

银甲丸加减治疗腹腔镜术后湿热瘀结盆腔炎症性不孕

陈芳^{1*}, 关海霞²

- (1. 新疆医科大学第四附属医院, 乌鲁木齐 830000;
2. 察布查尔县妇幼保健院, 新疆 察布查尔 835300)

[摘要] **目的:**观察银甲丸加减治疗腹腔镜术后盆腔炎症性不孕的疗效及对炎症反应和血液流变学的影响。**方法:**将 133 例患者按数字表法随机分为对照组(65 例)和观察组(68 例)。两组均采用腹腔镜手术治疗。对照组术后给予盐酸左氧氟沙星片和甲硝唑片抗感染治疗,疗程 14 d。观察组在对照组治疗的基础上加用银甲丸加减治疗,连续使用 3 个月。2 个月经周期后,两组均可试孕,连续观察 6 个月经周期,至获得妊娠,后继续随访 3 个月。观察 6 个月经周期内的妊娠率和异位妊娠率,于治疗前及术后 3 个月进行湿热瘀结评分、并检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6 (IL-6),白细胞介素-10 (IL-10)和血液流变学。**结果:**观察组妊娠率为 66.17%,对照组为 47.69%,观察组妊娠率高于对照组($P < 0.05$);观察组异位妊娠率为 2.22%,低于对照组的 12.9%,组间比较差异无统计学意义;术后 3 个月观察组湿热瘀结评分低于对照组($P < 0.01$);术后 3 个月观察组血清 TNF- α 和 IL-6 水平均低于对照组,IL-10 水平高于对照组($P < 0.01$);术后 3 个月观察组全血黏度(高、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原和血小板聚集率等血流变学指标低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在腹腔镜手术后采用银甲丸加减治疗湿热瘀结证盆腔炎症性不孕患者,能提高妊娠率,改善症状,其作用机制可能与减轻炎症反应,改善血液流动性有关。

[关键词] 盆腔炎症性不孕; 湿热瘀结; 银甲丸加减; 腹腔镜; 炎症反应; 血液流变学

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)16-0195-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016160195

Modified Yinjia Pills in Treatment of Infertility with Damp Heat and Blood Stasis Due to Chronic Pelvic Inflammation After Laparoscopy

CHEN Fang^{1*}, GUAN Hai-xia²

- (1. The Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China;
2. Chabuchar County Maternal and Child Health Hospital, Chabuchar 835300, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative effect of modified Yinjia pills in treating infertility due to chronic pelvic inflammation after laparoscopy, and the influence on inflammatory reaction and hemorheology. **Method:** One hundred and thirty-three patients were randomly divided into control group (65 cases) and observation group (68 cases) by random number table. Both groups received laparoscopic surgery. After the surgery, patients in control group received the levofloxacin hydrochloride tablets and metronidazole tablets for anti-infection. The courses of treatment were 14 days. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were given modified Yinjia pills for 3 months. After two menstrual cycles, both groups could be put into the pregnancy test, and observed consecutively for six menstrual cycles. The follow-up visit shall last for three months after getting pregnant. Pregnancy rate and ectopic pregnancy rate were observed within 6 menstrual cycles. And before treatment, and 3 months later after the surgery, scores of damp heat and blood stasis were graded, and levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) and hemorheology were

[收稿日期] 20151211(229)

[基金项目] 乌鲁木齐市卫生局科技基金项目(2013yx1206)

[通讯作者] *陈芳,副主任医师,从事中医妇科不孕症、月经不调、盆腔炎症性疾病的临床工作, Tel: 13579256899, E-mail: 13609981686@139.com

detected. **Result:** The pregnancy rate in observation group was 66.17%, which was superior to 47.69% in control group ($P < 0.05$). And ectopic pregnancy rate in observation group was 2.22%, which was lower than 12.90% in control group, but no statistical significance between the two groups. Three months later after the surgery, score of damp heat and blood stasis and levels of TNF- α and IL-6 were lower than that in control group ($P < 0.01$), level of IL-10 was higher than in control group ($P < 0.01$). And the whole blood viscosity (high and low cut), plasma viscosity, fibrinogen and platelet aggregation rate in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Modified Yinjia pills in treating infertility due to chronic pelvic inflammation after laparoscopy can improve pregnancy rate, and ameliorate symptoms on infertility due to chronic pelvic inflammation after laparoscopy, and its mechanism of action may be correlated to alleviation of inflammatory response and blood fluidity.

[**Key words**] infertility due to chronic pelvic inflammation; damp heat and blood stasis; modified Yinjia pills; laparoscope; inflammatory response; hemorheology

盆腔炎 (Pelvic infection, PID) 是指子宫内膜炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿、盆腔腹膜炎等性生殖及其周围组织的炎症,若未得到及时有效的治疗,转变成慢性盆腔炎,反复发作,会导致盆腔及相关器官的解剖结构以及功能异常,甚至内分泌及免疫功能异常,影响患者的生育功能,从而出现不孕^[1]。腹腔镜能松解粘连、造口,恢复输卵管卵巢解剖关系,为受孕创造了根本条件。但腹腔镜术不可能解决所有病灶,且手术本身可加重组织的充血水肿,甚至可造成感染扩散,术后再次粘连及梗阻的问题,不孕的复发率高异位妊娠的风险增大,而采用中药辅助腹腔镜能改善症状,提高妊娠率,成为临床值得采用的有效方案^[2-3]。

王渭川先生是全国著名的中医学家,中医当代妇科八大家之一,擅长治疗多种妇科疑难杂症,其治疗妇科疾病之温、清、攻、补、消、和六法广泛指导临床。对于盆腔炎以湿热瘀立论,创新研制银甲系列方用于临床颇佳疗效^[4]。银甲丸具有清热利湿,活血消癥,软坚散结之功,用于湿热瘀结型慢性盆腔炎具有较好的疗效^[5]。本研究观察了银甲丸加减配合腹腔镜术后治疗盆腔炎性不孕的疗效,并探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共筛选了 150 例已婚患者,均来源于 2013 年 1 月—2014 年 5 月新疆医科大学第四附属医院妇科。随机按数字表法分为对照组和观察组各 75 例。对照组脱落、失访 10 例,完成 65 例,年龄 24~40 岁,平均(28.9±6.2)岁;慢性盆腔炎病程 3~9 年,平均(4.5±3.2)年;不孕史 2~6 年,平均(2.8±1.9)年;病史:曾经有孕 39 例,腹部或盆腔手术史 26 例。观察组脱落、失访 7 例,完成

68 例,年龄 23~39 岁,平均(29.2±6.6)岁;慢性盆腔炎病程 3~10 年,平均(4.6±3.1)年;不孕史 2~6 年,平均(2.9±1.8)年;病史:曾经有孕 41 例,腹部或盆腔手术史 27 例。两组患者年龄、病程和病史等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 慢性盆腔炎诊断标准参照《妇产科学》^[6]制定。下腹坠胀疼痛或腰骶部胀痛,常在劳累、性交后、月经前后加重,月经量多或经期延长;带下量增多,色白或黄,或脓性分泌物;不孕;子宫活动受限或粘连固定,或一侧或两侧触及条索状增粗,输卵管或盆腔一侧或两侧触及囊性肿物或子宫一侧或两侧扣及片状增厚、压痛,或有宫骶韧带增粗、变硬、触痛;不孕是指夫妇同居 1 年以上,性生活正常,从未采取任何避孕措施而不孕者^[6]。中医湿热瘀结证辨证参照《中药新药临床研究指导原则》。主证:下腹胀痛或刺痛,痛处固定;腰骶胀痛;带下量多,色黄质稠。次证:神疲乏力;经期腹痛加重;月经量多或伴经期延长;小便黄;大便干燥或塘而不爽,舌质红或暗红,或见边尖瘀点或瘀斑,苔黄腻或白腻,脉弦滑或弦涩。

1.3 纳入标准 ①符合上述盆腔炎性不孕的诊断标准;②符合湿热瘀结证诊断标准;③腹腔镜下盆腔粘连程度评分评为轻度、中度患者^[7];④年龄不超过 40 岁;⑤均取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①合并妇科肿瘤、子宫内膜异位症等疾病;②重度粘连患者;③合并明显兼证者;④男方原因导致的不孕;⑤排卵障碍、免疫缺陷等其他原因造成的不孕;⑥合并严重的心、肝、肾、造血系统疾患及精神障碍者。

1.5 治疗方法 两组患者均于月经净后 3~7 d 行腹腔镜手术。术后对照组口服盐酸左氧氟沙星片

(上海复旦复华药业有限公司, 国药准字 H20083381), 0.1 g/次, 2 次/d; 甲硝唑片(哈药集团制药六厂, 国药准字 H23021124) 0.4 g/次, 3 次/d。疗程 14 d。观察组在对照组治疗的基础上加用银甲丸加减, 基本药物: 金银花 12 g, 连翘 12 g, 红藤 20 g, 蒲公英 30 g, 醋鳖甲 20 g, 紫花地丁 20 g, 生蒲黄 10 g, 麸炒椿根皮 10 g, 大青叶 10 g, 桔梗 12 g, 当归 15 g, 生薏苡仁 20 g, 炒五灵脂 9 g, 升麻 6 g, 路路通 12 g; 1 剂/d, 常规水煎煮 2 次, 取药液 300 mL, 分早晚 2 次内服。从术后开始, 连续使用 3 个月经周期, 经期停药。2 个月经周期后, 两组均可试孕, 连续观察 6 个月经周期, 或获得妊娠, 后继续随访 3 个月。

1.6 观察指标 ①观察 6 个月经周期内的妊娠率和异位妊娠率。②湿热瘀结证的评分, 分级评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》, 主要症状按无、轻、中、重分别记录 0, 2, 4, 6 分, 次要症状分别记录 0, 1, 2, 3 分。于治疗前和治疗后 3 个月进行评价。③肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-10 (IL-10) 水平的检测, 于术前及术后 3 个月经期后 7 d 空腹抽取静脉血 4 mL, 采用酶联免疫吸附法进行检测, 试剂盒(深圳晶美生物科技有限公司, 批号 2015051)。④检测血液流变学指标, 检测全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、血小板聚集率、纤维蛋白原等指标, 于治疗前和治疗后 3 个月进行评价。

表 2 两组患者治疗前后湿热瘀结证评分和血清 IL-6, IL-10 及 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of damp heat and blood stasis and levels of IL-6, IL-10 and TNF- α between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	湿热瘀结证/分	TNF- α / ng·L ⁻¹	IL-6/ ng·L ⁻¹	IL-10/ ng·L ⁻¹
对照	65	治疗前	22.71 \pm 4.78	35.71 \pm 6.83	3.45 \pm 0.77	30.51 \pm 8.14
		治疗后	15.53 \pm 3.81 ¹⁾	29.48 \pm 5.12 ¹⁾	2.96 \pm 0.64 ¹⁾	52.93 \pm 10.17 ¹⁾
观察	68	治疗前	23.46 \pm 5.15	34.52 \pm 6.47	3.51 \pm 0.79	31.64 \pm 7.92
		治疗后	6.03 \pm 1.19 ^{1,2)}	21.75 \pm 4.63 ^{1,2)}	2.51 \pm 0.70 ^{1,2)}	67.37 \pm 13.28 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

2.4 两组患者治疗前后血液流变学指标变化较 治疗后两组患者全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原和血小板聚集率等指标均较治疗前下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组上述指标均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

3 讨论

盆腔炎性疾病(PID)是一种常见病、多发病, 其病原学复杂、多重感染(有需氧菌感染、厌氧菌感染

1.7 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者妊娠情况比较 观察组妊娠率为 66.17%, 对照组为 47.69%, 观察组妊娠率高于对照组, 比较有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中观察组异位妊娠率为 2.22%, 低于对照组的 12.90%, 但组间比较无统计学意义, 见表 1。

表 1 两组患者妊娠情况比较

Table 1 Comparison of pregnancy between two groups 例(%)

组别	例数	妊娠率	异位妊娠率
对照	65	31(47.69)	4(12.90)
观察	68	45(66.17) ¹⁾	1(2.22)

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后湿热瘀结证评分比较 治疗后两组患者湿热瘀结证评分均较治疗前明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清 IL-6, IL-10 及 TNF- α 水平比较 治疗后两组患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平均较治疗前下降, 观察组下降更为明显 ($P < 0.01$); 两组患者 IL-10 均较治疗前升高, 观察组升高更为显著 ($P < 0.01$), 见表 2。

和非特异性感染), 缺乏特异的诊断, 从而导致这类疾病在治疗上也存在一定的困难^[8]。

腹腔镜手术能使输卵管通畅度, 为受孕创造基础, 是目前治疗盆腔炎症不孕的最主要手段。腹腔镜能够快速处理盆腔局部的病理改变, 但并不能完全消除整体的病理机制, 且术后再粘连阻塞的问题仍然存在; 腹腔镜也不能解决因 PID 导致的输卵管局部免疫功能异常、细胞因子分泌改变、激素分泌

表 3 两组患者治疗前后血液流变学指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of hemorheology indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	全血黏度/mPa·s		血浆黏度/mPa·s	纤维蛋白原/g·L ⁻¹	血小板聚集率/%
			200·s ⁻¹	3·s ⁻¹			
对照	65	治疗前	6.87 ± 0.64	13.92 ± 1.67	2.53 ± 0.48	4.55 ± 0.58	59.3 ± 6.59
		治疗后	6.31 ± 0.52 ¹⁾	12.26 ± 1.51 ¹⁾	2.14 ± 0.35 ¹⁾	4.09 ± 0.51 ¹⁾	52.4 ± 5.75 ¹⁾
观察	68	治疗前	6.91 ± 0.69	13.85 ± 1.62	2.61 ± 0.50	4.48 ± 0.56	60.9 ± 6.67
		治疗后	5.77 ± 0.48 ^{1,2)}	11.06 ± 1.47 ^{1,2)}	1.85 ± 0.33 ^{1,2)}	3.61 ± 0.42 ^{1,2)}	45.8 ± 5.58 ^{1,2)}

紊乱、阴道环境改变等原因造成不孕^[3],因此术后仍然需要进一步的治疗,以消除导致PID的病理机制,为受孕创造更有利的条件。

中医学将本病归为中医“妇人腹痛”“痛经”“不孕症”等范畴。临床以湿热瘀结证为多见,湿热与瘀血阻滞冲任、胞宫胞脉,“不通则痛”;阻于冲任、胞宫胞脉,则难以受孕;湿、热、瘀三邪相互胶着,难解难分,病情缠绵难愈^[9]。因此应治以清热除湿,化瘀止痛之法。

银甲丸王渭川教授所创。以金银花、连翘、紫花地丁、蒲公英、大青叶清热解毒,麸炒椿根皮、薏苡仁清热利湿,红藤解毒,活血通络,醋鳖甲活血软坚散结,生蒲黄、当归、炒五灵脂、路路通活血化瘀、通络止痛;桔梗化痰排脓;升麻清热解毒,升举阳气。对于慢性盆腔炎湿热瘀结证有较好临床疗效^[4-5]。

本组资料显示在腹腔镜手术后,给予银甲丸加减能提高盆腔炎性不孕患者的妊娠率,其有效达66.17%,且仅有2.22%的异位妊娠率。进一步的观察显示治疗对照组湿热瘀结评分有所下降,但仍显高,这也提示了腹腔镜手术虽然解决了输卵管通畅度,但没有完全解决盆腔炎性不孕(湿热瘀结证)患者的湿、热、瘀等病理机制。而采用银甲丸加减方内服后湿热瘀结证评分明显下降,改善了症状,从而为受孕创造了条件^[3]。

免疫炎症因子与本病关系近来也受到重视。TNF-α是一种促炎症因子,是炎症细胞因子网络的关键部分。TNF-α有明显的细胞毒性,与输卵管炎性损伤有关^[10]。IL-6是炎症反应的主要标志之一,具有多种生物学活性,参与PID炎症自身发展过程,并最终形成输卵管等局部组织粘连、促进肉芽纤维组织的生长^[11]。IL-10则是具有负性调节作用的多功能因子,能拮抗炎性介质,下调炎症反应^[11]。本研究显示治疗后观察组TNF-α和IL-6水平均低于对照组,IL-10水平高于对照组,提示了银甲丸加减能调节炎症反应,减轻了对性生殖器官的损伤。

同时还观察到银甲丸加减能改善患者血液流变学指标、全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、纤维蛋白原和血小板聚集率等,促进了血液流动性,有利于炎症的改善。

[参考文献]

[1] 陆彩华,张红. 不孕与盆腔炎症性疾病的相关性[J]. 山西医科大学学报,2014,45(10):970-972.

[2] 陈小平,陈靓芬,陶莉莉,等. 中药联合腹腔镜对盆腔炎性不孕患者肿瘤坏死因子α的影响[J]. 云南中医中药杂志,2013,34(6):16-19.

[3] 陶莉莉,傅艳红,朱玲,等. 中药联合腹腔镜治疗盆腔炎性不孕的疗效研究[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(3):56-59.

[4] 王宇慧,季晓黎,魏绍斌. 王渭川学术思想与临证经验探析[J]. 中华中医药杂志,2015,30(11):3937-3940.

[5] 范萌. 银甲丸加减治疗慢性盆腔炎湿热瘀结证临床观察[J]. 北京中医药,2012,31(7):524-526.

[6] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2008:246-247.

[7] 孙爱军,黄坚,周远征,等. 子宫输卵管碘油造影和腹腔镜检查对盆腔粘连不孕诊治价值的探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2008,24(5):369-371.

[8] 吴文湘,廖秦平. 盆腔炎性疾病的流行病学[J]. 实用妇产科杂志,2013,29(10):721-723.

[9] 袁新,孟安琪. 导师孟安琪教授治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎经验总结[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(7):219-220.

[10] 陶莉莉,陈小平,傅艳红,等. 腹腔镜术后中药治疗对盆腔炎性不孕患者肿瘤坏死因子-α,白细胞介素-6的影响[J]. 广州中医药大学学报,2012,29(3):227-231.

[11] 刘玉兰,时菁静,徐鸿雁,等. 盆炎平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,2014,20(1):193-197.

[责任编辑 何希荣]