

龙胆泻肝汤加减对湿热蕴结型慢性盆腔炎的疗效及对炎症反应因子的影响

袁 蕾 王翠翠 苏凯凯

(安徽省六安市中医院妇产科, 六安, 237000)

摘要 目的:评价龙胆泻肝汤加减对湿热蕴结型慢性盆腔炎的临床疗效,并观察其对炎症反应因子浓度的影响。方法:选取 2017 年 1 月至 2017 年 12 月安徽省六安市中医院收治的湿热蕴结型慢性盆腔炎患者 60 例,随机分为对照组和观察组,每组 30 例。对照组接受西医常规治疗,观察组在对照组常规治疗基础上加用龙胆泻肝汤加减,1 剂/d,连续治疗 7 d。比较 2 组患者治疗前后中医证候积分,临床疗效,宫颈或阴道黏液脓性分泌物,阴道分泌物湿片镜下白细胞、白细胞总数、中性粒细胞绝对值变化,以及外周血 IL-6、IL-8、TNF- α 因子的浓度变化。结果:2 组患者治疗后中医证候积分较治疗前减少 ($P < 0.05$),治疗后观察组积分较对照组低 ($P < 0.05$)。治疗后观察组临床总有效率为 92.5%,与对照组的 72.5% 比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 2.38, P < 0.05$)。治疗后 2 组患者宫颈或阴道黏液脓性分泌物以及阴道分泌物湿片镜下白细胞、白细胞总数、中性粒细胞绝对值均较治疗前下降 ($P < 0.05$),观察组优于对照组 ($P < 0.05$)。2 组治疗后外周血清 IL-6、IL-8、TNF- α 因子浓度有所下降,与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组下降幅度大于对照组 ($P < 0.05$)。结论:龙胆泻肝汤加减对湿热蕴结型慢性盆腔炎有理想的疗效,其作用机制可能与抑制 IL-6、IL-8、TNF- α 表达有关。

关键词 慢性盆腔炎;湿热蕴结型;龙胆泻肝汤;IL-6;IL-8;TNF- α

Efficacy of Modified Longdan Xiegan Decoction on Chronic Pelvic Inflammatory Disease with Damp-heat Accumulation and Effects on Serum Inflammatory Factors

Yuan Lei, Wang Cuicui, Su Kaikai

(Department of Obstetrics and Gynecology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Lu'an, Lu'an 237000, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical effects of Modified Longdan Xiegan Decoction on chronic pelvic inflammatory disease with damp-heat accumulation and to observe the changes of inflammatory factors concentration. **Methods:** A total of 60 patients with chronic pelvic inflammatory disease with damp-heat accumulation treated in Traditional Chinese Medicine Hospital of Lu'an from January 2017 to December 2017 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 30 cases in each group. The control group received conventional treatment. Based on the same conventional treatment of the control group, the observation group was given Longdan Xiegan Decoction one dose a day continuously treated for 7 days. Before and after treatment, the scores of TCM syndromes, clinical efficacy, cervical or vaginal mucous purulent secretions, white blood cells, the total number of white blood cells, the changes of absolute value of neutrophils and IL-6, IL-8 and TNF- α concentrations in the peripheral blood in both groups were compared. **Results:** The scores of TCM syndromes in both groups decreased after treatment ($P < 0.05$), and the scores in the observation group after treatment were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total clinical effective rate of the observation group was 92.5%, and compared with the control group (72.5%), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 2.38, P < 0.05$). After treatment, the cervical or vaginal mucous purulent secretions, the white blood cells, the total number of white blood cells and the absolute neutrophils of the vaginal secretions all decreased after the treatment ($P < 0.05$), and the number of observation group decreased more than control group ($P < 0.05$). The concentrations of serum IL-6, IL-8 and TNF- α decreased in both groups after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The decrease of the observation group was more than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Longdan Xiegan Decoction has an ideal curative effect on chronic pelvic inflammatory disease with damp-heat accumulation, and its mechanism is related to the inhibition of the expression of IL-6, IL-8 and TNF- α .

Key Words Chronic pelvic; Damp-heat accumulation; Longdan Xiegan Decoction; IL-6; IL-8; TNF- α

中图分类号: R271.19 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.014

盆腔炎是女性生殖系统常见的临床疾病,分急性及慢性 2 大类。急性盆腔炎病情未及时控制则转

成慢性盆腔炎,病情缠绵,反复发作,甚至导致不孕、异位妊娠等,严重影响妇女的生命质量。中医学并无慢性盆腔炎的病名记载,根据其临床表现归纳于“带下”“不孕”及“少腹痛”等病名,经行产后素体亏虚,湿热趁虚而入瘀滞于胞宫及脉络,致气血运行不畅,湿热与瘀血胶着,损及冲任二脉^[1-2]。本病虽证候诸多,但湿热瘀结是发病率最高的证型,因此清热解毒、活血化瘀是根本治法。龙胆泻肝汤源自《医方集解》,有清肝泻火、清热利湿的功效,是治疗肝经湿热的经典方。近年来随着中医方剂运用深度及广度的不断扩大,发现龙胆泻肝汤可有效治疗以肝经湿热为主的妇科疾病^[3-4],故我们团队利用该方治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎,获得理想的疗效,并对其作用机制进行进一步探讨,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2017年12月六安市中医院收治的湿热蕴结型慢性盆腔炎患者60例,数字随机法分为对照组和观察组。对照组患者年龄21~60岁,平均年龄 (36 ± 4.28) 岁,病程1.5~7年,平均病程 (3 ± 0.38) 年;子宫内膜炎5例,输卵管积水3例,输卵管炎18例,盆腔结缔组织炎2例,输卵管囊肿2例。观察组患者年龄22~61岁,平均年龄 (38 ± 5.04) 岁,病程1.8~7.2年,平均病程 (3 ± 0.98) 年;子宫内膜炎6例,输卵管积水3例,输卵管炎15例,盆腔结缔组织炎3例,输卵管囊肿1例,输卵管卵巢炎2例。2组患者年龄、病程、疾病分类等一般情况比较,差异有统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究符合医学伦理学要求,经伦理委员会批准(伦理审批号:20161203)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 所有入组患者符合乐杰主编的《妇产科学》^[5]中有关慢性盆腔炎的诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中湿热瘀结的证候标准:以下腹部胀痛或刺痛为主要表现,痛有定处,伴腰骶部疼痛,带下色黄质黏量多;神疲乏力,腹痛于经期加剧,小便色黄,大便干结,舌红或暗,或边有瘀斑瘀点,苔黄,脉弦。

1.3 纳入标准 符合1.2的中西医诊断标准者;年龄20~65岁。签订知情同意书者。

1.4 排除标准 不符合1.2的中西医诊断标准者;处于哺乳期或妊娠期者;合并心、脑、肾等重要脏器疾病者;合并全身感染者;对中药过敏者^[7]。

1.5 脱落与剔除标准 1)未完成疗程者;2)治疗期间合并严重并发症者;3)资料不全无法判定疗效、安全性者;4)拒绝签署知情同意书者。

1.6 治疗方法 对照组接受头孢呋辛(安徽宏业药业有限公司,国药准字H20063488)0.5 g 头孢呋辛+100 mL 0.9%氯化钠,静脉点注,1次/12 h;多西环素胶囊(广州柏赛罗药业有限公司,国药准字H20013375),0.1 g/次,1次/12 h,口服。

观察组在上述治疗方案基础上加用龙胆泻肝汤加减:龙胆草6 g、黄芩9 g、山栀子9 g、泽泻12 g、车前子9 g、赤芍9 g、茯苓12 g、黄芪15 g、香附10 g、生甘草6 g。煎煮200 mL,100 mL/次,2次/d。1剂/d,连续治疗7 d。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]对治疗前后症状、体征进行评分,每个症候分为无、轻、中、重4个级别,分别对应0、1、2及3分,分值约大代表病情越严重。

1.7.2 宫颈或阴道黏液分泌物湿片镜下白细胞、白细胞总数、中性粒细胞绝对值变化 治疗前后取患者子宫颈或阴道黏液,观察湿片镜下白细胞的数量,根据不同数量级分为无、轻、中、重4个级别,分别记为-、+、++、+++。

治疗前后抽取外周血进行血常规检测,登记白细胞总数及中性粒细胞数值。

1.7.3 外周血IL-6、IL-8、TNF- α 因子的浓度 治疗前后抽取患者外周血10 mL,加人淋巴细胞提取液分离收集出单核细胞,加蛋白裂解液进行充分裂解蛋白后高速离心,留取上清液,随后进行蛋白浓度测定计算上样量,样本蛋白变性后进行电泳跑胶,将目的蛋白转膜至PVF膜后进行封闭,并随后加入相应的一抗及二抗,最后显影检测蛋白浓度,以OD值进行计算。

1.8 疗效判定标准 痊愈:治疗后患者临床主要症状基本消失,实验室检查指标正常,中医证候积分减少 $\geq 95\%$,随访30 d后病情无复发;显效:治疗后患者临床主要症状明显缓解,实验室检查指标明显改善,中医证候积分减少 $\geq 75\%$, $< 95\%$;有效:治疗后患者临床主要症状有所缓解,实验室检查指标有所改善,中医证候积分减少 $\geq 30\%$, $< 75\%$;无效:治疗后临床症状、体征及实验室指标无明显变化,甚至恶化,中医证候积分减少 $< 30\%$ ^[7]。临床总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

表 1 2 组各中医证候积分情况($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	下腹痛	月经不调	腰骶酸痛	带下增多	神疲乏力	痛经	证候总积分
观察组($n=30$)							
治疗前	2.43 ± 0.44	2.31 ± 0.36	2.39 ± 0.46	2.28 ± 0.37	2.33 ± 0.44	2.34 ± 0.38	14.52 ± 0.32
治疗后	1.62 ± 0.22 * Δ	1.72 ± 0.18 * Δ	1.01 ± 0.18 * Δ	1.54 ± 0.21 * Δ	1.28 ± 0.22 * Δ	1.22 ± 0.21 * Δ	8.26 ± 0.21 * Δ
对照组($n=30$)							
治疗前	2.39 ± 0.46	2.29 ± 0.41	2.41 ± 0.39	2.23 ± 0.34	2.34 ± 0.38	2.35 ± 0.32	14.49 ± 0.33
治疗后	1.83 ± 0.32 *	1.99 ± 0.28 *	1.68 ± 0.37 *	1.78 ± 0.31 *	1.53 ± 0.27 *	1.67 ± 0.28 *	11.86 ± 0.31 *

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 2 2 组总有效率比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	临床总有效率(%)
观察组($n=30$)	15(50.00)	10(33.33)	4(13.33)	1(3.34)	(96.66)
对照组($n=30$)	8(26.67)	10(33.33)	3(10.00)	9(30.00)	(70.00)
χ^2/t					2.38
P					<0.05

1.9 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料用卡方检验进行。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者中医证候积分比较 2 组患者治疗后中医证候积分较治疗前减少($P<0.05$),治疗后观察组积分评分较对照组低($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组临床总有效率比较 治疗后观察组临床总有效率为 96.66%,对照组为 70%,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2=2.38,P<0.05$)。见表 2。

2.3 宫颈或阴道黏液分泌物湿片镜下白细胞、白细胞总数、中性粒细胞绝对值变化 治疗后 2 组患者宫颈或阴道黏液分泌物湿片镜下白细胞、白细胞总数、中性粒细胞绝对值均较治疗前下降($P<0.05$),观察组优于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 宫颈或阴道黏液分泌物湿片镜下白细胞、白细胞总数、中性粒细胞绝对值变化

组别	宫颈或阴道黏液分泌物	白细胞总数(10 ⁹ /L)	中性粒细胞绝对值(10 ⁹ /L)
观察组($n=30$)			
治疗前	+++	10.23 ± 1.15	6.87 ± 1.29
治疗后	+* Δ	5.82 ± 0.85 * Δ	2.62 ± 1.42 * Δ
对照组($n=30$)			
治疗前	+++	10.31 ± 1.09	6.78 ± 1.32
治疗后	++*	6.98 ± 0.97 *	3.68 ± 1.66 *

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与对照组比较, $\Delta P<0.05$

2.4 2 组 IL-6、IL-8、TNF- α /内参(IOD 比值) 比较 2 组外周血 IL-6、IL-8、TNF- α 因子的浓度 2 组治疗后外周血 IL-6、IL-8、TNF- α 因子浓度有所下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),观察

组下降幅度大于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组 IL-6、IL-8、TNF- α /内参(IOD 比值) 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/内参 IOD 比值	IL-8/内参 IOD 比值	TNF- α /内参 IOD 比值
观察组($n=30$)			
治疗前	2.52 ± 0.45	2.64 ± 0.36	2.49 ± 0.44
治疗后	1.13 ± 0.25 * Δ	1.36 ± 0.26 * Δ	1.21 ± 0.19 * Δ
对照组($n=30$)			
治疗前	2.49 ± 0.43	2.62 ± 0.40	2.51 ± 0.45
治疗后	1.86 ± 0.26 *	1.63 ± 0.55 *	1.49 ± 0.35 *

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与对照组比较, $\Delta P<0.05$

3 讨论

现代医学认为子宫内膜炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿等均属于慢性盆腔炎的范畴,是妇科常见的疾病,常以下腹疼痛、带下量多月经紊乱、痛经为主要临床表现^[8-9]。现代医学对该病的治疗主要是运用抗生素,虽可获得一定疗效,但肝肾毒性、耐药性等一系列不良反应接踵而至,严重影响用药依从性,故探寻更有有效的、安全的治疗措施是迫在眉睫的临床任务,诸多文献显示中草药治疗慢性炎症反应有独特的优势。慢性盆腔炎属于中医学“带下”“不孕”及“少腹痛”等范畴。古代医贤对本病病因病机的阐述不胜枚举,汉代医学家陶华《伤寒六书·宜明论》道:“下部任脉,湿甚热,津液涌而滋,已为带下”,刘完素《伤寒标本心法类萃》认为“结热屈滞于带,故女子脐唆痛绵绵,阴器中时下也,乃湿热郁结不散”,清代医学家沈又彭在《女科辑要》中描述到:“痛在经前,诚是气滞,正惟气滞而血亦滞……”。由此可见湿热是慢性盆腔炎的重要原因。妇人经行产后素体亏虚,湿热趁虚而入瘀滞于胞宫及脉络,湿热流注下焦致气血运行不畅,湿热与瘀血胶着,损及

冲任二脉^[10-12],此外,产后或经后余血为净,机体受湿热之毒侵袭后,湿热与血瘀相搏结,瘀阻冲任二脉,胞宫内血行不畅之势加剧而发此病,因此本病乃本虚标实,清热利湿、活血化瘀是治疗的主要原则。

近年来中医药治疗慢性盆腔炎的疗效已得到广泛认可,结合上述慢性盆腔炎的病因病机,我们使用龙胆泻肝汤化裁治疗,将具有升发之性且易伐肝阴的柴胡从本方中去除,并同时生地黄、当归除去,减少其滋腻黏邪之性,加黄芪以益气生血,二者合用以益气扶正,增强正气祛邪之功,且《本草证》中认为黄芪“生者微凉,可治痈疽”,这一药性符合诸多医家视慢性盆腔炎为“痈疾”的观点。龙胆草及山栀子可清泄下焦湿热;车前子及泽泻联合使用共奏清热利湿之功;赤芍及牡丹皮是理想的清热凉血、活血散瘀良品;香附是理气之要药,《名医别录》中认为此药“善治妇人崩漏带下,月候不调,胎前产后有百病”,是“气病之总司,女科之主帅”,行气活血,调经止痛,此外,根据香附的寒凉的药性,易伐中焦之脾胃之气,故本方加茯苓以健脾生血行血,固本以渗湿,加甘草以缓急止痛,调和诸药。结果显示观察组患者在使用本方保留灌肠之后临床症状改善得较对照组明显,其明显减少宫颈或阴道黏液分泌物湿片镜下白细胞、白细胞总数、中性粒细胞绝对值,同时明显下调了外周血 IL-6、IL-8、TNF- α 的表达水平,这说明龙胆泻肝汤加减改善慢性盆腔炎患者的炎性反应表现。这一结果与国内外诸多文献的数据是一致的。程荔榕等^[13]将慢性盆腔炎的病机归纳总结为“湿、热、瘀、虚”4个方面,认为清热利湿、活血化瘀是治疗的根本,这一观点与本研究不谋而合;姜鸿雁^[14]同样将清热利湿之品用于治疗慢性盆腔炎,连续治疗2个月经周期后患者的临床有效率与本研究相仿。有学者将龙胆泻肝汤加味化裁后用文火炒热后外敷于下腹部,连续治疗14 d后显示出明显的疗

效。由此可以认为,龙胆泻肝汤加减确对湿热瘀结型慢性盆腔炎有理想疗效,其可显著抑制患者的炎性表现,明显改善炎性指标,临床建议推广运用。

参考文献

- [1]毛云. 中西医结合治疗慢性盆腔炎的临床探讨[J]. 贵阳中医学院学报,2009,31(4):43.
- [2]童优峰. 中西医结合治疗肝经湿热型慢性盆腔炎55例疗效分析[J]. 中医临床研究,2010,2(10):9.
- [3]艾婷华,夏平,刘伯云. 龙胆泻肝汤辅助治疗女性生殖道支原体感染的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2008,3(3):162.
- [4]周彦均,陈建霖,谢佳蓉,等. 龙胆泻肝汤加减治疗子宫内膜异位症痛经的临床运用探讨[J]. 成都中医药大学学报,2007,30(4):9.
- [5]乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:246-352.
- [6]国家食品药品监督管理局. 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,2002:245-253.
- [7]王咏梅. 针灸理疗联合中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(10):1184-1186.
- [8]Kreisel K, Torrone E, Bernstein K, et al. Prevalence of pelvic inflammatory disease in sexually experienced women of reproductive age—United States, 2013–2014[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017, 66(3):80-83.
- [9]Abehsera-Davo D, Panal-Cusati M, Sanchez-Pastor M, et al. Results following an action protocol in patients with severe pelvic inflammatory disease[J]. Ginecol Obstet Mex, 2013, 81(6):304-309.
- [10]欧萍,郑安桔. 盆炎净颗粒治疗慢性盆腔炎82例疗效及副反应观察[J]. 浙江中医药大学学报,2013,37(1):59-61.
- [11]祝娟英,胡竹元,俞桂珍. 中西医结合疗法治疗慢性盆腔炎湿热瘀结证40例临床观察[J]. 江苏中医药,2014,46(9):42-43.
- [12]杨鉴冰,陈瑶,窦志芳. 中西医结合治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎临床研究[J]. 山西中医学院学报,2014,15(4):45-47.
- [13]程荔榕,杨露萸,林珊. 中西医结合治疗慢性盆腔炎湿热瘀结型临床观察[J]. 实用中医药杂志,2015,31(12):1119-1120.
- [14]姜鸿雁. 中西医结合治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(29):3240-3241.

(2018-05-29 收稿 责任编辑:张雄杰)