

中药辅助聚焦超声治疗外阴上皮非瘤样病变疗效观察

麻莉¹ 程波² 魏会珍³ 冯莉¹ 陈玲¹

(1 第二炮兵总医院妇产科,北京,100088; 2 第二炮兵总医院病理科,北京,100088; 3 第二炮兵总医院中医与康复医学科,北京,100088)

摘要 目的:观察比较聚焦超声与中药辅助治疗外阴上皮非瘤样病变的临床疗效。方法:选取我院经病理确诊为外阴上皮非瘤样病变患者400例,随机分成聚焦超声治疗组和中药辅助聚焦超声治疗组,每组各200例,比较2组患者治疗6个月后的临床疗效。结果:聚焦超声治疗组完全缓解率28%,总有效率87.5%;中药辅助治疗组完全缓解率49%,总有效率96%,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);中药辅助聚焦超声治疗后的患者病理学检查病变改善情况更加显著。结论:中药辅助治疗外阴上皮非瘤样病变能够增强聚焦超声治疗的结果,更有效促进外阴病变皮肤弹性恢复及局部色素新生及局部血管及末梢神经功能的改善。

关键词 聚焦超声疗法;外阴上皮非瘤样病变;中药;疗效

Therapeutic Effects of Focused Ultrasound Combined with Traditional Chinese Medicine in Treatment of Non-neoplastic Epithelial Disorders of the Vulva

Ma Li¹, Cheng Bo², Wei Huizhen³, Feng Li¹, Chen Ling¹

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Ailiary General Hospital, Beijing 100088, China; 2 Department of Pathology, the Second Ailiary General Hospital, Beijing 100088, China; 3 Department of TCM and Rehabilitation, the Second Ailiary General Hospital, Beijing 100088, China)

Abstract Objective: To investigate the therapeutic effects of focused ultrasound combined with traditional Chinese medicine in the treatment of non-neoplastic epithelial disorders of the vulva. **Methods:** A clinical observation was carried out in 400 patients with non-neoplastic epithelial disorders of the vulva from January 2012 to November 2014. Patients were divided into two groups and one group were treated by focused ultrasound + traditional Chinese medicine (group A, $n = 200$), the other only by focused ultrasound (group B, $n = 200$). Clinical effects were evaluated between the two groups. **Results:** The complete remission rate and total effective rate of group A were 46% and 96% respectively, which were better than those of the group B (28%, 87.5%). The improvement of pathological lesions in patients who were treated by traditional Chinese medicine assisted with focused ultrasound therapy was more significant. **Conclusion:** Focused ultrasound combined with traditional Chinese medicine may enhance the results of genital lesions and effectively improve local blood vessels and peripheral nerve function.

Key Words Focused ultrasound; Nonneoplastic epithelial disorders of the vulva; Traditional Chinese medicine; Therapeutic effect

中图分类号:R285.6;R2-03

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.036

外阴上皮非瘤样病变临床上又称为“外阴白色病变”,俗称“外阴白斑”,是女性外阴皮肤和黏膜组织发生变性及色素改变的一组慢性疾病,各个年龄阶段均可发病,以中老年妇女多见^[1]。该病以其顽固的瘙痒及皮肤黏膜的色素脱失(白变)为主要特征,部分患者还可伴有外阴溃破、粘连、萎缩、阴道口挛缩等,严重影响患者的日常生活质量,甚至导致精神疾患、夫妻离异。目前该病没有确切的治疗方法,我院采用聚焦超声治疗,并结合中药辨证施治,取得

较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2012年1月至2014年12月在本院妇产科门诊就诊外阴上皮非瘤样病变患者共400例,按照随机数字表法随机分为聚焦超声治疗组及中药辅助聚焦超声治疗组,每组各200例;以常规方法治疗组作为对照。患者年龄20~78岁,平均年龄49.8岁。患者治疗前均行病理检查,所有患者均签署知情同意书。

基金项目:首都卫生发展科研专项基金资助课题项目(编号:2011-5011-01)

作者简介:麻莉(1971.03—),女,博士研究生,副主任医师,硕士研究生导师,全军妇产科学专业委员会内分泌学组及围产学组委员,研究方向:妇科内分泌疾病、外阴白色病变及宫颈病变等疾病的诊断和治疗,E-mail:lmhmm521@yeah.net

1.2 纳入标准 1)按 1987 年国际外阴疾病研究协会制订的新分类法^[2],病理确诊为硬化性苔癣和鳞状上皮增生且排除不典型增生、外阴癌;2)3 个月内无糖皮质激素及其他药物治疗史且未行其他物理治疗。

1.3 排除标准 1)子宫及附件肿瘤、急性生殖道炎症者及处于月经期、妊娠期及哺乳期者;2)严重心脏、脑、血管疾病及肝、肾功能异常者及未控制的糖尿病患者。

1.4 治疗方法

1.4.1 聚焦超声治疗组 应用 CZF 型超声波治疗仪(重庆海扶技术有限公司),连接 1 次性外阴白色病变治疗头;患者取膀胱截石位,常规消毒外阴,治疗范围超过病变缘 5 mm,采用 1%利多卡因进行局部浸润麻醉或改良椎管内麻醉^[3]。频率 10.10 MHz,脉冲 1 000 Hz,功率 4.0 W,治疗头紧贴皮肤,做匀速线段扫描(线长 2 cm,间距 2 cm,扫描速度为 5 mm/s)。当局部皮肤出现水肿(皮肤皱褶或凹陷处平坦或光滑)后,即停止治疗。治疗 6~12 h 内局部外敷湿润烧伤膏,冰袋局部间歇性冰敷(冰敷 5 min,间隔 5 min),12 h 后停止冰敷,予 1:5000 高锰酸钾溶液坐浴,2 次/d,5~10 min/次;50%硫酸镁湿热敷,2 次/d,20~30 min/次,至局部消肿为止^[3]。

1.4.2 中药辅助聚焦超声治疗组 在聚焦超声治疗基础上,治疗后 3 个月内给予中药内服外用:采用自制消白洗剂(生地黄 30 g、制首乌 15 g、补骨脂 15 g、赤芍 10 g、红花 10 g、苏木 10 g、苦参 15 g、黄柏 10 g、龙胆草 10 g、蛇床子 20 g、地肤子 20 g),煎药熏洗外阴并坐浴,1~2 次/d,15~20 min/次,10 d 为 1 个疗程,每月 2 个疗程。同时内服中药,辨证施治:证属肝肾阴虚型者,治以滋补肝肾(药用熟地黄 24 g、山药 12 g、黄柏 9 g、山茱萸 12 g、牡丹皮 9 g、茯苓 9 g、泽泻 9 g、知母 9 g、黄柏 9 g、女贞子 15 g、当归 10 g、地肤子 15 g、白鲜皮 15 g)。证属血瘀风燥型者,治以养血活血,润燥止痒(药用当归 20 g、川芎 10 g、生地黄 30 g、赤芍 15 g、酸枣仁 15 g、桃仁 6 g、红花 6 g、僵蚕 6 g、皂角刺 10 g、知母 10 g、鸡血藤 15 g、乌梢蛇 10 g)。证属肝郁化火型者,治以疏肝解郁兼清内热(药用当归 15 g、白芍 20 g、柴胡 12 g、牡丹皮 10 g、薄荷 6 g、茯苓 10 g、合欢皮 12 g、蝉蜕 6 g、白蒺藜 30 g、白鲜皮 15 g、生姜 3 g、甘草 6 g);证属脾肾阳虚型者,治以补肾健脾,温阳益气(药用党参 15 g、白术 10 g、茯苓 15 g、山药 15 g、补骨脂 10 g、仙茅 10 g、淫羊藿 10 g、肉苁蓉 15 g、艾叶 10 g、制附子 10 g、炙甘

草 6 g 等),其他随症加减。1 剂/d,分 2 次服。3 个月为 1 个疗程。

1.4.3 疗效评定 所有患者均定期进行随访,随访时间每周 1 次,随访 3 次;后每月 1 次,随访 3 个月;治疗后 6 个月随访 1 次。2 组中均以治疗结束后 6 个月复诊结果为判断依据,依据患者的瘙痒症状减轻程度和皮肤体征的变化(包括色素减退区缩小的程度、皮肤颜色的变化、皮肤弹性恢复情况及外阴皮肤组织结构变化等情况),作为疗效评定指标,进行临床疗效评分^[4]:0 分:外阴无瘙痒,皮肤弹性好,颜色正常,病变基本消失;1 分:外阴轻度瘙痒,皮肤弹性较差,颜色呈红色,病变范围<30%,组织结构基本正常;2 分:外阴中度瘙痒,皮肤菲薄、弹性差,病变范围 30%~50%,组织结构部分正常;3 分:外阴严重瘙痒,皮肤皲裂,呈白色,白斑范围>50%,组织结构无变化。计算疗效指数公式如下:疗效指数=(治疗前合计分值-治疗后合计分值)/(治疗前合计分值)×100%。疗效标准:完全缓解:疗效指数≥90%,治疗结束后随访半年无复发;有效:疗效指数 60%~89%;好转:疗效指数 20%~59%,无效:疗效指数<20%,或继续加重;总有效率=(完全缓解例数+有效例数)/总例数×100%。

另随机抽取每组中完全缓解患者各 20 例,于治疗后 6 个月在外阴病变处取活检,标本进行常规病理学检查,并与治疗前活检结果进行对照分析治疗效果。此外对于完全缓解患者随访 1~2 年内的复发情况并进行统计。

1.5 统计学方法 用 SPSS 10.0 统计软件进行统计学分析,组间率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较分析 治疗后 6 个月,200 例聚焦超声治疗患者中完全缓解 56 例(28%),有效 72 例(36%),无效 27 例(13.5%),总有效率为 87.5%;200 例中药辅助聚焦超声治疗患者完全缓解 98 例(49%),有效 62 例(31%),无效 14 例(7%),总有效率为 96%。与单一聚焦超声治疗组比较,中药辅助聚焦超声治疗患者完全缓解率显著增加,无效率显著降低。见表 1。

2.2 2 组不良反应情况 2 组无 1 例患者出现感染或邻近组织损伤等并发症,共 23 例患者治疗后出现皮肤浅Ⅱ度烧伤,其中聚焦超声治疗组有 16 例,中药辅助治疗组有 6 例,差异有统计学意义($P<0.05$),经抗炎、对症治疗后均痊愈,无外阴疤痕形

成。见表 2。

表 1 2 组临床疗效比较分析

组别	例数 (n)	完全缓解 (%)	有效 (%)	好转 (%)	无效 (%)
聚焦超声治疗组	200	56(28)	72(36)	25(15.5)	27(13.5)
中药辅助聚焦 超声治疗组	200	98(49)*	62(31)	26(13)	14(7)*

注：* 与聚焦超声治疗组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组不良反应情况

组别	例数 (n)	皮肤水泡 (%)	感染 (%)	周围组织损伤 (%)
聚焦超声治疗组	200	16(8)	0	0
中药辅助聚焦超声治疗组	200	6(3)*	0	0

注：* $P < 0.05$ 。

2.3 完全缓解患者 1~2 年内复发率 聚焦超声治疗组和中药辅助聚焦超声治疗组中随访 6 个月时完全缓解患者分别为 56 例和 98 例,除去失访患者后,1 年内复发率分别为 14.3% 和 15.1%,2 年内复发率分别为 24.5% 和 18.6%,差异均无统计学意义。见表 3。

表 3 完全缓解患者 1~2 年内复发率比较

组别	例数(n)	1 年内复发 (%)	2 年内复发 (%)
聚焦超声治疗组	49(失访 7 例)	7(14.3)	12(24.5)
中药辅助聚焦超声治疗组	86(失访 12 例)	13(15.1)*	22(18.6)*

注：* $P > 0.05$ 。

2.4 治疗前后病理学改变情况 1)治疗前:硬化苔藓型患处皮肤角化亢进、角化不全、萎缩变薄,基底细胞液化变性,真皮层玻璃样变,真皮水肿,不同程度炎细胞浸润,胶原纤维不同程度增生,鳞状上皮增生型患处皮肤表皮角化亢进,棘层细胞增厚,真皮层不同程度毛细血管增生,有轻重不等的慢性非特异性炎症;微血管减少,真皮浅层水肿,胶原纤维增生,弹力纤维减少或缺乏,真皮中层有不同程度炎性细胞浸润。2)治疗后:2 组中完全缓解的患者病理检查均可见外阴复层鳞状上皮恢复正常细胞层数;未见表皮角化亢进或棘层细胞增厚或变薄;表皮嵴恢复正常形态;基底层细胞色素沉积增加;真皮内炎性细胞浸润不同程度减少甚至完全消失;微血管数量增多。中药辅助聚焦超声治疗后的患者上述病变改善情况更加显著。

3 讨论

聚焦超声治疗外阴上皮非瘤样病变是近年发展的一种微创技术,它是将超声波束经体外透入组织内预先选定的深度,在该处产生一个生物学焦域而

不损伤超声波所经过的表层组织和邻近组织,使真皮内组织包括血管和神经末梢发生变性,继而促进该处新的微血管形成和改进神经末梢的营养状况以达到治疗目的^[5-6]。超声治疗具有方法简单、疗程短,治疗后表皮完整,无需换药、痛苦小而疗效高的优点^[7]。但我们在临床工作中发现,单一聚焦超声治疗的完全缓解率并不十分理想,部分患者仅取得短期治愈或症状缓解的效果,还有个别患者疗效不佳或复发。中医学理论认为外阴白色病变的发生主要与肝、肾、脾功能失调有关,久病或过劳,致肝肾亏虚、脾胃虚弱,化源不足,加之风、湿、热等外邪侵袭,致湿热内蕴,邪郁肌肤,或营卫不合,气血瘀滞,或脾肾阳虚,不能温煦阴部肌肤而失养,也可因肝郁化火扰动肝经所致。临床常采用清热利湿、补益肝肾、养血润燥、活血疏风解读等治法^[8]。近年来随着中药对本病治疗研究的逐渐深入,中医整体观念、证治结合发挥了特殊的优势,我们对于接受聚焦超声治疗的患者同时采用中药辅助治疗,在内治基础上配合外治法,内治以辨证分型施治为主,外治以止痒为主,佐以祛风除湿、清热解毒、活血化瘀等药物局部外洗、外搽,操作简便易行,患者的依从性较好。外洗方中生地黄、制首乌、补骨脂补肝肾、益精血,可促进皮肤弹性恢复;合赤芍、红花、苏木养血活血,共收润燥疏风止痒之效;补骨脂补肾壮阳,药理研究证明其富含黄酮类及香豆素类化合物,内服或外用可使局部色素新生^[9]。苦参、黄柏、龙胆草、地肤子清热利湿止痒;蛇床子温肾壮阳、杀虫止痒;苦参、龙胆草、能杀灭多种皮肤真菌,龙胆草且能杀灭阴道滴虫,均为妇科带下病良药。生地黄、赤芍、苦参、黄柏凉血解毒,可明显改善患处灼痛症状。诸药合用,共奏疏风润燥、养血生肌、利湿止痒之功。此外,一些对于外阴上皮非瘤样病变病因的研究表明,本病可能是由外周淋巴细胞维持的免疫系统的失衡而导致的疾病,病变处真皮萎缩带内大量巨噬细胞和 CD57⁺ 淋巴细胞的活化是细胞因子所介导的特征性硬化的重要因素^[10-11],焦鲁霞等^[12]的研究结果亦显示,早期的病损皮肤中 CD4⁺ T 淋巴细胞参与主要免疫反应,外阴白色病变病损组织 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞减少,使皮肤基底层内调控免疫反应的细胞因子分泌减少,进而影响其效应细胞的功能,导致效应细胞某些功能的降低或缺失。近年随着对苏木药理研究的深入,发现其在原有的行血祛瘀,消肿止痛传统功效基础上,还具有免疫抑制、抗氧化性、抗菌、抗补体等活性,其在免疫抑制方面的作用主要表现在

够明显抑制 T 淋巴细胞转化功能^[13],因此我们在外洗方中创新性加用苏木,以增强其病因的针对性治疗。内服方药中,蝉蜕散风透疹,宣透肌表,有较好的抗过敏作用^[14],对非特异性免疫有抑制作用,白蒺藜平肝解郁,活血通络,祛风止痒,能增加局部血流量,有利于缺血组织对损伤的修复^[15];白鲜皮善意解毒祛风止痒,能抑制机体对过敏原的过度应激反应,还具有抗菌、促进组织修复愈合的作用^[16]。各药均能促进苔藓样变及增厚组织的解离修复。乌梢蛇含多种微量元素、维生素、蛋白质,功能为祛风、通络、止痉,主诸风顽痹、皮肤不仁、风瘙隐疹、白癫风等皮肤顽症。因本病奇痒,致大多数患者长期睡眠障碍,故内服药辨证论治基础上,各加酸枣仁、茯苓、合欢皮等或养血,或益阴散结,或疏肝解郁,均可起到安神助眠作用,有利于病损组织修复愈合。

目前多数学者认为该病的主要病理改变是由于真皮层微血管和毛细血管发生病变,导致表皮各层细胞继发退行性改变,聚焦超声通过机械及空化效应,增加细胞膜通透性,促进细胞增殖,血管形成和组织的修复再生等,最终导致病变组织发生功能性改变^[17],我们的治疗结果亦证实这一点,辅助中药治疗后,和单一聚焦超声治疗相比,病变完全缓解和无效率均有显著差异,治疗 6 月后的病理学检查结果也提示中药辅助聚焦超声治疗的患者局部组织改善更明显,有效地改善了病变的完全缓解率及总有效率,我们认为中药辅助治疗外阴上皮非瘤样病变能够增强聚焦超声治疗的结果。但对于两种方法治疗后完全缓解患者 1~2 年内复发情况的随访观察结果表明,2 组复发率差异无统计学意义,提示中药辅助治疗在短期内效果更佳。

参考文献

- [1]谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013: 241-243.
- [2]Bidiey CM,Fr ankman O,Jones IS,et al. New nomenclature for vulvar disease;in ternational society for the study of vulvar disease[J]. Hu-

man Pathology,1989,20(5):495-496.

- [3]田静茹,何君,刘惠荣,等. 低浓度罗哌卡因微创腰麻用于非住院外阴白色病变聚焦超声治疗[J]. 实用医学杂志,2014,4(30): 617-619.
- [4]钟沅月,张睿,吴妙芳,等. 聚焦超声和药物治疗外阴皮肤黏膜上皮内非瘤样病变疗效的随机对照研究[J]. 临床超声医学杂志, 2012,14(6):383-387.
- [5]Billard BE,Hynynen K,Roemer RB. Effects of physical parameters on high temperature ultrasound hyperthermia[J]. Ultrasound Med Biol, 1990,16(4):409-420.
- [6]李成志,王智彪,陈文直,等. 聚焦超声治疗外阴白色病变的研究[J]. 中华妇产科杂志,2004,39(6):373-377.
- [7]Li C,Bian D,Chen W,et al. Focused ultrasound therapy of vulvar dystrophies;a feasibility study[J]. Obstet Gynecol,2004,104(5 Pt 1):915-921.
- [8]卞度宏. 外阴白色病变的治疗概况[J]. 实用妇产科杂志,2003,19(1):1.
- [9]王爱华,冯欣. 中药治疗外阴白色病变的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2008,8(5):399-400.
- [10]Carlson JA,Grabowski R,Chichester P,et al. Comparative immunophenotypic study of lichen sclerosus;epidermotropic CD57⁺ lymphocytes are numerous—implications for pathogenesis[J]. Am J Dermatopathol,2000,22(1):7-16.
- [11]Sefimin F,Rustja S,Radillo O,et al. Vulvar lichen sclerosus;an Immunologic study obstet gyneel[J]. Obstet Gynecol,2000,95(1): 147-150.
- [12]焦鲁霞,梁宵,温春燕. T 淋巴细胞和血管内皮细胞在外阴白色病变中的变化[J]. 中华保健医学杂志,2010,12(5):364-366.
- [13]黄光浩,周凤君. 中药苏木的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘:电子版,2013,1(13):497-498.
- [14]黄兆胜. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:435-436.
- [15]李宝龙,王康,曾炜,等. 蒺藜药理作用研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2011,32(4):223-225.
- [16]丛欢,李磊. 白鲜皮提取物抗湿疹实验研究[J]. 中国医学创新, 2012,9(12):18-19.
- [17]李成志,王智彪,卞度宏,等. 超声治疗外阴白色病变的临床和病理评价(附 60 例报告)[J]. 实用妇产科杂志,2003,19(1):17-18.

(2015-07-19 收稿 责任编辑:张文婷)