

活血解毒丸对急性乳腺炎患者炎症细胞因子的影响

赵慧朵^{*}, 程旭锋, 郭迎树

(河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] **目的:**探讨活血解毒丸对急性乳腺炎患者炎症细胞因子的影响。**方法:**2012年5月1日—2015年5月1日收治的201例急性乳腺炎女性患者,随机分为治疗组和安慰剂对照组,治疗组96例,对照组105例。两组患者在抗生素治疗的基础上分别接受活血解毒丸或安慰剂治疗7d。比较两组患者治疗前后的血常规,血清和乳汁白细胞介素-6(IL-6)和C-反应蛋白(CRP),比较两组治疗总有效率。**结果:**治疗组和对照组的总有效率分别为100%,85.7%。治疗组和对照组治疗后血清IL-6,CRP水平均较治疗前显著下降($P < 0.05$),治疗组治疗后血清IL-6,CRP水平显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗组和对照组治疗后乳汁IL-6,CRP水平均较治疗前显著下降($P < 0.05$),治疗组治疗后乳汁IL-6和CRP水平显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗组和对照组治疗后白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞计数均显著降低($P < 0.05$),治疗组白细胞和中性粒细胞计数明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**活血解毒丸结合西医治疗急性乳腺炎安全、有效,值得在临床上广泛应用。

[关键词] 急性乳腺炎;活血解毒丸;白细胞介素-6;C-反应蛋白

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0163-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016060163

Effect of Huoxue Jiedu Pill on Cytokines in Patients with Acute Mastitis

ZHAO Hui-duo^{*}, CHENG Xu-feng, GUO Ying-shu

(The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Huoxue Jiedu pill on cytokines in patients with acute mastitis. **Method:** The 201 patients with acute mastitis in our hospital between May 1st 2012 to May 1st 2015 were randomly divided into treatment group and control group, with 96 patients in treatment group and 105 patients in control group. Patients were treated with Huoxue Jiedu pill or placebo for 7 days on basis of antibiotic therapy. Results of routine blood test, serum and milk interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) levels before and after treatment in two groups were compared. The total effective rates of two groups were compared. **Result:** Total effective rate was 100% in treatment group and 85.7% in control group respectively. Serum IL-6 and CRP levels were decreased significantly after treatment in both groups ($P < 0.05$), and the above levels in treatment group were significantly lower than those in control group after treatment ($P < 0.05$). Human milk IL-6 and CRP levels were decreased significantly after treatment in both groups ($P < 0.05$), and the above levels in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). Leukocyte, neutrophil, lymphocyte and monocyte counts were decreased significantly after treatment in both groups ($P < 0.05$). Leukocyte and monocyte counts in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huoxue Jiedu pill combined with western medicine is safe and effective for acute mastitis, thus is worthy of widespread application.

[Key words] acute mastitis; Huoxue Jiedu pill; interleukin-6; C-reactive protein

急性乳腺炎是产后妇女常见的乳腺炎症性疾病, 多见于初产妇,好发于产后3~4周,一旦发病不仅影

[收稿日期] 20150901(008)

[基金项目] 河南省教育厅科学技术研究重点项目(2011A360004)

[通讯作者] * 赵慧朵, 硕士, 主治医师, 主要从事乳腺疾病中西医结合诊疗研究, Tel:15036158931, E-mail:mystylezhao@163.com

响产妇的产后恢复和哺乳,而且危害婴儿健康^[1]。国外统计显示,哺乳妇女急性乳腺炎中的发生率为 10%~27%^[2-6]。在我国哺乳妇女在产后 6 个月内急性乳腺炎的发病率为 6.3%,累计发病率达 10.3%^[2]。

急性乳腺炎常常引起局部疼痛并引起发热,肌肉疼痛,寒颤等全身症状,严重时可能引起脓毒症,甚至危及生命。目前急性乳腺炎的治疗主要以抗生素等西药为主,西医治疗虽然见效快,但仍有 11%~33% 的急性乳腺炎并发乳腺脓肿^[7]。中药具有毒副作用小,安全性和耐受性良好的优势。活血解毒丸为临床常用中成药,主治脏腑毒热,气血凝结引起的痈毒初

表 1 治疗组与对照组临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between treatment group and control group

组别	例数	年龄/岁	产次		乳房发病部位		平均病程/d
			初产	经产	单侧	双侧	
治疗	96	27.3 ± 13.4	82 (85.4%)	14 (14.6%)	91 (94.8%)	5 (5.2%)	3.7 ± 2.1
对照	105	26.7 ± 16.1	88 (83.8%)	17 (16.2%)	99 (94.3%)	6 (5.7%)	4.2 ± 2.5

1.2 诊断及纳入标准 依据《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[8]中“急性单纯性乳腺炎”的诊断标准:哺乳期或妊娠期妇女出现乳房胀痛,皮温升高,压痛,乳房某一部位出现边界不清的硬结。

1.3 纳入标准 产后和哺乳期女性;符合急性乳腺炎诊断标准;病程为 2~5 d;发热,体温达到或超过 38.5℃;血常规和 C 反应蛋白(CRP)提示炎症反应;乳腺彩超提示急性乳腺炎;签署知情同意书。

1.4 排除标准 慢性或非细菌性乳腺炎;已接受抗生素或退烧药物治疗;彩超提示乳腺脓肿或脓肿破溃;乳腺增生或乳腺癌;未签署知情同意书。

1.5 患者治疗 两组患者确诊之后均接受抗生素,乳房按摩等常规治疗。治疗期间暂停哺乳,使用吸奶器促乳汁排空。抗生素使用头孢曲松钠(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H869303)1.0 g 加入 100 mL 0.9% 的生理盐水(山东华鲁制药有限公司,国药准字 H20023428)中 *ivgtt, qd*, 治疗 7 d。在此治疗基础上,治疗组患者接受活血解毒丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司,国药准字 Z11020066)3 g 温开水送服, *bid*, 对照组接受安慰剂治疗,用法与治疗组相同。两组患者在治疗前后抽血检测血常规,白细胞介素-6(IL-6), CRP 水平,检测乳汁 IL-6, CRP 水平,治疗期间每日监测体温。

1.6 IL-6 和 CRP 检测 使用酶联免疫法检测血清和乳汁中的 IL-6,使用夹心酶联免疫法检测血清和乳汁中的 CRP。人 IL-6 试剂盒(上海恒远生物科技有限公司,批号 091123D),人高敏 CRP 酶联免疫试

剂和乳痈乳炎。本研究从急性炎症细胞因子的变化探讨使用活血解毒丸治疗急性乳腺炎的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 河南中医学院第一附属医院乳腺外科 2012 年 5 月 1 日—2015 年 5 月 1 日间收治的 201 例哺乳期急性乳腺炎患者,随机分为治疗组和对照组。其中治疗组 96 例,年龄(27.3 ± 13.4)岁,病程(3.7 ± 2.1) d;对照组 105 例,年龄(26.7 ± 16.1)岁,病程(4.2 ± 2.5) d。患者治疗期间依从性良好,无脱落。两组患者的产次,发病部位,病程等一般资料均无显著差异,具有可比性。见表 1。

剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号 080223FL)。所有样本重复检测 3 次。

1.7 疗效判定 根据《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[8]中“急性乳腺炎”的疗效判断标准,治愈:乳房疼痛和压痛症状消失,乳房硬结消失。好转:乳房疼痛和压痛消失或减轻,乳房硬结缩小。无效:治疗后症状和体征无改善。

总有效率 = 治愈率 + 好转率

1.8 统计学方法 使用 SPSS 21.0 软件包进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分率表示。治疗前后的计量资料采用配对 *t* 检验,等级资料采用秩和检验,计数资料采用卡方检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学显著性。

2 结果

2.1 两组患者治疗总有效率比较 治疗 7 d 后,治疗组治愈率,好转率,无效率分别为 97.9%, 2.1%, 0%, 对照组治愈率,好转率,无效率分别为 68.6%, 17.1%, 14.3%。治疗组总有效率为 100%,对照组总有效率为 85.7%。治疗组优于对照组(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗总有效率比较

Table 2 Comparison of total effective rate between treatment group and control group

组别	例数	治愈/例(%)	好转/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
治疗	96	94(97.9)	2(2.1)	0(0)	100 ¹⁾
对照	105	72(68.6)	18(17.1)	15(14.3)	85.7

注:与对照组比较¹⁾ *P* < 0.05。

2.2 两组患者血清和乳汁炎症细胞因子水平比较 两组治疗后血清和乳汁 IL-6, CRP 水平均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$), 治疗组血清和乳汁 IL-6, CRP 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者白细胞计数和分类比较 两组治疗后白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞计数较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组白细胞、中性粒细胞计数明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者血液以及乳汁 IL-6 和 CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum and milk IL-6 and CRP Levels between treatment group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	样本	例数	IL-6/ng·L ⁻¹		CRP/mg·L ⁻¹	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	血清	96	546.89 ± 231.67	2.33 ± 1.46 ^{1,2)}	42.12 ± 13.56	9.53 ± 4.88 ^{1,2)}
对照		105	561.92 ± 224.45	13.77 ± 5.97 ¹⁾	40.29 ± 11.94	15.30 ± 7.62 ¹⁾
治疗	乳汁	96	515.52 ± 189.37	1.98 ± 1.34 ^{1,2)}	39.59 ± 10.87	8.92 ± 3.75 ^{1,2)}
对照		105	500.43 ± 190.70	15.65 ± 8.21 ¹⁾	39.73 ± 10.18	14.61 ± 11.34 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

表 4 治疗组与对照组白细胞计数和分类比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of leukocyte count and classification between treatment group and control group ($\bar{x} \pm s$) × 10⁹/L

组别	例数	时间	白细胞	中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞
治疗	96	治疗前	11.52 ± 3.24	8.82 ± 3.56	1.96 ± 1.11	0.55 ± 0.22
		治疗后	6.41 ± 2.32 ^{1,2)}	4.45 ± 1.02 ^{1,2)}	1.67 ± 1.02 ¹⁾	0.28 ± 0.13 ¹⁾
对照	105	治疗前	12.34 ± 2.67	8.94 ± 4.01	1.89 ± 1.21	0.53 ± 0.19
		治疗后	9.86 ± 2.21 ¹⁾	5.89 ± 2.14 ¹⁾	1.77 ± 1.35 ¹⁾	0.26 ± 0.09 ¹⁾

2.4 两组患者不良事件比较 在研究期间,治疗组中不良事件发生率为 3.1%,其中 1 例患者在输液第 3 天时发生呕吐,2 例患者治疗期间发生失眠,上述事件的严重度均为轻度,研究者判断均与研究药物不相关;对照组中不良事件发生率为 1.0%,其中 1 例患者皮肤输液处出现红肿和红斑,更换注射部位后新注射部位未再次发生,原红肿处在治疗结束 1 周之后治愈。

3 讨论

金黄色酿脓葡萄球菌、大肠埃希菌、B 族链球菌是引起急性乳腺炎的常见致病菌^[9-11]。大量研究显示,细菌载量与疾病严重程度并不一致^[11-13],而全身免疫应答与疾病严重程度的相关性较感染本身更显著^[14]。国外对 466 例健康哺乳期妇女开展的研究显示,将近 1/3 的受试者乳汁中检测到高负荷的感染致病菌,对 192 例乳腺炎妇女进行研究发现,乳腺炎症状的严重程度与乳汁中金黄色葡萄球菌和 B 族链球菌的病毒量无相关性^[11]。此外,上述这些致病菌常常存在于鼻腔,或为皮肤正常菌群,这提示单纯地出现致病菌并不足以引起疾病^[15-17]。

西医治疗急性乳腺炎大多针对病原体采用抗生素治疗,此法虽然能够迅速控制感染,但不能针对感染引起的全身性炎症反应进行综合调理。在某些急性乳腺炎病例中并未发现大量致病菌,对于这些患者单纯地使用抗生素难以有效治疗。急性乳腺炎属

于中医学“乳痈”范畴。中医认为乳痈的主要原因是乳头破裂,畸形或内陷等,加之乳汁过多分泌,或因风邪外袭,乳汁瘀滞,败乳蓄积,从而化热酿肿。因此,中医主张“乳痈”应以清热解毒,通乳散结,消肿止痛施治。活血解毒丸主治脏腑毒热,气血凝滞引起的痈毒初起和乳痈乳炎,内含乳香、没药(醋炙)、蜈蚣、黄米、石菖蒲、雄黄 6 味中药。主药雄黄具有解毒消肿作用。蜈蚣具有活血通络,攻毒散结以及止痛作用,石菖蒲具有理气活血作用,两者共为辅药。乳香和没药共为佐药,具有行气散瘀,消肿止痛之功。诸药合用,综合发挥解毒消肿,活血止痛的作用。

IL-6 和 CRP 是与急性乳腺炎紧密相关的蛋白标志物。大量研究显示,血清和乳汁中的 IL-6 和 CRP 水平在乳腺急性炎症病程中显著升高^[18-19],并且与急性乳腺炎症状的严重程度显著相关。IL-6 在炎症早期升高并发挥作用,IL-6 水平的升高不仅能够激活多个炎症反应信号通路,而且能够通过激活核转录因子- κ B 级联反应从而导致乳汁分泌和蛋白合成减少^[20-23]。因此,降低 IL-6 水平对于哺乳期妇女具有重要意义。CRP 是由炎症细胞因子诱导产生的急性炎症反应期蛋白,对于感染和恢复的提示作用早于体温和白细胞计数,而且不受性别,年龄,贫血等因素的影响,在急性乳腺炎中具有诊断价值^[24]。在本项研究中,两组患者通过抗生素治疗后

血清和乳汁 IL-6, CRP 水平, 白细胞计数均显著降低, 在加用活血解毒丸的患者中降低更显著, 这说明西药治疗急性乳腺炎能够针对致病菌迅速控制感染, 而中西医结合治疗急性乳腺炎能够在此基础上更有效地平衡全身炎症反应状态, 从而控制全身和局部症状并促进泌乳功能的维持, 这对于哺乳期妇女具有特殊意义。此外, 在研究中观察到急性乳腺炎患者接受活血解毒丸治疗 7 d 无严重不良反应, 提示该药安全性好, 能够被患者良好地耐受。

综上所述, 采用活血解毒丸对急性乳腺炎进行中西医结合辨证施治, 具有标本兼治的功效, 值得在临床上广泛应用。

[参考文献]

[1] 刘聪, 刘玉红. 手法按摩配合中药内服外敷治疗急性乳腺炎 200 例[J]. 河南中医, 2013, 33(4): 558.

[2] Tang L, Lee A H, Qiu L, et al. Mastitis in Chinese breastfeeding mothers; a prospective cohort study [J]. Breastfeed Med, 2014, 9(1): 35-38.

[3] Scott J A, Robertson M, Fitzpatrick J, et al. Occurrence of lactational mastitis and medical management; a prospective cohort study in Glasgow [J]. Int Breastfeed J, 2008, 25(3): 21.

[4] Kinlay J R, O'Connell D L, Kinlay S. Risk factors for mastitis in breastfeeding women; results of a prospective cohort study [J]. Aust N Z J Public Health, 2001, 25(2): 115-120.

[5] Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, et al. Lactation mastitis; occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States [J]. Am J Epidemiol, 2002, 155(2): 103-114.

[6] Vogel A, Hutchison B L, Mitchell E A. Mastitis in the first year postpartum [J]. Birth, 1999, 26(4): 218-225.

[7] Amir L H, Forster D, Mclachlan H, et al. Incidence of breast abscess in lactating women; report from an Australian cohort [J]. BJOG, 2004, 111(12): 1378-1381.

[8] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 478-488.

[9] 王灵燕, 金璐, 周芳. 急性乳腺炎病原菌分布与耐药分析[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(1): 39-41.

[10] Osterman K L, Rahm V A. Lactation mastitis: bacterial cultivation of breast milk, symptoms, treatment, and outcome [J]. J Hum Lact, 2000, 16(4): 297-302.

[11] Kvist L J, Larsson B W, Hall Lord M L, et al. The role of

bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment [J]. Int Breastfeed J, 2008, 3(1): 1-6.

[12] Fetherston C. Mastitis in lactating women: physiology or pathology? [J]. Breastfeed Rev, 2001, 9(1): 5-12.

[13] Lindberg E, Nowrouzian F, Adlerberth I, et al. Long-time persistence of superantigen-producing Staphylococcus aureus strains in the intestinal microflora of healthy infants [J]. Pediatr Res, 2000, 48(6): 741-747.

[14] Ingman W V, Glynn D J, Hutchinson M R. Inflammatory mediators in mastitis and lactation insufficiency [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2014, 19(2): 161-167.

[15] Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks [J]. Clin Microbiol Rev, 1997, 10(3): 505-520.

[16] Zdravilek J. Staphylococcus aureus at a maternity ward. I. Colonization of mothers and neonates and survival of various S. aureus types in colonized individuals [J]. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol, 1988, 32(1): 49-57.

[17] Barbosa-Cesnik C, Schwartz K, Foxman B. Lactation mastitis [J]. JAMA, 2003, 289(13): 1609-1612.

[18] Fetherston C M, Lai C T, Hartmann P E. Relationships between symptoms and changes in breast physiology during lactation mastitis [J]. Breastfeed Med, 2006, 1(3): 136-145.

[19] Fetherston C M, Wells J I, Hartmann P E. Severity of mastitis symptoms as a predictor of C-reactive protein in milk and blood during lactation [J]. Breastfeed Med, 2006, 1(3): 127-135.

[20] Connelly L, Barham W, Pigg R, et al. Activation of nuclear factor kappa B in mammary epithelium promotes milk loss during mammary development and infection [J]. J Cell Physiol, 2010, 222(1): 73-81.

[21] Fetherston C. Characteristics of lactation mastitis in a Western Australian cohort [J]. Breastfeed Rev, 1997, 5(2): 5-11.

[22] Michie C, Lockie F, Lynn W. The challenge of mastitis [J]. Arch Dis Child, 2003, 88(9): 818-821.

[23] Ingman W V, Glynn D J, Hutchinson M R. Inflammatory mediators in mastitis and lactation insufficiency [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2014, 19(2): 161-167.

[24] 漆明, 蒋庆军, 韦海春, 等. C 反应蛋白检测在哺乳期急性乳腺炎初期诊断中的应用 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(22): 5333-5334.

[责任编辑 张丰丰]