

散结镇痛胶囊辅助腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症合并的疗效及对妊娠结局的影响

朱善芳¹ 陈学武² 张青¹ 周秀芬¹ 胡鹏飞¹

(1 安徽医科大学附属六安市人民医院妇科,六安,237005; 2 广州中医药大学附属海南中医院/海南省中医院肿瘤科,海口,571100)

摘要 目的:探究散结镇痛胶囊辅助腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症(EMS)合并不孕的疗效及对妊娠结局的影响。方法:选取2016年1月至2018年12月六安市人民医院收治的EMS合并不育患者72例作为研究对象,随机分为对照组与观察组,每组36例。所有患者均给予腹腔镜保守性手术以及常规米非司酮治疗,观察组则在此基础上加用散结镇痛胶囊,2组患者均于术后连续治疗90 d。随访1年。观测并比较2组患者的血清癌抗原₁₂₅(CA₁₂₅)、血管内皮生长因子(VEGF)和前列腺素F_{2α}(PGF_{2α})水平、血常规指标、血流动力学指标以及妊娠率。结果:治疗前,2组患者的血清癌抗原₁₂₅(CA₁₂₅)、VEGF、PGF_{2α}、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、搏动指数(PI)和阻力指数(RI)水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组患者的CA₁₂₅、VEGF、PGF_{2α}水平以及左右侧PI、RI水平均降低,且观察组的CA₁₂₅、VEGF、PGF_{2α}水平以及左右侧PI、RI水平均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,2组患者的RBC、Hb、PLT水平均增加,且观察组的RBC、Hb、PLT水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者在治疗结束后3个月、12个月的妊娠率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:散结镇痛胶囊辅助腹腔镜手术治疗EMS合并不孕患者具有良好的临床疗效,可显著降低其CA₁₂₅、VEGF和PGF_{2α}水平,改善患者的血流动力学,提高妊娠率。

关键词 散结镇痛胶囊;子宫内膜异位症;不孕;血常规;血流动力学;妊娠

Sanjie Zhentong Capsule Assisted Laparoscopic Surgery for Endometriosis Complicated with Infertility and its Impact on Pregnancy Outcome

Zhu Shanfang¹, Chen Xuewu², Zhang Qing¹, Zhou Xiufen¹, Hu Pengfei¹

(1 Department of Gynecology, Lu'an People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Lu'an 237005, China;

2 Department of Oncology, Hainan Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Haikou 571100, China)

Abstract Objective: To explore the effects of Sanjie Zhentong capsule assisted laparoscopic surgery for in the treatment of endometriosis(EMS) complicated with infertility and its impact on pregnancy outcome. **Methods:** A total of 72 patients with EMS complicated with infertility who were treated in gynecology department of Lu'an People's Hospital from January 2016 to December 2018 were randomly divided into the control group(36 cases) and the observation group(36 cases). All patients were given laparoscopic conservative surgery and conventional mifepristone treatment. On this basis, the observation group was given Sanjie Zhentong capsule. Both groups were treated continuously for 90 days after operation. The follow-up period was 1 year. The levels of serum cancer antigen 125(CA125), VEGF and prostaglandin F_{2α}(PGF₂), blood conventional parameters, hemodynamic parameters and pregnancy rate were observed and compared between the 2 groups. **Results:** Before treatment, the levels of serum CA125, VEGF, PGF₂, erythrocyte count(RBC), hemoglobin(Hb), platelet(PLT), motility index(PI) and resistance index(RI) were not significantly different between the 2 groups($P > 0.05$). After treatment, the levels of CA125, VEGF, PGF₂ and PI and RI in both groups decreased. The levels of CA125, VEGF, PGF₂, PI and RI in the observation group were lower than those in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of RBC, Hb and PLT increased in both groups, and the levels of RBC, Hb and PLT in the observation group were higher than those in the control group($P < 0.05$). The pregnancy rate in the observation group was higher than that in the control group at 3 months and 12 months after treatment($P < 0.05$). **Conclusion:** Sanjie Zhentong capsule assisted laparoscopic surgery has good clinical efficacy in treating EMS patients complicated with infertility. It can significantly reduce the levels of CA125, VEGF and PGF₂, improve the hemodynamics of patients, and increase the pregnancy rate. It is worthy of clinical promotion and application.

Key Words Sanjie Zhentong capsule; Endometriosis; Infertility; Blood routine; Hemodynamics; Pregnancy

中图分类号:R245;R711 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.041

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)是一种严重影响生育年龄妇女身心健康和生命质量的良性病变,病变分布广泛、形态多样,具有侵袭性和复发性,是导致妇女不孕的重要原因,且临床治愈较困难。近年来 EMS 发病率呈现出上升趋势,但其发病机制尚未完全明确,故而该病的治疗方法众多,但治愈率仍较低^[1-2]。腹腔镜手术为首选方案,但术后容易出现复发。因此,腹腔镜术后进行药物巩固以提高治疗效果一直是医学工作者探索的热点课题。常规西药治疗不良反应较大,且难以解决患者根本问题。散结镇痛胶囊是一种具有软坚散结,化瘀定痛功效的中药复方制剂,现有研究将其用于 EMS 所引起的继发性痛经、月经不调、盆腔包块等治疗。散结镇痛胶囊应用于 EMS 合并不孕患者腹腔镜术后治疗,且综合血常规指标、血流动力学指标以及妊娠率等研究指标的报道甚少^[3-4]。为进一步探究散结镇痛胶囊辅助腹腔镜手术治疗 EMS 合并不孕及对妊娠结局的影响,本研究选取我院妇科就诊的 72 例 EMS 合并不孕患者为研究对象进行研究。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月六安市人民医院收治的 EMS 合并不孕患者 72 例作为研究对象,随机分为对照组与观察组,每组 36 例。所有患者均为女性,对本研究知情同意,并经我院医学伦理研究委员会批准。对照组患者年龄 28 ~ 45 岁,平均年龄(35.15 ± 6.18)岁;卵巢异位者 16 例,盆腔内异位 18 例,其他部位 2 例;病程 1 ~ 6 年,平均病程(3.24 ± 0.49)年;月经周期为 26 ~ 35 d,平均周期(30.56 ± 2.11)d。观察组年龄 27 ~ 47 岁,平均年龄(35.32 ± 7.03)岁;卵巢异位者 14 例,盆腔内异位 20 例,其他部位 2 例;病程 1 ~ 6 年,平均年龄(3.15 ± 0.72)年;月经周期为 27 ~ 34 d,平均周期(30.56 ± 1.91)d。2 组患的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 符合 EMS 相关诊断标准,并经实验室检查以及影像学检查确诊的患者^[5];合并不孕者;近半年未接受药物治疗;未检查到其他子宫及附件疾病。

1.3 排除标准 排除其他原因导致不孕者;排除伴有药物流产史及人工流产史者;排除对本研究治疗方案存在禁忌证者;排除血常规、尿常规、肝肾等脏器功能异常者。

1.4 治疗方法 所有患者入组后完善各项检查,并于月经干净后 3 ~ 7 d 在全身麻醉气管插管下行腹

腔镜保守性手术治疗,即卵巢子宫内膜异位囊肿剔除及盆腔子宫内膜异位病灶电凝术(保留子宫)。术后常规给予抗生素预防感染。对照组患者术后第 1 次月经来潮第 1 天起使用米非司酮(湖北葛店人福药业有限责任公司,国药准字 H20083780),口服,1 次/d,25 mg(1 片)/次。观察组则在此基础上加用散结镇痛胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字 Z20030127)口服,3 次/d,1.6 g(4 粒)/次,2 组患者均于术后连续治疗 90 d。随访 12 个月。

1.5 观察指标 血清癌抗原₁₂₅(CA₁₂₅)、血管内皮生长因子(VEGF)、前列腺素 F_{2α}(PGF_{2α})水平比较:分别于治疗前后采集 2 组患者晨起空腹静脉血 5 mL,离心处理,取血清,采用酶联免疫吸附测定法检测其 CA₁₂₅、VEGF 和 PGF_{2α}水平,试剂盒购自晶美生物公司(批号:20150326,20151203,20151042)。

血常规指标:分别于治疗前后采用 DxH800 血液分析仪(美国贝克曼库尔特)检测 2 组患者的血常规指标,包括红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)和血小板计数(PLT)

血流动力学指标:分别于治疗前后采用 DC-3 彩色多普勒超声(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)诊断仪检测 2 组患者的双侧子宫动脉血常规指标,包括搏动指数(PI)和阻力指数(RI)。

妊娠率:分别于治疗结束后 3 个月和 12 个月随访记录 2 组患者的妊娠情况,并计算其妊娠率。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较使用配对 t 检验,组间比较使用独立样本 t 检验。计量资料采用频数表示,用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 CA₁₂₅、VEGF、PGF_{2α} 比较 治疗前,2 组患者的 CA₁₂₅、VEGF、PGF_{2α} 差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的 CA₁₂₅、VEGF、PGF_{2α} 均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后 2 组患者的 CA₁₂₅、VEGF、PGF_{2α} 均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者血常规比较 治疗前,2 组患者的 RBC、Hb、PLT 差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的 RBC、Hb、PLT 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后 2 组 RBC、Hb、PLT 均增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者 CA₁₂₅、VEGF、PGF_{2α} 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CA ₁₂₅ (U/mL)	VEGF (pg/mL)	PGF _{2α} (pg/mL)
观察组 (n = 36)			
治疗前	38.05 ± 5.52	177.52 ± 18.94	748.38 ± 59.81
治疗后	15.72 ± 3.25 * Δ	134.25 ± 11.31 * Δ	245.18 ± 22.34 * Δ
对照组 (n = 36)			
治疗前	38.12 ± 5.48	168.95 ± 17.28	751.06 ± 65.37
治疗后	21.26 ± 4.02 *	150.81 ± 15.62 *	273.21 ± 25.06 *

注:与本组治疗前比较, * P < 0.05; 与对照组治疗后比较, Δ P < 0.05

表 2 2 组患者血常规比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RBC (10 ¹² /L)	Hb (g/L)	PLT (× 10 ⁹ /L)
观察组 (n = 36)			
治疗前	3.45 ± 1.05	100.15 ± 11.28	172.51 ± 18.05
治疗后	4.31 ± 1.36 * Δ	125.19 ± 13.75 * Δ	182.05 ± 18.59 * Δ
对照组 (n = 36)			
治疗前	3.47 ± 1.07	100.17 ± 12.33	170.68 ± 17.86
治疗后	3.68 ± 1.21 *	115.67 ± 13.06 *	181.77 ± 18.31 *

注:与本组治疗前比较, * P < 0.05; 与对照组治疗后比较, Δ P < 0.05

2.3 2 组患者血流动力学比较 治疗前, 2 组患者的左右侧 PI、RI 差异无统计学意义 (P > 0.05); 与治疗前比较, 治疗后 2 组患者的 PI、RI 均降低, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。治疗后观察组患者的两侧 PI、RI 均低于对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

2.4 妊娠累计率比较 治疗结束后 3 个月、12 个月的妊娠累计率, 观察组患者的妊娠率均高于对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 4。

3 讨论

手术治疗 EMS 合并不孕患者的主要目的是根除病灶, 但因其病因学和病理生理学尚未完全阐明, 且腹腔镜手术保守性治疗只能去除腹腔镜下清晰可见的病灶, 而侵袭组织较深的病变, 位于腹膜的一些微小病灶以及非典型病损等不便处理而残留, 其可继续增殖而导致复发。故而术后采用药物治疗对消除或抑制残存的病灶是非常必要的, 以达到预防医

源性播散及防止复发的目的^[6-7]。常用西药包括口服避孕药、孕激素制剂、孕三烯酮、米非司酮等, 但控制 EMS 病情进展需要长期、重复的治疗方案。上述西药存在一系列不良反应, 如抑制性腺激素类药物, 常常由于雌激素过度减少而引起骨质丢失、骨质减少和骨质疏松等, 且对于生活条件较差的患者来说, 长期使用, 价格昂贵, 这在一定程度上限制了这些药物的长期使用。本研究采用散结镇痛胶囊联合西药进行术后治疗, 效果较好^[8-9]。

EMS 患者体内高分子量糖蛋白抗原 CA₁₂₅ 是正常人的 2 ~ 4 倍, 因其主要存在于子宫内膜和腹膜内, 当相关组织异常增生时, 将会导致血液中 CA₁₂₅ 水平增加。随病情的进展, 可释放入血, 当 EMS 治疗有效时, 血中 CA₁₂₅ 水平随之减少。PGF_{2α} 则与 EMS 合并不孕患者所表现的痛经、慢性盆腔疼痛、性交痛等临床症状密切相关, 因前列腺素 (PG) 是一种重要的致痛物质, PGF_{2α} 属于 PG 的一种, 可促使子宫平滑肌收缩, 使子宫血流量减少, 肌肉缺血, 其水平高低与痛经程度正相关, VEGF 亦与子宫血管痉挛和血流量等直接相关。所以测定血 CA₁₂₅、VEGF 和 PGF_{2α} 水平对 EMS 的诊断、病情变化及治疗效果的评价有重要意义^[10]。高巍等^[11] 研究亦发现, 散结镇痛胶囊可显著降低 EMS 患者 CA₁₂₅、VEGF、PGF_{2α}、PI、RI 水平, 本研究结果与其相似, 治疗后, 2 组患者的 CA₁₂₅、VEGF、PGF_{2α} 水平以及子宫左右侧血流动力学指标 PI、RI 水平均降低, 且观察组的 CA₁₂₅、VEGF、PGF_{2α} 水平以及左右侧子宫左右侧血流动力学指标 PI、RI 水平均低于对照组, 说明用散结镇痛胶囊联合西药术后治疗对 EMS 合并不孕患者病情改善效果较好。进一步肯定了散结镇痛胶囊的治疗作用, 该药的使用改善了 EMS 合并不孕患者盆腔微循环, 有效分解与吸收瘀血, 进而降低 CA₁₂₅ 和 PGF_{2α} 等血流动力学指标的水平, 有效促进血液微循环。此外, PGF_{2α} 水平变化还与炎症反应的控制程度有关, 其水平下降说明患者免疫功能得以改善, 使得

表 3 2 组患者血流动力学比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PI		RI	
	左侧	右侧	左侧	右侧
观察组 (n = 36)				
治疗前	2.97 ± 1.12	3.01 ± 1.08	0.89 ± 0.14	0.91 ± 0.17
治疗后	2.02 ± 1.01 * Δ	2.05 ± 0.82 * Δ	0.68 ± 0.08 * Δ	0.65 ± 0.09 * Δ
对照组 (n = 36)				
治疗前	2.99 ± 1.15	3.00 ± 1.11	0.88 ± 0.13	0.92 ± 0.19
治疗后	2.54 ± 1.08 *	2.49 ± 0.94 *	0.76 ± 0.06 *	0.73 ± 0.08 *

注:与本组治疗前比较, * P < 0.05; 与对照组治疗后比较, Δ P < 0.05

表4 2组患者妊娠累计率比较[例(%)]

组别	3个月	12个月
观察组(n=36)	8(22.22)	26(72.22)
对照组(n=36)	1(2.78)	17(47.22)
χ^2 值	6.222	4.677
P值	0.013	0.031

患者机体由于子宫内膜组织浸润生长所产生的炎症反应得到减轻,还可抑制异位子宫内膜生长,显著缓解患者疼痛,改善临床症状^[12]。

EMS患者由于具有活性的子宫内膜组织腺体和间质出现在子宫内膜及宫体肌层以外的其他部位,并不断生长、浸润,形成结节或包块,可致输卵管结构或功能异常或异常子宫收缩,常常伴有月经紊乱、痛经、不孕等,其中不孕率高达40%~50%^[13]。EMS在中医中属于“崩漏”“癥瘕”“痛经”和“不孕”等范畴,主要病机为瘀血阻滞,故而治疗应以活血化瘀为主。散结镇痛胶囊的主要成分为龙血竭、三七、浙贝母和薏苡仁等,其中龙血竭具有活血散瘀、定痛止血的功效,临床常用于跌打损伤、妇女气血凝滞、瘀血作痛等;三七为常用的散瘀止血,消肿定痛中药;浙贝母则可解毒散结消痞;薏苡仁则具有较好的利尿渗透湿和解毒散结功效;全方可发挥较好的软坚散结、镇痛化瘀之功效^[14]。治疗后,2组患者的RBC、Hb、PLT均增加,但观察组患者的RBC、Hb、PLT均显著高于对照组。腹腔镜手术可直接去除大部分病灶,再加上散结镇痛胶囊的使用,可显著降低CA₁₂₅、PGF_{2 α} 等水平,改善其水平过高所导致的子宫平滑肌痉挛,减少其对黄体功能的破坏和对输卵管的影响,同时能改善血流灌注所带来的损伤等,可以更有效控制症状并减少复发,从而增加受孕机会。此外,EMS属激素依赖性疾病,而米非司酮可作用于孕酮受体,阻断孕酮作用,降低雌激素水平,抑制卵巢功能以及异位子宫内膜生长,使得异位的子宫内膜萎缩,发生坏死而被吸收,可有效控制术后残留病灶,改善妊娠结局,与散结镇痛胶囊联用,相互促进,防止EMS复发,增加其受孕率^[15]。故而,观察组患者在治疗结束后3个月、12个月的妊

娠率均高于对照组。

综上所述,散结镇痛胶囊联合米非司酮辅助腹腔镜手术治疗EMS合并不孕患者具有良好的临床疗效,可显著降低其CA₁₂₅、VEGF和PGF_{2 α} 水平,改善患者的血流动力学,提高妊娠率。

参考文献

- [1] Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis [J]. Fertil Steril, 2017, 108(6): 872-885.
- [2] Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities [J]. Fertil Steril, 2017, 107(3): 523-532.
- [3] 梁钧梅, 陈燕妮, 冉青珍. 散结镇痛胶囊治疗气滞血瘀型慢性盆腔疼痛临床观察 [J]. 河北中医, 2017, 39(12): 1797-1800.
- [4] 张振武, 温延丽. 子宫内膜异位症合并不孕患者术后妊娠的影响因素分析 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(5): 28-31.
- [5] 许琳, 庄雨龙, 金哲. 子宫内膜异位症(慢性盆腔痛)患者生存质量及影响因素分析 [J]. 天津中医药, 2018, 35(3): 167-169.
- [6] 卢红, 卢蓉, 陆月梅, 等. 腹腔镜下子宫内膜异位症生育指数的生育能力评估的作用 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2015, 12(1): 45-48.
- [7] 方明珠, 郭华峰, 郭宝芝, 等. 宫腹腔镜治疗子宫内膜异位症合并不孕患者的效果 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(19): 3106-3108.
- [8] 张庆霞, 李喜英, 张蕴霞, 等. 重度子宫内膜异位症术后使用 GnRH-a 与孕三烯酮的临床观察 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(2): 153-155.
- [9] 李婧, 吕娟, 王宇娟, 等. 腹腔镜下卵巢子宫内膜异位症囊肿剥除术不同止血方法对卵巢储备功能影响的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(7): 833-839.
- [10] 徐漾漾, 梁惠霞. 散结镇痛胶囊联合米非司酮治疗 50 例子宫内膜异位症 [J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(10): 599-601.
- [11] 高巍, 张莉, 翟丽丽, 等. 散结镇痛胶囊对子宫内膜异位症患者术后血清 PGF_{2 α} 、CA₁₂₅ 及子宫动脉血流动力学的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(7): 832-835.
- [12] 陈晓莉. 散结镇痛胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1): 141-143.
- [13] Dowlut-McElroy T, Strickland JL. Endometriosis in adolescents [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017, 29(5): 306-309.
- [14] 杨志琴, 白红艳. 消癥止痛汤治疗子宫内膜异位症所致痛经 56 例临床疗效观察 [J]. 四川中医, 2018, 36(1): 149-151.
- [15] 练鹏颖, 刘枚芳, 徐景利. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(4): 564-570.

(2019-05-22 收稿 责任编辑: 杨觉雄)