

盆炎净片对苯酚胶浆致大鼠盆腔炎性疾病后遗症的影响

唐萍¹, 张传平², 陆紫琪¹, 林娟², 林宝琴¹(1. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006; 2. 广州白云山和记黄埔有限公司, 广东 广州 510515)

摘要: **目的** 研究盆炎净片对苯酚胶浆诱导的盆腔炎性疾病后遗症(SPID)大鼠的治疗作用及相关机制。**方法** 采用苯酚胶浆诱导 SPID 大鼠模型。将 30 只雌性 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、妇科千金片组(656 mg·kg⁻¹)、醋酸地塞米松片组(0.31 mg·kg⁻¹)和盆炎净片低、高剂量组(388、775 mg·kg⁻¹), 每日 1 次, 连续灌胃给药 21 d 后取材。观察大鼠子宫解剖形态学的改变, 并根据 Philips 评分标准进行盆腔粘连程度评分; 采用苏木精-伊红(HE)染色观察子宫组织病理学形态; 采用蛋白质免疫印迹法(Western Blot)检测子宫组织磷酸化-核转录因子 κ B-p65(p-NF- κ B-p65)的蛋白表达; 采用免疫组化法(IHC)检测子宫组织细胞间黏附分子 1(ICAM-1)的蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 盆炎净片低、高剂量组的大鼠子宫形态得到改善, 盆腔粘连评分明显降低($P < 0.05$), 子宫组织的慢性炎症病理形态减轻, 子宫组织的 p-NF- κ B-p65、ICAM-1 蛋白表达明显下调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 盆炎净片可能通过下调子宫组织的 p-NF- κ B-p65、ICAM-1 蛋白表达来发挥对 SPID 大鼠的治疗作用。

关键词: 盆炎净片; 盆腔炎性疾病后遗症; 苯酚胶浆; 盆腔粘连; 磷酸化-核转录因子 κ B-p65; 细胞间黏附分子 1; 大鼠

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2021)03-0332-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.03.005

Effect of *Pen Yan Jing* Tablets on SPID Induced by Phenolic Mucilage in Rats

TANG Ping¹, ZHANG Chuanping², LU Ziqi¹, LIN Juan², LIN Baoqin¹(1. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. Guangzhou Baiyun Mountain and Hutchison Whampoa Ltd., Guangzhou 510515 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To study the effect and mechanism of *Pen Yan Jing* tablets on phenolic mucilage-induced sequelae of pelvic inflammatory disease(SPID) in rats. **Methods** The rat model of SPID was induced by phenolic mucilage. Thirty SD rats were randomly divided into 6 groups: Sham group, model group, low and high doses of *Pen Yan Jing* tablets groups(388, 775 mg·kg⁻¹), *Fuke Qianjin* tablets group(656 mg·kg⁻¹) and dexamethasone group(0.31 mg·kg⁻¹). After 21 days of oral administration, the rats were sacrificed and the tissues were harvested. The anatomic morphology of uteri was observed. The extent of pelvic adhesion was evaluated by the Philips scoring criteria. The uteri were stained with hematoxylin and eosin to observe the histological changes. The protein expressions of p-NF- κ B-p65 and ICAM-1 in the uteri were detected by Western Blot and immunohistochemical method, respectively. **Results** Compared with the model group, *Pen Yan Jing* tablets reduced the anatomic morphological changes of uteri, the pelvic adhesion score ($P < 0.05$) and the histological changes of chronic inflammation in uteri. The protein expressions of p-NF- κ B-p65 and ICAM-1 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) of uteri were down-regulated by *Pen Yan Jing* tablets. **Conclusion** *Pen Yan Jing* tablets alleviated the phenolic mucilage induced-SPID. Down-regulating the protein expression of p-NF- κ B-p65 and ICAM-1 of uteri may be the key mechanism.

Keywords: *Pen Yan Jing* tablets; sequelae of pelvic inflammatory disease(SPID); phenolic mucilage; pelvic adhesion; p-NF- κ B-p65; ICAM-1; rats

收稿日期: 2020-04-13

作者简介: 唐萍, 女, 硕士, 研究方向: 新药研发。Email: 1379584049@qq.com。通信作者: 林娟, 女, 硕士, 研究方向: 中药大品种二次开发。Email: 578045600@qq.com。林宝琴, 女, 博士, 教授, 研究方向: 新药研发。Email: linbaoqin@gzucm.edu.cn。

盆腔炎性疾病后遗症 (Sequelae of pelvic inflammatory disease, SPID) 是指女性上生殖道感染引起盆腔炎 (PID) 未得到及时有效治疗而引发的一系列后遗症, 包括慢性盆腔疼痛、异位妊娠和不孕等^[1-2]。据流行病学调查^[3]表明, 2001 年美国年增加 PID 患者超过 75 万。对 PID 患者进行 3 年随访, 约 8% 的妇女不孕, 0.6% 患异位妊娠, 29% 有慢性盆腔疼痛, 15% 患有复发性盆腔炎^[4]。SPID 具有病情缠绵和反复发作的特点, 严重危害女性健康。西医治疗 SPID 的主要药物是抗生素, 抗生素能缓解 PID 急性发作, 但对于改善 SPID 组织粘连、增生等症状效果不佳, 且存在长期使用产生耐药性的弊端^[5-6]。中医药治疗 SPID 具有一定的优势, 能改善局部组织微循环, 提高免疫力, 且不易导致菌群失调^[6-7]。

盆炎净片由忍冬藤、鸡血藤、狗脊、蒲公英、益母草、车前草、赤芍、川芎 8 味中药精制而成, 具有清热利湿、活血通络、调经止带的功效, 常用于盆腔炎见湿热下注、白带过多者, 尤其适用于湿热内蕴、气滞血瘀型 SPID。据临床研究^[8-10]报道, 盆炎净片、盆炎净胶囊及盆炎净颗粒等有关剂型均对 SPID 的治疗安全、有效, 但相关作用机制尚不明确。故本研究拟通过建立苯酚胶浆诱导 SPID 大鼠模型, 探讨盆炎净片对其的治疗作用及有关机制。

1 材料与方法

1.1 动物 雌性 SD 大鼠, 30 只, SPF 级, 体质量 180 ~ 220 g, 购自广州中医药大学实验动物中心, 动物生产许可证号: SCXK(粤)2018-0034, 质量合格证号: 44005800008812。

1.2 药物及试剂 盆炎净片, 广州白云山和记黄埔莱达制药(汕头)有限公司, 批号: 170401; 妇科千金片, 株洲千金药业股份有限公司, 批号: 201806033; 醋酸地塞米松片, 新郑市遂成药业股份有限公司, 批号: 170410。苯酚, 上海麦克林生化科技有限公司, 批号: C10174900; 黄蓍树胶粉, 北京索莱宝科技有限公司, 批号: 326A021; 甘油, 天津市富宇精细化工有限公司, 批号: 20180120; 羧甲基纤维素钠(CMC-Na), 上海国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20120719; 戊巴比妥钠, 德国默克公司, 批号: 170108; 免疫组化试剂盒(批号: CW2069S)、BCA 蛋白检测试剂盒(批号: CW00145), 北京康维世纪有限公司; RIPA 裂解液, 上海碧云天生物科技有限公司, 批号: P0013B; GAPDH 抗体(批号: 2118)、磷酸化-核转录因子 κ B-p65(p-NF- κ B-p65)

抗体(批号: 3033)、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 聚合物(批号: 7074)、辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠 IgG 聚合物(批号: 7076), 均购自美国 Cell Signaling Technology 公司; 细胞间黏附分子 1(ICAM-1)抗体, 美国 Santa Cruz 公司, 批号: L1517; 化学发光液, 美国 Millipore 公司, 批号: WBKLS0500。

1.3 主要仪器 STP120 型组织脱水机、A81010100 型组织包埋机、HM340E 型石蜡切片机、A81500101 型全自动组织染色机、Multiskan FC 型全波长酶标仪, 美国 Thermo Scientific 公司; BX53 型正置生物显微镜, 日本 Olympus 公司; JXFSTPRP-32 型全自动样品研磨仪, 上海净信实业发展有限公司; DYY-7C 型转移电泳仪电源、DYCZ-25D 型双垂直电泳仪, 北京六一生物科技有限公司; Tanon-5200 型化学发光成像系统, 上海天能科技有限公司。

1.4 分组、模型复制及给药 将 30 只雌性 SD 大鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为假手术组、模型组、妇科千金片组(中药阳性对照组)、醋酸地塞米松片组(西药阳性对照组)及盆炎净片高、低剂量组, 每组 5 只。

采用苯酚胶浆法诱导 SPID^[11-12]。术前大鼠禁食不禁水 12 h, 按 $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射 3% 戊巴比妥钠溶液; 麻醉成功后, 剃去大鼠腹部被毛, 碘伏消毒; 于大鼠下腹中线做一长约 2 cm 的纵行切口, 打开腹腔; 于两侧子宫角靠近输卵管 1 cm 处, 用 1 mL 注射器进针入宫腔, 朝卵巢方向缓慢注射 25% 苯酚胶浆 0.06 mL, 针头停留 10 s 再缓慢拔出, 以防止苯酚胶浆渗漏; 分层关腹, 归笼后正常饲养。假手术组大鼠两侧子宫注射同体积生理盐水, 其他操作同模型组。

盆炎净片的成人临床给药剂量为 $7.44 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 根据等效剂量换算为盆炎净片的大鼠给药高剂量 ($775 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 以 1/2 临床等效剂量作为大鼠给药低剂量 ($388 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$); 妇科千金片组大鼠给药剂量为 $656 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 醋酸地塞米松片组大鼠给药剂量为 $0.31 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。采用 0.5% CMC-Na 溶液配制成相应浓度的药物混悬液, 给药体积均为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$; 假手术组灌胃等体积 0.5% CMC-Na 溶液; 术后第 2 天开始灌胃给药, 每日 1 次, 连续给药 21 d。于末次给药 1 h 后进行取材, 左右侧子宫作为独立样本。

1.5 子宫解剖学形态观察及盆腔粘连评分 麻醉后解剖大鼠, 肉眼观察子宫形态并拍照记录。根据 Philips 标准进行盆腔粘连评分^[12]。0 级(0 分): 完全无粘连, 子宫浆膜面光滑; I 级(1 分): 盆腔脏器与

周围组织少量粘连, 疏松易分离, 无渗血; II级(2分): 盆腔脏器与周围组织轻度到中度粘连, 分离时局部有渗血; III级(3分): 盆腔脏器与周围组织广泛粘连, 较难分离, 无肠梗阻; IV级(4分): 盆腔脏器与周围组织粘连成团, 分离困难, 引起肠梗阻。

1.6 苏木精-伊红(HE)染色观察子宫组织病理学形态 切取近输卵管段子宫, 置于10%中性福尔马林固定液中, 室温下充分固定48 h; 常规脱水和石蜡包埋后, 进行组织病理学切片(4 μm); HE染色后, 于显微镜下观察子宫组织病理形态。

1.7 蛋白质免疫印迹法(Western Blot)检测子宫组织 p-NF- κ B-p65 蛋白表达 从-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱取出子宫组织, 匀浆、裂解、离心后取上清。采用二奎啉甲酸(BCA)法检测蛋白浓度。取上清, 加入1/4体积的5 $\times$ 上样缓冲液, 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热10 min进行蛋白变性。使用8%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白, 采用三明治法湿法转膜, 用5%脱脂牛奶在37 $^{\circ}\text{C}$ 下封闭1 h; 用4%牛血清白蛋白(BSA)稀释抗体(1:1 000), 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜; 洗膜后用辣根过氧化物酶标记的二抗(1:2 000)于37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育1 h; 洗膜后显影。采用ImageJ软件分析目的条带灰度值, 以p-NF- κ B-p65与GAPDH(内参)的灰度比值作为p-NF- κ B-p65蛋白相对表达量。

1.8 免疫组化法(IHC)检测子宫组织 ICAM-1 蛋白表达 将子宫组织蜡块连续切2片厚度为4 μm 的切片, 平展于一粘附载玻片上; 脱蜡至水, 3% H_2O_2 阻断10 min, PBS洗片5 min $\times$ 3次; 加入0.01 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 枸橼酸抗原修复液(pH=6.0), 微波炉中火修复, 5 min $\times$ 3次, 2次间隔置于冷的枸橼酸抗原修复液中冷却10 min。冷却至室温后, PBS洗片5 min $\times$ 3次; 用免疫组化笔在组织周围画圈, 滴加10%山羊血清37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭30 min。甩干封闭液, 右侧切片滴加一抗, 湿盒4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜; 左侧切片以一抗稀释液(PBS)代

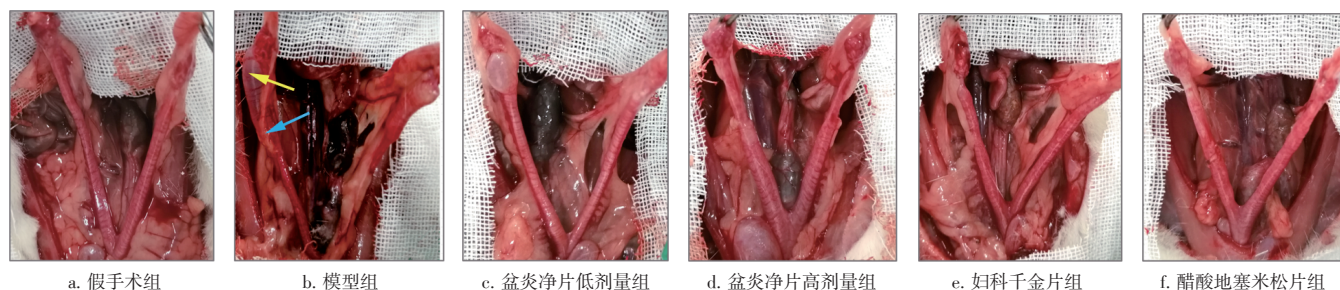
替一抗, 其余操作与右侧一致, 作为阴性对照。PBS洗片5 min $\times$ 3次, 滴加生物素标记二抗, 室温孵育10 min; PBS洗片5 min $\times$ 3次, 滴加链霉菌卵白素-辣根过氧化物酶 HRP, 室温孵育10 min。PBS洗片5 min $\times$ 3次, 加显色剂后, 滴加于组织上显色3 min; 滴加苏木素染核后, 蒸馏水冲洗, PBS浸泡约5 min, 返蓝。脱水后进行封片, 显微镜下观察并拍照; 每张片随机选取3个 $\times$ 200视野, 采用ImageJ软件分析平均光密度值(AOD)。

1.9 统计学处理方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析; 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 方差齐时两两比较采用LSD检验; 评分结果采用非参数检验的秩和检验进行分析; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 盆炎净片对 SPID 大鼠子宫解剖学形态及盆腔粘连评分的影响 结果见图1、表1。假手术组大鼠的双侧子宫形态基本正常, 粗细均匀, 浆膜面光滑, 呈淡粉红色。模型组大鼠的双侧子宫粗细不均, 充血红肿, 与盆腔结缔组织粘连, 近输卵管端积水或积脓, 膨胀呈球状, 注射部位宫腔狭窄或闭塞, 偶见肉芽肿, 符合SPID子宫形态特征, 提示SPID建模成功。各给药组大鼠的子宫形态均有不同程度改善。与假手术组比较, 模型组大鼠盆腔粘连评分明显升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 给药各组大鼠的盆腔粘连评分均明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果表明, 盆炎净片能减轻苯酚胶浆诱导的SPID大鼠的盆腔粘连。

2.2 盆炎净片对 SPID 大鼠子宫组织病理学形态的影响 结果见图2。光镜下观察, 假手术组大鼠子宫组织形态正常, 腔壁各层结构完整、界限清晰, 宫腔未明显扩张, 偶见粘连, 内膜无充血水肿, 全层



a. 假手术组

b. 模型组

c. 盆炎净片低剂量组

d. 盆炎净片高剂量组

e. 妇科千金片组

f. 醋酸地塞米松片组

注: 黄色箭头表示积水或积脓肿胀; 蓝色箭头表示子宫与盆腔组织粘连

图1 盆炎净片对盆腔炎性疾病后遗症大鼠子宫解剖学形态的影响

Figure 1 Effect of Pen Yan Jing tablets on morphological features of uteri in SPID rats

表 1 盆炎净片对盆腔炎性疾病后遗症大鼠盆腔粘连评分的影响($n=10$)

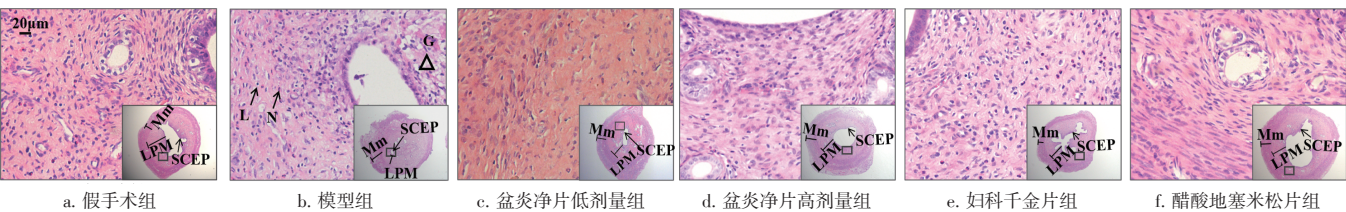
Table 1 Effect of *Pen Yan Jing* tablets on the pelvic adhesion scores of SPID rats($n=10$)

组别	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	Philips 评分(子宫数)					秩平 均值
		0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	
假手术组	-	10	0	0	0	0	12.00
模型组	-	0	4	2	4	0	48.00**
盆炎净片低剂量组	388	3	4	3	0	0	33.40*
盆炎净片高剂量组	775	3	5	2	0	0	31.75*
妇科千金片组	656	3	6	1	0	0	30.10*
醋酸地塞米松片组	0.31	5	4	1	0	0	27.75**

注: 与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

散有中性粒细胞和淋巴细胞。与假手术组比较, 模型组大鼠的宫腔重度粘连、缩小或扩张, 上皮层变

性坏死, 固有层组织纤维化, 与肌层分界不清, 甚至全层玻璃样变性, 形成瘢痕组织, 可见上皮样细胞以及多核巨噬细胞构成的肉芽肿, 伴有淋巴细胞和少量中性粒细胞浸润, 符合慢性炎症组织病理改变特征。盆炎净片低剂量组大鼠宫腔中度粘连或扩张, 腔壁结构清晰完整, 肌层和固有层纤维结缔组织轻度增生, 偶见肉芽肿。盆炎净片高剂量组大鼠宫腔粘连或扩张程度减轻, 子宫腔壁结构较清晰完整, 固有层部分变薄, 肌层和固有层纤维结缔组织轻度增生, 偶见肉芽肿, 伴有淋巴细胞和中性粒细胞浸润。妇科千金片组和醋酸地塞米松片组宫腔轻度粘连或扩张, 结构清晰完整, 上皮细胞部分坏死、脱落, 偶见肉芽肿, 伴有少量炎性细胞浸润。结果表明, 盆炎净片能够减轻苯酚胶浆诱导的大鼠子宫慢性炎症病理改变。



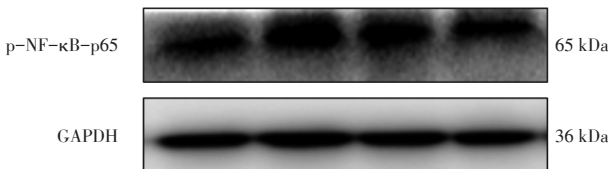
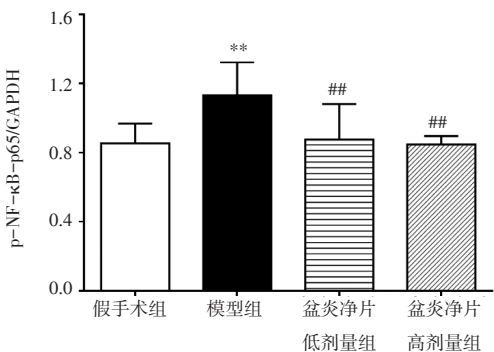
注: SCEP: 上皮; Mm: 肌层; LPM: 固有层; L: 淋巴细胞; N: 中性粒细胞; G: 肉芽肿

图 2 盆炎净片对盆腔炎性疾病后遗症大鼠子宫组织病理学形态改变的影响(HE 染色; $\times 40, \times 400$)

Figure 2 Effect of *Pen Yan Jing* tablets on histopathological changes of uteri in SPID rats (HE staining; $\times 40, \times 400$)

2.3 盆炎净片对 SPID 大鼠子宫组织 p-NF- κ B-p65 蛋白表达的影响 结果见图 3。与假手术组比较, 模型组大鼠子宫组织的 p-NF- κ B-p65 蛋白表达显著上调($P < 0.01$); 与模型组比较, 盆炎净片低、高剂量组的大鼠子宫组织的 p-NF- κ B-p65 蛋白表达显著下调($P < 0.01$)。结果表明, 盆炎净片能下调苯酚胶浆诱导的 SPID 大鼠子宫组织的 p-NF- κ B-p65 蛋白表达。

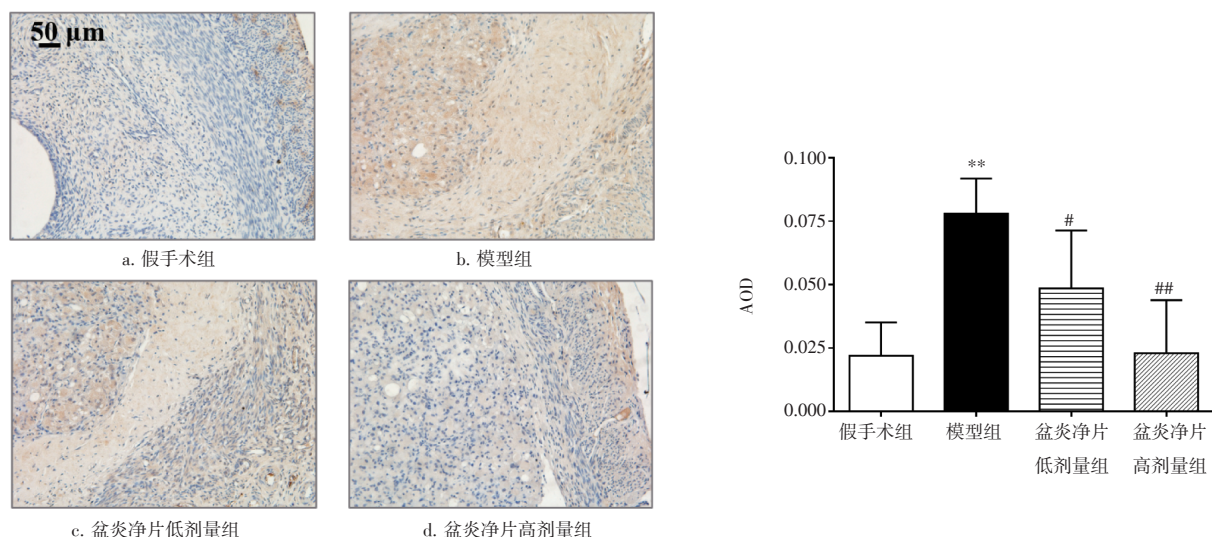
2.4 盆炎净片对 SPID 大鼠子宫组织 ICAM-1 蛋白表达的影响 结果见图 4。与假手术组比较, 模型组大鼠子宫组织的 ICAM-1 蛋白表达量显著升高($P < 0.01$), 子宫全层细胞的胞浆和胞膜可见 ICAM-1 高表达。与模型组比较, 盆炎净片低、高剂量组大鼠子宫组织的 ICAM-1 蛋白表达量显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果表明, 盆炎净片能降低苯酚胶浆诱导的 SPID 大鼠子宫组织的 ICAM-1 蛋白表达。



注: 与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ** $P < 0.01$

图 3 盆炎净片对盆腔炎性疾病后遗症大鼠子宫组织中 p-NF- κ B-p65 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Figure 3 Effect of *Pen Yan Jing* tablets on p-NF- κ B-p65 protein expression of uteri in SPID rats($\bar{x} \pm s$, $n=6$)



注：与假手术组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$

图4 盆炎净片对盆腔炎症性疾病后遗症大鼠子宫组织 ICAM-1 蛋白表达的影响(免疫组化, $\times 200$; $\bar{x} \pm s$, $n=4$)

Figure 4 Effect of *Pen Yan Jing* tablets on ICAM-1 protein expression of uteri in SPID rats(IHC, $\times 200$; $\bar{x} \pm s$, $n=4$)

3 讨论

中医将盆腔炎症性疾病后遗症(SPID)归为“带下病”“癥瘕”“妇人腹痛”“热入血室”及“不孕”等范畴,认为血瘀是 SPID 的核心病机^[13]。盆炎净片组方中,忍冬藤擅清热解毒;蒲公英既能清热解毒、消肿散结,又能利尿通淋;鸡血藤、益母草活血祛瘀、养血调经,两药合用,达祛瘀生新之功;狗脊既可补益肝肾以治本,又可防寒凉凝血之弊;车前草利尿通淋、凉血解毒;赤芍清泄血分郁热,又能祛瘀止痛;川芎活血行气。诸药合用,具有清热利湿、祛瘀通络、活血调经、固肾培元的功效。

苯酚胶浆曾经作为一种粘堵剂常被用于闭塞输卵管绝育术^[14]。于输卵管内注入苯酚胶浆,可引起输卵管黏膜坏死脱落,出现肉芽组织增生,进而发生纤维化和管腔闭塞,从而阻止精卵结合。苯酚胶浆法具有操作简单易行的优点,是国内应用最早、最广泛的 SPID 模型制备方法。苯酚胶浆诱导 SPID 的原理虽与临床发病机制不符,但其造成的组织炎性粘连和阻塞等症状与 SPID 的组织病理改变相类似^[15]。

慢性炎症细胞浸润、组织增生及纤维化是 SPID 患者盆腔组织的主要病理特征。本研究采用宫腔注入 25%苯酚胶浆 0.06 mL 建立 SPID 模型。肉眼观察结果显示,大鼠盆腔子宫粗细不均,充血红肿,与盆腔结缔组织粘连,近输卵管端积水或积脓;病理结果显示,子宫组织纤维增生或形成瘢痕组织,可见肉芽肿并伴有淋巴细胞和中性粒细胞浸润等慢性炎症病理特征。上述结果提示 SPID 模型建立成功。

细胞间黏附分子 1(ICAM-1)是一种重要的黏附分子,在慢性炎症中扮演重要角色。一方面,在炎症介质和促炎细胞因子的刺激下,内皮细胞和上皮细胞表面表达大量 ICAM-1,与巨噬细胞表面受体结合,介导巨噬细胞迁移到炎症部位,导致炎性浸润而形成肉芽肿^[16]。另一方面,这些炎症介质作用于间质或纤维细胞,促进其增殖、胶原分泌增加及 ICAM-1 的表达,从而导致间质增生及纤维化的发生^[17]。研究^[18-19]发现,下调 ICAM-1 有利于减轻组织纤维化和粘连。核转录因子 κB (NF- κB)是 ICAM-1 的关键核转录因子^[20]。研究^[21]发现,抑制 NF- κB 能下调 ICAM-1 表达,从而减轻脂多糖(LPS)诱导的肝组织免疫损伤。近年来研究^[22-23]表明, NF- κB 在盆腔炎症性疾病中发挥重要作用。NF- κB 常以 p65/p50 二聚体形式存在,并在细胞质中与抑制性蛋白 I κB 连接,处于失活状态。当 I κB 被激酶磷酸化,则引起泛素化和降解, NF- κB 二聚体得以与 I κB 解离。解离后的 p65 被磷酸化而激活入核,参与炎症因子和黏附分子的转录^[24]。本研究结果表明,盆炎净片可减轻苯酚胶浆诱导的 SPID 大鼠盆腔粘连、子宫组织纤维化和肉芽肿生成等慢性炎症特征,降低子宫 ICAM-1 和 p-NF- κB -p65 的蛋白表达。

在 SPID 的药效学研究中,妇科千金片和地塞米松片常被作为阳性对照药物^[25-26]。地塞米松属糖皮质激素药物,具有抗炎作用,能抑制纤维细胞 DNA 的合成,并能减少胶原的沉积,抑制肉芽肿增生。本研究选用临床剂量的醋酸地塞米松作为西药阳性对

照药, 其治疗 SPID 效果较好, 但存在大鼠生长缓慢的副作用。相比之下, 盆炎净片和妇科千金片组的大鼠体重质量增长正常, 未出现该不良反应。

综上所述, 盆炎净片可改善苯酚胶浆诱导的大鼠 SPID, 其机制可能与通过下调子宫组织 p-NF- κ B-p65 和 ICAM-1 蛋白表达, 从而减轻子宫组织慢性炎症相关。

参考文献:

- [1] BRUNHAM R C, GOTTLIEB S L. Pelvic inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2039-2048.
- [2] 米兰, 刘朝晖. 盆腔炎性疾病后遗症[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(10): 731-733.
- [3] SUTTON M Y, STERNBERG M, ZAIDI A, et al. Trends in pelvic inflammatory disease hospital discharges and ambulatory visits, United States, 1985-2001[J]. Sex Transm Dis, 2005, 32(12): 778-784.
- [4] NESS R B, TRAUTMANN G, RICHTER H E, et al. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106(3): 573-580.
- [5] DUARTE R, FUHRICH D. A review of antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(3): 272-277.
- [6] 张艳宏, 谢雁鸣, 罗颂平, 等. 《中医药单用/联合抗生素治疗常见感染性疾病临床实践指南: 盆腔炎性疾病》解读[J]. 环球中医药, 2018, 11(10): 1545-1547.
- [7] 邓国婧, 刘金星. 盆腔炎性疾病后遗症的中西医临床治疗研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(5): 60-63.
- [8] 江新萍. 盆炎净片联合抗生素治疗90例慢性盆腔炎的临床疗效观察[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(2): 55.
- [9] 刘群娜, 王彩菲. 盆炎净胶囊治疗气滞血瘀型慢性盆腔炎临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(2): 170-172.
- [10] 赵素玲. 盆炎净颗粒治疗慢性盆腔炎96例临床观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(16): 51-52.
- [11] 杨静, 叶涛, 易刚, 等. 甲连盆腔胶囊对慢性盆腔炎大鼠组织学及炎症因子的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(28): 115-116, 125.
- [12] 张嘉晔, 许丽绵. 坤复康胶囊对盆腔炎性疾病后遗症大鼠红细胞免疫功能的影响[J]. 中成药, 2016, 38(10): 2253-2256.
- [13] 李娜, 于燕, 孟雪, 等. 盆腔炎性疾病后遗症的中医研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(52): 78-79.
- [14] 中山医学院第二附属医院药物闭塞输卵管研究小组. 9年来苯酚胶浆剂闭塞输卵管绝育研究[J]. 中山医学院学报, 1980, 1(1): 64-69.
- [15] 李莎莎, 李军. 盆腔炎性疾病动物实验研究进展[J]. 河南中医, 2015, 35(3): 606-608.
- [16] MOREIRA A P, CAMPANELLI A P, CAVASSANI K A, et al. Intercellular adhesion molecule-1 is required for the early formation of granulomas and participates in the resistance of mice to the infection with the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*[J]. Am J Pathol, 2006, 169(4): 1270-1281.
- [17] RUBTSOV Y, GORYUNOV K, ROMANOV A, et al. Molecular mechanisms of immunomodulation properties of mesenchymal stromal cells: a new insight into the role of ICAM-1[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: e6516854.
- [18] ZHANG Y, MIAO H, GUAN H, et al. Long-term diosbulbin B treatment induced liver fibrosis in mice[J]. Chem Biol Interact, 2019, 298: 15-23.
- [19] 万亚会, 刘岚然. 康妇消炎栓对盆腔炎性疾病后遗症大鼠子宫炎症因子水平的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(24): 2618-2620.
- [20] BODIGA V L, KUDLE M R, BODIGA S. Silencing of PKC- α , TRPC1 or NF- κ B expression attenuates cisplatin-induced ICAM-1 expression and endothelial dysfunction[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 98(1): 78-91.
- [21] 张娜, 赵良友, 毛迪, 等. 刺五加多糖调控炎症因子对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2947-2952.
- [22] ZOU W, ZHOU H, HU J, et al. Rhizoma *Smilacis glabrae* inhibits pathogen-induced upper genital tract inflammation in rats through suppression of NF- κ B pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 202: 103-113.
- [23] LI Y, LIU Y, YANG Q, et al. Anti-inflammatory effect of feiyangchangweiyuan capsule on rat pelvic inflammatory disease through JNK/NF- κ B pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: e8476147.
- [24] GHOSH S, MAY M J, KOPP E B. NF- κ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses[J]. Annu Rev Immunol, 1998, 16: 225-260.
- [25] SONG L Y, TIAN L W, MA Y, et al. Protection of flavonoids from *Smilax china* L. rhizome on phenol mucilage-induced pelvic inflammation in rats by attenuating inflammation and fibrosis[J]. J Funct Foods, 2017, 28: 194-204.
- [26] 任艳青, 苏红宁, 冯梅梅, 等. 坤舒康颗粒对大鼠慢性盆腔炎的治疗作用及对子宫FGF-2、IGF-1 mRNA表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 152-155.

(编辑: 邹元平)