

黄体酮联合寿胎丸加减治疗复发性流产

傅 娇 郭慧梅

(广东省中西医结合医院妇科,佛山,528200)

摘要 目的:观察黄体酮联合寿胎丸治疗封闭抗体阴性复发性流产疗效。方法:将2012年1月至2014年1月在我院门诊或住院治疗的200例封闭抗体阴性复发性流产患者随机分为对照组($n=100$)和治疗组($n=100$)。对照组为传统保胎治疗,肌注HCG、黄体酮,治疗组采用黄体酮联合寿胎丸中药汤剂口服,治疗16周后进行疗效统计分析,对比2组妊娠成功率及封闭抗体转阳率。结果:治疗组妊娠成功76例,妊娠成功率为76%,对照组妊娠成功52例,成功率为52%,两者比较有显著统计学意义($P<0.05$);封闭抗体转阳率方面,治疗组转阳69例,转阳率为69%,治疗组转阳58例,转阳率58%,2组比较有显著统计学意义($P<0.05$)。结论:黄体酮联合寿胎丸治疗封闭抗体阴性复发性流产疗效确切,能明显提高妊娠成功率、封闭抗体转阳率,无不良反应,治疗成本低廉,值得临床推广及进一步研究。

关键词 封闭抗体阴性复发性流产;免疫治疗;黄体酮;滑胎;寿胎丸

Progesterone Combined with Shoutai Pill in the Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion Associated with Blocking Antibody Negative

Fu Jiao, Guo Huimei

(Gynecological hospital in Guangdong Province, combining traditional Chinese and Western Medicine, Foshan 528200, China)

Abstract Objective: To observe the curative effect of progesterone combined with Shoutai Pill in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with negative blocking antibody. **Methods:** To randomly divide outpatients and inpatients who seek treatment for recurrent spontaneous abortion of negative blocking antibody type in our hospital (from January of 2012 to January of 2014) into control group ($n=100$) and treatment group ($n=100$). Traditional tocolytic therapy as intramuscular injection of HCG and progesterone was given to the control group. By contrast, progesterone combined with ShouTaiWan decoction was given to the treatment group. After 16 weeks of treatment, the success rate and conversion rate of blocking antibodies negative were compared. **Results:** Pregnancy success rate was 76% (76 cases) in the treatment group and 52% (52 cases) in the control group. Both of the results were of statistical significance ($P<0.05$). As to the blocking antibody positive conversion rate, the treatment group was 69% (69 cases) and the control group was 58% (58 cases), and both were of statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion:** Progesterone combined with Shoutai Pill in the treatment of blocking antibody negative recurrent abortion is of obvious efficacy and can significantly improve the success rate of pregnancy and the conversion rate of antibodies. No adverse reaction has manifested. With a low treatment cost, the treatment of progesterone combined with Shoutai Pill is worth clinical promotion and further research.

Key Words Recurrent spontaneous abortion associated with negative blocking antibody; Immune therapy; Progesterone; Abortion; Shoutai Pill

中图分类号:R287;R271.1;R714.21 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.05.022

复发性流产是指连续流产2次及以上次数者^[1],其发病原因较多,发病机制较复杂,40%~65%与免疫因素相关,除此之外还有遗传、感染、内分泌、解剖等原因^[2]。而其中免疫因素引起的复发性自然流产约66.67%为封闭抗体缺乏,引起胚胎及胎盘组织免疫性损伤所致^[3]。封闭抗体是母体妊娠后产生的可使胎儿免于受到母体免疫系统攻击的一种具有保护性作用的抗体^[4]。现代医学对封闭抗体缺乏导致的复发性流产多采用配偶淋巴细胞主动免疫疗法和免疫球蛋白被动免疫疗法以及常规保胎

治疗,但均有所不足。主动免疫治疗具有血源感染、输血反应、移植物抗宿主反应、激发或加重自身免疫性疾病等潜在不良或危险因素,而被动免疫由于治疗药物为血液制品,存在输入血液制品的风险及药物价格比较昂贵,存在患者经济情况难以耐受的不足。近几年越来越多学者进行关于中医药治疗本病的研究,大多疗效确切,且安全无不良反应。我科在2012年1月至2014年1月期间运用黄体酮联合寿胎丸治疗封闭抗体阴性复发性流产患者100例,取得较好疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取自2012年1月至2014年1月经我科门诊或住院诊治的因封闭抗体阴性致复发性流产患者200例,随机分成对照组(黄体酮治疗组)及治疗组(黄体酮联合寿胎丸治疗组)。其中对照组100例,年龄22~43岁,平均年龄(32.36±4.16)岁;平均流产2次以上,流产时孕周4~17周;阴道分泌物培养解脲支原体阳性21例,经治疗后均转阴;治疗组100例,年龄23~42岁,平均年龄(31.71±4.23)岁;孕周3~18周;阴道分泌物培养解脲支原体阳性18例,经治疗后均转阴。经统计分析,2组在年龄、流产时孕周、阴道分泌物培养等方面无显著统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组在确定妊娠后给予HCG 2 000 U,肌肉注射,1次/d,至孕8周,黄体酮20 mg,肌肉注射,1次/d,至孕16周。

治疗组给予黄体酮20 mg肌肉注射,1次/d,至孕16周。另口服中药汤剂,1剂/d,分两次温服,基本方为寿胎丸,方药如下:菟丝子15 g,桑寄生15 g,川续断10 g,阿胶12 g,杜仲12 g,肉桂10 g,枸杞子15 g,山茱萸15 g,甘草6 g。临床加减如下:阳衰气虚者,加人参、黄芪等;阳虚便溏或肾虚泻下不止者,加补骨脂、五味子、豆蔻等;纳呆、恶呕吞酸者加干姜;腹痛者加吴茱萸;腰膝酸软者加胡桃肉、肉苁蓉等。上药以清水煮沸,1剂/d,早晚温服,服至孕16周。

1.3 观察方法 2组病例均观察至妊娠成功或妊娠失败,孕前、孕12周或流产时检测封闭抗体效率,并统计数据计算阳转率、妊娠成功率。2组进行数据统计分析对比。封闭抗体简单方法参照国内外评价封闭效率的方法,即Taruwa法^[5],分离男女双方外周淋巴细胞,将男方外周淋巴细胞经处理作为刺激细胞,分别在25% AB型血清中和在25%女方血清中与女方外周淋巴细胞混合,培养后按下式计算封闭效(BE): $BE = (1 - \text{加女方血清培养的MLR平均cpm值} / \text{加AB型血清培养的MLR平均cpm值}) \times 100\%$,BE阴性标准:BE≤5%。

2 纳入及排除标准

2.1 纳入标准 根据全国高等医药院校《妇产科学》第5版(乐达主编)关于复发性流产的诊断,制定纳入标准如下^[5]:1)妊娠28周之前发生自然流产次数≥2次^[6];2)母血封闭抗体检测2次均阴性者(2次检测需相隔1个月以上);3)夫妻双方染色体核型正常,无家族遗传性疾病;4)自身免疫抗体如抗

核抗体、抗心磷脂抗体、抗子宫内膜抗体、抗精子抗体、抗卵巢抗体等阴性;5)妇科内分泌激素、甲状腺功能、OGTT及胰岛素抵抗试验均正常;6)排除弓形虫、风疹病毒、微小病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒等感染,排除生殖道支原体衣原体等感染,排除梅毒及艾滋病等传染病;7)男方精液常规检查正常,抗精子抗体阴性、生殖道支原体衣原体均阴性。8)中医辨证要点为:胎堕2次以上,神疲气衰、畏寒肢冷、腰膝软弱、夜尿频多,小腹隐痛,喜温喜按,得温则减,月经不调,舌淡苔白,脉沉细。

2.2 排除标准 1)经彩超及妇科检查女方生殖道畸形及器质性疾病者;2)ABO血型抗体阳性者;3)心肝肾功能不全者;4)不能耐受或不愿接受本观察治疗方案者。

3 疗效评定标准

妊娠超过7个月以上者至成功分娩者为妊娠成功;自然流产或胚胎停止发育为妊娠失败。

4 统计学方法

应用统计软件SPSS 13.0进行数据分析处理,数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料对比采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

5 治疗结果

5.1 经治疗后2组妊娠成功率对比 见表1。

表1 2组妊娠成功率比较(例,%)

组别	例数	成功(率%)	失败(率%)
治疗组	100	76(76.00%)	24(24.00%)
对照组	100	52(52.00%)	35(48.00%)

注:成功率与对照组比较, $\chi^2 = 4.2743, P = 0.0356 < 0.05$,有显著性统计学意义。

5.2 经治疗后2组封闭抗体阳转率对比 见表2。

表2 2组封闭抗体阳转率比较(例,%)

组别	例数	阳转数(%)	未阳转数(%)
治疗组	100	69(69.00%)	93.85%
对照组	100	58(58.00%)	82.2%

注:有效率与对照组比较, $\chi^2 = 4.3237, P = 0.0376 < 0.05$ 。

6 讨论

因为社会发展和生活观念的改变,近年来复发性流产病患逐年增加。复发性与胚胎染色体异常、女性生殖道解剖异常、感染、内分泌及免疫功能密切相关,且免疫功能异常为引起本病的常见原因越来越被临床医师重视及研究^[7],其中封闭抗体阴性是免疫功能异常常见的一种能引起复发性流产的病因。目前有学者^[8]认为封闭抗体阴性患者通过抑制

血管内 PGI₂ 的产生,损伤血小板,破坏内源性 C 蛋白的激活,影响血栓调节因子功能,从而导致血流高凝状态发生,出现血栓的形成,胎盘梗死,血流减少,导致流产的发生。大部分学者认为封闭抗体的缺乏是通过引起胚胎和胎盘组织免疫性损伤而发生流产,由于妊娠是一种半同种移植,成功的妊娠必须依赖妊娠妇女对胎盘半抗原的免疫耐受,从而母体和胚胎细胞可相互识别,而封闭抗体是母体对来自父体的抗原决定簇产生一种保护性的抗体 IgG,而这种保护性抗体,可覆盖胚胎中来源于父体的抗原成分,对母体而言,一方面会阻断母体淋巴细胞流到胚胎细胞,另一方面又可封闭母体 T 淋巴细胞的细胞毒性作用,阻止其对胚胎的损伤,从而保证妊娠的继续。封闭抗体阴性的母体对胚胎半同种抗原识别能力低下,母体和胚胎之间的免疫耐受下降,母体的免疫系统会将胚胎当成异物发生排斥反应,从而导致流产的发生^[9]。

现代医学针对本病的发病因素与机制的治疗方法主要有三种,淋巴细胞主动免疫治疗、免疫球蛋白被动免疫治疗,HCG、黄体酮常规保胎治疗^[6]。淋巴细胞主动免疫治疗主要机制为来自父体的异体淋巴细胞可刺激母体产生封闭抗体,具体方法是采集患者配偶或者健康的非亲属个体外周静脉血 30 mL,在无菌条件下分离淋巴细胞,用 75% 氯化钠溶液洗涤 3 次后,将淋巴细胞浓度稀释为 $(2 \sim 4) \times 10^7 / \text{mL}$,提取淋巴细胞悬液月 3 mL,于患者左右手臂各行皮内注射 6~8 点,每 4 周 1 次,4 次为 1 个疗程,治疗过程中应避孕。治疗结束 2 周后复查封闭抗体,如果封闭抗体转阳则鼓励在 6 个月内怀孕,如仍为阴性则再次行淋巴细胞主动免疫治疗 2 次后不论封闭抗体是否转阳性均指导受孕,6 个月内未怀孕者需再行主动免疫治疗 1 次,怀孕后继续主动免疫治疗至孕 12 周^[10]。有学者研究统计淋巴细胞主动免疫治疗封闭抗体阴性复发性流产妊娠成功率达 82%,封闭抗体转阳率及妊娠成功率均明显升高^[11]。免疫球蛋白被动免疫治疗主要机制为被动输注的免疫球蛋白中含有或可激发封闭抗体,从而达到调节母体免疫细胞数量和质量,恢复淋巴细胞功能从而能治疗反复流产^[12]。具体治疗为在怀孕 5 周起给予丙种球蛋白治疗静脉输注,200~300 mg/kg,2 周静注 1 次,疗程可视情况至孕 12~24 周。有学者运用免疫球蛋白治疗封闭抗体阴性复发性流产,妊娠成功率达到 88.9%,有显著疗效^[13]。传统治疗方法主要是肌注 HCG、黄体酮等,相关学者统

计妊娠成功率为 47.5%^[14],与前两种免疫疗法疗效相差较大。

现代医学两种免疫治疗方法疗效令人满意,但淋巴细胞主动免疫具有技术方法要求高,对医疗设备要求高,且存在血源性感染和排斥反应的危险,目前尚难普及推广;而免疫球蛋白因疗效较好,无明显严重不良反应,为部分医生和患者所接受,但其治疗价格比较高昂,受经济条件影响,未能得到较大范围推广,且其治疗开始时间、孕前是否需要给药、疗程等均无统一指南,只能根据医师经验进行治疗,也一定程度影响到被动免疫的推广运用。而传统保胎治疗价格不高,但其疗效值得进一步提高。近年来随着医学界对人体免疫系统的认识的不断深化、细化,精准单靶点治疗的现代药物走入死角,中医药对人体免疫系统的调节功能逐渐为人们所接受,很多中医师根据临床及实验观察,发现中药对封闭抗体阴性导致的反复流产疗效显著。

中医无复发性流产之病名,按发病特点应归属中医“滑胎”范畴。《医宗金鉴·妇科心法要诀》有云“怀胎三、五、七月,无故而胎自堕,至下次复孕复如是,数次坠胎谓之滑胎”,由此可见中医在很早以前就发现了本病,并对本病进行了系统的观察和研究。关于本病的发病机制叙述很多,宋代《太平圣惠方》认为“怀胎数落而不结实者”,“此是子宫虚冷所致”,明确指出滑胎病位在“胞宫”,病因为“虚冷”;《妇人大全良方·妊娠数堕胎方论第一》提出:“若血气虚损者,子脏为风寒所苦,则血气不足,故不能养胎,所以数堕胎也”,认为滑胎因气血虚弱而致;《诸病源候论》不但首先提出“数堕胎”的病名,还认识到胎漏“轻者止转动不安,重者便致伤堕”的转归,认为“妊娠而恒腰痛者”为“喜堕胎”之候,阐述了肾虚与滑胎的关系;其他尚有王清任《医林改错》认为瘀血致滑胎等等。而张景岳在《景岳全书·妇人规·数堕胎》中,对本病的病因病机进行了全面系统的论述:“凡妊娠之数见堕胎者,必以气脉亏损而然。而亏损之由,有禀质之素弱者,有年力之衰残者,有忧怒劳苦而困其精力者,有色欲不慎而盗损其生气者,此外如跌仆、饮食之类,皆能伤其气脉。气脉有伤而胎可无恙者,非先天之最完固者不能,而常人则未之有也。”明确提出肾精气血不足、劳作、情志所伤、房劳过度、跌仆等因素均可致胎元失固而滑胎。故综合上述古代医家观点,最常见引起滑胎的病因有肾虚、气血虚弱及血瘀。封闭抗体为母体内对胚胎的一种保护性抗体,即相对中医而言,乃固护

胚胎之肾气,封闭抗体缺乏乃至阴性,是肾气不足之候,肾气的充足有赖于肾精的充盛,而且据现代医家观察对比发现,封闭抗体阴性患者多为正气不足,肾精不足,不能濡养温煦胞宫,胞宫血脉失养而致屡孕屡坠^[15]。我们在临床发现目前随着生活水平的提高及复发性流产患者对孕妇的保护意识增强,跌仆、情志、劳作、饮食等引起的滑胎少之又少,而肾精不足患者占较大比例。中医认为肾为先天之本,肾主藏精,胚胎受父母精血而成,适于肾精,而固于肾气,肾气充足则胚胎稳固而不致胎堕,而肾气亦依赖于肾精的充盛。因此本病病位在肾,病性为虚,病机为肾精、肾气不足不能濡养胞宫,对胚胎的保护性抗体产生不足,故而易出现滑胎、腰膝酸软、畏寒肢冷、小腹隐痛,喜温喜按,得温则减,月经不调,舌淡,苔薄白,脉沉细等症。

对本病的治疗前人亦有论述,《明医杂著》提出“其有堕数次,胎元损甚者,服药须多,久则可以留”,主张治疗本病须长期坚持,本病是可以服用药来治疗的,这为医家所推崇,且与现代医学免疫疗法疗程较长相互印证。针对本病患者多肾虚,我们选用寿胎丸补肾阳、益肾气,方中:菟丝子补肾益精,固元安胎,对腰膝酸软、肾虚腰痛、尿频、宫冷不孕及肾虚胎动不安有良效,“为滋阴通络上品,阴中有阳,守而能走”,“善治夫人常习流产”;桑寄生补肝肾、强筋骨、安胎,善治肝肾亏虚、胎动不安;川续断补益肝肾,强筋健骨,益血止血安胎,可温肾阳、益肝肾,对肝肾不足之阳痿遗精、腰膝酸软、胎动不安、滑胎有显著疗效;阿胶补血滋阴,补益肝肾阴血之不足,为于阴中求阳之意,以助药力,此四味药为寿胎丸主方,共奏补肾益精固胎之功效;杜仲补肝肾、强筋骨、安胎,善治肾虚腰痛及胎动不安、习惯性堕胎,《本草纲目》认为杜仲“甘温能补,微辛能润,故能入肝而补肾,子能令母实也”;肉桂补火助阳、温通筋脉、引火归元,对肾阳不足之宫冷不孕、腰膝酸软、胎动均有良效;枸杞子滋补肝肾益精,对肝肾精血不足之腰膝酸软、肝肾阴虚;山茱萸补益肝肾、收敛固涩,对肝肾阴虚引起的腰膝酸软、自汗疗效较好,对稳固胚胎有明显作用;甘草能调和诸药药性,益气健脾,以上诸药加入寿胎丸中,共奏补肾阳、益肾精、暖胞宫、安胎之功效,临床依患者体质病情可相应加减用药,对临床上见屡孕屡堕者,兼腰膝酸软、肢冷畏寒、性欲冷淡、小腹隐痛,喜温喜按,得温则减,月经不调,舌淡,苔薄白,脉沉细症者屡见功效。

综上,封闭抗体阴性复发性流产的发生是一个

多因素导致的复杂的病理过程,从本观察可以发现,口服中药汤剂寿胎丸联合黄体酮治疗封闭抗体阴性复发性流产疗效显著,较传统保胎治疗有明显优势。且相对淋巴细胞主动免疫治疗及免疫球蛋白被动免疫治疗具有无不良反应、风险小、对医院设备要求低、治疗成本低等优点,更适宜在临床推广。本临床观察病例仍较少,深度仍较浅,下一步可加大样本量,对比与淋巴细胞主动免疫及免疫球蛋白被动免疫疗效对比、治疗效价比及运用中药联合治疗对内分泌的影响,对HCG及孕酮的影响进行观察。总结上述观察,封闭抗体阴性复发性流产患者多为肾虚证,运用中药补肾阳,益肾精可以有效调节患者机体内分泌状态,提高机体免疫力,提高妊娠成功率。中药寿胎丸联合传统保胎治疗对封闭抗体阴性复发性流产疗效显著,不良反应少,治疗成本低,值得临床推荐及进一步研究。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:85.
- [2] 余江,李大金,朱影,等. 反复自然流产免疫病因分型及意义[J]. 中国免疫学杂志,2002,18(2):117-119.
- [3] 史青杨,李春洪,冯丽华. 不明原因反复自然流产的免疫病因研究进展[J]. 中国实验诊断学,2010,14(1):153-155.
- [4] 吕蓓丽,王文君. 中医药治疗封闭抗体缺乏复发性流产研究概述[J]. 上海中医药杂志,2014,48(2):94-96.
- [5] 王冰洁,林飞燕. 温肾补阳法治疗封闭抗体缺乏性复发性流产临床研究[J]. 中国医药学报,2003,18(7):447-448.
- [6] 洪琳凤,尹保民. 不同方法治疗封闭抗体阴性复发性流产患者的疗效比较[J]. 中外医学研究,2014,12(8):7-8.
- [7] 葛秦生,连利娟. 生殖内分泌与妇科疾病诊治手册[M]. 北京:科技文献出版,2002:182-183.
- [8] 李洁,李小联. 封闭抗体阴性致复发性流产30例疗效分析[J]. 淮海医药,2014,32(7):369-370.
- [9] 肖承棕. 中医妇科临床研究[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:357.
- [10] 崔艳萍,钟小焯,班清媚,等. 淋巴细胞主动免疫治疗复发性流产的疗效研究[J]. 现代预防医学,2011,38(9):1626-1627.
- [11] 罗晓红,张金华,李晓园,等. 反复自然流产患者免疫治疗前后封闭抗体的变化及其意义[J]. 中国卫生检验杂志,2007,17(10):1897-1898.
- [12] 赵晓东,周娟. 静脉注射免疫球蛋白的免疫调节作用机制[J]. 实用儿科学临床杂志,2009,24(9):641-643.
- [13] 刘娟,林萍,周玲,等. 小剂量免疫球蛋白治疗封闭抗体阴性复发性流产的临床观察[J]. 中外妇儿健康,2011,19(5):91-92.
- [14] 植自勤,黄惠萍,黄小静. 大剂量免疫球蛋白在封闭抗体阴性反复自然流产孕妇中的应用[J]. 广州医药,2010,41(3):33-34.
- [15] 姜萍. 傅萍预培其损法治疗封闭抗体低下复发性流产经验[J]. 浙江中医杂志,2014,49(4):237-238.