

Progress in Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding

Yali Ji¹, Ru Bai², Xiaorong Zi³, Pingzhen Wang^{1*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Shenmu Second Hospital, Shenmu, Shaanxi Province, Shenmu Shaanxi

²Department of Obstetrics and Gynecology, Shenmu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenmu, Shaanxi Province, Shenmu Shaanxi

³Medical College of Xi'an Peihua College, Xi'an Shaanxi
Email: *3105089948@qq.com

Received: Jul. 15th, 2020; accepted: Jul. 28th, 2020; published: Aug. 5th, 2020

Abstract

Dysfunctional uterine bleeding is a common and frequently occurring disease of gynecology. It is a uterine bleeding caused by dysfunction of neuroendocrine axis, not caused by pregnancy, tumor, infection or organic diseases of female genital tract. Its incidence rate has increased year by year in recent years. At present, the pathogenesis of dysfunctional uterine bleeding is not very clear, which may be related to neuroendocrine disorders and endometrial microenvironment changes. Dysfunctional uterine bleeding can be divided into anovulatory type and ovulatory type. In recent years, the incidence rate of anovulatory dysfunctional uterine bleeding has increased year by year. There is no specific treatment for this disease. Various drugs can control uterine bleeding. This article reviews the non-drug treatment and drug treatment of anovulatory dysfunctional uterine bleeding, and provides a new way for clinical treatment of this disease.

Keywords

Anovulatory Type, Dysfunctional Uterine Bleeding, Progress in Treatment

功能失调性子宫出血的治疗进展

纪亚丽¹, 白 茹², 訾小荣³, 王萍珍^{1*}

¹陕西省神木市第二医院妇产科, 陕西 神木

²陕西省神木市中医院妇产科, 陕西 神木

³西安培华学院医学院, 陕西 西安

Email: *3105089948@qq.com

*通讯作者。

摘要

功能失调性子宫出血简称功血，为妇科的多发病、常见病，是指由神经内分泌轴功能障碍引起的子宫出血，而非妊娠、肿瘤、感染或女性生殖道器质性疾病所导致，近年来其发病率逐年上升。现阶段对于功血发病机制还不是十分清楚，可能与神经内分泌失调及子宫内膜微环境改变有关。功能失调性子宫出血可分为无排卵型和排卵型，以无排卵型功血较为常见。本病在治疗上没有特异性的治疗方法，各种药物治疗均可控制子宫出血。本文对无排卵性功血非药物治疗和药物治疗予以综述，为临床治疗此病提供新思路新途径。

关键词

无排卵型，功能失调性子宫出血，治疗进展

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

功能失调性子宫出血是指下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴功能失调引起的子宫异常出血，而非生殖器器质性病变或全身性疾病引起的不正常子宫出血，临床表现为月经周期紊乱、月经过多、子宫不规则过多出血及绝经后出血，治疗后复发率高，是影响女性健康的常见原因之一[1]。无排卵型功血约占功血的 85%，常见于青春期及绝经期。临床普遍认为无排卵型功血是神经内分泌机制失调所致，近年来发现子宫内膜局部微环境的改变也会引起无排卵型功血的发生[2]。无排卵型功血的治疗方法主要有药物治疗、非药物治疗和手术治疗，各种治疗方式有其适应症，治疗面相对狭窄，但是得到一定的治疗用药经验的积累，临床医生需要根据患者的实际情况，为不同的患者选择最适合的治疗手段。

2. 对象与方法

功能失调性子宫出血的治疗进展

1) 药物治疗是治疗功能失调性子宫出血的主要方法，主要分为性激素类和非激素类药物，治疗原则为止血、调周和促排卵(对有生育要求者)，其中孕激素内膜脱落法用于贫血较轻的患者，补充孕激素使内膜转为分泌期，停药后内膜完整脱落，孕激素类的药物如：黄体酮注射液、安宫黄体酮、地屈孕酮等；雌激素内膜生长法和内膜萎缩法用于贫血严重需立即止血的患者，主要根据患者血红蛋白水平、功血类型进行选择，当血红蛋白水平大于 10 g/L 时多采用孕激素内膜脱落法，血红蛋白 60~80 g/L 时患者一般情况较差且出血明显，建议采用雌激素内膜生长法，患者一般情况下出血少者可采用孕激素内膜脱落法[3][4]，雌激素类的药物如：倍美力、补佳乐、优思明等。子宫内膜萎缩的方法可以用来减少绝经后血液病或免疫系统疾病患者的月经量或闭经量。无论何种激素止血需要在 24 小时内显著减少出血量，在 48~72 小时内停止出血，若 96 小时以上仍不止血应考虑更改功血诊断。

孕激素内膜脱落法治疗无排卵型功血患者，给予孕激素使增殖或增生的子宫内膜进入分泌期，停药

后子宫内膜剥脱出血,然后在自身的雌激素影响下修复而出血停止,达到止血的目的,在临床上雌激素治疗主要用于青春未婚妇女和重度贫血患者[5]。常用肌肉注射黄体酮 20 mg,每日 1 次,连用 3~5 d;也可用地屈孕酮(达芙通) 10 mg,每日 2 次;也可用炔诺酮片可每日 5 mg 使用 7~10 天。停药后 2~4 天可发生撤退性出血,一般在 7 天内结束,出血量较大适合轻度贫血、长期淋漓不尽的患者;如果撤退性出血持续 10 天以上,应行仔细的妇科检查并进行子宫内膜活检,判断是否有器质性疾病,止血调整期结束后,可定期停用黄体酮或后半周期治疗。值得注意的是,孕激素不能长期使用,否则可能再次出血。如果需要长期使用,需要将孕激素的剂量增加几倍,其作用与内膜萎缩相同。如果用药后出血量无明显变化或增加,应考虑怀孕或器质性疾病的可能性[6]。

雌激素内膜生长法的原理是在内膜原有厚度的基础上用大剂量雌激素促进子宫内膜增生,从而达到修复创面、止血的目的[7]。常用的是倍美力 2.5~5.0 mg,戊酸雌二醇 4~6 mg,每 8 h 1 次直至不出血。也可肌肉注射苯甲酸雌二醇 2 mg,每 4、6 或 8 h 注射 1 次,直至不出血后维持 3 天,减量后再维持 3 天,至血红蛋白 ≥ 10 g/L 时加用孕激素 5~7 天撤退性出血。也可口服己烯雌酚 1~2 mg,每 6 或 8 h 口服 1 次,停药后每 3 天减少 1/3,维持量为每天 1 mg。大剂量倍美力可用于急性大出血、血红蛋白 < 70 g/L 的患者 1.25~2.5 mg,每 6 或 8 h 注射 1 次,止血后每 3 天减少量不超过 1/3,以免造成突破性出血。雌激素内膜生长法需要添加孕激素使内膜成熟,仅适用于内源性雌激素缺乏的患者,包括青春未婚妇女和贫血患者[8]。

子宫内膜萎缩法适用于需要立即止血的重度贫血患者,超大剂量孕激素可通过负反馈抑制垂体分泌促性腺激素,从而抑制卵巢分泌雌激素,使子宫内膜萎缩,达到止血的目的[9]。常用制剂为左炔诺孕酮,其能释放 20 μ g/d 的高效孕激素,使子宫内膜腺体缩小,粘膜变薄;国外有学者通过研究发现,应用左炔诺孕酮可使经血平均减少 71%~95%;此外临床上也常应用紧急避孕药毓婷,每日 2~3 片。值得注意的是,子宫内膜萎缩法通常仅用于绝经过渡期功血或免疫系统疾病的患者,但很少用于青春期或育龄期患者,由于激素含量高,治疗过程中需要监测肝功能[10]。

无排卵型功血的治疗同时可加用雄激素治疗,其主要目的是增加子宫血管的张力,减少盆腔淤血,收缩血管减少出血,雄激素单独使用无法达到止血的目的,应与雌激素和孕激素联合使用[11]。一般肌肉注射丙酸睾酮 25~50 mg,每日 1 次,连用 3~5 天。雄激素可减少卵巢源性雌激素的分泌,并抑制下丘脑-垂体-性腺轴,仅用于围绝经期功血患者。

促性腺激素释放激素激动剂最近被报道用于治疗无排卵性功血具有一定临床疗效,其原机理主要为有效抑制垂体分泌促性腺激素,以减低内源性雌激素水平而达到止血的目的。一般采用皮下注射抑那通 3.75 mg 或诺雷德 3.6 mg,每月 1 次,连用 3~6 个月。促性腺激素释放激素激动剂在临床较适用于性激素治疗无效的绝经过渡期患者、出血量大等内科疾病不宜手术治疗的患者。因其价格昂贵,且长期使用引起的骨质疏松症等并发症,临床应用较少。促性腺激素释放激素激动剂在刮宫止血后的患者应用,可调节垂体、雌激素水平,减轻子宫内膜萎缩及出血情况,获得宝贵的手术治疗时间[12]。

口服避孕药也可作为治疗无排卵型功血的治疗方法,妈富隆是临床常用的避孕药物,该药物价格便宜且方便使用,其与孕激素受体的亲和力很强,属于高选择性孕激素,它在促进腺血管螺旋化的同时,能尽快修复受损的子宫内膜,缩短出血时间。已有研究证实妈富隆对于绝经过渡期及青春期患者具有良好的止血作用,对于有避孕要求的患者在调经的同时可达到避孕的目的[13]。有学者通过观察围绝经期无排卵功血患者刮除术后,采用妈富隆治疗子宫内膜厚度不同的患者,并与安宫黄体酮比较,得出子宫内膜较厚的患者应采用妈富隆周期治疗,对于子宫内膜较薄的患者,应采用妈富隆治疗或孕激素后半周期治疗[14]。近年来米非司酮及其他药物配伍治疗功血的报道较多,其作为一种孕激素拮抗剂被广泛应用于

绝经过渡期功血的治疗,米非司酮对表皮生长因子受体的下调及间接抑制子宫内膜芳香化酶活性,干扰子宫内膜增殖分化过程,抑制子宫内膜细胞增殖。有学者通过研究发现给予 2.5 mg/d 的米非司酮进行治疗连续 3~6 个月仍具有良好的临床效果[15]。值得注意的是米非司酮绝经期功血及无生育要求的妇女,其应用可能引起内分泌紊乱导致其在临床应用有限。

其他辅助止血药物:主要有非甾体抗炎药物、抗纤溶药物、丹那唑等,相关资料显示氨甲环酸类抗纤溶药物止血效果明显常用于功血的治疗[16]。

2) 手术治疗诊断性刮宫术是采用机械的方法以清理增厚的子宫内膜和止血,目的是明确内膜病理排除生殖器恶性病变,是生育年龄及绝经过渡期功血患者最快效果最好的止血方法[17]。对于已婚育龄期或绝经过渡期病程较长的患者,应常规使用。刮宫后出血不停是很少见的,要注意抗感染,或少量应用雌激素以帮助内膜修复,避免复发。

子宫内膜切除术是通过物理和化学破坏或去除子宫内膜全层及下层浅表肌层组织,阻止子宫内膜再生,从而减少月经量甚至闭经,其是通过金属套环、激光、滚球或滚筒电极电凝疗等方法使子宫内膜凝固或坏死,适用于绝经过渡期功血月经量过多患者、育龄期功血经激素治疗无效无生育要求者。有学者采用子宫内膜消融术治疗功血患者发现有效率高达 88.46%,且部分患者有闭经且卵巢功能不受影响,以满足患者在不影响卵巢功能的情况下提高月经量的需要[18]。

子宫切除术主要用于经各种治疗效果不佳的患者,经患者及家属知情选择接受子宫切除。主要手术方式有经腹、经阴道及腹腔镜。有学者通过研究发现[19],腹腔镜子宫切除术具有切口小、无创无痛、出血少的优点,且在术后缩短住院时间及术后恢复方面由于开腹手术,且术后感染等并发症的发生率均较低,使得腹腔镜全子宫切除术越来越被医生和患者所接受。但子宫切除术可能导致卵巢功能下降和更年期提前等症状。

3. 讨论

近年来,由于介入手术的发展,一些学者将子宫动脉栓塞术应用于功血的治疗。巫丽平[20]等学者认为子宫切除术在抢救患者生命的同时,由于切除了子宫影响了卵巢的正常生理功能,可导致一系列更年期提前的症状,增加患者心理负担,而子宫动脉栓塞术为这类患者提供了新的选择。子宫动脉栓塞术是通过栓塞子宫动脉使肌瘤发生缺血坏死,具有微创、手术时间少、患者痛苦小的优点,其可能有效解决药物带来的副作用,保护卵巢功能且不影响女性体内激素水平,从而避免更年期症状。

4. 研究展望

4.1. 基因检测及研究,突破诊疗

本文只是对功能失调性子宫出血的治疗做了初步的研究,仍有超多的后续工作需要完成,随着科技的发展,希望未来的诊疗中可以用运及应检测的方法来做一产前无创检查,采取母体外周血,利用第二代测序技术对血样中的游离 DNA 片段(包含胎儿游离 DNA)进行测序,通过生物学信息分析,从而检测胎儿是否患 21 三体综合征(唐氏综合征)、18 三体综合征(爱德华氏综合征)、13 三体综合征(帕陶氏综合征)三大染色体疾病。

4.2. 中西医结合

研究发现目前的治疗一直用西医的方法来治疗,希望在以后的治疗中可以融入中医。中西医结合临床既可以从一种疾病出发,寻找有效的治疗方法,也可以有计划地从一种症候出发,于不同的疾病中寻找相同的症候,应用相同的治法治疗,探讨辨证论治的规律。

4.3. 分子生物水平探讨

分子生物水平是一种新型的技术, 希望未来可以多于这种现代化的技术相结合, 为治疗功能失调性子宫出血又更进一步的发展及研究。

5. 结论

综上所述, 无排卵型功血的临床治疗已经形成一套完整的程序, 药物仍作为主要的治疗选择, 然而药物和手术都有其局限性, 在实施过程中应与患者的实际情况相结合, 尽量为患者选择止血快、疗效好、副作用低的治疗方法, 以利于改善患者的症状, 提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Ma, K. and Li, M. (2017) Study on the Mechanism of Bushen Cuiuan Chongji Treating "Kidney Deficiency and Blood Stasis" in Ovulatory Dysfunctional Infertility. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **42**, 4445-4450.
- [2] 徐喜凤. 无排卵型功血的原因及诊治临床分析[J]. 中外女性健康研究, 2018, 12(23): 116-118.
- [3] 李晔伟. 浅析无排卵型的功能失调性子宫出血的治疗方法[J]. 心理医生, 2018, 24(12): 33-34.
- [4] 王颖. 雌激素和孕激素药物联合治疗青春期功血的临床效果分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(24): 40-41.
- [5] 于春玲. 中西医结合治疗无排卵型功能失调性子宫出血疗效观察[J]. 四川中医, 2016, 34(3): 148-149.
- [6] 朱鹏芬. 黄体酮胶囊治疗无排卵性功能失调性子宫出血的疗效观察[J]. 医学信息, 2016, 29(1): 179-180.
- [7] 王凤梅. LNG-IUS 治疗功能失调性子宫出血促排卵效果及对子宫内膜增生过长的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 5898-5901.
- [8] 刘开菊. 比较雌激素与孕激素用于青春期功能失调性子宫出血止血的疗效观察[J]. 医药前沿, 2016, 6(21): 174-175.
- [9] 王彦燕. 炔诺酮治疗无排卵型功能失调性子宫出血的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2018, 5(36): 141-153.
- [10] 王艳. 去氧孕烯炔雌醇联合米非司酮对围绝经期无排卵型功能失调性子宫出血激素水平的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(19): 3584-3585.
- [11] 詹惠因, 邝翠琼, 詹彩娟, 等. 炔诺酮片联合雄激素治疗更年期功血的临床观察[J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2018, 5(33): 124-126.
- [12] 韩艳梅. 围绝经期功能性出血诊治进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2016, 171(1): 18-20.
- [13] 崔麦玲. 妈富隆单用或联合米非司酮用于无排卵型功能失调性子宫出血疗效观察及对性激素水平的影响[J]. 青岛医药卫生, 2017, 49(2): 132-134.
- [14] 林少红, 林晓桃, 陈良湾. 妈富隆避孕药在治疗围绝经期功血方面的临床疗效[J]. 江西医药, 2017, 52(11): 79-81.
- [15] 李雪萍, 罗菊玉. 去氧孕烯炔雌醇联合米非司酮治疗围绝经期无排卵型功能失调性子宫出血的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(14): 1981-1983.
- [16] 杨盛, 陈雅洁. 益气固肾气固冲止血和抗纤溶药物联合性激素治疗青春期功血 60 例[J]. 大家健康(学术版), 2013(14): 91-92.
- [17] Azumaguchi, A., Henmi, H., Ohnishi, H., et al. (2017) Role of Dilatation and Curettage Performed for Spontaneous or Induced Abortion in the Etiology of Endometrial Thinning. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*, **43**, 523-529. <https://doi.org/10.1111/jog.13254>
- [18] Elias, L.V., Spadoto-Dias, D., Jose Leite, N., et al. (2017) Comparative Study between Endometrial Resection and Electrocoagulation in Patients with Abnormal Uterine Bleeding. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, **7**, 312-325. <https://doi.org/10.4236/ojog.2017.73033>
- [19] Phillips, P. and Phillips, J. (2017) Hysterectomy with Radiotherapy or Chemotherapy or Both for Women with Locally Advanced Cervical Cancer. *Clinical Nurse Specialist*, **31**, 189-190. <https://doi.org/10.1097/NUR.000000000000304>
- [20] 巫丽平, 李福山, 郑日叶. 子宫动脉栓塞术治疗功能失调性子宫出血临床疗效分析[J]. 现代医用影像学, 2017, 26(5): 1179-1181.