

# 雌二醇凝胶治疗青春期排卵障碍性异常子宫出血病例的系列研究

何丽, 黄璐, 龚照林, 杨悦, 林永红\*

作者单位: 610091 四川 成都, 成都市妇女儿童中心医院妇科

作者简介: 何丽, 毕业于四川大学华西医学院, 硕士研究生, 主任医师, 主要研究方向为妇科肿瘤及内分泌

\* 通信作者, E-mail: linyh. 2007@aliyun. com

**【摘要】目的** 探讨雌二醇凝胶治疗青春期排卵障碍性异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding-ovulatory dysfunction, AUB-O) 的临床治疗效果及安全性。**方法** 选取成都市妇女儿童中心医院 2015 年 3 月至 2019 年 3 月收治的合并中重度贫血的青春期 AUB-O 患者 35 例, 采取经皮雌激素内膜修复法进行治疗。观察治疗后患者的临床疗效、止血情况及平均住院时间, 对比治疗前后患者血红蛋白、月经量、子宫内膜厚度变化情况及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后总有效率为 88.57% (31/35)。患者的控制出血时间、完全止血时间、快速控制出血率、快速完全止血率分别为  $(18.38 \pm 3.15)$  h、 $(44.18 \pm 5.09)$  h、60.00% (21/35)、57.14% (20/35), 平均住院  $(6.81 \pm 1.13)$  d。治疗后患者的血红蛋白水平较治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ ), 月经量较治疗前恢复至正常范围 ( $P < 0.05$ ), 子宫内膜厚度较治疗前显著增厚 ( $P < 0.05$ ), 治疗期间不良反应发生率为 2.86% (1/35)。**结论** 对青春期 AUB-O 患者给予雌二醇凝胶治疗能够获得良好的临床治疗效果, 达到迅速止血及调整月经周期的目的, 且治疗安全性良好。

**【关键词】** 排卵障碍性异常子宫出血; 青春期; 雌二醇凝胶; 雌激素内膜修复法

**【中图分类号】**R 711.52 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2021)03-052-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.03.13

## A series of studies on estradiol gel in the treatment of adolescent abnormal uterine bleeding-ovulatory dysfunction

HE Li, HUANG Lu, GONG Zhaolin, YANG Yue, LIN Yonghong\*

Department of Gynecology, Chengdu Women and Children's Central Hospital, Chengdu Sichuan 610091, P. R. China

\* Corresponding author, E-mail: linyh. 2007@aliyun. com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of estradiol gel in the treatment of abnormal uterine bleeding-ovulatory dysfunction (AUB-O) during puberty. **Methods** 35 patients with AUB-O during puberty complicated with moderate to severe anemia treated in Chengdu Women and Children's Central Hospital from March 2015 to March 2019 were selected as the research subjects and treated with percutaneous estrogen endometrial repair. Observed the clinical efficacy, hemostasis and average length of hospitalization of patients after treatment, and compared changes in hemoglobin, menstrual volume, endometrial thickness of patients before and after treatment, and adverse reactions during treatment. **Results** The total effective rate after treatment was 88.57% (31/35). The controlled bleeding time, complete hemostatic time, rapid controlled bleeding rate, and rapid complete hemostatic rate were  $(18.38 \pm 3.15)$  h,  $(44.18 \pm 5.09)$  h, 60.00% (21/35), and 57.14% (20/35), the average length of hospital stay were  $(6.81 \pm 1.13)$  days. After treatment, the hemoglobin (Hb) level of the patients was significantly higher than before treatment ( $P < 0.05$ ), the menstrual volume returned to the normal range ( $P < 0.05$ ), and the endometrial thickness was significantly thicker than before treatment ( $P < 0.05$ ), and the incidence of adverse reactions during the treatment was 2.86% (1/35).

**Conclusion** For patients with AUB-O during puberty, the treatment with estradiol gel can obtain good clinical results, achieve the purpose of rapid hemostasis and adjust the menstrual cycle, and the treatment is safe and worthy of clinical recommendation.

**【Key words】** abnormal uterine bleeding-ovulatory dysfunction; puberty; estradiol gel; estrogen endometrial repair

排卵障碍性异常子宫出血(abnormal uterine bleeding-ovulatory dysfunction, AUB-O)是指下丘脑-垂体-卵巢轴调节机制发育不成熟,导致稀发排卵或无排卵的异常子宫出血<sup>[1-2]</sup>,其中 13~18 岁的青春期少女是该病的高发人群<sup>[3]</sup>。目前临床上以外源性性激素治疗为主,其中足量的雌激素能使子宫内膜处于同步增殖生长及修复、螺旋小动脉关闭而止血,适用于子宫内膜薄且长期大量出血的严重贫血患者<sup>[4]</sup>。大剂量使用口服雌激素,易造成凝血功能障碍,增加血栓风险<sup>[5]</sup>,且患者胃肠道不良反应大,依从性差。经皮雌激素因无肝脏首过效应,因而能避免口服雌激素对凝血功能的影响,不增加血栓风险。为了探索经皮雌激素的有效性及其安全性,我们开展了雌二醇凝胶治疗青春期 AUB-O 病例的系列研究,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取成都市妇女儿童中心医院 2015 年 3 月至 2019 年 3 月收治的 35 例青春期 AUB-O 合并中重度贫血患者为研究对象,患者年龄 12~18 岁,平均(14.87±2.73)岁;体重 40~55 kg,平均(43.77±3.46)kg;月经初潮年龄 12~14 岁,平均(12.41±1.26)岁;患者本次异常子宫出血的病程为 10~21 d,平均(13.65±2.78) d;中度贫血 20 例,重度贫血 15 例;B 超检查子宫内膜厚度为 5~7 mm,平均(5.79±0.57) mm。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 AUB-O 诊断标准** 参照《排卵障碍性异常子宫出血诊治指南》中的诊断标准<sup>[6]</sup>:① 表现为不规律的月经,经量、经期长度、周期频率、规律性均出现异常;② 引起大出血和重度贫血;③ 黄体功能不足,基础体温升高和性激素水平异常。

**1.2.2 贫血诊断标准** 参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和联合国儿童基金会制定的贫血诊断标准<sup>[7]</sup>:5~11 岁儿童血红蛋白(hemoglobin, Hb)≤115 g/L,12~14 岁儿童 Hb≤120 g/L,非怀孕女性(包括 15 岁)Hb≤120 g/L 为贫血。贫血分级为:根据 Hb 的浓度将贫血等级分为轻、中、重 3 个等级,其中 Hb<80 g/L 为重度贫血,80~109 g/L 为中度贫血,110~<120 g/L 为轻度贫血<sup>[8]</sup>。

### 1.3 纳入排除标准

**1.3.1 纳入标准** ① 年龄 12~18 岁,未婚且无性生活史的青春期患者;② 均符合上述 AUB-O 和中重度贫血诊断标准;③ B 超检查子宫内膜厚度 5~7 mm,月经周期>1 周,月经量超过 80 mL;④ 临床经 B 超检查、血常规、凝血功能、肝肾功能等检查排除生殖系统疾病及

血液系统疾病;⑤ 拟采用雌二醇凝胶进行大剂量雌激素内膜修复治疗的患者。

**1.3.2 排除标准** ① 有器质性病变、血液系统疾病及全身性疾病;② 对本研究治疗药物雌二醇凝胶过敏;③ 近一个月内使用过雌激素药物;④ 患者有认知功能障碍或精神状态异常不能配合治疗及疗效评估过程;⑤ 患者基础资料、临床资料不完整或缺失。

**1.3.3 脱落剔除标准** ① 中途自愿退出本研究;② 未严格按本研究治疗方案进行药物治疗;③ 随访期间失访的患者。

### 1.4 治疗方法

本研究采用大剂量雌激素内膜修复法,即给予雌二醇凝胶(武汉健民集团随州药业有限公司,国药准字 H 20051153,规格:40 g:24 mg/支):2 卡尺/次(1 卡尺用药量为 2.5 g),4~6 次/d。涂抹部位:包括胳膊,臀部的上部,下腹部,腰部,大腿上等较大面积的皮肤上。涂抹时间:直到出血停止后 72 h,按每 3 d 减量 1/3,维持 3 d 后再减,直至减量到 2~4 卡尺/d 的剂量后,维持该剂量治疗 2 周后复查血常规。当 Hb 升至 90 g/L 以后给予口服黄体酮软胶囊(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,国药准字 H 20040982,规格:0.1 g),300 mg/d,连用 10 d 后等待撤退性出血。

在雌激素内膜修复法的基础上,给予补铁治疗以纠正贫血。治疗方法:给予健脾生血片(健民药业集团股份有限公司,国药准字 Z19991066,规格:0.6 g/片)口服,3 片/次,3 次/d,共 4 周。对于贫血加重或出现极重度贫血者予以输血治疗;对于出血时间长或有感染迹象的患者,加用口服抗生素治疗 5~7 d。

待患者撤退性出血第 5 d 开始建立人工月经周期,即采取雌孕激素周期序贯疗法,给予雌二醇凝胶 2 卡尺/次,2 次/d,使用 21 d,后 10 d 给予口服黄体酮软胶囊,300 mg/d,共用 10~14 d,等待撤退性出血,于出血后第 5 d 后再次进行下一个人工周期,共用药 3 个周期,具体用药方法见图 1。

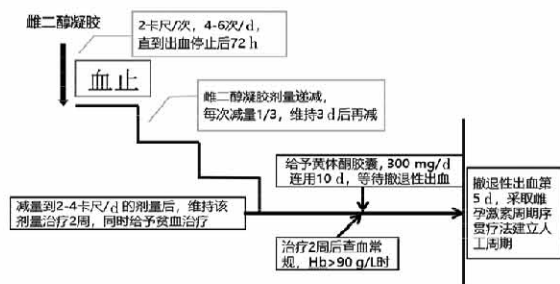


图 1 雌二醇凝胶用药方法

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效分析 根据患者月经恢复情况对临床疗效进行评估,计算总有效率。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/患者总例数×100%。

1.5.2 止血情况及平均住院时间 对患者的控制出血时间、完全止血时间、快速控制出血率、快速完全止血率、平均住院时间进行记录评估。其中,控制出血时间是指从首次用药至阴道出血明显减少的时间,控制出血时间≤12 h 为快速控制出血,>12 h 为非快速控制出血。完全止血时间是指从首次用药至阴道出血完全停止的时间,完全止血时间≤2 d 为快速止血,>2 d 为非快速止血。快速控制出血率=快速控制出血例数/总例数×100%,快速完全止血率=快速止血例数/总例数×100%。

1.5.3 各项观察指标对比 对患者治疗前后的 Hb、月经量及子宫内膜厚度进行记录统计。于治疗前后分别采集患者空腹静脉血约 3 mL,采用 AU5800 型全自动生化分析仪(美国贝克曼公司)对患者 Hb 进行检测,检测试剂盒购置于上海罗氏诊断试剂公司,操作步骤按仪器操作规程和试剂盒说明书要求进行;在第 3 个人工周期时,于月经周期第(15±1) d 采用 Voluson E8 型彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司)检测子宫内膜厚度。

1.5.4 不良反应发生情况 对患者在治疗期间发生的不良反应进行统计,并计算不良反应发生率。

1.6 疗效判定标准

疗效判定标准参考文献<sup>[9]</sup>:痊愈:疗程结束后,月经规律的次数至少达到连续 6 次,且月经量正常;显效:疗程结束后,月经规律的次数为 3~6 次;有效:月经规律的次数为 1~3 次;无效:用药 3 d 后仍然没有成功止血,患者月经量增多,或治疗过程中必须改用其他治疗措施者。

1.7 统计学处理

以 SPSS 20.0 软件进行数据处理与统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组数据来自同一组且需进行前后比较时,实施配对 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗后,显效 14 例(40.00%),有效 17 例(48.57%),无效 4 例(11.43%),总有效率为 88.57%(31/35)。

2.2 止血情况及平均住院时间

患者控制出血时间、完全止血时间、快速控制出血率、快速完全止血率分别为(18.38±3.15)h、(44.18±5.09)h、60.00%(21/35)、57.14%(20/35),患者平均住院(6.81±1.13)d。

2.3 患者各项临床指标比较

治疗后患者的 Hb 水平均 >90 g/L,均高于治疗前;月经量恢复至正常水平;子宫内膜厚度较治疗前显著增厚,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),详见表 1。

表 1 患者各项临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 35$ )

	Hb(g/L)	月经量 (mL)	子宫内膜厚度 (mm)
治疗前	59.38±9.02	102.34±13.23	5.79±0.57
治疗后	115.79±11.39	61.39±7.97	7.32±0.54
<i>t</i> 值	22.970	15.685	11.528
<i>P</i> 值	0.001	0.001	0.001

2.4 不良反应发生情况

治疗期间有 1 例患者出现皮疹,不良反应发生率为 2.86%(1/35),停药后皮疹自行消退。治疗前后患者安全性指标如血常规、凝血功能、肝肾功能等检查无异常变化。

3 讨论

异常子宫出血(abnormal uterine bleeding,AUB)是指患者月经情况与正常月经的周期频率、规律性、经期长度、经期出血量等任何一项不符的、源自子宫腔的异常出血<sup>[2]</sup>。在所有妇产科疾病中占比约 20%<sup>[10]</sup>。根据女性不同发育时期、发病原因可分为多种类型。其中,最常见的类型为 AUB-O,占 AUB 的 90%<sup>[11]</sup>。临床表现为长期淋漓不尽的少量出血或短期停经后的大量流血,持续的阴道流血会导致中重度贫血,严重者需住院治疗。对于青春期女性而言,由于下丘脑-垂体-卵巢轴尚未发育成熟,下丘脑缺乏对雌激素的正反馈机制,使月经周期卵泡刺激素处于持续性低水平,黄体生成激素无排卵前峰状分泌,卵巢不排卵,导致机体出现撤退性出血。由于月经后半周期没有孕激素刺激,患者出现子宫内膜异常增生且缺乏相应的组织结构支持。增生的子宫内膜非常脆弱,可发生自发性浅表突破性出血,因出血不定时或不同步,当一个出血灶愈合时,另一处可能发生新的突破性出血,进而形成青春期女性出血的恶性循环<sup>[12]</sup>。出血量多或时间过长可继发贫血,甚至导致休克。

目前临床对于 AUB-O 的治疗以恢复排卵功能、止血、调整月经周期为原则<sup>[13]</sup>,外源性性激素为常用治疗药物。其中,足量的雌激素可促进子宫内膜创面凝血和修复子宫内膜而达到止血目的,又称为“子宫内膜修复法”,该法止血快,适用于子宫内膜薄、长期大量出血且 Hb <80 g/L 的青春期患者<sup>[14]</sup>。目前临床上常用的雌激素为口服雌激素和经皮雌激素,但研究显示,口服雌激素血药浓度不稳定,止血效果较差,且胃肠道反应重,大剂量使用,易造成凝血功能障碍,增加血栓风险<sup>[1,5]</sup>。雌二醇凝胶作为经皮雌激素,其活性成分为天然雌激素 17β-雌二醇,与机体分泌的雌激素分子结构一致,属于高活性激素。经皮雌激素避免了口服雌激素的肝脏首过效应,能减少肝脏的代谢负荷且不增加血栓风险,适用于有肝胆疾病和血栓形成倾向、消化道吸收障碍或出现口服给药消化道症状严重者<sup>[15]</sup>。目前临床上鲜有经

皮雌激素用于青春期 AUB-O 的相关报道,因此,本研究旨在探讨经皮雌激素治疗青春期 AUB-O 的疗效及安全性,为临床治疗提供新的用药选择。

结果显示,35 例青春期 AUB-O 患者给予雌二醇凝胶治疗,止血效果良好,总有效率为 88.57%,最短控制出血时间为 15 h,20 例患者出血在 2 d 内终止,快速止血率达 57.14%,平均住院时间控制在 6 d 左右。联合补铁治疗后患者 Hb 显著上升,贫血状态得以纠正。后期通过雌孕激素周期序贯疗法建立人工月经周期,促进了子宫内膜生长,发挥血管内凝血作用,患者月经恢复情况良好。在治疗期间,仅有 1 例患者出现皮疹,原因可能是患者对酒精过敏所致,停药后皮疹自行消失,提示雌二醇凝胶治疗安全性良好,不增加患者胃肠道负担。

综上所述,雌二醇凝胶治疗青春期 AUB-O 止血迅速,且具有良好的月经周期调节作用,治疗安全性高。经皮雌激素内膜修复法不增加患者胃肠道负担,值得临床推荐使用。

## 【参考文献】

- [1] 贾丽华,胡玉玲,李娟娟. 子宫内膜修复法及子宫内膜萎缩法治疗急性重症青春期异常子宫出血的疗效分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 29 (1): 191-193.
- [2] Fraser IS, Critchley HO, Broder M, et al. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding [J]. Semin Reprod Med, 2011, 29 (12): 383-390.
- [3] 张素宁. 雌孕激素联合疗法治疗青春期异常子宫出血的效果及安全性 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32 (19): 4683-4685.
- [4] 沈薇, 孟凡秀. 服雌激素、孕激素、避孕药治疗青春期异常子宫出血的效果 [J]. 实用妇产科内分杂志 (电子版), 2018, 29 (16): 891-893.

- [5] Stachowiak G, Tomasz Pertyński, Magdalena Pertyńska-Marczewska. Effect of transdermal hormone therapy on platelet haemostasis in menopausal women [J]. Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM, 2015, 22 (1): 167-171.
- [6] 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.
- [7] WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [EB/OL]. [2017-04-15]. <http://app.who.int/iris/bitstream/10665/66914/1/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1-eng.pdf>.
- [8] 王珺怡, 陈妍君, 董彦会, 等. 宁夏回族自治区学生贫血与营养状况的关联 [J]. 中国学校卫生, 2018, 39 (1): 23-25.
- [9] 黄颖, 高波, 李玲. 两种方法治疗青春期功能失调性子宫出血 98 例临床疗效分析 [J]. 海军医学杂志, 2016, 37 (2): 170-172.
- [10] Collins S, Amlkumeran S, Hayes K, et al. Normalmen station and its disorders [M]. //Oxford Handbook of Obstetriesand Gynecology. Oxford: OUP, 2008: 483.
- [11] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 4 版. 北京: 北京人民卫生出版社, 2013: 344.
- [12] Tiziano Motta, Antonio S Laganò, Gaetano Valenti, et al. Differential diagnosis and management of abnormal uterine bleeding in adolescence [J]. Minerva Ginecologica, 2017, 69 (6): 618-630.
- [13] 郭晨, 江如, 肖静, 等. 米非司酮与左炔诺孕酮治疗异常子宫出血效果的比较 [J]. 江西医药, 2016, 51 (10): 1087-1089.
- [14] 贾丽华, 胡玉玲, 李娟娟. 子宫内膜修复法及子宫内膜萎缩法治疗急性重症青春期异常子宫出血的疗效分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19 (1): 63-64.
- [15] 李颖. 经皮雌激素治疗的优势及应用前景 [J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26 (11): 819-821.

(收稿日期: 2020-05-08 编辑: 向晓莉)

(上接第 51 页)

- [4] 夏蓓, 郑杰梅, 刘之英, 等. 530 例原发性闭经患者的细胞遗传学分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 4 (2): 302-303.
- [5] 黄秀芬, 林德深. Cytogenetic analysis of patients with primary and secondary amenorrhoea in Hong Kong: retrospective study [J]. Hong Kong Medical Journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine, 2005, 11 (4): 267-272.
- [6] Morcel K, Camborieu L. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome [J]. Orphanet Rare Dis, 2007, 9 (2): 13.
- [7] 蔡慧华, 何援利. 宫腔粘连发病机制的研究进展 [J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42 (4): 455-459.
- [8] Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management [J]. Am Fam Physician 2019, 100: 40-48.
- [9] Karine F Meyer, Luiz G Freitas Filho, Karina I Silva, et al. The XY female and SWYER syndrome [J]. Urology Case Reports, 2019, 26: 35-36.
- [10] Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. Human Reproduction, 2013, 28 (9): 2562-2569.
- [11] 陈子江, 田秦洁, 乔杰, 等. 早发性卵巢功能不全临床诊疗中国

- 专家共识 (2017 版) [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52 (9): 577-581.
- [12] 张文学, 王桂华, 潘斌. 席汉综合征并垂体危象 1 例 [J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2017, 4 (5): 28.
- [13] Gondon C M, Akerman K E, Berga S L, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017, 102 (5): 1413-1439.
- [14] Souza MJ D, Toombs RJ, Scheid JL, et al. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures [J]. Human Reproduction, 2010, 25 (2): 491-503.
- [15] 中华医学会妇产科学会内分泌组. 女性高泌乳素血症诊治共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51 (3): 161-168.
- [16] 王建红, 任毅, 尹建红, 等. 高泌乳素血症临床诊断新进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21 (2): 230-232.
- [17] 尹鑫. 甲状腺功能低下与女性不孕症的相关研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [18] Codner E, Merino P M, Tena-sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings [J]. Human Reproduction Update, 2012, 18 (5): 568-585.

(收稿日期: 2019-10-06 编辑: 向晓莉)