

·临床研究·

多西环素联合注射用头孢他啶治疗慢性盆腔炎患者疗效及对hs-CRP、TGF- β 1、MDA水平的影响

徐雅 王晓艳 顾腾帅

[摘要] 目的 研究多西环素联合注射用头孢他啶治疗慢性盆腔炎患者疗效及对超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、丙二醛(MDA)水平的影响。方法 选择100例慢性盆腔炎患者,按照随机数字表分为研究组和对照组,每组50例。研究组给予多西环素联合注射用头孢他啶治疗,对照组给予注射用头孢他啶治疗。比较观察两组患者治疗疗效,以及治疗前后的hs-CRP、TGF- β 1、MDA水平、视觉模拟评分法(VAS),并比较两组各症状消失时间及治疗安全性。结果 研究组临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.33, P<0.05$)。治疗后,研究组患者的血清hs-CRP、MDA水平均低于对照组,血清TGF- β 1水平高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=11.23、7.16、-23.97, P 均 <0.05)。研究组治疗后VAS评分低于对照组,治疗后下腹疼痛、白带异常、坠胀及肿块消失时间均短于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=5.57、6.57、5.89、5.74、6.13, P 均 <0.05)。研究组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.09, P>0.05$)。结论 多西环素联用注射用头孢他啶治疗效果显著,可有效改善患者hs-CRP、TGF- β 1、MDA水平。

[关键词] 多西环素; 注射用头孢他啶; 慢性盆腔炎; 超敏C-反应蛋白; 转化生长因子- β 1; 丙二醛

Efficacy of doxycycline combined with ceftazidime for injection in the treatment of chronic pelvic inflammation disease and its effect on hs-CRP, TGF- β 1, and MDA XU Ya, WANG Xiaoyan, GU Tengshuai. Department of Gynecology and Obstetrics, Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318020, China.

[Abstract] **Objective** To study the curative effect of doxycycline combined with ceftazidime for injection in the treatment of chronic pelvic inflammation disease and its effect on hs-CRP, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and malondialdehyde (MDA). **Methods** A total of 100 patients with chronic pelvic inflammation disease were randomly divided into study group and control group with 50 patients in each group. The study group was treated with doxycycline combined with ceftazidime for injection, and the control group was treated with ceftazidime for injection. The therapeutic effect, hs-CRP, TGF- β 1, MDA, and visual analogue scale (VAS) between the two groups were compared, and the time of symptom disappearance and treatment safety between the two groups were compared. **Results** The total clinical effectiveness of the study group was higher than that of the control group, with a statistically significant difference ($\chi^2=4.33, P<0.05$). After treatment, the serum hs-CRP and MDA levels in the study group were lower than those in the control group, and the serum TGF- β 1 level was higher than that of the control group, and the differences were statistically significant ($t=11.23, 7.16, -23.97, P<0.05$). After treatment, the VAS score of the study group was lower than that of the control group, and the times of disappearance including lower abdominal pain, abnormal leucorrhea, falling swelling and mass were shorter than those of the control group, with statistically significant differences ($t=5.57, 6.57, 5.89, 5.74, 6.13, P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the study group and the control group ($\chi^2=0.09, P>0.05$). **Conclusion** Doxycycline combined with ceftazidime for injection has significant therapeutic effect and can effectively improve hs-CRP, TGF- β 1, and MDA levels.

[Key words] doxycycline; ceftazidime for injection; chronic pelvic inflammation; hypersensitive C-reactive protein; transforming growth factor- β 1; malondialdehyde

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.002.011

作者单位:318020 浙江台州,台州市第一人民医院妇产科

慢性盆腔炎病情易反复,可导致患者多种不良反应增加,甚至造成患者不孕,严重影响女性健康^[1]。现临床对于慢性盆腔炎的治疗主要以达到清除病原体,改善患者症状为目的。注射用头孢他啶是近年来较多用于慢性盆腔炎治疗的药物。临床中注射用头孢他啶常用于治疗各类感染疾病等,抗菌谱更广^[2]。因此逐渐被学者发现并应用于慢性盆腔炎治疗。多西环素作为四环素类药物,抗菌效果也较为显著,是临床中治疗慢性盆腔炎的主要选择^[3]。本次将多西环素联合注射用头孢他啶治疗慢性盆腔炎,推测将多西环素联合注射用头孢他啶治疗慢性盆腔炎效果可能会弥补单一抗生素治疗的不足。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经浙江省台州市第一人民医院医

学伦理委员会审核批准后,选取本院2020年7月至2021年7月诊治的100例慢性盆腔炎患者作为研究对象,年龄26~48岁,平均(34.22±5.43)岁,病程0.80~2.60年,平均(1.73±0.61)年,体重指数(body mass index,BMI)18~27 kg/m²,平均(23.52±3.02)kg/m²,有流产史27例,无流产史73例。纳入标准包括:①经我院检验科及影像科检查确诊为慢性盆腔炎;②均为初诊患者;③病例资料完整;④依从性高。并剔除:①合并其它感染性疾病患者;②合并恶性肿瘤患者;③药物过敏患者;④患有精神类疾病患者;⑤近1个月有过抗感染治疗史患者;⑥肝肾功能异常患者;⑦失访患者。采用随机数字表法将100例患者分为研究组和对照组,各50例。两组患者一般资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄/岁	病程/年	BMI/kg/m ²	流产史(有/无)	生育史(有/无)
研究组	50	34.16±5.25	1.67±0.70	23.30±2.96	12/38	11/39
对照组	50	35.13±4.62	1.52±0.91	23.17±2.35	15/35	10/40

1.2 方法 对照组患者予以注射用头孢他啶(由广东三才石岐制药股份有限公司生产)2 g混合250 ml 0.9%氯化钠注射液静滴,每天2次,治疗期间可依据患者病情状况酌情增加剂量,持续治疗2周。研究组给予多西环素联合注射用头孢他啶,其中注射用头孢他啶用法与对照组一致,多西环素片(由湖北广奥生物科技有限公司生产)0.1 g口服,每次1片,每天1次,持续治疗2周。

1.3 检测指标

1.3.1 临床疗效 参考《中药新药临床研究指导原则》^[4]进行评估。疗效标准:痊愈:治疗后疾病症状、体征消失,经妇科及影像科检查结果显示无异常;显效:疾病症状、体征消失,妇科及影像科检查结果均得到改善;有效:临床症状、体征均得到改善,妇科及影像科检查症状较开始有所减轻;无效:治疗后患者症状未得到明显改善。

总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%

1.3.2 血清炎症指标评估 采用酶联免疫吸附法检测超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)水平,采用硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平。

1.3.3 疼痛评估 视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)^[5]用于评价两组患者治疗前后的疼痛情况,满分10分,评分越高代表疼痛感越明显。

1.3.4 临床症状消失时间 治疗过程中记录两组患者症状(包括下腹疼痛、白带异常、坠胀、肿块)消失时间。

1.3.5 不良反应 比较两组治疗时不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计分析,其中计数资料以百分比(%)表示,比较使用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较使用独立 t 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效评估比较见表2

表2 两组临床疗效比较

组别	n	临床疗效/例				总有效率/%
		痊愈	显效	有效	无效	
研究组	50	12	17	18	3	94.00*
对照组	50	6	14	20	10	80.00

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,研究组患者的临床总有效率高干对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.33, P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后的血清 hs-CRP、TGF- β 1、MDA 水平比较见表3

表3 两组治疗前后的血清 hs-CRP、TGF- β 1、MDA 水平比较

组别	hs-CRP/mg/L	TGF- β 1/ μ g/ml	MDA/nmol/ml
研究组			
治疗前	9.14 $\pm$ 2.88	13.27 $\pm$ 3.52	13.74 $\pm$ 1.16
治疗后	3.22 $\pm$ 0.74* [#]	36.97 $\pm$ 4.88* [#]	4.37 $\pm$ 0.72* [#]
对照组			
治疗前	9.33 $\pm$ 2.71	13.37 $\pm$ 3.39	13.68 $\pm$ 1.21
治疗后	5.26 $\pm$ 1.05*	30.24 $\pm$ 4.51*	6.85 $\pm$ 0.13*

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

由表3可见, 治疗前, 两组患者的血清 hs-CRP、TGF- β 1、MDA 水平比较, 差异均无统计学意义(t 分别=0.34、0.38、0.41, P 均 >0.05)。治疗后, 两组患者血清 hs-CRP、MDA 水平均低于治疗前, TGF- β 1 水平均高于治疗前, 差异均有统计学意义(t 分别=14.08、9.90、22.75、21.14、-48.53、-39.69, P 均 <0.05); 且研究组治疗后血清 hs-CRP、MDA 水平均低于对照组, 血清 TGF- β 1 水平高于对照组, 差异有统计学意义(t 分别=11.23、7.16、-23.97, P 均 <0.05)。

2.3 两组治疗前后的 VAS 评分比较见表4

表4 两组患者治疗前后的 VAS 评分比较/分

组别	治疗前	治疗后
研究组	5.13 $\pm$ 0.87	1.04 $\pm$ 0.25* [#]
对照组	5.27 $\pm$ 0.69	2.37 $\pm$ 0.51*

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

由表4可见, 两组治疗前的 VAS 评分比较, 差异无统计学意义($t=0.38$, $P > 0.05$)。两组治疗后 VAS 评分均低于治疗前, 且研究组治疗后 VAS 评分低于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=11.36、7.52、5.57, P 均 <0.05)。

2.4 两组患者临床症状消失时间比较见表5

表5 两组患者临床症状消失时间比较/d

组别	下腹疼痛 消失时间	白带异常 消失时间	坠胀 消失时间	肿块 消失时间
研究组	6.14 $\pm$ 1.05*	5.68 $\pm$ 1.20*	9.14 $\pm$ 2.31*	5.84 $\pm$ 1.33*
对照组	9.87 $\pm$ 2.36	8.95 $\pm$ 1.54	12.53 $\pm$ 2.67	9.36 $\pm$ 2.10

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表5可见, 研究组患者治疗后下腹疼痛、白带异常、坠胀及肿块消失时间均短于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=6.57、5.89、5.74、6.13, P 均 <0.05)。

2.5 两组治疗安全性评估 研究组出现恶心、皮疹、乏力各2例, 呕吐1例, 不良反应总发生率为14.00%; 对照组出现皮疹、乏力各2例, 恶心、呕吐各1例, 不良反应总发生率为12.00%。两组比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.09$, $P > 0.05$)。

3 讨论

慢性盆腔炎属于生殖道感染, 其中最重要的病原体是淋球菌和沙眼衣原体, 可导致许多不良健康结果, 包括不孕不育。目前临床推荐使用广谱抗生素治疗, 其中最具代表性的药物为左氧氟沙星和甲硝唑, 对致病菌具有显著的抑制作用^[6], 但人体易产生耐药性, 长期服用容易降低药物的敏感度, 导致预后不佳, 治疗疗效不显著。随着临床学者的不断研究发现, 联合用药可增强慢性疾病治疗疗效, 对疾病症状有快速减轻作用。多西环素和注射用头孢他啶均是慢性盆腔炎治疗药物, 但二者联合使用的相关研究报道较少。本次研究结果显示, 多西环素联合注射用头孢他啶治疗比单纯注射用头孢他啶治疗总有效率更高($P < 0.05$), 治疗效果更显著。吴婧等^[7]团队研究结果也表明联合药物治疗慢性盆腔炎效果更佳。盆腔炎病情较为复杂, 容易复发, 机体炎症状态不稳定, 进展为慢性盆腔炎概率较高, 其病情严重时会导致女性不孕不育, 对女性健康乃至社会家庭均会造成不良影响^[8,9]。多西环素是一种广谱抗生素, 对治疗感染具有较好疗效, 而注射用头孢他啶抗感染、抗菌效果具有极大优势^[10,11]。推测正是二者联合加速了患者症状消除, 临床疗效更佳。

hs-CRP 在临床多种炎症疾病中发挥着标志物作用, 对机体炎症有着较高反映^[12]。TGF- β 1 同样参与炎症的发生发展, 具有重要调节作用。MDA 是导致患者炎症形成的重要指标^[13]。陈倩莹等^[14]研究报道, 头孢曲松联合多西环素治疗盆腔炎, 能够有效降低患者血清 hs-CRP 水平。本次研究结果显示, 多西环素联合注射用头孢他啶治疗后患者血清 hs-CRP、MDA 水平及 VAS 评分均低于注射用头孢他啶治疗患者, 血清 TGF- β 1 水平高于注射用头孢他啶治疗患者, 下腹疼痛、白带异常、坠胀及肿块消失时间均短于注射用头孢他啶治疗患者(P 均 <0.05),

提示多西环素联合注射用头孢他啶治疗可改善慢性盆腔炎患者炎症水平,减轻患者疼痛程度。分析其原因,头孢他啶为第三代头孢菌素,其可有效抑制细菌细胞壁的合成,对各类革兰阴性杆菌感染具有良好的治疗作用;另一方面,多西环素作为广谱抗生素,可有效抑制细菌蛋白质的合成,对革兰阳性细菌及革兰阴性细菌等多种病原体具有良好的抑制作用;两种药物从不同途径发挥抑菌作用,进一步降低机体炎症水平,改善临床症状^[15]。另外,本次研究对两组患者治疗安全性进行评估,结果显示两组不良反应发生率无显著差异。表明这两种治疗方式对患者的不良反应并没有影响。

综上所述,多西环素联用注射用头孢他啶治疗效果显著,可有效改善患者hs-CRP、TGF- β 1、MDA水平。然而在本次研究中还存在一些缺陷,首先,本次研究并未对两组进行长期的疗效和不良反应的对比,对于患者的预后情况尚不明确,希望在后期的试验中能够增加相应的研究,其次,并未就其他相应的治疗与联合治疗做深入探讨,这也是需要在后续试验增加样本量一起探讨的,最后,本次研究未纳入健康人群,患者通过治疗后的情况与健康人群比较是否存在某些方面的差异并不清楚,因此,希望在后续研究中加入健康人群,同时对患者进行长期的随访调查,增加其它的治疗方案来补充研究中的不足。

参考文献

- 1 Ravel J, Moreno I, Simon C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(3): 251-257.
- 2 方金萍, 陈汉强. 银花泌炎灵片联合多西环素片治疗泌尿生殖道支原体感染的疗效研究[J]. *世界复合医学*, 2021, 7(11): 21-24.
- 3 吴樱. 多西环素和头孢曲松联合甲硝唑治疗盆腔炎的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(15): 42-44.
- 4 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- 5 Wiesenfeld HC, Meyn LA, Darville T, et al. A randomized controlled trial of ceftriaxone and doxycycline, with or without metronidazole, for the treatment of acute pelvic inflammatory disease[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(7): 1181-1189.
- 6 黎豫兰. 头孢曲松注射液与多西环素片和甲硝唑片联合治疗盆腔炎的临床效果探究[J]. *药品评价*, 2019, 16(18): 16-17.
- 7 吴婧. 头孢曲松注射液、多西环素片联合甲硝唑片治疗盆腔炎的效果[J]. *临床医学*, 2020, 40(3): 113-114.
- 8 黄志晶. 心理应激对策在慢性盆腔炎护理中的应用效果分析[J]. *当代护士(下旬刊)*, 2021, 28(8): 65-66.
- 9 刘素梅, 康连凤, 江美娇. 乳酸杆菌联合多西环素治疗女性生殖道衣原体感染的效果[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(22): 59-61, 65.
- 10 李世琪, 张颖, 王淑君. 头孢他啶/阿维巴坦治疗革兰氏阴性菌感染的疗效和安全性荟萃分析[J]. *沈阳药科大学学报*, 2021, 38(11): 1236-1247, 1254.
- 11 王华斌. 桂枝茯苓丸辅治慢性盆腔炎疗效及对血液流变学、氧化应激和血清hs-CRP、TGF- β 1、GM-CSF、补体C3水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(2): 214-217.
- 12 张荣. 丹黄祛瘀胶囊联合阿莫西林克拉维酸钾片治疗气虚血瘀型慢性盆腔炎的疗效观察[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(9): 1236-1238.
- 13 朱海燕. 甲硝唑联合头孢曲松及多西环素治疗盆腔炎的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(18): 134-136.
- 14 陈倩莹, 刘颖, 石慧芬, 等. 头孢曲松联合多西环素治疗盆腔炎患者的疗效[J]. *实用中西医结合临床*, 2019, 19(4): 139-141.
- 15 王艳青, 李艳. 妇乐片联合多西环素、头孢曲松对慢性盆腔炎患者GM-CSF、MCP-1水平的影响[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(5): 687-689.

(收稿日期 2022-03-30)

(本文编辑 高金莲)