

对照组、腹痛消失时间短于对照组、输卵管通畅率明显优于对照组,说明应用杀胚方治疗异位妊娠疗效显著,同时加以护理干预可促进患者配合治疗,有利于提高其治疗依从性,提高临床疗效。此外,所选用的活血化瘀药物还可起到活血止血、抑制包块增大、促进炎症吸收的作用,从而解除患者输卵管周围粘连,有利于促进输卵管恢复正常解剖形态及功能。

[参考文献]

- [1] 黄黛苑,黄绮华. 中医护理干预对降低异位妊娠术后再次异位妊娠的影响[J]. 河北中医, 2012, 34(6): 925-926.
- [2] 张爱华,邵岚. 中医分期结合西药治疗异位妊娠 86 例[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(2): 213-215.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 109.
- [4] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004: 1447.
- [5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2007: 446.
- [6] 胡惠英. 急性异位妊娠患者的中西医结合治疗[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5): 913-914.
- [7] 姜鸿雁,邱爽. 中药辅助 M TX 联合米非司酮保守治疗异位妊娠的疗效观察[J]. 中国医药导报, 2012, 9(17): 137-138.

(责任编辑:冯天保)

中药联合不同剂量米非司酮对异位妊娠影响的临床研究

周绿华,周素芬,黄爱武

临安市中医院妇产科,浙江 临安 311301

[摘要] 目的:观察不同剂量的米非司酮联合中药治疗异位妊娠临床疗效。方法:将 200 例异位妊娠者随机分为 4 组,每组 50 例。每组均予活血化瘀汤连服 3 月,4 组分别按米非司酮 15 mg、12.5 mg、10 mg、6.5 mg 口服治疗,每天 1 次,连续服用 3 月。比较治疗前后各组的性激素水平[孕酮、雌二醇、促卵泡生长激素(FSH)、黄体生成素(LH)],观察 4 组患者的临床疗效、异位妊娠包块变化情况、血人绒毛膜促卵腺激素(β -HCG)下降情况、盆腔积血吸收情况、腹痛消失时间及药物副作用。结果:中药联合 15 mg、12.5 mg、10 mg 与 6.5 mg 不同剂量米非司酮的成功率分别为 62.0%、72.0%、78.0%、86.0%,总有效率分别为 64.0%、76.0%、88.0%、96.0%,4 组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组在米非司酮治疗后血清雌二醇、孕酮、FSH、LH 浓度均有下降的趋势,12.5 mg 剂量组作用效果更为明显($P < 0.05$)。4 组间血 β -HCG 下降情况无明显差异($P > 0.05$);异位妊娠包块变化情况、盆腔积血吸收情况及腹痛消失时间,各组均有不同程度的改善,15 mg 剂量组要显著优于其他剂量组($P > 0.05$)。不良反应方面 15 mg 剂量组的恶心、乏力等不良发应发病率高于其他剂量组($P < 0.05$)。结论:中药联合米非司酮治疗异位妊娠的治疗效果明确,15 mg 剂量组不良反应较大,12.5 mg 剂量组次之,而 10 mg 剂量组连续服用 3 月,虽然不良反应稍微大于 6.5 mg 剂量组,但是综合治疗效果更佳。

[关键词] 异位妊娠;米非司酮;不同剂量;中药;活血化瘀汤

[中图分类号] R714.22 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415(2015)12-0146-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.12.065

孕卵在子宫以外着床习称为异位妊娠,该病是妇科的常见急腹症,若得不到及时的救治会危及患者生命。随着雌激素药物的使用及辅助生殖技术的应用也造成了异位妊娠的发病率的

不断增加,甚至可以失去再次妊娠的机会,因此该病的治疗受到了越来越多妇产科医生的重视^[1]。现代保守的药物治疗方法之一的米非司酮已成为目前公认的有效药物,中医学对本病的

[收稿日期] 2015-06-08

[作者简介] 周绿华(1982-),女,主治医师,研究方向:中西医妇科。

干预也取得了良好的疗效，两者的联合应用可以大大提高临床疗效^[2]。本研究试图找到最佳的米非司酮用药剂量及中药的联合治疗方案，为进一步探讨其相互作用机制提供依据，现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 观察病例为 2013 年 1 月—2014 年 11 月本院异位妊娠患者，共 200 例，随机分为 4 组，每组 50 例，分别为 15 mg 剂量组、12.5 mg 剂量组、10 mg 剂量组与 6.5 mg 剂量组。15 mg 剂量组，平均年龄(29.25 ± 10.23)岁；12.5 mg 剂量组，平均年龄(28.48 ± 9.63)岁；10 mg 剂量组，平均年龄(29.45 ± 8.32)岁；6.5 mg 剂量组，平均年龄(28.96 ± 8.73)岁。4 组患者的一般资料比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《中华妇产科学》^[3]中异位妊娠的诊断标准制定。

1.3 纳入标准 符合本病诊断标准； 年龄 20 ~ 35 岁； 近期末接受过其他激素治疗； 无服用米非司酮的药物禁忌症； 治疗前检查各系统功能未见异常，排除血液系统疾病； 依从性强，愿意接受本临床研究。

1.4 排除标准 年龄 < 20 岁或 > 35 岁的患者； 排除子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫内膜癌等器质性疾病患者； 有严重其他系统疾病和恶性肿瘤的患者； 不愿意接受本临床研究，依从性差的患者。

2 研究方法

每组均予活血化瘀汤，处方：生地黄、赤芍、香附各 10 g，当归 12 g，川芎、炙甘草各 8 g，白芍、茯苓各 20 g，红花 9 g。每天 1 剂，水煎服，分 2 次服。4 组分别按米非司酮 15 mg、12.5 mg、10 mg、6.5 mg 治疗，每天 1 次，口服，连续服用 3 月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 比较治疗前后各组的性激素水平[孕酮，雌二醇，促卵泡生长激素(FSH)，黄体生成素(LH)]，观察 2 组患者的临床疗效、异位妊娠包块变化情况、人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)下降情况、盆腔积血吸收情况、腹痛消失时间及药物副作用。

3.2 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用 t 检验；计数资料以百分率表示，采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据《妇产科学》^[4]中对异位妊娠治疗疗效标准进行评判：成功： β -HCG 下降连续 2 次 ≤ 5.6 mIU/L，包块减少、盆腔积液消失、腹痛消失；有效： β -HCG 下降 $\geq 30\%$ ，同时腹痛消失，包块减少、盆腔积液消失、腹痛消失；失败： β -HCG 下降 $< 30\%$ ，腹痛加剧或未缓解、盆腔积液增多、包块未见明显的减小。

4.2 4 组治疗效果比较 见表 1。将运用中药联合 4 种米非司酮剂量治疗的患者进行效果比较，中药联合 15 mg、12.5 mg、10 mg 与 6.5 mg 不同剂量米非司酮的成功率分别为 62.0%、72.0%、78.0%、86.0%，总有效率分别为 64.0%、76.0%、88.0%、96.0%，4 组间比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 4 组治疗效果比较

组 别	<i>n</i>	成功率	总有效率
15 mg 剂量组	50	86.0	96.0
12.5 mg 剂量组	50	78.0	88.0
10 mg 剂量组	50	72.0	76.0
6.5 mg 剂量组	50	62.0	64.0
<i>F</i> 值		7.35	3.006
<i>P</i> 值		0.000	0.003

4.3 4 组用药前后体内孕酮、雌二醇、FSH、LH 的变化情况比较 见表 2。各组孕酮，雌二醇，FSH、LH 治疗后均有明显改善，与本组治疗后比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组在米非司酮治疗后血清雌二醇、孕酮、FSH、LH 浓度均有下降的趋势，12.5 mg 剂量组作用效果更为明显($P < 0.05$)。

4.4 4 组相关指标比较 见表 3。观察 4 组异位妊娠包块变化情况、血 β -HCG 下降情况、盆腔积血吸收情况及腹痛消失时间，结果显示，血 β -HCG 下降情况 4 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)；异位妊娠包块变化情况、盆腔积血吸收情况及腹痛消失时间，各组均有不同程度的改善，15 mg 剂量组要优

表2 4 组用药前后体内孕酮、雌二醇、FSH、LH 的变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	孕酮(nmol/L)		雌二醇(pmol/L)		FSH(mIU/mL)		LH(IU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
15 mg 剂量组	7.53 ± 1.58	1.14 ± 0.54 ^{①②}	372.54 ± 189.36	178.69 ± 86.25 ^{①②}	40.36 ± 12.22	26.31 ± 17.55 ^{①②}	35.36 ± 12.22	21.31 ± 14.55 ^{①②}
12.5 mg 剂量组	7.65 ± 1.45	0.95 ± 0.23 ^②	376.23 ± 153.24	145.21 ± 59.32 ^②	40.63 ± 12.56	25.14 ± 19.52 ^②	36.63 ± 11.56	20.14 ± 16.52 ^②
10 mg 剂量组	7.79 ± 1.23	1.23 ± 0.69 ^{①②}	378.25 ± 169.68	210.47 ± 98.96 ^{①②}	40.87 ± 12.98	30.27 ± 13.68 ^{①②}	34.87 ± 12.98	28.27 ± 13.68 ^{①②}
6.5 mg 剂量组	7.55 ± 1.68	1.28 ± 0.71 ^{①②}	374.63 ± 158.41	223.65 ± 102.35 ^{①②}	40.65 ± 12.03	35.54 ± 124.63 ^{①②}	37.65 ± 12.03	30.54 ± 12.63 ^{①②}
<i>F</i> 值	5.003	4.011	3.214	2.026	3.563	4.216	3.332	7.067
<i>P</i> 值	0.000	0.004	0.003	0.005	0.003	0.004	0.003	0.000

与 12.5 mg 剂量组比较，① $P < 0.05$ ；与本组治疗前比较，② $P < 0.05$

于其他剂量组($P < 0.05$)。

表 3 4 组相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	异位妊娠包块	腹痛消失时间	盆腔积血液完全	血 β -HCG 下降	
	最大径下降率(%)	(天)	吸收时间(天)	至正常时间(天)	
15mg 剂量组	96.78±43.25	5.86±2.18	16.12±8.63	21.23±8.12	
12.5mg 剂量组	55.41±23.65 ^①	8.96±1.23 ^①	27.63±8.47 ^①	20.36±6.45	
10mg 剂量组	52.48±20.14 ^①	9.78±2.96 ^①	28.36±6.85 ^①	19.57±7.42	
6.5mg 剂量组	50.98±17.36 ^①	10.12±4.63 ^①	30.12±8.63 ^①	20.96±8.17	

与 15 mg 剂量组比较, ① $P < 0.05$

4.5 4 组不良反应方面比较 见表 4。不良反应方面 15 mg 剂量组的恶心、乏力等不良发应发病率高于其他剂量组($P < 0.05$), 12.5 mg 剂量组次之, 均在停药后症状自行缓解, 无其他明显不适。

表 4 4 组不良反应方面比较

组别	n	不良反应	例(%)	
			χ^2 值	P 值
15 mg 剂量组	50	8(16.0)	7.351	0.000
12.5 mg 剂量组	50	5(10.0)	3.006	0.003
10 mg 剂量组	50	1(2.0)	4.123	0.004
6.5 mg 剂量组	50	0	3.253	0.003

5 讨论

受精卵在子宫体腔以外着床成为异位妊娠, 随着血 β -HCG 检查及彩超检测技术的不断提供, 异位妊娠的诊断得到了一定程度的提高, 为药物的治疗提供了条件^[6]。米非司酮作为孕酮受体拮抗剂, 通过与孕激素受体相结合在孕激素及受体水平相互竞争过程中发挥抗孕激素的作用^[6]。与孕酮受体结合的能力是孕酮的 3 倍以上, 可以通过改变体内雌激素受体之间的平衡而导致妊娠的终止的作用。可抑制滋养细胞增殖诱导绒毛组织细胞凋亡及坏死, 胚囊的坏死、黄体溶解导致流产的发生^[7]。通过长期大量的临床实践证实了米非司酮在临床治疗异位妊娠方面具有良好的治疗效果且安全性好。可以促使异位妊娠滋养层细胞坏死, 因此对于异位妊娠的治疗具有确切的疗效。

中医学认为, 异位妊娠的形成是由于离经之血瘀于少腹, 日久化热, 引发腹腔和盆腔的瘀血加重, 形成恶性循环, 血瘀少腹, 不通则痛, 治疗上应当采用活血化瘀法^[8]。中医治疗异位妊娠的疗效近年来得到了广泛的关注, 笔者通过长期的临床研究发现, 采用中药内服活血化瘀汤联合米非司酮取得了良好的临床疗效。活血化瘀汤中, 当归行气活血, 行气不伤气, 活血且补血, 为血中之圣药; 白芍养阴柔肝、平抑肝阳; 生地黄凉血, 滋阴润燥, 凉血化瘀; 赤芍、红花化瘀凉血, 川芎气中之血药, 香附疏肝解郁, 茯苓健脾; 炙甘草调和诸药为使

药。全方以活血祛瘀为主, 兼顾养血, 活血而不伤阴, 佐以疏肝、健脾、行气、祛瘀。

由于不同剂量米非司酮与中药的联合应用疗效观察目前报道较少, 如何筛选出疗效高、且副作用少的治疗剂量是提高本病治疗效果亟待解决的问题, 本研究试图找到最佳的米非司酮用药剂量及中药的联合治疗方案, 结果显示, 各组米非司酮 12.5 mg 剂量组血清雌激素、孕酮、FSH、LH 调控作用效果更为明显; 中药联合 15 mg、12.5 mg、10 mg 与 6.5 mg 剂量的米非司酮, 成功率、总有效率随着剂量的增加而调高; 血 β -HCG 下降情况 4 组间差异不大; 异位妊娠包块变化情况、盆腔积血吸收情况各组均有不同程度的改善, 15 mg 剂量组要显著优于其他 3 组, 但 15 mg 剂量组不良发应发病率高于其他各组。由此可见, 中药联合米非司酮治疗异位妊娠的治疗效果明确, 15 mg 剂量组的有效率更佳但不良反应较大, 12.5 mg 剂量组次之, 而 10 mg 剂量组连续服用 3 月, 虽然不良反应稍微大于 6.5 mg 剂量组, 但是综合治疗效果更佳。

综上所述, 通过对不同剂量米非司酮联合中药对异位妊娠的治疗研究, 初步探讨出剂量的治疗差异性, 可指导临床更加精确、有效、安全的应用米非司酮, 该疗法也突出了中医治疗的特色, 不仅具有综合治疗优势还关注了治疗效果及安全性问题, 有助于指导临床用药, 也为进一步探讨两者之间的相互作用机制提供临床依据。

[参考文献]

- [1] 朱艳, 何福仙. 异位妊娠介入治疗研究进展[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(9): 4568-4569.
- [2] 罗琼英, 陈淑芳. 血清孕酮和 HCG 的测定早期诊断异位妊娠[J]. 当代医学, 2011, 17(17): 44-45.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2847.
- [4] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 109.
- [5] 毛咏红. 异位妊娠期待治疗 30 例分析[J]. 吉林医学, 2010, 31(18): 2900-2901.
- [6] 王富英. 氨甲喋呤联合米非司酮治疗未破裂型输卵管妊娠的临床疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(23): 3625-3526.
- [7] 邹焯. 5-氟脲嘧啶和米非司酮联合治疗异位妊娠[J]. 中国实用医药, 2010, 5(16): 143-144.
- [8] 刘毓林. 化瘀汤内服配合灌肠治疗异位妊娠包块 56 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(5): 589-591.

(责任编辑: 马力)