

米非司酮与醋酸甲羟孕酮片对异常子宫出血患者 子宫内膜厚度及生殖激素的影响

刘国艳, 马金波, 唐月玲

(金湖县人民医院妇产科, 江苏 淮安 211600)

【摘要】目的 探讨米非司酮联合醋酸甲羟孕酮片治疗异常子宫出血的效果, 以及对患者子宫内膜厚度、促黄体生成素 (LH)、促卵泡生成素 (FSH)、孕酮 (P)、雌二醇 (E_2) 水平的影响。**方法** 以随机数字表法将金湖县人民医院 2021 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 88 例异常子宫出血患者分为对照组 (44 例, 醋酸甲羟孕酮片治疗), 观察组 (44 例, 米非司酮与醋酸甲羟孕酮片联合治疗), 均治疗 3 个月。比较两组患者治疗效果, 止血时间, 治疗前后子宫内膜厚度、血红蛋白 (Hb) 含量及血清 LH、FSH、P、 E_2 水平。**结果** 对照组患者临床总有效率为 81.82%, 观察组为 95.45%, 两组相比, 观察组更高; 与对照组比, 观察组患者出血控制时间、完全止血时间均更短; 与治疗前比, 治疗后两组患者子宫内膜厚度均减小, 血清 LH、FSH、P、 E_2 水平均降低, Hb 含量均升高, 与对照组比, 观察组患者子宫内膜厚度减小幅度更大, 血清 LH、FSH、P、 E_2 水平降低幅度更大, Hb 含量升高幅度更大 (均 $P<0.05$)。**结论** 在醋酸甲羟孕酮片治疗异常子宫出血的基础上, 联合米非司酮治疗可进一步提高临床治疗效果, 还可有效抑制患者子宫内膜增厚与生殖激素的释放。

【关键词】 异常子宫出血; 米非司酮; 醋酸甲羟孕酮片; 子宫内膜厚度; 生殖激素

【中图分类号】 R711.52

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.11.0055.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.11.019

异常子宫出血是妇科常见病, 指与正常月经不同的源自子宫腔的出血, 主要由于卵巢功能退化性改变所致, 症状是与正常月经的周期频率、规律性、经期持续时间、经期的出血量等任一项不符, 久治不愈极易导致贫血, 对女性身心健康造成影响。异常子宫出血患者可通过手术或药物治疗, 其中诊刮术、宫腔镜手术等疗效确切, 但由于对患者创伤性较大, 不利于预后的改善, 故临床多首先采用药物治疗^[1]。醋酸甲羟孕酮片是临床治疗异常子宫出血的常见药物, 可改善患者症状, 减少出血量, 但单一采用该药物治疗起效较慢, 且停药后疾病复发率较高^[2]; 米非司酮是一种强孕激素拮抗剂, 可与孕酮竞争受体, 从而起到抗孕酮功效, 以抑制子宫内膜的增生, 改善雌激素受体与孕酮受体的平衡状态, 在醋酸甲羟孕酮片治疗异常子宫出血的基础上, 联合米非司酮治疗, 对提高患者治疗效果具有积极意义^[3]。本研究选取 88 例异常子宫出血患者, 旨在探讨米非司酮与醋酸甲羟孕酮片联合治疗对患者子宫内膜厚度及生殖激素的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将金湖县人民医院 2021 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 88 例异常子宫出血患者分为两组, 各 44 例。对照组患者年龄 41~55 岁, 平均 (47.86 ± 5.27) 岁; 病程 0.5~3 年, 平均 (1.53 ± 0.45) 年。

观察组患者年龄 41~54 岁, 平均 (48.13 ± 5.14) 岁; 病程 0.5~4 年, 平均 (1.61 ± 0.42) 年。两组间上述基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《异常子宫出血诊断与治疗指南》^[4] 中的相关诊断标准者; 入组前未进行激素类药物治疗者; 意识清晰、认知正常者等。排除标准: 合并凝血功能异常者; 伴有生殖系统感染者; 合并药物过敏者; 合并心、脑、肝、肾等严重损伤者等。此研究经金湖县人民医院医学伦理委员会审核后批准实施, 患者或家属对本研究所用药物相关义务及不良反应均知晓, 并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者口服醋酸甲羟孕酮片 (浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字 H33020715, 规格: 2 mg/片) 治疗, 10 mg/次, 2 次/d, 患者止血后每隔 3 d 减量 1/3, 逐渐调整直至维持量 10 mg/d。在对照组的基础上, 观察组患者联合米非司酮片 (武汉九珑人福药业有限责任公司, 国药准字 H20083780, 规格: 10 mg/片) 口服治疗, 10 mg/次, 1 次/d, 睡前口服。两组患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标 ①两组患者治疗效果比较。其中显效: 服药 7 d 内阴道停止出血, 用药 3 个月经量恢复正常且经期恢复至 1 周以内; 有效: 用药 14 d 后阴道出血停止, 用药 3 个月经量恢复正常, 经期明显缩短, 但还在 1 周及以上; 无效: 持续用药 3 个月后, 均未能有效控制出

血，经量及经期均未恢复正常^[3]。总有效率 = 显效率 + 有效率。②两组患者止血情况及子宫内膜厚度、血红蛋白（Hb）含量比较。止血情况包括出血控制时间（第1次用药至出血明显减少的时间）与完全止血时间（第1次用药至完全止血时间）。以超声诊断仪[通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司，型号：Voluson E8]检查患者治疗前后子宫内膜厚度；分别于患者治疗前后空腹状态下采血5 mL，以全自动血液细胞分析仪（深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司，型号：BC-5310 CRP）检测患者Hb含量。③两组患者性激素水平比较。采血方式同②，离心（3 000 r/min, 15 min）分离取血清，采用放射免疫分析法检测血清促黄体生成素（LH）、促卵泡生成素（FSH）、孕酮（P）、雌二醇（E₂）水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据，计数资料（治疗效果）以[例（%）]表示，行 χ^2 检验。计量资料（止血时间、子宫内膜厚度、Hb含量及血清LH、FSH、P、E₂水平）均经K-S法检验证实符合正态分布且方差齐，以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 对照组患者临床总有效率为81.82%（36/44），观察组为95.45%（42/44），两组相

比，观察组更高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

2.2 两组患者止血时间及子宫内膜厚度、Hb含量比较 与对照组比，观察组患者出血控制时间、完全止血时间均更短；与治疗前比，治疗后两组患者子宫内膜厚度均减小，Hb含量均升高，与对照组比，观察组子宫内膜厚度减小幅度更大，Hb含量升高幅度更大，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 两组患者性激素水平比较 相较于治疗前，治疗后两组患者血清LH、FSH、P、E₂水平均降低，与对照组比，观察组患者血清LH、FSH、P、E₂水平降低幅度更大，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表3。

3 讨论

异常子宫出血不仅会表现月经状况的异常，而且随着病程持续时间的延长，患者还会出现乏力、精神萎靡、继发性感染、失血性贫血等症状，对患者的身心、生活与工作等均会造成严重的影响。药物是异常子宫出血的重要治疗方式，且以激素类药物为主，醋酸甲羟孕酮片是临床常见的孕激素类药物，主要由孕酮衍生而成，能够促使增生期子宫内膜进一步转化为分泌期子宫内膜，使其出现蜕膜样变，进而完全脱落，达到止血及保护子宫内膜的目的。但是，单独的激素治疗易造成机体的分泌功能紊乱，部分患者服药治疗后发生不良反应或存在病情反复的现象，因

表 1 两组患者治疗效果比较 [例（%）]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	44	16(36.36)	20(45.45)	8(18.18)	36(81.82)
观察组	44	20(45.45)	22(50.00)	2(4.55)	42(95.45)
χ^2 值					4.062
P 值					<0.05

表 2 两组患者止血情况及子宫内膜厚度、Hb 含量比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	出血控制时间 (d)	完全止血时间 (d)	子宫内膜厚度 (mm)		Hb 含量 (g/L)	
				治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	3.13±0.32	4.34±0.57	12.35±1.14	10.17±1.04*	80.74±10.67	107.42±10.74*
观察组	44	1.85±0.23	3.09±0.43	12.24±1.24	7.86±0.85*	81.17±10.52	116.74±12.07*
t 值		21.545	11.613	0.433	11.408	0.190	3.826
P 值		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。Hb：血红蛋白。

表 3 两组患者性激素水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	LH(U/L)		FSH(U/L)		P(mg/L)		E ₂ (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	51.58±6.74	31.25±2.45*	42.57±3.94	29.24±4.68*	6.35±1.86	4.42±0.75*	331.76±30.97	260.65±39.07*
观察组	44	51.61±6.68	18.16±1.73*	42.14±3.82	21.15±4.12*	6.39±1.74	3.24±0.13*	330.77±31.45	181.23±32.11*
t 值		0.021	28.950	0.520	8.607	0.104	10.283	0.149	10.417
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。LH：促黄体生成素；FSH：促卵泡生成素；P：孕酮；E₂：雌二醇。

此需进行联合治疗,在改善患者病情的同时调节患者的分泌功能^[5]。

米非司酮是一种常用的孕激素受体拮抗药,能够拮抗孕激素,促进内膜萎缩,非竞争性抑制雌激素,抑制内膜组织中雌激素受体的表达,调节激素水平,同时还能够对子宫内膜血管的生成形成抑制,达到止血效果^[6]。通过观察两组治疗效果及止血时间发现,观察组患者临床总有效率高于对照组,出血控制时间、完全止血时间均短于对照组,说明在醋酸甲羟孕酮片治疗异常子宫出血的基础上,联合米非司酮治疗的效果较好,对于患者出血症状的改善效果更佳。

子宫内膜厚度正常为 6~12 mm,无固定值,其主要根据女性月经周期阶段变化而改变,子宫内膜主要由功能层和基底层组成,其主要作用是可以形成月经,其厚度主要受到卵巢雌激素和孕激素共同调节,当发生异常子宫出血时,雌激素水平较高或雌激素不断刺激可导致子宫内膜增厚^[7];Hb 含量可判断患者是否处于贫血状态,异常子宫出血患者失血量大,导致 Hb 含量较低,患者可能出现贫血^[8]。醋酸甲羟孕酮片可直接作用于子宫内膜,并对下丘脑起到负反馈作用,从而抑制卵巢排卵与子宫内膜的增生;联合米非司酮通过抑制孕酮,抗性激素水平对子宫内膜的增殖形成阻碍作用,继而使子宫内膜厚度下降,发挥有效的止血功效,促使患者 Hb 恢复^[9-10]。本研究结果显示,与治疗前比,治疗后两组患者子宫内膜厚度均呈减少趋势,与对照组比,观察组减少幅度更大;两组患者 Hb 含量均呈升高趋势,与对照组比,观察组升高幅度更大,说明在醋酸甲羟孕酮片治疗异常子宫出血的基础上联合米非司酮治疗,可显著改善患者子宫内膜厚度、Hb 含量,有效抑制患者子宫内膜增生。

LH、FSH 的功能均为促进排卵,两者协同可形成黄体,促进孕激素分泌;P 为黄体分泌,主要促进子宫内膜的进程,加速其进入分泌期;E₂ 则是由卵泡分泌,对子宫内膜的增殖亦有一定的促进作用^[11]。通过观察两组患者性激素指标发现,与治疗前比,治疗后两组患者血清 LH、FSH、P、E₂ 水平均呈降低趋势,与对照组相比,观察组患者血清 LH、FSH、P、E₂ 水平降低幅度更大,提示在醋酸甲羟孕酮片治疗异常子宫出血的基础上,联合米非司酮治疗,可调节患者生殖激素水平,改善患者临床症状。究其原因可能为,米非司酮与子宫内膜孕激素受体亲和力较高,能够竞争性结合孕激素受体,且能够通过抗雌激素结合,达到抑制子宫内膜增生的目的;此外,米非司酮与醋酸甲羟孕酮片均能够对下丘脑垂体卵巢轴产生干扰,抑制促性腺激素分泌减少,从而抑制排卵,下调患者机体内的生殖激素水平。两种药物联合使用能够增强其生殖激素调

节作用,进而抑制其 LH、FSH、P、E₂ 的分泌,改善患者生殖激素水平^[12-13]。

综上,在醋酸甲羟孕酮片治疗异常子宫出血的基础上,联合米非司酮治疗的效果较好,还可有效抑制患者子宫内膜增厚与生殖激素的释放,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 朱蒙娇,周婉平,刘海燕.米非司酮联合地屈孕酮片对功能性子宫出血患者内分泌及子宫内膜微血管密度的影响[J].中国妇幼保健,2022,37(17):3151-3154.
- [2] 李燕,张爱英,臧学利,等.雌激素联合醋酸甲羟孕酮治疗功能失调性子宫出血患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(20):3208-3211.
- [3] 李慧.米非司酮与醋酸甲羟孕酮片在治疗异常子宫出血中的效果[J].黑龙江医药,2021,34(1):125-126.
- [4] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组.异常子宫出血诊断与治疗指南[J].中华妇产科杂志,2014,49(11):801-806.
- [5] AYESHA B N, CHANDRA H C L, PUKALE R S. Evaluation of endometrial thickness with transvaginal ultrasonography in perimenopausal women presenting with abnormal uterine bleeding and correlation with its histopathological findings[J]. Obstet Gynecol, 2019, 8(11): 4496-4502.
- [6] 雷春华.醋酸甲羟孕酮联合米非司酮治疗功能性子宫出血的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2020,13(36):92-94.
- [7] 李杰芬.临床采用醋酸甲羟孕酮片和米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的有效性[J].北方药学,2020,17(7):168-169.
- [8] 费梦,范文.米非司酮与醋酸甲羟孕酮片对异常子宫出血患者子宫内膜厚度及生殖激素的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(2):154-157.
- [9] 陈晓明.米非司酮联合醋酸甲羟孕酮治疗功能性子宫出血的效果及对血清 VEGFA、sFlt-1 的影响[J].医学信息,2022,35(1):122-125.
- [10] 郭睿,邓春霞,张凡.曼月乐联合米非司酮对围绝经期异常子宫出血并轻中度贫血患者月经量、血红蛋白及性激素的影响[J].解放军医药杂志,2022,34(10):85-88.
- [11] 和丽敏.米非司酮与醋酸甲羟孕酮片治疗子宫异常出血临床疗效观察[J].现代诊断与治疗,2020,31(11):1743-1745.
- [12] 赵婷,陈芳.醋酸甲羟孕酮联合米非司酮治疗功能性子宫出血对 LH 及 FSH 的影响[J/CD].实用妇科内分泌电子杂志,2020,7(32):14-15.
- [13] 谭冬冬.米非司酮及醋酸甲羟孕酮片治疗异常子宫出血对患者子宫内膜厚度与 FSH、E₂、LH、P 水平的影响[J].微量元素与健康研究,2023,40(2):33-34.