

米非司酮对围绝经期功能性子宫出血患者的安全性及有效性

李 帅, 田 巍

(徐水县人民医院, 河北 保定 072550)

[摘 要] **目的:** 探讨米非司酮对围绝经期功能性子宫出血患者的安全性及有效性。**方法:** 70 例围绝经期功能性子宫出血患者均分为对照组(刮宫术联合去氧孕烯炔雌醇片治疗)及观察组(米非司酮治疗), 随访 6 月, 比较两组患者的治疗总有效率及复发率, 比较 2 组患者的子宫内膜厚度、Hb、子宫体积、卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平; 同时观察两组患者发生恶心、腹泻、皮疹等不良反应发生率。**结果:** 6 个月随访结束前, 观察组患者治愈率和总有效率高于对照组($P < 0.05$), 治疗前, 两组患者子宫内膜厚度、Hb 及子宫体积及卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者的子宫内膜厚度变薄、Hb 水平升高、子宫体积缩小, 卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平降低, 观察组变化更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组不良反应发生率及复发率显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血效果优于刮宫术联合去氧孕烯炔雌醇片治疗, 可显著下调围绝经期功能性子宫出血患者激素水平。

[关键词] 米非司酮; 围绝经期; 功能性子宫出血; 子宫内膜厚度; 血红蛋白

[中图分类号] R969.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)12-1455-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.12.020

Safety and Effectiveness of Mifepristone in Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding during Peri-Menopausal Period

LI Shuai, TIAN Wei

(the People's Hospital of Xushui County, Baoding 072550, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the safety and efficacy of mifepristone on dysfunctional uterine bleeding during peri menopausal period. **Methods:** 70 cases of peri menopausal dysfunctional uterine bleeding were randomly divided into control group (curettage treatment combined with desogestrel and ethinylestradiol tablets treatment) and observation group (mifepristone treatment). After 6 month follow-up, the total effective rate and recurrence rate were compared between the 2 groups. And endometrial thickness, Hb, uterine volume, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol level were also compared between the two groups of patients. Meanwhile, nausea, diarrhea, rash and other adverse reaction incidence were observed and compared between the two groups. **Results:** Before the end of 6 months of follow-up, the cure rate and total efficiency in the observation group was higher than those of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no statistically significant differences in the endometrial thickness, Hb, uterine volume, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol level between observation group and control group. After treatment, the endometrial thickness of was thinner, the level of Hb was increased, the volume of uterus was reduced, and the level of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol were decreased in the two groups. There were statistically significant differences in these changes between the observation group and the control group. The incidence rate of adverse reaction and recurrence rate in the observation

group were significantly lower than their counterparts in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Mifepristone is better than curettage treatment combined with desogestrel and ethinylestradiol tablets in treatment of dysfunctional uterine bleeding during peri-menopausal period and can significantly decrease hormone levels in patients.

[**Key words**] mifepristone; peri-menopausal period; dysfunctional uterine bleeding; endometrial thickness; hemoglobin

围绝经期功能性子宫出血是妇科常见的疾病,多由神经内分泌系统功能失调所致^[1]。除了卵巢功能失调之外,还与子宫内膜血管形态异常、纤溶活性增强、局部前列腺素的生成异常、溶酶体的数量及功能异常等相关^[2]。既往针对围绝经期功能性子宫出血的治疗以刮宫术为主,虽然可以取得一定效果,但是术后复发率较高^[3],目前对该病的治疗由手术转向药物保守治疗^[4]。米非司酮是新型的抗孕激素药物,无孕激素、雌激素活性,进入体内后可直接作用于子宫内膜,抑制子宫内膜增长、抗子宫内膜增殖,达到抑制子宫出血的目的^[5-6]。但其用药安全及有效性少有报道^[7-8]。本研究采用米非司酮对围绝经期功能性子宫出血患者进行治疗,探讨其用药的安全性及有效性,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2015 年 3 月~2016 年 3 月收治的围绝经期功能性子宫出血患者 70 例,诊断参考文献[4]: 40~55 岁、以子宫不规则出血为典型症状、宫腔镜内膜活检提示子宫内膜呈增生期变化或增生过长,无分泌现象。纳入标准:围绝经期功能性子宫出血者、血红蛋白(Hb) > 60 g/L、研究开始前 3 个月未服用激素药物。排除宫内节育器、生殖道炎症、外伤、肿瘤所致出血,排除合并全身严重器质性疾病、临床依从性差、既往有去氧孕烯炔雌醇片或米非司酮过敏史及禁忌者,排除血液系统疾病者。经医院伦理委员会批准并患者签署知情同意书,将患者随机分为观察组和对照组,每组 35 例。对照组患者 40~55 岁,平均 (46.50 ± 1.25) 岁;病程 6 个月~3 年,平均 (1.28 ± 0.22) 年;Hb $69.48 \sim 78.37$ g/L,平均 (77.42 ± 1.35) g/L。观察组 42~54 岁,平均 (46.38 ± 1.22) 岁;病程 5 个月~3 年,平均 (1.25 ± 0.20) 年;Hb $68.59 \sim 78.44$ g/L,平均 (77.45 ± 1.40) g/L。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

对照组患者刮宫术后第 5 天起口服去氧孕烯炔雌醇片(荷兰奥斯欧加农, H20120041) 1 片/次、2 次/d,服用 3 d 后减量为 1 次/d,连续服用 21 d,待撤退性出血 5 d 后继续服用,持续治疗 3 个月。观察组患者不行刮宫术,直接口服米非司酮(上海新华制药有限公司,国药准字 H10950202) 1 片/次、1 次/d(25 mg/片),连用 3 个月。疗程结束后所有患者随访 6 个月。

1.3 观察指标

比较治疗前和 6 个月随访结束前 2 组患者的子宫内膜厚度、Hb、子宫体积及血清卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平。疗效判断参考文献[6]:治愈为子宫不规则出血症状消失、Hb > 100 g/L,显效为子宫不规则出血症状基本消失, Hb 在 $90 \sim 100$ g/L,有效为不规则出血症状明显缓解, Hb 在 $80 \sim 90$ g/L;无效为子宫不规则出血症状未改善, Hb < 80 g/L;总有效率(%) = (治愈 + 显效 + 有效)/总例数 $\times 100\%$ 。Hb 采用上海酶联生物科技有限公司生产的血红蛋白检测试剂盒进行测定,子宫内膜厚度及子宫体积在 B 超测定;卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平采用上海研晶生物技术有限公司生产的人雌激素 ELAISA 检测试剂盒进行测定。同时比较两组患者恶心、腹泻、皮疹、食欲不振等不良反应发生率及复发率。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件处理,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用 t 检验,计数资料采用率(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总有效率、不良反应发生率及复发率

6 个月随访结束前,观察组患者治愈率和总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血效果

更佳。见表 1。观察组不良反应发生率及复发率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血更具安全性。见表 2。

表 1 两组围绝经期功能性子宫出血患者治疗效果

Tab. 1 Comparison of therapeutic effects of two groups of patients with dysfunctional uterine bleeding during peri-menopausal period

组别	n	疗效(n, %)				总有效率 (%)
		治愈	显效	有效	无效	
对照组	35	5 (14.3)	14 (40)	9 (25.7)	7 (20)	80
观察组	35	10 (28.6)	15 (42.9)	7 (20)	3 (8.6)	91.4
χ^2		6.068	0.173	0.922	5.302	5.302
P		0.014	0.677	0.337	0.021	0.021

2.2 子宫内膜厚度、子宫体积及 Hb、卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平

治疗前,两组患者子宫内膜厚度、Hb 及子宫体积及卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平比较,差

表 3 两组患者子宫内膜厚度、子宫体积及 Hb、卵泡刺激素、黄体生成素及雌二醇水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of endometrial thickness, Hb, uterine volume, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels between the two groups

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
子宫内膜厚度(mm)	1.15 ± 0.21	0.98 ± 0.15 ⁽¹⁾	1.14 ± 0.20	0.70 ± 0.12 ⁽¹⁾⁽²⁾
Hb(g/L)	77.42 ± 1.35	88.39 ± 1.41 ⁽¹⁾	77.45 ± 1.40	95.85 ± 1.45 ⁽¹⁾⁽²⁾
子宫体积(cm ³)	67.89 ± 1.31	65.29 ± 1.11 ⁽¹⁾	67.90 ± 1.30	63.47 ± 1.13 ⁽¹⁾⁽²⁾
卵泡刺激素	18.55 ± 1.35	10.45 ± 1.14 ⁽¹⁾	18.52 ± 1.50	7.84 ± 1.16 ⁽¹⁾⁽²⁾
黄体生成素	9.87 ± 1.13	6.66 ± 1.08 ⁽¹⁾	9.85 ± 1.15	4.98 ± 1.10 ⁽¹⁾⁽²⁾
雌二醇	342.44 ± 5.36	234.55 ± 5.55 ⁽¹⁾	342.50 ± 5.40	205.13 ± 5.47 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

3 讨论

临床研究证实,围绝经期功能性子宫出血的发生与中枢神经-下丘脑-垂体-卵巢的神经内分泌功能紊乱、女性激素正常周期性变化规律被打破息息相关^[7-8]。随着病程的拖延,将会给女性患者带来贫血、继发感染等不良后果,严重影响其生活质量^[9-10]。虽然刮宫术能够去除增生的子宫内膜,缓解患者的不规则出血症状,但无法纠正患者的神经内分泌紊乱,治疗后复发率较高。米非司酮是新型的抗孕激素药物,无孕激素、雌激素活性,进入患者体内后可直接作用于子宫内膜,继而实现抑

表 2 两组围绝经期功能性子宫出血患者不良反应发生率及复发率

Tab. 2 Comparison of incidence rate of adverse reaction and recurrence rate of two groups of patients with dysfunctional uterine bleeding during peri-menopausal period

组别	n	不良反应(n, %)					复发率 (%)
		恶心	腹泻	皮疹	食欲不振	总计	
对照组	35	3 (8.6)	2 (5.7)	2 (5.7)	1 (2.9)	8 (22.9)	20
观察组	35	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (11.4)	8.6
χ^2		2.998	0.953	0.953	0.000	4.654	5.302
P		0.083	0.329	0.329	1.000	0.031	0.021

异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的子宫内膜厚度变薄、Hb 水平升高、子宫体积缩小,卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平降低,观察组变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示米非司酮具有更好的治疗效果,同时可显著下调围绝经期功能性子宫出血患者激素水平。见表 3。

制子宫内膜增长、抗子宫内膜增殖的目的^[11-12]。本次随访 6 月结束时,对患者的治疗效果、不良反应及复发率进行调查,结果显示观察组患者经米非司酮治疗后总有效率和不良反应发生率显著优于同期对照组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时对两组患者治疗前及随访 6 月结束时两组患者子宫内膜厚度、Hb、子宫体积及血清卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平进行检测,结果发现,治疗前,两组患者子宫内膜厚度、Hb 及子宫体积及卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的子宫内膜厚度变薄、Hb 水平升高、子宫体积缩小,卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇水平降低,观察组

变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示米非司酮具有更好的治疗效果,同时可显著下调围绝经期功能性子宫出血患者激素水平。

综上,米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血效果优于刮宫术联合去氧孕烯炔雌醇片治疗,可显著下调围绝经期功能性子宫出血患者激素水平、安全性高,可作为临床治疗的优选方案推广使用。

4 参考文献

- [1] 陈禄英,侯雪梅,李波波,等.不同剂量米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血疗效分析[J].中国医药导刊,2014(1):114-115,117.
- [2] 季红珍,黄红燕,应翩.米非司酮与去氧孕烯炔雌醇片对围绝经期功能性子宫出血患者子宫内膜厚度的影响及疗效观察[J].中国性科学,2014(8):27-29.
- [3] 楼颖素,陈文波.去氧孕烯炔雌醇片联合米非司酮对围绝经期功能性子宫出血患者子宫内膜的影响观察[J].中国性科学,2015(12):73-75.
- [4] 郭艳芬,张志伟.功能失调性子宫出血的辨证施护[J].实用临床医药,2012(10):87-88.
- [5] 潘国强,王冬梅.米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的疗效与安全性[J].实用妇科内分泌电子杂志,2015(9):160-162.

- [6] 丘媚妮,饶煌珍,李琳.米非司酮治疗围绝经期子宫异常出血的最佳剂量探讨[J].现代临床医学,2016(1):39-40,43.
- [7] Farah H, Morgan, Marc J, et al. Mifepristone for management of Cushing's syndrome[J]. Pharmacotherapy, 2013(3):319-329.
- [8] 邓君霞,刘淑英.米非司酮连续用药与短周期疗法治疗围绝经期功能失调性子宫出血临床对比研究[J].现代实用医学,2016(5):651-653.
- [9] 罗茹蓉.妈富隆配合米非司酮对围绝经期功能性子宫出血患者的影响[J].甘肃科技,2016(9):111-112,125.
- [10] 高玉兰.米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血疗效与安全性的系统评价[J].世界最新医学信息文摘,2015(64):122-123.
- [11] 闫冬丽.大剂量米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的有效性与安全性[J].实用临床医药,2015(5):150-151.
- [12] 丁晓.醋酸曲普瑞林联合米非司酮治疗腹腔镜术后子宫内膜异位症[J].贵阳医学院学报,2015(12):1413-1416.

(2016-10-18 收稿,2016-12-05 修回)
中文编辑:吴昌学;英文编辑:刘 华

(上接第 1454 页)

- [4] Shouval DS, Biswas A, Goettel JA, et al. Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function [J]. Immunity, 2014 (5) : 706-719.
- [5] 傅益飞,孙乔,朱渭萍,等.2011 年上海市浦东新区社区居民急性腹泻病原谱监测分析[J].中华疾病控制杂志,2013(3):246-250.
- [6] 杨乐,赵建.急性感染性腹泻病原菌的分布及其耐药性分析[J].中国实用医药,2013(2):137-138.
- [7] Guarino A, Guandalini S, Lovecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea[J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2015 (Suppl. 1) : 37-45.
- [8] 高文妹,何国琴,杨珍才.左氧氟沙星治疗急性重症细菌性感染性腹泻疗效观察[J].临床医药实践,2010(3):343-344.
- [9] 张莉.C-反应蛋白和血常规测定的临床意义[J].当代医学,2012(36):93-94.
- [10] 李建成,易星航.急性缺血性脑卒中患者颈动脉斑块

- 与 IL-6 及 hs-CRP 的关系[J].贵阳医学院学报,2014(6):892-896.
- [11] 赵琪彦,王培昌.成人急性腹泻患者血常规和 C 反应蛋白变化及意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2012(2):145-146.
- [12] Sun YJ, Cao HJ, Song DD, et al. Probiotics can alleviate cardiopulmonary bypass-induced intestinal mucosa damage in rats [J]. Digestive Diseases and Sciences, 2013(6):1528-1536.
- [13] 尹万贵.C 反应蛋白定量测定诊断细菌性肠炎的准确性评价[J].中国医药指南,2011(6):42-43.
- [14] Ghimire S, Kyung E, Kang W, et al. Assessment of adherence to the CONSORT statement for quality of reports on randomized controlled trial abstracts from four high-impact general medical journals [J]. Trials, 2012(13):77.

(2016-10-15 收稿,2016-11-28 修回)
中文编辑:吴昌学;英文编辑:刘 华