

· 临床研究 ·

加味桂枝茯苓丸对慢性盆腔炎(湿热瘀结型)患者炎症因子及免疫功能的影响

袁新 吴筱花 应慧群

[摘要] **目的** 探讨加味桂枝茯苓丸在慢性盆腔炎(湿热瘀结型)患者治疗中的应用价值,观察其对炎症因子、免疫功能的影响。**方法** 将慢性盆腔炎(湿热瘀结型)患者96例纳入研究,随机分为两组,各48例。对照组采用西医常规治疗,观察组联合加味桂枝茯苓丸治疗,治疗4周,比较两组临床疗效。**结果** 治疗后,观察组血清白介素-6(IL-6)、血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、糖类抗原CA125(CA125)、D二聚体(D-D)、转化生长因子-β1(TGF-β1)低于对照组(t 分别=-11.92、-14.61、-9.82、-9.28、-12.91、-10.28, P 均<0.05);白介素-10(IL-10)、CD⁴⁺/CD⁸⁺、CD⁴⁺及CD³⁺均高于对照组(t 分别=9.18、8.06、8.16、9.06, P 均<0.05)。观察组治疗总有效率93.75%高于对照组的75.00%,差异有统计学意义($\chi^2=6.40, P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.06, P>0.05$)。**结论** 联合加味桂枝茯苓丸治疗慢性盆腔炎(湿热瘀结型)患者可减轻炎症反应,改善高凝状态,抗纤维化,且不良反应小。

[关键词] 慢性盆腔炎; 桂枝茯苓丸; 湿热瘀结型; 炎症因子; 免疫功能

Effect of Jiawei Guizhi Fuling pill on inflammatory factors and immune function in patients with chronic pelvic inflammation (damp heat stasis type) YUAN Xin, WU Xiaohua, YING Huiqun. Department of Gynaecology and Obstetrics, Yongkang Traditional Chinese Medicine Hospital, Yongkang 321300, China.

[Abstract] **Objective** To explore the application value of Jiawei Guizhi Fuling Pill in the treatment of patients with chronic pelvic inflammatory disease (dampness heat stasis type), and observe its effects on inflammatory factors and immune function. **Methods** A total of 96 patients with chronic pelvic inflammatory disease were included and randomly divided into two groups using a random number table method, with 48 patients in each group. The control group was treated with conventional western medicine, while the observation group was treated with modified Guizhi Fuling pills on basis of conventional treatment for 4 weeks. The clinical efficacy of the two groups was compared. **Results** After treatment, serum interleukin-6 (IL-6), serum monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), glycan antigen CA125 (CA125), D-dimer (D-D), and transforming growth factor-beta 1 (TGF-β 1) were lower in the observation group than in the control group ($t=-11.92, -14.61, -9.82, -9.28, -12.91, -10.28, P<0.05$). The interleukin-10 (IL-10), CD⁴⁺/CD⁸⁺, CD⁴⁺ and CD³⁺ levels were higher than the control group ($t=9.18, 8.06, 8.16, 9.06, P<0.05$). The total effective rate of the observation group was 93.75%, which was higher than 75.00% of the control group ($\chi^2=6.40, P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and control group was not statistically significant ($\chi^2=0.06, P>0.05$). **Conclusion** For patients with chronic pelvic inflammatory disease (dampness heat stasis type), the combination of Jiawei Guizhi Fuling pill can reduce inflammatory reactions, improve hypercoagulability, resist fibrosis, and have fewer adverse reactions.

[Key words] chronic pelvic inflammatory disease; Guizhi Fuling pill; damp heat stasis type; inflammatory factors; immune function

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.002.010

作者单位: 321300 浙江永康, 永康市中医院妇产科

慢性盆腔炎是常见的妇产科炎症性疾病,常表现为下腹部疼痛、白带增多,是由急性盆腔炎未经

及时有效治疗发展而来^[1]。细菌感染是本病发生的关键因素,炎症因子失衡、纤维化等病理改变均参与发病^[2]。临床常用抗菌素治疗本病,但抗菌素难以深入发病部位,效果有限,且疗程较长,易引起二重感染^[3]。中医认为湿热外感是本病的重要发生机制,湿热日久不去可影响气机,导致瘀血内生,最终形成湿热瘀血证^[4]。桂枝茯苓丸是中医治疗腹中瘀血证的名方,本研究拟探讨加味桂枝茯苓丸对慢性盆腔炎(湿热瘀结型)患者的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2021年1月至2022年12月浙江省永康市中医院收治的慢性盆腔炎(湿热瘀结型)患者96例纳入本次研究。纳入标准为:①符合慢性盆腔炎(湿热瘀结型)诊断标准^[5,6];②患者及其家属知情同意;③无治疗史;④1个月内未参与其他临床研究。排除标准为:①受试药物过敏;②无法正常沟通;③存在严重脏器功能疾病;④妇科肿瘤;⑤凝血功能障碍。本次研究通过本院医学伦理委员会审核。按照随机数字表法分为对照组和观察组,各48例。对照组年龄32~75岁,平均年龄(46.91±6.72)岁;病程6~91个月,平均(18.03±3.75)个月;体重55~89 kg,平均(67.62±6.93)kg;严重程度:轻度33例、中度15例;疾病类型:盆腔结缔组织炎23例、输卵管卵巢炎11例、子宫内膜炎14例。观察组年龄33~74岁,平均(46.16±6.29)岁;体重56~87 kg,平均(67.38±6.46)kg;病程5~89个月,平均(18.27±3.57)个月;严重程度:轻度31例、中度17例;疾病类型:盆腔结缔组织炎24例、输卵管卵巢炎11例、子宫内膜炎13例。两组年龄、病程、体重、疾病类型、病情等一般情况比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法

对照组患者单用西医常规治疗:左氧氟沙星片(由第一三共药业生产)0.5 g口服,每天1次;甲硝唑片(由亚宝制药生产)0.5 g口服,每天2次。观察组患者在对照组治疗基础上加用加味桂枝茯苓丸治疗,方由茯苓15 g、赤芍15 g、红藤15 g、蒲公英15 g、桃仁10 g、桂枝10 g、牡丹皮10 g、香附10 g、黄柏10 g、川牛膝10 g、虎杖10 g、生甘草3 g组成。由我院中药房统一提供,煎煮法取汁300 ml,早晚分服,每次150 ml,每日一剂。两组均治疗4周。

1.3 观察指标

①比较治疗前后血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、血清单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、糖类抗原CA125(carbohydrate antigen 125, CA125)、D二聚体(D-Dimer, D-D)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、CD³⁺水平。②比较治疗后临床疗效。治愈:治疗后患者无腹痛、白带正常,盆腔包块消失,妇科查体阴性;显效:治疗后患者腹痛感明显降低、白带基本正常,但仍偶有发作,超声提示盆腔包块消失,妇科查体阴性;有效:治疗后患者腹痛感有所下降,但仍反复发作,超声提示盆腔包块减小,妇科查体阳性;无效:治疗后症状、体征无改善或加重^[5]。③治疗期间不良反应发生情况,包括皮疹、肝功能异常、肌肉疼痛、胃肠道反应及贫血。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行数据分析,计量资料均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较见表1

表1 两组临床疗效比较/例(%)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	48	14(29.17)	19(39.58)	12(25.00)	3(6.25)	45(93.75)*
对照组	48	10(20.83)	15(31.25)	11(22.92)	12(25.00)	36(75.00)

注:*:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,观察组治疗总有效率明显高于对照组($\chi^2=6.40, P < 0.05$)。

2.2 两组IL-6、IL-10、TGF- β 1、CA125、D-D、GM-CSF、MCP-1、T淋巴亚群比较见表2

由表2可见,治疗前,两组血清IL-6、IL-10、

TGF- β 1、CA125、D-D、GM-CSF、MCP-1、T淋巴亚群比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.52、0.38、0.61、0.52、0.47、0.52、0.51、0.60、0.52、0.70, P 均>0.05);治疗后,观察组血清IL-6、MCP-1、GM-CSF、CA125、D-D、TGF- β 1均低于对照组,差异均有统计

学意义(t 分别=-11.92、-14.61、-9.82、-9.28、-12.91、-10.28, P 均<0.05); 观察组 IL-10、CD⁴⁺/CD⁸⁺、CD⁴⁺ 及 CD³⁺均高于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=9.18、8.06、8.16、9.06, P 均<0.05)。

表2 两组IL-6、IL-10、TGF- β 1、CA125、D-D、GM-CSF、MCP-1、T淋巴亚群比较

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6/pg/mL	27.62± 4.93	11.75± 2.19*	27.15± 4.81	19.15± 3.93
IL-10/ng/L	57.42± 9.51	97.21±14.73*	57.03± 9.04	76.19±12.85
TGF- β 1/pg/mL	16.40± 2.67	6.07± 1.63*	16.05± 2.93	11.29± 2.05
CA125/U/mL	51.83± 6.29	35.14± 4.15*	52.09± 6.04	43.07± 4.62
D-D/mg/L	6.19± 1.14	3.49± 0.53*	6.07± 1.06	5.12± 0.62
GM-CSF/pg/mL	29.78± 4.75	16.41± 2.82*	29.63± 4.87	23.70± 3.67
MCP-1/pg/mL	458.19±80.83	226.53±43.82*	461.47±79.50	314.14±58.17
CD ⁴⁺ /%	33.75± 4.63	44.35± 2.80*	34.06± 4.51	38.92± 3.74
CD ³⁺ /%	47.41± 5.64	59.91± 5.05*	47.62± 5.92	52.83± 4.76
CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	1.19± 0.21	1.43± 0.25*	1.16± 0.18	1.28± 0.23

注: *: 与对照组治疗后比较, P <0.05。

2.3 两组不良反应比较见表3

表3 两组不良反应比较

组别	n	肝功能异常/例	胃肠道反应/例	皮疹/例	肌肉疼痛/例	贫血/例	总发生率/例(%)
观察组	48	3	5	0	1	1	10(20.83)
对照组	48	2	4	1	1	1	9(18.75)

由表3可见, 观察组不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.06, P>0.05$)。

3 讨论

慢性盆腔炎以瘢痕增生粘连及局部组织增生, 甚至形成纤维化炎性包块为主要病理改变, 是由细菌感染引起的慢性生殖道感染疾病, 多由混合感染急性发展而来。慢性盆腔炎病程长, 既往多应用抗菌素治疗, 比如左氧氟沙星联合甲硝唑, 但临床疗效仍较有限^[7], 易引起生殖系统菌群紊乱, 促使耐药菌株发生, 增大治疗难度。同时, 慢性盆腔炎持续存在使盆腔组织粘连形成, 盆腔处呈现高凝状态, 抗菌素不能足量渗入盆腔组织, 导致盆腔组织药物浓度较低而影响其疗效, 从而导致抗感染效果不理想且反复发作^[8]。

研究表明, 慢性盆腔炎主要是由肥大细胞、T淋巴细胞等细胞和IL-10、TNF- α 等多种炎症因子参与的疾病^[9]。减弱炎症反应是炎症性疾病主要的治疗思路之一, IL-6由Th2细胞分泌, 可刺激IL-4等促炎因子水平升高, 引起血管内皮功能损伤, 造成高凝状态^[10]。且IL-6在体内稳定性高, 半衰期长,

对于炎症反应的诊断有利^[11]。IL-10具有炎症抑制作用, 炎症反应时其水平明显升高以达到抑制炎症的目的, IL-10及IL-6水平平衡是导致炎症反应形成的重要机制^[12]。张鹏晖^[13]发现慢性盆腔炎患者机体存在炎症反应, IL-10水平降低, 而IL-6水平明显升高, 而免疫功能降低, 表现为CD⁴⁺T、CD⁴⁺/CD⁸⁺水平明显降低, 本研究中观察组联合桂枝茯苓丸治疗, 结果显示, 观察组治疗后血清IL-10水平比对照组高, IL-6水平比对照组低, 说明桂枝茯苓胶囊丸可显著改善慢性盆腔炎患者的炎症反应。

MCP-1可损伤血管内皮, 引起氧化应激失衡, 促进自由基生成, 从而加重炎症^[7]。GM-CSF是一种具有免疫活性的效应因子, 主要发挥炎症细胞反应调节, 并调节免疫反应, 有研究表明其水平升幅与炎症反应程度及血管内皮损伤严重程度呈现正相关^[14]。陈艺菲等^[15]发现盆腔炎患者MCP-1、GM-CSF水平升高, 而重度盆腔炎患者血液内MCP-1、GM-CSF明显高于轻中度患者。王华斌^[10]发现慢性盆腔炎患者血液内GM-CSF、TGF- β 1明显升高, 其水平与机体高凝状态相关, 随着病情好转, GM-CSF、

TGF- β 1可逐渐恢复至正常水平。本研究结果显示,治疗后观察组血清GM-CSF、MCP-1低于对照组,说明桂枝茯苓胶囊丸可减轻慢性盆腔炎患者血管损伤和炎症反应程度。

TGF- β 1是一种重要的多效性因子,可调控细胞迁移,在纤维化进程中发挥着重要作用,已成为目前公认的致纤因子^[16]。TGF- β 1可结合成纤维细胞上的受体,激活TGF- β 1Smad3/AP通路,对CTGF进行调节,对细胞外基质代谢造成影响,导致细胞外基质降解和合成异常,胶原过度沉积而引起纤维化^[17]。CA125是临床常用的妇科恶性肿瘤标志物,多种妇科恶性肿瘤患者该指标明显升高,而妇科炎症存在时CA125水平也可明显升高,其升幅与炎症严重程度相关^[18]。D-D是反映高凝状态的重要指标,是机体交联纤维蛋白的降解产物,高凝状态时其数值显著升高^[19]。本研究结果显示,观察组治疗后CA125、TGF- β 1及D-D比对照组低,说明桂枝茯苓胶囊丸可显著改善慢性盆腔炎患者的高凝状态,减轻纤维化和降低炎症水平。

慢性盆腔炎患者存在免疫功能失调,CD⁸⁺T细胞具有抑制免疫作用,CD³⁺T细胞含多种肽链,与CD⁴⁺T细胞均为辅助功能细胞,目前认为CD³⁺、CD⁸⁺T细胞水平失衡是导致免疫功能失调的重要因素^[20]。慢性盆腔炎患者免疫力低于健康人群,任少婷^[21]发现慢性盆腔炎患者CD⁴⁺T细胞水平较低,给予妇炎舒胶囊治疗后CD⁴⁺T细胞水平明显升高。本研究结果显示,观察组治疗后血清CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺及CD³⁺比对照组高,说明桂枝茯苓胶囊丸可显著提高患者免疫功能。

本病隶属于“少腹痛”“带下”等疾病范畴,多由于分娩或经期感染,此时正气亏虚,卫气亏虚,湿热乘虚外感所致。湿热困阻,湿性粘滞,可影响气机,导致气机不畅;热邪不去可耗伤津液,导致血液淤滞,瘀血内生;加之此类患者病程长,既往失治误治疗,久用苦寒之品,损伤阳气,最终形成湿热瘀血症。本次研究采用加味桂枝茯苓丸治疗本病效果显著,观察组治疗总有效率高于对照组;不良反应方面,观察组不良反应发生率与对照组相当。说明加味桂枝茯苓丸安全性较好。加味桂枝茯苓丸机制复杂,可能为:①加味桂枝茯苓丸有助于降低IL-6,减轻机体炎症反应;②加味桂枝茯苓丸可减轻高凝状态,减轻纤维化,改善患者免疫功能,促进病情康复^[22-24]。

综上所述,联合加味桂枝茯苓丸治疗慢性盆腔炎患者(湿热瘀结型)具有临床可行性。但本研究存在一定局限性,纳入的样本量较小且观察时间不够长,未来需纳入更多研究对象并进行远期随访以验证该结论。

参考文献

- 褚冬梅,刘荣霞,张莹,等.少腹逐瘀汤治疗慢性盆腔炎临床疗效及对血清免疫球蛋白的影响[J].中华中医药学刊,2022,40(1):157-160.
- 兰艳辉.妇女慢性宫颈炎盆腔炎的相关危险因素及发病率研究[J].中国医药指南,2019,17(1):37-38.
- 王博文,曾碧玲,梁惠玲.氧氟沙星联合奥硝唑对慢性盆腔炎患者TNF- α 、IL-1 β 、IL-8水平的影响[J].中国医药科学,2019,9(10):34-36,66.
- 郭婧,滕秀香,胡晶,等.924例慢性盆腔炎患者中医证型分布与影响因素分析[J].北京中医药,2019,38(7):707-710.
- 彭炳格.盆腔炎性疾病诊断与治疗[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2018,5(11):39,41.
- 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,2002:243.
- 李代红.中药熏蒸联合抗生素治疗慢性盆腔炎对氧化应激因子及MCP-1水平的影响[J].新中医,2020,52(4):83-85.
- 郝霞,李蔚.金刚藤胶囊结合头孢曲松钠和甲硝唑对慢性盆腔炎血清CRP、IL-6、IL-10和MMP-2水平的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(11):182-185.
- 尚瑞彦,王雅莉,田晓娜.盆炎净I号方治疗慢性盆腔炎的疗效及对血清炎症因子、子宫动脉血流影响[J].中华中医药学刊,2021,39(10):163-166.
- 王华斌.桂枝茯苓丸辅助慢性盆腔炎疗效及对血液流变学、氧化应激和血清hs-CRP、TGF- β 1、GM-CSF、补体C3水平的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(2):214-217.
- 黄美英.活血通络汤治疗盆腔炎性疾病后遗症的临床疗效及对IL-6、IL-8的影响研究[J].中国微生态学杂志,2018,30(6):706-709.
- 李俊江,刘向娥,牛建雄.丹藤颗粒联合西药治疗对慢性盆腔炎患者血清IL-2、IL-10及TGF- β 1的影响[J].中国初级卫生保健,2019,33(9):88-90.
- 张鹏晖.桂枝茯苓胶囊联合磷霉素氨丁三醇对慢性盆腔炎患者血液流变学、细胞炎性介质和免疫功能的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(24):5778-5781.
- 张燕,王昕.热敏灸联合针刺对盆腔炎性疾病后遗症患者子宫微循环状态及炎症反应的影响[J].辽宁中医杂志,2021,48(8):201-204.

(下转第151页)

- 2 吴凡,汪玲.面向人民生命健康培育卓越医学人才[J].中国卫生资源,2021,24(1):5-8,19.
- 3 宋进展,卢琦,徐光耀,等.助理全科医师规范化培训过程中心理变化及应对思考[J].继续医学教育,2019,33(8):28-30.
- 4 阮恒超,张文欣,陈艳,等.以临床教学实践为主的浙江省住院医师规范化培训高级师资培训(第三模块)探索与实践[J].全科医学临床与教育,2020,18(8):673-674.
- 5 曲昊,王聪.情景模拟教学联合 Mini-CEX 在骨科住院医师临床教学及评估中的应用[J].全科医学临床与教育,2020,18(3):247-249.
- 6 刘矫连,潘庆媚,黄敏丽.情景模拟教学联合 Mini-CEX 在眼科临床教学及评估中的应用[J].卫生职业教育,2019,37(2):87-88.
- 7 罗姣,卢欣欢,宋楚茵,等.基于 Mini-CEX 评价的情景模拟教学在心脏外科实习护士中的应用[J].海南医学,2019,30(14):1882-1885.
- 8 谢颖,罗轶玮,徐增光,等.迷你临床演练评估在临床实践形成性评价中的应用探索[J].中华医学教育探索杂志,2020,19(12):1480-1484.
- 9 温前宽,王君,孙力超,等.迷你临床演练评估在住院医师规范化培训急诊基地的实践[J].中华医学教育探索杂志,2020,19(12):1476-1479.
- 10 郎玉玲,戴安,李珊珊,等. Mini-CEX 在我国护理学专业改良中的研究进展[J].中国现代医生,2020,58(14):170-173,177.
- 11 顾中亮,刘小青,尉春艳. Mini-CEX 评价法在妇产科临床实习中的应用[J].中国继续医学教育,2021,13(12):40-43.
- 12 吴元刚,孙凯博,沈彬.情景模拟教学法在临床医学本科教学中的应用[J].中国高等医学教育,2023,37(5):91-92.
- 13 王苗苗,高珍珍,李小红,等.基于情景的高仿真模拟在急诊住院医师规范化培训二阶段考核中的应用研究[J].中国急救医学,2021,41(12):1051-1055.
- 14 蔡强,冀保卫,郭桥,等.神经外科专业学位研究生临床教学体会[J].中国继续医学教育,2019,11(27):25-28.
- 15 王炜,刘江,施玲,等.情景模拟教学法联合 Mini-CEX 在内科住院医师培训中的应用[J].中国高等医学教育,2023,37(2):126-127.

(收稿日期 2023-09-25)

(本文编辑 高金莲)

(上接第 140 页)

- 15 陈艺菲,蔡一铃.盆腔炎患者血清 MCP-1、CRP、GM-CSF、前炎因子及血液流变学的变化研究[J].临床和实验医学杂志,2014,13(24):2068-2070.
- 16 王永春.转化生长因子- β_1 /Smads 信号转导通路在慢性盆腔炎中的表达及调控作用[J].中国药物与临床,2019,19(12):1971-1972.
- 17 卢土莲,戴海清,张艳丽.盆炎净 I 号方治疗慢性盆腔炎的临床效果及对患者血清 hs-CRP、IL-10、TGF- β_1 、PCT 水平的影响[J].环球中医药,2018,11(2):293-295.
- 18 王薇,颜纯钊,刘锋,等.热敏灸联合血府逐瘀胶囊治疗气滞血瘀型慢性盆腔炎疗效及对血清 CA125、IL-8 和 TGF- β_1 的影响[J].上海针灸杂志,2019,38(4):389-393.
- 19 叶利群,杨脂,陈嫣,等.中药内服及灌肠对慢性盆腔炎患者血清炎症因子与免疫水平的影响[J].中华医院感染学杂志,2019,29(4):606-609,613.
- 20 李姝颖,马维骐,孙亚宁,等.涤痰逐瘀方对老年慢性盆腔炎患者的免疫功能和中医证候评分的改善作用[J].中国老年学杂志,2020,40(22):4790-4793.
- 21 任少婷.妇炎舒胶囊联合宫炎平滴丸对慢性盆腔炎血液流变性和免疫状态的影响[J].贵州医药,2019,43(10):1557-1559.
- 22 尤俊文,贾孟辉.桂枝茯苓丸联合加味逍遥丸对单纯性卵巢囊肿患者的临床疗效[J].中成药,2019,41(11):2651-2655.
- 23 赵秀,宋咏梅,师伟.基于临床验案报道的桂枝茯苓丸的方证规律探讨[J].时珍国医国药,2021,32(1):215-217.
- 24 俞丁丁,费冬.桂枝茯苓丸联合胚宝胶囊治疗慢性盆腔炎临床研究[J].新中医,2019,51(7):63-65.

(收稿日期 2023-04-07)

(本文编辑 葛芳君)