

# 补肾逐瘀方联合保留灌肠对卵巢子宫内膜异位囊肿术后患者卵巢储备功能及生育力的影响

王雪, 王建芬, 陈文俊

浙江省中医院, 浙江 杭州 310006

**[摘要]** 目的: 观察补肾逐瘀方联合保留灌肠对卵巢子宫内膜异位囊肿术后患者卵巢储备功能及生育力的影响。方法: 选择84例卵巢子宫内膜异位囊肿术后患者, 按随机数字表法分为观察组和对照组各42例。对照组皮下注射醋酸戈舍瑞林治疗, 观察组予补肾逐瘀方联合保留灌肠治疗, 连续治疗3个月经周期, 随访6个月。观察2组患者治疗前后促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、抗苗勒氏管激素(AMH)、血清癌抗原125(CA125)水平和中医证候疗效, 统计2组患者治疗结束后6个月内的妊娠率和术后复发率。结果: 治疗前, 2组患者血清FSH、E<sub>2</sub>、AMH水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组FSH、E<sub>2</sub>水平较治疗前升高, AMH水平较治疗前降低; 观察组FSH、E<sub>2</sub>水平低于对照组, AMH水平高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前, 2组患者血清CA125水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 观察组CA125水平较治疗前降低, 且观察组CA125水平低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组中医证候疗效总有效率为97.62%, 显著高于对照组的85.71%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组的妊娠率为38.10%, 显著高于对照组11.90% ( $P < 0.05$ )。观察组不良反应率为7.14%, 显著低于对照组14.29% ( $P < 0.05$ )。结论: 补肾逐瘀方联合保留灌肠可明显改善子宫内膜异位囊肿患者术后临床症状, 降低血清CA125水平, 减少卵巢储备功能的损伤, 提高临床妊娠率。

**[关键词]** 卵巢子宫内膜异位囊肿; 补肾逐瘀方; 保留灌肠; 卵巢储备功能; 妊娠率

**[中图分类号]** R711.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 06-0220-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.067

## Effect of Kidney-reinforcing and Stasis-removing Prescription Combined with Retention Enema on Postoperative Ovarian Reserve Function and Fertility in Patients with Ovarian Endometrioma

WANG Xue, WANG Jianfen, CHEN Wenjun

**Abstract:** **Objective:** To observe the effect of kidney-reinforcing and stasis-removing prescription combined with retention enema on postoperative ovarian reserve function and fertility in patients with ovarian endometrioma. **Methods:** Selected 84 cases of patients who underwent ovarian endometrioma operation and divided them into the observation group and the control group according to the random number table. The control group was treated with subcutaneous injection of goserelin acetate, and the observation group was treated with kidney-reinforcing and stasis-removing prescription combined with the retention enema. Patients in both groups were treated for 3 menstrual cycles and followed up for 6 months. Observed the levels of follicle stimulating hormone(FSH), estradiol(E<sub>2</sub>), anti-Mullerian hormone (AMH), serum cancer antigen 125 (CA125) and the curative effect of Chinese medicine syndromes in the two groups before and after treatment. Calculated the pregnancy rate and postoperative recurrence rate of patients within 6 months after the treatment in the two groups. **Results:** Before treatment, there were no significant difference being found in the comparisons of the levels of serum FSH, E<sub>2</sub> and AMH in the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of FSH and E<sub>2</sub> in the two groups were higher than those before treatment, and the level of AMH was lower than that before treatment; the levels of FSH and E<sub>2</sub> in the observation group were lower than those in the control group, and the AMH level was higher than that in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the serum

**[收稿日期]** 2018-12-18

**[基金项目]** 浙江省中医药优秀人才基金项目(2018ZQ021)

**[作者简介]** 王雪(1989-), 女, 医师, 研究方向: 中医妇科疾病的治疗。

**[通信作者]** 王建芬, E-mail: wang\_ng\_jianfen@163.com。

CA125 levels between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the level of CA125 in the observation group was lower than that before treatment; the level of CA125 in the observation group was lower than that in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of Chinese medicine syndromes in observation group was 97.62%, being evidently higher than that of 85.71% in the control group, difference being significant ( $P < 0.05$ ). The pregnancy rate of the observation group was 38.10%, being significantly higher than that of 11.90% in the control group ( $P < 0.05$ ). The adverse reaction rate of the observation group was 7.14%, being obviously lower than that of 14.29% in the control group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The application of kidney-reinforcing and stasis-removing prescription combined with retention enema can obviously improve the postoperative clinical symptoms of patients with ovarian endometrioma, decrease serum CA125 levels, reduce ovarian reserve function damage and improve clinical pregnancy rate.

**Keywords:** Ovarian endometrioma; Kidney-reinforcing and stasis-removing prescription; Retention enema; Ovarian reserve function; Pregnancy rate

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)是一种子宫内膜组织出现在子宫体以外的疾病,当病变发生在卵巢时,子宫内膜周期性的出血使病灶内陈旧性积血逐渐增多,进而形成子宫内膜异位囊肿。腹腔镜手术是治疗本病的重要手段,但相关研究结果表明,卵巢子宫内膜异位囊肿剥除手术会对卵巢储备功能产生不同程度的影响,单侧囊肿剥除术后,患侧卵巢自发排卵率明显降低<sup>[1-2]</sup>,血清抗苗勒氏管激素水平(AMH)降低<sup>[3]</sup>,而双侧囊肿剥除术后,有2%的患者发生卵巢早衰<sup>[4]</sup>。术后如何干预和预防卵巢早衰,保护卵巢功能,抑制囊肿的复发,成为了目前亟需解决的问题。本研究根据裘笑梅老先生的临证经验,探讨补肾逐瘀方联合保留灌肠对腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术后患者卵巢储备功能及生育力的影响。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取2015年7月—2017年4月浙江省中医院妇科收治的84例卵巢子宫内膜异位症患者作为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组各42例。观察组,平均年龄( $33.74 \pm 4.00$ )岁,平均孕次( $2.02 \pm 1.00$ )次,平均产次( $0.79 \pm 0.47$ )次,美国生育协会(American Fertility Society, AFS)分期:Ⅰ期7例,Ⅱ期22例,Ⅲ期8例,Ⅳ期5例,平均病灶直径( $5.88 \pm 1.10$ )cm。对照组,平均年龄( $34.26 \pm 4.12$ )岁,平均孕次( $2.26 \pm 1.08$ )次,平均产次( $0.83 \pm 0.44$ )次,AFS分期:Ⅰ期6例,Ⅱ期20例,Ⅲ期10例,Ⅳ期6例,平均病灶直径( $5.70 \pm 0.82$ )cm。2组患者基本资料比较,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《妇产科疾病诊断标准》中卵巢子宫内膜异位囊肿相关诊断标准<sup>[5]</sup>,并经病理以及腹腔镜检查确诊。

**1.3 辨证标准** 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>中肾虚血瘀型制定:①经行腰腹疼痛,经后期加重;②月经量少,色淡暗,质稀;③大便频,质稀;④阴部空坠;⑤头晕失眠;⑥性欲减退;⑦舌淡暗,体胖,或边有瘀斑,苔薄,脉沉细。符合上述①②中任一项和③④⑤⑥中任一项加舌脉即可诊断为肾虚血瘀型。

**1.4 纳入标准** 有生育要求的女性患者;手术后经病理确诊

为子宫内膜异位囊肿;采用的手术方式为腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术;治疗前3个月未使用激素类药物;中医辨证分型符合肾虚血瘀型。

**1.5 排除标准** 近3个月服用过激素类药物的患者;存在心脏、肾脏、肝脏等重大内科疾病的患者;合并其他妇科、内分泌疾病的患者;对本研究药物过敏者;术后计划妊娠及随访困难患者;有精神类疾病的患者。

## 2 治疗方法

2组患者均行腹腔镜卵巢异位囊肿剥除手术。

**2.1 对照组** 于月经来潮第1天皮下注射醋酸戈舍瑞林(产自阿斯利康制药有限公司,批号为J20160052),每28天治疗1次。

**2.2 观察组** 术后1周开始服用补肾逐瘀方,处方:狗脊30g,鳖甲20g,桑寄生、续断、川芎、大麦芽、泽兰各10g,延胡索、忍冬藤、当归、山楂各15g。随症加减:腰痛甚者加乳香6g,没药10g;湿热重者加红藤、半枝莲各10g;肾阴虚者加女贞子、旱莲草各15g;肾阳虚者加菟丝子20g,杜仲15g;气滞者加柴胡10g,香附15g;寒凝者加桂枝6g,乌药9g。用法:每天1剂,水煎浓汁200mL,分早晚2次温服。术后无明显阴道流血后即可开始保留灌肠,药用复方大血藤灌肠剂(浙药制字Z20100021,100mL/瓶,由浙江省中医院研制生产),主要药物组成:大血藤、忍冬藤、延胡索、天花粉、制大黄、乳香、威灵仙、败酱草等。保留灌肠在睡前进行,排空大小便,将灌肠剂加温至35~37℃缓慢注入直肠,每天1次,月经期停止。

2组均持续治疗3个月经周期,治疗期间要求患者严格避孕。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** 治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血5mL,使用化学发光测定仪检测促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E<sub>2</sub>);采用ELISA方法检测抗苗勒氏管激素(AMH);血清癌抗原125(CA125)采用化学发光免疫分析法检测。同时对2组患者进行6个月的随访,记录患者妊娠率以及复发率。中医证候疗效评

分(根据经行腹痛、经行腰酸、月经周期、经量多少、经色暗、有无血块等症候进行评分):分别于入组前及3个治疗周期结束后进行评分。

**3.2 统计学方法** 使用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验,不服从正态分布的计数资料和组间有序等级资料采用两独立样本的非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

#### 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 中医证候疗效判定标准参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>。疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。治愈:疗效指数 $\geq 95\%$ ;显效:70% $\leq$ 疗效指数 $< 95\%$ ;有效:30% $\leq$ 疗效指数 $< 70\%$ ;无效:疗效指数 $< 30\%$ 。依据《中华妇产科学》<sup>[7]</sup>制定复发标准:①盆腔阳性体征重新出现或加重;②超声检查诊断出新病灶;③CA125降低后又升高(排除其他疾病)。符合任一项即可判断为复发。

**4.2 2组治疗前后FSH、E<sub>2</sub>、AMH水平比较** 见表1。治疗前,2组患者血清FSH、E<sub>2</sub>、AMH水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,2组FSH、E<sub>2</sub>水平较治疗前升高,AMH水平较治疗前降低;观察组FSH、E<sub>2</sub>水平低于对照组,AMH水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 2组治疗前后FSH、E<sub>2</sub>、AMH水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	FSH(mIU/mL)	E <sub>2</sub> (ng/mL)	AMH(ng/mL)
观察组	42	治疗前	6.07 $\pm$ 0.92	53.74 $\pm$ 5.57	2.58 $\pm$ 0.59
	42	治疗后	6.51 $\pm$ 0.92 <sup>①②</sup>	58.45 $\pm$ 5.62 <sup>①②</sup>	2.11 $\pm$ 0.97 <sup>①②</sup>
对照组	42	治疗前	6.12 $\pm$ 1.03	56.43 $\pm$ 8.62	2.41 $\pm$ 0.56
	42	治疗后	7.24 $\pm$ 0.95 <sup>①</sup>	62.05 $\pm$ 7.24 <sup>①</sup>	1.86 $\pm$ 0.78 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较,① $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

**4.3 2组治疗前后CA125水平比较** 见表2。治疗前,2组患者血清CA125水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,观察组CA125水平较治疗前降低,且观察组CA125水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 2组治疗前后CA125水平比较 [Md (P25, P75)] U/mL

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	42	41.75	31.55 <sup>①</sup>
对照组	42	46.10	52.40 <sup>①</sup>
Z值		0.85	7.22
P值		0.39	0.00

与同组治疗前比较,① $P < 0.05$

**4.4 2组中医证候疗效比较** 见表3。观察组中医证候疗效总有效率为97.62%,显著高于对照组的85.71%,差异有统计学

意义( $P < 0.05$ )。

表3 2组中医证候疗效比较

组别	例数	无效	有效	显效	治愈	总有效率(%)	Z值	P值
观察组	42	1	8	19	14	97.62	1.528	0.019
对照组	42	6	17	9	10	85.71		

**4.5 2组治疗后妊娠率、复发率比较** 见表4。观察组的妊娠率为38.10%,对照组为11.90%,2组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随访6个月后,观察组复发率为7.14%,对照组为14.29%,2组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表4 2组治疗后妊娠率、复发率比较

组别	例数	妊娠	术后复发
观察组	42	16(38.10)	3(7.14)
对照组	42	5(11.90)	6(14.29)
$\chi^2$ 值		7.683	0.446
P值		0.006	0.504

**4.6 2组不良反应率比较** 观察组用药后主要不良反应为腹泻、胃部不适,共3例,不良反应率为7.14%;对照组不良反应为腰酸、睡眠障碍、烦躁、潮热,共33例,不良反应率为14.29%;2组比较,差异有统计学意义( $\chi^2=43.75, P < 0.05$ )。

#### 5 讨论

子宫内膜异位囊肿属于激素依赖性疾病,由于其结构复杂,又往往与卵巢正常组织存在紧密黏连,在腹腔镜卵巢囊肿剥除手术过程中不可避免会对卵巢正常组织中的卵泡膜细胞和颗粒细胞产生破坏,造成患者术后卵巢储备功能下降,生育力降低。腹腔镜手术后常常联用促性腺激素释放激素(GNRH-a)药物,以降低疾病术后复发率。GnRH-a作为一种促性腺激素释放激素激动剂,能够抑制垂体分泌促性腺激素,使卵巢分泌性激素明显减少,出现暂时性的低雌激素状态和停经<sup>[8]</sup>,停药后卵巢可恢复排卵,但不能增加自然妊娠率<sup>[9]</sup>。基于腹腔镜手术对于患者卵巢储备功能及生育力的影响,积极探索一种疗效显著且能够提高临床妊娠率的治疗方法是目前研究的重点。

本病在中医文献中并无明确记载,根据其性交痛、行经腹痛、盆腔包块、不孕、月经不调等症状,可将其归属为“痛经”“癥瘕”“月经不调”“不孕”等范畴。本研究认为瘀血内阻是形成疾病的根本原因,而“五脏之伤,穷必及肾”,肾气不足则冲任不通,瘀血留结不去,如此往复,久而难以受孕。治疗方面以补肾为本,兼以活血通络,拟补肾活血方治之,方中桑寄生、续断、狗脊补益肝肾为君;忍冬藤活血逐瘀,通络散结;鳖甲味咸,滋阴潜阳,软坚散结;延胡索疏畅气机,活血止痛;当归、川芎补血活血而不留滞;大麦芽、山楂行气散瘀止痛;泽兰辛散苦泄,走血分,活血调经,行而不峻。全方补而不滞,通而不剧,气血同调,共奏补肾活血、通

络助孕之效。复方大血藤灌肠剂是妇科名中医裘笑梅老先生的名方,具有消炎止痛、祛瘀通络之效,方中大血藤、忍冬藤、败酱草既能清热解毒,又能活血化瘀,通络散结;乳香活血消肿,行气止痛;天花粉、制大黄清热泻火,消痈;威灵仙化气行滞,软坚散结。灌肠疗法通过直肠黏膜下层疏松组织吸收渗透直达病灶,可解除盆腔黏连,降低炎症介质,改善局部血液循环<sup>[10]</sup>。

FSH、E<sub>2</sub>、AMH水平是监测卵巢储备功能的重要指标。当卵巢储备功能下降时,垂体的负反馈作用减弱,FSH分泌增多,卵泡生长发育速度加快,基础E<sub>2</sub>水平升高。AMH亦称苗勒管抑制物(Müllerian-inhibiting substance, MIS),是转化生长因子β(TGF-β)超家族中的一员,主要由窦前卵泡和窦卵泡(直径<4~6 mm)中的颗粒细胞产生<sup>[11]</sup>,通过抑制卵泡募集时窦卵泡对于FSH的敏感性,降低芳香化酶活性,以减少E<sub>2</sub>合成<sup>[12]</sup>。AMH能够较早的反映卵泡池残留卵泡数量,推断女性剩余生育期限长度,并且对于卵巢低反应和过度反应具有预测意义,是评价腹腔镜术后卵巢储备功能的重要指标之一<sup>[13]</sup>。本研究发现,腹腔镜手术后患者FSH、E<sub>2</sub>升高,AMH降低,说明腹腔镜手术可造成卵巢储备功能下降,而术后使用补肾逐瘀方联合保留灌肠的患者,FSH、E<sub>2</sub>升高水平低于对照组,AMH降低水平低于对照,三组数值均优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组术后妊娠率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。相较于腹腔镜术后使用GnRH-a药物,使用中药联合保留灌肠对于女性卵巢储备功能及生育力的保护作用尤为明显。

CA125是一种高分子糖蛋白膜抗原,卵巢子宫内膜异位囊肿患者子宫内膜具有较强的分泌CA125功能,当疾病进一步进展,病灶内的CA125穿过腹膜屏障,进入血液循环,使血清中CA125水平升高<sup>[14]</sup>。因此血清CA125水平可用来评估卵巢子宫内膜异位囊肿术后疗效、预后情况,以及更早发现术后复发情况。本研究结果显示,观察组CA125水平较对照组低( $P < 0.05$ )。在复发率上观察组低于对照组,但两者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。而在中医证候疗效的改善方面,观察组优于对照组,既缓解了患者的临床症状,改善生活质量,又免除了使用GnRH-a药物所致低雌激素状态引起的烘热、盗汗、烦躁、失眠、腰酸等一系列不良反应。

综上所述,补肾逐瘀方联合保留灌肠可明显改善子宫内膜异位囊肿患者术后临床症状,降低血清CA125水平,保护卵巢储备功能,提高临床妊娠率。

#### [参考文献]

- [1] YU H T, HUANG H Y, SOONG Y K, et al. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas: surgeons' experience may affect ovarian reserve and live-born rate in infertile patients with in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 152(2): 172-175.
- [2] CANDIANI M. Current guidelines for treatment of endometriosis without laparoscopy[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2005, 41: 11-15.
- [3] CHANG H J, HAN S H, LEE J R, et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(1): 343-349.
- [4] BUSACCA M, RIPARINI J, SOMIGLIANA E, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195(2): 421-425.
- [5] 贝政平, 来佩琰, 张斌. 妇产科疾病诊断标准[M]. 2版, 北京: 科学出版社, 2007: 366
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239-243, 384-385.
- [7] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2版, 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1477-1527.
- [8] 赵健, 张玲爱. 促性腺激素释放激素激动剂联合反向添加法治疗子宫内膜异位症的临床研究[J]. *中国性科学*, 2012, 21(9): 32-34.
- [9] DUNSELMAN G A, VERMEULEN N, BECKER C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(3): 400-412.
- [10] 贺克, 刘姣, 李彩霞, 等. 活血化瘀药治疗子宫内膜异位症机制研究进展[J]. *药品评价*, 2012, 9(17): 26-28.
- [11] LA MARCA A, BROEKMANS F, VOLPE A, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? ESHRE special interest group for reproductive endocrinology AMH round[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(9): 2264-2275.
- [12] PELLATT L, RICE S, DILAVER N, et al. Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(5): 1246-1251.
- [13] LA MARCA A, SIGHINOLFI G, RADI D, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART) [J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(2): 113-130.
- [14] KRASNICK D. Serum and peritoneal fluid CA125 concentration in women with endometriosis [J]. *Ginekol Pol*, 2001, 72(12A): 1365-1369.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)