

论著 · 临床研究

桂枝茯苓胶囊联合米非司酮对异位妊娠患者 激素水平及炎症因子的影响*

王巧娥¹, 胡小刚², 肖发菊^{3△}

(1. 孝感市孝南区妇幼保健院妇产科, 湖北孝感 432100; 2. 孝感市第一人民医院骨科, 湖北孝感 432100; 3. 荆州市第一人民医院妇产科, 湖北荆州 434000)

摘要:目的 探讨桂枝茯苓胶囊联合米非司酮对异位妊娠患者血清激素水平及炎症因子的影响, 分析其可能作用机制。方法 选择 2015 年 2 月至 2016 年 2 月收治的异位妊娠患者 104 例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各 52 例, 对照组 52 例予以米非司酮和甲氨蝶呤治疗, 观察组联合桂枝茯苓胶囊治疗, 治疗 3 个月后, 比较两组临床症状改善情况、血清激素水平、炎症因子、临床疗效等指标, 同时选取 50 例正常孕妇为空白对照组。结果 观察组有效率 92.31% 明显高于对照组 75.00% ($P < 0.05$); 血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)降至正常时间、腹痛消失时间、盆腔积血完全吸收时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$); 血清 β -HCG、雌二醇(E2)、孕酮等激素水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$); 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮有助于改善异位妊娠患者临床症状, 提高治疗效果, 可能与降低血清激素水平、减少炎症因子释放等因素有关。

关键词: 异位妊娠; 桂枝茯苓胶囊; β -人绒毛膜促性腺激素; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-8

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.006 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2018)15-1813-04 **文献标识码:**A

Effect of Guizhi Fuling Capsule Combined with mifepristone and hormone levels in patients with inflammatory factors of ectopic pregnancy*

WANG Qiao¹, HU Xiaogang², XIAO Faju^{3△}

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Maternal and Child Health Care Hospital of Xiaonan District, Xiaogan, Hubei 432100, China; 2. Department of Orthopedics, Xiaogan First People's Hospital, Xiaogan, Hubei 432100, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital of Jingzhou Jingzhu, Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Guizhi Fuling capsule combined with mifepristone on serum hormone and inflammatory factors levels of patients with ectopic pregnancy, and analyze the possible mechanism of action. **Methods** From February 2015 to February 2016, ectopic pregnancy treated 104 cases as the research object, randomly divided into observation group and control group with 52 cases in each group, the control group of 52 cases treated with mifepristone and methotrexate treatment, the observation group combined with Guizhifuling capsule. After 3 months of treatment, the clinical symptoms of two groups improved and serum hormone levels, inflammatory factors, clinical curative effect index, At the same time, 50 normal pregnant women were selected as blank control group. **Results** The effective rate of observation group was 92.31% significantly higher than the control group 75% ($P < 0.05$); serum beta human chorionic gonadotropin (β -HCG) to the normal time, the abdominal pain time, pelvic cavity accumulates blood completely absorbed time were significantly shorter than the control group ($P < 0.05$); serum beta-HCG, estradiol (E2) and progesterone (P) levels were significantly lower than the control group ($P < 0.05$); serum tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin-8 (IL-8) was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guizhi Fuling Capsule Combined with mifepristone for ectopic pregnancy is helpful to improve clinical symptoms, improve the therapeutic effect, and may reduce the serum hormone level, reduce the release of inflammatory factors and other factors.

* 基金项目: 湖北省科学技术厅(EK111280)。

作者简介: 王巧娥, 女, 副主任医师, 主要从事妇产科临床及基础研究工作。 △ 通信作者, E-mail: xiaofaju0611@aliyun.com。

本文引用格式: 王巧娥, 胡小刚, 肖发菊. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮对异位妊娠患者激素水平及炎症因子的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1813-1816.

Key words:ectopic pregnancy; Fuling Capsule; beta-HCG; tumor necrosis factor; interleukin -8

异位妊娠是指胚胎在正常部位以外着床妊娠,其中输卵管妊娠占异位妊娠 95%左右^[1]。输卵管异位妊娠可随着妊娠囊的长大而出现破裂、妊娠流产,患者常因急性腹痛、阴道出血就诊,严重时甚至因失血性休克造成孕产妇死亡^[2]。异位妊娠的治疗主要包括手术治疗和药物保守治疗,临床对未破裂异位妊娠者的治疗首选保守疗法。米非司酮是目前公认治疗异位妊娠的有效药物,可通过选择性结合孕激素受体发挥抗孕激素作用,诱导滋养层细胞坏死^[3]。桂枝茯苓胶囊具有活血、化瘀、消癥的功效^[4]。国内学者多从治疗有效性与安全性展开研究,本文采取随机对照研究的方法,探讨桂枝茯苓胶囊联合米非司酮对异位妊娠患者激素水平及炎症因子的因子,旨在分析其可能作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 2 月至 2016 年 2 月收治的异位妊娠患者 104 例为研究对象,经医院伦理委员会批准,告知研究事项后所有患者均签署知情同意书,采用随机数字表法分为观察组和对照组各 52 例。观察组:年龄 21~35 岁,平均(28.17±3.53)岁;孕次 1~4 次,平均(2.47±0.35)次;平均停经时间(44.65±5.23)d;包块直径(3.95±0.48)cm。对照组:年龄 21~34 岁,平均(28.62±3.69)岁;孕次 1~3 次,平均(2.49±0.42)次;平均停经时间(43.78±5.21)d;包块直径(3.88±0.51)cm。两组年龄、孕次、停经时间、包块直径等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。同时选择 50 例健康妊娠妇女为空白对照组进行对照研究,年龄 22~34 岁,平均(28.42±3.54)岁,孕次 1~4 次,平均(2.45±0.32)次。

1.2 纳入标准及排除标准 纳入标准:(1)均符合《中华妇产科学》^[5]异位妊娠诊断标准;(2)年龄≥18 岁;(3)B 超提示妊娠包块不超过 4cm,无腹腔出血的临床表现,输卵管妊娠未发生破裂或流产者;(4)外周血小板≥100×10⁹/L,白细胞(WBC)≥4×10⁹/L;(5)无研究药物使用禁忌症者;(6)能坚持治疗者。排除标准:(1)不符合输卵管异位妊娠诊断者;(2)无保守治疗指征者;(3)合并严重的心肝肾等重要脏器障碍;(4)有盆腔积液征;(5)治疗依从差,随访脱落失访者。

1.3 方法

1.3.1 药物治疗 对照组给予米非司酮片(北京紫竹药业有限公司,批准文事情:国药准字 H20010633,规格 10 mg/s)空腹口服,10 mg/次,1 次/d,连续服用 3 个月,氨甲蝶呤(悦康药业集团有限公司,规格 100 mg/支)肌肉注射,50 mg/m²,1 次/d,连续治疗 3 个月。观察组在对照组的基础上联合应用桂枝茯苓胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,规格 0.31 g×60 粒)口服,3 粒/次,3 次/d,饭后服用,连续服用 3 个月。治疗期间严密观察两组患者血 β-人绒毛膜促性腺激

素(β-HCG)变化、腹痛及阴道流血情况,如出现急腹症则立即行手术治疗。

1.3.2 观察指标 (1)临床症状相关指标:包括腹痛消失时间、盆腔积血完全吸收时间、血清 β-HCG 下降至正常时间等。(2)激素水平:治疗前,治疗 3 周后,采集患者空腹静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 3 cm)取血清,采用美国贝克曼公司 Access 2 型全自动电化学发光分析仪检测血清 β-HCG、雌二醇(E2)、孕酮水平。检测方法:化学发光免疫法,所有试剂均为原装配套试剂。

1.3.3 炎症因子的检测 同上取血清,采用日立 7600 型全自动生化分析仪检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-8(IL-8)水平。检测方法:酶联免疫吸附法,试剂盒购自武汉博士德股份有限公司。

1.3.4 疗效评定标准 参照乐杰《妇产科学》^[6]拟定疗效判断标准。治愈:临床症状体征消失,血 β-HCG 下降≥50%,B 超显示包块消失或明显缩小;有效:临床症状和体征好转,血 β-HCG 下降≥30%且<50%,B 超显示包块较治疗前明显缩小;无效:临床症状和体征未见好转,血 β-HCG 下降幅度<30%,或不降反升,B 超提示腹部包块无缩小或增大,甚至出现胚芽、胎心搏动或急腹症。有效率为治愈、有效所占总例数百分比。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.00 软件进行统计学分析,血清激素水平等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,临床疗效等计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组治愈 23 例,有效 25 例,有效率 92.31%明显高于对照组 75.00%($\chi^2=5.696, P=0.011<0.05$),见表 1。

表 1 两组异位妊娠患者临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	有效	无效	有效率
观察组	52	23(44.23)	25(48.08)	4(7.69)	48(92.31)
对照组	52	15(28.85)	24(46.15)	13(25.00)	39(75.00)

2.2 临床症状相关指标 观察组血清 β-HCG 降至正常时间、腹痛消失时间、盆腔积血完全吸收时间均明显短于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组异位妊娠患者临床症状改善时间比较($\bar{x} \pm s, n=52$)

组别	血清 β-HCG 降至正常时间(d)	腹痛消失时间(d)	盆腔积血完全吸收时间(d)
观察组	18.56±2.15	6.42±0.85	15.32±1.65
对照组	21.45±2.32	9.12±1.14	22.13±2.34
<i>t</i>	6.589	13.692	17.151
<i>P</i>	0.009	<0.01	<0.01

2.3 血清激素水平 治疗前,两组患者血清 β-HCG

等激素水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),但均明显高于空白对照($P<0.01$);治疗 3 个月后,两组血清 β -HCG 等激素水平均明显低于同组治疗前,但仍

明显高于空白对照组($P<0.05$),观察组血清 β -HCG、孕酮、E2 均明显低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组异位妊娠患者治疗前后血清激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	β -HCG (mIU/mL)	孕酮 (ng/mL)	E2 (pg/mL)
观察组	52	治疗前	2246.37 $\pm$ 308.65 ^c	21.36 $\pm$ 2.34 ^c	468.36 $\pm$ 52.14 ^c
		治疗 3 个月后	745.35 $\pm$ 107.38 ^{abc}	10.65 $\pm$ 1.01 ^{abc}	272.35 $\pm$ 32.45 ^{abc}
对照组	52	治疗前	2242.50 $\pm$ 272.57 ^c	21.26 $\pm$ 3.02 ^c	465.42 $\pm$ 54.12 ^c
		治疗 3 个月后	1242.78 $\pm$ 132.52 ^{ac}	15.12 $\pm$ 1.62 ^{ac}	314.35 $\pm$ 34.36 ^{ac}
空白对照组	50	—	703.12 $\pm$ 86.45	8.32 $\pm$ 1.24	204.36 $\pm$ 24.36

注:与治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组比较,^b $P<0.05$;与空白对照组比较,^c $P<0.05$;—表示该项无数据

2.4 血清炎性因子 治疗前,两组患者血清 TNF- α 、IL-8 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),但明显高于空白对照组($P<0.01$);治疗 3 个月后,两组均明显低于同组治疗前($P<0.05$),两组亦明显高于空白对照组($P<0.05$),观察组血清 TNF- α 、IL-8 水平均明显低于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组异位妊娠患者治疗前后血清炎性因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	TNF- α (ng/L)	IL-8(ng/L)
观察组	52	治疗前	29.47 $\pm$ 4.93 ^c	43.28 $\pm$ 6.54 ^c
		治疗 3 个月后	20.15 $\pm$ 4.34 ^{abc}	27.58 $\pm$ 4.86 ^{abc}
对照组	52	治疗前	30.01 $\pm$ 5.26 ^c	43.11 $\pm$ 6.07 ^c
		治疗 3 个月后	24.36 $\pm$ 4.97 ^{ac}	32.16 $\pm$ 4.59 ^{ac}
空白对照组	50	—	16.54 $\pm$ 3.25	18.24 $\pm$ 3.36

注:与治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组比较,^b $P<0.05$;与空白对照组比较,^c $P<0.05$

3 讨 论

异位妊娠是妇产科最常见的急腹症之一,最常见于输卵管壶腹部,异位的胚胎或滋养细胞种植于输卵管黏膜,直接侵蚀输卵管壁。随着胚胎逐渐长大,由于输卵管腔空间狭小,且输卵管壁较薄,管壁弹性不够,输卵管异位妊娠易引起输卵管破裂,导致腹腔急性出血^[7],如治疗不及时可因失血性休克发生死亡。异位妊娠的治疗包括手术治疗和药物保守治疗,传统外科手术对患者的创伤大,切除一侧输卵管后,女性再次受孕几率减小,再次受孕后发生对侧输卵管妊娠的几率也相对较大。药物保守治疗具有痛苦小、恢复快等特点,随着新药的临床应用,保守治疗的疗效也不断提高,因此保守治疗也逐渐被临床医生和患者接受。

米非司酮是孕酮拮抗剂,可以竞争性结合孕激素受体,作用于蜕膜及绒毛,导致绒毛组织和蜕膜变性,引起内源性前列腺激素的释放,降低 LH 水平;同时阻断滋养细胞 HCG 分泌,降低血清 β -HCG 水平,使黄体萎缩、溶解,胚囊坏死^[8]。甲氨喋呤是叶酸的拮抗剂,通过与二氢叶酸还原酶结合后,阻止四氢叶酸

合成障碍,抑制嘌呤和嘧啶的合成,从而干扰 DNA、RNA 和蛋白质的合成,抑制滋养细胞的增殖,破坏绒毛,使胚胎坏死,脱落和吸收^[9]。米非司酮与甲氨喋呤同时作用可发挥协同作用,米非司酮降低黄体激素的水平,使胚胎囊失去孕激素的支持而出现坏死和流产;甲氨喋呤使滋养细胞 DNA 的合成受到抑制,绒毛的活力减退,能有效抑制胚胎滋养层细胞的继续分裂和增殖^[10]。本文研究中,对照组有效率达 75.00%,且血清 β -HCG、孕酮、E2 含量均明显低于治疗前,说明米非司酮治疗异位妊娠有一定的疗效。

祖国医学认为,异位妊娠属于少腹血瘀之实证,血瘀于少腹,日久化热,导致腹腔和盆腔瘀血增多,不通则痛,治则宜活血化瘀、消癥止痛^[11]。桂枝茯苓胶囊源自张仲景《金匱要略》之桂枝茯苓丸,主要成分为桂枝、茯苓、桃仁、白芍、牡丹皮。桂枝温通血脉,能毛细胞血管有扩张作用;茯苓利水消肿,益脾祛血;桃仁活血、化瘀、通经;白芍养血敛阴、柔肝止痛;牡丹皮抗凝、抗炎、镇痛;桃仁、白芍、牡丹皮清热化血。诸药配伍,可取活血化瘀、缓消症块之功。现代药理研究表明,桂枝茯苓胶囊可降低子宫肌瘤模型大鼠血清与孕酮含量,抑制肌瘤病理增生^[12]。张立新等^[13]通过对 94 例异位妊娠患者随机对照研究中,报道桂枝茯苓丸能够降低血清 β -HCG 含量,缩短包块吸收时间、月经恢复时间,本文研究结果也支持这一观点。

输卵管异位妊娠的发生和炎性反应造成孕卵无法正常运行至宫腔有关^[14]。TNF- α 是由单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等产生的细胞因子,具有双重的生物学活性,不仅参与机体的病理免疫损伤,还调节卵巢分泌和卵泡的发育等环节。IL-8 主要由单核-巨噬细胞产生,是中性粒细胞有效趋化因子,可刺激间质细胞增生和促使中性粒细胞的趋化,促进机体免疫反应^[15]。桂枝茯苓丸能降低子宫内膜异位症模型大鼠血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-8(IL-8)含量,且与呈剂量依赖性关系^[16];崔明华等^[17]研究认为,桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症的作用机制可能与抑制异位内膜血管生成、降低炎症反应有关。本文研究中,观察组血清 TNF- α 和 IL-8 水平均明显低于

对照组,与李桂梅等^[18]报道基本相似。

4 结 论

桂枝茯苓胶囊联合米非司酮有助于改善异位妊娠临床症状,提高治疗效果,可能与调节血清激素水平、抑制炎症因子释放等因素有关。本文研究的局限性在于缺乏对激素水平、炎症因子的动态观察,且未对不良反应进行比较,有待于今后扩大样本进行多中心前瞻性研究去求证。

参考文献

[1] DEBNATH J, GULATI S K, MATHUR A, et al. Spectrum of sonographic findings and our experience in a tertiary care service hospital of India[J]. J Obstet Gynaecol India, 2013, 63(6): 388-393.

[2] 张欢欢, 付衡, 王慧. 甲氨蝶呤联合米非司酮不同给药方式治疗异位妊娠患者临床研究[J]. 中国性科学, 2016, 25(10): 127-130.

[3] GOMEZ GARCIA M T, RUIZ SANCHEZ E, et al. Caesarean scar ectopic pregnancy successfully treated with methotrexate and mifepristone[J]. J Obstet Gynaecol, 2015, 35(1): 105-106.

[4] 陈燕娥, 闫雪, 钟业超, 等. 米非司酮联合桂枝茯苓对子宫肌瘤的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15): 1374-1377.

[5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2847.

[6] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 109.

[7] 张雪梅, 王松涛, 刘玲, 等. 阴道超声下子宫内膜厚度联合β绒毛膜促性腺在早期鉴别诊断异位妊娠中的应用价值[J]. 中国医药, 2016, 11(8): 1240-1243.

[8] KALAMPOKAS E, BOUTAS I, PANOULIS K, et al. Novel medical therapy of cesarean scar pregnancy with a viable embryo combining multidose methotrexate and mifepristone: a case report[J]. Medicine, 2015, 94(41): e1679.

[9] OHANNESSIAN A, LOUNDOU A, COURBIERE B, et

al. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2014, 29(9): 1949-1956.

[10] 韦艳萍, 潘秀丽, 余秋平, 等. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮和甲氨蝶呤治疗输卵管异位妊娠的疗效观察[J]. 北方药学, 2016, 13(5): 65-66.

[11] 陈彩琴. 宫外孕Ⅱ号方联合西药治疗异位妊娠疗效及对血清 LH、FSH 和 E2 水平的影响[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(6): 793-795.

[12] 衡晴晴, 曹亮, 李娜, 等. 桂枝茯苓胶囊及其活性成分组合物抗大鼠子宫肌瘤作用研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2206-2209.

[13] 张立新, 古月娟. 桂枝茯苓汤加味联合米非司酮保守治疗异位妊娠临床观察[J]. 西部中医药, 2013, 26(2): 93-95.

[14] SHAO R, FENG Y, ZOU S, et al. Quantitative analysis of hormones and inflammatory cytokines in Chlamydia trachomatis-infected women with tubal ectopic pregnancy and early intrauterine pregnancy[J]. Data Brief, 2015, 6(2): 135-142.

[15] LI H W, LIAO S B, CHIU P C, et al. Effects of adrenomedullin on the expression of inflammatory cytokines and chemokines in oviducts from women with tubal ectopic pregnancy: an in-vitro experimental study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13(2): 120.

[16] 吴修红, 何录文, 朴成玉, 等. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位大鼠血清 IL-2 及 IL-8 的影响[J]. 中药材, 2014, 37(6): 1036-1039.

[17] 崔明华, 李龙珠, 刘家军, 等. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症模型大鼠血管内皮生长因子的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(9): 1023-1026.

[18] 李桂梅, 庄婵娟, 吴美红. 桂枝茯苓胶囊对异位妊娠患者 CA125、TNF-和 IL-8 水平的影响[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(1): 19-21.

(收稿日期: 2018-01-03 修回日期: 2018-03-26)

(上接第 1812)

[5] LI Z H, LIAO Q D, WU Y C, et al. Upregulation of a disintegrin and metalloprotease 8 influences tumor metastasis and prognosis in patients with osteosarcoma[J]. Pathol Oncol Res, 2012, 18(3): 657-661.

[6] ISHIZUKA H, GARCA-PALACIOS V, LU G, et al. ADAM8 enhances osteoclast precursor fusion and osteoclast formation in vitro and in vivo[J]. J Bone Miner Res, 2012, 26(1): 169-181.

[7] 王建澍, 移志刚, 蒲彦川, 等. ERK5 和 MMP-9 在骨肉瘤中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(14): 689-694.

[8] 孟雪梅, 于世风, 陆敏, 等. 巨噬细胞炎症蛋白 1-a、解整合

素样-金属蛋白酶 8、12 和 CD68 蛋白在颌骨巨细胞病变及长骨骨巨细胞瘤中的表达[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(7): 393-396.

[9] 李莹, 任翠萍, 程敬亮, 等. 低度和高度恶性原发性骨肉瘤患者磁共振 DWI、MRS、DCE 检查结果对比分析[J]. 山东医药, 2017, 57(23): 80-83.

[10] 肖鑫, 王臻, 许骋, 等. 基于高通量测序技术的骨肉瘤基因研究与个体化治疗[J]. 中华骨科杂志, 2014, 34(4): 466-471.

[11] 黄振华, 张甫婷, 邓琼, 等. 非经典型高级别骨肉瘤 60 例临床分析[J]. 广东医学, 2017, 38(16): 2506-2510.

(收稿日期: 2018-01-12 修回日期: 2018-03-27)