

红花如意丸对子宫附件炎所致的慢性疼痛的疗效及部分机制探讨

肖 鸥¹ 阙朝锦²

(1 四川省彭州市中医医院妇科, 彭州, 611930; 2 四川省彭州市人民医院, 彭州, 611930)

摘要 目的:观察红花如意丸对慢性子宫附件炎的临床疗效,同时探析其部分作用机制。方法:将本院 100 例慢性子宫附件炎患者随机分为常规组及观察组,各 50 例。常规组接受常规抗生素治疗,观察组在常规组治疗方案基础上加用红花如意丸,2 组均接受为期 4 周的治疗,疗程结束后比较 2 组子宫附件炎自评量表评分的变化以及宫颈黏液 TNF- α /IL-2 浓度变化。结果:1)2 组患者治疗后生活质量均较治疗前有所提高,其中观察组提高的趋势更为明显,与常规组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);2)2 组治疗前宫颈黏液 TNF- α 蛋白表达水平相近,经过干预后 2 组宫颈黏液 TNF- α 蛋白表达均有所下调,其中观察组下调的趋势更明显;3)2 组治疗前宫颈黏液 IL-2 表达水平相近,经过干预后 2 组宫颈黏液 IL-2 浓度均有所增加,其中观察组增加的趋势更明显。结论:红花如意丸对子宫附件炎有理想疗效,可明显提高患者生活质量,其作用机制可能与降低患者 TNF- α 上调 IL-2 表达有关。

关键词 慢性子宫附件炎;生活质量;TNF- α ;IL-2

Curative Effect of Honghua Ruyi Pill on Chronic Pain Caused by Pelvic Inflammatory Disease and Its Possible Mechanism

Xiao Ou¹, Que Chaojin²

(1 Department of Gynaecology, Pengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pengzhou 611930, China;

2 People's Hospital of Pengzhou, Pengzhou 611930, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative effect of Honghua Ruyi Pill on chronic pelvic inflammatory disease, and to analysis its possible mechanism. **Methods:** A hundred patients with chronic pelvic inflammatory disease treated in our hospital were randomly divided into the routine treatment group and the observation group with 50 cases in each group. The routine treatment group received conventional antibiotic therapy, while Honghua Ruyi Pill was added for the observation group with the same therapy of routine treatment group. Both of the two groups were treated for 4 weeks and the changes of self-evaluation rating scale on pelvic inflammatory disease, and the concentration changes of cervical mucus TNF- α /IL-2 were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** 1) The quality of life in both of the two groups after treatment were improved compared with that before the treatment and the increase of the observation group was more apparent compared with the routine treatment group, which showed statistically significant differences ($P < 0.05$). 2) The cervical mucus TNF- α protein expression levels of the two groups were similar before treatment, and the protein expression reduced in both of the two groups after intervention, the down-regulation in the observation group was more obvious. 3) The cervical mucus IL-2 expression levels of the two groups were close before the treatment, but the concentration of cervical mucus IL-2 increased in both of the two groups after intervention, while the increase in the observation group was more obvious. **Conclusion:** Honghua Ruyi Pill has ideal curative effect on pelvic inflammation, and may significantly improve patients' quality of life. Its mechanism may be related to the reduction of TNF- α and the up-regulation of IL-2 expression.

Key Words Chronic pelvic inflammatory disease; Quality of life; TNF- α ; IL-2

中图分类号:R711.33;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.030

慢性子宫附件炎是女性上生殖道及其周围组织感染的一种疾病,属于育龄期女性常见病种。随着经济的开放,人们的思想观念及生活方式也逐渐发生变化,导致子宫附件炎的发病率逐渐增长,其产生

的慢性疼痛给患者生活带来不便,甚至会影响其正常受孕^[1-3]。目前抗生素仍是临床治疗子宫附件炎的主要手段,但有研究显示慢性子宫附件炎患者的组织中并未检测出病原菌,因此使用抗生素无法从

根本上治愈,反而会导致机体正常菌群失调,招致其他疾病的发生。

中医学并无“子宫附件炎”这一病名,但其属于“腹痛”“带下病”“不孕”等范畴,近年来中草药以抗炎效果佳、毒性低^[4]等特点被众多生物、医学界科研工作者纳入研究。红花如意丸源于经典藏药方,具有活血化瘀,调经镇痛的功效,自古以来被广泛运用于治疗妇科诸症,其对慢性子宫附件炎具有理想疗效也被诸多报道,然而目前多数关于红花如意丸的研究集中于疗效观察,针对其治疗机制尚不明确,本研究利用红花如意丸治疗 100 例慢性子宫附件炎患者并对其作用机制进行探讨,旨在为同类治疗提供一定的理论依据,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将四川省彭州市中医院 2011 年 9 月至 2014 年 8 月 100 例慢性子宫附件炎患者纳入研究,所有患者诊断符合 2008 年中华医学会妇产科分会颁布的关于慢性子宫附件炎的诊断标准^[3]。年龄 18~50 岁,平均(35.4±2.3)岁。病程 1~8 年,平均(4.24±0.35)年。将 100 例患者根据中央随机方法分为常规组及观察组,各 50 例。2 组患者在年龄、病程、VAS 疼痛评分等一般情况方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理学委员会审查批准,所有受试对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入标准 1)年龄在 18~50 岁之间;2)反复出现的下腹部、腰骶部疼痛;3)子宫大小可正常,但活动度受限,附件区可有压痛,触及条索状或片状增厚,有时有骶骨韧带的增粗、质硬、触痛,但无结节;4)超声检查结果可见:双侧或单侧的附件区炎性包块、输卵管增粗积液或积脓、盆腔积液等炎性图像。

1.3 排除标准 1)合并严重心、脑、肾等重大脏器疾病;2)其他原因导致的盆腔痛;3)拒绝签署知情同意书者。

1.4 治疗方法 常规组接受常规抗生素治疗,甲硝唑(宜昌长江药业有限公司,国药准字 H42022250)0.6 g/次,3 次/d。连续口服 4 周。或者左氧氟沙星(浙江普洛康裕制药有限公司,国药准字 H20059822)500 mg,1 次/d,连续口服 4 周。观察组在常规组治疗方案基础上加用红花如意(甘南佛阁藏药有限公司生产,批号 20100811,2 g/丸),5 丸/次,2 次/d,连续口服 4 周。

1.5 临床疗效判定 根据《妇产科学》中关于慢性盆腔痛的简明子宫附件炎自评量表,具体见表 1。

1.6 宫颈黏液 TNF-α 浓度的检测 将收集的宫颈黏液 1 mL 加入 50 mL 裂解液(Tris pH=7.5,1 mM EDTA 中,50 mM NaCl,0.5% Triton-X-100),持续振荡 30 min,离心,将上清转入 4℃ 的离心管,SDS-PAGE 凝胶上样 50 μL,电泳后转移至硝酸纤维素滤膜,脱脂,根据分子量分开后分别以加一抗(TNF-α)及内参抗体(β-actin,1:3 000)室温孵育 2 h,HRP 标记二抗孵育 1 h 后,ECL 发光液发光后 X 线片曝光,各步骤之间样品清洗 3 次,扫描记录结果,Gel-analyze 分析软件分析条带灰度,进行半量比较分析,以目的基因的条带灰度与内参 β-actin 的灰度比值表示蛋白的表达水平,采用 SPSS 独立样本 t 检验进行比较。

表 1 简明子宫附件炎自评量表($\bar{x}\pm s$)

评估项目	评分标准(分)				
	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
下腹痛	无	很少	偶尔	经常	无法忍受
下腹胀	无	很少	偶尔	经常	无法忍受
宫颈/阴道异常分泌物	无	很少	少许	较多	很多
尿频、尿痛	无	很少	偶尔	常发生	经常
发热	无	很少	偶尔	常发生	经常
性生活频率(次/月)	9 次及以上	7-8 次	4-6 次	1-3 次	0 次
睡眠质量	很好	较好	一般	较差	很差
自感心理压力程度	很好	较好	一般	较差	很差
人际关系	很好	较好	一般	较差	很差

1.7 宫颈黏液 IL-2 浓度的检测 利用酶联免疫吸附剂测定法(ELISA)检测 IL-2 浓度变化,取从研究对象宫颈黏液 2 mL 置入肝素钠抗凝管内,以 3 000 r/min 高速离心后,取上清液置于 -80℃ 冰箱保存,按照 IL-2 ELISA 试剂盒说明书进行检测。

1.8 统计学方法 对本组研究的数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料以均数标准差($\bar{x}\pm s$)形式表示,采用 t 检验,符合正态分布采用方差分析,不符合正态分布则采用两个独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后简明子宫附件炎自评量表评分变化 我们用简明子宫附件炎自评量表衡量患者生活质量变化,结果显示 2 组患者治疗后生活质量均较治疗前有所提高,其中观察组提高的趋势更为明显,与常规组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。具体见表 2。

2.2 2 组治疗前后宫颈黏液 TNF-α 浓度变化 2 组治疗前宫颈黏液 TNF-α 蛋白表达水平相近,经过干预后 2 组宫颈黏液 TNF-α 蛋白表达均有所下调,其中观察组下调的趋势更明显,具体见图 1。

表 2 2 组治疗前后子宫附件炎自评量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

评估项目	常规组		观察组		P	t
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
下腹痛	7.74 ± 1.28	5.12 ± 1.43	7.81 ± 1.28	4.42 ± 1.25	0.024	5.294
下腹胀	7.24 ± 2.18	5.38 ± 2.19	7.32 ± 2.09	4.02 ± 1.87	0.031	1.935
宫颈/阴道异常分泌物	7.55 ± 1.92	5.84 ± 1.74	7.61 ± 1.88	5.01 ± 1.74	0.044	6.294
尿频、尿痛	6.24 ± 1.15	4.43 ± 1.02	6.31 ± 1.26	4.43 ± 1.02	0.032	4.346
发热	7.26 ± 2.35	5.92 ± 1.83	7.31 ± 2.17	4.12 ± 1.15	0.019	5.832
性生活频率(次/月)	5.67 ± 1.92	4.11 ± 1.24	5.57 ± 2.01	3.23 ± 1.04	0.036	2.746
睡眠质量	5.91 ± 0.34	4.28 ± 1.16	5.88 ± 0.51	3.16 ± 1.02	0.025	4.773
自感心理压力程度	5.29 ± 1.11	4.01 ± 1.16	5.44 ± 1.01	3.26 ± 1.02	0.045	5.012
人际关系	6.12 ± 1.32	4.91 ± 1.42	6.23 ± 1.25	3.5 ± 1.14	0.014	7.193

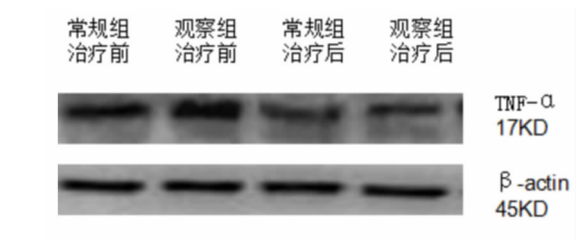


图 1 2 组宫颈黏液 TNF-α 浓度结果

2.3 2 组治疗前后宫颈黏液 IL-2 浓度变化 2 组治疗前宫颈黏液 IL-2 表达水平相近,经过干预后 2 组宫颈黏液 IL-2 浓度均有所增加,其中观察组增加的趋势更明显,具体见表 3。

表 3 2 组 IL-2 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2 (pg/mL)
观察组	治疗前	27.51 ± 7.36
	治疗后	90.73 ± 9.21 * [△]
常规组	治疗前	26.22 ± 8.35
	治疗后	49.22 ± 4.88 *

注:与治疗前相比,*P<0.01;与常规组相比,[△]P<0.01。

3 讨论

慢性子宫附件炎常见于育龄期女性,它可能导致慢性子宫内膜炎、盆腔纤维组织粘连及增生、输卵管阻塞等,从而出现盆腔慢性疼痛、不孕不育等影响女性生活质量,因此治疗慢性子宫附件炎具有重要意义。查阅临床资料我们可知^[4-6],目前我国抗生素仍是治疗慢性子宫附件炎的主要手段,本研究常规组患者亦是接受常规抗生素治疗,结果显示抗生素的确可以改善一部分患者的生活质量,但是又有文献显示约有 18% 的慢性子宫附件炎患者接受抗生素治疗后无法完全改善慢性盆腔痛,反而可能长期影响患者生活质量。

中医学上没有明确的子宫附件炎性疾病的记载,但从子宫附件炎性疾病的特点和临床表现,属“腹痛”“带下病”“不孕”等范畴,认为该病多系禀赋不足、早婚多产、房事不节或人流等损伤胞宫脉

络、气血运行失畅、冲任失调而导致出现残留瘀血,痰湿停积,因此活血化瘀,调节冲任是治疗慢性子宫附件炎的主要治则。红花如意丸的主要成分为:藏红花、藏茜草、藏木香、藏紫草、桃儿七、生诃子、肉桂、巴夏嘎、芫荽果、熊胆、朱砂等二十几味名贵中草药。方中藏红花、藏茜草为均有,共奏活血化瘀之功,紫草为臣药,有清热凉血、活血的作用,桃儿七取其活血解毒之功,同为臣药;木香、生诃子行气,气行则血行;巴夏嘎可清血热治血瘀,芫荽果及熊胆可清郁热,朱砂可凉血,肉桂调节整方药性不至于过凉而败胃。整方具有强大的活血化瘀、通经通络、调理气血功效。本研究对 2 组患者的临床疗效进行统计后显示经过 4 周的治疗后加用红花如意丸的患者生活质量提高得幅度明显大于常规治疗组,故我们认为对于治疗慢性子宫附件炎有重要意义^[7-12]。

目前已证实多数慢性子宫附件炎患者并不存在细菌学证据,但是病情仍在不断加剧,因此我们相信存在其他因素是本病进展的主要原因,有研究显示免疫损伤是该病的主要原因,并且与细胞因子关系密切,其中已被证实与 TNF-α 及 IL-2 关系密切。TNF-α 能促进 T 细胞产生各种炎性反应因子,进而促进炎性反应的发生。正常情况下,机体血清中的 TNF-α 含量微小,只有机体处于反复发作的慢性炎症状态才会导致 TNF-α 增加,TNF-α 可能通过与成纤维细胞表面高亲和力的特异性受体结合,促进成纤维细胞增生,而致组织纤维化,控制机体的炎性反应,从而减轻了组织的免疫损伤。细胞因子作用广泛而复杂,其中 TNF-α 在炎性反应中起核心作用,TNF-α 具有广泛的促炎性反应活性,能诱导单核巨噬细胞合成包括自身在内的多种细胞因子,增强该细胞的迁移能力和细胞毒性,活化 T 细胞和促进 B 细胞增殖并产生免疫球蛋白。再者,TNF-α 增加血管内皮细胞对白细胞的黏附,使白细胞聚集于炎性

反应部位^[13-15]。IL-2 与淋巴 T 细胞表面的 IL-2 受体相结合后可以促进 T 细胞的活化以及增强 NK 细胞的活性, 研究中我们发现观察组及常规组患者治疗前 IL-2 浓度分别为 (27.51 ± 7.36) pg/mL 及 (26.22 ± 8.35) pg/mL, 明显低于文献资料所记载的正常人群的数值, 这表明慢性子宫附件炎发生时患者 IL-2 浓度下调, 机体处于免疫抑制状态, 增大了致病菌侵袭的风险。在治疗结束后我们发现 2 组患者的 TNF- α 浓度下调而 IL-2 表达增强, 这说明干预措施抑制了 TNF- α 的促炎效应, 减轻组织免疫损伤, 改善了慢性子宫附件炎患者机体免疫抑制状态, 使病情得到恢复, 其中加用红花如意丸的患者上述改善更为明显, 因此我们认为红花如意丸可以增强患者对病原微生物反复上行感染的防御能力。

总之, 红花如意丸可以减轻免疫损伤, 进一步减轻子宫附件炎患者的症状, 为临床提供了治疗靶点。

参考文献

- [1] 朱兰, 赵煜, 刘军, 等. 慢性盆腔炎国内外的研究现状[J]. 西南国防医药, 2011, 17(3): 376.
- [2] 刘玉兰, 时菁静, 徐鸿雁, 等. 曲洪彬盆腔炎方内服联合蒲地方保留灌肠对慢性盆腔炎症状及细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 3(1): 789-792.
- [3] 中华医学会妇产科分会感染协作组. 中国盆腔炎症性疾病诊治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(7): 556-558.
- [4] 刘朝晖, 廖秦平, 薛凤霞, 等. 康妇消炎栓治疗盆腔炎性疾病后慢性盆腔痛疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(8): 666-668.

- [5] 刘谷雨, 刘丽坤. 丹黄祛瘀胶囊辅助慢性盆腔炎的疗效观察[J]. 中外医学研究, 2013, 11(13): 24-25.
- [6] Chao H R, Shy C G, Wang S L, et al. Impact of non-occupational exposure to polybrominated diphenyl ethers on menstruation characteristics of reproductive age females[J]. Environ Int, 2010, 36(7): 728-735.
- [7] 梁旭东, 张静, 王建六, 等. 康妇炎胶囊治疗盆腔炎性疾病的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(4): 274-277.
- [8] 李丽萍, 高峻, 蒋春梅, 等. 红花如意丸治疗月经不调的临床观察[J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(3): 313-314.
- [9] 李鑫, 郭建生, 师振宇. 妇科千金片对慢性盆腔炎模型大鼠子宫组织辅助性 T 细胞 1/2 型细胞因子表达的影响[J]. 转化医学杂志, 2013, 6(6): 99-101.
- [10] 刘海龙, 李晓强, 李智琴, 等. 红花如意丸对雌、孕激素负荷大鼠雌二醇、黄体酮、催乳素的影响[J]. 中国医药指南, 2011, 9(30): 15-16.
- [11] 张樱山, 李文雅, 赵晖, 等. 红花如意丸治大鼠慢性盆腔炎的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 180-184.
- [12] 齐江宁, 胡广林, 庞京团, 等. 含朱砂口服中成药中汞的生物利用性及安全性评价[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2749-2751.
- [13] 李娟, 张学顺, 傅春升. 中药抗菌作用的研究进展[J]. 中国药业, 2014, 23(2): 90-93.
- [14] 张秀娥, 冯书娟. 李瑛五味消毒饮加减对急性盆腔炎患者 CRP、TNF- α 、IL-6 的影响及疗效观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(5): 869-870.
- [15] 袁建菱, 郭建生, 左之文, 等. 妇科千金片对盆腔炎模型大鼠血清中 TNF- α 、NF- κ B 含量的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(7): 150-152.

(2015-11-22 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 1267 页)

- [7] 郑积华, 林金容, 谢波, 等. 培美曲塞与多西他赛二线随机分组治疗晚期非小细胞肺癌对比分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(5): 368-370.
- [8] 师彦敏, 孙金锋, 王勇, 等. 参一胶囊维持治疗晚期非小细胞肺癌临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 10(4): 43-44.
- [9] Hirai F, Seto T, Inamasu E, et al. Feasibility of cisplatin/pemetrexed with 15 mg/kg bevacizumab for the treatment of patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2015, 9(6): 2577-2582.
- [10] 王传岱, 刘霞. 沙参麦冬汤加减联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(12): 1322-1324.
- [11] Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the MCC Canc-

- er Staging Manual; esophagus and esophagogastric junction[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(7): 1721-1724.
- [12] 吴依芬, 徐舒, 贾筠, 等. 诱导化疗后参一胶囊维持治疗对晚期非小细胞肺癌患者的生存影响[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1): 40-43.
- [13] Khromova N, Kopnin P, Rybko V, et al. Downregulation of VEGF-C expression in lung and colon cancer cells decelerates tumor growth and inhibits metastasis via multiple mechanisms[J]. Oncogene, 2012, 31(11): 1389-1397.
- [14] Trotsenko SD, Solodky VA, Sotnikov VM, et al. Results of surgical and combined treatment for non-small cell lung cancer with postoperative hypofractionated radiotherapy: overall and disease-specific survival[J]. Vopr Onkol, 2015, 61(1): 71-76.

(2015-11-17 收稿 责任编辑: 徐颖)