

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.11.037

坤复康片联合阿莫西林克拉维酸钾对慢性盆腔炎患者血液流变学、红细胞免疫功能和炎症因子的影响 *

周芳怡¹ 凌 敏¹ 成碧薇² 吴 佳¹ 何 静¹

(1 湖南省妇幼保健院药学部 湖南 长沙 410001; 2 湖南省妇幼保健院妇科 湖南 长沙 410001)

摘要 目的:探讨坤复康片联合阿莫西林克拉维酸钾对慢性盆腔炎患者血液流变学、红细胞免疫功能和炎症因子的影响。**方法:**采用随机数字表法将我院 2021 年 4 月~2022 年 4 月期间收治的 98 例慢性盆腔炎患者分为对照组(阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂治疗, n=49)和研究组(坤复康片联合阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂治疗, n=49)。对比两组症状好转时间、血液流变学、红细胞免疫功能和炎症因子水平, 观察两种用药方案的安全性。**结果:**研究组的下腹痛、腰骶疼痛、白带量多、经期量多等临床症状好转时间均短于对照组($P<0.05$)。研究组治疗 14 d 后全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原水平低于对照组($P<0.05$)。研究组治疗 14 d 后血细胞 C3b 受体花环率(RBC-C3bRR)高于对照组, 免疫复合物花环率(RBC-ICR)低于对照组($P<0.05$)。研究组治疗 14 d 后血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:**坤复康片联合阿莫西林克拉维酸钾可通过改善慢性盆腔炎患者的血液流变学、炎症因子、红细胞免疫功能来改善临床症状, 具有较好的临床疗效。

关键词:坤复康片; 阿莫西林克拉维酸钾; 慢性盆腔炎; 血液流变学; 红细胞免疫功能; 炎症因子

中图分类号:R711.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)11-2188-04

Effects of Kunfukang Tablet Combined with Amoxicillin Potassium Clavulanate on Hemorheology, Erythrocyte Immune Function and Inflammatory Factors in Patients with Chronic Pelvic Inflammatory Disease*

ZHOU Fang-yi¹, LING Min¹, CHENG Bi-wei², WU Jia¹, HE Jing¹

(1 Department of Pharmaceutical, Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan, 410001, China;

2 Department of Gynaecology, Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan, 410001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Kunfukang tablet combined with amoxicillin potassium clavulanate on hemorheology, erythrocyte immune function and inflammatory factors in patients with chronic pelvic inflammatory disease. **Methods:** 98 patients with chronic pelvic inflammatory disease who were admitted to our hospital from April 2021 to April 2022 were divided into control group (amoxicillin potassium clavulanate dry suspension treatment, n=49) and study group (Kunfukang tablets combined with amoxicillin potassium clavulanate dry suspension treatment, n=49) by using random number table method. Symptom improvement time, hemorheology, erythrocyte immune function and inflammatory factor levels in the two groups were compared, and the safety of the two medication regimens were observed. **Results:** The clinical symptoms improvement time of lower abdominal pain, lumbosacral pain, excessive leucorrhea and many menstrual periods in the study group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). After 14 days of treatment, the whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity and fibrinogen levels in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After 14 days of treatment, the Red blood cell C3b receptor rosette rate (RBC-C3bRR) of the study group was higher than that of the control group, and the Immune complex rosette rate (RBC-ICR) was lower than that of the control group ($P<0.05$). Serum C-reactive protein (CRP), interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor- α (TNF- α), The level of interleukin-6 (IL-6) in the study group after 14 days of treatment were lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Kunfukang tablets combined with amoxicillin potassium clavulanate can improve clinical symptoms by improving hemorheology, erythrocyte immune function and inflammatory factor level in patients with chronic pelvic inflammatory disease, which has good clinical effect.

Key words: Kunfukang tablet; Amoxicillin potassium clavulanate; Chronic pelvic inflammatory disease; Hemorheology; Erythrocyte immune function; Inflammatory factor

Chinese Library Classification(CLC): R711.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)11-2188-04

* 基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(20200786)

作者简介:周芳怡(1989-),女,本科,主管药师,从事临床药学方向的研究, E-mail: cjjf2614@163.com

(收稿日期:2022-10-03 接受日期:2022-10-27)

前言

慢性盆腔炎是指女性内生殖器及其周围的结缔组织、盆腔腹膜发生慢性炎性疾病所引起的一系列症状和体征,临床表现为下腹疼痛、腰骶疼痛、白带量多、经期量多等症状,是妇科常见疾病之一^[1,2]。现临床针对慢性盆腔炎的治疗无统一方案,以采用抗生素对症治疗为主。阿莫西林克拉维酸钾为β-内酰胺酶抑制剂、青霉素类,常用于敏感菌引起的各种感染,既往也用于慢性盆腔炎的治疗中,但仍有部分慢性盆腔炎患者达不到理想的治疗效果^[3]。坤复康片有活血化瘀、清利湿热的功效,常用于气滞血瘀,湿热蕴结所致的带下量多,下腹疼痛等症^[4]。本研究对我院收治的慢性盆腔炎患者予以坤复康片联合阿莫西林克拉维酸钾治疗,取得了理想的疗效,整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机数字表法将我院 2021 年 4 月~2022 年 4 月期间收治的 98 例慢性盆腔炎患者分为对照组(阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂治疗, $n=49$)和研究组(坤复康片联合阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂治疗, $n=49$)。研究组病程 10 个月~7 年,平均 (3.31 ± 0.43) 年;年龄 24~39 岁,平均 (31.42 ± 2.51) 岁。对照组病程 8 个月~6 年,平均 (3.27 ± 0.49) 年;年龄 23~37 岁,平均 (30.96 ± 2.32) 岁。两组年龄、病程对比无统计学差异($P>0.05$),均衡可比。纳入标准:(1)慢性盆腔炎的诊断标准参考参照《妇产科学》第 8 版^[5],并经盆腔器官超声检查确诊;(2)症状:下腹疼痛、坠胀,腰骶部疼痛,性交后、排便时加重,可伴有低热,白带量多、月经量多;(3)签署相关同意书。排除标准:(1)合并盆腔恶性肿瘤者;(2)精神状态异常,不配合治疗者;(3)对本研究用药存在过敏和禁忌证者;(4)合并造血、心血管或肝肾系统严重疾病者。

1.2 方法

对照组接受阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂[国药准字 H20010694,规格:0.2285 g(阿莫西林 0.2 g 和克拉维酸 0.0285 g),

南京臣功制药股份有限公司]治疗,口服,取本品适量,置于适量温开水中,搅拌至完全溶解后服用。根据病情的需要,一次 2~4 包(每包含阿莫西林 200 mg 和克拉维酸 28.5 mg),每 12 小时 1 次,或遵医嘱。研究组在对照组的治療基础上口服坤复康片[国药准字 Z20080477,规格:每片重 0.4 g(薄膜衣片),吉林省东北亚药业股份有限公司],每次 3~4 片,每日 3 次。两组均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标

(1)记录两组患者下腹疼痛、腰骶疼痛、白带量多、经期量多等症状好转时间。(2)两组在治疗前、治疗 14 d 后抽取空腹上肢静脉血 6 mL,离心(转速 2900 r/min,半径 10 cm)10 min 后,分离出血清,保存于 -40°C 冰箱内。采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素(IL)-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 水平,所有操作均严格按照试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)说明书执行;采用放射免疫法检测血清 C 反应蛋白(CRP)水平,所有操作均严格按照试剂盒(北京核海高技术有限公司)说明书执行。采用天津市康瑞生科技有限公司生产的 KRS-A160 血液流变仪检测血液流变学指标:全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原;采用长沙市微米生物科技有限公司生产的 Wmini5146 流式细胞仪检测红细胞免疫功能指标:红细胞 C3b 受体花环率(RBC-C3bRR)、免疫复合物花环率(RBC-ICR)。(3)观察两组治疗期间不良反应(如腹泻、恶心、呕吐等)发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 分析研究数据。采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述计量资料,比较采用配对 t 检验(组内对比)或成组 t 检验(组间对比)。以例数及率表示计数资料,采用 χ^2 检验。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床症状好转时间对比

研究组的下腹疼痛、腰骶疼痛、白带量多、经期量多等临床症状好转时间均短于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 临床症状好转时间对比($\bar{x} \pm s, d$)

Table 1 Comparison of clinical symptoms improvement time($\bar{x} \pm s, d$)

Groups	Lower abdominal pain	Lumbosacral pain	Excessive leucorrhea	Many menstrual periods
Control group($n=49$)	8.29 $\pm$ 0.75	10.23 $\pm$ 0.63	11.03 $\pm$ 1.26	10.99 $\pm$ 1.32
Study group($n=49$)	6.33 $\pm$ 0.82	8.64 $\pm$ 0.79	7.98 $\pm$ 0.91	7.08 $\pm$ 1.25
t	12.836	11.075	13.737	15.056
P	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 血液流变学指标对比

治疗前,两组纤维蛋白原、全血低切黏度、血浆黏度、全血高切黏度水平比较无统计学差异($P>0.05$)。治疗 14 d 后,两组上述指标水平均下降,且研究组较对照组更低($P<0.05$),见表 2。

2.3 红细胞免疫功能指标对比

治疗前,两组 RBC-C3bRR、RBC-ICR 水平组间比较无统计学差异($P>0.05$)。治疗 14 d 后,两组 RBC-C3bRR 均升高,且

研究组高于对照组;两组 RBC-ICR 均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组炎症因子指标对比

治疗前,两组血清 CRP、IL-17、TNF- α 、IL-6 水平组间比较无统计学差异($P>0.05$)。治疗 14 d 后,两组上述炎症因子均下降,且研究组较对照组更低($P<0.05$),见表 4。

表 2 血液流变学指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of hemorheology indexes ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	Whole blood high tangential viscosity (mPa.s)	Whole blood low tangential viscosity (mPa.s)	Plasma viscosity (mPa.s)	Fibrinogen(g/L)
Control group(n=49)	Before treatment	7.29± 0.65	11.98± 1.57	3.49± 0.68	18.73± 2.53
	14 d after treatment	5.18± 0.59*	8.55± 0.93*	2.23± 0.52*	13.32± 2.69*
Study group(n=49)	Before treatment	7.32± 0.52	12.06± 1.42	3.55± 0.52	18.57± 4.38
	14 d after treatment	3.83± 0.44**	6.39± 0.86**	1.67± 0.47**	8.82± 2.47**

Note: Compared between intra-group and before treatment, * $P<0.05$. Compared with the control group at 14 d after treatment, ** $P<0.05$.

表 3 红细胞免疫功能指标对比($\bar{x} \pm s, \%$)
Table 3 Comparison of erythrocyte immune function indexes ($\bar{x} \pm s, \%$)

Groups	Time points	RBC-ICR	RBC-C3bRR
Control group(n=49)	Before treatment	8.91± 1.76	4.04± 0.39
	14 d after treatment	7.18± 1.22*	6.53± 0.52*
Study group(n=49)	Before treatment	8.96± 1.38	4.07± 0.31
	14 d after treatment	5.09± 0.97**	8.39± 0.67**

Note: Compared between intra-group and before treatment, * $P<0.05$. Compared with the control group at 14 d after treatment, ** $P<0.05$.

表 4 两组炎症因子指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of inflammatory factor indexes in the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	IL-17(pg/mL)	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/mL)	IL-6(pg/mL)
Control group(n=49)	Before treatment	19.95± 3.24	14.63± 2.33	3.91± 0.64	25.18± 4.51
	14 d after treatment	13.98± 2.76*	9.42± 1.85*	2.67± 0.57*	17.27± 3.64*
Study group(n=49)	Before treatment	19.91± 3.49	14.67± 2.24	3.86± 0.45	25.45± 5.41
	14 d after treatment	8.01± 1.68**	6.85± 1.36**	1.48± 0.46**	11.64± 3.37**

Note: Compared between intra-group and before treatment, * $P<0.05$. Compared with the control group at 14 d after treatment, ** $P<0.05$.

2.5 不良反应发生率对比

对照组患者出现腹泻 1 例,恶心 1 例;研究组出现腹泻 1 例,恶心、呕吐各 1 例,对照组(4.08%)、研究组(6.12%)的不良反应发生率组间对比无统计学差异($\chi^2=0.211, P=0.646$)。

3 讨论

慢性盆腔炎往往经久不愈,并可反复发作,导致不孕、输卵管异位妊娠及慢性盆腔痛^[8],抗生素是治疗慢性盆腔炎的常用药物,阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂主要成分是阿莫西林和抑制剂克拉维酸钾,合用可增强抗菌效果^[9],但由于患者长期受炎症刺激,导致盆腔内器官周围黏连,药物浓度达不到理想的治疗水平,症状恢复缓慢^[10,11]。因此,不少学者提出综合治疗以改善治疗效果。坤复康片是一种中成药,由赤芍、乌药、香附、南刘寄奴、粉萆薢、篇蓄、猪苓、女贞子、苦参等成分组成,其对腰骶疼痛、外阴瘙痒、白带增多等症状都有良好效果^[12]。

本次研究结果显示,研究组的下腹疼痛、腰骶疼痛、白带量多、经期量多等临床症状好转时间明显短于对照组,可见坤复康片联合阿莫西林克拉维酸钾治疗具有较好的临床疗效。可能是因为坤复康片可有效减轻患者的炎症,结合阿莫西林克拉维酸钾治疗发挥更好的抗炎效果有关。既往研究证实,慢性盆腔

炎患者体内出现血液流变学异常状况,全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原均是临床常见的血液流变学指标,其水平升高表明患者血液黏稠,不利于机体各组织器官的正常微循环,并促使慢性盆腔炎的发生、发展^[13]。本研究也发现,坤复康片联合阿莫西林克拉维酸钾治疗可有效改善慢性盆腔炎患者的血液流变学。乌药可影响凝血-纤溶系统中纤维蛋白原与凝血酶的结合,有效调节血液流变学状态^[14]。理气药香附也可显著降低全血高切黏度,促进机体微循环改善^[15]。坤复康片中以上成分可通过促进血液循环,促进机体的新陈代谢,进而提高慢性盆腔炎患者的抗病能力,且还可通过降低血液的粘滞性和血中大分子物质的聚集性提高红细胞变形能力,改善慢性盆腔炎患者血液流变学异常状况^[16]。

慢性盆腔炎的主要病理基础为局部发炎组织的变性、渗出、增生等,而在这一过程中,涉及 IL-17、CRP、TNF- α 、IL-6 等多种细胞因子的异常变化^[17-19]。其中 IL-17、IL-6 具有炎症介质作用,可导致炎症反应加重^[17]。CRP 为机体炎症病敏感指标,炎症患者体内该指标明显增高^[18]。TNF- α 是由单核细胞所分泌的炎症因子,其浓度可反映机体炎症反应水平的高低^[19]。本次研究结果显示,坤复康片联合阿莫西林克拉维酸钾可有效改善慢性盆腔炎患者的炎症因子水平。药理学表明,坤复康片具有

良好的抗炎效果,具体表现为:药物成分中乌药作为传统理气中药,具有良好的镇痛、抗炎作用^[20];香附的化学成分如挥发油、黄酮、生物碱等具有抑菌、抗炎、镇痛、抗氧化等生物活性^[21];女贞子的多糖、三萜类、黄酮类等成分具有免疫调节、抗氧化、抗炎性作用^[22]。相关动物实验结果显示:苦参水提物可通过激活核转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/ 血红素加氧酶 -1(HO-1) 信号通路抑制炎症反应^[23],坤复康片可能通过抑制机体炎症以缓解慢性盆腔炎的病情进展。

此外,有研究发现慢性盆腔炎的发生还与体内免疫功能异常有关^[24]。红细胞免疫是机体免疫功能的重要组成部分,具有增强自然杀伤细胞吞噬、促进淋巴细胞转化等作用,同时还可刺激多粒细胞生成,当红细胞免疫功能下降,会导致机体微循环障碍,从而促进慢性盆腔炎疾病的发生、发展^[25]。RBC-C3bRR、RBC-ICR 是反映红细胞免疫功能的常见指标,RBC-ICR 大量沉积时则会增加血液黏稠度,导致机体微循环障碍;RBC-C3bRR 则可通过识别 C3b 并与抗原抗体结合形成抗原抗体复合物发挥机体免疫防御功能^[26]。本研究结果显示,坤复康片联合阿莫西林克拉维酸钾治疗慢性盆腔炎患者,可有效调节其红细胞免疫功能。相关报道证实:坤复康片可以增强人体免疫系统功能,调节免疫功能和内分泌,改善患者子宫微循环^[27]。此外,在治疗过程中,两组不良反应发生率对比无统计学差异,疗程未受影响,提示联合用药安全性较高。

综上所述,阿莫西林克拉维酸钾联合坤复康片治疗慢性盆腔炎患者,下腹疼痛、腰骶疼痛、白带量多、经期量多等症状好转时间更短,可能与调节血液流变学、红细胞免疫功能和炎症因子等指标水平有关。

参考文献(References)

- [1] Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention[J]. Am Fam Physician, 2019, 100(6): 357-364
- [2] Hillier SL, Bernstein KT, Aral S. A Review of the Challenges and Complexities in the Diagnosis, Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis of Pelvic Inflammatory Disease [J]. J Infect Dis, 2021, 224(12 Suppl 2): S23-S28
- [3] 张小金,徐冬. 妇科千金片联合阿莫西林克拉维酸钾片治疗慢性盆腔炎的临床疗效及安全性评价 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(5): 1001-1002
- [4] 陈蓉. 坤复康片治疗慢性盆腔炎的临床疗效 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(6): 91-92
- [5] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013: 258-260
- [6] 陶沐珩,肖培娜,叶明珠. 慢性盆腔疼痛发病机制及治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(4): 736-741
- [7] Greydanus DE, Cabral MD, Patel DR. Pelvic inflammatory disease in the adolescent and young adult: An update [J]. Dis Mon, 2022, 68(3): 101287
- [8] Bugg CW, Taira T. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis And Treatment In The Emergency Department[J]. Emerg Med Pract, 2016, 18(12): 1-24
- [9] 卢路艳,王雅咪,马希佳,等. 止痛化癥胶囊联合阿莫西林克拉维酸钾治疗慢性盆腔炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(7): 1450-1453
- [10] 贺青文,杨继,王建锋,等. 抗妇炎胶囊联合阿莫西林克拉维酸钾片对慢性盆腔炎患者炎症因子、血液流变学和子宫动脉血流动力学参数的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(22): 4380-4384
- [11] 刘烁,李雪静,高志颖. 中西医结合疗法对慢性盆腔炎患者炎症反应、免疫功能及血液流变学的影响 [J]. 四川中医, 2022, 40(7): 152-155
- [12] 李新菊,孙勃,翟俊英. 坤复康片联合司帕沙星治疗慢性盆腔炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(2): 318-321
- [13] 冯伟,马建文,吕瑞凤. 中西医结合疗法治疗慢性盆腔炎的临床效果及对炎症相关因子和血液流变学的影响 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(24): 151-154
- [14] 欧阳林旗,蒋司晨,陈镇,等. 乌药挥发油对寒凝气滞血瘀证大鼠血液流变学及 NO-s GC-c GMP 信号通路的影响[J]. 中草药, 2022, 53(15): 4730-4737
- [15] 侯雯,徐建. 中药香附在人体不同生理系统中的药理作用研究进展[J]. 四川中医, 2022, 40(1): 213-216
- [16] 卫昊,侯建平,郭惠玲,等. 坤复康胶囊对混合菌液致盆腔炎模型大鼠血液流变学和病理形态学的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 92-94
- [17] Chen XW, Zhou SF. Inflammation, cytokines, the IL-17/IL-6/STAT3/NF- κ B axis, and tumorigenesis [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9(6): 2941-2946
- [18] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection[J]. Front Immunol, 2018, 9(4): 754
- [19] Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances[J]. Inflamm Res, 2013, 62(7): 641-651
- [20] 邓桂明,向彪,肖小芹,等. 基于网络药理学的乌药主要化学成分药效作用研究[J]. 中草药, 2018, 49(21): 5125-5133
- [21] 潘少斌,孔娜,李静,等. 香附化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2019, 21(10): 1429-1434
- [22] 宋敏,封安杰,郭庆梅. 女贞子化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国药房, 2021, 32(24): 3064-3068
- [23] 张丽华,陈燕,范莹盈,等. 苦参水提物激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制炎症和氧化应激机制研究[J]. 中草药, 2020, 51(1): 157-162
- [24] 彭祥宇,张丽娟. 慢性盆腔炎患者不同中医证型与细胞免疫学指标、血清炎症指标相关性分析[J]. 河南中医, 2022, 42(6): 887-891
- [25] Anderson HL, Brodsky IE, Mangalmurti NS. The Evolving Erythrocyte: Red Blood Cells as Modulators of Innate Immunity[J]. J Immunol, 2018, 201(5): 1343-1351
- [26] 张嘉晔,耿红玲,许丽绵. 坤复康胶囊对盆腔炎性疾病后遗症疗效及红细胞免疫、血浆 TXB2、6-Keto-PGF1 α 的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(6): 1051-1057
- [27] 陈莹. 仙蟾胶囊与坤复康片的开发研究[D]. 沈阳药科大学, 2006