

• 论 著 •

莪棱胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症的疗效观察

徐桂平¹, 李亚梅², 秦 杰², 段胜红³

(湖北省利川市民族中医院:1. 妇产科;2. 中医妇产科;3. 肿瘤科 445400)

摘要:目的 探讨莪棱胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症的临床疗效。方法 选择该院收治的子宫内膜异位症患者 60 例,分为观察组和对照组各 30 例。观察组采用米非司酮联合莪棱胶囊治疗,对照组服用米非司酮。比较两组患者的临床有效性,检测血清糖类抗原(CA)125、白细胞介素(IL)-6、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。结果 观察组患者的总有效率为 96.67%,明显高于对照组的 86.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者的 CA125、MMP-9、IL-6 水平均明显低于治疗前和对照组,但 sICAM-1 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组胃肠道不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 莪棱胶囊联合米非司酮可作为腹腔镜手术治疗子宫内膜异位症的辅助性措施。

关键词:子宫内膜异位症; 莪棱胶囊; 米非司酮

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.17.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)17-2560-03

Clinical observation on effect of Eleng Capsule combined with mifepristone in treating endometriosis

XU Guiping¹, LI Yamei², QIN Jie², DUAN Shenghong³

(1. Department of Gynecology and Obstetrics; 2. Department of Obstetrics and Gynecology of Traditional Chinese Medicine; 3. Department of Oncology, Lichuan Municipal National Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lichuan, Hubei 445400, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Eleng Capsule combined with mifepristone in the treatment of endometriosis. Methods Sixty patients with endometriosis treated in our hospital were divided into the observation group and control group, 30 cases in each group. The observation group adopted mifepristone combined with Eleng capsule and the control group took mifepristone. The clinical efficacies were compared between the two groups. Serum CA125, IL-6, sICAM-1 and MMP-9 levels were detected. Results The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (96.67% vs. 86.67%, $P<0.05$). The postoperative levels of CA125, MMP-9 and IL-6 in the observation group were significantly lower than those before treatment and in the control group, but the sICAM-1 level was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The gastrointestinal adverse reactions rate in the observation group was lower than that in the control group with statistical difference ($P<0.05$). Conclusion Eleng Capsule combined with mifepristone can be used as an adjunctive measure for laparoscopic surgery in treating endometriosis.

Key words: endometriosis; Eleng Capsule; mifepristone

子宫内膜异位症(EM)是比较常见的妇科疾病,以育龄妇女最为多发,发病机制还尚待确认。EM 极易使患者出现月经不调、不孕及痛经等多种并发症,严重影响患者的生活质量。鉴于没找到确切的发病机制,EM 治疗难度也相当大。临床认为,腹腔镜术后给予中西医辅助性药物治疗 EM 有着很好的疗效。本研究对 2014 年 4 月至 2016 年 4 月本院收治的 60 例 EM 患者进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2014 年 4 月至 2016 年 4 月收治的 60 例 EM 患者资料,均符合《妇产科学》中的诊断标准^[1];继发性痛经渐进性发展、不孕或伴慢性盆腔痛,盆腔检查可见和子宫接通的囊性包块或触痛结节;经腹部或阴道超声、实验室糖类抗原(CA)125 及子宫内膜抗体等多项检查,并经腹腔镜予以最后确诊。将 60 例患者分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组年龄 22~46 岁,平均(24.3±5.2)岁;月经周期(29.7±2.8)d,经期(5.1±1.5)d;病程 2.5~8.0 年,平均(3.2±0.4)年。对照组年龄 21~45 岁,平均(26.2±6.3)岁;月经周期(29.5±2.4)d,经期(5.4±1.7)d;病程 2.5~8.2 年,

平均(3.3±0.5)年。两组患者年龄、经期及病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 手术方法 月经干净后 3~5 d,患者于全身麻醉下进行手术。术中根据病变探查情况和患者的典型症状选择相应的术式。若为腹膜型 EM 病灶,则采取电凝烧灼;卵巢型 EM 囊肿,则必须行实时剔除术;输卵管及其病灶周边粘连,则需实施松解术及输卵管末端通液术。术后将镜下标本送至病理科诊断。

1.3 用药方法 对照组于术后第 1 次月经来潮第 2 天早晨给予米非司酮(上海新华联制药),剂量 10 mg,1 次/日;经期持续口服,坚持 3 个月。观察组也服用米非司酮,用法和用量均和对照组相同,另口服莪棱胶囊(江苏康缘药业),用量 1.6 g,3 次/日,经期持续服用,同样坚持 3 个月。服药期间需定期做好复查。

1.4 疗效观察指标^[2] 术后每月坚持随访(共计 12 个月),调查内容包括痛经、性交痛、不规则腹痛及月经紊乱 4 项指标。4 项指标彻底消失或改善,视为治愈;其中 1~2 项消失或 2~3 项指标有所改善,视为有效;停药 3 个月内没有加剧病情,视为显效;未见明显改善,视为无效。总有效=治愈+显效+有效。

行妇科和 B 超 2 项检查。B 超探及盆腔包块,视为复发。测定 CA125 水平,术前、术后第 3 日依次取肘静脉血 5 mL,分离血清在-20℃冰箱内进行保存。标本中白细胞介素(IL)-6、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)均选择双抗体酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测(试剂盒由深圳晶美生物工程生产),查看术后妊娠状况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床有效率比较 在治愈、显效以及有效方面比较,两组差异无统计学意义($P > 0.05$);但观察组患者的总有效率

(96.67%)明显高于对照组(86.67%),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床有效率比较(n)					
组别	n	治愈	显效	有效	无效
观察组	30	12	9	8	1
对照组	30	9	9	8	4

2.2 两组血清和免疫学指标水平比较 治疗前,两组患者的 CA125、IL-6、sICAM-1、MMP-9 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的 CA125、MMP-9、IL-6 水平明显低于治疗前和对照组,sICAM-1 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清和免疫学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CA125(U/mL)	IL-6(pg/mL)	sICAM-1(pg/mL)	MMP-9(pg/mL)
观察组	30	治疗前	38.55±15.17	15.78±17.37	4 337.62±140.03	2 758.11±802.34
		治疗后	17.14±6.13* [#]	7.07±2.38* [#]	4 231.88±192.79*	2 310.48±879.69* [#]
对照组	30	治疗前	39.18±14.65	11.88±4.55	4 257.20±101.99	2 716.41±923.55
		治疗后	19.43±6.52 [#]	16.61±4.81 [#]	4 079.31±170.64 [#]	2 334.01±824.01 [#]

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$;与同组治疗前比较,[#] $P < 0.05$

2.3 两组药物不良反应比较 观察组在服药过程中伴厌食和恶心症状的患者共 10 例,胃肠道不良反应发生率为 30.00%,无患者出现肝功能异常。对照组伴厌食、乏力以及恶心症状的患者共计 19 例,胃肠道不良反应发生率为 63.33%,另出现 2 例转氨酶上升的患者,服护肝药物之后均已恢复。两组的胃肠道不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

EM 也被称为内异症,即在女性子宫腔以外的地方,可见子宫内膜组织(尤其是腺体、间质)存在、生长或出血,出现结节、包块,进而导致疼痛甚至不育。EM 属于有一定普遍性的良性疾病,其发病率在女性中约为 5%,育龄妇女中发病率高达 30%^[3]。临床症状主要包括痛经、月经失调及不孕等,对女性的身心健康有较大的威胁。有关 EM 的形成机制,业界有多种学说。子宫内膜中经血逆流与种植这一学说得到了很多学者的认可。经期中,经血逆流通常会令那些生长作用比较突出的子宫内膜细胞对腹腔进行侵袭。诸多研究认为,育龄期妇女出现经血逆流的情况相对较多,占 76%~90%,但发生 EM,则只有 10%~15%,提示经血逆流或可能只作为诱因^[4]。近些年,数位研究人员针对异位内膜怎样与腹膜之间进行接触,对腹膜的入侵机制做出了分析。其认为异位内膜细胞在最初会利用糖蛋白分子对腹膜间皮表面进行黏附,慢慢渗透进细胞外基质以及基底膜等部位,同时种植于卵巢或腹膜处。细胞外基质及基底膜该如何进行降解和实现重建,对 EM 的演变过程有很大的影响。

临床上治疗 EM 的药物品种相对较多,如孕三烯酮、达那哇、孕三烯酮等,但是这些药物均有较多不良反应。作为典型的抗孕激素类药物,米非司酮近年来已多次被用于 EM 的治疗,且获得不错的临床效果。米非司酮最早由法国 Roussel-Udof 公司研发,也被叫做 RU486,类似孕酮或缺孕酮,它同样能够对孕酮受体有比较突出的亲和力。但是,米非司酮自身不具有孕酮活性,在受体中能够对孕酮水平进行拮抗。在子宫内

膜中米非司酮同样可以直接起作用,下调体内的激素水平。莪棱胶囊是湖北省中医院专门研制的制剂,能够理气活血,明显地消症散结。胶囊中的三棱和莪术两大成分作为君药,具有明显活血行气以及化痰消症作用;丹参和郁金同样能够活血化淤,作为臣药,赤芍等则可活血通脉、散结。诸药联用,能够达到理气活血、消症散结的理想功效。莪棱胶囊能够发挥理气活血的作用,对患者的淤血状态加以改善,消症散结,优化患者自身的血淤本质。莪棱胶囊无法对经血反流进行全面的抑制,其下调 CA125 的作用机制,或是在对 EM 引起的炎性反应进行控制的过程中实现。大量研究均表明,CA125 水平和 EM 病情有很大的关联^[5]。本研究中 CA125 水平的改变和患者病情演变进程是符合的。

有研究发现,观察组患者口服莪棱胶囊联合米非司酮治疗 3 个月后,患者机体的血清 IL-6 水平明显低于治疗前^[6]。这说明莪棱胶囊或可对 EM 引起的免疫反应进行调节,对体液免疫起到相应的抑制作用,避免患者体内出现大量巨噬细胞,减少免疫细胞频繁地分泌大量的炎症介质,从根本上下调血清 IL-6 水平,避免异位内膜组织再次生长。另有不少研究报道,EM 患者的血浆和腹腔液中 sICAM-1 水平明显高于健康者,但 sI-CAM-1 上升的相关机制尚未确认^[7-8]。既往研究指出,EM 患者的外周血中 sICAM-1 上升表明疾病有很强的活跃性。本研究所得的结果与以上研究规律基本相符,但观察组治疗后 sI-CAM-1 水平高于对照组,尚待进一步研究。MMP-9 也参与了子宫内膜细胞的生长。蔡雅琦^[9]报道,EM 患者机体的血清 MMP-9 水平要比健康者明显更高,口服莪棱胶囊后有一定的不良反应,但该指标会相应地降低。同时他还建议将 MMP-9 作为 EM 诊治的新指标。

本研究在对 60 例 EM 患者进行分组观察后发现,莪棱胶囊联合米非司酮辅助用于 EM 腹腔镜术后治疗,观察组患者的 CA125、MMP-9、IL-6 水平均明显低于术前和对照组,但 sI-CAM-1 水平高于对照组。观察组治疗总有(下转第 2564 页)

2.3 两组患者麻醉效果比较 观察组患者术后自主呼吸恢复时间、拔管时间、苏醒时间明显短于对照组($P<0.05$),瑞芬太尼用量少于对照组($P<0.05$),见表 4。

3 讨 论

子宫内含有大量纤溶原激活物,在腹腔镜手术中组织受到损伤,纤溶酶原激活物释放到血液中,进而激活纤溶酶原;同时手术操作还会导致局部组织缺氧、缺血^[5-7],引起其他细胞因子的释放,激活纤溶功能。有研究报道,在手术中血糖变化与肾上腺素、去甲肾上腺素等指标变化相一致^[8]。因此,本研究对血糖、血压以及纤溶系统进行监测,能够推测出患者手术中的应激水平。

关于腹腔镜子宫切除术麻醉方式的选择,相关研究证明,全身麻醉或硬膜外麻醉均是很好的麻醉方法^[9-10]。硬膜外麻醉能保持患者血流动力学指标相对稳定,特别是在合并高血压时有明显的优势,但是它不能有效地克服二氧化碳对腹膜的刺激,必须在深度镇静下。全身麻醉能抑制二氧化碳对腹膜的刺激,保证患者的麻醉深度,但是对高血压患者而言,血压波动较大,容易引起患者出现心血管不良反应^[4-5]。因此,本研究采用两种方法联合进行麻醉。本研究结果显示,在术后 24 h 内,观察组血压、HR、血糖以及纤溶系统各指标均较单纯使用全身麻醉的对照组稳定,推测其原因是在全身麻醉状态下,患者大脑皮层及边缘系统被抑制,但是交感神经中低级中枢没有被抑制,容易引起肾上腺素等分泌的增加^[11-12],进而引起血压、HR 的上升。联合硬膜外麻醉后有效阻滞了交感神经的传导,从而降低了应激反应。

此外,观察组患者术后自主呼吸恢复时间、术后拔管时间以及苏醒时间均短于对照组,瑞芬太尼的用量也少于对照组。这是因为硬膜外麻醉能够强化神经阻滞效果,患者肌肉松弛度良好,能够减少全身麻醉药物的用量,因此能够缩短术后拔管时间及苏醒时间。

综上所述,全身麻醉联合硬膜外麻醉在腹腔镜子宫切除术中能有效地抑制应激反应,缩短术后拔管时间和苏醒时间,适宜临床推广应用。

参考文献

[1] 何明亮.硬膜外阻滞复合气管插管全麻在腹腔镜子宫切

(上接第 2561 页)
效率为 96.67%,明显高于对照组的 86.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示米非司酮与莪朥胶囊联用能够对 EM 病灶的成长、演变起到很好的抑制作用,且药物不良反应少。

参考文献

[1] 乐杰.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2004.
[2] 赵瑾,杨秀萍.桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫内膜异位症的效果观察[J].中外医学研究,2016,14(28):47-49.
[3] 黄森强.子宫内膜异位症腹腔镜手术后药物治疗方案的选择分析[J].中国实用医药,2016,11(27):254-255.
[4] 张岩,魏力,赵巍,等.腹腔镜配合药物治疗子宫内膜异位症效果分析[J].中国内镜杂志,2013,19(11):1157-1160.

除术中的应用[J].中外医疗,2013,32(5):102-103.
[2] 薛卫东,李海龙,张先锋.不同麻醉方法在腹腔镜子宫切除术中的效果分析[J].右江民族医学院学报,2014,36(3):398-399.
[3] 郑春宁,孙少川,姜永胜,等.腹腔镜完全腹膜外腹股沟疝修补术的临床体会:附 85 例报告[J].腹腔镜外科杂志,2013,18(4):305-307.
[4] 高玉亮,崔超,刘桂秀.腰硬联合阻滞复合喉罩麻醉与气管插管全麻在腹腔镜阑尾炎手术中的应用对比[J].腹腔镜外科杂志,2013,18(12):947-949.
[5] 陈亮,李爱媛.腰-硬联合麻醉复合全麻对腹腔镜辅助下阴式子宫全切术患者麻醉效果及应激反应的影响[J].中国医师杂志,20(3):422-424.
[6] 姚昌银,童生元.全麻联合硬膜外阻滞对腹腔镜子宫切除术患者应激反应的影响[J].蚌埠医学院学报,2015,40(2):174-176.
[7] 李艳华,刘容.全麻复合硬膜外麻醉在高血压患者腹腔镜全子宫切除术中的麻醉效果[J].实用临床医药杂志,2016,20(3):59-61.
[8] 刘兴进.腹腔镜子宫切除术中不同麻醉方法的应用效果对照[J].医学信息,2015,28(26):215-215.
[9] 谢小娟,樊冬梅,张宜林,等.不同麻醉方式对腹腔镜下子宫次全切除术患者围术期免疫功能和肿瘤转移的影响分析[J].中国妇幼保健,2014,29(33):5511-5513.
[10] 李志宏,徐艳玲.不同麻醉方法用于腹腔镜子宫切除术患者的效果分析[J].中国伤残医学,2014,21(9):32-33.
[11] 李继周,薛利军,边步荣,等.右美托咪定预防腹腔镜子宫切除术患者麻醉并发症的临床研究[J].中国临床研究,2015,28(2):217-219.
[12] 刘勇,许仕琴,罗惠贤,等.地佐辛应用于腹腔镜子宫切除术麻醉诱导对循环和应激反应的影响[J].广东医学,2015,52(4):615-617.

(收稿日期:2017-04-16 修回日期:2017-05-23)

[5] Bellelis P, Podgaec S, Brão MM. Environmental factors and endometriosis [J]. Revista da Associação Médica Brasileira(English Edition),2011,57(4):448-452.
[6] 姚吾.对 22 例子宫内膜异位症患者联合进行手术和药物治疗的效果探析[J].当代医药论丛,2016,14(20):28-29.
[7] 吴媛.用腹腔镜手术和开腹手术治疗子宫内膜异位症的效果对比[J].当代医药论丛,2016,14(20):47-49.
[8] 高建建,刘晓晖.米非司酮联合中药保留灌肠治疗子宫内膜异位症的临床疗效[J].临床医学研究与实践,2016,1(20):89-90.
[9] 蔡雅琦.米非司酮治疗子宫内膜异位症的应用价值[J].现代诊断与治疗,2016,27(18):3379-3380.

(收稿日期:2017-03-12 修回日期:2017-04-19)