

桂枝茯苓胶囊联合多西环素治疗慢性子宫内膜炎的临床研究

翟一阳, 翟俊英, 纽红丽, 王颖

南阳市第一人民医院 生殖医学科, 河南 南阳 473010

摘要: **目的** 探讨桂枝茯苓胶囊联合多西环素治疗反复种植失败慢性子宫内膜炎患者的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 8 月—2023 年 7 月南阳市第一人民医院生殖医学科收治的 80 例反复种植失败慢性子宫内膜炎患者, 根据治疗方案的不同将入选患者分对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者口服盐酸多西环素片, 0.1 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服桂枝茯苓胶囊, 1 粒/次, 2 次/d。两组于月经第 1 天开始连续治疗 14 d。观察两组的临床疗效和症状缓解时间, 比较两组治疗前后子宫内膜指标和血清炎症因子指标的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 82.50%, 显著高于对照组的 67.50% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组小腹疼痛、下腹坠胀、经期延长、月经量多的缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组子宫内膜厚度、子宫内下血流指数均较同组治疗前显著增加 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组子宫内膜厚度、子宫内下血流指数高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组白细胞介素 1 β (IL-1 β)、血管内皮生长因子 (VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 水平均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 IL-1 β 、VEGF、TNF- α 、HIF-1 α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 桂枝茯苓胶囊联合多西环素治疗慢性子宫内膜炎具有较好的临床疗效, 可有效改善患者的相关症状, 同时降低子宫内膜炎性反应程度, 值得临床借鉴与应用。

关键词: 桂枝茯苓胶囊; 盐酸多西环素片; 慢性子宫内膜炎; 反复着床失败; 症状缓解时间; 子宫内膜厚度; 白细胞介素 1 β ; 血管内皮生长因子

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)03-0725-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.033

Clinical study of Guizhi Fuling Capsules combined with doxycycline in treatment of chronic endometritis

ZHAI Yiyang, ZHAI Junying, Niu Hongli, WANG Ying

Department of Reproductive Gynecology, Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473010, China

Abstract: Objective To explore the effects of Guizhi Fuling Capsules combined with doxycycline in treatment of chronic endometritis. **Methods** A total of 80 patients with chronic endometritis after repeated implantation failure admitted to Department of Reproductive Gynecology of Nanyang First People's Hospital from August 2021 to July 2023 were selected and divided into control group and treatment group according to different treatment plans, with 40 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Doxycycline Hyclate Tablets, 0.1 g/time, twice daily. Patients in treatment group were *po* administered with Guizhi Fuling Capsules on the basis of control group, 1 grain/time, twice daily. Both groups were treated continuously for 14 d starting from the first day of menstruation. The clinical efficacy and symptom remission time of two groups were observed, and the changes of endometrial indexes and serum inflammatory factors before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 82.50%, which was significantly higher than that of the control group (67.50%, $P < 0.05$). After treatment, the relief time of lower abdominal pain, lower abdominal distension, prolonged menstrual period and heavy menstrual volume in treatment group was significantly shorter than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, endometrial thickness and subendometrial blood flow index in 2 groups were significantly increased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, endometrial thickness and subendometrial blood flow index in treatment group were higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin1 β (IL-1 β), vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and hypoxia-inducing factor 1 α (HIF-1 α) in 2 groups were significantly decreased compared with those

收稿日期: 2023-11-24

基金项目: 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20200904)

作者简介: 翟一阳, 副主任医师, 研究方向是生殖医学科疾病的诊疗。E-mail: ygszyy@163.com

before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1 β , VEGF, TNF- α and HIF-1 α in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guizhi Fuling Capsules combined with doxycycline has good clinical efficacy in treatment of chronic endometritis, and can effectively improve the relevant symptoms of patients and reduce the degree of endometrial inflammatory reaction, which is worthy of clinical reference and application.

Key words: Guizhi Fuling Pill; Doxycycline Hyclate Tablets; chronic endometritis; repeated implantation failure; duration of symptom remission; endometrial thickness; IL-1 β ; VEGF

慢性子宫内膜炎是病原微生物进入宫腔定植于子宫内膜,而导致的一种慢性炎症^[1]。该病好发于育龄期已婚女性,其发病率呈逐年上升的趋势,且越来越趋于年轻化^[2]。其特征是在子宫内膜基质区有不寻常的浆细胞浸润,患者通常无症状或表现为非特异性的临床症状,如慢性下腹部疼痛、月经不调、阴道炎、轻度胃肠不适等,严重者可诱发败血症、附件炎等,甚至导致不孕^[3]。该病影响着生育期女性的身体及心理健康,及时有效的治疗将改善患者的临床症状、提高不孕症女性的妊娠率,并减轻患者的心理负担^[4]。祖国传统中医学认为该病属“不孕”“崩漏”等范畴,其病位在胞宫,与肝、脾、肾等脏器有关^[5]。慢性子宫内膜炎发生多因先天不足、劳倦、房劳、饮食及外邪所伤,引发肾气亏虚,加之湿热阻络,久热成瘀,致使肾虚血瘀,导致患者月经不调或不孕症的发生^[6]。有报道指出,反复着床失败与慢性子宫内膜炎存在关联,反复着床失败的患者发生慢性子宫内膜炎的风险高达 14% 以上^[7],通过对慢性子宫内膜炎中西医结合治疗可有效提高妊娠率。桂枝茯苓胶囊具有化瘀、活血止痛之功,可抑制炎症反应,并能有效抗血小板聚集,同时促进血液微循环^[8]。多西环素是四环素类广谱抗生素,具有穿透力强、吸收性好、脂溶性高等优点,通常作为治疗慢性子宫内膜炎的一线临床用药^[9]。为此,本研究采用桂枝茯苓胶囊联合多西环素治疗慢性子宫内膜炎,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 8 月—2023 年 7 月南阳市第一人民医院生殖医学科收治的 80 例反复种植失败慢性子宫内膜炎患者,其中年龄 22~45 岁,平均年龄 (33.54 \pm 7.18) 岁;病程 0.5~6.6 年,平均病程 (3.53 \pm 1.53) 年;身体质量指数 (BMI) 21.39~25.12 kg/m², 平均 (23.12 \pm 1.98) kg/m²。此研究经过医院伦理委员会审批。

纳入标准: 纳入患者符合《慢性子宫内膜炎诊疗与指南》^[10] 诊断标准; 家属签订知情同意书。

排除标准: 合并严重循环、血液、神经系统等疾病者; 药物过敏史; 合并妇科卵巢囊肿、子宫肌瘤、恶性肿瘤、子宫内膜结核者; 患有免疫性疾病者; 患精神性疾病者。

1.2 药物

桂枝茯苓胶囊由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格 0.31 g/粒,产品批号 202106013、202307019; 盐酸多西环素片由安阳市华安药业有限责任公司生产,规格 0.1 g/片,产品批号 202106024、202304028。

1.3 分组和治疗方法

根据治疗方案的不同将入选患者分对照组和治疗组,每组各 40 例。其中对照组年龄 22~45 岁,平均年龄 (33.60 \pm 7.63) 岁;病程 0.5~6.6 年,平均病程 (3.57 \pm 1.49) 年; BMI 21.12~25.42 kg/m², 平均 (22.89 \pm 1.87) kg/m²。治疗组年龄 24~43 岁,平均年龄 (33.48 \pm 6.91) 岁;病程 0.8~6.2 年,平均病程 (3.49 \pm 1.62) 年; BMI 21.54~25.02 kg/m², 平均 (23.35 \pm 2.11) kg/m²。两组性别组成、年龄、病程比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服盐酸多西环素片,0.1 g/次,2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服桂枝茯苓胶囊,1 粒/次,2 次/d。两组患者于月经第 1 天开始连续治疗 14 d。

1.4 临床疗效评价标准^[11]

显效: 治疗后,患者下腹坠胀、下腹疼痛等状况基本消失,子宫内膜相关指标有较大好转。有效: 治疗后,患者症状(经期延长、月经量多等)及子宫内膜相关指标有所改善,其他症状好转显著。无效: 治疗后,患者症状及体征未见有变化,部分患者病情加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 缓解症状时间 两种药物联合治疗后,观察患者出现下腹坠胀、下腹疼痛、经期延长、月经量多等症状缓解情况,并比较缓解时间。

1.5.2 子宫内膜指标 治疗前后,评估患者子宫内膜厚度及血流情况,采用美国飞利浦 4600 型彩色

多普勒超声仪测定两组子宫内膜厚度、子宫内膜下血流指数，按照超声仪说明书进行操作。

1.5.3 血清炎症指标 在清晨采集患者空腹静脉血 5 mL，分离血清用离心机，-50 °C 冻存备用，采用酶联免疫吸附法检测患者白细胞介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 水平，均按照试剂盒说明执行操作。

1.6 药物不良反应观察

两种药物联合治疗中，观察两组患者因药物所发生恶心呕吐、腹泻、头痛、皮疹等不良反应情况，同时比较两组不良反应发生率。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件处理数据，计数资料用 χ^2 检验，以百分比表示；计量资料用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率是 82.50%，显著高于对照组的 67.50% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后，治疗组小腹疼痛、下腹坠胀、经期延长、月经量多的缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组子宫内膜指标比较

治疗后，两组子宫内膜厚度、子宫内膜下血流指数均较同组治疗前显著增加 ($P < 0.05$)；且治疗后，治疗组子宫内膜厚度、子宫血流指数高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清炎症指标比较

治疗后，两组 IL-1 β 、VEGF、TNF- α 、HIF-1 α 水平均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$)；且治疗后，治疗组 IL-1 β 、VEGF、TNF- α 、HIF-1 α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后，对照组发生恶心呕吐 2 例，腹泻 1 例，头痛 1 例，皮疹 1 例，不良反应发生率是 12.51%；治疗组发生恶心呕吐 1 例，腹泻 1 例，皮疹 1 例，不良反应发生率是 7.50%；两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	11	16	13	67.50
治疗	40	19	14	7	82.50*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom remission time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状缓解时间/d			
		小腹疼痛	下腹坠胀	经期延长	月经量多
对照	40	11.46 \pm 3.37	13.26 \pm 4.06	13.58 \pm 4.83	12.67 \pm 3.68
治疗	40	9.71 \pm 2.59*	10.12 \pm 3.19*	11.37 \pm 3.75*	10.54 \pm 2.79*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组子宫内膜指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on endometrial indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	子宫内膜厚度/mm		子宫内膜下血流指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	3.74 \pm 0.57	7.67 \pm 0.54*	19.46 \pm 1.41	23.05 \pm 2.43*
治疗	40	3.82 \pm 0.48	9.38 \pm 0.87* \blacktriangle	19.51 \pm 1.23	28.63 \pm 3.77* \blacktriangle

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组血清炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum inflammatory indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	HIF-1 α /(μ g·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	42.72 \pm 8.17	74.25 \pm 9.06	38.52 \pm 5.16	247.03 \pm 16.42
		治疗后	31.60 \pm 4.78*	61.80 \pm 7.12*	26.78 \pm 3.19*	169.76 \pm 13.24*
治疗	40	治疗前	42.81 \pm 7.35	74.36 \pm 8.15	38.64 \pm 4.28	247.12 \pm 15.50
		治疗后	25.46 \pm 3.69* \blacktriangle	47.17 \pm 6.45* \blacktriangle	19.67 \pm 2.51* \blacktriangle	104.29 \pm 11.07* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment.

3 讨论

子宫内膜炎是妇科常见病、多发病,当自然防御功能受损、机体免疫力下降或因分娩、流产、宫腔内手术操作及经期性生活等感染机会存在时,子宫内膜暴露于病原微生物的侵袭,而诱发炎症反应^[12]。子宫内膜发生炎症时,可打破促炎、抗炎因子的相对动态平衡,产生的内毒素可刺激促炎细胞因子产生增加^[13]。同时炎症状态下的子宫内膜,内膜组织血管发生坏死,致使内膜组织的整体血液灌注减弱,最后导致胚胎着床率低^[14]。且因局部内膜炎性细胞大量浸润,细胞坏死率增加,子宫上皮细胞表面微绒毛破坏明显,阻碍孕囊着床及胚胎发育,而使胚胎着床失败^[15]。另有研究证实,慢性子宫内膜炎病原体的侵袭导致生理状态下的免疫细胞防御功能降低,扰乱子宫内膜蜕膜化,并造成子宫内膜充血形成,刺激纤维结缔组织、毛细血管的增生,从而不利于胚胎着床及发育^[16]。中医学认为该病归“不孕”“妇人腹痛”等范畴,本病多与“瘀、湿、虚、热”有关因素,正气不能达邪而结聚不化,聚留滞胞宫,致病势缠绵,不能摄精成孕^[17]。湿热内生,余邪留蕴,气阻血滞,湿热瘀血交织结于胞宫;且肝气郁结,疏泄失常,瘀血阻遏胞宫^[18]。又因肾气不足,冲任气血失调,瘀血内结;久病正气虚损,余邪未尽又遇外邪侵袭客于胞宫,气血生化失常,可发为本病^[19]。桂枝茯苓胶囊由桂枝、茯苓、桃仁、赤芍、牡丹皮共计 5 味中药组成,诸药合用能达到活血通络、增加机体免疫力的功效,进而改善女性输卵管部位血液循环^[20-22]。多西环素是四环素类广谱抗菌药,内含 β -内酰胺酶抑制剂,其半衰期较长,药物存留在血液中的浓度较高,治疗革兰阳性菌、革兰阴性菌临床疗效显著^[23]。

本研究结果显示,药物联合干预后与对照组比较,治疗组下腹坠胀、下腹疼痛、经期延长、月经量多等症状缓解时间均显著缩短;治疗组治疗后子

宫内膜厚度、子宫内膜下血流指数均高于对照组,说明同时服用桂枝茯苓胶囊与盐酸多西环素片治疗,可显著改善临床症状,并充分纠正子宫内不良状态,使整体机能恢复增强。子宫内膜炎的发生与细胞因子水平变化密切相关。其中,IL-1 β 水平升高可减弱机体免疫功能,加重子宫内膜炎性因子的聚集,促使病情加重。VEGF 是血管通透性因子,其水平升高可减弱子宫内血管生成能力,促进子宫内膜炎症病灶的进程^[24]。TNF- α 是促炎细胞因子,水平升高可诱导子宫内膜滋养层细胞凋亡,使胚胎的生长发育受到抑制,并导致已着床的胚胎坏死。HIF-1 α 在局部缺氧状态下水平明显升高,并能促进局部炎症反应,与子宫内膜炎的发生有关^[25]。本研究结果显示,与对照组患者比较,治疗组 IL-1 β 、VEGF、TNF- α 、HIF-1 α 水平均较低,说明桂枝茯苓胶囊与盐酸多西环素片联合治疗,对慢性子宫内膜炎抗炎效果明显。

综上所述,桂枝茯苓胶囊联合多西环素治疗慢性子宫内膜炎具有较好的临床疗效,可有效改善患者的相关症状,同时降低子宫内膜炎性反应程度,值得临床借鉴与应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王青. 160 例慢性子宫内膜炎的治疗体会 [J]. 中国当代医药, 2021, 18(8): 428-433.
- [2] 梁淑花, 闫丽华. 慢性子宫内膜炎临床治疗分析 [J]. 中国实用医药, 2020, 16(9): 602-608.
- [3] 舒思楠, 叶红, 刘程程, 等. 慢性子宫内膜炎与生殖相关疾病的研究进展 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(10): 893-897.
- [4] 刘云云, 邱秀群. 浅谈 30 例慢性子宫内膜炎治疗体会 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(7): 511-514.
- [5] 朱海润. 中医药治疗慢性子宫内膜炎临床及实验研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2021, 41(2): 432-437.
- [6] 谢芸. 中西医结合治疗慢性子宫内膜炎 56 例临床观察

- [J]. 大家健康杂志, 2023, 18(11): 601-605.
- [7] Bouet P E, E I Hachem H, Monceau E, *et al.* Chronic endome-tritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implanta-tion failure: Prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in disgnosis [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105: 106-110.
- [8] 王惠. 桂枝茯苓胶囊治疗慢性子宫内膜炎效果观察 [J]. 饮食保健, 2021, 17(43): 435-439.
- [9] 李凤荣. 地塞米松联合多西环素治疗慢性子宫内膜炎的随机对照临床试验 [J]. 中国处方药, 2021, 19(9): 431-437.
- [10] 白雪, 任玉环. 慢性子宫内膜炎的诊疗与指南 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(35): 279-283.
- [11] 苏应宽, 徐增祥, 江森. 新编实用妇科学 [M]. 济南. 山东科学技术出版社, 2019: 516-524.
- [12] 陈翠梅, 庞贲, 李明坤, 等. 98例慢性子宫内膜炎临床治疗实践探析 [J]. 医学理论与实践, 2022, 31(14): 553-557.
- [13] 郭海洁. 196例慢性子宫内膜炎临床治疗实践探析 [J]. 中国卫生标准管理, 2022, 6(12): 641-645.
- [14] Ettore C, Leonardo R, Roberto N, *et al.* Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis [J]. *Human Reproduction*, 2021, 20(5): 1386-1389.
- [15] Polisseni F, Bampirra E A, Camargos A F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients [J]. *Fertility & Sterility*, 2023, 76(3): 205-210.
- [16] 赵秀英. 110例慢性子宫内膜炎的临床治疗结果分析 [J]. 中国医药指南, 2023, 12(30): 445-448.
- [17] 尉红. 中西医结合治疗慢性子宫内膜炎的临床疗效观察 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 14(6): 58-60.
- [18] 杜文霞, 周艳艳. 中西药合用治疗子宫内膜炎临床研究 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 31(25): 437-440.
- [19] 魏守宽. 中医药治疗慢性子宫内膜炎 86例疗效观察 [J]. 山东医药, 2022, 15(7): 812-817.
- [20] 王玉琴, 徐芳芳, 张欣, 等. 基于中红外光谱技术桂枝茯苓胶囊浓缩过程快速检测方法研究 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5026-5033.
- [21] 廖晟, 孙红娜, 宓韩娜. 桂枝茯苓胶囊治疗慢性子宫内膜炎效果观察 [J]. 中国乡村医药, 2021, 26(18): 224-228.
- [22] 金祎敏, 谢燕, 王东帆, 等. 基于小鼠子宫平滑肌收缩活性测定的桂枝茯苓胶囊质量评价研究 [J]. 中草药, 2023, 54(22): 7482-7488.
- [23] 何红梅, 刘容菊, 陈博. 等. 抗生素治疗慢性子宫内膜炎对子宫内膜基因谱的影响 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36(2): 205-208.
- [24] 冯艳, 卢秀琴. VEGF、Ang-2和IL-1 β 在慢性子宫内膜炎中的表达 [J]. 山西医科大学学报, 2020, 45(10): 316-321.
- [25] 郭爱哲. 中西结合治疗慢性子宫内膜炎致流产的疗效及其对血清炎性因子TNF- α 、HIF-1 α 水平的影响研究 [J]. 医药与保健, 2020, 28(9): 131-138.

【责任编辑 金玉洁】