固本化瘀周期疗法对围绝经期崩漏患者卵巢功能的影响

方圆，叶咏菊，江伟华

丽水市中医院妇产科，浙江 丽水 323000

［摘要］**目的：**观察固本化瘀周期疗法对围绝经期崩漏患者卵巢功能的影响。**方法：**将符合纳入标准的崩漏患者80例，随机分为治疗组及对照组各40例。对照组予地屈孕酮片治疗，治疗组在对照组治疗方案的基础上予固本化瘀周期疗法治疗。观察2组治疗前后阴道出血情况、卵巢功能变化及复发率。**结果：**止血疗效总有效率治疗组92.5%，对照组87.5%，差异无统计学意义（$P>0.05$）；2组止血总疗效比较，经曼-惠特尼检验，差异有统计学意义（$P<0.05$），治疗组疗效优于对照组。治疗后，治疗组基础促卵泡生成素（FSH）、FSH/促黄体生成素（LH）均低于对照组，雌二醇（E_2）、抗缪勒管激素（AMH）均高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），治疗组卵巢功能优于对照组。**结论：**固本化瘀周期疗法联合地屈孕酮片治疗围绝经期崩漏在止血、改善卵巢功能方面均优于单独应用地屈孕酮片。

［关键词］崩漏；固本化瘀周期疗法；地屈孕酮片；卵巢功能；抗缪勒管激素；雌二醇

［中图分类号］R271.12 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）22-0100-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.22.020

Effect of Periodic Therapy of Cultivating the Vital Essence and Resolving Stasis on Ovarian Function of Patients with Metrorrhagia and Metrostaxis in Perimenopausal Period

FANG Yuan, YE Yongju, JIANG Weihua

Department of Obstetrics and Gynecology, Lishui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lishui Zhejiang 323000, China

Abstract: Objective: To observe the effect of periodic therapy of cultivating the vital essence and resolving stasis on ovarian function and recurrence rates of patients with metrorrhagia and metrostaxis in perimenopausal period. **Methods:** A total of 80 cases of patients with metrorrhagia and metrostaxis who met the inclusion criteria were randomly divided into the treatment group and the control group, with 40 cases in each group. The control group was treated with Dydrogesterone Tablets, and the treatment group was additionally treated with periodic therapy of cultivating the vital essence and resolving stasis based on the treatment plan of the control group. Vaginal bleeding, changes in ovarian function, and recurrence rates in the two groups were observed before and after treatment. **Results:** The total effective rate of hemostasis was 92.5% in the treatment group and 87.5% in the control group, there being no significant difference ($P>0.05$). The total hemostatic effects in the two groups were compared by Mann-Whitney test, the difference being significant ($P<0.05$), and the curative effect in the treatment group was better than that in the control group. After treatment, the levels of basal follicle-stimulating hormone (FSH) and FSH/ luteinizing hormone (LH) in the treatment group were lower than those in the control group, estradiol (E_2) and anti-mullerian hormone (AMH) were higher than those in the control group, differences

［收稿日期］2022-11-24
［修回日期］2023-09-29
［基金项目］浙江省名老中医专家传承工作室建设项目江伟华名老中医专家传承工作室（GZS2020051）
［作者简介］方圆（1989-），女，医学硕士，主治中医师，E-mail：fang0814yuan@163.com。

being significant ($P<0.05$). **Conclusion**: In the treatment of patients with metrorrhagia and metrostaxis in perimenopausal period, the periodic therapy of cultivating the vital essence and resolving stasis combined with Dydrogesterone Tablets is superior to simple treatment with Dydrogesterone Tablets in hemostasis, improving ovarian function.

Keywords: Metrorrhagia and metrostaxis; Periodic therapy of cultivating the vital essence and resolving stasis; Dydrogesterone Tablets; Ovarian function; Anti-mullerian hormone; Estradiol

围绝经期女性卵巢功能逐渐下降，下丘脑－垂体-卵巢轴功能紊乱，雌激素、孕激素水平下降，在此过程中极易出现异常子宫出血，据报道，围绝经期女性的所有妇科疾病咨询中，异常子宫出血约占70%以上[1]，且治疗后复发率高，可引起继发性感染、贫血、精神负担甚至子宫切除[2]，严重影响广大女性的生活及身心健康，给病人带来极大困扰，经流行病学调查研究发现，本病发病率为11%～13%[3]。围绝经期无排卵性异常子宫出血属中医崩漏范畴，崩漏指月经周期、经期、经量均严重紊乱，经血非时而下，或暴下不止或淋漓不尽。引起崩漏的原因很多，外感六淫、七情内伤、饮食劳倦、房事不节等均可致冲任损伤，经血失约而致崩漏，是妇科疑难病之一。女子七七则肾气虚衰、天癸渐竭，冲任失约而不能固摄经血，血不归经、瘀阻冲任而极易发为崩漏，围绝经期崩漏以脾肾亏虚、瘀血内阻最为常见，治宜补肾健脾，益气固本，化瘀止血。固本化瘀周期疗法联合地屈孕酮片临床用于围绝经期崩漏效果较好，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 年龄45～55岁；生命体征平稳；符合《妇产科学》[4]中异常子宫出血相关诊断标准；符合《中医妇科学》[5]、《中医妇科临床诊疗指南(试行)》[6]中崩漏脾气虚证、肾气虚证、血瘀证的辨证标准：阴道流血量多或淋漓不止，色淡红，质稀，有血块，面色㿠白，气短懒言，神倦乏力，头晕耳鸣，腰酸腿软，小腹刺痛或有积块，大便溏薄，尿频，舌质淡、有瘀点，脉沉涩；自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 排除标准 血红蛋白＜90 g/L；合并心、肺、肝、肾、造血系统、免疫系统等严重疾病者；合并恶性肿瘤、精神疾病者；生殖系统畸形、子宫黏膜下肌瘤、子宫内膜息肉、盆腔炎性疾病者；放置曼月乐环或3个月内使用性激素类药物治疗者。

1.3 一般资料 选取丽水市中医院2020年5月—2022年5月门诊患者共80例。根据随机数字表法将患者分成2组各40例。2组体质量指数(BMI)符合正态分布，经t检验，差异无统计学意义($P>0.05$)；2组年龄、孕次、产次、流产次数、病程均不符合正态分布，经秩和检验，差异均无统计学意义($P>0.05$)；2组贫血比例、子宫肌瘤比例、卵巢手术史比例、宫内节育器等情况经χ^2检验或Fisher精确检验，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。见表1。

表1 2组一般资料比较

项 目	治疗组(例数=40)	对照组(例数=40)	$t/\chi^2/Z$值	P值
年龄(岁)	48(47,50)	48(46,49)	-0.811	0.417
孕次	3(2,4)	3(2,4)	-0.657	0.511
产次	2(1,2)	2(1,2)	-0.101	0.920
流产次数	1.00(0,2.00)	1.00(0.25,2.00)	-1.036	0.300
BMI	23.29±2.09	22.90±2.16	0.829	0.410
病程	15.50(14.00,19.00)	17.00(15.25,21.75)	-1.468	0.142
贫血	15例	16例	0.053	0.818
子宫肌瘤	12例	11例	0.061	0.805
卵巢手术史	4例	2例	0.721	0.675①
宫内节育器	9例	12例	0.581	0.446

注：①卵巢手术史者较少，采用Fisher精确检验。

2 治疗方法

2.1 对照组 地屈孕酮片(雅培贸易有限公司，进口药品注册证号H20170221，规格：10 mg/片)，每次10 mg，每天2次，口服，连服15 d后停药，其后，每次月经第15天开始口服，连服10 d，连续治疗3个月经周期。若有贫血者予多糖铁复合物胶囊纠正贫

血[优锐医药科技(上海)有限公司，国药准字HJ20150626，规格：150 mg/片]，每次150 mg，每天1次，口服。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案的基础上加用固本化瘀周期疗法。基本方固本化瘀汤，处方：炙黄芪30 g，太子参20 g，炒白术、白芍各15 g，山茱萸、炒牡丹皮各10 g，三七粉3 g，陈皮、甘草各6 g。月经或崩漏期加益母草30 g，川牛膝15 g，独一味5 g，行气活血，祛瘀生新；血止后加杜仲、女贞子各10 g，旱莲草、桑寄生各15 g，补肾益气，养血填精。每天1剂，水煎取汁400 mL，分2次服用，连续治疗3个月经周期，观察疗效及症状变化。

治疗结束后观察随访3个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①止血疗效。治疗15天后观察阴道出血情况。②卵巢功能。观察2组治疗前后促卵泡生成素(FSH)、FSH/促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、抗缪勒管激素(AMH)情况。③安全性观察指标。治疗前后监测患者一般生命体征：体温、脉搏、呼吸、血压，并观察服药期间及服药后出现的不良反应，详细记录相关情况，以客观评价药物的安全性。

3.2 统计学方法 数据采用SPSS24.0进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布的采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，使用秩和检验；计数资料采用χ^2检验，若理论频数<5则采用Fisher精确检验；等级资料采用曼-惠特尼检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 止血疗效标准拟定如下。治愈：阴道血止；有效：阴道出血量较前有所减少，但仍有出血；无效：阴道出血无明显改善。

4.2 2组止血疗效比较 见表1。治疗15天后，止血疗效总有效率治疗组92.5%，对照组87.5%，2组总有效率比较，经Fisher精确检验，P=0.712，差异无统计学意义($P>0.05$)。但2组止血疗效经曼-惠特尼检验，Z=-3.814，差异有统计学意义($P<0.05$)，治疗组疗效优于对照组。

表2 2组止血疗效比较 例

组 别	例数	治愈	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	40	27	10	3	92.5
对照组	40	17	18	5	87.5

4.3 2组治疗前后FSH、FSH/LH比较 见表3。治疗前，2组FSH、FSH/LH比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。治疗后，治疗组FSH、FSH/LH均低于治疗前，差异均有统计学意义($P<0.05$)；对照组FSH高于治疗前，差异有统计学意义($P<0.05$)；对照组FSH/LH治疗前后比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，治疗组FSH、FSH/LH明显低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)，提示治疗组降低FSH、FSH/LH优于对照组。

4.4 2组治疗前后E_2、AMH比较 见表4。治疗前，2组E_2、AMH分别比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。治疗后，治疗组AMH升高，治疗前后比较，差异有统计学意义($P<0.05$)；治疗组E_2治疗前后比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，对照组E_2、AMH均低于治疗前，治疗前后比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后，治疗组E_2、AMH均高于对照组，2组比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)，提示治疗组疗效优于对照组。

4.5 安全性评价 在治疗过程中，治疗组出现药物不良反应有乳房胀痛1例次，头晕1例次，腹泻1例次，精神焦虑1例次；对照组发生药物不良反应

表3 2组治疗前后FSH、FSH/LH比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	例数	FSH(mIU/mL)				FSH/LH			
		治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
治疗组	40	33.67±28.08	23.53±21.29	6.674	<0.001	1.62±0.85	1.07±0.38	5.042	<0.001
对照组	40	32.28±29.12	37.16±31.46	-3.705	0.001	1.73±1.24	1.67±1.04	0.322	0.749
t值		0.217	7.471			-0.461	2.622		
P值		0.829	<0.001			0.646	0.011		

表4 2组治疗前后E_2、AMH比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	E_2（pmol/L）				AMH			
		治疗前	治疗后	Z值	P值	治疗前	治疗后	Z值	P值
治疗组	40	51.06(24.07，156.38)	83.63（32.15，159.00）	−1.814	0.070	0.56(0.15，0.77)	0.57(0.23，0.82)	−2.303	0.021
对照组	40	59.67(27.80，177.36)	41.70（18.87，138.60）	−1.996	0.046	0.34(0.13，0.98)	0.28(0.10，0.84)	−3.599	＜0.001
Z值		−0.500	−2.896			−0.236	−4.445		
P值		0.617	0.004			0.814	＜0.001		

有乳房胀痛1例次，恶心1例次，头痛1例次。2组总药物不良反应发生率分别为10.0%和7.5%，经Fisher精确检验，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

5 讨论

围绝经期也称绝经过渡期，是女性生殖功能衰老的一个生理变化阶段，包括从绝经前开始出现的内分泌、生物学和临床症状的变化至最后一次月经后1年[7]。围绝经期崩漏是临床常见病，临床上以排卵障碍型最为多见，性激素水平紊乱是引起围绝经期无排卵性异常子宫出血主要原因之一[8]，由于性激素对下丘脑－垂体－卵巢轴的正反馈作用下降，卵泡因老化对促性腺激素的刺激不敏感，不能发育至成熟排卵[9]。治疗第一要务是止血，最快速的方法就是诊刮术，既能快速止血，还能明确子宫内膜病理诊断[4]。除了诊刮术，手术治疗常包括宫腔镜检查下子宫内膜活检、子宫内膜去除术及子宫切除术[10]。围绝经期女性的无排卵周期频率逐渐增加，因而最早缺乏的是孕激素。孕激素子宫内膜脱落法适用于血红蛋白＞90 g/L，生命体征平稳且无禁忌证的围绝经期患者。地屈孕酮是一种天然孕激素，可用于治疗内源性孕酮不足引起的疾病，如先兆流产、痛经、子宫内膜异位症、闭经、功能失调性子宫出血、不孕症，应用于围绝经期异常子宫出血，发现其可缩短止血时间、改善性激素水平，提高子宫动脉的平均血流量、血流速度，改善局部微循环，更有利于子宫内膜的修复[11-12]。但围绝经期崩漏极易复发，诊刮后再次阴道流血就诊者并不少见，因此，保护卵巢功能、预防复发是治愈本病的另一关键，也是治疗难点。

本研究结果显示，采用固本化瘀周期疗法结合地屈孕酮片治疗围绝经期崩漏，其止血疗效明显优于对照组单纯使用地屈孕酮片。与对照组相比，中西医结合治疗可显著降低FSH、FSH/LH水平，提高AMH水平，而对照组患者AMH、E_2水平明显下降，说明卵巢功能随着年龄增长逐渐下降，而中西医结合治疗可相对提高E_2水平（与对照组相比较），调节卵巢功能。综上数据表明中西医结合治疗能弥补单纯使用孕激素的不足，提示补肾填精、健脾益气之剂可调节肾-天癸-冲任-胞宫轴，从而保护卵巢功能、预防崩漏复发，进而减少贫血、手术等并发症的风险。中医学理论认为，经水出诸肾，肾为封藏之脏，子宫的藏泄受到肾的调节，肾气充盛，则子宫藏泄有度。肾虚是引起崩漏的根源，围绝经期女性肾气渐衰，导致封藏失司、冲任失固，不能制约经血而使经血非时而下。刘完素提出“天癸已绝，乃属太阴经也”，围绝经期属天癸既行将绝者，经孕产乳耗伤气血，当培补后天，脾肾两虚是致病之本，围绝经期崩漏当从脾肾论治，有两项系统评价显示补肾法[13]、健脾法[14]治疗崩漏的总有效率高于西药组。崩漏患者大多病程长，或兼夹癥瘕、虚劳等疾病，虚实夹杂，单纯使用止血类中药，易止血留瘀，致出血淋漓不尽，因此，诸多医家曾提出“血瘀致崩”的观念，认为瘀血阻滞胞宫经络，使新血不得归经而出现崩漏。故本研究采用固本化瘀周期疗法，以补肾健脾益气、化瘀固冲止血为治法。针对本虚，主要是补脾益肾；针对瘀血，要灵活运用“通因通用”的理论，即活血化瘀疏通，瘀去新生。方中炙黄芪、太子参、炒白术健脾益气摄血，黄芪具有止血功能，能够提高机体免疫力，建立血管内皮自我保护机制，增加纤维蛋白原，缩短凝血酶原时间及部分凝血活酶时间[15]；山茱萸、杜仲、桑寄生、女贞子、旱莲草补肾填精、固冲止血，白芍养血敛阴，有研究发现白芍可调节内源性激素水平，改善卵巢功能而促进止血[16-17]；《本草纲目》记载三七可“止血散血定痛，主崩中经水不止”，现代药理研究发现，三七中含有多种成分，其中皂苷是其发

挥活血化瘀作用的主要物质，具有增加血小板，收缩血管，促进凝血酶的生成，减少出血的作用[18]；牡丹皮善清血热，而又活血，因而有凉血散瘀的功效，使血流畅而不留瘀，血热清而不妄行；独一味可活血、行瘀、消肿、止血；三七、炒牡丹皮、独一味合用可祛除离经之血，血止不留瘀；益母草活血化瘀通经，川牛膝引气血下行，经期两者合用可使瘀血下行而去，事半功倍；陈皮理气健脾；甘草调和诸药。诸药合用，既可补肾健脾以固本，又可化瘀止血，标本兼治，切对病机。

中医在治疗排卵障碍性异常子宫出血的过程中应用广泛，中西医结合治疗原则是中西医优势互补，缩短疗程，提高疗效，改善患者生活质量，需根据患者年龄、症状、贫血程度、有无生育需求及病证分型等制定不同的中西医结合止血和调整周期方案[19-20]。笔者对围绝经期崩漏患者采用固本化瘀周期疗法联合地屈孕酮片治疗，具有较好的调整月经周期和止血作用，并且可有效改善卵巢功能、预防复发，副作用少，且在治疗过程中，发现其对更年期相关症状，如潮热、多汗、腰酸等症状均有不同程度的缓解，值得临床运用。

[参考文献]

[1] GOLDSTEIN S R，LUMSDEN M A. Abnormal uterine bleeding in perimeno-pause[J]. Climacteric，2017，20(5)：414-420.
[2] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2版. 北京：人民卫生出版社，2005：2393.
[3] MARRET H，FAUCONNIER A，CHABBERT B，et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia：management of abnormal uterine bleeding before menopause[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol，2010，152(2)：133.
[4] 谢幸，孔北华，段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京：人民卫生出版社，2018：335.
[5] 刘敏如. 中医妇科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：456-457.
[6] 中华中医药学会. 中医妇科临床诊疗指南(试行)[M]. 北京：中国中医药出版社，2019：110-114.
[7] HARLOW S D，GASS M，HALL J E，et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10：addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging[J]. J Clin Endocrinol Metab，2012，97(4)：1159-1168.
[8] NARICE B F，DELANEY B，DICKSON J M. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding：a systematic review and meta-synthesis[J]. Bmc Family Practice，2018，19(1)：135-138.
[9] DELIGEOROGLOU E，KAROUNTZOS V. Dysfunctional uterine bleeding as an early sign of polycystic ovary syndrome during adolescence：an update[J]. Minerva Ginecol，2017，69(1)：68-74.
[10] MARNACH M L，LAUGHLIN-TOMMASO S K. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding[J]. Mayo Clin Proc，2019，94(2)：326-335.
[11] 马存福，索南草. 坤泰胶囊联合地屈孕酮和替勃龙治疗更年期综合征的临床疗效及对激素水平的影响[J]. 解放军预防医学杂志，2019，37(6)：104-105.
[12] 黄燕，黄冠君，沈小燕，等. 地屈孕酮片治疗异常子宫出血患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(19)：3006-3009.
[13] 贺晓霞，王永周，毛惠，等. 补肾中药治疗功能失调性子宫出血的Meta分析[J]. 湖南中医杂志，2019，35(2)：116-118.
[14] 马媛媛，曹立幸，郑玮琳，等. 健脾益气法治疗功能失调性子宫出血的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2015，21(17)：199-203.
[15] 刘珂，邱炳勋，邹利，等. 黄芪及其有效成分对内皮细胞及其连接的保护作用及机制研究进展[J]. 中草药，2016，47(21)：3912-3917.
[16] 代学华，叶永梅，郭停，等. 止血汤辅助治疗围绝经期功能性子宫出血临床研究[J]. 陕西中医，2017，38(1)：55-56.
[17] 高世华，李俊，张永丽，等. 滋阴调经颗粒治疗肝肾阴虚型围绝经期功能性子宫出血的临床疗效[J]. 世界中医药，2017，12(9)：2105-2108.
[18] 余纯. 三七提取物及其配伍的体内药动学研究[D]. 广州：广州中医药大学，2009.
[19] 刘杨杰，杨玉培，张丽，等. 中医治疗排卵障碍性异常子宫出血现状及影响因素分析[J]. 中国中医药信息杂志，2021，28(11)：98-102.
[20] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 排卵障碍性异常子宫出血中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志，2020，40(4)：391-400.

(责任编辑：刘淑婷)