

·临床研究·

本文引用:黄紫纯,匡继林,朱维昊. 通管方治疗宫腹腔镜术后输卵管性不孕患者的疗效及其对炎症因子、子宫动脉血流的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(12):1539-1543.

通管方治疗宫腹腔镜术后输卵管性不孕患者的疗效 及其对炎症因子、子宫动脉血流的影响

黄紫纯¹,匡继林^{2*},朱维昊²

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;2.湖南中医药大学第二附属医院,湖南 长沙 410005)

[摘要] **目的** 探讨通管方对宫腹腔镜术后输卵管性不孕患者的炎症因子、子宫动脉血流及疗效影响。**方法** 符合纳入标准的60例输卵管性不孕患者,随机分为对照组30例、治疗组30例。2组均行宫腹腔镜手术治疗,术后3 d予预防感染治疗。对照组于术后下个月经周期开始监测排卵,指导受孕;治疗组在对照组基础上于每次月经干净2 d后开始内服通管方,14 d为1疗程,连续服用3个月。观察术前、术后3个月两组患者炎症因子(血清IL-6、TNF- α)、子宫动脉血流参数(PI、RI、S/D)及临床症状情况;观察术后6个月未孕者输卵管情况;观察术后1年患者妊娠情况。**结果** 两组患者术后血清IL-6、TNF- α 水平均下降($P<0.05$),治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后两组RI及S/D均较术前降低($P<0.05$),且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后3个月治疗组症状改善总有效率为90.0%,对照组为56.7%,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。术后6个月未孕者,治疗组经B超下子宫输卵管造影证实输卵管疏通率80.0%,对照组为56.7%,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。术后6个月、1年内妊娠率,治疗组分别为53.3%、66.7%,对照组分别为26.7%、36.7%,两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 通管方治疗宫腹腔镜术后输卵管性不孕患者,通过降低其炎症因子的表达、改善子宫动脉血流及临床症状、降低术后输卵管粘连和阻塞情况,有效提高了临床妊娠率。

[关键词] 输卵管性不孕;宫腹腔镜手术;通管方;活血化瘀法

[中图分类号]R271.9

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.12.019

Efficacy of Tongguan Prescription in Treating Tubal Infertility Patients After Hysteroscopy Combined with Laparoscopic Surgery and Its Effects on Inflammatory Factors and Uterine Artery Blood Flow

HUANG Zichun¹, KUANG Jilin^{2*}, ZHU Weihao²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China)

[Abstract] **Objective** To explore effects of Tongguan Prescription on inflammatory factors, uterine artery blood flow and its efficacy in patients with tubal infertility after hysteroscopy combined with laparoscopic surgery. **Methods** Sixty cases of tubal infertility patients meeting inclusion criteria were randomly assigned into 2 groups, with 30 cases in a control group and 30 cases in a treatment group. All the patients in the 2 groups received hysteroscopy combined with laparoscopic surgery and 3-day intravenous drip of antibiotics after the surgery. In the control group, ovulation was monitored and conception was guided at the beginning of the next menstrual cycle after the surgery. Based on this, the treatment group took Tongguan Prescription after 2 days of each menstrual period, with 14 days as a course of treatment, and the treatment lasted for 3 months. Inflammatory factors (serum

[收稿日期]2020-09-01

[基金项目]湖南省中医药管理局科研计划项目(202011)。

[作者简介]黄紫纯,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治不孕不育症。

[通讯作者]*匡继林,女,博士研究生导师,E-mail:kuangjlab@tom.com。

IL-6 and TNF- α), blood flow parameters of the uterine artery (PI, RI and S/D) and clinical symptoms in the 2 groups were observed before the surgery and 3 months after the surgery. Tubal conditions of non-pregnant patients 6 months after the surgery and pregnancy rates 1 year after the surgery were observed. **Results** The levels of serum IL-6 and TNF- α in the 2 groups were decreased after the surgery ($P<0.05$), and those in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The RI and S/D in the 2 groups were decreased compared with those before the surgery ($P<0.05$), and those in the treatment group were lower than those in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The total effective rate of symptom improvement 3 months after the surgery was 90.0% in the treatment group, while 56.7% in the control group, whose difference was statistically significant ($P<0.01$). For those who were not pregnant 6 months after the surgery, hysterosalpingography under B-mode ultrasound confirmed that the tubal dredging rate in the treatment group was 80.0%, while 56.7% in the control group. The difference was statistically significant between the 2 groups ($P<0.01$). Intrauterine pregnancy rates were 53.3% and 66.7% in the treatment group 6 months and 1 year after the surgery, respectively, while 26.7% and 36.7% in the control group, respectively. The difference was statistically significant between the 2 groups ($P<0.05$). **Conclusion** Tongguan Prescription is used to treat tubal infertility patients after hysteroscopy combined with laparoscopic surgery. By decreasing expressions of inflammatory factors, improving uterine artery blood flow and clinical symptoms, and alleviating tubal adhesion and obstruction after the surgery, it can effectively increase the clinical pregnancy rate.

[**Keywords**] tubal infertility; hysteroscopy combined with laparoscopic surgery; Tongguan Prescription; promoting blood circulation and removing blood stasis method

输卵管性不孕是指输卵管及其周围病变,包括输卵管炎症、梗阻、积水、输卵管周围粘连及盆腔粘连等多种因素,影响输卵管拾取卵子及运送受精卵进入子宫内部的功能所导致的女性不孕,约占女性不孕的35%^[1]。除影响患者正常受孕,部分患者可出现下腹痛、腰骶部酸痛、性交痛及白带增多等临床症状^[2],严重影响其正常生活。宫腹腔镜联合手术治疗不仅能够有效地解决输卵管阻塞、积水、粘连等情况,改善输卵管通畅度和功能,同时因其创伤小、出血少、患者术后恢复快,近年来被广泛应用于输卵管性不孕患者的治疗。但是如何减少术后输卵管粘连和阻塞、防止输卵管妊娠仍是目前诊治的难点与重点。匡继林教授以活血化瘀通络为大法,选用通管方治疗宫腹腔镜术后输卵管性不孕症患者临床疗效显著,本研究分析了通管方对宫腹腔镜术后输卵管性不孕症患者的炎症因子、子宫动脉血流及疗效影响,为临床治疗输卵管性不孕提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取湖南中医药大学第二附属医院妇科住院部2018年6月至2019年6月收治的输卵管性不孕患者60例,按随机数字表法分为对照组($n=30$)与治疗组($n=30$)。对照组年龄22~36(27.93 ± 4.16)岁;病程1~9(2.57 ± 2.03)年;不孕类型:继发性不孕19例,原发性不孕11例;既往妊娠次数0~3次。治疗组年龄24~35(28.73 ± 3.02)岁;病程1~9(2.57 ± 1.89)

年;不孕类型:继发性不孕17例,原发性不孕13例;既往妊娠次数0~5次。两组年龄、病程、不孕类型、既往妊娠次数临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 诊断标准

(1)性生活正常,未经避孕1年未妊娠;(2)系统检查排除因子宫因素、排卵障碍、阴道炎症、男方不育等导致的不孕;(3)子宫输卵管碘油造影诊断为输卵管性不孕症^[3-4]。

1.3 纳入标准

(1)月经规律,正常性生活1年以上不孕患者;(2)子宫输卵管碘油造影提示输卵管异常(包括输卵管通而不畅、阻塞、积水、盆腔粘连等);(3)男方精液常规检查正常;(4)知晓本研究干预方案,签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)存在宫腹腔镜手术禁忌症者;(2)非输卵管性不孕患者;(3)有严重精神障碍的患者;(4)有严重心脑血管疾病的患者;(5)依从性较差的患者。

1.5 治疗方法

两组患者于月经干净后3~7 d由同一手术小组进行宫腹腔镜手术。操作方法:全身麻醉后,患者取膀胱截石位,留置无菌导尿管于床旁,常规消毒铺巾,酒精消毒腹部切口周围皮肤,取脐轮上缘弧形切开长约1.2 cm横形切口,气腹针穿刺进腹,至腹压达13 mmHg, Trocarr 穿刺进腹,置入腹腔镜,双下腹

部常规做第二、三穿刺口,根据患者病情行双侧输卵管修复整形术、周围粘连松解术,恢复输卵管及周围组织正常解剖结构。后消毒阴道及宫颈,暴露宫颈,沿宫颈管置入宫腔镜,观察宫腔形态、大小,双侧宫角及输卵管开口等,经双腔通液管通入稀释美兰液体,于腹腔镜下观察输卵管通畅度。输卵管近端阻塞患者行宫腔镜下双侧输卵管插管并给予 COOK 导丝介入治疗,插入导丝动作需轻柔,将导丝缓慢拔出后注入稀释美兰液体,腹腔镜下见梗阻侧输卵管伞端美兰流出,证实手术成功。输卵管远端梗阻患者从输卵管伞端将微型导丝逆行插入输卵管,在腹腔镜监视下推至阻塞部位,来回轻柔推拉几次,直至阻力消失,拔出导管,再次经双腔通液管通入稀释美兰液体,见梗阻侧输卵管伞端美兰液体流出,证实手术成功。继续通入 0.9%氯化钠注射液 100 mL 加入地塞米松 10 mg、糜蛋白酶 4 000 万单位及庆大霉素 16 万单位预防感染,拔除双腔通液管。检查创面,腹腔冲洗、止血后再关腹。所有手术病人术后给予抗生素静脉滴注 3 d。对照组于术后下一月经周期开始监测排卵,指导受孕。治疗组在此基础上,于每次月经干净 2 d 后开始内服通管方(穿破石 20 g,当归 10 g,丹参 10 g,三七 5 g,茺蔚子 10 g,路路通 10 g,王不留行 10 g,薤白 10 g,香附 10 g,泽兰 10 g,赤芍 10 g,乳香 5 g,没药 5 g,党参 10 g,白术 10 g,甘草 6 g),水煎服,分两次温服,14 d 为 1 个疗程,连续服用 3 个月,若发现妊娠,则停药。

1.6 观察指标与疗效评价

采用定期随诊、电话随访等方法于术后 3、6、12 个月 3 个时段随访。

1.6.1 炎症因子水平 两组患者分别于术前、术后 3 个月晨起空腹静脉采血 2 mL,静置,2 500 r/min 离心,分离血清后储存于-80 °C 冰箱冷藏保存备用。解冻平衡至室温后采用 ELISA 法检测 IL-6、TNF- α 水平。

1.6.2 子宫动脉血流参数 两组患者分别于术前、术后 3 个月黄体中期行经阴道彩色多普勒超声检查,测定搏动指数(pulsatility index, PI)、阻力指数(resistance index, RI)、动脉收缩期峰值流速/舒张末期血流速度值(S/D),所有患者均予以 3 次有效测量,取平均值为最终结果。

1.6.3 临床症状疗效判定标准 参照《证候类中药新药临床研究技术指导原则》^[5]《妇产科学》^[6] 拟定。痊愈:无下腹部坠胀、疼痛及腰骶部酸痛,无性交痛、白带量多等其他症状;显效:下腹部坠胀、疼痛及腰骶部酸痛明显改善,无性交痛、白带量多等其他症状;好转:下腹部坠胀、疼痛及腰骶部酸痛、性交痛、白带量多等症状稍有改善;无效:下腹部坠胀、疼痛及腰骶部酸痛、性交痛、白带量多等症状无减轻。

1.6.4 患者术后输卵管情况 两组患者未孕者术后 6 个月通过行 B 超下子宫输卵管造影评估输卵管情况,分为通畅、通而不畅和阻塞,其中通畅及通而不畅均纳入疏通范围。

1.6.5 患者妊娠情况 妊娠情况包括宫内妊娠、异位妊娠、自然流产、未孕。停经 42 d 以上,尿妊娠试验阳性,盆腔彩超宫内可见孕囊者诊断为宫内妊娠,若未见孕囊,附件区可探及混合性包块,结合临床表现、血 HCG 及孕酮值诊断为异位妊娠。

1.7 统计分析

所有数据均采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后两组患者炎症因子变化

两组患者手术前血清 IL-6、TNF- α 浓度比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后两组患者血清 IL-6、TNF- α 浓度均下降,与治疗前同组比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 手术前后两组患者炎症因子变化($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	IL-6		TNF- α	
		术前	术后 3 个月	术前	术后 3 个月
对照组	30	52.05 \pm 10.41	40.16 \pm 9.67*	79.54 \pm 8.87	68.37 \pm 7.37*
治疗组	30	50.56 \pm 12.34	23.34 \pm 8.95**	81.03 \pm 7.12	53.68 \pm 6.98**

注:与术前比较,* $P<0.05$,与对照组比较,** $P<0.05$

2.2 手术前后两组患者子宫动脉血流参数比较

两组患者手术前 PI、RI 及 S/D 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后两组患者 RI 及 S/D 均较术前降低,且治疗组均低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。术后两组 PI 较术前无明显变化,两组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表2 手术前后两组患者双侧子宫动脉血流参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PI		RI		S/D	
		术前	术后3个月	术前	术后3个月	术前	术后3个月
对照组	30	2.2±0.47	2.12±0.35	0.87±0.71	0.71±0.15*	8.38±1.89	7.06±1.58*
治疗组	30	2.3±0.32	2.24±0.38	0.86±0.68	0.58±0.18**	8.24±1.37	5.72±0.87**

注:与手术前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

2.3 手术前后两组患者临床症状变化

术后3个月,治疗组症状改善总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

表3 手术前后两组患者临床症状变化[例(%)]

组别	n	痊愈	显效	好转	无效	总有效
对照组	30	2(6.7)	5(16.7)	10(33.0)	13(43.3)	20(56.7)
治疗组	30	8(27.0)	12(40.0)	7(23.0)	3(10.0)	27(90.0)**

注:与对照组比较,** $P<0.01$

2.4 两组术后6个月未孕者输卵管情况比较

治疗组输卵管疏通率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表4。

表4 术后6个月未孕者双侧输卵管情况比较[例(%)]

组别	n	通畅	通而不畅	阻塞	疏通率
对照组	30	5(16.7)	12(40.0)	13(43.3)	17(56.7)
治疗组	30	10(33.33)	14(46.7)	6(20.0)**	24(80.0)**

注:与对照组比较,** $P<0.01$

2.5 两组术后妊娠情况比较

术后6、12个月时,治疗组正常宫内妊娠率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组术后3、6、12个月时累计妊娠情况比较[例(%)]

组别	n	时间	宫内妊娠	自然流产	异位妊娠	未孕
对照组	30	3个月	3(10.0)	1(3.3)	2(6.7)	24(80.0)
		6个月	8(26.7)	3(10.0)	5(16.7)	14(46.7)
		12个月	11(36.7)	4(13.3)	7(23.3)	8(26.7)
治疗组	30	3个月	6(20.0)	1(3.3)	1(3.3)	22(73.3)
		6个月	16(53.3) [#]	2(6.7)	2(6.7)	10(33.3)
		12个月	20(66.7) [#]	3(10.0)	3(13.3)	4(13.3)

注:与同期对照组比较,[#] $P<0.05$

3 讨论

目前,西医治疗输卵管性不孕的主要方法包括输卵管插管疏通术、输卵管通液术、宫腹腔镜手术、介入手术及辅助生殖技术,但其疗效仍然有限,主要因为这些治疗仅可解决输卵管管腔梗阻及盆腔局部粘连问题,而慢性炎症仍然存在,输卵管功能并未恢复。且不孕症患者往往存在多种不孕因素,如排卵障

碍、宫腔粘连等。中医药治疗方式多样,包括中药口服、外敷、灌肠等,并以其整体观念及辨证论治,在有效改善盆腔环境的同时可兼顾其他不孕因素,在临床中治疗输卵管性不孕疗效明显。

减少输卵管性不孕患者术后的炎性细胞反应,抑制肉芽增生、水肿、炎性浸润、积水等并发症发生,防止术后输卵管再次粘连、阻塞及降低输卵管妊娠率仍是目前诊治的难点与重点。IL-6、TNF- α 是临床上常见的炎症因子。IL-6主要由巨噬细胞或上皮细胞分泌,具有多种生物学活性,IL-6可能参与慢性炎症自身发展的病理、生理过程,最终形成输卵管等局部组织粘连、促进肉芽纤维组织的生长^[7]。TNF- α 在正常输卵管和炎症输卵管上均有表达,但正常输卵管黏膜上皮细胞的表达较低,随着输卵管炎症反应加重,其表达明显升高^[8]。前期研究^[9-10]证实宫腹腔镜术后患者口服通管方可显著提高输卵管阻塞性不孕患者妊娠率,其作用机制可能与抑制炎症反应有关。

子宫动脉血流指数包括PI值、RI值和S/D值,可有效反映其血流阻力大小,反映子宫的供血状况,理论上,子宫动脉的PI与RI越低,代表子宫血管阻力越小,子宫的血液灌注情况越好^[11]。多项研究^[12-13]认为改善子宫动脉血流,增加输卵管、卵巢及子宫内膜的血流灌注,有利于改善子宫内膜容受性,促进胚胎着床发育,从而提高宫内妊娠活胎率。

根据输卵管性不孕的临床表现,可将其归为中医学之“妇人腹痛”“全不产”“断绪”“癥瘕”等范畴。目前,研究^[14-15]认为本病主要病机为瘀滞胞脉、胞络,常见的致病因素包括肝郁、湿阻、寒凝,临床治疗多以活血化瘀通络为主,辅以疏肝行气、清热利湿等。

通管方为已故名老中医谢剑南教授经验方,全方由穿破石、当归、丹参、三七、菟蔚子、路路通、王不留行、薤白、香附、泽兰、赤芍、乳香、没药、党参、白术、甘草组成。方中穿破石活血通经、清热利湿为君

药;当归、丹参、三七、菟蔚子共为臣药,加强全方活血化瘀、调经止痛之效;香附、赤芍、泽兰、路路通、王不留行、薤白、乳香、没药、党参、白术共为佐药,可加强君臣化瘀通络之功,同时有清热凉血、疏肝理气、健脾利湿之效;甘草调和诸药、缓急止痛为使药。全方合用,治以活血化瘀、行气通络、清热利湿,有调达冲任、疏通胞脉而摄精受孕之效。

根据现代药理研究,通管方中多数药物具有抗炎、止痛、抗氧化、抗肿瘤、改善血液循环、调节免疫机制等作用^[16-20]。研究证实^[21]中医药治法中的活血化瘀法不仅可抑制受损的输卵管管壁结缔组织增生,减少炎性细胞浸润,纠正炎性反应,促进炎性物质吸收,改善输卵管形态及功能,同时还能促进局部血液循环和机体微循环,改善子宫动脉血流,临床治疗输卵管性不孕的疗效显著。本研究观察了通管方对宫腹腔镜术后输卵管性不孕患者的炎症因子、子宫动脉血流及疗效影响。本研究结果显示:治疗组患者的炎症因子水平、子宫动脉血流参数均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组临床症状总有效率、输卵管疏通率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗组术后6个月、1年内妊娠率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。根据本研究结果,推测通管方治疗宫腹腔镜术后输卵管性不孕患者,通过降低其炎症因子的表达、改善子宫动脉血流及临床症状、降低术后输卵管粘连和阻塞情况,有效提高临床妊娠率。

参考文献

[1] 和晓利,张宁,李雅丽,等.宫腹腔镜联合治疗输卵管性不孕的临床价值[J].医药论坛杂志,2020,41(4):1-4.
[2] 武卫华,郝翠芳,田丽娟,等.宫颈分泌物与盆腔液解脲支原体与沙眼衣原体检测在输卵管性不孕患者感染评估中的应用[J].中华医院感染学杂志,2017,27(22):5216-5219.
[3] 乐杰.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:351-352.

[4] 石一复.输卵管疾病[M].北京:人民军医出版社,2009:234-235.
[5] 黄蓓.《证候类中药新药临床研究技术指导原则》发布[J].中医药管理杂志,2018,26(21):107.
[6] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:361-363.
[7] 侯红红,李淑女,魏伟.宫腔镜插管术结合深部热疗对输卵管阻塞性不孕症患者血清IL-6、TNF- α 的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(26):2899-2901.
[8] 陈晓,王凤伟.TLR2和TNF- α 与输卵管炎的相关性研究[J].生殖医学杂志,2016,25(1):56-60.
[9] 徐佳,匡继林,黄高艳.宫、腹腔镜术配合中药三联疗法治疗输卵管性不孕症42例总结[J].湖南中医杂志,2017,33(9):76-78.
[10] 邱志远.通管丸含药血清对巨噬细胞炎症模型TLR2、MyD88、NF- κ B基因表达的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2019.
[11] 张武.现代超声诊断学[M].2版.北京:科学技术文献出版社:361.
[12] 孟风云,易蕾.辨证选用中药宫腔灌注治疗输卵管性不孕的临床效果及对动脉血流的影响[J].广西医学,2018,40(6):619-621,625.
[13] 左娜,王秀霞.月经周期中子宫血流参数变化对体外受精-胚胎移植妊娠结局的预测及评价[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(5):597-600.
[14] 王丽辉.输卵管性不孕中医治疗进展综述[J].中医临床研究,2019,11(33):124-125.
[15] 蒿长玲,陈萍.输卵管炎性不孕的研究进展[J].光明中医,2019,34(10):1611-1614.
[16] 许丹妮,梁云贞,韦方立.穿破石总黄酮抗氧化性的研究[J].湖北农业科学,2019,58(11):93-96.
[17] 董培良,李慧,韩华.当归及其药对的研究进展[J].中医药信息,2019,36(2):127-130.
[18] 王丽娟.中药三七药理药效分析及临床应用效果观察[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(5):195,197.
[19] 汪晶晶,任红立,武洪志,等.中药王不留行的化学成分及药理作用研究进展[J].黑龙江畜牧兽医,2017(7):101-103.
[20] 封若雨,朱新宇,邢峰丽,等.路路通的药理作用研究概述[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(8):1175-1178.
[21] 陈丹,林妙珊.中西医结合治疗输卵管炎性不孕症的研究进展[J].光明中医,2019,34(19):3057-3059.

(本文编辑 贺慧娥)