

# 加味当归芍药散对慢性盆腔炎患者 MMP-2, ICAM-1, 血液流变学及炎症的影响

杨宝芹<sup>1</sup>, 李鲜<sup>1\*</sup>, 李玲玲<sup>2</sup>

(1. 河南省中医院, 郑州 450002; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450008)

**[摘要]** **目的:** 观察加味当归芍药散对慢性盆腔炎(CPID)患者基质金属蛋白酶-2(MMP-2), 细胞间黏附分子-1(ICAM-1), 血液流变学及炎症的影响。**方法:** 随机将2017年5月至2018年6月CPID患者分为观察组与对照组, 各37例, 对照组口服左氧氟沙星片和甲硝唑片治疗, 在对照组的基础上, 观察组给予加味当归芍药散水煎服。比较两组患者治疗前后的中医症状评分, MMP-2, ICAM-1, 白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-4, IL-10, 转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ), 粒-巨核细胞集落刺激因子(GM-CSF), 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), 全血黏度( $\eta$ <sub>b</sub>), 血浆黏度( $\eta$ <sub>p</sub>), 红细胞聚集指数(AI), 纤维蛋白原(Fib)水平。治并观察两组患者疗效、不良反应及复发情况。**结果:** 观察组临床疗效优于对照组( $Z = 2.791, P < 0.05$ )。观察组治疗后的下腹疼痛、腰骶疼痛、带下量多、月经量多、腹部压痛、疲乏症状评分均明显低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗后的MMP-2, ICAM-1, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF,  $\eta$ <sub>b</sub>,  $\eta$ <sub>p</sub>, AI, Fib水平均低于对照组( $P < 0.05$ ), 观察组治疗后的IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ <sub>1</sub>水平均高于对照组( $P < 0.05$ )。随访3个月, 观察组和对照组的复发率分别为2.70%, 21.62%, 观察组复发率低于对照组( $\chi^2 = 6.198, P < 0.05$ )。**结论:** 加味当归芍药散治疗CPID的临床疗效显著, 能有效缓解临床症状, 大大降低复发率, 这可能与改善调控MMP-2, ICAM-1水平, 抑制炎症反应, 改善血液流变学有关。

**[关键词]** 慢性盆腔炎; 加味当归芍药散; 基质金属蛋白酶-2; 细胞间黏附分子-1; 血液流变学; 促炎因子; 抗炎因子

**[中图分类号]** R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)21-0072-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191623

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190505.0919.010.html>

**[网络出版时间]** 2019-05-06 10:58

## Effect of Modified Danggui Shaoyao San on MMP-2, ICAM-1, Emorheology and Inflammation in Patients with Chronic Pelvic Inflammatory Disease

YANG Bao-qin<sup>1</sup>, LI Xian<sup>1\*</sup>, LI Ling-ling<sup>2</sup>

(1. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effect of modified Danggui Shaoyao San on matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), emorheology and inflammation in patients with chronic pelvic inflammatory disease. **Method:** Patients with chronic pelvic inflammatory disease during May 2017 to June 2018 were randomly divided into treatment group and control group, with 37 cases in each group. The control group was orally treated with levofloxacin tablets and metronidazole tablets. In addition to the therapy of the control group, the treatment group was also given modified Danggui Shaoyao San. Traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, MMP-2 and ICAM-1, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-4, IL-10, and transforming growth

**[收稿日期]** 20181204(012)

**[基金项目]** 河南省教育厅科学技术研究重点项目(15A360022)

**[第一作者]** 杨宝芹, 硕士, 从事中医药防治妇科疾病临床研究的临床研究, E-mail: yangbaoqin2006@163.com

**[通信作者]** \*李鲜, 硕士生导师, 主任医师, 从事中医药治疗中医内科疾病的临床研究, E-mail: yangbaoqin2006@163.com

factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), grain-megakaryocyte colony stimulating factor (GM-CSF), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), whole blood viscosity ( $\eta_b$ ), plasma viscosity ( $\eta_p$ ), erythrocyte aggregation index (AI), fibrinogen (Fib) before and after treatment were compared between two groups. The efficacy, adverse reactions and recurrence were observed in two groups. **Result:** The clinical efficacy of treatment group was better than that of the control group ( $Z = 2.791, P < 0.05$ ). The scores of lower abdominal pain, lumbosacral pain, subband pain, menstrual volume, abdominal tenderness and fatigue in treatment group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). MMP-2, ICAM-1, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF,  $\eta_b$ ,  $\eta_p$ , AI, Fib levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ), while IL-4, IL-10, TGF- $\beta_1$  levels in treatment group after treatment were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). After 3 months of follow-up, the recurrence rates of observation group and control group were 2.70% and 21.62%, respectively, with statistically significant differences ( $\chi^2 = 6.198, P < 0.05$ ). **Conclusion:** Modified Danggui Shaoyao San has a significant clinical efficacy in the treatment of CPID, and can effectively relieve clinical symptoms and greatly reduce the recurrence rate, which may be related to the improvement of the regulation of MMP-2 and ICAM-1 levels, the inhibition of inflammatory reactions and the improvement of hemorheology.

[**Key words**] chronic pelvic inflammation; modified Danggui Shaoyao San; matrix metalloproteinase-2; intercellular cell adhesion molecule-1; hemorheology; pro-inflammatory factors; anti-inflammatory factor

慢性盆腔炎 (CPID) 是临床常见的妇科慢性疾病之一, 主要指女性内生殖器及其周围结缔组织、盆腔腹膜的慢性炎症, 病程迁延及反复发作, 难以治愈<sup>[1-2]</sup>。CPID 病因复杂, 包括免疫、感染、病情迁移、病理改变、年龄等因素, 其病情非常顽固, 可造成患者月经紊乱、白带增多、腰腹疼痛及不孕等, 严重影响患者的生命健康<sup>[3-4]</sup>。目前, 临床没有有效治疗 CPID 的药物或手段, 西医主要采用抗生素控制病情, 但长期效果不佳, 容易使病原菌产生耐药性, 而易复发。中医在治疗慢性疾病的历史悠久, 标本兼治, 具有较好的治疗效果<sup>[5-6]</sup>。当归芍药散出自《金匮要略》卷下, 具有养血调肝、健脾利湿之功效, 主治妇人妊娠或经期、肝脾两虚、腹中拘急、绵绵作痛、头晕心悸、或下肢浮肿、小便不利、舌质淡、苔白腻者。本文在当归芍药散的基础上, 根据中医辨证论治, 结合临床经验, 形成加味当归芍药散, 观察其治疗 CPID 的效果。基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 是基质金属蛋白酶家族一员,

细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 是一种免疫球蛋白超家族成员, 有研究报道 MMP-2、ICAM-1 与 CPID 的发生、发展有密切关系<sup>[7-8]</sup>。同时, 有研究表明, CPID 患者血液流变学、炎症反应异常<sup>[9-10]</sup>。因此, 本文探讨加味当归芍药散对 CPID 的 MMP-2、ICAM-1、血液流变学及炎症因子的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2017 年 5 月至 2018 年 6 月河南省中医院就诊的 CPID 患者, 所有患者均符合纳入标准和排除标准, 共 74 例, 年龄 20 ~ 50 岁, 病程 2 个月 ~ 4 年。按随机数字表, 分为观察组和对照组, 各 37 例, 本研究获得河南省中医院伦理委员会批准 (批号 2017A-14), 整个治疗过程中, 未发生剔除和脱落病例。两组患者在年龄、病程、身体质量指数 (body mass index, BMI)、月经周期、病情程度分级等临床资料比较, 差异无统计学意义, 具有均衡可比性。见表 1。

表 1 两组患者临床基本资料比较

Table 1 Comparison of basic clinical data between two groups

组别	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , $n = 37$ ) / 岁	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , $n = 37$ ) / 年	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , $n = 37$ ) / $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	月经周期 ( $\bar{x} \pm s$ , $n = 37$ ) / d	病情程度分级 <sup>1)</sup> / 例		
					轻度	中度	重度
对照	37.44 ± 10.17	2.58 ± 1.01	22.45 ± 3.69	28.51 ± 3.32	14	8	23
观察	36.67 ± 8.94	2.64 ± 0.98	22.93 ± 3.03	27.94 ± 4.06	10	11	19

注: <sup>1)</sup> 病情程度分级按《中药新药临床研究指导原则》分级, 分轻度 ( $\leq 9$  分), 中度 (10 ~ 18 分), 重度 ( $\geq 19$  分)。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组制定的《盆腔炎性疾病诊治规范(修订版)》<sup>[11]</sup>中 CPID 的诊断标准,下腹部坠胀疼痛,腰骶部酸痛,有时伴肛门坠胀感,在劳累、性交后及经前可加重;白带增多;痛经或月经过多;影像学显示子宫后位或偏向一侧,一侧或双侧附件呈条索状增厚或有包块,并有压痛。

**1.2.2 中医诊断标准** 参照《中医妇科学》<sup>[12]</sup>,主证为下腹部坠胀疼痛;腰骶部酸痛或不适,带下量多,色白质稀。次证为形寒肢冷,经期腹痛加重,或月经延后、量少,色紫暗。舌质淡暗,苔白厚或腻,脉沉弦或弦紧。中医辨证为寒湿凝滞。

**1.3 纳入标准** ①符合 CPID 的中西医诊断标准;②年龄 20~50 岁;③近期 2 周内未使用抗生素等药物治疗;④患者知情并签订知情同意书。

**1.4 排除标准** 消化系统做过手术者;妊娠期或哺乳期妇女;糖尿病、肿瘤、急腹症、消化道出血者;心、肝、脾、肺、肾功能严重障碍者;过敏体质或对本研究药物过敏者;精神异常或不积极配合治疗者。

**1.5 剔除及脱落标准** 治疗过程中缺少数据或未按规定用药等影响疗效者,按剔除处理;中途放弃治疗或治疗过程中发生严重不良反应者,按脱落处理。

## 1.6 治疗方法

**1.6.1 对照组** 给予口服左氧氟沙星片[第一三共制药(北京)有限公司,国药准字 H20040091,0.5 g/片],1 片/次,1 次/日,口服甲硝唑片(上海信谊万象药业股份有限公司,国药准字 H31020379,0.2 g/片),2 片/次,2 次/日,治疗 4 周。

**1.6.2 观察组** 在对照组的基础上,观察组给予加味当归芍药散,方药组成:当归 9 g,白芍 24 g,艾叶 10 g,苍术 10 g,茯苓 12 g,蒲公英 10 g,白术 12 g,泽泻 24 g,川芎 15 g,威灵仙 15 g,路路通 15 g,党参片 10 g,山药 10 g,桑寄生 10 g,甘草片 6 g,所有饮片由河南省中医院中药房提供,并由该院赵旭教授鉴定均为正品。水煎服,1 剂/d,早晚各 1 次,治疗 4 周。

**1.7 疗效评价标准** 根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[13]</sup>和《妇产科学》<sup>[14]</sup>进行临床疗效评价,痊愈,下腹疼痛或腰骶疼痛不适等症状消失,B 超显示盆腔子宫和附件恢复正常,中医症状积分减少  $\geq 95\%$ ,停药 1 月内未复发;显效,下腹疼痛或腰骶疼痛不适等症状明显减轻,B 超显示盆腔子宫和附件恢复正常,包块缩小  $> 1/2$ ,中医症状积分减少  $\geq 70\%$ ;有效,下腹疼痛或腰骶疼痛不适等症状减轻,

B 超显示盆腔子宫和附件发生好转,包块缩小  $< 1/2$ ,中医症状积分减少  $\geq 30\%$ ;无效,临床症状和妇科检查及理化检查均无改善,甚至恶化,中医症状积分减少  $< 30\%$ 。

## 1.8 观察指标

**1.8.1 中医症状进行评分** 参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[13]</sup>进行评价,观察下腹疼痛、腰骶疼痛、带下量多、月经量多、腹部压痛、疲乏症状,记为 0~27 分,其中 0~9 分为轻度,10~18 分为中度,19~27 分为重度。

**1.8.2 疗效** 治疗后,观察两组患者的疗效。

**1.8.3 血清因子** 于治疗前及治疗后,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定血清中 MMP-2, ICAM-1, 白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-4, IL-10, 转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ), 粒-巨核细胞集落刺激因子(GM-CSF), 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司,批号分别为 171012, 171012, 170910, 180101, 171117, 170805, 171109, 180106, 171114。采用 ChemTron VISO 370 型自动黏度测量系统(优莱博技术有限公司)测定全血黏度( $\eta_b$ ),血浆黏度( $\eta_p$ ),红细胞聚集指数(AI),纤维蛋白原(Fib)。

**1.8.4 不良反应及复发情况** 观察整个治疗过程中的不良反应发生情况,并随访 3 个月,记录患者复发情况。

**1.9 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 进行相关统计分析,计量指标以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内及组间数据差异比较采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验,以  $P < 0.05$  表示数据差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 与对照组比较,观察组的临床疗效提高( $Z = 2.791, P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2	Comparison of efficacy between two groups			例(%)
组别	痊愈	显效	有效	无效
对照	3(8.11)	6(16.22)	12(32.43)	16(43.24)
观察	7(18.92) <sup>1)</sup>	12(32.43) <sup>1)</sup>	12(32.43)	6(16.22)

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者中医症状评分比较** 与本组治疗前比较,两组患者治疗后的下腹疼痛、腰骶疼痛、带下量多、月经量多、腹部压痛、疲乏症状评分均下降( $P < 0.05$ )。与对照组比较,观察组治疗后下腹

疼痛、腰骶疼痛、带下量多、月经量多、腹部压痛、疲乏症状评分均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的中医症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

Table 3 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome score before treatment and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

组别	时间	下腹疼痛	腰骶疼痛	带下量多	月经量多	腹部压痛	疲乏
对照	治疗前	18.34 ± 2.73	10.92 ± 1.71	14.38 ± 2.30	13.52 ± 2.37	10.61 ± 1.98	11.05 ± 1.79
	治疗后	12.06 ± 1.49 <sup>1)</sup>	8.76 ± 1.23 <sup>1)</sup>	10.73 ± 1.94 <sup>1)</sup>	8.05 ± 1.95 <sup>1)</sup>	8.06 ± 1.52 <sup>1)</sup>	8.24 ± 1.63 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	17.92 ± 2.74	11.14 ± 1.68	14.86 ± 2.51	14.14 ± 2.76	11.13 ± 3.76	10.75 ± 1.20
	治疗后	6.04 ± 1.53 <sup>1,2)</sup>	6.60 ± 1.17 <sup>1,2)</sup>	7.01 ± 2.12 <sup>1,2)</sup>	3.74 ± 1.01 <sup>1,2)</sup>	4.13 ± 1.55 <sup>1,2)</sup>	5.17 ± 1.34 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 4~6 同)。

**2.3 两组患者血清 MMP-2 和 ICAM-1 水平比较**  
与本组治疗前比较,两组患者治疗后 MMP-2, ICAM-1 水平均出现明显下降 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较,观察组治疗后的 MMP-2, ICAM-1 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后的血清 MMP-2 和 ICAM-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

Table 4 Comparison of serum MMP-2 and ICAM-1 before treatment and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

组别	时间	MMP-2	ICAM-1
对照	治疗前	925.89 ± 114.79	262.73 ± 35.30
	治疗后	868.26 ± 90.56 <sup>1)</sup>	244.70 ± 27.84 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	917.18 ± 110.20	258.93 ± 21.86
	治疗后	803.63 ± 103.38 <sup>1,2)</sup>	217.43 ± 25.31 <sup>1,2)</sup>

表 5 两组患者治疗前后的炎症标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

Table 5 Comparison of inflammatory marker level before treatment and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

组别	时间	促炎因子				抑炎因子		
		TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-1 $\beta$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	GM-CSF/ng·L <sup>-1</sup>	IL-4/ng·L <sup>-1</sup>	IL-10/ng·L <sup>-1</sup>	TGF- $\beta_1$ /mg·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	62.73 ± 20.18	121.06 ± 40.79	156.17 ± 48.25	28.47 ± 4.29	31.87 ± 7.52	16.75 ± 6.80	19.34 ± 2.73
	治疗后	42.61 ± 14.53 <sup>1)</sup>	85.51 ± 28.65 <sup>1)</sup>	110.34 ± 47.12 <sup>1)</sup>	22.84 ± 3.67 <sup>1)</sup>	37.66 ± 8.90 <sup>1)</sup>	24.62 ± 8.45 <sup>1)</sup>	22.58 ± 3.40 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	58.48 ± 15.27	117.83 ± 35.71	150.62 ± 54.84	29.01 ± 3.76	32.25 ± 6.24	17.06 ± 8.42	18.96 ± 2.90
	治疗后	38.39 ± 13.91 <sup>1,2)</sup>	70.73 ± 24.74 <sup>1,2)</sup>	79.52 ± 37.04 <sup>1,2)</sup>	19.38 ± 2.59 <sup>1,2)</sup>	45.13 ± 9.76 <sup>1,2)</sup>	30.54 ± 9.10 <sup>1,2)</sup>	26.39 ± 4.07 <sup>1,2)</sup>

表 6 两组患者治疗前后的血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

Table 6 Comparison of hemorheology index before treatment and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 37$ )

组别	时间	$\eta_b$ /mPa·s	$\eta_p$ /mPa·s	AI	Fib/g·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	4.07 ± 0.28	1.87 ± 0.33	5.65 ± 2.04	4.49 ± 0.62
	治疗后	3.56 ± 0.21 <sup>1)</sup>	1.53 ± 0.28 <sup>1)</sup>	5.23 ± 1.99 <sup>1)</sup>	3.15 ± 0.59 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	4.12 ± 0.23	1.91 ± 0.42	5.71 ± 2.16	4.53 ± 0.57
	治疗后	3.11 ± 0.17 <sup>1,2)</sup>	1.25 ± 0.24 <sup>1,2)</sup>	4.71 ± 1.93 <sup>1,2)</sup>	2.76 ± 0.43 <sup>1,2)</sup>

复发,复发率分别为 2.70%, 21.62%, 与对照组比较,观察组复发率降低 ( $\chi^2 = 6.198, P < 0.05$ )。

**2.4 两组患者促炎/抗炎因子比较** 与本组治疗前比较,两组患者治疗后 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF 水平均出现明显下降 ( $P < 0.05$ ), IL-4, IL-10, TGF- $\beta_1$  水平均出现明显上升 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较,观察组治疗后 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), IL-4, IL-10, TGF- $\beta_1$  水平均升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

**2.5 两组患者血液流变学指标比较** 与本组治疗前比较,两组患者治疗后的  $\eta_b, \eta_p, AI, Fib$  水平均出现明显下降 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较,观察组治疗后的  $\eta_b, \eta_p, AI, Fib$  水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

**2.6 两组患者不良反应及复发情况比较** 整个治疗过程中,所有患者均未发生明显的不良反应。随访 3 个月,观察组和对照组分别有 1 例, 8 例患者

### 3 讨论

现代医学将输卵管炎、子宫内膜炎、输卵管卵巢

脓肿等归类到 CPID 的范畴,CPID 已经成为了影响女性生活质量的重大隐患<sup>[15]</sup>。若 CPID 得不到有效的治疗或治疗不彻底,炎症持续刺激机体组织,导致盆腔结缔组织增生,周围组织黏连,抗炎药物不易进入,导致病情难以治愈。CPID 病理变化是促炎/抗炎因子相互作用、血液微循环障碍、局部免疫调节共同参与的结果<sup>[16]</sup>。因此,本文从促炎/抗炎因子相互作用、血液流变学、其他炎症反应相关因子 3 个方面进行观察,旨在探讨加味当归芍药散干预 CPID 的作用机制。

中医认为,CPID 属于“带下病”“妇人腹痛”“月经不调”“癥瘕”等范畴,其病因主要是经期、流产、产后调护不当,感受寒湿阴冷,或手术不洁,或劳累过度、精神情绪刺激,湿热、湿毒之邪乘虚而入,水湿与气血互结,蕴积胞脉,气滞血瘀,不通则痛,久则内结成瘕<sup>[17]</sup>。因此,CPID 的病位在肝、脾、瘀、滞、湿、浊阻滞肝经气血,运行受阻、经脉不通或不荣而疼痛,血瘀又可导致脏腑气机不利,津液运输受阻,凝聚成湿,湿阻可致血瘀,血瘀又加重湿阻<sup>[18]</sup>。病情迁延不愈,耗气伤血,加之妇女多愁善感,多表现虚实夹杂型。当归芍药散主治妇人腹中诸疾痛,后人根据《金匮要略》的启示,凡输卵管肿胀、盆腔炎、膀胱炎、宫颈炎、子宫肌瘤等妇人腹中痛,均当归芍药散治之,治疗效果较佳。加味当归芍药散方中以甘、辛、温之当归为君药,养血活血;川芎活血化痰,与当归共同治血,调血柔肝;白芍缓急止痛,艾叶温经止血、散寒止痛,两药共同治痛;苍术燥湿健脾、祛风散寒,白术健脾燥湿,泽泻淡渗利湿,茯苓健脾利湿,四药共同治湿,可祛寒、补脾渗湿;再辅以党参补中益气、和胃生津,蒲公英清湿热、利尿散结,桑寄生益肝肾、强筋骨、祛风湿,山药滋养强壮、助消化,路路通、威灵仙祛湿疏通经脉,甘草片缓急止痛、调和诸药。全方共奏养血疏肝、缓急止痛、健脾利湿、活血化瘀之功效。本文结果显示,观察组临床疗效优于对照组,提示加味当归芍药散联合西药治疗的效果明显提高,且治疗后患者的下腹疼痛、腰骶疼痛、带下量多、月经量多、腹部压痛、疲乏等症状得到明显改善,尤其能缓解患者下腹疼痛和腰骶疼痛症状,减轻了患者的疼痛。同时发现在整个治疗过程中,观察组并未增加不良反应,复发率也从 21.62% 降到了 2.70%,说明加味当归芍药散治疗的安全性较高,能显著控制疾病的复发。

在炎症长期刺激下,引起局部炎性细胞浸润,纤维组织增生,从而引发周围组织黏连,盆腔炎性

包块,这个病理过程与多种细胞因子、生长因子、黏附因子等免疫分子调控有关<sup>[19]</sup>。ICAM-1 介导白细胞与内皮细胞黏附、迁移到组织,在机体炎症状态下,ICAM-1 表达增多,参与炎症反应过程中<sup>[20]</sup>。MMP-2 是基质降解过程中核心酶成分之一,主要与炎症反应、组织修复等生理病理过程中细胞外基质的降解及重建密切相关<sup>[21]</sup>。本文中经加味当归芍药散治疗后患者的 MMP-2 和 ICAM-1 水平降低,说明加味当归芍药散能通过抑制 MMP-2 和 ICAM-1 释放,可能抑制盆腔炎进一步病变,促进组织修复。

CPID 的发病机制尚不明确,但机体内的炎症反应是其中病情发展的重要环节,炎症反应诱导的炎症因子、趋化因子、酶等催化周围的内环境,使得盆腔组织更容易受到侵蚀<sup>[22]</sup>。Th1 细胞和 Th2 细胞是 T 淋巴细胞的辅助性 T 细胞,Th1/Th2 之间的动态平衡与机体免疫反应有关。Th1 细胞主要分泌 IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  等因子,其 TNF- $\alpha$  能在炎症反应中大量释放,并诱导促炎因子的释放,同时增强炎症细胞外蛋白的分解参与机体炎症反应,导致盆腔组织进一步损伤<sup>[23]</sup>。Th2 细胞主要分泌 IL-4, IL-10 等因子,IL-4, IL-10 均是抗炎因子,抑制促炎症细胞因子产生的功能,降低炎症细胞活性,在炎症负反馈反应发挥重要作用<sup>[24]</sup>。本文中患者治疗后的 TNF- $\alpha$  水平下降,IL-4, IL-10 水平上升,这提示通过调控 CPID 的 TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10 等因子的水平,改善 Th1/Th2 细胞的免疫失衡,是 Th1/Th2 重新恢复动态平衡。IL-1 $\beta$  是一种炎症细胞因子,由巨噬细胞分泌,能诱导促炎症细胞因子,促进炎症反应<sup>[25]</sup>。IL-6 是常见的促炎症介质,可加重组织的损伤和炎症的产生<sup>[26]</sup>。GM-CSF 是内皮细胞在损伤下释放的一种多肽类激素样造血生长因子,是机体炎症反应的一种敏感性标志物。有研究证实,在炎症过程中,CPID 患者 GM-CSF 异常高表达,说明 GM-CSF 参与 CPID 的发生、发展过程<sup>[27]</sup>。TGF- $\beta_1$  是一种调节细胞生长的因子,可以下调过度的免疫反应,抑制炎症反应,还可抑制 T 细胞, B 细胞的凋亡以及多种炎症介质的表达<sup>[28]</sup>。本研究显示治疗后 IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF 等促炎因子的分泌得到抑制, TGF- $\beta_1$  等抑炎因子的分泌得到促进,提示加味当归芍药散能抑制促炎因子分泌,促进抑炎因子释放,减轻致炎因子的表达,抑制炎症反应,减轻了炎症损伤,有效地保护盆腔组织。

在 CPID 的发生、发展的过程中,机体组织受到损伤,微循环状态遭到一定程度的破坏。有研究

表明,与正常健志愿者比较,CPID 患者的血液流变学相关指标会出现异常<sup>[29]</sup>。“滞”“湿”“瘀”“浊”是 CPID 的重要病理因素,当四者合而为患时,加剧病理损害,可进一步加重脏腑功能失调,CPID 患者血液多呈现浓、粘、凝、滞的状态,其发生与微循环障碍密切相关。本文结果显示,观察组治疗后的  $\eta_b$ ,  $\eta_{sp}$ , AI, Fib 水平降低,且低于对照组,提示加味当归芍药散能降低 CPID 患者的血浆黏度,促进血液微循环,改善血液流变学情况。

从上述结果可知,加味当归芍药散治疗 CPID 的临床疗效显著,能有效缓解临床症状,大大降低复发率,这可能与改善调控 MMP-2, ICAM-1 水平,抑制炎症反应,改善血液流变学有关。

[参考文献]

[1] CHENG Y, YUAN Y, JIN Y, et al. Acupuncture for chronic pelvic inflammatory disease: a systematic review protocol [J]. *Medicine ( Baltimore )*, 2018, 97 (13): e0225.

[2] ZHANG L S, YANG F W, ZHANG J H, et al. Guizhi Fuling capsule pill treatment for chronic pelvic inflammatory disease: a systematic review of randomized clinical trials [J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42 (8): 1500-1509.

[3] 张秀荣,郝浩,银蒲四逆四妙失笑散加减辨治盆腔炎性疾病远期后遗症及对免疫-炎症因子的调节作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(11): 179-184.

[4] 符泽美,李丽娟,王爱丽. 加味少腹逐瘀汤治疗盆腔炎性疾病后遗症-慢性盆腔痛寒湿凝滞证的临床分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(10): 200-205.

[5] 冯潇潇,姚魁武,袁圆,等. 经方在慢性盆腔炎合并盆腔积液治疗中的价值探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(23): 216-219.

[6] 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治疗慢性盆腔炎的临床研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(24): 301-305.

[7] 陈四清,谢文英,尚立芝,等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病急性加重期老年患者免疫功能及 CCL18, CC16, IL-8 和 sICAM-1 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(10): 171-177.

[8] 师振予,郭建生,袁建菱,等. 妇科千金片对急性盆腔炎模型大鼠 ICAM-1 与 MMP-2 的影响 [J]. *医药导报*, 2012, 31(8): 972-974.

[9] 杨兰,杨明末. 益气消积汤内服和解毒化癥汤灌肠治疗慢性盆腔炎性包块 54 例 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(10): 212-215.

[10] 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治疗慢性盆腔炎的临床研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(24): 301-305.

[11] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 盆腔炎性疾病诊治规范(修订版) [J]. *中华妇产科杂*

志, 2014, 49(6): 401-403.

[12] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 317-318.

[13] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 1997.

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

[15] Draz E I, Hassan A M, Khalil H S, et al. Evaluation of pelvic inflammatory disease potential in cholinesterase inhibitor pesticide-exposed females [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(31): 30818-30825.

[16] FAN L L, YU W H, LIU X Q, et al. A Meta-analysis on effectiveness of acupuncture and moxibustion for chronic pelvic inflammatory disease [J]. *Acupuncture Res*, 2014, 39(2): 156-163.

[17] 吕燕. 补肾调周法合二藤汤灌肠治疗慢性盆腔炎湿热瘀结型临床效果分析 [J]. *实用妇科内分泌杂志: 电子版*, 2018, 5(28): 76-77.

[18] 史艳馨,徐晶. 温阳化瘀汤治疗慢性盆腔炎临床研究 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(10): 1336-1338.

[19] 寇小平,白芳利. 氧氟沙星、替硝唑不同给药方式对慢性盆腔炎患者 MMP-2、ICAM-1 的影响 [J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(19): 44, 46.

[20] 石科,李艳淋,邓田军,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 ICAM-1 和 VCAM-1 表达的影响 [J]. *解放军药理学学报*, 2018, 34(5): 390-393.

[21] 张喆,李娜,刘谦,等. 阿胶对 COPD 模型小鼠的保护作用以及对 MMP-2、MMP-9、TGF- $\beta_1$  水平的的影响 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(4): 1813-1819.

[22] 侯书梅,常珩,陈晓,等. 中药灌肠联合盆腔超短波电疗治疗慢性盆腔炎临床疗效及对患者血液流变学、血清炎症因子的影响 [J]. *河北中医*, 2018, 40(9): 1352-1355.

[23] 姚春娣,朱澄漪. 膈下逐瘀汤对慢性盆腔炎患者血液流变学、TNF- $\alpha$  的影响 [J]. *中医药导报*, 2014, 20(13): 78-80.

[24] 贺敏,郑蓉. 当归芍药散联合三黄洗剂熏洗对慢性盆腔炎患者 TGF- $\beta_1$ 、IL-4 及 IL-10 的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(4): 130-131, 134.

[25] 费红梅. 慢性盆腔炎患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-4 及 T 淋巴细胞亚群分布变化 [J]. *山东医药*, 2015, 55(38): 60-61.

[26] 段丹梅. 妇科千金片对慢性盆腔炎模型大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6 表达的影响 [J]. *中医学报*, 2014, 29(10): 1467-1468.

[27] 张福梅. 金刚藤联合妇科千金片对慢性盆腔炎的疗效及其对患者血清细胞因子 IL-6 和 GM-CSF 水平的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(13): 2606-2608.

[28] 时建荣,张瑞琪,穆艳丽. 妇乐片联合氟罗沙星治疗慢性盆腔炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(11): 3007-3010.

[29] 易迎春,江如. 蒲地蓝消炎口服液与妇炎舒胶囊对慢性盆腔炎患者的临床疗效及其对血液流变学参数的影响 [J]. *抗感染药学*, 2018, 15(3): 533-535.

[责任编辑 张丰丰]