

米非司酮联合中药保守治疗异位妊娠的临床疗效观察

曾艳莹^{1,2} 谢文平³ 朱晓星² 谷珂²

(1 湖南省洞口县江口镇卫生院 湖南 洞口 422325 2 东莞玛利亚妇产医院 广东 东莞 523000 ;

3 湖南省洞口县计划生育服务站 湖南 洞口 422300)

摘要 目的 探讨米非司酮结合中药治疗异位妊娠的临床效果。方法 将临床确诊为未破裂异位妊娠患者,按入院日期的单双日随机分为两组,米非司酮结合中药治疗异位妊娠为观察组(50例),单纯用甲氨蝶呤治疗异位妊娠为对照组(50例)。比较两组治疗成功率、血β-HCG降至正常天数及其影响因素。结果 观察组治疗成功率84%,高于对照组治疗成功率70%,差异具有统计学意义(P<0.05) 治疗组与对照组比较,血β-HCG降至正常所需的时间明显缩短、包块缩小快,两组间差异有统计学意义(P<0.05)。结论 米非司酮结合中药治疗异位妊娠疗效高、疗程短、不良反应少,具有推广价值。

关键词 异位妊娠 米非司酮 保守治疗 血β-HCG

中图分类号 R711 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 09-1725-03

Clinical Analysis of Mifepristone Combined with Traditional Chinese Medicine in Treatment of Ectopic Pregnancy

ZENG Yan-ying^{1,2}, XIE Wen-ping³, ZHU Xiao-xing², GU Ke²

(1 Public health center of Jiangkou Town, Dongkou County, Hunan, 422325;

2 Dongguan Maria Maternity Hospital, Guangdong, 523000;

3 The public service station of birth control of Dongkou County, Hunan, 422300)

ABSTRACT Objective: To investigate effects of medical treatment on ectopic pregnancy by mifepristone combined with traditional Chinese medicine. **Methods:** Patients with ectopic pregnancy were divided randomly into observation group (50 cases) and control group (50 cases) by admission date. Patients in observation group were treated by mifepristone combined with traditional Chinese medicine and patients in control group were treated by amethopterin. Compare the treatment success rate, time for serum β-HCG reduced to normal and its influencing factors between the two groups. **Results:** The treatment success rate in observation group (84%) was higher than that in control group(70%), with statistical significance(P<0.05); The time time for serum β-HCG dropped to the normal value was obviously shorter in observation group than in control group and the reduction of block was more quickly; differences were statistically significant between the two groups (P<0.05). **Conclusions:** Combination of mifepristone with traditional Chinese medicine is effective and safe in the conservative therapy of ectopic pregnancy, and deserves popularization.

Key words: Ectopic pregnancy; Mifepristone; Medical treatment; Serum β-HCG

Chinese Library Classification(CLC): R711 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)09-1725-03

前言

异位妊娠是指受精卵在子宫体腔以外的部位发生着床,习称宫外孕,最常见的妊娠部位是输卵管。研究表明,近年来异位妊娠在多个国家的发生率均有逐年增加的趋势^[1-3]。由于产前检查、B超、血-HCG测定及腹腔镜技术的快速发展,使异位妊娠在早期未破裂前即能确诊^[4],为保守治疗提供了前提。与手术治疗相比较,保守治疗具有无创伤、安全、经济的优点,但如何提高保守治疗的临床疗效仍是保守治疗的关键问题^[5,6]。

1 材料与方法

1.1 诊断标准

(1) 有停经史,阴道出血和(或)下腹不适,或有阵发性下腹隐痛;(2) 妇查宫旁触及包块,子宫常大或略大于正常;(3) B超提示宫腔内无孕囊,附件区探及包块;(4) 尿妊娠检查阳性。

1.2 病例选择

(1) 无杀胚药物治疗禁忌症;(2) 血β-HCG<2000IU/L;(3) 输卵管妊娠包块直径<4cm;(4) 肝肾功能正常,无氨甲喋呤和米非司酮禁忌证;(5) 要求保留生育功能或不愿手术治疗者。

1.3 一般资料

将2009年12月到2010年12月本院收治的,已确诊并符合上述条件的异位妊娠患者纳入本实验。年龄20-40岁,所有病人随机分为两组。两组患者的年龄分布,停经天数,异位妊娠包块大小,血β-HCG值大小等情况差异无显著性,P>0.05(表1)。

1.4 治疗方法

按随机方法分为治疗组50例,为中药联合米非司酮治疗。米非司酮50mg 2次/d口服,连服3d。观察组在停服米非司酮后第2天开始服中药。中药方剂由三棱12g,莪术9g,丹参15g,赤芍15g,茜草20g,党参15g,黄芪15g,延胡索15g,蜈蚣2条组成,每天1剂,连服7d。对照组50例,采用甲氨蝶呤单次肌肉注射50mg/m²。同时,加强患者治疗期间的合理膳食与营养^[7]。

作者简介 曾艳莹,女,主治医师,主要从事妇产科临床工作。

E-mail:hyongyahui600@sina.com

(收稿日期 2011-09-05 接受日期 2011-09-30)

表 1 两组基本情况比较

Table 1 Comparison of basic information of two groups

Groups	n	Average age (year)	Average menolipsis day (d)	Blood β-HCG (IU/L)	Block diameter (cm)
Control group	50	30.8± 2.3	50.2± 4.8	1513.4± 212.3	2.8± 0.63
Observation group	50	28.9± 3.4	49.8± 6.3	1456.7± 231.6	2.6± 0.57

1.5 观察指标

1.5.1 一般情况 严密观察血压、脉搏、呼吸等生命体征的变化，详细记录下腹痛出现和持续的时间，疼痛的性质及伴随症状，阴道出血的情况及其持续时间等，用药 1 周后复查肝肾功能及血常规。

1.5.2 血 β-HCG 用药前早晨空腹抽取静脉血测 β-HCG1 次用药 4-7d 分别测血β-HCG 以后每周测 2 次。

1.5.3 B 超监测异位妊娠包块 动态观察盆腔内异位妊娠包块的变化，记录从患者服用药物开始至异位妊娠包块完全消失的时间，期间密切监测异位妊娠发生流产或破裂时的情况，子宫直肠陷凹积液的变化，用药前 B 超检查 1 次，用药后 4-7 天行彩超检查各 1 次，以后每周 1 次，直至包块消失。

1.6 疗效判定标准

参照中国中西医结合妇产科专业委员会第三届学术会议修订的异位妊娠中西医结合疗效标准：(1) 治愈：临床症状消

失，B 超检查妊娠包块明显缩小，血β-HCG 值降至正常范围，3 个月至半年随访未复发者。(2) 好转 临床症状消失，B 超检查妊娠包块较前缩小，血β-HCG 值明显下降但未达正常范围；(3) 无效 腹痛未减轻或加重，阴道出血无减少或增多，B 超检查包块未见减小或增大，血 -HCG 值持续不降或上升。前两者合称有效，计算最终有效率。

1.7 统计学处理

采用 SPSS11.5 统计软件包处理，计量资料以均数± 标准差 ($\bar{X} \pm S$)表示，采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者综合疗效比较

观察组治疗后患者综合疗效高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 2)。

表 2 两组患者综合疗效比较

Table 2 Comparison of the efficacy in the two groups

Group	n	Recovery	Improvement	Inefficacy	Total effective rate (%)
Control group	50	16	19	15	70
Observation group	50	21	21	8	84*

注：与对照组比较，* $P<0.05$

Note: Compared with control group, * $P<0.05$

2.2 两组治疗前后血 β-HCG 比较

对比两组治疗前后的血 β-HCG，发现治疗后 7d 及 14d 血

β-hCG 值和治疗前比较有显著差异($P<0.05$) (表 3)。

表 3 两组治疗前后血 β-HCG 比较

Table 3 Comparison of the serum β-HCG in the two groups

Group	n	Pretherapy	Post-treatment 4d	Post-treatment 7d	Post-treatment 14d
Control group	50	1513.4± 212.3	1010.5± 100.2	589.4± 67.3	85.67± 12.1
Observation group	50	1456.7± 231.6	985.6± 102.3	462.8± 45.2*	53.28± 9.67*

Note: Compared with control group, * $P<0.05$

2.3 两组包块吸收时间比较

对比两组治疗前后的包块吸收时间，发现治疗后 7d、14d

及 21d 包块吸收时间和治疗前比较有显著差异($P<0.05$) (表 4)。

表 4 盆腔内包块吸收时间比较 (例，%)

Table 4 Comparison of the absorption time for Pelvic block(case, %)

Group	n	7d>30%	14d>50%	21d>100%
Control group	50	13(26)	20(40)	28(56)
Observation group	50	21(42)*	33(66)*	43(86)*

Note: Compared with control group, * $P<0.05$

2.4 两组患者的药物的副作用比较

治疗组有 5 例患者出现恶心、呕吐、纳差,有 1 例患者发生轻度口腔溃疡;对照组有 15 例患者出现恶心、呕吐,1 例患者出现口腔溃疡。两组在经过对症治疗后,症状均消失。两组患者的药物不良反应比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),治疗组不良反应明显低于对照组。

3 讨论

异位妊娠是妇科常见的急腹症,严重危害妇女健康。异位妊娠是指受精卵形成的囊胚在子宫体腔以外的部位发生着床、发育,这些部位包括输卵管、卵巢、子宫颈部和角部,还包括生殖器官以外的部位如肝、脾、肠系膜、大网膜等,其中输卵管妊娠占 95%。目前我国异位妊娠与正常妊娠之比由 1970 年的 1:167-322 上升到 1:56-93,而越来越多的患者迫切要求保留生育功能,因此积极预防,早期诊断和及时治疗是很必要的。在临床治疗上,对于未破裂型,血 β -HCG <2000 IU/L 的患者多采用药物保守治疗,可减少手术创伤对患者的伤害。

目前,甲氨蝶呤是临床上异位妊娠保守治疗的首选药物,它是一种叶酸拮抗剂,通过干扰二氢叶酸还原酶的活性,阻断二氢叶酸向有生物活性的四氢叶酸转化,抑制嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸的合成,干扰 DNA 蛋白质合成和滋养细胞分裂,从而抑制滋养细胞增殖,导致胚胎死亡^[8-11]。但随着甲氨蝶呤总量的增加可以产生一些不良反应,如胃肠道反应、骨髓抑制、口腔溃疡、肝肾功能损害等。米非司酮,又称 RU486,是孕激素受体拮抗剂,它可以进入靶细胞,与孕激素受体结合,但它不能像孕激素一样改变受体的构象,不能参与基因转录和蛋白质合成,因此起到抑制子宫内膜增殖的作用,使妊娠绒毛组织蜕膜变性,胚胎坏死^[12,13]。

中医认为,孕卵在输卵管着床发育,胞络瘀阻,气血运行不畅,故患者附件有包块、压痛,孕卵滞于宫外,生长受阻,则阴道出血淋漓。治法当以活血化瘀,消癥杀胚。中药在异位妊娠保守治疗中可起到其独特的作用,其应用以活血化瘀、消炎散结为主要目的^[14]。本次分析结果显示观察组治疗成功率 84%,高于对照组治疗成功率 70%,两组总有效率有显著性差异 ($P<0.05$)。

HCG 是由合体滋养细胞分泌的一种糖蛋白,由 α 、 β 两个亚基组成, β -HCG 作用主要是使卵巢黄体变成妊娠黄体,分泌孕酮,避免着床受精卵受排斥,其数值与滋养细胞的生长数量有关^[15]。当胚胎值入子宫内膜后,胚胎滋养层生长时, β -HCG 分泌量骤然增加。异位妊娠时,由于孕卵植入子宫内膜外,滋养细胞生长不良,故血清 β -HCG 含量显著降低^[16]。本研究中和正常宫内妊娠相比,异位妊娠妇女的血清 β -HCG 值明显减少,和文献报道一致。 β -HCG 是妊娠的特异标志。对比两组治疗前后的血 β -HCG,发现治疗后 7d 及 14d 血 β -HCG 值和治疗前比较有显著差异 ($P<0.05$)。

本研究在米非司酮给药的第 2 天开始给予中药治疗,三棱、莪术能够消炎散结,提高血浆胶原酶活性及血浆纤维蛋白溶酶活性,促进单核细胞吞噬功能,促进腹腔淋巴管对血浆蛋白的吸收,使包块周围机化的瘀血块及胚胎组织软化,吸收消散;丹参、党参、赤芍、茜草、延胡索及黄芪均能活血化瘀,扩

展血管,增加血流量,促进新陈代谢,因此有助于瘀血、包块的吸收,并且中药方剂中加入了蜈蚣,蜈蚣具有杀胚作用,能够降低胚胎活性,促进胚胎组织死亡。本研究在应用米非司酮基础上口服活血化瘀杀胚中药,中药抑制病灶出血,促使坏死的胚胎及盆腔少量积血得以吸收,减轻病灶周围粘连,有利于输卵管再通和功能恢复。因此米非司酮和中药保守治疗异位妊娠,两种药在治疗中起到了相互促进的作用,收到了良好的效果。

总之,米非司酮结合中药治疗异位妊娠疗效高,疗程短,不良反应少,可作为临床上保守治疗异位妊娠的值得推广的方法之一。

参考文献 (References)

- [1] Horrigan TJ, Fanning J, Marcotte MP. Methotrexate pneumonitis after systemic treatment for ectopic pregnancy [J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 176(3): 714
- [2] Kriebs JM, Fahey JO. Ectopic pregnancy [J]. Midwifery Womens Health, 2006, 51(6): 431-439
- [3] Varma R, Mascarenhas R. Evidence-based management of ectopic pregnancy[J]. Current Obstet Gynecol, 2002, 12(4): 191-199
- [4] 陈远征. 血清 β -HCG 及孕酮值对异位妊娠及早孕诊断的价值[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23 (10): 1425
Chen Yuan-zheng. The content of blood serum β -HCG and gesterol is diagnostic to eccyesis and early fetation [J]. Chinese Maternal and Child Health, 2008, 23 (10):1425
- [5] 任玉环. 保守治疗异位妊娠 3 种方法探讨 [J]. 实用妇产科杂志, 2002, 18 (6): 372
Ren Yu-huan. 3 kinds of expectant treatment in eccyesis [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2002, 18 (6): 372
- [6] 欧俊, 吴效科, 周珊英. 异位妊娠的治疗现状[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19 (5): 309-312
Ou Jun, Wu Xiao-ke, Zhou Shan-ying. The current healing situation of eccyesis [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2003, 19 (5): 309-312
- [7] Cai xin, Xie Yan-ping. A survey and analysis on the home enteral nutrition complication in patients with head and neck cancer [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2011, 1(2): 229-231
- [8] 孟莉. 甲氨蝶呤三种方法治疗异位妊娠疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(11): 149-150
Meng Li. 3 kinds of MTX healing eccyesis and the observation of curative effect[J]. Modern Biomedicine Progress, 2006, 6(11): 149-150
- [9] Bai Yue-ting, Guan Qing. The pharmacol foundation of expectant treatment in eccyesis [J]. Chinese Journal of General Practice, 2011, 9 (4): 631-632
- [10] Kriebs JM, Fahey JO. Ectopic pregnancy [J]. J Midwifery Womens Health, 2006, 51(6): 431-439
- [11] Selway J. The Challenge of Ectopic Pregnancy [J]. J Nurse Pract, 2006, 2(9): 583-591
- [12] Wang Yan. 85 analysis on mifepristone association with MTX cure eccyesis [J]. Applied Journal of General Practice, 2007, 5(9): 814
- [13] 胡碧洪, 田乔. 米非司酮治疗异位妊娠临床疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(9): 1272
Hu Bi-hong, Tian Qiao. Curative effect analysis of mifepristone in cure eccyesis [J]. Chinese Maternal and Child Health, 2008, 23(9): 1272

(下转第 1762 页)

- [4] Smith, N. B. Perspectives on transdermal ultrasound mediated drug delivery[J]. International Journal of Nanomedicine, 2007, 2(4): 585-594
- [5] Tezel, A. et al. Synergistic effect of low frequency ultrasound and surfactants on skin permeability[J]. Pharm. Sci., 2002, 91, 91-100
- [6] Le, L. et al. Combined effect of low frequency ultrasound and iontophoresis: applications for transdermal heparin delivery [J]. Pharm. Res., 2000, 17, 1151-1154
- [7] 孙志波, 张栋. 红外热像技术在针灸—经络研究中应用情况[J]. 针灸临床杂志, 2004, 20(5): 55
Sun Zhi-bo. Zhang Dong. Infrared thermography in the study of meridian acupuncture an application [J]. Clinical Acupuncture, 2004, 20(5): 55
- [8] Meshali M.M., Abdel-Aleem H.M., Sakr F.M., Nazzal S., El-Malah Y. In vitro phonophoresis: effect of ultrasound intensity and mode at high frequency on NSAIDs transport across cellulose and rabbit skin membranes[J]. Pharmazie, 2008, 63(1): 49-53
- [9] Miyazaki S, Mizuoka H, Kohata Y, Takada M. External control of drug release and penetration. Enhancing effect of ultrasound on the transdermal absorption of indomethacin from an ointment in rats[J]. Chem. Pharm. Bull (Tokyo), 1992, 40(10): 2826-2830
- [10] Serikov NP. Efficacy of ibuprofen (nurofen gel) ultraphonophoresis for pain in osteoarthritis[J]. Ter. Arkh., 2007, 79(5): 79-81
- [11] Cabak A, Maczewska M, Lyp M, Dobosz J, Gasiorowska U. The effectiveness of phonophoresis with ketoprofen in the treatment of epicondylitis[J]. Ortop Traumatol. Rehabil., 2005, 37(6): 660-665
- [12] Rosim GC, Barbieri CH, Lanças FM, Mazzer N. Diclofenac phonophoresis in human volunteers [J]. Ultrasound Med. Biol. 2005, 31(3): 337-343
- [13] Tachibana K, Tachibana S. Use of ultrasound to enhance the local anesthetic effect of topically applied aqueous lidocaine[J]. Anesthesiology, 1993, 78(6): 1091-1096
- [14] Kim TY, Jung DI, Kim YI, Yang JH, Shin SC. Anesthetic effects of lidocaine hydrochloride gel using low frequency ultrasound of 0.5MHz[J]. Pharm. Pharm. Sci., 2007, 10(1): 1-8
- [15] Katz, N.P. et al. Rapid onset of cutaneous anesthesia with EMLA cream after pretreatment with a new ultrasound-emitting device[J]. Anesth. Analg., 2004, 98, 371-376
- [16] Hehn B, Moll F. Phonophoretic permeation of procaine hydrochloride through and MDCK cell monolayer [J]. Pharmazie, 1996, 51: 341-345
- [17] Saliba S., Mistry D.J., Perrin D.H., Gieck J., Weltman A. Phonophoresis and the absorption of dexamethasone in the presence of an occlusive dressing[J]. Journal of Athletic Training, 2007, 42(3): 349-354
- [18] Byl N.N., McKenzie A., Halliday B., Wong T., O'Connell J. The effects of phonophoresis with corticosteroids: a controlled pilot study[J]. Orthop. Sports Phys. Ther., 1993, 18(5): 590-600
- [19] Yang J.H., Kim D.K., Yun M.Y., Kim T.Y., Shin S.C. Transdermal delivery system of triamcinolone acetonide from a gel using phonophoresis[J]. Arch. Pharm. Res., 2006, 29(5): 412-427
- [20] Meidan V.M., Docker M.F., Walmsley A.D., Irwin W.J. Phonophoresis of hydrocortisone with enhancers: an acoustically defined model [J]. Int. J. Pharm., 1998, 170: 157-168

(上接第 1727 页)

- [14] Zhu Jian-wen, Song Jiang-mei, Wu Xing-hua. The clinical observation of single dose MTX association with the traditional Chinese medicine expectant treatment of ectopic pregnancy [J]. Chinese Journal Of Integrative Medicine, 2007, 27(8): 761-762
- [15] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 419
- Le Jie. Obstetrics and gynecology [M]. 6th edition. Beijing: The people health publishing company, 2003: 419
- [16] Zhu Qian-yong, Yang Zhi-ling, Li Li, et al. The biochemical diagnosis situation of ectopic pregnancy [J]. Foreign Medical Sciences Obstet Gynecol Fascicle, 2004, 31(2): 93