

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.20.030

多西环素联合宫腔灌注甲硝唑治疗不孕症 伴慢性子宫内膜炎疗效观察*

张惠娟, 韩宝生, 樊桂玲, 冯玉环, 张 鸥, 李 秀

(河北省唐山市妇幼保健院生殖遗传科, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨多西环素联合宫腔灌注甲硝唑治疗不孕症伴慢性子宫内膜炎(CE)的临床疗效。方法 选取医院2018年6月至2019年6月收治的不孕症伴CE患者126例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各63例。两组患者均宫腔灌注甲硝唑,研究组患者在此基础上口服多西环素,均治疗14 d。结果 研究组患者的总有效率为96.83%,显著高于对照组的79.37% ($P < 0.05$);研究组患者的白细胞介素2水平显著高于对照组,肿瘤坏死因子- α 、基质金属蛋白酶9、白细胞介素1 β 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 多西环素联合宫腔灌注甲硝唑治疗不孕症伴CE疗效较好,可减轻患者机体的炎症反应,改善炎症状态。

关键词:不孕症;慢性子宫内膜炎;多西环素;宫腔灌注;甲硝唑;临床疗效

中图分类号:R969.4;R984

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)20-0105-03

Efficacy of Doxycycline Combined with Intrauterine Infusion of Metronidazole in the Treatment of Infertility Complicated with Chronic Endometritis

ZHANG Huijuan, HAN Baosheng, FAN Guiling, FENG Yuhuan, ZHANG Ou, LI Xiu

(Department of Reproductive Genetics, Tangshan Maternal and Child Health Care Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract:Objective To investigate the clinical efficacy of doxycycline combined with intrauterine infusion of metronidazole in the treatment of infertility complicated with chronic endometritis(CE). **Methods** A total of 126 patients with infertility complicated with CE admitted to our hospital from June 2018 to June 2019 were selected and divided into the control group and the study group according to the random number table method, 63 cases in each group. The patients in the two groups were given intrauterine perfusion of metronidazole, on this basis, the patients in the study group took doxycycline orally. Both groups were treated for 14 d. **Results** The total effective rate of the study group was 96.83%, which was significantly higher than 79.37% of the control group ($P < 0.05$). The level of interleukin-2(IL-2) in the study group was significantly higher than that in the control group, while the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and interleukin-1 β (IL-1 β) in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Doxycycline combined with the intrauterine infusion of metronidazole is effective in the treatment of infertility complicated with CE, which can reduce the inflammatory reaction and improve the inflammatory state.

Key words: infertility; chronic endometritis; doxycycline; intrauterine perfusion; metronidazole; clinical efficacy

子宫内膜炎由子宫内膜感染后炎症调节紊乱所致,临床将其分为急性子宫内膜炎和慢性子宫内膜炎(CE)。CE降低了子宫内膜容受性,增加了不孕概率,若延误治疗,将导致病情反复发作,严重者甚至会诱发子宫肌炎^[1-2]。CE病情的发生、发展及治疗与炎症因子水平关系密切,病情会在多种炎症介质的共同作用下恶化。临床主要采用宫腔内给药、给予抗菌药物等治疗^[3]。甲硝唑用于治疗厌氧菌引起的局部或系统感染,抗炎作用显著,但长期应用会导致耐药菌出现,病情复杂者首选联合阴道用药^[4]。多西环素为一线广谱抗菌药物,内含 β 内酰胺酶抑制剂,半衰期长,治疗革兰阳性菌和革兰阴性菌疗效显著。本研究中探讨了多西环素联合宫腔灌注甲硝唑治疗不孕症伴CE的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:宫腔形态正常;子宫内膜发育正常;参照《妇科内镜学》中CE诊断标准,经宫腔镜检查确诊;参照《妇产科病理学》中CE诊断标准,经刮取子宫内膜CD138和CD38免疫组化染色病理检查确诊。本研究方案符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》要求。

排除标准:子宫畸形、宫腔粘连、子宫黏膜下肌瘤、子宫内膜大息肉、卵巢储备功能下降;合并传染性、感染性疾病,以及血液系统、凝血系统疾病;恶性肿瘤;精神异常、身心障碍;妊娠期;过敏性体质。

病例选择与分组:选取我院2018年6月至2019年6月收治的不孕症伴CE患者126例,按随机数字表法

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20201486]。

第一作者:张惠娟,女,硕士,副主任医师,研究方向为生殖内分泌学,(电子信箱)nqawiw@163.com。

分为对照组和研究组,各 63 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n=63$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($\bar{X} \pm s, n=63$)

组别	年龄(岁)	不孕年限(年)	子宫内膜厚度(mm)
对照组	32.13 $\pm$ 2.14	6.15 $\pm$ 1.02	7.25 $\pm$ 0.32
研究组	31.87 $\pm$ 2.25	6.21 $\pm$ 1.06	7.19 $\pm$ 0.41
<i>t</i> 值	0.665	0.324	0.916
<i>P</i> 值	0.508	0.747	0.362

1.2 方法

两组患者均宫腔灌注注射用甲硝唑磷酸二钠[福建省闽东力捷迅药业有限公司,国药准字 H20059230,规格为每支 0.915 g(相当于无水物为 0.862 g)] 0.915 g + 100 mL 0.9% 氯化钠注射液,用甲硝唑洗液冲洗宫腔和子宫壁,充分接触子宫内膜,持续 10~15 min,隔天 1 次。研究组在此基础上口服盐酸多西环素片[江苏联环药业股份有限公司,国药准字 H32021266,规格为每片 0.1 g(按 C₂₂H₂₄N₂O₈ 计)],每次 0.1 g,每日 2 次。两组均持续治疗 14 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:抽取患者空腹静脉血各 5 mL,离心,取上清液,采用酶联免疫吸附法测定炎症因子[白细胞介

素 2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)]水平,采用免疫细胞化学法测定白细胞介素 1 β (IL-1 β)水平。

疗效判定:用子宫内膜取样器取出部分内膜组织送病理检查,复查病理 CD₁₃₈ 和 CD₃₈,400 倍高倍镜下检视子宫内膜间质中浆细胞数量。染色标本中少于 5 个浆细胞或未见典型的浆细胞,为显著改善;染色标本中浆细胞明显减少,但仍多于 5 个,为好转;染色标本中浆细胞未减少或增多,为无效^[5]。总有效 = 显著改善 + 好转。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=63$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n=63$]

组别	显著改善	好转	无效	总有效
对照组	21(33.33)	29(46.03)	13(20.63)	50(79.37)
研究组	40(63.49)	21(33.33)	2(3.17)	61(96.83)
χ^2 值				9.157
<i>P</i> 值				0.003

表 3 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n=63$)

Tab. 3 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups($\bar{X} \pm s, n=63$)

组别	IL-2(μ g/L)		TNF- α (ng/L)		MMP-9(μ g/L)		IL-1 β (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.68 $\pm$ 0.25	3.52 $\pm$ 0.72*	87.12 $\pm$ 8.45	63.56 $\pm$ 9.21*	0.52 $\pm$ 0.07	0.43 $\pm$ 0.06*	387.44 $\pm$ 20.15	306.62 $\pm$ 13.28*
研究组	2.71 $\pm$ 0.20	4.72 $\pm$ 0.81*	87.34 $\pm$ 8.20	46.13 $\pm$ 9.19*	0.54 $\pm$ 0.08	0.31 $\pm$ 0.08*	387.62 $\pm$ 20.24	241.51 $\pm$ 14.07*
<i>t</i> 值	0.744	8.789	0.148	10.633	1.493	9.525	0.050	26.711
<i>P</i> 值	0.458	0.000	0.882	0.000	0.138	0.000	0.960	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

Note:Compared with those before treatment,* $P<0.05$.

3 讨论

CE 是产褥感染、感染性流产等疾病的远期并发症,多因生殖道感染性疾病治疗不及时、不彻底所致,临床表现为盆腔区域疼痛、炎性分泌物增多、子宫内膜充血肿胀等^[6]。生殖道病原微生物通过各种途径到达子宫内膜,诱发炎症。若不及时治疗,可诱发子宫肌炎、宫腔脓肿、宫颈阻塞等,严重时造成闭经、不孕等^[7]。甲硝唑具有强效抗菌作用,广泛用于消化道、炎性生殖系统疾病的治疗^[8],能显著抑制阿米巴原虫氧化还原反应,断裂原虫氮链^[9],易出现不良反应,影响疗效^[10]。CE 感染环境的特殊性导致病原菌活性较强、耐药性高,一般抗菌药物治疗效果不理想^[11]。多西环素是四环素类抗菌药

物,具有广谱抗菌作用,吸收率高,被机体吸收后可作用于体液和体内组织,脂溶性较高,具有较强的组织穿透力,治疗革兰阳性菌和革兰阴性菌感染疗效显著^[12-13]。本研究中,研究组患者在宫腔灌注甲硝唑的基础上加用多西环素,总有效率显著高于对照组,提示多西环素可提升临床疗效。

子宫内膜上皮细胞分泌的 MMP-9 水平升高,子宫的免疫功能失调,导致子宫内膜炎^[14-15]。MMP-9 可促进炎性细胞浸润增殖,提高促炎因子水平,抑制抑炎因子合成,子宫内膜因级联反应持续处于高强度炎症反应状态,出血症状也因炎性损伤而产生,子宫内膜生理修复机制被抑制,使病情迁延、恶化。IL-2 是对免疫系