

# 亮丙瑞林联合左炔诺孕酮治疗围绝经期异常子宫出血的疗效及对卵巢功能、炎症因子的影响

王朝萍<sup>1</sup>, 王倩<sup>2</sup>, 白晶<sup>2</sup>

(1. 郑州阳城医院 妇产科, 河南 登封 452470; 2. 郑州大学第一附属医院 妇科一病区, 河南 郑州 450000)

**摘要:** **目的** 探究亮丙瑞林联合左炔诺孕酮治疗围绝经期异常子宫出血的疗效, 并分析其对卵巢功能、炎症因子的影响。**方法** 选取2021年1月至2022年10月郑州阳城医院收治的101例围绝经期异常子宫出血患者为研究对象, 随机分为对照组(50例)和治疗组(51例)。对照组予以左炔诺孕酮治疗, 治疗组予以左炔诺孕酮联合亮丙瑞林治疗。对比两组临床疗效、子宫平滑肌功能、月经失血图(PBAC)评分及治疗前后卵巢功能[雌二醇(E<sub>2</sub>)、促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)]、炎症因子[白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C反应蛋白(CRP)]、氧化应激[8-异前列腺素F<sub>2α</sub>(8-iso-PGF<sub>2α</sub>)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、人活性氧自由基(ROS)、对氧磷酶-1(PON-1)]水平。治疗后随访6个月, 对比两组复发率、不良反应发生情况。**结果** 治疗组总有效率为94.12%高于对照组(80.00%)( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组子宫平滑肌功能改善幅度大于对照组( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组PBAC评分及E<sub>2</sub>、LH、FSH水平分别为(28.41±6.47)分、(205.21±58.04) pmol/L、(6.57±1.19) IU/L、(6.23±1.18) IU/L, 均低于对照组[(61.19±16.93)分、(271.49±60.49) pmol/L、(8.02±1.27) IU/L、(10.02±2.34) IU/L] ( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组血清IL-2、TNF-α、CRP、8-iso-PGF<sub>2α</sub>、ROS水平分别为(22.16±5.38) ng/L、(4.28±1.22) ng/L、(20.09±4.61) μg/L、(122.69±30.25) ng/mL、(264.16±68.05) pg/mL, 均低于对照组[(33.07±9.02) ng/L、(5.86±1.35) ng/L、(31.72±8.57) μg/L、(184.71±41.57) ng/mL、(300.19±86.63) pg/mL] ( $P<0.05$ ), 治疗组GSH-Px、PON-1水平分别为(329.64±59.86) U/L、(172.23±37.41) pg/mL, 均高于对照组[(302.27±60.71) U/L、(155.21±41.74) pg/mL] ( $P<0.05$ ); 治疗组复发率为3.92%, 低于对照组(18.00%) ( $P<0.05$ ), 而不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 亮丙瑞林联合左炔诺孕酮治疗围绝经期异常子宫出血的疗效确切且安全可靠, 可改善临床症状、子宫平滑肌功能、卵巢功能, 并可降低复发率, 可能与抑制炎症反应、氧化应激反应有关。

**关键词:** 围绝经期; 异常子宫出血; 亮丙瑞林; 促性腺激素释放激素激动剂; 卵巢功能

**中图分类号:** R711.52

异常子宫出血是指下丘脑-垂体-卵巢轴激素分泌失调所致异常子宫出血, 是围绝经期女性常见疾病之一, 临床表现为月经量增加、子宫出血, 临床常采用宫腔镜手术、左炔诺孕酮宫内节育系统等进行治疗, 但整体治疗效果不佳且复发率较高, 因而需寻找安全有效的治疗方案<sup>[1]</sup>。左炔诺孕酮可抑制雌激素受体合成, 促使子宫内膜对雌二醇反应性下降, 拮抗内膜增厚, 减少月经量, 但单一应用疗效有限<sup>[2-3]</sup>。亮丙瑞林可抑制卵巢分泌雌激素, 抑制垂体-性腺系统, 引起闭经<sup>[4]</sup>。但亮丙瑞林联合左炔诺孕酮在围绝经期异常子宫出血中应用报道相对较少, 基于此, 本研究主要探讨亮丙瑞林联合左炔诺孕酮治疗围绝经期异常子宫出血的疗效, 并分析其对卵巢功能、炎症因子的影响, 为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年10月郑州阳城医院围绝经期异常子宫出血患者101例为研究对象, 分为对照组( $n=50$ )和治疗组( $n=51$ )。对照组: 年龄40~58岁, 平均(48.63±4.21)岁, 病程2~10个月, 平均(6.16±1.72)个月, 体重指数17~30 kg/m<sup>2</sup>, 平均(23.18±3.02) kg/m<sup>2</sup>。治疗组: 年龄41~55岁, 平均(47.85±3.32)岁, 病程3~10个月, 平均(6.37±1.51)个月, 体重指数16~29 kg/m<sup>2</sup>, 平均(22.98±2.86) kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准(批号: 2023-12-036)。

纳入标准: 符合围绝经期异常子宫出血诊断标准<sup>[5]</sup>, 且经宫腔镜检查、病理活检等确诊; 符

合宫腔镜电切术治疗指征者；近 1 个月内未使用激素治疗药物者；精神认知正常者；未合并子宫器质性病变者；既往无滥用雌孕激素史者；签署知情同意书。排除标准：非子宫来源性阴道出血者；伴有严重重要脏器疾病、生殖系统或泌尿系统感染者；合并子宫肌瘤、凝血功能异常者；复发性围绝经期异常子宫出血者；合并内分泌疾病者；合并宫颈炎、盆腔炎等其他妇科疾病者。

### 1.2 治疗方法

两组予以宫腔镜电切术治疗，术后使用抗感染、维生素 B12 等药物治疗。在此基础上对照组口服左炔诺孕酮（上海信谊天平药业有限公司，国药准字 H20093259，规格：0.75 mg），1.5 mg/次，2 次/d，待阴道停止流血 3 d 后改为 0.75 mg/次，1 次/d，维持治疗 2 周，以 4 周为 1 个周期，连续治疗 3 个周期。治疗组予以亮丙瑞林（上海丽珠制药有限公司，国药准字 H20093852，规格：3.75 mg）联合左炔诺孕酮治疗，左炔诺孕酮治疗方案同对照组，同时在月经来潮后第 1 天开始皮下注射亮丙瑞林，3.75 mg/次，1 次/4 周，以 4 周为 1 个周期，连续治疗 3 个周期。

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效<sup>[6]</sup> 显效：临床症状、月经恢复至正常情况；有效：临床症状有所缓解，月经情况有所改善；无效：不符合上述标准。总有效率为显效率、有效率之和。

1.3.2 子宫平滑肌功能 采用 Logiq V5 Expert 多普勒超声诊断仪（中国通用电气医疗系统公司）检测两组治疗前后子宫内膜厚度、子宫平滑肌收缩幅度、子宫平滑肌收缩频率。

1.3.3 月经失血图（PBAC）评分、卵巢功能 采用 PBAC 评分评估月经量<sup>[7]</sup>：依据血染卫生巾面积进行分级，面积<1/3 记为 1 分，1/3≤面积≤3/5 记为 5 分，面积>3/5 记为 20 分；附有血块大小：血块≤20 mm 记为 1 分，血块>20 mm 记为 5 分，

以上述内容总和记为当月 PBAC 评分，评分越高则月经量越多。分别采集两组治疗前后空腹外周静脉血 3 mL，置于离心机内离心 15 min（3 000 r/min）分离血清冻存待测。采用放射免疫法检测血清雌二醇（E<sub>2</sub>）、促黄体生成素（LH）、促卵泡生成素（FSH）水平。

1.3.4 炎症因子、氧化应激水平 采用 ELISA 法检测血清白细胞介素-2（IL-2）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、C 反应蛋白（CRP）水平，上海酶联生物公司提供检测试剂盒。采用 ELISA 法检测血清 8-异前列腺素 F2α（8-iso-PGF2α）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、人活性氧自由基（ROS）、对氧磷酶-1（PON-1）水平，南京建成生物工程研究所提供检测试剂盒。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料均符合正态分布且以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用独立样本 *t* 检验；计数资料以百分率（%）表示，两组间比较采用  $\chi^2$  检验，等级资料比较采用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（ $\chi^2=4.487, P=0.034$ ），见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
治疗组	51	26(50.98)	22(43.14)	3(5.88)	48(94.12)
对照组	50	18(36.00)	22(44.00)	10(20.00)	40(80.00)

### 2.2 两组子宫平滑肌功能比较

治疗后治疗组子宫平滑肌功能改善幅度优于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表 2。

表 2 两组子宫平滑肌功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	子宫内膜厚度/mm		子宫平滑肌收缩幅度/g		子宫平滑肌收缩频率/(次/10 min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	51	7.16±1.09	4.02±1.24 <sup>†</sup>	6.03±1.01	9.18±2.06 <sup>†</sup>	6.03±1.01	9.16±2.05 <sup>†</sup>
对照组	50	7.08±1.36	5.19±1.33 <sup>†</sup>	6.11±1.26	8.02±1.67 <sup>†</sup>	5.98±1.29	8.04±2.11 <sup>†</sup>
<i>t</i>		0.327	4.574	0.352	3.105	0.217	2.706
<i>P</i>		0.745	<0.001	0.725	0.002	0.829	0.008

注：†与治疗前比较，*P*<0.05。

### 2.3 两组 PBAC 评分、卵巢功能比较

治疗后治疗组 PBAC 评分及 E<sub>2</sub>、LH、FSH 水

平低于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表 3。

表 3 两组 PBAC 评分、卵巢功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PBAC 评分/分		E <sub>2</sub> /(pmol/L)		LH/(IU/L)		FSH/(IU/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
治疗组	51	162.24±34.08	28.41±6.47 <sup>†</sup>	422.19±86.72	205.21±58.04 <sup>†</sup>	13.96±3.65	6.57±1.19 <sup>†</sup>	14.93±3.27	6.23±1.18 <sup>†</sup>
对照组	50	158.76±42.92	61.19±16.93 <sup>†</sup>	431.06±113.65	271.49±60.49 <sup>†</sup>	14.02±4.07	8.02±1.27 <sup>†</sup>	15.11±4.03	10.02±2.34 <sup>†</sup>
t		0.452	12.901	0.441	5.619	0.078	5.922	0.247	10.308
P		0.652	<0.001	0.660	<0.001	0.938	<0.001	0.806	<0.001

注: †与治疗前比较, P<0.05。

### 2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后治疗组血清 IL-2、TNF-α、CRP 水平低

于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 4。

表 4 两组炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-2/(ng/L)		TNF-α/(ng/L)		CRP/(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	51	42.93±10.31	22.16±5.38 <sup>†</sup>	8.22±1.74	4.28±1.22 <sup>†</sup>	45.93±11.31	20.09±4.61 <sup>†</sup>
对照组	50	43.31±11.42	33.07±9.02 <sup>†</sup>	8.13±1.71	5.86±1.35 <sup>†</sup>	46.18±12.32	31.72±8.57 <sup>†</sup>
t		0.176	7.399	0.262	6.173	0.106	8.516
P		0.861	<0.001	0.794	<0.001	0.916	<0.001

注: †与治疗前比较, P<0.05。

### 2.5 两组氧化应激水平比较

治疗后两组血清 8-iso-PGF2α、ROS 水平低于治疗前, GSH-Px、PON-1 水平高于治疗前, 且治

疗组变化幅度大于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 5。

表 5 两组氧化应激水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	8-iso-PGF2α/(ng/mL)		GSH-Px/(U/L)		ROS/(pg/mL)		PON-1/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	51	266.35±45.64	122.69±30.25 <sup>†</sup>	226.37±55.45	329.64±59.86 <sup>†</sup>	488.95±102.98	264.16±68.05 <sup>†</sup>	116.37±28.79	172.23±37.41 <sup>†</sup>
对照组	50	271.45±50.48	184.71±41.57 <sup>†</sup>	231.19±47.06	302.27±60.71 <sup>†</sup>	491.07±113.69	300.19±86.63 <sup>†</sup>	120.01±30.02	155.21±41.74 <sup>†</sup>
t		0.533	8.586	0.471	2.281	0.126	2.322	0.622	2.159
P		0.595	<0.001	0.639	0.025	0.900	0.022	0.535	0.033

注: †与治疗前比较, P<0.05。

### 2.6 两组复发率、不良反应比较

随访 6 个月, 无失访病例, 随访 6 个月后对照组复发率为 18.00% (9/50), 治疗组复发率为 3.92% (2/51), 治疗组复发率低于对照组 ( $\chi^2=5.156, P=0.023$ )。对照组恶心呕吐 2 例、体重增加 1 例、肢体水肿 1 例、腹部疼痛 1 例, 不良反应发生率为 10.00% (5/50), 治疗组恶心呕吐 2 例、体重增加 2 例、肢体水肿 2 例、腹部疼痛 1 例, 不良反应发生率为 13.73% (7/51), 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.335, P=0.563$ )。

## 3 讨论

围绝经期女性生殖内分泌变化主要体现在卵巢、下丘脑垂体功能改变, 女性进入围绝经期后孕激素水平降低, 子宫内膜持续增厚, 可引起异

常子宫出血, 其发病机制可能与下丘脑垂体正反馈调节敏感度降低、黄体功能改变、炎症反应、氧化应激反应等有关<sup>[8-10]</sup>。目前手术治疗联合药物治疗具有一定治疗效果。

左炔诺孕酮可拮抗性激素、中枢性受体, 降低炎症反应, 减少血栓素合成, 抑制子宫平滑肌痉挛, 抑制子宫内膜增生, 但长期使用可能引起闭经<sup>[11-12]</sup>。亮丙瑞林可增加机体腺系统兴奋性, 阻滞垂体生成, 抑制促性腺激素释放、卵巢分泌雌孕激素, 拮抗炎性反应、氧化应激反应<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示, 联合治疗可提高治疗效果。分析原因可能为联合治疗可刺激子宫内周平滑肌, 抑制月经期子宫痉挛性收缩, 阻滞子宫内膜侵入子宫肌层, 进而增强治疗效果。E<sub>2</sub>、LH、FSH 水平变化可用于评估卵巢功能, 且随着性激素水平发生变化, 可引起子宫内膜增生, 若未及

时治疗可引起子宫平滑肌功能异常<sup>[15]</sup>。本研究发现治疗后治疗组子宫平滑肌功能改善幅度大于对照组, PBAC 评分及 E<sub>2</sub>、LH、FSH 水平低于对照组, 这与赵国霞等<sup>[16]</sup>研究结果相近。分析其原因可能为联合治疗可影响垂体促性腺激素分泌, 控制卵巢滤泡、雌激素生成, 抑制子宫内膜增生, 增强子宫肌层收缩力, 增强子宫平滑肌功能, 以此达到治疗目的。

IL-2、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平升高可促进多种炎性介质释放, 加强炎症反应, 参与围绝经期异常子宫出血发生过程<sup>[17-19]</sup>。本研究结果显示, 联合治疗可降低血清 IL-2、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平。可能是因为联合治疗可快速止血, 改善盆腔环境, 抑制中性粒细胞、单核细胞聚集, 进而发挥抗炎作用。氧化-抗氧化失衡在子宫出血发生过程中发挥重要作用, 其中 8-iso-PGF2 $\alpha$ 、ROS 水平升高可诱导子宫内膜细胞损伤, 加重病情严重程度; GSH-Px、PON-1 可发挥抗氧化作用, 清除过多的氧自由基, 减轻子宫内膜细胞氧化损伤<sup>[20-21]</sup>。姚瑾<sup>[22]</sup>研究表明亮丙瑞林治疗子宫肌瘤, 可减轻氧化应激反应程度, 改善性激素状态, 并可降低炎症因子水平。本研究发现治疗组治疗后血清 8-iso-PGF2 $\alpha$ 、ROS 水平低于对照组, GSH-Px、PON-1 水平高于对照组, 提示联合治疗可增强机体抗氧化能力。究其原因可能为联合治疗可抑制氧化应激反应, 减轻子宫组织损伤, 进而提高治疗效果。同时本研究发现治疗组复发率低于对照组, 而两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 提示联合治疗可降低复发率且安全性良好。

综上所述, 亮丙瑞林联合左炔诺孕酮治疗围绝经期异常子宫出血, 可提高临床疗效, 改善临床症状, 促进子宫平滑肌功能、卵巢功能恢复, 并可降低炎症反应、氧化应激反应, 以此预防子宫出血复发, 且具有一定安全性。

## 参 考 文 献

- [1] 王永琴, 聂引凡, 李海英. 妈富隆联合地屈孕酮对围绝经期功能失调性子宫出血患者的疗效及对激素水平的影响[J]. 贵州医药, 2021, 45(12): 1942-1943.
- [2] 魏娜, 靳荣. 孕激素联合左炔诺孕酮宫内缓释系统对早期子宫内膜样腺癌患者 CA125 miR-21-5p 水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(20): 3862-3865.
- [3] 程海玲, 王宁, 王琛, 等. 云南红药胶囊联合左炔诺孕酮治疗功能失调性子宫出血的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(2): 283-287.
- [4] 卢晓静, 谢珍英, 邓丹, 等. 祛瘀化痰消瘤汤联合亮丙瑞林治疗子宫肌瘤疗效及微血管密度、组织中表皮生长因子受体、雌孕激素受体表达[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(11):

- 2474-2479.
- [5] 全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会生殖内分泌学组. 中国子宫内膜增生诊疗共识[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(10): 957-960.
- [6] 武富云. 左炔诺孕酮宫内节育系统联合屈螺酮炔雌醇片(II)对围绝经期异常子宫出血患者疗效研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(24): 4124-4126.
- [7] 冯力民, 夏恩兰, 黄晓武, 等. 应用月经失血图评估月经血量[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(1): 51.
- [8] 李劲, 王之珺, 易博, 等. 裸花紫珠分散片联合米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 224-226.
- [9] JEWSON M, PUROHIT P, LUMSDEN MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020, 69: 62-73.
- [10] DESTEPHANO CC, ALLYSE MA, ABU DABRH AMM, et al. Pilot study of women's perspectives when abnormal uterine bleeding occurs during perimenopause[J]. Climacteric, 2022, 25(5): 510-515.
- [11] 吕萍萍. 丹黄祛瘀胶囊联合左炔诺孕酮宫内节育系统对子宫肌瘤患者子宫血液流变学和趋化因子的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20): 2986-2989, 2993.
- [12] 濮莲芳, 金友存, 蔡钱根, 等. 重度子宫内膜异位术后左炔诺孕酮宫内缓释系统联合 GnRH-a 辅助治疗效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(1): 22-25.
- [13] 汪亚玲, 黄菊方. 丹鳖胶囊联合亮丙瑞林对子宫肌瘤患者性激素和炎症因子水平的影响[J]. 中国性科学, 2021, 30(5): 130-133.
- [14] 程萍, 魏君子, 刘爽. 亮丙瑞林联合大剂量孕激素对子宫内膜增生患者 PTEN、P16、上皮膜蛋白 2 的影响[J]. 中国性科学, 2022, 31(1): 117-120.
- [15] 余婧, 董玉琼, 徐静, 等. 宫腔镜电切术联合醋酸甲地孕酮治疗围绝经期异常子宫出血疗效观察[J]. 海南医学, 2022, 33(7): 883-886.
- [16] 赵国霞, 徐福霞, 徐娟. 亮丙瑞林联合曼月乐环对围绝经期异常子宫出血患者的效果及出血量的影响[J]. 中国全科医学, 2020, 23(S2): 149-151.
- [17] 徐艺, 陈霞, 顾金云, 等. 醋酸甲羟孕酮片联合复方炔诺酮片治疗围绝经期功能性子宫出血患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(6): 768-771.
- [18] 殷汝昌, 耿爱芝, 张春燕. 妇科养血颗粒联合屈螺酮炔雌醇治疗功能性子宫出血的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2098-2102.
- [19] 钟雅微, 张焯, 陈燕, 等. 黄体酮联合复方炔诺酮片治疗围绝经期功能失调性子宫出血患者的疗效及对血清 IL-2 和 TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(16): 3046-3049.
- [20] 龙宁, 刘跃辉, 徐凡, 等. 子宫内膜异位症患者凝血指标、炎症因子和氧化应激指标表达水平的价值[J]. 河北医药, 2020, 42(8): 1152-1155.
- [21] LIU M, ZHOU X, WANG XJ, et al. Curcumin alleviates bisphenol AF-induced oxidative stress and apoptosis in caprine endometrial epithelial cells via the Nrf2 signaling pathway[J]. Environ Toxicol, 2023, 38(12): 2904-2914.
- [22] 姚瑾. 亮丙瑞林注射液联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效与安全性分析[J]. 中国性科学, 2020, 29(8): 91-93.

(方丽蓉 编辑)