

- 2018, 25 (9): 17-19, 38.
- [5] Javed H, Mehmood B, Javed RA. Frequency of low birth weight in term pregnancy and its association with maternal risk factors [J]. Rawal Med J, 2018, 43 (1): 102-105.
- [6] 陈帮武. 妊娠期高血压疾病危险因素及血清炎症因子和凝血指标的变化 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (5): 1036-1038.
- [7] Collins DRJ, Jobanputra K, Frost T, et al. Cardiovascular disease risk and prevention amongst syrian refugees: mixed methods study of médecins sans frontières programme in Jordan [J]. Conflict Health, 2017, 11 (1): 14.
- [8] 袁新华. 高龄孕产妇的妊娠合并症和并发症及妊娠结局的探讨 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28 (S1): 191-192.
- [9] 张静, 唐国珍, 谢江燕, 等. 妊娠期糖尿病合并高血压患者不良妊娠结局及相关危险因素分析 [J]. 西部医学, 2018, 30 (10): 102-106.
- [10] 王永霞, 赵敏. 妊娠期高血压疾病患者产后血压恢复的相关因素分析 [J]. 中国医药, 2019, 14 (5): 128-130.
- [11] Fan R, Mao SQ, Gu TL, et al. Preliminary analysis of the association between methylation of the ACE2 promoter and essential hypertension [J]. Mol Med Rep, 2017, 15 (6): 3905-3911.
- [12] Berhe AK, Kassa GM, Fekadu GA, et al. Prevalence of hypertensive disorders of pregnancy in Ethiopia: a systemic review and meta-analysis [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18 (1): 34.
- [13] 高娟, 刘梦辉. 妊娠期高血压综合征发病危险因素的病例对照研究 [J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35 (4): 366-368.
- [14] 陈鹏, 史琳, 杨红梅, 等. 妊娠期高血压、子痫前期及子痫与孕前和孕期体质量及其他因素的相关性研究 [J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33 (11): 848-852.
- [15] Zhong F, Zhuang L, Wang Y, et al. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: a meta-analysis of published epidemiological studies [J]. Clin Exper Hypert, 2017, 39 (2): 160-167.
- [16] 叶可君, 彭梦佳, 戴洁, 等. 妊娠期糖尿病与妊娠期高血压疾病患者甲状腺功能变化情况与临床干预研究 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (14): 27-31.
- [17] Shameer K, Badgeley MA, Miotto R, et al. Translational bioinformatics in the era of real-time biomedical health care and wellness data streams [J]. Brief Bioinform, 2017, 18 (1): 105-124.
- [18] 白瑞苗, 李占魁. 妊娠期高血压疾病对新生儿的危害与临床管理 [J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25 (11): 1125-1127.
- [19] 雷丽. 综合护理干预对妊娠高血压产妇生活质量及妊娠结局的影响 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17 (12): 1871-1873.
- [20] 刘娟, 张爱霞. 妊娠期高血压疾病住院患者疾病不确定感现状调查及影响因素分析 [J]. 中国实用护理杂志, 2017, 33 (28): 2181-2185.

修回日期: 2020-04-19 责任编辑: 李秀娟/刘亚男

激素替代治疗对绝经前子宫切除术患者术后血清抗苗勒氏激素水平、卵巢动脉血流动力学、骨代谢及凝血功能的影响

邓娅, 陈萍, 陈卫红 绍兴第二医院妇科, 浙江 绍兴 312000

摘要: 目的 探讨激素替代治疗 (HRT) 对绝经前子宫切除术患者术后血清抗苗勒氏激素 (AMH) 水平、卵巢动脉血流动力学、骨代谢及凝血功能的影响。方法 选取 2018 年 5 月-2019 年 5 月在绍兴第二医院行子宫切除术的绝经前患者 60 例进行研究, 按照随机数字表法将其分为对照组 30 例和观察组 30 例。对照组患者术后给予口服戊酸雌二醇片, 每次 1 mg, 每日 1 次; 观察组患者术后给予雌二醇凝胶, 每日 1.5 mg, 每日 1 次; 两组患者术后均连续治疗 6 个月。比较治疗前后两组患者 Kupperman 症状评分, 血清促卵泡激素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2)、AMH 水平、卵巢动脉收缩期峰值流速 (PSV)、阻力指数 (RI)、搏动指数 (PI)、腰椎 L1~4、股骨颈骨密度 (BMD)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 以及纤维蛋白原 (FIB), 并观察不良反应发生率。结果 治疗后两组患者 Kupperman 评分、血清 FSH 水平、血清 LH 水平、RI、PI、PT、APTT 以及 FIB 均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清 E_2 水平、血清 AMH 水平、PSV 以及腰椎 L1~4 及股骨颈 BMD 均明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 使用 HRT 对改善绝经前子宫切除术患者术后卵巢功能及卵巢动脉血流动力学均具有积极作用, 能有效改善围绝经期症状, 但雌二醇凝胶对凝血功能影响更小, 使用更安全。

关键词: 激素替代治疗; 子宫切除术; 抗苗勒氏激素; 卵巢动脉血流动力学; 骨代谢; 凝血功能

中国图书分类号: R713.42 文献标识码: A 文章编号: 1001-4411(2020)12-2219-04; doi: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.12.024

子宫切除术是妇科常施行的手术, 广泛应用于治疗子宫肌瘤、子宫腺肌病等良性妇科疾病, 能改善患者临床症状。但相关研究发现^[1-2], 子宫切除术可对绝经前患者的卵巢及凝血功能造成不良影响, 并伴有骨质疏松等一系列并发症发生, 严重影响患者正常生活。因此, 如何改善绝经前子宫切除术患者卵巢、凝血功能及防治骨质疏松, 已成为目前研究热点。激素替代治疗 (HRT) 通过给予一定剂量的性激素, 可改善患者各种临床症状, 对防治卵巢功能下降和骨质疏松症均具有积极作用^[3]。有研究报道^[4], HRT

可明显缓解围绝经期综合征妇女的临床症状。而 HRT 对绝经前子宫切除术患者术后卵巢、凝血功能及骨代谢的影响尚不十分清楚。鉴于此, 本研究以 60 例行子宫切除术的绝经前患者为研究对象, 旨在分析 HRT 的治疗效果及对卵巢、凝血功能及骨代谢的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取 2018 年 5 月-2019 年 5 月在绍兴第二医院行子宫切除术的绝经前患者 60 例作为研

研究对象,其中年龄45~55岁,中位年龄49岁;体质指数(BMI)17~28 kg/m²,平均BMI(23.10±4.76) kg/m²;子宫肌瘤34例,子宫腺肌病26例。纳入标准:①术前半年未服用过激素类药物;②均无内分泌系统疾病;③资料齐全;④均签署《知情同意书》。排除标准:①术前3个月内发生妊娠或流产;②伴有卵巢其他疾病;③合并其他代谢性骨病者;④严重肝、肾功能障碍。按照随机数字表法将患者分为对照组30例和观察组30例。对照组年龄45~54岁,中位年龄49岁;BMI18~28 kg/m²,平均BMI(23.17±4.46) kg/m²;子宫肌瘤16例,子宫腺肌病14例。观察组年龄45~55岁,中位年龄50岁;BMI17~27 kg/m²,平均BMI(23.04±4.85) kg/m²;子宫肌瘤18例,子宫腺肌病12例。本研究经医院伦理委员会批准,且两组年龄、BMI等相比,差异均无统计学意义(均P>0.05)。

1.2 方法 对照组患者术后给予口服戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司,规格:1 mg/片,国药准字J20171038),每次1 mg,每日1次。观察组患者术后给予雌二醇凝胶[健民集团叶开泰(随州)有限公司,规格40 g:24 mg,国药准字H20051153],每次1.5 mg,每日1次。两组患者术后均连续治疗6个月。

1.3 观察指标 ①Kupperman 症状评分:共有潮热出汗、感觉异常、易激动、疲乏、失眠、眩晕、抑郁、头痛、心悸、性交痛、骨关节肌肉痛、皮肤蚁走感以及泌尿系统症状13个评分项目,其中无症状0分,偶有症状1分,症状持续2分,影响生活3分;症状评分为基本分与程度分的乘积,总得分越高提示症状越严重。②激素水平:分别于治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血6 ml,3000 r/min离心10 min后提取血清;采用全自动化学发光免疫分析仪(购自武汉明德生物科技股份有限公司)测定血清促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)水平。③抗苗勒氏激素(AMH):采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(购自南京卡米洛生物工程有限

公司)测定血清AMH水平。④卵巢动脉血流动力学指标:采用迈瑞DC-70彩色多普勒超声系统检测治疗前后卵巢动脉收缩期峰值流速(PV)、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)。⑤骨密度(BMD):采用美国DTX-200型双能X线骨密度仪检测治疗前后腰椎L1~4及股骨颈BMD。⑥凝血功能指标:采用Stago全自动凝血仪及配套试剂盒(购自广州兆康生物科技有限公司)测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及纤维蛋白原(FIB)。⑦不良反应:包括恶心、腹痛、乳房胀痛及阴道不规则出血。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0处理数据。计数资料用率描述,行χ²检验;计量资料用均数±标准差($\bar{x}±s$)描述,组间比较行独立样本t检验,组内比较行配对样本t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 Kupperman 评分比较 治疗前两组患者 Kupperman 评分相比,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后两组患者 Kupperman 评分均明显低于治疗前(P<0.05),且观察组明显低于对照组(P<0.05)。见表1。

表1 两组治疗前后 Kupperman 评分比较 ($\bar{x}±s$)

组别	例数	Kupperman 评分(分)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	30	24.89±6.38	16.43±4.27	6.036	0.000
观察组	30	25.07±6.45	9.12±2.39	12.701	0.000
t 值		0.109	8.182		
P 值		0.914	0.000		

2.2 两组治疗前后激素水平比较 治疗前两组患者血清FSH、LH及E₂水平相比,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗后两组患者血清FSH、LH水平均明显低于治疗前(P<0.05),且观察组明显低于对照组(P<0.05);血清E₂水平显著高于治疗前(P<0.05),且观察组显著高于对照组(P<0.05)。见表2。

表2 两组治疗前后激素水平比较 ($\bar{x}±s$)

组别	例数	FSH(mIU/ml)				LH(mIU/ml)				E ₂ (pg/ml)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	30	58.16±14.72	41.53±10.68	5.009	0.000	48.77±12.29	30.46±7.74	2.527	0.000	10.35±2.90	17.96±4.55	8.110	0.000
观察组	30	57.99±14.60	26.84±6.83	10.585	0.000	49.05±12.31	18.23±4.64	12.832	0.000	10.19±2.82	29.44±7.40	13.314	0.000
t 值		0.045	6.347			0.088	7.423			0.217	7.238		
P 值		0.964	0.000			0.930	0.000			0.829	0.000		

2.3 两组治疗前后血清 AMH 水平比较 治疗前两组患者血清 AMH 水平相比,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后两组患者血清 AMH 水平均显著

高于治疗前(P<0.05),且观察组显著高于对照组(P<0.05)。两组治疗前后血清 AMH 水平比较见表3。

表3 两组治疗前后血清 AMH 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	AMH(ng/ml)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后		
对照组	30	5.08±1.36	6.17±1.59	2.853	0.006
观察组	30	5.21±1.40	8.34±2.10	6.793	0.000
t 值		0.365	4.512		
P 值		0.717	0.000		

2.4 两组治疗前后卵巢动脉血流动力学指标比较
 治疗前两组患者 PSV、RI、PI 相比, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者 PSV 明显高于治疗前 ($P<0.05$), 且观察组明显高于对照组 ($P<0.05$); RI、PI 均明显低于治疗前 ($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组 ($P<0.05$)。两组治疗前后卵巢动脉血流动力学指标比较见表 4。

表4 两组治疗前后卵巢动脉血流动力学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PSV(cm/s)				RI				PI			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	30	14.28±3.65	19.33±4.92	9.982	0.000	0.83±0.22	0.63±0.18	20.999	0.000	1.79±0.48	1.52±0.40	14.295	0.000
观察组	30	14.37±3.69	26.50±6.70	8.686	0.000	0.80±0.21	0.51±0.14	6.293	0.000	1.74±0.45	1.30±0.36	4.182	0.000
t 值		0.095	4.724			0.540	2.882			0.416	2.239		
P 值		0.925	0.000			0.591	0.006			0.679	0.029		

2.5 两组治疗前后 BMD 比较 治疗前两组患者腰椎 L1~4 及股骨颈 BMD 相比, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。治疗后两组患者腰椎 L1~4 及股骨颈 BMD 均显著高于治疗前 ($P<0.05$), 且观察组显著高于对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

2.6 两组治疗前后凝血功能指标比较 治疗前两组 PT、APTT 及 FIB 相比, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。治疗后两组 PT、APTT 及 FIB 均明显低于治疗前 ($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表 6。

表5 两组治疗前后 BMD 比较 ($\bar{x}\pm s, g/cm^2$)

组别	例数	腰椎 L1~4 BMD				股骨颈 BMD			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	30	0.86±0.23	0.99±0.25	2.096	0.040	0.69±0.18	0.80±0.23	2.063	0.044
观察组	30	0.85±0.22	1.13±0.27	4.403	0.000	0.71±0.20	0.93±0.26	3.673	0.001
t 值		0.172	2.084			0.407	2.051		
P 值		0.864	0.042			0.685	0.045		

表6 两组治疗前后凝血功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PT(s)				APTT(s)				FIB(g/L)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	30	14.91±3.57	12.85±2.66	2.534	0.014	31.12±6.53	28.09±5.01	2.016	0.048	3.89±0.75	3.02±0.60	4.961	0.000
观察组	30	14.78±3.51	11.54±2.08	4.350	0.000	31.05±6.49	25.28±4.37	4.039	0.000	3.80±0.72	2.43±0.55	8.282	0.000
t 值		0.142	2.125			0.042	2.315			0.474	3.970		
P 值		0.887	0.038			0.967	0.024			0.637	0.000		

2.7 两组不良反应比较 对照组出现恶心、腹痛、乳房胀痛、阴道不规则出血各 1 例, 不良反应发生率为 13.33% (4/30); 观察组出现阴道不规则出血 1 例, 不良反应发生率为 3.33% (1/30)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.873, P=0.350$)。

3 讨论

研究发现绝经前子宫切除术患者卵巢功能衰退可引起雌激素水平分泌减少, 因此临床可通过补充雌激

素来提高卵巢功能^[5]。同时还发现雌激素变化在骨代谢过程中扮演着重要角色, 破骨细胞和成骨细胞中存在着雌激素受体, 体内雌激素缺乏时可能会通过多种途径影响骨代谢^[6]。HRT 是对存在雌激素不足的女性补充雌激素或孕激素, 以缓解临床症状的治疗手段^[7]。因此, 本研究分析 HRT 对绝经前子宫切除术患者术后血清 AMH 水平、卵巢动脉血流动力学、骨代谢及凝血功能的影响, 具有重要临床意义。

戊酸雌二醇片属于 HRT 药物, 是从孕马尿中提取的水溶性结合雌激素, 口服可直接被胃肠道吸收,

能有效改善围绝经期妇女临床症状,对缓解血管舒缩及提高 E_2 水平具有重要作用^[8]。但口服戊酸雌二醇片存在凝血功能障碍和胃肠道反应,且生物利用度较低。而雌二醇凝胶是一种天然雌激素,药物经皮进入毛细血管,并缓慢扩散进入全身血液循环,直接发挥雌二醇的生物学效应,生物利用度较高。雌二醇凝胶经皮给药能持续稳定释放雌激素,且经皮吸收后对患者肝功能影响较小^[9]。本研究结果发现,治疗后两组患者 Kupperman 评分及血清 FSH、LH 水平均远低于治疗前,且观察组远低于对照组;血清 E_2 水平远高于治疗前,且观察组远高于对照组,提示绝经前子宫切除术患者术后给予雌二醇凝胶,可有效改善患者激素水平。FSH、LH 及 E_2 均可作为评估卵巢功能的血清性激素指标,其水平变化可直接反映卵巢储备功能,但临床应用敏感性较差。而 AMH 是一种同源二聚体糖蛋白,是目前临床公认的评价卵巢储备功能的敏感指标^[10]。陈莉等^[11]研究发现,在补肾调经方基础上配合 HRT 可明显改善卵巢早衰患者临床症状,血清 AMH 水平明显高于治疗前。本研究中,治疗后两组患者血清 AMH 水平均远高于治疗前,且观察组远高于对照组,与陈莉等^[11]研究相似,提示雌二醇凝胶的应用可改善绝经前子宫切除术患者术后卵巢功能。

研究发现性激素水平变化与卵巢血流供应有关,子宫切除术患者卵巢动脉血流动力学出现异常,可导致卵巢生长停滞,而 RI 越低血流速度越快,对卵泡发育越有利^[12]。付海丹^[13]通过对卵巢早衰患者研究发现,滋肾活血方联合 HRT 可有效降低卵巢血流动力学指标 RI。本研究结果发现,治疗后两组患者 PSV 明显高于治疗前,且观察组明显高于对照组,RI、PI 均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,与付海丹^[13]研究相似,提示雌二醇凝胶对改善卵巢动脉血流动力学具有积极作用。丁月华等^[14]研究报道,HRT 可改善围绝经期女性的临床症状,提高其 BMD。本研究中,与治疗前相比,治疗后两组患者腰椎 L1~4 及股骨颈 BMD 均明显升高,且观察组患者升高更明显,与丁月华等^[14]研究结果类似,提示绝经前子宫切除术患者术后给予雌二醇凝胶,可能更有利于调节患者骨代谢。何萍等^[15]研究发现,中、重度宫腔粘连电切术后使用雌二醇凝胶,对患者凝血功能有一定影响,且副反应少。本研究结果发现,治疗后两组 PT、APTT 及 FIB 均远低于治疗前,且观察组远低于对照组,与何萍等^[15]研究相似,提示 HRT 可改善绝经前子宫切除术患者术后凝血功能,尤其是雌二醇凝胶的应用。此外,本研究还发现雌二醇凝胶的应用不良反应相对较低。

综上所述,HRT 可明显改善绝经前子宫切除术患者卵巢功能、卵巢动脉血流动力学及骨代谢情况,其中

雌二醇凝胶更有利于改善患者凝血功能,且安全性更高,值得在临床推广应用。本研究观察时间较短,下一步应扩大样本进行长期观察,评价其远期疗效。

参考文献

- [1] 周勤,李琼,袁瑞. 不同剂量雌激素对宫腔粘连分离术后卵巢功能及 ESRI 表达的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42 (4): 383-387.
- [2] 左宏玲,邓燕,王艳芳,等. 低剂量与标准剂量结合雌激素联合不同孕激素应用对围绝经期综合征患者骨密度的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53 (4): 243-247.
- [3] 张巧慧,胡玲,李婷. 雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装联合阿仑膦酸钠片治疗卵巢早衰合并骨量减少及骨质疏松症患者临床疗效分析 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18 (6): 987-989.
- [4] 张晨虹,林惠英,魏若菡. 不同激素替代治疗对围绝经期综合征妇女的效果比较 [J]. 中国妇幼保健研究, 2019, 30 (6): 732-735.
- [5] 丁晓芳,周海燕. 2 种全子宫切除术对子宫肌瘤患者性功能和卵巢功能的影响对比 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34 (7): 1124-1127.
- [6] Prior JC, Seifert-Klauss VR, Giustini D, et al. Estrogen-progestin therapy causes a greater increase in spinal bone mineral density than estrogen therapy - a systematic review and meta-analysis of controlled trials with direct randomization [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2017, 17 (3): 146-154.
- [7] Wang Y, Lewin N, Qaoud Y, et al. The oncologic impact of hormone replacement therapy in premenopausal breast cancer survivors: a systematic review [J]. Breast, 2018, 40 (1): 123-130.
- [8] 任维,冯浩流,李畅. 六味地黄丸联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片治疗围绝经期综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34 (7): 2093-2098.
- [9] 郭慧,吴佳捷,赵延华,等. 雌二醇凝胶用于子宫内膜异位症手术联合 GnRHa 治疗中的临床意义 [J]. 中国医师杂志, 2016, 18 (2): 224-227.
- [10] Detti L, Fletcher NM, Saed GM, et al. Anti-Müllerian Hormone (AMH) May Stall Ovarian Cortex Function Through Modulation of Hormone Receptors Other Than the AMH Receptor [J]. Reprod Sci, 2018, 25 (8): 1218-1223.
- [11] 陈莉,耿会转,祝晔,等. 补肾调经方联合激素替代治疗卵巢早衰的临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (8): 1824-1827.
- [12] Behnamfar F, Jabbari H. Evaluation of ovarian function after hysterectomy with or without salpingectomy: a feasible study [J]. J Res Med Sci, 2017, 22 (1): 68-73.
- [13] 付海丹. 滋肾活血方联合激素替代治疗卵巢早衰疗效及对激素水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27 (20): 2247-2249.
- [14] 丁月华,金敏娟,王军. 围绝经期女性骨质疏松症激素替代治疗效果观察 [J]. 预防医学, 2018, 30 (5): 533-535.
- [15] 何萍,池余刚,周德平,等. 经皮雌二醇凝胶与口服戊酸雌二醇在宫腔粘连电切术后临床疗效比较 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27 (11): 817-820.

修回日期: 2020-03-20 责任编辑: 崔建华/孙睿