

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

袁 帅,袁晓航,宋颖华

[摘要] **目的:**探讨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。**方法:**选取围绝经期功能失调性子宫出血病人 178 例,依据随机数表法分为联合组 and 对照组,每组 89 例。对照组病人在诊刮术后 5 d 给予 12.5 mg 米非司酮口服治疗,在此基础上,联合组病人在诊刮术后 5 d 给予 30 μ g 口服屈螺酮炔雌醇片联合曼月乐环治疗,采用酶联免疫吸附法检测血浆卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)水平,随访 6 个月,记录出血停止时间、疗效和治疗前后血浆 FSH、LH、E2 水平,比较治疗前和治疗后 2、4、6 个月的子宫内膜厚度及不良反应发生情况。**结果:**联合组病人治疗后出血停止时间(13.07 \pm 2.71)d,明显低于对照组的(15.78 \pm 3.24)d($P < 0.01$),联合组治疗有效率高于对照组($P < 0.05$);联合组病人治疗后血浆 FSH、LH、E2 水平均明显低于对照组($P < 0.01$);联合组病人治疗后 2、4、6 个月的子宫内膜厚度均明显低于对照组($P < 0.01$);联合组和对照组病人不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**曼月乐环联合屈螺酮炔雌醇片治疗可有效提高围绝经期功能失调性子宫出血病人的治疗疗效,改善病人子宫内分泌环境和降低子宫内膜厚度,且无增加病人不良反应发生的风险,值得临床进一步推广。

[关键词] 功能失调性子宫出血;围绝经期;曼月乐环;屈螺酮炔雌醇片

[中图分类号] R 711.52 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.12.021

Effect of Mirena combined with yasmin in the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding

YUAN Shuai, YUAN Xiao-hang, SONG Ying-hua

(Emergency Pharmacy, Wuxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuxi Jiangsu 214000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of the Mirena combined with yasmin in the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding. **Methods:** One hundred and seventy-eight patients with perimenopausal dysfunctional uterine bleeding were divided into the joint group and control group according to the random number table (78 cases each group). After 5 d of diagnostic curettage, the control group was treated with 12.5 mg of mifepristone, and the joint group was additionally treated with 30 μ g of yasmin combined with mirena by oral based on control group. The serum levels of follicle hormone assay, luteinizing hormone (LH) and estradiol (E2) in two groups were detected using enzyme-linked immunosorbent assay. Two groups were followed up for 6 months. The amount of bleeding and menstruation, and serum levels of FSH, LH and E2 in two groups before and after treatment were recorded. The endometrial thickness and incidence rate of adverse reactions in two groups before and after 2, 4 and 6 months of treatment were observed. **Results:** After treatment, the haemorrhage stopping time in joint group [(13.07 \pm 2.71) d] was significantly lower than that in control group [(15.78 \pm 3.24) d] ($P < 0.01$), and the treatment efficiency in joint group was higher than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, and the serum levels of FSH, LH and E2 in joint group were higher than those in control group ($P < 0.01$). After 2, 4 and 6 months of treatment, the endometrial thickness in joint group were significantly lower than that in control group ($P < 0.01$). The difference of the incidence rate of adverse reactions between two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** The treatment of Mirena combined with yasmin can effectively improve the perimenopausal dysfunctional uterine bleeding and uterine endocrine environment, reduce the endometrial thickness, and do not increase the incidence of adverse reaction, which is worthy of further promotion.

[Key words] dysfunctional uterine bleeding; perimenopause; Mirena; yasmin

围绝经期功能失调性子宫出血是临床上常见的妇科疾病之一,多由卵巢衰竭、无排卵、性激素分泌

失调等所致,可导致月经过多、月经频发、子宫不规则出血等症状。目前,围绝经期功能失调性子宫出血多采用药物治疗,如米非司酮等,可有效通过调节病人内分泌功能而缓解病人的临床症状,但仍有部分病人未能有效控制出血导致疗效欠佳^[1]。曼月乐环是一种含左炔诺孕酮的新型宫内节育器,而屈

螺酮炔雌醇片是临床上较为常用的一种第四代口服避孕药,二者对体内内分泌系统均具有良好的调节作用^[2-3]。本研究通过给予围绝经期功能失调性子宫出血病人曼月乐环联合屈螺酮炔雌醇片治疗,探讨其对病人疗效、性激素、子宫内膜厚度及不良反应的影响,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年8月至2016年8月我院确诊治疗的围绝经期功能失调性子宫出血病人178例,依据随机数表法分为联合组和对照组,每组89例。依据子宫内膜分段:联合组中增生期47例,单纯增生过长42例;对照组中增生期49例,单纯增生过长40例。2组病人子宫内膜分段分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.09, P > 0.05$),2组年龄、病程、血红蛋白(Hb)水平差异也无统计学意义($P > 0.05$)(见表1),均具有可比性。本研究经我院伦理委员会审批且通过。

表1 2组病人一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	年龄/岁	病程/月	Hb水平/(g/L)
对照组	89	52.78 ± 8.31	12.46 ± 3.02	81.34 ± 6.27
联合组	89	51.28 ± 8.61	12.86 ± 3.12	80.21 ± 6.17
t	—	1.18	0.87	1.21
P	—	>0.05	<0.01	<0.01

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)经临床、病史、超声、诊刮术检查、血常规等证实为围绝经期功能失调性子宫出血^[4];(2)子宫内膜增厚 ≥ 5 mm且年龄45~55岁;(3)治疗前3个月内无抗生素、激素、免疫抑制剂等药物治疗史;(4)病人或其家属签署知情同意书。排除标准:(1)伴有心、肝、肾等重要器官严重性疾病;(2)有精神病史或脑部严重性疾病;(3)有本次治疗药物过敏史;(4)拒绝参与或中途退出本次研究者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 所有病人入院后常规收集资料、检查(血常规、超声、诊刮术等)等,对照组病人在诊刮术后5 d给予12.5 mg米非司酮(湖北葛店人福药业有限责任公司,国药准字H20033551,25 mg/片)口服治疗,1次/天,连续服药5 d后停止,下次服用为月经来潮第1天开始连用5 d,持续3个月;在此基础上,联合组病人在诊刮术后5 d给予30 μ g屈螺酮炔雌醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公

司,国药准字J20130120,每片含屈螺酮3 mg + 炔雌醇0.03 mg)口服,1次/天,连续服药21 d后停止7 d,持续3个月,同时在诊刮术后放置曼月乐环[拜耳制药有限公司,规格(20 μ g/24 h) × 25 mg,批号110907]治疗,于放置前与病人沟通和讲解其作用、注意事项及其可能出现的不良反应,取仰卧位,打开双腿,常规撑开阴道和暴露子宫颈,将LNG-IUS放置于病人子宫内,确认放置合适满意后于距宫颈口2 cm处剪断尾丝。

1.3.2 指标观察和随访 所有病人通过电话、复诊等方式随访6个月,同时于治疗前1 d、最后1次复诊时抽取左上臂静脉血6 mL置入无菌抗凝试管中,常规棉签止血、血清分离(3 000 r/min,12 min)后通过酶联免疫吸附法进行血浆卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)水平检测,试剂盒均由雅培公司提供,所有操作依据说明书进行,并于治疗前和治疗后2、4、6个月复诊时通过妇科超声测量子宫内膜厚度,统计分析所有病人治疗前后出血、月经、血浆FSH、LH、E2水平,比较治疗前和治疗后2、4、6个月的子宫内膜厚度及不良反应发生情况。

1.3.3 评估标准^[5-6] 疗效评估:随访6个月内无异常阴道出血、月经周期、经量等正常为治愈;无异常阴道出血、月经周期、经量等显著改善(与正常比较相差10%内)为显效;无异常阴道出血、月经周期、经量等缓解(与正常比较相差10%~30%内)为有效;异常阴道出血或月经周期、经量等无变化或病情加重为无效。治疗有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。不良反应包括恶心、呕吐、头痛、乳房胀痛等。

1.4 统计学方法 采用秩和检验和t检验。

2 结果

2.1 2组病人出血停止时间和疗效比较 联合组病人治疗后出血停止时间(13.07 ± 2.71) d,明显低于对照组的(15.78 ± 3.24) d($t = 6.05, P < 0.01$)。联合组治疗有效率高于对照组($P < 0.05$)(见表2)。

表2 2组病人出血停止时间和疗效比较(n)

分组	n	治愈	显效	有效	无效	有效率/%	u_c	P
对照组	89	23	40	14	12	86.52		
联合组	89	29	43	13	4	95.51	4.40	<0.05
合计	178	52	83	27	16	91.01		

2.2 2 组病人治疗前后血浆 FSH、LH、E2 水平比较
治疗前,联合组和对照组病人血浆 FSH、LH、E2 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),联合组病人

治疗后血浆 FSH、LH、E2 水平明显低于对照组($P < 0.01$)(见表 3)。

表 3 2 组病人治疗前后血浆 FSH、LH、E2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	FSH/(IU/L)		LH/(IU/L)		E2/(pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	89	11.26 ± 2.35	6.75 ± 2.01	8.46 ± 1.88	6.22 ± 1.69	384.46 ± 37.49	237.18 ± 25.71
联合组	89	11.12 ± 2.33	4.58 ± 1.74	8.57 ± 1.91	3.89 ± 1.55	375.94 ± 36.87	165.97 ± 19.30
<i>u</i>	—	0.40	7.70	0.39	9.59	1.53	20.90
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

2.3 2 组病人治疗前后各时段子宫内膜厚度比较
治疗前,2 组病人子宫内膜厚度差异无统计学意义($P > 0.05$),联合组病人治疗后 2、4、6 个月的子宫内膜厚度均明显低于对照组($P < 0.01$)(见表 4)。

表 4 2 组病人治疗前后各时段子宫内膜厚度比较($\bar{x} \pm s$;mm)

分组	n	治疗前	治疗后	治疗后	治疗后
			2 个月	4 个月	6 个月
对照组	89	12.32 ± 2.03	9.57 ± 1.85	7.73 ± 1.62	7.15 ± 1.34
联合组	89	12.18 ± 1.99	7.23 ± 1.67	5.65 ± 1.26	4.97 ± 1.04
<i>t</i>	—	0.47	8.86	9.56	12.12
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 2 组病人不良反应比较 2 组病人不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 5)。

表 5 2 组病人不良反应比较(*n*)

分组	n	恶心	呕吐	头痛	乳房胀痛	不良反应	χ^2	<i>P</i>
						发生率/%		
对照组	89	3	2	2	0	7.87		
联合组	89	4	3	2	1	11.24	0.59	>0.05
合计	178	7	5	4	1	9.55		

3 讨论

围绝经期指从卵巢功能开始衰退一直持续到最后一次月经后 1 年,但部分妇女易由于卵巢内卵泡生理性耗竭、卵巢卵泡数目不断减少及内分泌功能失调而导致内分泌系统功能紊乱,使卵巢不能排卵而导致月经周期紊乱,继而导致功能失调性子宫出血的发生,好发于 40 ~ 55 岁女性^[7-8]。近年来,随着人们生活、饮食和社会老龄化等变化影响,围绝经期功能失调性子宫出血的发病率逐年增加,其临床治疗也逐渐受到人们的关注,故如何提高疗效具有

重要的研究意义^[9-10]。

研究^[11-13]显示,围绝经期功能失调性子宫出血可引起贫血、继发感染、不孕、子宫内膜增生或腺癌等疾病,其常用治疗方法为药物治疗,如米非司酮可通过与孕酮受体及糖皮质激素受体结合,抑制病人体内的性激素水平,进而调节机体子宫的内分泌系统,继而抑制子宫内膜的增生。屈螺酮炔雌醇片是一种新型复合型含有独特孕激素屈螺酮的避孕药,其活性与天然孕激素相近,其可通过调节机体内 FSH 水平促进子宫内膜由增殖期快速转入分泌期,进而促使子宫内膜萎缩,已逐渐被应用于围绝经期功能失调性子宫出血治疗中,且具有良好的临床疗效^[14-16]。此外,也有相关研究表明,曼月乐环是一种常用的局部药物避孕方法,其含有左炔诺孕酮,可通过持续性向子宫局部恒定释放少量的孕酮,调控病人的内分泌系统,进而抑制子宫内膜的生长和缓解月经过多或周期紊乱等症状,在治疗多种子宫疾病中具有有良好的疗效^[17-18]。

本研究通过给予围绝经期功能失调性子宫出血病人曼月乐环联合屈螺酮炔雌醇片治疗,发现联合组病人治疗后出血停止时间和治疗后血浆 FSH、LH、E2 水平及治疗后 2、4、6 个月的子宫内膜厚度均低于对照组,前者治疗有效率高于后者,表明该疗法可有效提高疗效,改善病人子宫内分泌环境和降低子宫内膜厚度。本研究中,米非司酮虽然与子宫内膜孕酮受体具有良好的亲和力,可有效抑制病人体内的激素对子宫内膜的作用,进而抑制子宫内膜的增生,但可能由于在停药后其抑制作用下降与子宫内膜孕酮受体的结合,进而导致再次出血的发生。而在加用屈螺酮炔雌醇片联合曼月乐环治疗中,前者与孕激素受体亲和力较高,在一定程度上降低女性 FSH 水平,不仅可通过抑制排卵和改变宫颈黏液来调节内分泌功能,进一步使子宫内膜由增殖期进

入分泌期和促使病人周期性月经的恢复,且其具有的抗盐皮质激素活性还能防止由于体液潴留而引起的体质量增加和其他症状,有利于进一步使子宫内膜萎缩并维持在一定的厚度及避免病人在停药后撤退性出血反应,加重病人的贫血症状;而后者中的左炔诺孕酮可能通过作用于下丘脑和垂体,进而调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能而调控病人的内分泌系统,且其强效的抗雌激素作用对子宫内膜转化显示极强的孕激素活性,可进一步抑制机体内激素对子宫内膜的生长作用,进而起缓解出血、月经过多或周期紊乱症状的作用,同时其可能通过释放左炔诺孕酮直接作用于异位内膜的病灶上,并通过稳定、持续缓慢释放低浓度左炔诺孕酮,对子宫内膜合成雌激素受体产生持续性的抑制作用,有利于使月经中期的性激素水平的高峰明显降低或消失,降低子宫再次出血的风险,抑制子宫内膜的生长,从而抑制子宫内膜的进一步增生及使子宫内膜变薄,更彻底有效抑制子宫内膜的增生。

此外,本研究还发现联合组和对照组病人不良反应发生率基本相同,表明该疗法具有良好的安全性,这可能是由于口服屈螺酮炔雌醇片吸收迅速,生物利用度介于76%~85%之间,可通过水解内酯环而产生的屈螺酮的酸形式和通过还原及后续的硫化反应完全代谢;曼月乐环则是直接释放至子宫腔内,不存在延迟,在自血浆中的总清除率约为 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,其代谢物经由粪便和尿液排泄,排泄半衰期约为1 d,故二者对人体的不良反应低,在遵从药物用法用量条件下无增加病人不良反应发生的风险^[19-20]。

综上所述,曼月乐环联合屈螺酮炔雌醇片治疗可有效提高围绝经期功能失调性子宫出血病人的治疗疗效,改善病人子宫内分泌环境和降低子宫内膜厚度,且无增加病人不良反应发生的风险,值得临床进一步推广。

[参 考 文 献]

[1] 张宁宇,赵成志,杨清. 宫腔镜子宫内窥镜消融术与内膜电切术治疗围绝经期功血疗效比较研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(4):342.

[2] GOPIMOHAN R, CHANDRAN A, JACOB J, *et al.* A clinical study assessing the efficacy of a new variant of the levonorgestrel intrauterine system for abnormal uterine bleeding [J]. *Int J Gynaecol Obstet*,2015,129(2):114.

[3] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:118.

[4] 詹海珠. 米非司酮与曼月乐用于围绝经期功能失调性子宫出血治疗的疗效对比.[J]. 中国妇幼保健,2014,29(17):2800.

[5] 刘建国,刘莉丽,谷春蓉,等. 妈富隆与左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗围绝经期功能失调性子宫出血的临床疗效比较[J]. 中外医疗,2015,34(3):13.

[6] KELEKCI SL, KELEKCI KH, YILMAZ B. Effects of levonorgestrel releasing intra uterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis[J]. *Contraception*,2012,86(5):458.

[7] 贾冬梅. 围绝经期功能失调性子宫出血治疗中应用孕激素的疗效评价[J/CD]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2015,2(1):17.

[8] SHAW AB, MARLIN ES, IKEDA DS, *et al.* Ventriculoperitoneal shunt infection following uterine instrumentation for dysfunctional uterine bleeding[J]. *J Clin Neurosci*,2014,21(8):1462.

[9] 道寿丽,王丹. 王辉,等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫肌瘤肌病的临床观察分析[J]. 中国伤残医学,2012,20(4):12.

[10] KHROUF M, TERRAS K. Diagnosis and management of formerly called 'dysfunctional uterine bleeding' according to PALM-COEIN FIGO classification and the new guidelines[J]. *J Obstet Gynaecol India*,2014,64(6):388.

[11] TIFFANY B, MATTHEW FR, BRIANNA R, *et al.* Duration of use of a levonorgestrel IUS amongst nulliparous and adolescent women [J]. *Contraception*,2011,84(5):e5.

[12] 李海霞. 曼月乐联合达英-35治疗无排卵性异常子宫出血的长期疗效观察[J/CD]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2015,2(11):129.

[13] SOARES SR, MART NEZ-VAREA A, HIDALGO-MORA JJ, *et al.* Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review [J]. *Fertility and Sterility*,2012,98(3):529.

[14] 麻翠玲. 米非司酮与去氧孕烯炔雌醇片治疗围绝经期功能性子宫出血病人效果及对子宫内膜厚度影响的对比研究[J]. 中国妇幼保健,2015,30(5):698.

[15] 李雪萍,罗菊玉. 去氧孕烯炔雌醇联合米非司酮治疗围绝经期无排卵型功能失调性子宫出血的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(14):1981.

[16] LAGANA AS, BARBARO L, PIZZO A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol [J]. *Arch Gynecol Obstet*,2015,291(5):1181.

[17] 王敏华,陈丽萍,谢榕. 米非司酮与左炔诺孕酮对功能失调性子宫出血病人的疗效与安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(6):453.

[18] BEHNAMFAR F, GHAHIRI A, TAVAKOLI M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia[J]. *J Res Med Sci*,2014,19(8):686.

[19] 季红珍,黄红燕,应翩,等. 米非司酮与去氧孕烯炔雌醇片对围绝经期功能件子宫出血病人子宫内膜厚度的影响及疗效观察[J]. 中国性科学,2014,15(8):27.

[20] 曲波,刘红,杜盟盟,等. 曼月乐和安宫黄体酮在围绝经期异常子宫出血治疗中的疗效分析[J]. 生殖与避孕,2016,36(1):65.