

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2019.04.008

四联外治对输卵管阻塞性不孕患者的临床疗效及对血清 IL-6 和 TNF- α 水平的影响

万彦荣, 卫爱武*, 肖惠冬子

(河南中医药大学第一附属医院生殖医学科, 郑州 450000)

【摘要】 目的 探讨四联外治疗法对湿热瘀阻型输卵管阻塞性不孕患者的临床效果以及对白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。 方法 选取我院 2016 年 7 月至 2017 年 7 月湿热瘀阻型输卵管阻塞性不孕患者 272 例, 随机数字表法分为对照组($n=136$)与研究组($n=136$)。对照组采取中药口服治疗, 研究组采用四联外治法(永磁旋振治疗仪、中药离子导入、穴位注射、中药直肠滴入)结合中药口服治疗。观察治疗前后患者 IL-6、TNF- α 水平和输卵管通畅情况, 以及随访治疗后半年内妊娠情况。 结果 研究组治愈率(输卵管双侧通畅, 伞端无粘连)显著高于对照组(60.29% vs. 19.12%, $P<0.05$), 总有效率亦显著高于对照组(85.29% vs. 61.76%, $P<0.05$); 治疗前两组血清 IL-6、TNF- α 水平间无显著差异($P>0.05$), 疗程结束后两组 IL-6、TNF- α 水平均较治疗前降低, 且研究组血清 IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组($P<0.05$); 治疗后研究组妊娠时间显著短于对照组[(2.68 \pm 1.35)月 vs. (3.71 \pm 1.18)月, $P<0.05$], 临床妊娠率显著高于对照组(60.29% vs. 19.12%, $P<0.05$)。 结论 四联外治能提高湿热瘀阻型输卵管阻塞性不孕患者的输卵管复通率、减轻炎症因子对输卵管壁的伤害, 改善临床妊娠率。

【关键词】 外治; 永磁旋振治疗仪; 不孕; 输卵管阻塞; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 临床疗效

【中图分类号】 R711.6

【文献标识码】 A

Effect of tetralogy external therapy on serum IL-6 and TNF- α levels and clinical efficacy in patients with oviduct obstructive infertility

WAN Yan-rong, WEI Ai-wu*, XIAO Hui-dongzi

Department of Reproductive Medicine, First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000

【Abstract】

Objective: To investigate the clinical effect of tetralogy external therapy on infertility with damp-heat ecchymosis and tubal obstruction and its effect on the levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α).

Methods: A total of 272 infertile patients with damp-heat ecchymosis in our hospital from July 2016 to July 2017 were selected and randomly divided into two groups: control group ($n=136$) and study group ($n=136$). The patients in control group were treated with traditional Chinese medicine orally, while the patients in study group was treated with tetralogy external therapy (permanent magnet rotary vibration therapy, Chinese medicine iontophoresis, acupoint injection, rectal drip of Chinese medicine) combined with traditional Chinese medicine oral therapy. The levels of IL-6 TNF- α and the patency of fallopian tube were observed and compared before and after treatment.

【收稿日期】 2018-09-10; **【修回日期】** 2018-12-25

【基金项目】 国家自然科学基金(81673735)

【作者简介】 万彦荣, 女, 河南辉县人, 硕士研究生, 生殖医学专业. (* 通讯作者)

Results: The cure rate of the study group was significantly higher than that of the control group (60.29% vs 19.12%) ($P < 0.05$), and the total effective rate in study group was also significantly higher than that of the control group (85.29% vs. 61.76%) ($P < 0.05$). There were no significant differences in the levels of serum IL-6 and TNF- α between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of serum IL-6 and TNF- α after treatment were significantly lower than those before treatment in both groups ($P < 0.05$). The pregnancy time after treatment in the study group was significantly shorter than that in the control group [(2.68 \pm 1.35) months vs. (3.71 \pm 1.18) months] ($P < 0.05$), and the clinical pregnancy rate in the study group was significantly higher than that in the control group (60.29% vs. 19.12%) ($P < 0.05$).

Conclusions: Tetralogy external therapy can improve the recanalization rate of fallopian tube in infertile patients with damp-heat stasis type oviduct obstruction, reduce the damage of inflammatory factors to the fallopian tube wall, and increase the clinical pregnancy rate.

Key words: External treatment; Permanent magnet rotary vibration therapy apparatus; Infertility; Oviduct obstruction; Interleukin-6; Tumor necrosis factor- α ; Clinical efficacy

(*J Reprod Med* 2019,28(04):366-371)

输卵管阻塞性不孕症指局部炎症反应导致的输卵管阻塞、粘连,进而导致女性不孕^[1]。中医学根据其临床特征可归属为“妇人腹痛”、“带下病”、“癥瘕”、“无子”等范畴^[2]。临床多采用中医药行气活血、祛湿清热、软坚散结、化瘀通络等治疗方法,辨病和辨证结合,通过软化、松解粘连的组织,促进炎性分泌物的吸收,使患者输卵管得以通畅,并能恢复其功能。“四联外治法”是卫爱武教授在中医辨证基础上,运用中西药结合四种外治法治疗输卵管阻塞性不孕患者的综合治疗方法^[3-4]。长期临床实践表明,该法对输卵管阻塞性不孕,疗效满意。本研究选取我院 272 例输卵管阻塞性不孕患者,探讨四联外治综合疗法的临床疗效以及对患者白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)血清水平的影响。

资料与方法

一、研究对象

选取 2016 年 7 月至 2017 年 7 月于我科就诊的输卵管阻塞性不孕症湿热瘀阻型患者。

诊断标准:中医诊断参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准(第 2 版)》^[5]和《中药新药临床研究指导原则》^[6]拟定湿热瘀阻型、输卵管阻塞性不孕标准;西医诊断参照人民卫生出版社出版的第七版《妇产科学》及《不孕症中西医结合治疗》^[7]教材。

纳入标准:符合输卵管阻塞性不孕症西医诊断标准并同时符合湿热瘀阻型的中医证候辨证诊断者;子宫输卵管造影证实输卵管单侧或双侧通而不

畅,和/或合并伞端粘连;年龄 20~35 岁;月经周期 28~30 d、经期在 5~7 d 者;知晓并签署知情同意书。

排除标准:男方存在少、弱、无精子症等生殖功能异常者;先天性生殖系统发育异常者;遗传性因素所致的不孕症;免疫性不孕症;排卵障碍所致的不孕症;经检查合并有子宫病变因素者或输卵管间质部梗阻者;伴有严重的内科并发症或(和)精神疾病者。

剔除标准:未按研究要求治疗及检查者;出现不可耐受性、不良事件者;自愿退出者。

共纳入符合标准的 272 例患者,随机数字表法分为对照组($n=136$)与研究组($n=136$)。本研究经由我院伦理委员会审批通过,所有患者知情同意。

二、方法

对照组:于月经第 1 天开始服五味消毒饮加减(蒲公英 30 g、野菊花 15 g、连翘 12 g、金银花 20 g、紫花地丁 15 g、山慈菇 20 g、白花蛇舌草 30 g、三棱 15 g、莪术 15 g、皂角刺 30 g、石见穿 15 g),由我院制剂室煎制装袋 200 ml/袋,共服 20 d;相同方法连续三个月经周期。

研究组:在对照组用药基础上,于经期结束、月经周期第 8 天开始联合永磁旋振治疗仪(郑州仁惠医疗设备)治疗 20 d,于口服药物结束次日每日行中药离子导入、穴位注射及中药直肠滴入各一次,共治 7 d。第 2、3 月经周期重复上述治疗。

四联外治法具体如下：(1)穴位注射：选用氯化钠注射液（批准文号：H32024047）10 ml、盐酸利多卡因注射液（批准文号：H20043676）3 ml，注射用克林霉素磷酸酯（批准文号：H20020724）0.6 g，用 20 ml 注射器抽取、兑入混匀。患者排空膀胱，选取一侧子宫穴（仰卧位，脐下 4 寸，腹正中线旁开 3 寸），常规消毒，操作者将注射器针头直刺 30~40 mm，得气、回抽无血后，缓缓注入，1 次/d。(2)中药离子导入：五味消毒饮加透骨草 30 g，由我院制剂室水煎，装袋 150 ml/袋。操作时于 37℃ 水浴锅中预热药液、内置两块纱布浸透药液，后取出纱布拧至湿而不滴，放置患者小腹部，两电极板分别放在纱布上，调节电流量至患者耐受程度，用中频电疗进行离子导入，每次 20 min，2 次/d，每次之间至少间隔 2 h。(3)中药直肠滴入治疗：将五味消毒饮制成灌肠液 200 ml 装入一次性使用灌肠袋（温度维持在 35~38℃ 之间），接入一次性 PVC 直肠滴入导管。操作前嘱患者排空大小便，取臀高头低位，15 min 匀速滴完，结束后侧卧 1 h。(4)永磁旋振治疗仪治疗：操作时将振动治疗头放置于患者下腹部附件体表位置进行治疗，2 次/d，20 min/次；将旋转治疗头（酒精消毒后，套避孕套）置阴道内，1 次/d，20 min/次（两种治疗强度均固定不能自行调节）。

两组患者治疗期间均严格采取避孕措施。

三、疗效评定标准

治疗结束后，疗效评定参考《中药新药临床研究指导原则》^[6]予以评估。

治愈：子宫输卵管造影提示双侧输卵管通畅，伞端造影剂弥散良好；有效：子宫输卵管造影显示输卵管通畅度有改善或伞端粘连较治疗前有改善；无效：子宫输卵管造影提示输卵管情况较治疗前无变化；

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数 × 100%。

四、观察指标

1. 所有患者治疗结束后行子宫输卵管造影记录通畅情况，评估临床疗效。

2. 治疗前及疗程结束后血清 IL-6 和 TNF-α 水平。对入组的不孕患者均于治疗前及治疗疗程结束后予空腹抽取静脉血 3~5 ml 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 IL-6、TNF-α 水平。

3. 对所有有效患者随访 6 个月，观察其妊娠情况；妊娠定义为停经 40 d 以上，尿或血妊娠试验阳性且 B 超检查见孕囊或胎芽。

4. 对所有妊娠患者均随访至孕 12 周，观察其流产率。

五、统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析。计量资料均采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，*t* 检验；计数资料以 *n*(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 提示差异有统计学意义。

结 果

一、患者一般资料

所有患者均顺利完成治疗，未出现未按研究要求治疗及检查者，亦未出现因不可耐受性、不良事件退出者，无自愿退出者。

两组患者均已婚。两组患者治疗前输卵管情况、年龄、不孕病程、体重 (BMI)、手术及流产次数 (次) 等临床资料均衡可比 (*P* > 0.05) (表 1)。

二、治疗后临床效果及输卵管情况

研究组治疗总有效率及治愈率均显著高于对照组 (*P* < 0.05) (表 2)；两组患者输卵管通畅情况均较治疗前得到改善，研究组改善更明显 (*P* < 0.05) (表 3)。

表 1 治疗前两组患者一般资料 [$(\bar{x} \pm s)$, *n*(%)]

组 别	例数	年龄	不孕病程(月)	BMI(kg/m ²)	输卵管通畅情况		输卵管伞端功能		
					一侧通一侧通而不畅	双侧通而不畅	双侧无粘连	单侧粘连	双侧粘连
研究组	136	31.69 ± 2.85	19.14 ± 6.64	25.96 ± 2.31	33(24.26)	103(75.73)	21(15.44)	39(28.68)	76(55.88)
对照组	136	32.01 ± 2.11	19.98 ± 6.93	26.1 ± 2.18	20(14.71)	116(85.29)	30(22.06)	51(37.50)	55(40.44)

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	治愈	好转	未愈	总有效率
研究组	136	82(60.29)*	34(25.00)	20(14.71)	116(85.29)*
对照组	136	26(19.12)	58(42.65)	52(38.24)	84(61.76)

注:与对照组比较,*P<0.05

表 3 治疗后两组输卵管情况比较[n(%)]

组别	例数	输卵管通畅情况				输卵管伞端功能		
		双侧通畅	一侧通畅 一侧通而不畅	双侧通 而不畅	一侧不通 一侧通而不畅	双侧无粘连	单侧粘连	双侧粘连
研究组	136	82(60.29)*	29(21.32)	8(5.88)	17(12.50)	108(79.41)*	17(12.50)	11(8.09)
对照组	136	26(19.12)	57(41.91)	37(27.21)	16(11.76)	57(41.91)	36(26.47)	43(31.62)

注:与对照组比较,*P<0.05

三、血清 IL-6、TNF-α 水平

治疗前两组患者的血清 IL-6、TNF-α 水平间无显著差异(P>0.05);疗程结束后研究组、对照组患者的血清 IL-6、TNF-α 水平均较治疗前降低,且研究组患者血清 IL-6、TNF-α 水平显著低于对照组(P<0.05)(表 4)。

四、临床妊娠

随访后比较研究组及治疗组的临床妊娠情况,发现研究组妊娠发生时间短于对照组,研究组临床妊娠率高于对照组,研究组异位妊娠发生率低于对照组(P<0.05);研究组、对照组均无孕 12 周之内流产发生(表 5)。

表 4 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF-α 水平比较(±s)

时间	组别	例数	IL-6(pg/ml)	TNF-α(pg/ml)
治疗前	研究组	136	2.43±0.78	55.32±13.74
	对照组	136	2.62±0.91	56.38±17.64
治疗后	研究组	136	1.22±0.58*#	24.57±8.75*#
	对照组	136	1.78±0.53*	35.57±11.67*

注:与治疗前比较,*P<0.05;与治疗前对照组比较,#P<0.05

表 5 临床妊娠结局的比较[(±s),n(%)]

组别	例数	回访例数	临床妊娠	妊娠发生时间(月)	流产率
研究组	136	116	82(60.29)*	2.68±1.35	0
对照组	136	84	26(19.12)	3.71±1.18	0

注:与对照组比较,*P<0.05

五、安全性

本研究过程中研究组及对照组内均没有不良事件(不良反应)发生,试验中也没有发现新的不良事件。

讨论

输卵管阻塞性不孕临床病理表现多为输卵管不

同程度的炎性渗出、积水、增粗、肥大,或管腔狭窄、粘连,甚至阻塞不通;有时输卵管上举、扭曲、活动受限等,致使输卵管功能失常,不能正常拾卵,精子和卵母细胞不能结合,或不能正常运送受精卵至宫腔,而发生不孕。现代医学主要采用介入、腹腔镜和宫腔镜等,此类方法可以恢复输卵管功能和形态^[8-11],

多属于有创治疗,术后可再发梗阻或阻塞。中医在不孕症的治疗上有其独到之处,治疗手段相对温和,患者也易于接受,有一定优势^[12]。中医学认为输卵管阻塞性不孕症的病位在胞宫、络脉,临床以湿热瘀结型较为多见。本病发生多由于经期产后,余血未尽,又感受湿热之邪,外邪入里与血搏结,瘀阻冲任、胞脉,致血行不畅,或宿有湿热内蕴,流注下焦,气血搏结,瘀积冲任,以实证为主。本研究以清热利湿、活血化瘀、通经活络为治则,方选五味消毒饮加减,方中蒲公英长于清热解毒、消痈散结;野菊花清热解毒消肿;金银花清散风湿,消除肿毒;连翘清热解毒,托毒外出,且又能流通气血,治十二经血凝气聚,与诸药相伍能增强疏散清热之力。紫花地丁清热解毒,凉血消肿,消痈散结;山慈菇软坚散结、清热化痰解毒;白花蛇舌草清热解毒、活血止痛;三棱、莪术、皂角刺、石见穿活血祛瘀通络;诸药合伍,共达清热利湿、活血化瘀通络之功效。现代药理研究亦表明^[13-18],活血化瘀类中药能够扩张血管,降低血小板聚集,改善微循环、软化局部病灶组织,促进炎症吸收,同时减轻组织增生、溶解组织粘连,促进粘膜细胞再生和修复;清热解毒类中药,有抗病原微生物作用,可提高机体免疫功能;二者合用则有利于输卵管通畅和功能恢复。然而随着现代社会人们的工作生活节奏越来越快,多数年轻人因其携带不便,或药味苦涩,或考虑长期口服可能致胃肠道或肝肾功能不良,从而不能接受该种治疗方法。

“四联外治法”是导师卫爱武教授遵循中医学基本原理,在中医辨证基础上,结合长期丰富临床经验,采用永磁旋振治疗仪、中药离子导入、穴位注射、中药直肠滴入四种外治法治疗输卵管阻塞性不孕患者,疗效独特,作用迅速,可达到良好的临床效果。新型治疗方法永磁旋振治疗仪^[19],利用其外加磁场、磁振波、机械波和低频声波的共同物理效应,能很好的改善局部血液循环,促进新陈代谢,增强生殖系统局部免疫功能,消除慢性炎症,松解粘连,利于疏通输卵管,恢复输卵管功能,且磁振疗法亦能改善局部组织生物膜的通透性,促进外用药物的吸收,有助于解除盆腔内组织粘连。中药离子导入^[20],可通过改善皮肤的通透性,促进中药向体内转运,同时于上述诸药里专加入中药透骨草,因其有辛散温通、通透之效,可增强离子导入中药透皮入络之力,直达病灶;配合应用穴位注射可疏通经络,激发穴位的经络效应,利于药物通过经气直达病所,可有效消除病灶

炎症;使用中药直肠滴入治疗,因肠膜血管丰富、组织疏松,可使药物直接作用于盆腔,使药物在局部膜渗透吸收。诸法内外同用、标本兼治,清热利湿、活血化瘀通络,可促进组织再生、消除粘连、疏通输卵管,改善输卵管功能,达到捡卵助孕之功效。

IL-6 由多种细胞产生,主要有巨噬细胞,具有多种生物学活性,是炎症反应的主要标志之一,在输卵管内膜的再生修复中起重要作用。其水平增加与炎症有关,可能由于单核巨噬细胞合成这些因子的能力增强,经循环使血中细胞因子增加,介导吸引活化的单核巨噬细胞和炎症细胞进入腹腔,形成输卵管局部组织粘连。TNF- α 与输卵管炎性损伤有关,其水平越高,损伤越重。可能的作用机制为 TNF- α 具有细胞毒性作用,可诱导炎性细胞释放毒性物质,刺激成纤维细胞增生,促进胶原酶释放,参与组织损伤过程。本研究显示输卵管阻塞不孕患者血液检测,他们的 IL-6、TNF- α 水平高于正常人。研究组增加四联外治后,患者 IL-6 和 TNF- α 水平显著降低;且输卵管通畅程度明显改善,输卵管伞端功能恢复显著;治疗结束 6 月后回访妊娠情况,研究组妊娠率高、妊娠所需时间短,异位妊娠发生率低。表明该综合治疗可以祛除患者湿热邪气,调和气血,疏通输卵管,降低患者体内炎性因子水平,减轻炎症因子对输卵管壁的伤害,改善患者临床预后。四联外治法治疗湿热瘀阻型输卵管阻塞性不孕症疗效优于单纯的口服中药,中西医结合,标本兼治,明显改善临床症状及局部体征,提高输卵管复通率及治疗后妊娠率,且经济安全、操作简便,值得临床推广普及。

【参 考 文 献】

- [1] Budryns NM, Gong S, Rodgers AK, et al. Chlamydia trachomatis antigens recognized in women with tubal factor infertility, normal fertility, and acute infection [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119:1009-1016.
- [2] 焦晨蒙,卫爱武. 输卵管阻塞性不孕症辨证用药浅析[J]. *光明中医*, 2018, 33:1866-1868.
- [3] 卫爱武,陈淑玲,倪婷婷. 四联外治法结合温经化瘀汤治疗输卵管炎性不孕症临床研究 [J]. *中医学报*, 2015, 30: 1188-1192.
- [4] 卫爱武,王少博. 四联外治法结合理气活血汤对气滞血瘀型输卵管炎性不孕的疗效观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42: 1434-1435.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 北京:人民军医出版社, 1998:256.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京:中国医药科

- 技出版社,2002:253-258.
- [7] 黄健玲,李丽芸. 不孕症中西医结合治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:305.
- [8] Prokopete K, Collins T, Bartoli A. Automatic detection of the uterus and fallopian tube junctions in laparoscopic image[J]. Inf Process Med Imaging, 2015, 24: 552-563.
- [9] Zheng X, Han H, Guan J. Clinical features of fallopian tube accessory ostium and outcomes after laparoscopic treatment [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 129: 260-263.
- [10] Sharma JB, Sneha J, Singh UB, et al. Comparative study of laparoscopic abdominopelvic and fallopian tube findings before and after antitubercular therapy in female genital tuberculosis with infertility [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2016, 23: 215-222.
- [11] 刘佳,盛丽,张宝洲,等. 温经化瘀汤治疗寒凝血瘀型慢性盆腔炎的疗效观察[J]. 卫生职业教育, 2015, 33: 154-155, 156.
- [12] 金保方. 中医药在现代生殖医学中的地位[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22: 899-904.
- [13] 孟德阳. 活血化瘀中药药理的作用探究[J]. 北方药学, 2017, 14: 142-143.
- [14] 翁维主. 中医活血化瘀治疗疑难病[M]. 北京:金盾出版社, 2011:40.
- [15] 吴修红,赵闯,杨东霞,等. 少腹逐瘀汤药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 5: 612-616.
- [16] 邹燕琴,吴毅. 五味消毒饮临床新用概况[J]. 新中医, 1998, 30: 60-61.
- [17] 梁嘉雯. 五味消毒饮加减联合妇炎灌肠方治疗湿热瘀阻型盆腔炎性疾病后遗症临床观察[J]. 广西中医药大学学报, 2018, 21: 62-64.
- [18] 何敬月. 补肾调周结合清利化瘀法治疗盆腔炎性疾病后遗症的临床观察[J]. 陕西中医, 2016, 37: 1046-1048.
- [19] 周佳佳,鲁平,于俊杰,等. 中药离子导入治疗盆腔炎性疾病后遗症临床应用进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16: 153-156.
- [20] 侯爱贞,王利平. 永磁旋振治疗仪联合中药直肠滴入治疗输卵管性不孕症疗效分析[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25: 139-142.

[编辑:罗宏志]