·论　著·

左炔诺孕酮宫内缓释系统与炔雌醇环丙孕酮治疗围绝经期功血的临床疗效比较

赵艳丽(陕西省西安市第九医院妇产科　710054)

【摘要】 **目的**　观察和比较左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)与炔雌醇环丙孕酮治疗围绝经期功血的临床疗效。**方法**　91 例围绝经期患者采用随机数字表法分为炔雌醇环丙孕酮组($n=45$)和 LNG-IUS 组($n=46$),观察记录治疗前和治疗 6 个周期后的月经情况、子宫内膜厚度、血红蛋白、生殖激素水平、血脂、肝肾功能、不良反应等。**结果**　治疗后,炔雌醇环丙孕酮组和 LNG-IUS 组患者月经量明显减少,子宫内膜变薄,血红蛋白水平明显增加($P<0.05$),LNG-IUS 组改善月经量、子宫内膜厚度、血红蛋白作用更明显($P<0.05$)。相比于治疗前,炔雌醇环丙孕酮组孕激素(P)和雌二醇(E2)水平下降,LNG-IUS 组生殖激素水平无明显变化。治疗后,LNG-IUS 组低密度脂蛋白、载脂蛋白 B 水平明显降低,高密度脂蛋白、载脂蛋白 A1 水平明显增加($P<0.01$)。两组治疗前后肝、肾功能无明显变化,两组不良反应均较少,患者可耐受。**结论**　炔雌醇环丙孕酮和 LNG-IUS 对围绝经期功血都具有明显疗效,相比于炔雌醇环丙孕酮,LNG-IUS 疗效更优且使用方便,更具有治疗优势。

【关键词】 左炔诺孕酮宫内缓释系统;　炔雌醇环丙孕酮;　围绝经期功血

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.14.038　**文献标志码:**A　**文章编号:**1672-9455(2015)14-2065-03

Clinical efficacy comparison between LNG-IUS with ethinylestradiol and cyproterone in treating perimenopausal dysfunctional uterine bleeding

ZHAO Yan-li (Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Municipal Ninth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China)

【**Abstract**】 **Objective**　To observe and compare the clinical effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) and ethinylestradiol and cyproterone in treating perimenopausal dysfunctional uterine bleeding. **Methods**　91 patients with perimenopausal dysfunctional uterine bleeding were divided into the ethinylestradiol and cyproterone group ($n=45$) and LNG-IUS group ($n=46$) by adopting the random number table. The menstruation situation, endometrial thickness, hemoglobin, reproductive hormones level, blood fat, hepatic and renal function and adverse reactions before treatment and after 6-cycle treatment were observed and recorded. **Results**　The menstrual blood volume after treatment in the two groups was significantly decreased, the endometrium thickness was attenuated and the hemoglobin amount was obviously increased($P<0.05$), but which in the LNG-IUS group were more significant ($P<0.05$). Compared with pre-therapy, the progesterone(P) and estradiol(E2) levels in the ethinylestradiol and cyproterone group were decreased, but the reproductive hormones levels in the LNG-IUS group had no obvious change. The levels of LDL and Apo B after treatment in the LNG-IUS group were obviously decreased, while the levels of HDL and Apo A1 were significantly increased ($P<0.01$). The hepatic and renal function of the two groups had no obvious changes between before and after treatment. The adverse reactions in the two groups were less and tolerable. **Conclusion**　Ethinylestradiol and cyproterone and LNG-IUS all have the obvious effect in the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding, but compared with ethinylestradiol and cyproterone, LNG-IUS has better therapeutic effect, is convenient to use and possesses more therapeutical advantages.

【**Key words**】 levonorgestrel-releasing intrauterine system;　ethinylestradiol and cyproterone;　perimenopausal dysfunctional uterine bleeding

围绝经期功血有出血量多、经期长的特点,易导致患者出现贫血症状,需加以干预治疗[1-2]。炔雌醇环丙孕酮(又名达英-35)是一种高效复合型口服避孕药,低剂量雌激素炔雌醇与选择性孕激素环丙孕酮组合,能够有效修复子宫内膜,抑制其过度增生,从而减少出血。炔雌醇环丙孕酮用来治疗功能失调性子宫出血效果稳定且不良反应较小[3]。左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)是一种载有左炔诺孕酮缓释储库的宫内节育器,其治疗围绝经期功血的作用机制与口服孕激素基本相同,不同的是 LNG-IUS 局部作用于子宫。近年来,越来越多的研究报道 LNG-IUS 治疗围绝经期功血疗效明显[4-6]。两者治疗围绝经期功血都取得了一定疗效,但两者的临床疗效比较研究较少。本院以多个指标为观察点比较了两者治疗围绝经期功血的疗效,以期为制订合理的围绝经期功血治疗方案提供依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2010 年 12 月至 2014 年 1 月本院妇科就诊的围绝经期功血患者 91 例为研究对象,患者均处于围绝经期,妇科、B 超检查确定所有患者非内外生殖器官或全身器质性病变,或医源性子宫出血,诊断性刮宫确诊患者为功能失调性子宫出血。排除具有炔雌醇环丙孕酮和 LNG-IUS 使用禁忌证的患者及 LNG-IUS 中途脱落的患者。将入选患者用随机数字表法分为炔雌醇环丙孕酮组(A 组)45 例和左炔诺孕

作者简介:赵艳丽,女,本科,副主任医师,主要从事妇产科工作。

酮宫内缓释系统组(B 组)46 例。其中,A 组患者平均年龄(41.7±4.5)岁;病程 1～13 个月,中位病程 5.7 个月;治疗前血红蛋白为(94.1±12.0)g/L;子宫内膜厚度(13.7±4.2)mm。B 组患者平均年龄(40.2±3.9)岁;病程 1～14 个月,中位病程 6.1 个月;治疗前 Hb 为(95.9±11.3)g/L;子宫内膜厚度(13.9±4.3)mm。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。治疗前检查血常规、生殖激素水平、血脂、肝肾功能等。

1.2 方法　A 组患者在诊刮后第 5 天开始口服炔雌醇环丙孕酮片,每天 1 片,连用 21 d 为 1 周期,月经来潮后第 5 天再次开始服用,连续 3 个周期为 1 个疗程,共观察两个疗程。B 组在诊刮后第 5 天由专业医护人员在子宫内放置左炔诺孕酮宫内缓释系统,治疗 6 个周期后复查,所有患者随访至治疗后 1 年。治疗期间,患者不得使用其他止血药,贫血或感染者可服用硫酸亚铁和抗菌药物。

1.3 检查及疗效评估　治疗 6 个周期结束时复查子宫内膜厚度、生殖激素水平、血常规、血脂、肝肾功能等指标,由专人记录月经具体情况和治疗出现的不良反应。使用月经失血图(PBAC)评估月经量,评分大于或等于 100 分者月经量超过 80 mL,可判断为月经过多[7]。治疗效果分为有效和无效:治疗期间月经规律、行经量少或闭经,停药后月经规律或行经量少或绝经可视为治疗有效;治疗期间或停药后月经仍不规律或行经量未减少甚至增多视为治疗无效[8]。

1.4 统计学处理　采用 SPSS19.0 统计软件进行处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 疗效比较　A 组患者控制出血时间为(28.5±8.9)h,治疗 6 个周期后,5 例(11.11%)出现闭经,10 例(22.22%)月经稀发,26 例(57.78%)月经规律且行经量明显减少,4 例(8.89%)无效,有效率为 91.11%,停药后,6 例(13.33%)患者再次出现月经不规律或行经量增多,经诊刮诊断为功血复发,改用其他方法进行治疗。B 组患者控制出血时间为(29.3±8.7)h,治疗 6 个周期后,19 例(41.30%)患者闭经,8 例(17.39%)月经稀发,17 例(36.96%)月经规律,2 例(4.35%)无效,有效率为 95.65%,停药后,1 例(2.17%)患者复发,改用其他方法进行治疗。

2.2 月经量、子宫内膜厚度和血红蛋白的变化　与治疗前比较,两组患者的月经量明显减少($P<0.05$),子宫内膜明显变薄($P<0.05$),血红蛋白水平明显升高($P<0.05$)。与 A 组相比较,B 组患者月经量减少程度更大,与 A 组差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组子宫内膜变薄甚于 A 组,血红蛋白水平增加也更明显,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1　两组治疗前后月经量、子宫内膜厚度和血红蛋白的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗时间	月经量(%)	子宫内膜厚度(mm)	血红蛋白(g/L)
A 组	45	治疗前	100	13.7±4.2	94.1±12.0
		治疗后	25.2±5.9*	6.8±1.7*	111.4±8.5*
B 组	46	治疗前	100	13.9±4.3	95.9±11.3
		治疗后	12.1±4.5*★	4.9±1.5*★	125.3±7.9*★

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与 A 组比较,★ $P<0.05$。

2.3 生殖激素水平变化　与治疗前比较,两组卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平没有明显变化,A 组雌二醇(E2)、孕激素水平下降明显($P<0.05$);两组间比较,A 组 E2、孕激素下降水平明显区别于 B 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2　两组治疗前后生殖激素水平变化

组别	n	治疗时间	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	E2(pmol/L)	P(nmol/L)
A 组	45	治疗前	5.8±1.3	4.4±1.3	523.1±49.2	6.5±1.7
		治疗后	5.7±1.1	4.3±1.1	210.7±20.3*	2.4±0.7*
B 组	46	治疗前	5.7±1.2	4.3±1.5	497.5±60.4	6.9±2.1
		治疗后	5.6±1.1	4.3±1.2	439.6±35.8#	6.1±1.3#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与 A 组比较,# $P<0.05$。

2.4 血脂变化　与治疗前比较,B 组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平明显降低($P<0.05$),但低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 B(Apo B)的减少水平和高密度脂蛋白(HDL)、载脂蛋白 A(Apo A1)的增加水平更明显($P<0.01$)。A 组各项数值没有明显变化,都在正常范围内波动。B 组与 A 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 肝肾功能变化　两组患者治疗前后肝肾功能变化不大,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 3　两组治疗前后血脂的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗时间	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	Apo A1(g/L)	LDL(mmol/L)	Apo B(g/L)
A 组	45	治疗前	4.27±0.36	1.25±0.16	1.28±0.21	1.34±0.07	2.71±0.40	0.83±0.20
		治疗后	4.30±0.34	1.26±0.15	1.27±0.20	1.35±0.06	2.76±0.47	0.82±0.16
B 组	46	治疗前	4.35±0.34	1.27±0.15	1.29±0.17	1.31±0.08	2.78±0.39	0.82±0.19
		治疗后	3.91±0.31*★	1.12±0.13*★	1.49±0.16▲★	1.47±0.07▲★	2.43±0.37▲★	0.65±0.18▲★

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,▲ $P<0.01$;与 A 组比较,★ $P<0.05$。

表 4　两组治疗前后肝肾功能变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TB(μmol/L)	TP(g/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
A 组	45	治疗前	19.7±2.0	17.0±3.1	57.6±3.1	12.0±1.3	68.0±3.1	5.8±1.2	67.1±4.5
		治疗后	19.6±2.1	17.1±3.0	57.2±3.4	12.1±1.3	68.2±3.0	5.7±1.3	66.8±4.3
B 组	46	治疗前	19.6±2.2	17.1±3.1	57.5±3.2	12.0±1.4	68.6±3.5	5.9±1.1	67.2±4.7
		治疗后	19.7±2.1	17.0±3.2	57.1±3.0	12.1±1.3	68.1±3.4	5.8±1.1	67.0±4.4

注:ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天门冬氨酸氨基转移酶,ALP 为碱性磷酸酶,TB 为总胆红素,TP 为总蛋白,BUN 为血清尿素氮,Cr 为血肌酐。

2.6　不良反应　A 组 5 例(11.11%)患者有轻度胃肠道发应，2 例(4.44%)出现多汗、潮热，3 例(6.67%)乳房胀痛，患者能够耐受，不影响治疗，停药后自行恢复正常。B 组主要的不良反应为阴道不规则出血，占总数的 28.26%，患者可耐受，随时间推移逐渐减轻，2 例(4.35%)患者出现恶心呕吐，1 例(2.17%)患者乳房胀痛。

3　讨　　论

炔雌醇环丙孕酮是炔雌醇和环丙孕酮的复合物，雌激素诱导机体产生孕激素受体，环丙孕酮对孕激素受体具有较强亲和力，能够使子宫内膜由增殖期转为分泌期，抑制子宫内膜增生。炔雌醇环丙孕酮可作用于中枢，抑制垂体分泌促性腺激素，抑制卵巢分泌雌激素，导致子宫内膜萎缩，月经量减少，脱落完整，出血时间短[9-10]。本研究结果表明，炔雌醇环丙孕酮组在短时间内有效控制子宫异常出血，治疗后明显改善患者的月经情况，患者月经量明显减少，周期规律；血红蛋白水平增加，子宫内膜厚度变薄，有效率高达 90%以上。口服炔雌醇环丙孕酮的患者 E2、孕激素水平明显下降，说明炔雌醇环丙孕酮对体内激素水平有一定的调节作用。治疗前后，患者肝肾功能无明显变化，不良反应较少，与文献[11]报道一致。

LNG-IUS 在子宫内发挥局部孕激素作用，可占据孕激素受体，拮抗子宫内膜增生。研究表明，LNG-IUS 能够有效治疗围绝经期功血，其疗效比炔雌醇环丙孕酮更明显，且复发率低于炔雌醇环丙孕酮组。除此之外，LNG-IUS 能够改善患者血脂代谢，治疗后，患者胆固醇、脂蛋白等血脂水平有所改善，TC、TG 水平有所降低，LDL、Apo B 减少程度和 HDL、Apo A1 的升高更明显，说明 LNG-IUS 对降低血脂有一定的作用，但更主要的是改善血脂各成分比例，升高 HDL、Apo A1 水平，帮助围绝经期女性降低罹患心血管疾病的风险。LNG-IUS 对肝肾功能几乎无影响，常见的不良反应为阴道不规则出血，随使用时间推移可自行恢复。

本研究结果显示，与炔雌醇环丙孕酮相比，LNG-IUS 复发率低且疗效更明显，治疗后只需定期随访而不需服用药物，使用更方便，患者依从性更高。此外，LNG-IUS 还具有改善患者血脂功能的作用，另有文献[12-13]报道，LNG-IUS 能够有效治疗子宫腺肌症、子宫内膜异位症等子宫内疾病，可预防和改善围绝经期功血患者子宫疾病发生。

综上所述，炔雌醇环丙孕酮和 LNG-IUS 都是治疗围绝经期功血的有效方法，但综合各方面来考虑，LNG-IUS 更具有治疗优势。

参考文献

[1]　乐杰. 妇产科学[M]. 2 版. 北京：人民卫生出版社，2004：330-337.

[2]　张彤光，宋伟奇. 宫腔内灌注治疗围绝经期功血研究进展[J]. 内蒙古民族大学学报：自然科学版，2014，29(6)：697-699.

[3]　祁燕，雷蕾. 炔雌醇环丙孕酮治疗无排卵性功能失调子宫出血中的临床应用[J]. 山西医药杂志，2012，41(6)：598-600.

[4]　骆丽芳. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗围绝经期功能性子宫出血的临床观察[J]. 泰山医学院学报，2013，34(3)：201-204.

[5]　郑红霞. 左炔诺孕酮用于治疗围绝经期功血的临床效果观察[J]. 吉林医学，2014，35(21)：4648-4649.

[6]　侯慧贤. 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疗效分析[J]. 医药论坛杂志，2014，35(6)：53-54.

[7]　何艳，万晓慧，马彩玲. 左炔诺孕酮宫内缓释系统和炔雌醇环丙孕酮治疗无排卵性功能失调性子宫出血临床疗效比较[J]. 中国新药与临床杂志，2010，29(1)：35-39.

[8]　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血的疗效比较[J]. 中华全科医学，2013，11(8)：1211-1212.

[9]　冯艳霞，邵长好. 围绝经期功能失调性子宫出血的药物治疗进展[J]. 临床军医杂志，2009，37(3)：502-504.

[10]　孙磊. 炔雌醇环丙孕酮治疗青春期功血的临床疗效和安全[J]. 中国实用医药，2013，8(7)：180-181.

[11]　赵明珠. 炔雌醇环丙孕酮片治疗青春期功血的临床疗效及安全性分析[J]. 中国医药导刊，2012，14(6)：1059-1060.

[12]　张璞. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌症的临床效果研究[J]. 中国实用医药，2015，10(4)：106-107.

[13]　李萍. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 药物流行病学杂志，2014，23(2)：83-85.

(收稿日期：2015-02-25　　修回日期：2015-03-15)

(上接第 2064 页)

[5]　刘静，杨靖娴，王树琴，等. 2007～2010 年粪肠球菌、屎肠球菌耐药性变迁分析[J]. 国际检验医学杂志，2011，32(8)：838-840.

[6]　胡付品，朱德妹，汪复，等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志，2014，21(5)：365-374.

[7]　张侠家，沈继录，贾伟华，等. 耐万古霉素肠球菌耐药表型检测和基因型分析[J]. 安徽医科大学学报，2014，15(5)：662-664.

[8]　熊辉，郑波，王珊，等. 急诊科分离的万古霉素耐药肠球菌的耐药性与同源性研究[J]. 中国临床药理学杂志，2011，27(11)：819-821.

[9]　杨靖娴，刘静，邵冬华，等. 耐万古霉素肠球菌的耐药与毒力基因检测[J]. 实用医学杂志，2014，30(1)：132-136.

[10]　徐韫健，梁权辉，刘长连，等. 氨基糖苷类高水平耐药肠球菌的耐药及分子机制的研究[J]. 中国实验诊断学，2013，17(10)：1845-1849.

[11]　Qi C，Zheng X，Obtas A，et al. Comparision of testing methods for detection of decreased linezolid susceptibilitydue to G2576T mutation of the 23S rRNA gene in Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis[J]. J Clin Microbiol，2006，44(3)：1098-1110.

(收稿日期：2014-12-25　　修回日期：2015-02-22)