3 Comparison on effectiveness in three groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
A	23	6	9	8	65.22
B	23	13	7	3	86.96*
C	23	14	7	2	91.30*

与A组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs A group

表4 治疗后控制出血时间及不良反应比较

Table 4 Comparison on controlled bleeding time and adverse reactions after treatment

组别	n/例	控制出血时间/h	不良反应			总发生率/%
			恶心/例	头晕/例	腹痛/例	
A	23	30.13±8.22	1	0	0	4.34
B	23	19.55±5.34*	1	0	0	4.34
C	23	18.42±4.78*	2	1	1	17.39**

与A组比较: * $P < 0.05$; 与B组比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs A group; ** $P < 0.05$ vs B group

3 讨论

异常子宫出血常发生在围绝经期,主要原因是促性腺激素释放平衡被打破,引起了神经内分泌系统功能紊乱,导致黄体不能正常发挥作用,从而引起子宫不规则出血^[3]。既往对异常子宫出血采取的治疗方式是诊断性刮宫,由于其操作过程中可以将已经过度增生的子宫内膜清除,所以可迅速改善阴

道不规则出血的临床症状,但是对于神经内分泌系统失调没有改善,所以治疗后极易复发^[4]。因此近年来临床多以药物治疗为主,其中米非司酮应用最为广泛^[5]。

米非司酮是一种强抗孕激素,能与孕酮受体及糖皮质激素受体结合,而且与孕酮受体的结合力较孕酮强5倍,从而竞争性抑制孕酮的活性,抑制卵泡

发育和子宫内膜增生,进而发挥止血作用^[6]。另外米非司酮也可直接作用于卵巢,促使其凋亡,从而抑制或延迟排卵,抑制子宫内膜增生,达到止血的治疗效果^[7]。炔雌醇环丙孕酮片是一种孕激素类药物,主要作用部位在患者子宫内膜,这种药物可以帮助患者的子宫内膜增殖分泌,并且可通过对下丘脑的负反馈,抑制垂体前叶激素的生成与释放,抑制卵巢排卵,可治疗月经不调,异常子宫出血等疾病^[8]。

朱明芸^[9]有研究发现低剂量米非司酮联合妈富隆比单独应用米非司酮疗效更加显著,而且不良反应发生率低,但是研究中并未探讨米非司酮的最佳使用剂量。2012年户瑞丽^[10]将更年期功能失调性子宫出血患者按照米非司酮治疗剂量分为低剂量(6.25 mg/d)组和高剂量组(12.5 mg/d),得出高剂量组患者治愈率高于低剂量组,复发率低于低剂量组,而且两组不良反应发生率差异无统计学意义,说明米非司酮12.5 mg/d的剂量在保证安全性的情况下提高治愈率,降低复发率。为了探究更加有效的治疗方案,本实验采用米非司酮6.25、12.5、18.75 mg/d的治疗剂量作为A、B、C组,并联合炔雌醇环丙孕酮进行治疗,性激素水平上,治疗后A、B、C组的血清内FSH、LH、P和E水平均有降低,其中B组和C组E水平降低幅度较A组更明显;治疗后子宫内膜厚度较治疗前均降低,3组之间差异无统计学意义,说明这3个剂量对围绝经期子宫功能性出血均有治疗效果,器质性效果上3个剂量治疗效果差异不明显,而激素水平上12.5、18.75 mg/d的剂量效果较6.25 mg/d更加明显。后续统计中发现B、C组控制出血时间少于A组,差异有统计学意义($P<0.05$);B组和C组治疗有效率均大于A组,B、C两组之间有效率差异无统计学意义($P<0.05$),而C组不良反应发生率高于A、B两组。分析上述结果得出,C组虽然止血起效快,有效率高,但是不良反应较多,B组可在保证治疗安全性的前提下,和C组达到相同的治疗效

果,所以是更佳选择。但是本研究治疗周期和随访时间均较短,对复发率的统计不是很确切,有望在后续实验中完善。

综上所述,米非司酮12.5 mg/d的剂量联合炔雌醇环丙孕酮治疗围绝经期异常子宫出血的治疗有效率较高,且不良反应发生率较低,可作为最佳治疗剂量推荐临床使用。

参考文献

- [1] 杨娜,胡思源,闫颖,等. 中药治疗异常子宫出血的临床研究设计与评价要点[J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 161-165.
- [2] 林文秀,何凤梅,黄瑞云,等. 米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血疗效观察[J]. 广东医学院学报, 2010, 5(28): 540.
- [3] 田国琴,寿炎明,方雅琴,等. 阴道B超联合宫腔镜在绝经后子宫出血中的应用[J]. 中国微创外科杂志, 2010, 10(3): 243.
- [4] Murphy A A, Zhou M H, Malkapuram S, et al. RU486-induced groutin inhibition of human endometrial cells[J]. Fertil Steril, 2000, 74(5): 1014-1019.
- [5] Guruwadayarhalli B, Jones S E, Srinivasan V. Hysteroscopy in the diagnosis of postmenopausal bleeding[J]. Menopause Int, 2007, 13(1): 132.
- [6] 吴祖辉. 小剂量米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血38例临床分析[J]. 中国实用医药, 2009, 25(28): 138.
- [7] 黄玉秀. 不同浓度米非司酮抑制子宫内膜癌细胞增值的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(15): 1533-1535.
- [8] 贾亚楠,白华,李明静,等. 血清 β -人绒毛膜促性激素与孕酮动态监测对早孕期先兆流产的预测价值[J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 402-404.
- [9] 朱明芸. 低剂量米非司酮联合妈富隆治疗功能失调性子宫出血的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(36): 6028-6029.
- [10] 户瑞丽. 不同剂量米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(3): 665-666.