

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.010

❖ 临床研究 ❖

# 去氧孕烯炔雌醇、地屈孕酮分别联合戊酸雌二醇治疗青春期排卵障碍性异常子宫出血的疗效

于雪,王秀云,杨秀萍,唐华

(盐城市大丰人民医院妇产科,江苏 盐城 224100)

**【摘要】目的:** 比较去氧孕烯炔雌醇、地屈孕酮分别联合戊酸雌二醇治疗青春期排卵障碍性异常子宫出血(AUB-O)的临床疗效。**方法:** 纳入 95 例青春期 AUB-O 患者为研究对象,按照干预方式不同将其分为 A、B 两组。A 组接受去氧孕烯炔雌醇联合戊酸雌二醇治疗( $n=48$ );B 组接受地屈孕酮联合戊酸雌二醇治疗( $n=47$ )。以 1 个月经周期为 1 个疗程,两组患者均连续治疗 3 个疗程。比较两组患者治疗前后止血情况、临床疗效、性激素水平、卵巢血流动力学参数及不良反应发生情况。**结果:** 两组患者控制出血时间、完全止血时间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。B 组患者临床有效率 97.87%,高于 A 组的 83.33% ( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者血清促卵泡生成激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇( $E_2$ )比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );B 组患者搏动指数(PI)、收缩期峰值流速(PSV)均高于 A 组( $P<0.05$ ),阻力指数(RI)低于 A 组( $P<0.05$ )。B 组患者不良反应总发生率为 8.51%,低于 A 组的 27.08% ( $P<0.05$ )。**结论:** 去氧孕烯炔雌醇、地屈孕酮分别联合戊酸雌二醇治疗青春期 AUB-O 的止血效果及性激素改善情况相当,但地屈孕酮联合戊酸雌二醇临床疗效及安全性更优,且有利于改善卵巢血流动力学参数。

**【关键词】** 去氧孕烯炔雌醇;地屈孕酮;戊酸雌二醇;排卵障碍性异常子宫出血;性激素;卵巢动力学

**【中图分类号】** R711.52 **【文献标志码】** A

## Efficacy of Desogestrel/Ethinyl estradiol or Dydrogesterone combined with Estradiol valerate in the treatment of adolescent abnormal uterine bleeding-ovulatory dysfunction

YU Xue, WANG Xiu-yun, YANG Xiu-ping, TANG Hua

(Department of Obstetrics and Gynecology, Yancheng Dafeng People's Hospital, Yancheng 224100, Jiangsu, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the efficacy of Desogestrel/Ethinyl estradiol or Dydrogesterone combined with Estradiol valerate in the treatment of adolescent abnormal uterine bleeding-ovulatory dysfunction (AUB-O). **Methods:** 95 adolescent AUB-O patients were included as the research subjects and divided into A and B groups according to the different intervention methods. Group A ( $n=48$ ) received treatment with Desogestrel/Ethinyl estradiol combined with Estradiol valerate, while group B ( $n=47$ ) received treatment with Dydrogesterone combined with Estradiol valerate. With 1 menstrual cycle as 1 course of treatment, both groups of patients were treated for 3 consecutive courses. The hemostasis, clinical efficacy, sex hormone levels, ovarian hemodynamic parameters, and incidence of adverse reactions before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** There was no statistically significant difference in the control of bleeding time and complete hemostasis time between the two groups of patients ( $P>0.05$ ). The clinical effective rate of group B patients was 97.87%, which was higher than group A's 83.33% ( $P<0.05$ ). After treatment, there was no statistically significant difference in serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol ( $E_2$ ) levels between the two groups of patients ( $P>0.05$ ). The pulsatility index (PI) and peak systolic velocity (PSV) of patients in group B were higher than those in group A ( $P<0.05$ ), while the resistance index (RI) was lower ( $P<0.05$ ). The total incidence of adverse reactions in group B patients was 8.51%, which was lower than group A's 27.08% ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The hemostatic effect and sex hormone improvement of adolescent AUB-O treated with Desogestrel/Ethinyl estradiol or Dydrogesterone combined with Estradiol valerate are comparable. The combination of Dydrogesterone and Estradiol valerate has better clinical efficacy, improved ovarian hemodynamic parameters.

**【Key words】** Desogestrel/Ethinyl estradiol; Dextroprogesterone; Estradiol valerate; Abnormal uterine bleeding-ovulatory dysfunction; Sex hormones; Ovarian dynamics

基金项目: 江苏省科学技术项目(BK20201211)

作者简介: 于雪(1988-),女,主治医师。E-mail: Meet8899123@163.com

通讯作者: 唐华。E-mail: 876087365@qq.com

排卵障碍性异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding-ovulatory dysfunction, AUB-O) 为常见的青春期妇科疾病,其发病受下丘脑-垂体-卵巢轴的调节功能影响,也可能因多囊卵巢综合征等疾病引起<sup>[1]</sup>。AUB-O 患者主要表现为宫腔出血、月经异常,若不及时采取治疗措施可引起贫血及阴道酸碱度改变,严重时甚至可导致不孕不育<sup>[2]</sup>。AUB-O 的治疗方式主要包括雌激素疗法、宫内节育系统、天然孕激素疗法以及口服短效复方避孕药等<sup>[3]</sup>。去氧孕烯炔雌醇、地屈孕酮、戊酸雌二醇均为治疗 AUB 的常见药物<sup>[4-6]</sup>。已有研究<sup>[7]</sup>指出,去氧孕烯炔雌醇联合戊酸雌二醇治疗 AUB 的疗效优于单一用药。此外,地屈孕酮与戊酸雌二醇联合用药已被报道应用于先兆流产<sup>[8]</sup>、多囊卵巢综合征<sup>[9]</sup> 等患者中,但未见其应用于 AUB 患者的相关报道。因此,本研究旨在比较去氧孕烯炔雌醇与地屈孕酮分别联合戊酸雌二醇治疗青春期 AUB-O 的疗效与安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2020 年 1 月至 2024 年 1 月盐城市大丰人民医院收治的 95 例青春期 AUB-O 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 AUB-O 诊断标准<sup>[10]</sup>,年龄 12~18 岁;(2)子宫、卵巢无器质性病变;(3)无性生活史。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、造血系统、内分泌疾病;(2)发育畸形或严重感染者;(3)重要脏器严重功能不全者;(4)近 3 个月内服用过止血类药物;(5)其他原因所致的 AUB 或贫血。按照干预方式不同将研究对象分为 A、B 两组。A 组接受去氧孕烯炔雌醇联合戊酸雌二醇治疗 ( $n=48$ ); B 组接受地屈孕酮联合戊酸雌二醇治疗 ( $n=47$ )。本研究符合《赫尔辛基宣言》。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方案 A 组:戊酸雌二醇片 (DELPHARM Lille S. A. S.), 口服, 1 mg/次, 1 次/d; 去氧孕烯炔雌醇片 (N. V. Organo), 口服, 3 片/次, 1 次/d。B 组:戊酸雌二醇片 (DELPHARM Lille S. A. S.), 口服, 1 mg/次, 1 次/d; 地屈孕酮片 (Abbott Biologicals B. V.), 口服, 1 片/次, 2 次/d。以 1 个月经周期为 1 个疗程, 两组患者均连续治疗 3 个疗程。

1.2.2 观察指标 (1)比较两组患者控制出血时间与完全止血时间。(2)临床疗效<sup>[11]</sup>: 显效, 经治疗阴道出血停止, 且月经量恢复正常; 有效, 经治疗阴道出血基本停止, 且月经量与治疗前相比减少 1/3; 无效, 未达上述标准。总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数  $\times 100\%$ 。(3)性激素水平: 采用化学发

光免疫法 (北京华科泰生物技术股份有限公司试剂盒) 测定血清促卵泡生成激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinising hormone, LH)、雌二醇 (estradiol, E<sub>2</sub>) 水平。(4)卵巢血流动力学: 采用飞利浦 EPIQ Elite 彩色超声诊断系统测定搏动指数 (pulsation index, PI)、阻力指数 (resistance index, RI)、收缩期峰值流速 (peak systolic velocity, PSV)。(5)不良反应: 记录胃肠道反应、恶心呕吐、乳房压痛、痤疮、体重增加、头痛发生情况, 计算总发生率。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对样本  $t$  检验; 计数资料以 [ $n$  (%)] 表示, 组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、体质量、月经初潮年龄、本次异常 AUB 病程及子宫内膜厚度比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n$  (%)]

组别	年龄 (岁)	体质量指数 (kg)	月经初潮年龄 (岁)	病程 (d)	子宫内膜厚度 (mm)
A 组 ( $n=48$ )	14.98 $\pm$ 2.02	20.11 $\pm$ 1.54	12.38 $\pm$ 1.68	16.1 $\pm$ 3.68	8.92 $\pm$ 0.85
B 组 ( $n=47$ )	15.32 $\pm$ 1.96	20.51 $\pm$ 1.49	12.66 $\pm$ 1.83	16.36 $\pm$ 3.5	8.96 $\pm$ 0.83
$t/\chi^2$ 值	0.834	1.256	0.788	0.349	0.237
$P$ 值	0.407	0.212	0.433	0.728	0.813

### 2.2 两组患者止血情况比较

两组患者控制出血时间、完全止血时间比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者控制出血时间、完全止血时间比较 ( $\bar{x} \pm s, h$ )

组别	控制出血时间	完全止血时间
A 组 ( $n=48$ )	24.17 $\pm$ 4.42	57.85 $\pm$ 8.81
B 组 ( $n=47$ )	24.30 $\pm$ 4.35	56.34 $\pm$ 9.64
$t$ 值	0.146	0.799
$P$ 值	0.884	0.426

### 2.3 两组患者临床疗效比较

B 组患者临床有效率高于 A 组 (97.87% vs 83.33%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.4 两组患者性激素水平比较

治疗前,两组患者血清 FSH、LH、E<sub>2</sub> 比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者血清 FSH、LH 均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ),但组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗前、后两组患者血清 E<sub>2</sub> 比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者性激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FSH (mIU/mL)		LH (mIU/mL)		E <sub>2</sub> (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组 (n = 48)	8.46 ± 1.18	5.04 ± 1.16 *	9.05 ± 1.95	5.53 ± 1.56 *	0.62 ± 0.08	0.61 ± 0.10
B 组 (n = 47)	8.69 ± 1.11	5.24 ± 1.29 *	9.00 ± 1.67	5.73 ± 1.87 *	0.61 ± 0.10	0.64 ± 0.09
t 值	0.964	0.795	0.128	0.567	0.623	1.688
P 值	0.338	0.429	0.898	0.572	0.535	0.095

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 2.5 两组患者卵巢血流动力学参数比较

治疗前,两组患者 PI、RI、PSV 比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 PI、PSV

表 3 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
A 组 (n = 48)	27 (56.25)	13 (27.08)	8 (16.67)	40 (83.33)
B 组 (n = 47)	36 (76.60)	10 (21.28)	1 (2.13)	46 (97.87)
$\chi^2$ 值				4.597
P 值				0.032

均高于治疗前 ( $P < 0.001$ ),且 B 组高于 A 组 ( $P < 0.05$ );两组患者 RI 均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ),且 B 组低于 A 组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者卵巢血流动力学参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PI		RI		PSV (m/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组 (n = 48)	0.84 ± 0.15	0.97 ± 0.13 *	0.80 ± 0.11	0.67 ± 0.12 *	18.11 ± 2.82	23.47 ± 2.74 *
B 组 (n = 47)	0.80 ± 0.13	1.09 ± 0.12 *	0.76 ± 0.11	0.59 ± 0.12 *	17.87 ± 2.42	26.36 ± 2.85 *
t 值	1.057	4.637	1.573	3.309	0.455	5.042
P 值	0.293	< 0.001	0.119	0.001	0.650	< 0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 2.6 两组患者不良反应比较

见表 6。

B 组患者不良反应总发生率低于 A 组 ( $P < 0.05$ )。

表 6 两组患者不良反应比较 [n (%)]

组别	胃肠道反应	恶心呕吐	乳房压痛	痤疮	体重增加	头痛	合计
A 组 (n = 48)	3 (6.25)	2 (4.17)	3 (6.25)	1 (2.08)	2 (4.17)	2 (4.17)	13 (27.08)
B 组 (n = 47)	1 (2.13)	0 (0.00)	1 (2.13)	0 (0.00)	2 (4.26)	0 (0.00)	4 (8.51)
$\chi^2$ 值							4.383
P 值							0.036

## 3 讨论

AUB 诊治指南<sup>[11]</sup>指出,大多数 AUB-O 可通过药物治疗取得良好的治疗效果。针对青春期女性,其治疗目标主要集中在止血、调整月经周期、促进卵巢功能恢复方面<sup>[12]</sup>。单纯孕激素治疗虽然在调节内分泌系统功能方面发挥作用,但存在调节作用有限和个体差异性大的问题,导致疗效受限。戊酸雌二醇为性激素类药物,用于补充雌激素缺乏,可辅助建立规律的月经周期<sup>[13]</sup>。去氧孕烯炔雌醇是一种复方口服避孕药,在临床中用于治疗 AUB-O 疗效确切<sup>[14]</sup>。地屈孕酮是口服孕激素类药物,通常用于治

疗痛经、功能失调性 AUB、经前期综合征、月经不规律等疾病,具有生物利用度高、不良反应发生率低等优势<sup>[15]</sup>,但其与戊酸雌二醇联合应用在 AUB-O 患者的治疗中尚未见报道。

张桂兰等<sup>[16]</sup>研究指出,地屈孕酮用于治疗青春期 AUB-O 的止血时间较去氧孕烯炔雌醇延长。而本研究中两组患者控制出血时间、完全止血时间无明显差异。这归因于戊酸雌二醇的联合应用通过调节 HPO 轴加速止血,弥补了地屈孕酮止血效果慢这一缺点,从而缩短了止血时间。性激素方面,本研究中两组血清 FSH、LH 较治疗前明显降低,但两组间无统计学差异。提示两种治疗方法均可有效改善性

激素水平,分析其机制是由于去氧孕烯炔雌醇片和地屈孕酮同为孕激素制剂,均可有效抑制性激素分泌。朱亚芹等<sup>[17]</sup>以围绝经期 AUB 患者为研究对象,指出去氧孕烯炔雌醇有利于改善其激素水平。鲍明珠等<sup>[18]</sup>研究发现,地屈孕酮可用于降低孕龄期 AUB-O 患者激素水平。本研究发现,B 组患者临床有效率高于 A 组,提示地屈孕酮联合戊酸雌二醇疗效更优。分析原因为地屈孕酮可快速提升体内孕激素水平,使子宫内膜从增生期向分泌物转化,预防内膜过度增生,稳定内膜,减轻或消除出血症状,与戊酸雌二醇联用止血效率更佳,与张桂兰等<sup>[16]</sup>地屈孕酮用于治疗 AUB-O 的效果优于去氧孕烯炔雌醇的结论基本一致,但该研究并未指出其具体机制。本研究中,B 组患者 PI、PSV 均高于 A 组,RI 低于 A 组,提示地屈孕酮联合戊酸雌二醇在改善卵巢血液供应状态方面效果更优,这可能归因于地屈孕酮等孕激素类药物可促进子宫内膜的蜕膜化、改善子宫内膜容受性、促进子宫肌细胞分裂等途径促进卵巢功能的提升。王瑛等<sup>[8]</sup>、丁静等<sup>[9]</sup>分别对先兆流产、多囊卵巢综合征患者进行研究,均得出了类似结论。安全性方面,本研究中,B 组不良反应发生率较低,这可能归因于地屈孕酮源自山药中提取的薯蓣皂素,其分子结构类似内源性孕激素,标准剂量下不干扰排卵过程或引起无排卵性月经失调,也不影响体温调节中枢,安全性较高<sup>[19-20]</sup>。

综上,去氧孕烯炔雌醇、地屈孕酮分别联合戊酸雌二醇治疗青春期 AUB-O 的止血效果及性激素改善情况相当,但地屈孕酮联合戊酸雌二醇在临床疗效、改善卵巢血流动力学参数及安全性方面更优。

## 参考文献

- [1] Simoncini T, Arab H, Pedachenko N, *et al.* Unmet needs in abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction[J]. *Gynecological Endocrinology*, 2024, 40(1): 2362244.
- [2] Atak Z, Ocakoglu SR, Ocakoglu G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device to treat abnormal uterine bleeding; not one treatment option fits all[J]. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 2023, 24(4): 246 - 251.
- [3] Bender RA. Medroxyprogesterone acetate for abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction; the effect of 2 different-duration regimens[J]. *Medical Science Monitor*, 2022, 28: e936727.
- [4] Zhang L, Li M, Fan L, *et al.* Pharmacokinetics and safety of estradiol valerate tablet and its generic: a phase I bioequivalence study in healthy Chinese postmenopausal female subjects[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2024, 18: 2891 - 2904.
- [5] Moray KV, Chaurasia H, Sachin O, *et al.* A systematic review on

clinical effectiveness, side-effect profile and meta-analysis on continuation rate of etonogestrel contraceptive implant[J]. *Reproductive Health*, 2021, 18(1): 4.

- [6] Ali M, Chen HY, Chiang YF, *et al.* An evaluation of relugolix/estradiol/norethindrone acetate for the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2022, 23(4): 421 - 429.
- [7] 魏美玲, 刘娇, 王进云. 去氧孕烯炔雌醇联合戊酸雌二醇治疗青春期功血的疗效及对性激素水平的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(10): 4706 - 4710.
- [8] 王瑛, 张静, 马斐飞. 地屈孕酮联合戊酸雌二醇片对先兆流产患者激素水平 血流动力学及妊娠结局的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(16): 3013 - 3017.
- [9] 丁静, 应佳微. 戊酸雌二醇片联合地屈孕酮片对多囊卵巢综合征患者性激素及卵巢血流动力学的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(9): 1656 - 1659.
- [10] 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(2022 更新版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(7): 481 - 490.
- [11] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 排卵障碍性异常子宫出血诊治指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(12): 801 - 807.
- [12] Yaşa C, Uğurlucan FG. Approach to abnormal uterine bleeding in adolescents[J]. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2020, 12(Suppl 1): 1 - 6.
- [13] Haverinen A, Luuro K, Kangasniemi MH, *et al.* Estradiol valerate vs ethinylestradiol in combined oral contraceptives; effects on the pituitary-ovarian axis[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2022, 107(7): e3008 - e3017.
- [14] 杨雁鸿, 郭敏, 冯帅英, 等. 妈富隆联合云南红药胶囊治疗青春期无排卵性异常子宫出血的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(23): 51 - 54.
- [15] Stute P. Dydrogesterone indications beyond menopausal hormone therapy: an evidence review and woman's journey[J]. *Gynecological Endocrinology*, 2021, 37(8): 683 - 688.
- [16] 张桂兰, 胡晓薇, 黄志华. 去氧孕烯炔雌醇与地屈孕酮治疗青春期排卵障碍性异常子宫出血的效果观察[J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(1): 111 - 114.
- [17] 朱亚芹, 赵敏. 去氧孕烯炔雌醇对围绝经期功能失调性子宫出血的疗效及激素水平影响[J]. *西北药学杂志*, 2020, 35(1): 117 - 121.
- [18] 鲍明珠, 董艳, 赵丹玲, 等. 雌激素联合地屈孕酮治疗孕龄期排卵障碍性异常子宫出血的效果和安全性[J]. *中国医药导报*, 2024, 21(3): 122 - 126.
- [19] 沈立勇, 张宇. 地屈孕酮在排卵障碍性异常子宫出血中的应用[J]. *河北医学*, 2017, 23(6): 959 - 961.
- [20] 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.

(收稿日期: 2024-06-01

修回日期: 2024-08-01)