

· 临床论著 ·

消支助孕汤联合干扰素栓治疗解脲支原体感染性不孕的临床观察

于晨芳 宋春燕 石国亮

摘要 目的 观察消支助孕汤联合重组人干扰素 α -2a 栓阴道外用治疗支原体感染性不孕的临床疗效。
方法 选取支原体阳性不孕患者 226 例,随机分为治疗组和对照组,治疗组应用消支助孕汤口服联合重组人干扰素 α -2a 栓阴道外用;对照组应用多西环素口服加重组人干扰素 α -2a 栓阴道外用。观察两组解脲支原体(Uu)转阴率,治疗前后抗精子抗体(AsAb)、抗子宫内膜抗体(AEMAb)变化,妊娠率及不良反应情况。
结果 治疗组妊娠率 67.8% (80/118),明显优于对照组[37.9% (41/108)],差异有统计学意义($\chi^2 = 20.18, P < 0.01$);治疗组 Uu 转阴率为 92.4% (109/118)、流产率 2.5% (2/80),对照组 Uu 转阴率 93.5% (101/108)、流产率 7.3% (3/41),两组比较,Uu 转阴率及流产率差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 AsAb 和 AEMAb 阳性率较治疗前均下降($P < 0.05$),且治疗组阳性率明显低于对照组($P < 0.05$),治疗组转阴率优于对照组($P < 0.05$);治疗后抗体阴性者妊娠率 78.5% (106/135),明显优于抗体阳性者[16.5% (15/91)],差异有统计学意义($\chi^2 = 84.10, P < 0.01$);抗体阴性者流产率 1.9% (2/106),低于抗体阳性者[20.0% (3/15)],差异有统计学意义($\chi^2 = 10.88, P < 0.05$)。
结论 消支助孕汤口服联合重组人干扰素 α -2a 栓阴道外用治疗支原体感染不孕患者,能有效清除 Uu,降低自身免疫激活状态,从而提高了妊娠率,降低了流产率。

关键词 支原体感染;不孕;消支助孕汤;重组人干扰素 α -2a 栓

Treatment of *Ureaplasma urealyticum* Infection Infertility by Xiaozhi Zhuyun Decoction Combined Recombinant Human Interferon α -2a Vaginal Suppository YU Chen-fang, SONG Chun-yan, and SHI Guo-liang Department of Gynaecology, Hebei Hengshui Fourth People's Hospital, Hebei (053000)

ABSTRACT Objective To observe the clinical curative effect for treatment of *Ureaplasma urealyticum* (Uu) infection infertility by taking Xiaozhi Zhuyun Decoction (XZD) and external application of recombinant human interferon α -2a vaginal suppository (RH α -2aVS). **Methods** Recruited were 226 infertility patients infected by Uu. They were randomly assigned to the treatment group and the control group. Patients in the treatment group took XZD and externally used RH α -2aVS, while those in the control group took Doxycycline and externally used RH α -2aVS. Uu negative conversion rate was observed in the two groups. Changes of antisperm antibody (AsAb) and antiendometrial antibody (AEMAb) were detected before and after treatment. The pregnancy rate and adverse reactions were also observed. **Results** The pregnancy rate of the treatment group was 67.8% (80/118), obviously higher than that of the control group [37.9% (41/108)], with statistical difference ($\chi^2 = 20.18, P < 0.01$). The Uu negative conversion rate of the treatment group was 92.4% (109/118) and the abortion rate was 2.5% (2/80), and they were 93.5% (101/108) and 7.3% (3/41) in the control group. There was no significant difference in the Uu negative conversion rate or the abortion rate between the two groups ($P > 0.05$). The positive rates of AsAb and AEMAb in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The positive rate of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The negative conversion rate of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). The pregnancy rate of anti-

作者单位:河北省衡水市第四人民医院妇科(河北 053000)

通讯作者:于晨芳, Tel:13780285756, E-mail:ms-rushui@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170828.245

body negative patients was 78.5% (106/135), obviously better than that of antibody positive patients [16.5% (15/91)], with statistical difference ($\chi^2=84.10, P<0.01$). The abortion rate in antibody negative patients was 1.9% (2/106), lower than that of antibody positive patients [20.0% (3/15)], with statistical difference ($\chi^2=10.88, P<0.05$). Conclusions XZD combined with external application of RHL α -2aVS was effective in treating Uu infection infertility patients. They could effectively clear Uu, reduce their immune activation states, thus elevating the pregnancy rate and lowering the abortion rate.

KEYWORDS *Ureaplasma urealyticum* infection; infertility; Xiaozhi Zhuyun Decoction; recombinant human interferon α -2a vaginal suppository

解脲支原体(*Ureaplasma urealyticum*, Uu)是一种条件致病性微生物,在机体免疫力低下或局部微环境改变时可引起不孕,而且 Uu 感染后的致病机制和免疫反应较复杂,宿主的免疫应答比其直接毒力作用要强^[1]。因此,选择一种既能有效抑制 Uu 感染,又能调节机体免疫力,提高治愈率及妊娠率的治疗方案,是目前临床治疗该病的关键,笔者近年采用消支助孕汤口服联合重组人干扰素 α -2a 栓外用治疗支原体感染性不孕,取得了满意疗效。

资料与方法

1 Uu 诊断标准 参照《妇产科学》^[2]中关于阴道炎、宫颈炎、盆腔炎性疾病的诊断标准,制定 Uu 诊断标准:(1)接触史,有接触感染史或配偶感染史;(2)临床表现:白带增多,色黄,有异味,或脓性,可伴有外阴瘙痒或灼热,或有腰腹疼痛;(3)妇科检查:外阴、阴道充血,阴道分泌物增多,或宫颈充血,外观有不同程度糜烂、肥大,甚至有接触性出血,或有宫颈举痛、穹窿部触痛,或下腹及附件区压痛;(4)实验室检查:宫颈分泌物 Uu 培养阳性。

2 纳入标准 (1)符合 Uu 生殖道感染的诊断标准;(2)配偶生殖功能正常,未避孕 ≥ 2 年未妊娠;(3)年龄 20~45 岁;(4)药敏实验多西环素敏感者;(5)肝、肾功能正常;(6)患者知情同意,并接受本治疗方案及随访。

3 排除标准 (1)合并其他性病及感染;(2)合并有引起机体免疫紊乱的相关疾病;(3)近期使用过激素及相关药物治疗;(4)伴有妇科急性炎症。

4 一般资料 226 例均为 2013 年 5 月—2015 年 10 月在河北省衡水市第四人民医院妇科门诊治疗的 Uu 阳性不孕患者,均符合纳入标准,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,治疗组 118 例,年龄 22~41 岁,平均(27.86 \pm 3.62)岁;不孕年限 1.5~7.2 年,平均(4.5 \pm 2.8)年;对照组 108 例,年龄 23~40 岁,平均(28.35 \pm 4.18)岁;不孕年限 2.1~6.5 年,

平均(4.3 \pm 2.3)年。两组发病年龄、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过了河北省衡水市第四人民医院伦理委员会的审核批准。

5 治疗方法 治疗组采用消支助孕汤口服联合重组人干扰素 α -2a 栓阴道外用。消支助孕汤组成:垂盆草 25 g 土茯苓 15 g 鱼腥草 15 g 黄柏 15 g 连翘 20 g 栀子 10 g 党参 20 g 黄芪 20 g 杜仲 20 g 茯苓 15 g 山药 15 g 生甘草 9 g。肝气郁结加柴胡 12 g、郁金 10 g,湿热胜加泽泻 9 g、龙胆草 15 g,带下量多、稀薄者加薏苡仁 20 g、芡实 15 g,宫颈管脓性分泌物加白头翁 20 g,腹痛下坠者加三棱 12 g、莪术 12 g、元胡 20 g 等。每天 1 剂,水煎分早、晚 2 次口服,于月经干净后第 3~5 天开始服药,14 天为 1 个疗程,间隔 7~10 天(月经期),重复用药 1 个疗程;重组人干扰素 α -2a 栓(6 万 IU/枚,武汉维奥制药有限公司,生产批号:20150913):1 枚/次,隔日 1 次,10 次为 1 个疗程,间隔月经期后重复用药 1 个疗程。随访 1 年。

对照组:多西环素口服加重组人干扰素 α -2a 栓阴道外用。多西环素(0.1 g/粒,广州柏赛罗药业有限公司,生产批号:557) 0.1 g/次,2 次/天,首次剂量加倍,连续 14 天为 1 个疗程,间隔 7~10 天重复用药 1 个疗程;重组人干扰素 α -2a 栓:1 枚/次,隔日 1 次,10 次为 1 个疗程,间隔月经期后重复用药 1 个疗程。随访 1 年。

6 检测指标及方法

6.1 Uu 检测 2 个疗程结束后,停药 2 周,禁性生活,取膀胱截石位暴露宫颈,拭净宫颈分泌物,用无菌棉拭子插入宫颈管内 2 cm,停留 15 s,旋转 1 周,再停留 15 s 取出,置于无菌管后立即送检,应用微生物检验法(培养法),采用珠海迪尔生物工程有限公司提供的支原体培养、鉴定药敏一体试剂盒。

6.2 AsAb 和 AEMAb 检测 所有患者于初入院和疗程结束后 2 周,于清晨空腹情况下抽取静脉血,应用胶体金法进行检测,采用潍坊市康华生物技术有限公司提供的试剂盒。以上均由本院检验科完成,具体操作方法及检测结果判定严格按照试剂盒说明书

进行。

6.3 妊娠率 观察两组患者治疗后 1 年妊娠情况。

6.4 不良反应 观察用药期间不良反应情况。

7 统计学方法 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计数资料采用 $R \times C$ 的 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 AsAb 和 AEMAb 比较(表 1) 两组治疗前 AsAb 和 AEMAb 阳性率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),两组治疗后较治疗前阳性率下降($P < 0.05$),且治疗后治疗组 AsAb 和 AEMAb 转阴率优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后 AsAb 和 AEMAb 比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 时间 | AsAb | | AEMAb | |
|----|-----|-----|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | | | 阳性率 | 转阴率 | 阳性率 | 转阴率 |
| 治疗 | 118 | 治疗前 | 58(49.2) | | 71(60.2) | |
| | | 治疗后 | 30(25.4)* Δ | 28(48.3) Δ | 32(27.1)* Δ | 39(54.9) Δ |
| 对照 | 108 | 治疗前 | 55(50.9) | | 64(59.3) | |
| | | 治疗后 | 39(36.1)* | 16(29.1) | 43(39.8)* | 21(32.8) |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2 两组 Uu 转阴率、妊娠情况比较 治疗组 Uu 转阴率 92.4% (109/118),与对照组 [93.5% (101/108)] 比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.11$, $P > 0.05$);治疗组妊娠率 67.8% (80/118),与对照组 [37.9% (41/108)] 比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 20.18$, $P < 0.01$);治疗组 80 例妊娠患者中有 2 例发生胚胎停育或流产,流产率 2.5%,对照组 41 例妊娠患者中有 3 例发生胚胎停育或流产,流产率 7.3%,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.59$, $P > 0.05$)。

3 两组自身抗体与妊娠率的关联比较 治疗后两组患者中 AsAb 和 AEMAb 均为阴性者共为 135 例,其妊娠率 78.5% (106/135)、流产率 1.9% (2/106),AsAb 阳性或 AEMAb 阳性或两者均为阳性者 91 例,其妊娠率 16.5% (15/91)、流产率 20.0% (3/15),抗体阴性者妊娠率优于抗体阳性者 ($\chi^2 = 84.10$, $P < 0.01$),流产率低于抗体阳性者 ($\chi^2 = 10.88$, $P < 0.05$)。

4 不良反应 治疗期间对照组 26 例出现恶心、腹胀、腹泻、厌食等胃肠道不适反应,不影响继续用药,停药后症状消失,治疗组未见明显不良反应。

讨 论

支原体感染可导致女性不孕不育已通过多项研究证实^[3],感染泌尿生殖道的支原体主要是 Uu,而 Uu 感染常起病隐匿,不易被早期诊治,随着抗生素的不规范应用,Uu 的耐药菌株不断增多,其发病率、复发率及耐药率逐年增高^[4,5],导致 Uu 感染患者迁延不愈。目前国外治疗该病多采用联合用药方案,Christine M 等^[6]采用一种“标准疗法”治疗 Uu 感染,应用两种抗生素序贯用药,较单一抗生素疗效明显,但对于疗效欠佳者再追加另一种抗生素则无明显效果,况且长期大剂量应用抗生素不良反应不可避免。国内学者着眼于应用中药联合敏感抗生素治疗 Uu 感染,疗效确切^[7],能明显改善 Uu 感染的临床症状,但仍不能避免抗生素的不良反应。近几年的药敏试验显示支原体对多西环素的敏感率相对较高^[5],研究发现重组人干扰素 α -2a 栓能部分杀灭支原体耐药菌株,改善支原体耐药菌株对药物的敏感性^[8]。亦有研究发现多西环素口服联合重组人干扰素外用治疗 Uu,转阴率可达 92.6%^[9],因此本课题选取多西环素口服联合重组人干扰素 α -2a 栓外用为对照组,以明确消支助孕汤联合重组人干扰素 α -2a 栓的疗效。

中医学认为支原体感染属“带下病”、“阴痒”、“淋病”范畴,为湿热为患,兼有正虚,本虚标实之证,治疗应清热解毒祛湿、兼以扶正固本,采用消支助孕汤口服,以清热解毒祛湿、健脾补肾、扶正固本为主,是在之前临床应用效果较好的消抗灵 II 号方^[10]基础上化裁,该方经多年临床应用并通过动物实验证明可抑制 Uu 及其产生的炎性细胞因子^[11],消支助孕汤在其基础上临证化裁,增加补肾健脾中药以提高患者的免疫力,方中垂盆草为君药,黄柏、栀子、土茯苓、鱼腥草、连翘为臣药,佐以党参、黄芪、山药、杜仲、茯苓,甘草为使药调和诸药。

垂盆草清热解毒利湿,现代药理研究发现垂盆草除具有清热利湿功效外,对免疫抑制状态有免疫调节作用^[12]。黄柏清热解毒燥湿,以除下焦之湿热为佳,栀子可泄热利湿,现代药理发现栀子能减少炎性渗出,抑制炎症早期的毛细血管渗出和水肿^[13],吴庆四等^[14]发现黄柏、栀子均具有较强的抑制 Uu 临床分离株的作用。土茯苓、鱼腥草、连翘清热解毒、利湿止带,均具有抑制 Uu 的功效^[15]。党参补中益气健脾,现代药理研究很早就发现党参富含多种氨基酸、微量元素,具有提高免疫力的作用^[16]。现代药理发现,山药、黄芪、杜仲都具有免疫调节功能,而且黄芪能提高机体非特异性免疫功能,增强网状内皮系统吞噬功能,改善泌

尿生殖内环境,从而抵制病毒的繁殖,山药所含的山药多糖具有良好的免疫调节作用^[17]。茯苓可健脾渗湿,其主要成分茯苓聚糖具有抑制急性慢性炎症作用,能多方面对免疫功能进行调节^[18]。联合重组人干扰素 α -2a 栓阴道外用,其具有广谱抗病毒作用,可调节多种生物效应,并具有免疫调节作用^[19],而且局部给药可以增加药物接触面积,有助于杀灭病原体。

多项研究表明,Uu 感染后诱发的机体免疫反应可能在不孕症中起重要的作用^[20],Uu 感染可使患者生理屏障破坏,免疫系统受损,进而对子宫内膜造成损伤,促使机体产生 AsAb 和 AEMAb^[21],而 AsAb 和 AEMAb 的产生也是导致女性不孕和流产的重要免疫因素^[22]。目前已有研究证实,中药可增强生殖道局部及全身的免疫功能,提高 Uu 感染的治愈率^[23]。本研究中发现治疗后 AsAb 和 AEMAb 均转阴的患者妊娠率明显优于其他患者,流产率也明显偏低,因此,可以推测对于 Uu 感染诱发的不孕,应从改善患者的免疫激活状态、调节机体免疫反应入手,可以取得较好的疗效。

参 考 文 献

- [1] Levy R, Layani-Milon MP, Giscard D, et al. Screening for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to *in vitro* fertilization[J]. *Int J Androl*, 1999, 22(2): 113 - 118.
- [2] 乐杰, 谢幸, 林仲秋, 等. 妇产科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 236 - 251.
- [3] 吴晓峰, 海燕. 中西医结合治疗女性解脲支原体血清抗体阳性 48 例[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(11): 1679 - 1681.
- [4] 苗慧, 柳凤芝, 齐志红. 阿奇霉素联合阴道抑菌凝胶治疗女性生殖道解脲支原体感染的临床观察[J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(3): 361 - 363.
- [5] 王国英, 黄海平, 周海燕. 泌尿生殖道支原体感染三年检测及药敏分析[J]. *中国消毒学杂志*, 2015, 32(8): 830 - 831.
- [6] Christine M, Lisa E, Catherine W, et al. Efficacy of standard therapies against ureaplasma species and persistence among men with non-gonococcal urethritis enrolled in a randomized controlled trial [J]. *Sex Transm Infect*, 2015, 91(5): 308 - 313.
- [7] Ruan Y, Han Z, Han X. Report: Clinical curative effect of traditional Chinese medicine combined with doxycycline in the treatment of genital *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* infections[J]. *Pakistan J pharmaceut S*, 2015, 28(4 Suppl): 1555 - 1557.
- [8] 黄敏, 魏仕兰, 黄斌. 重组人干扰素 α -2a 栓治疗宫颈支原体耐药菌株感染疗效分析[J]. *中国基层医药*, 2011, 18(8): 1078 - 1079.
- [9] 占敏美, 许霞. 多西环素联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈支原体、支原体感染的疗效观察[J]. *中国医师进修杂志*, 2009, 32(15): 29 - 31.
- [10] 韩延华, 于晨芳, 韩延博. 中西医结合治疗女性解脲支原体血清抗体阳性 48 例[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(3): 273 - 274.
- [11] 韩延华, 于晨芳, 韩延博. 消抗灵 II 号对小鼠解脲支原体感染及感染后血清中 TNF- α 的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2008, 3(3): 134 - 136.
- [12] 张邦祝. 垂盆草水溶性成分的免疫活性研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2001, 12(6): 430 - 432.
- [13] 吴虹, 魏伟, 宋礼华. 栀子总苷的抗炎镇痛作用研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2006, 13(7): 31 - 33.
- [14] 吴庆四, 朱长太, 徐东芳, 等. 中药对解脲支原体临床分离株的体外抑制试验研究[J]. *安徽医药*, 2006, 10(5): 332 - 333.
- [15] 王春梅, 韩延华. 消抗灵 II 号对解脲支原体体外抑菌的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(12): 2924 - 2925.
- [16] 刘中干, 周金黄. 党参化学成分及药理作用研究进展[J]. *中西医结合杂志*, 1983, 3(2): 114 - 117.
- [17] 徐增莱, 汪琼, 赵猛, 等. 淮山药多糖的免疫调节作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(5): 1040 - 1041.
- [18] 侯安继, 彭施萍, 项荣. 茯苓多糖抗炎作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2003, 19(3): 15 - 16.
- [19] 王昕, 宋新丽, 李铮, 等. 泌尿生殖道感染者支原体耐药性分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2002, 22(4): 455.
- [20] 郑媛. 不孕症患者下生殖道支原体感染与血清抗精子抗体相关性分析[J]. *中国性科学*, 2013, 22(12): 50 - 52.
- [21] Mardassi BB, Ayari H, Béjaoui-Khiari A, et al. Genetic variability of the P120' surface protein gene of *Mycoplasma hominis* isolates recovered from Tunisian patients with uro-genital and infertility disorders [J]. *BMC Infect Dis*, 2007, 7:142.
- [22] Imudia AN, Detti L, Puscheck EE, et al. The prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections, and the rubella status of patients undergoing an initial infertility evaluation [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2008, 25(1): 43 - 46.
- [23] 楼月芳, 杨小芳, 刘丽春. 不孕妇女支原体感染细胞因子变化及中药干预的研究[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(20): 3158 - 3160.

(收稿: 2016 - 12 - 22 修回: 2017 - 08 - 09)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶