

中西医治疗盆腔炎性疾病的临床用药进展[△]

谢凡^{1,2*}, 宋英^{2#}, 黄永亮²(1.成都中医药大学药学院,成都 610072;2.成都中医药大学附属医院,成都 610072)

中图分类号 R984;R711.33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4312-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.37

摘要 目的:为进一步探索中西医结合治疗盆腔炎性疾病(PID)和医疗卫生机构相关中药制剂研发提供参考。方法:以“Pelvic inflammatory disease”“盆腔炎性疾病”“妇人腹痛”“中西医治疗”等为关键词,组合查询2007年至今在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中收录的相关文献,对PID的分类、病因、特点和中西医临床用药方案及疗效等进行归纳和综述。结果与结论:共检索到相关文献2 369篇,其中有效文献30篇。中西医对PID的分类和病因等的认识均不同。西医治疗该病主要选用抗菌药物,易产生耐药,复发率高,且可能增加不良反应;中医在辨证分型指导下选用内服、外用或二者相结合治疗该病,在改善临床症状、控制复发、预防并发症等方面疗效确切;中西医结合治疗该病将中医辨证与西医辨病有机结合,治疗方案互为补充,标本兼治,可显著提高疗效。但目前缺乏针对PID不同分型的针对性强、靶向性高的中药制剂,从而为医疗机构相关中药制剂研发提供了机遇。

关键词 盆腔炎性疾病;中西医治疗;临床用药

盆腔炎性疾病(Pelvic inflammatory disease, PID)是指女性内生殖器及其周围结缔组织和盆腔腹膜的炎症。通常高发于已婚育龄妇女,发病率农村高于城市,趋于年轻化,是妇科临床上的常见多发病,且发病率逐年增加。若该病不及时治疗,容易迁延转变,导致病情加剧,亦或转变为慢性盆腔炎反复发作,屡治屡发、经久不愈^[1],引发疼痛或导致不孕。相关文献报道,PID反复发作导致输卵管炎性不孕的比例高达40%~60%,异位妊娠风险增加8~10倍,出现持续慢性盆腔痛的患者比例达65%^[2],并使卵巢侵袭性肿瘤及卵巢交界瘤的发生风险增加^[3]。该病严重影响女性身心健康和生活质量,为其工作与生活带来诸多不便,造成家庭与社会的经济负担^[4],因此近年来成为医学领域的热门研究课题。笔者以“Pelvic inflammatory disease”“盆腔炎性疾病”“妇人腹痛”“中西医治疗”等为关键词,组合查询2007年至今在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中收录的相关文献(共检索到相关文献2 369篇,其中有效文献30篇),对PID的分类、病因、特点和中西医临床用药方案及疗效等进行归纳和综述,旨在为进一步探索中西医结合治疗PID和医疗卫生机构相关中药制剂研发提供参考。

1 西医对PID的药物治疗

PID主要包括子宫内膜炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿、盆腔结缔组织炎、盆腔腹膜炎等。炎症可出现在一个部位,也可同时发生在几个部位^[5]。发病急速、病情严

重、病势迅猛是该病的临床特点。若其症状不典型、检查指标不确切,极易延误治疗,增加引发弥漫性腹膜炎、败血症、感染性休克的危险性,甚至危及生命^[6]。根据病情,西医将该病分为急性发作期和后遗症期^[7]。

PID主要症状表现为下腹坠胀痛,腰骶部酸胀痛,妇科检查阴道或宫颈充血,分泌物呈黄白色或黏液脓性、有时带有恶臭,宫颈举痛或宫体压痛、活动受限,双侧或单侧附件增厚或触及包块、压痛明显,甚至出现腹膜刺激症。实验室检查有白细胞计数升高、血沉加快、C-反应蛋白升高等^[8]。该病诊断以腹腔镜检查为金标准。西医理论认为,PID的诱因大多为感染。该病病因分内、外两大因素。内因如内分泌失调、激素水平紊乱、心理因素等;外因如流产、宫内上环、分娩等相关的妇科手术中及术后消毒不严格,行房事保洁不当,性生活混乱无节制等^[9]。

PID的早期诊断和治疗对保护女性生育能力较为重要,因此美国疾病控制中心相关指南建议疾病早期即进行积极治疗^[10]。相关指南^[11]指出,微生物感染是PID致病的主要原因,西医采用的常规治疗药物是抗菌药物。用药主要遵循四大治疗原则:经验性、广谱性、及时性、个体化。理想中最合理的选用抗菌药物种类的方法是以患者药敏试验结果为基准而定,然而现实中,因病情需要可能在得出试验结果前就要开始使用抗菌药物。因此,经验性选择成为临床治疗的重要原则^[12]。而PID的致病病原体一般都是各种细菌的交叉混合感染。其中最重要的病原体为沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌,其他相关病原体包括需氧菌、厌氧菌、阴道加德纳菌、流感嗜血杆菌、链球菌、巨细胞病毒、人型支原体等。故经验性选择时一般需要涵盖多种病原体,多以广谱抗菌药物为主,常联合用药。据相关数据分析显示^[13-14],该病抗菌药

△ 基金项目:成都中医药大学附属医院课题(No.2016-D-YY-03)

* 主管中药师。研究方向:中药房管理与中药临床药学。电话:028-87783474。E-mail: xiefan959@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:中药炮制与制剂。电话:028-87783735。E-mail: songying624@163.com

物的使用涵盖7类23种,其中包括:抗厌氧菌药物硝基咪唑类(奥硝唑注射液、甲硝唑注射液等)及克林霉素;抗革兰氏阴性菌药物头孢菌素类(头孢地尼胶囊、头孢呋辛酯分散片、注射用头孢美唑钠等);氟喹诺酮类(左氧氟沙星注射液);氨基糖苷类(庆大霉素注射液);抗淋病奈瑟菌药物(青霉素类注射剂);抗衣原体药物大环内酯类(阿奇霉素注射液)。最终选用的抗菌药物治疗方案应根据各项条件权衡综合考虑,如有效性、药物价格、患者依从性和药物敏感性等,以求达到个体化^[15]。当然,必要时也可选择手术治疗。

西医治疗起效较快,能迅速缓解症状,避免病情进一步发展,但“治标不治本”。且抗菌药物的大剂量、长疗程使用,不仅增加不良反应,同时由于药物难以到达病变局部产生充分疗效,易使病灶残留,并使患者免疫力降低。此后一旦出现宫腔操作不谨慎、性卫生不达标、炎症期出现的渗出液吸收不及时等原因,极易导致该病多次复发,持续引起粘连。同时,抗菌药物持续应用易产生耐药、二重感染等,导致治疗费用增加,且复发率高达25%^[16]。

2 中医对PID的药物治疗

PID病名在中医古籍中没有记载。而根据临床表现和特点,可见于多种疾病病证中,如“带下病”“热入血室”“经病疼痛”“妇人腹痛”“癥瘕”“不孕”等。在《中医妇科学》“妇人腹痛”一节指出,“妇女不在行经,妊娠及产后期间发生小腹或少腹疼痛,甚则痛连腰骶者,称为妇人腹痛,亦称妇人腹中痛”。此即类似于西医学的盆腔炎、子宫颈炎、子宫肥大症及盆腔瘀血等症引起的腹痛。因此,现在临床上采用“妇人腹痛”作为PID的中医病名。

妇人腹痛主要病机为:冲任虚衰,胞脉失养,不荣则痛;冲任阻滞,胞脉失畅,不通则痛。据此分为五型,根据辨证论治原则,制定相应方药:肾阳虚衰型选用温胞饮加减;血虚失荣型选用当归建中汤加减;气滞血瘀型选用牡丹散加减;湿热瘀结型选用清热调血汤加减,常加败酱草、薏苡仁、土茯苓;寒湿凝滞型选用少腹逐瘀汤加减,常加苍术、茯苓。临床数据显示,湿热瘀结型为主要高发证型。该证型以湿热毒邪互结为主要病理基础,以热毒、湿热、瘀血为标,病性属实。

中医治疗以辨证论治为特点,遵循同病异治原则。中医对PID的治疗有广泛且深入的研究,治疗方法简便、疗效确切、治疗彻底、价廉效高、无耐药性,关键能显著降低复发率。中药不仅可以提高患者自身免疫力,还可改善盆腔局部血液循环,软化粘连组织。

中成药治疗PID及相关后遗症有明显的优势,在改善临床症状、控制复发、预防并发症等方面均具有较为确切的临床疗效。姚奏英等^[17]临床观察显示,花红片、妇科千金片治疗PID的有效率分别为92.22%和85.56%,疗效显著。任守凤^[18]用妇科千金胶囊口服治疗

盆腔炎,总有效率达86%。魏绍斌^[19]通过临床观察总结出治疗该病各型的常用有效中成药:妇乐颗粒、妇平胶囊常用于热毒炽盛证;妇炎康复片、金刚藤胶囊常用于湿热瘀结证;桂枝茯苓胶囊、少腹逐瘀颗粒常用于寒湿凝滞证;金鸡化瘀颗粒常用于气滞血瘀证;妇宝颗粒常用于肾虚血瘀证。另外,临床观察证实,成都中医药大学附属医院自制中药制剂银甲片治疗PID及后遗症的愈显率达60%以上^[19]。

对于中药饮片治疗PID,临床选用以下三类为主:清热利湿类——茯苓、薏苡仁、猪苓、贯众、泽泻;化瘀止痛类——大血藤、白芍、苍术、牛膝;消痈散疔类——败酱草、蒲公英。汤剂则根据相应证型选用经典方大黄牡丹汤、四妙丸、五味消毒饮^[20]、清热调血汤、薏苡附子败酱散、红藤败酱草汤^[21]、盆腔清解汤、盆炎宁^[22]、仙方活命饮^[23]、桂枝茯苓丸、二藤汤、白头翁汤等为基础化裁。魏绍斌^[19]通过临床验证,根据“法随证立,以证遣方”的原则,对于湿毒壅盛型方选银翘红酱解毒汤;湿热蕴结型方选四逆散、金铃子散合四妙丸加忍冬藤、大血藤、三棱、莪术;湿热瘀阻型方选银甲丸;气滞血瘀型方选血府逐瘀汤;寒湿凝滞型方选少腹逐瘀汤;气虚血瘀型方选理中汤加丹参、山楂;肝郁脾虚型方选逍遥散加香附、姜黄、丹参、延胡索、莪术;肾虚血瘀型方选六味地黄丸合失笑散加川牛膝、丹参、川芎、赤芍。

中药除内服治疗外,还包括外用给药,途径多样,如灌肠、外敷、栓塞、熏洗、离子导入等,各具特色,用药量较内服更少,能有效渗入病变部位,无耐药性,见效快,药效持续时间长,且能有效避免肝脏首关效应和胃肠道反应,减轻对肝肾的毒副作用,易于被患者接受,显示了中医药治疗PID的独特优势。石玲等^[24]通过临床观察发现,二联疗法(中药辨证口服联合中药直肠给药)、三联疗法(中药辨证口服、中药直肠给药配合离子导入或针灸推拿)治疗PID的愈显率为71.24%~89.91%,总有效率为86.15%~98.84%。另有临床观察证实,成都中医药大学附属医院自制中药外用制剂妇科灌肠液、妇安宁栓治疗PID及后遗症的愈显率达65%以上^[19]。

3 中西医结合对PID的药物治疗

中西医结合疗法在临床上用于治疗PID也非常成功,优势突出,标本兼治。中西医结合疗法,根据中医辨证与西医辨病的思路加强全身与局部的治疗,使辨证与辨病有机结合,各取所长,优势互补,相辅相成;急性期以西医治疗为主,缓解期以中医治疗为主,可显著提高疗效。曹文明等^[25]经研究发现,采用中西医结合治疗PID,其治疗有效率达97.5%。纪肖容^[26]对盆腔炎患者联合使用庆大霉素、甲硝唑、克林霉素治疗,再以中药辅助治疗,有效率高达100%,显著高于单用西医治疗组(88.89%)。顾春红^[27]通过研究证实,利用中西医结合治疗PID的有效率为94%,高于单用中药或西药治疗组(85%)。李丽^[28]通过观察证实,治疗盆腔炎中药治疗组

有效率为83.3%,西药治疗组有效率为70.0%,中西医结合治疗组有效率为96.7%。各项研究显示,运用中西医结合治疗,在改善症状、提高综合疗效、降低复发率等方面均有独特的优势,同时在治疗过程中未见明显不良反应发生^[29]。

4 结语

PID是现代女性常见病、多发病,且危害严重。治疗不彻底、复发率居高不下是临床面临的主要难题。而相关实验研究和临床观察等均已证实,中西医结合治疗PID已表现出优于单纯西医治疗的特点和优势。尽管应用中成药治疗PID的研究已有大量报道,并取得丰硕成果,但值得注意的是,中医讲究辨证论治,需要根据症型特征给予相应的方药治疗,目前虽有针对PID不同分型的中成药可供使用,但是并不能覆盖所有患者的证型;同时,随着生活环境和饮食结构的变化,PID的病机、病程也在发生着变化,所以现有中成药并不能完全满足临床的需求。因此,将基础研究与临床研究紧密结合,探索研发在临床上有实效且易于应用的针对性强、靶向性高的中药制剂非常必要,极具临床价值及社会意义^[30]。而这也为各医疗卫生机构根据自身经验研发自制制剂提供了机遇。笔者所在药学团队正以“医疗卫生机构中药制剂系列研发”的理念为指导,着手研发申报用于治疗PID的系列制剂,研发成果将随后形成文献报道,为广大同仁提供参考。

参考文献

- [1] Manam S, Chaganty BK, Evani SJ, et al. Intranasal vaccination with *Chlamydia pneumoniae* induces cross-species immunity against genital *Chlamydia muridarum* challenge in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64917.
- [2] Nelson AL, Woodward JA. *Sexually transmitted diseases: a practical guide for primary care: current clinical practice*[M]. New York: Springer Science + Business Media, 2013: 72-87.
- [3] Rasmussen CB, Faber MT, Jensen A, et al. Pelvic inflammatory disease and risk of invasive ovarian cancer and ovarian borderline tumors[J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(7): 1459-1464.
- [4] Chen J, Zhang H, Yang Z, et al. Chlamydial induction of hydrosalpinx in 11 strains of mice reveals multiple host mechanisms for preventing upper genital tract pathology[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95076.
- [5] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 317-322.
- [6] 毛瑛瑛, 苗彩云, 叶朝辉. 门急诊盆腔炎性疾病的抗菌药物治疗分析[J]. 中国药物应用与监测, 2015, 12(1): 40-42.
- [7] 胡荣静, 周双双, 魏绍斌. 中成药治疗盆腔炎性疾病的辨证应用[J]. 中国计划生育和妇产科, 2015, 7(3): 1-5.
- [8] Park ST, Lee SW, Kim MJ, et al. Clinical characteristics of genital chlamydia infection in pelvic inflammatory disease[J]. *BMC Women's Health*, 2017, 17(1): 5-11.
- [9] 罗园媛, 吕书平, 蒋琪. 盆腔炎的中西医治疗研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2013, 16(3): 88-90.
- [10] Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines: 2010[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-12): 1-110.
- [11] 樊尚荣, 黎婷. 2015年美国疾病预防控制中心性传播疾病诊断和治疗指南(续): 盆腔炎的诊断和治疗指南[J]. 中国全科医学, 2015, 18(28): 3423-3425.
- [12] Savaris RF, Fuhrich DG, Duarte RV, et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4: CD010285.
- [13] 吴练文. 中西医结合治疗急性盆腔炎疗效分析[J]. 四川中医, 2014, 32(9): 82-83.
- [14] Cao C, Luo A, Wu P, et al. Efficacy and safety of morinidazole in pelvic inflammatory disease: results of a multicenter, double-blind, randomized trial[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 3(6): 1-6.
- [15] Smith KJ, Ness RB, Wiesenfeld HC, et al. Cost-effectiveness of alternative outpatient pelvic inflammatory disease treatment strategies[J]. *Sex Transm Dis*, 2007, 34(12): 960-966.
- [16] 魏绍斌. 盆腔炎反复发作的中医治疗探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(8): 253-255.
- [17] 姚奏英, 陆华, 尹巧芝. 花红片、妇科千金片治疗盆腔炎性疾病后遗症湿热瘀结证 180 例临床观察[J]. 中成药, 2014, 36(1): 208-210.
- [18] 任守凤. 妇科千金胶囊治疗盆腔炎 50 例疗效分析[J]. 中国实用医药, 2012, 35(7): 167-168.
- [19] 石玲. 中医治疗盆腔炎临床现状分析[J]. 黑龙江中医药, 2014, 43(3): 71-72.
- [20] 马思明. 五味消毒饮合桂枝茯苓丸加减治疗湿热蕴结型盆腔炎性疾病后遗症 45 例[J]. 江苏中医药, 2015, 47(2): 40-41.
- [21] 徐云霞, 李伟莉, 周军, 等. 中西医结合治疗盆腔炎性疾病的临床研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(7): 1349-1352.
- [22] 崔涛, 姜美娴. 益炎宁汤保留灌肠治疗慢性盆腔炎综合护理[J]. 实用中医内科, 2013, 27(4): 133-134.
- [23] 杨坤杰, 黄敏, 袁鹏英. 中医药治疗盆腔炎性疾病的实验研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(3): 133-137.
- [24] 石玲, 邓琳雯, 魏绍斌. 湿热瘀结型盆腔炎中医综合治疗方案标准化研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 2961-2962.
- [25] 曹文明, 杨会琴, 张奎美. 中西医结合治疗盆腔炎性疾病疗效观察[J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(6): 15-19.
- [26] 纪肖容. 45 例妇科盆腔炎临床治疗观察[J]. 北方药学, 2012, 9(7): 47-48.
- [27] 顾春红. 中药结合抗生素联合治疗盆腔炎的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(4): 612-613.
- [28] 李丽. 中西医治疗盆腔炎疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2011, 19(8): 41-42.
- [29] 徐祥梅, 何晓燕. 中西医结合治疗盆腔炎性疾病临床疗效

铂类药物杂质及其检测方法的研究进展

还传静*,李悦#,陆静(中国医药工业研究总院上海医药工业研究院/创新药物与制药工艺国家重点实验室,上海 200040)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4315-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.38

摘要 目的:为铂类药物的工艺优化和质量控制提供参考。方法:收集近年国内外关于铂类药物杂质研究的文献,进行归纳、总结和综述。结果与结论:已经上市的铂类药物中应用最广泛的是顺铂、卡铂和奥沙利铂,《中国药典》《美国药典》《欧洲药典》《日本药典》中已收录了上述药物相关的一些杂质检查项目。铂类药物中的杂质可分为工艺杂质和降解杂质两类,工艺杂质可能有其银盐、水合物、光学异构体及所对应的羧酸等;降解杂质是其在光照、酸性条件、氯离子存在时降解或在水溶液中发生水合反应的产物。目前铂类药物的杂质检测方法主要有薄层色谱法、高效液相色谱法、电感耦合等离子体发射光谱法、电感耦合等离子体质谱法、流动注射电喷雾质谱法等。今后随着越来越多的全新结构的铂类药物问世,采用的杂质研究方法可能会有所不同,如何更准确、快速、高效地检出铂类药物中的杂质仍将是该类药物质量控制的一个重要议题。

关键词 铂类药物;杂质;检测;研究

自20世纪60年代美国科学家Rosenberg首次观察到铂类化合物能抑制肿瘤细胞生长以来^[1],对于该类化合物的研究迅速发展。铂类化合物进入肿瘤细胞后可与其DNA结合,引起DNA复制障碍,从而起到抗肿瘤的作用。由于铂类化合物不具有靶向性,在杀伤肿瘤细胞的同时,正常细胞也会受到影响,因此该类化合物会产生严重的毒副作用,如神经毒性、肾毒性、骨髓抑制、耳毒性等。迄今已有几十种铂类化合物被合成^[2-7],由于低效、毒性大等原因,大量该类化合物在临床研究阶段被淘汰。已经上市的铂类药物可分为三代,第一代铂类药物为顺铂(Cisplatin),第二代铂类药物为卡铂(Carboplatin)和奈达铂(Nedaplatin),第三代铂类药物有奥沙利铂(Oxaliplatin)、洛铂(Lobaplatin)、米铂(Miriplatin)和庚铂(Heptaplatin)等,其中应用最广泛的是顺铂、卡铂和奥沙利铂。

近年来,科学家们正在研究全新结构的铂类药物。如英国Novuspharm公司正在进行临床研究的3种多核铂类配合物顺式-双核铂配合物(BBR-3610)、反式-双核铂配合物(BBR-3611)和反式-三核铂配合物(BBR-3464)。这种多核铂类配合物进入肿瘤细胞后,能够与DNA的多个位点键合,从而发挥更强的抗肿瘤活性,并使肿瘤细胞难以产生耐药性。又如德国GPC Biotech AG公司正在研究四价铂类化合物沙铂(Satraplatin)。现已上市的铂类药物口服给药均无抗肿瘤作用,而沙铂被证实口服有效,拓展了新的给药途径。

目前已有的铂类药物口服生物利用度差,仅有注射剂型,通过注射方式直接进入血液循环,无首关效应,可提高生物利用度,但与口服给药相比,药物中杂质引起的安全性问题更为严重。因此,如何快速、准确、高效检出铂类药物原料药及注射剂中的杂质,对保障该类药物的用药安全非常重要。为此,笔者收集近年国内外关于铂类药物杂质检测的研究文献,进行归纳、总结和综述,旨在为铂类药物的工艺优化和质量控制提供参考。

1 铂类药物杂质检查的药典收载情况

目前,《中国药典》(ChP 2015)、《美国药典》(USP 39)和《欧洲药典》(EP 8.0)均收录了顺铂、卡铂和奥沙利铂,《日本药典》(JP 16)收录了顺铂和卡铂,在我国洛铂所用标准为国家药品标准WS-024(X-022)-98。各国药典对铂类药物杂质检查的收载情况如表1所示(各国药典收录的铂类药物原料药与注射用无菌粉末的杂质检查项相同)。与ChP 2010相比,ChP 2015新增了对奥沙利铂中奥沙利铂左旋异构体的检查。另外,各国药典对相同杂质的检查方法与限量规定大多相似,有机杂质检查方法以高效液相色谱法(HPLC)为主,重金属残留检测则采用原子分光光度法和炽灼法。

2 铂类药物的杂质来源

2.1 工艺杂质

工艺杂质包括合成过程中引入的起始原料、试剂、中间体、副产物及异构体等。第一、第二、第三代铂类药物结构类似,合成路径也相似^[8-12],可能的杂质来源也类

观察及安全性评价[J].中华中医药学刊,2015,33(4):

* 硕士研究生。研究方向:药物分析。E-mail: huanchuanjing@gmail.com

通信作者:研究员。研究方向:药物分析。E-mail: liyuel13204109@163.com

1017-1019.

[30] 宋英,黄永亮,盛蓉,等.医疗机构中药制剂系列研发的规划与实践[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(7):19-23.

(收稿日期:2017-04-19 修回日期:2017-09-09)

(编辑:周 簪)