

# 通管络胶囊治疗输卵管阻塞性不孕症临床疗效评价<sup>※</sup>

● 罗亚莉<sup>1\*</sup> 张雪萍<sup>1</sup> 郑昱<sup>2</sup>

**摘要** 评价“通管络胶囊”治疗输卵管阻塞性不孕症患者的治疗性疗效。方法:采用随机、单盲,阳性药平行对照的试验方法。将入选的106例输卵管阻塞不孕症患者随机分为观察组和对照组各53例。观察组给予“通管络胶囊”,每次10粒,每日2次,口服。对照组给予“活血化瘀胶囊”,每次10粒,每日2次,口服。两组均以30天为一个观察周期。根据两组患者的输卵管通畅率、疗程、抗子宫内膜抗体(EMAb)的阴转率、妊娠率、宫外孕发生率来评价治疗性疗效。结果:与“活血化瘀胶囊”比较,“通管络胶囊”:①通畅率为97.0%,两组比较,差异有显著性(97.0% vs 75.9%,  $P < 0.01$ )。②治疗后EMAb的阴转率高(86% vs 41%,  $P < 0.01$ )。③妊娠率高,两组比较,经 $\chi^2$ 检验,差异有显著性意义(90.0% vs 65.0%;  $\chi^2 = 9.18, P < 0.01$ )。④无1例发生宫外孕。⑤OR = 2(95% CI = 0.78 ~ 5.10)、RR = 0.25(95% CI = 0.10 ~ 0.64)、RRR = 75%(95% CI = 36% ~ 90%)、ARR = 21%(95% CI = 6% ~ 36%)、NNT = 5(95% CI = 3 ~ 17)。结论:通管络胶囊治疗输卵管阻塞不孕具有输卵管通畅率高、妊娠率高、无宫外孕发生及EMAb阴转率高的优势;循证医学治疗性疗效评价显示通管络胶囊治疗输卵管阻塞不孕疗效好,临床应用价值大。

**关键词** 输卵管阻塞性不孕 中医药治疗 通管络胶囊 疗效评价

输卵管阻塞性不孕症是女性不孕症的重要因素,占女性不孕症的30~50%。在治疗方面,目前西医主要采用显微外科手术和非手术(通液术、导丝介入等)的治疗手段<sup>[1,2]</sup>。但治疗后存在输卵管功能(蠕动和拾卵)恢复障碍、受孕率与宫外孕率并存等问题,故一直是妇产科中的难题。而祖国医学对该病的治疗却有着丰富的理论和实践。本课题组成员认为输卵管不孕症的病机特点和输卵管的病理改变符合中医络病学说的内容,故以络病学说为支柱,确定“活血通络”为该病的治疗法则,选取具有“活血通络、补气益精”的虫类药,制成“通管络胶囊”剂型,与“活血化瘀胶囊”作对照,观察两药在输卵管通畅率、妊娠率的优劣;并进行循证医学治疗性疗效评价。

**※基金项目** 甘肃省中医管理局科研基金资助项目(No:2002-GZK-27)

**\*作者简介** 罗亚莉,女,副主任医师。从事妇产科临床、教学、科研工作。

**•作者单位** 1.甘肃省人民医院(730000);2.甘肃中医学院附属医院(730020)

## 1 资料与方法

**1.1 试验设计** 本课题采用随机、单盲、阳性药平行对照的试验方法。

**1.1.1 样本量计算<sup>[3]</sup>** 经计算需样本量为106例。

**1.1.2 随机化方案** 设患者就诊序号:取连续自然数1,2,3,……,106,为患者的就诊序号。

取随机数:用Cosio-fx180计算器随机数字键取随机数106次,并依次与患者就诊序号1-106相对应。

随机分组:凡随机尾数为奇数者归入观察组,偶数者归入对照组。并经2次调整,使两组的病例数相等,即每组53例。

**1.1.3 观察组药物** “通管络胶囊”,由甘肃中医学院附属医院制剂室制作。每粒胶囊含生药0.8g。组方:生水蛭、炙山甲、紫河车、桂枝。

**1.1.4 对照组药物** “活血化瘀胶囊”,采用血府逐瘀汤方。由甘肃中医学院附属医院制剂室制作。每粒胶囊含生药0.8g。胶囊外观同“通管络胶囊”。

## 1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 中医诊断标准:参照《中药(新药)治疗女性不孕症临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>中血瘀证;西医诊断标准:根据《临床妇产科子宫输卵管造影学》<sup>[5]</sup>的标准确定阻塞输卵管条数及通畅度。I度:角部梗阻;II度:峡部梗阻;III度:伞部梗阻;IV度:造影液排出输卵管但有粘连,未能到达盆腔;V度:造影液排出输卵管虽有粘连,但能到达盆腔;VI度:造影液快速顺利到达盆腔底。

1.2.2 纳入标准 (1)年龄<45岁;(2)X线子宫输卵管造影证实双侧输卵管阻塞不通;(3)签署知情同意书;(4)获取知情同意书的全过程符合GCP的要求。

1.2.3 排除标准 合并结核感染者。

1.2.4 剔除病例标准 (1)纳入后发现不符合纳入标准;(2)受试者依从性差(受试用药依从性小于80%或者大于120%);中途停药或换药、加药,或合并使用本方案禁止使用的中西药,影响疗效或安全性者。

1.2.5 脱落病例标准 所有填写了知情同意书并筛选合格进入临床试验的受试者,有权随时退出临床试验,按脱落病例进行意向性分析。

1.2.6 两组病例资料基线分析比较 符合诊断的106例患者均为2002年6月~2005年6月来我院妇产科门诊的病例。随机分为观察组和对照组各53例。两组在年龄、病程及病情表现方面差异无显著性( $P > 0.05$ ),说明两组资料均衡,具有可比性(见表1、表2)。

表1 两组资料基线比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | 年龄(岁)      | 病程(月)      |
|-----|----|------------|------------|
| 观察组 | 53 | 35.5 ± 3.6 | 15.4 ± 4.7 |
| 对照组 | 53 | 34.7 ± 3.8 | 15.1 ± 4.8 |
| t   |    | 1.11       | 0.33       |
| P   |    | >0.05      | >0.05      |

表2 两组资料基线比较(条)

| 组别       | n  | 输卵管条数 | 输卵管通畅度 |     |      |     |    |     |
|----------|----|-------|--------|-----|------|-----|----|-----|
|          |    |       | I度     | II度 | III度 | IV度 | V度 | VI度 |
| 观察组      | 53 | 86    | 31     | 27  | 16   | 11  | 0  | 0   |
| 对照组      | 53 | 87    | 26     | 24  | 22   | 15  | 0  | 0   |
| $\chi^2$ |    |       | 1.89   |     |      |     |    |     |
| P        |    |       | >0.05  |     |      |     |    |     |

1.3 医德要求 本试验遵循赫尔辛基宣言和中国有关临床试验研究的法规。每位受试者入选前均签署知情同意书,获取知情同意书的过程符合GCP的要求。

1.4 试验分组、试验用药、给药方法及疗程 观察组:通管络胶囊。每次10粒,每日2次,口服。对照组:活血化瘀胶囊。每次10粒,每日2次,口服。观

察周期:两组疗程均为30天。用药观察期间,禁止使用其它对输卵管不通有治疗作用的中西药。

### 1.5 观察项目及方法

1.5.1 两组输卵管通畅度比较 观察周期结束后,行子宫输卵管造影术以确定输卵管通畅度。

1.5.2 两组妊娠率比较 以完成观察周期后2年内受孕为准,计算妊娠率。

1.5.3 宫外孕发生率 以完成观察周期后2年内发生宫外孕为准,计算宫外孕发生率。

1.5.4 EMAB阴转率 观察周期结束后,以实验室检查结果为准,计算EMAB阴转率。

1.5.5 两组发生不良事件及不良反应的观察 密切观察两组不良事件及不良反应,纪录其发生时间、表现程度、处理经过及结果,注意有无严重不良事件及不良反应发生。

1.5.6 统计学处理 全部数据资料均按规范录入电脑,运用EpiData2.1a软件建立数据库。用SPSS11.0软件进行统计分析,计数资料用率表示,组间分析比较用 $\chi^2$ 检验。显著性检验水准 $\alpha = 0.05$ ,以 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性意义。

## 2 结果

2.1 疗效评定标准 根据输卵管通畅度确定疗效。显效:VI度;有效:V度;无效:I、II、III、IV度。据此确定治疗的有效率和再粘连率。参照《中药(新药)治疗女性不孕症临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>,以2年内受孕为治疗终点,计算妊娠率。

2.2 两组患者失访和/或剔除情况 观察组有1例在观察周期内,使用了其他方法治疗,故剔除,有2例完成观察周期后,失去联系视为失访,实际完成观察50例,输卵管80条;对照组有2例完成观察周期后,失去联系视为失访,实际完成观察51例,输卵管83条。

2.3 两组输卵管通畅度比较 两组完成治疗观察周期后,经通液试验证实的输卵管通畅度情况见表3,观察组通畅率为97.0%;对照组通畅率为75.9%。两组比较其差异有显著性( $P < 0.05$ )。

表3 两组患者治疗后输卵管通畅度比较(条)

| 组别  | 输卵管条数 | I度 | II度 | III度 | IV度 | V度 | 有效率(%)            |
|-----|-------|----|-----|------|-----|----|-------------------|
| 观察组 | 80    | 0  | 0   | 2    | 15  | 63 | 97.0 <sup>△</sup> |
| 对照组 | 83    | 0  | 0   | 20   | 29  | 34 | 75.9              |

注:与对照组比较,△ $P < 0.05$ 。

2.4 两组妊娠率比较 以完成观察周期后2年内受孕为准,计算妊娠率。观察组受孕45例,妊娠率90.0%(45/50例);对照组受孕33例,妊娠率65.0%(33/51例),两组比较,经 $\chi^2$ 检验,差异有显著性意义( $\chi^2=9.18, P<0.01$ )。

2.5 宫外孕发生率 以完成观察周期后2年内发生宫外孕为准,计算宫外孕发生率。结果,两组无1例发生宫外孕。

2.6 EMAb阴转率 观察组EMAb阴转率86%,对照组41%( $P<0.01$ )有显著性差异。

### 2.7 安全性评价

2.7.1 安全性检测 安全性检测表明,受试者服用通管络胶囊前后血、尿、便常规、肝肾功(ALT、BUN、Cr)及心电图检查无明显变化。

2.7.2 两组发生不良反应情况 本次临床试验过程中两组均未发现不良事件发生。

2.8 通管络胶囊循证医学治疗性疗效评价 根据治疗组与对照组的妊娠率,则通管络胶囊的OR=4.9、OR95%CI=2.01~11.94,RR=0.29、RR95%CI=0.12~0.73,RRR=71%、RRR95%CI=27%~88%,ARR=25%、ARR95%CI=9%~41%,NNT=4、NNT95%CI=2~11(例)。

## 3 讨论

输卵管由于其特殊的生理位置、复杂微妙的结构和功能:如排卵时拾卵、提供受精部位、为受精卵提供营养、及时地将受精卵运送到子宫,而在生殖中起着关键作用。因而,对输卵管结构和功能的任何破坏,均可导致不孕。输卵管阻塞不孕症的主因是多种病原体感染,反复宫腔操作(人流、通液),而致盆腔感染;子宫内膜异位症、盆腔手术等造成输卵管内膜上皮细胞破坏,产生水肿、充血、炎性浸润、增生、粘连、阻塞,导致精卵相遇受阻而发生不孕。其占女性不孕症的30~50%,是女性不孕症的重要因素。在治疗方面,目前西医主要采用显微外科手术和非手术治疗,其疗效有限,所以寻求中医药治疗输卵管阻塞性不孕症成为必然。中医药中的“活血化瘀法”治疗该病疗效好,副作用少<sup>[6,7]</sup>。本课题成员根据输卵管因多种病原体感染,反复宫腔操作(人流、通液),而致盆腔感染;子宫内膜异位症;盆腔手术等造成的其内膜上皮细胞破坏,产生水肿、充血、炎性浸润、增生、粘连、阻塞,微循环障碍等病理变化,符合中医的“络病理论”,

再根据“络病理论”,选取生水蛭、炙山甲、桂枝、紫河车组成的“通管络胶囊”治疗该病,符合输卵管阻塞性不孕症的病机,充分发挥改善局部组织的微循环,促进巨噬细胞增生,抑制纤维组织产生胶原,以溶解软化粘连组织,促进局部粘连组织松解,促进炎性包块吸收,利于病变消散,使输卵管组织的瘢痕、挛缩、僵硬等病变组织消退,恢复输卵管的蠕动和拾卵功能。从本观察的结果看,无论是输卵管的通畅率、还是妊娠率,均高于“活血化瘀胶囊”(均 $P<0.01$ )。这也从治疗的角度反证了输卵管阻塞性不孕症患者的输卵管水肿、充血、炎性浸润、增生、粘连、阻塞,具有中医“络病”的特性;选择虫类组方是恰当的。

治疗性研究是临床研究的重要组成部分,本观察显示,“通管络胶囊”的疗效是“活血化瘀胶囊”的4.9倍(OR=4.9),并有95%的把握说明其效应值在2.01~11.94倍之间,“通管络胶囊”治疗后再发生输卵管阻塞不孕症是“活血化瘀胶囊”的0.29倍(RR=0.29),并有95%的把握说明其效应值在0.12~0.73倍之间,使输卵管阻塞不孕症发生率相对下降了71%(RRR=71%),并有95%的把握说明其效应值在27%~88%之间;输卵管阻塞不孕症发生率绝对下降了25%(ARR=25%),并有95%的把握说明其效应值在9%~41%之间;每治疗4例输卵管阻塞不孕症患者可使1例输卵管阻塞不孕症患者治愈(NNT=4),并有95%的把握说明其效应值在2~11例之间。说明“通管络胶囊”治疗输卵管阻塞不孕症,具有疗效好、临床应用价值大的优势。

### 参考文献

- [1] 梁占光. 输卵管疾病不孕的显微外科手术治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2004, 12(6): 287-288.
- [2] 冯纘冲. 输卵管阻塞的非手术治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2003, 12(6): 288-289.
- [3] 刘建华. 中医临床研究样本含量计算[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7): 536-538.
- [4] 王净净, 龙俊杰主编. 中医临床病证诊断疗效标准[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993: 373-375.
- [5] 杨柯, 戚延龄主编. 临床妇科子宫输卵管造影学[M]. 天津: 天津人民出版社, 1974: 44-45.
- [6] 陈何红, 王秦, 王停. 中西医结合治疗输卵管阻塞不孕症100例[J]. 新中医, 2001, 33(7): 32-33.
- [7] 张小玲, 吴文清. 活血逐瘀方治疗输卵管阻塞不孕症45例[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(2): 66-67.