

茵陈蒿汤加减对 ABO 母婴血型不合孕妇抗体滴度和免疫功能的影响

张 梅

(郑州市妇幼保健院, 郑州, 450000)

摘要 目的:探讨茵陈蒿汤加减对 ABO 母婴血型不合孕妇抗体滴度和免疫功能的影响。方法:选取 2014 年 1 月至 2014 年 12 月确诊为 ABO 母婴血型不合的 128 例孕妇纳入研究对象,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 64 例。2 组均给予常规对症处理,对照组联合应用茵栀黄口服液治疗,治疗组给予茵陈蒿汤加减治疗,2 组孕疗程均为 30 d。比较 2 组孕妇抗体滴度、免疫功能、治疗效果。结果:临床疗效:治疗组总有效率 95.31% 明显高于对照组 82.81% ($\chi^2 = 5.133, P < 0.05$);血清抗体水平:治疗组血清抗体在 1:64 及以下 87.50% 明显高于对照组 50.00% ($\chi^2 = 19.236, P < 0.05$);免疫功能:治疗组 CD3⁺、CD8⁺ 数量高于对照组,CD4⁺ 计数、CD4⁺/CD8⁺ 比值均低于对照组 ($t = 2.308 \sim 11.158, P < 0.05$)。结论:茵陈蒿汤辨证方有助于降低 ABO 母婴血型不合孕妇抗体滴度,改善母体免疫功能,提高治疗效果。

关键词 茵陈蒿汤加减;ABO 母婴血型不合;抗体滴度;免疫功能

Effect of Virgate Wormwood Decoction on ABO blood group incompatibility Titer and Immune Function in Pregnant Women

Zhang Mei

(Pharmacy Department, Zhengzhou Maternal and Child Health Care Hospital Zhengzhou Henan, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Virgate Wormwood Decoction on ABO blood group incompatibility titer and immune function in pregnant women. **Methods:** During 2014 January to December 2014, total 128 cases of pregnant women diagnosed as ABO blood group incompatibility included in the study were randomly divided into observation group and control group by random number table, 64 cases in each group. Two groups were given routine symptomatic processing, additionally the control group were treated with Yin Zhi Huang oral liquid while the observation group given modified Virgate Wormwood Decoction for treatment and pregnancy period of treatment of two groups were 30 days. The antibody titer, and the immune function, and the treatment effect were compared between the two groups. **Results:** As for the clinical efficacy: in observation group, the total efficiency was 95.31%, which was significantly higher than that of the control group's 82.81% ($\chi^2 = 5.133, P < 0.05$); as for the serum antibody level: in the observation group, the level of serum antibody in 1:64 and below 87.50%, which was significantly higher than that of control group's 50.00% ($\chi^2 = 19.236, P < 0.05$); immune function: CD3⁺, CD8⁺ of the observation group were higher than that of the control group, CD4⁺ counts, the ratio of CD4⁺/CD8⁺ were lower than control group ($P < 0.05, t = 2.308 \sim 11.158$). **Conclusion:** Virgate Wormwood Decoction with syndrome differentiation is beneficial in reducing ABO blood group incompatibility of maternal antibody titer, improving maternal immune function as well as the therapeutic effect.

Key Words Modified Virgate Wormwood Decoction; ABO blood group incompatibility; Antibody titer; Immunity

中图分类号: R271.41 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.012

ABO 母婴血型不合 (ABO Blood Group Incompatibility) 是产科的高危妊娠之一,是由于母体存在着与胎儿不配合的 IgG 性质的血型抗体引起的同种被动免疫性疾病^[1]。有研究显示,茵栀黄口服液可有效防治 ABO 母婴血型不合,茵陈蒿汤能显著改善 ABO 母婴血型不合孕妇临床症状、降低抗体滴度^[2]。茵陈蒿汤加减是在茵陈蒿汤的基础上,采用辨证论治的方法对 ABO 母婴血型不合孕母进行干预,以增强孕母及胎儿的免疫耐受性^[3],提高妊娠结

局。国内学者多从治疗效果展开研究,我们采取随机对照研究的方法,探讨茵陈蒿汤加减对 ABO 母婴血型不合孕妇抗体滴度和免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2014 年 12 月经本院确诊为 ABO 母婴血型不合的 128 例孕妇纳入研究对象,孕妇血型均为 O 型,其配偶血型为 A 型、B 型或 AB 型。采用随机数字表法将入选者分为对照组和治疗组各 64 例。对照组:年龄 22~35 岁,

平均(27.56±4.29)岁;孕周16~36周,平均(21.34±4.09)周;无流产史13例,1次流产史35例,2次流产史16例。治疗组:年龄21~36岁,平均(28.15±3.74)岁;孕周16~36周,平均(22.14±3.62)周;无流产史14例,1次流产史36例,2次流产史14例。2组孕妇年龄、孕周、类型等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:1)有死胎、流产及新生儿早发黄疸或死亡史;2)孕妇血清学检查抗A或抗B免疫球蛋白G(IgG)效价 $\geq 1:64$;3)中医辨证为ABO母婴血型不合湿热型;4)既往体健,无输血史及肝、肾、血液系统疾病;5)报请医院伦理委员会批准,告知研究事项,且所有患者均签署知情同意书。

排除标准:1)有明显的服药禁忌证;2)连续停药15d以上;3)不愿参与者。

1.3 治疗方法 2组患者均给予常规对症治疗,维生素C200mg/次,口服,3次/d;低流量吸氧,30min/(次·d);对抗体效价大于1:512者收住院治疗。对照组在常规治疗的基础上加用茵栀黄口服液(北京华润高科天然药物有限公司,批准文号:国药准字Z11020607;规格0.4g,10mL/10支)口服,10mL/次,3次/d。治疗组给予茵陈蒿汤辨证加减治疗。茵陈蒿汤原方组成:茵陈15g,黄芩10g,酒大黄3g,甘草3g。湿热并重者加栀子6g,白术9g;湿热兼脾气虚去酒大黄,加党参10g,藿香5g;湿热兼肾气虚者加石斛10g,菟丝子10g,五味子10g。1剂/d,加水煎汁400mL,分早晚2次温服。2组疗程均为30d。

1.4 研究指标

1.4.1 血清抗体滴度比较 分别于治疗前及治疗1个月后,采集2组患者外周静脉血3mL,3000r/min分离血清后进行抗A或抗B IgG效价检测。本研究选用上海血液生物医药有限责任公司提供的2-Me应用液、抗A、抗B血型定型试剂、ABO标准试剂红细胞(RBC)及抗人球蛋白试剂,严格按照说明书进行操作。

1.4.2 疗效评定标准 参照王淑玉《实用妇产科诊

疗规范》^[4]拟定疗效评定标准,显效:服药30d后,临床症状消失,抗体效价下降至原滴度的3或2个级差(如1:512滴度降至1:128或1:64);有效:服药30d后,临床症状改善,抗体效价下降至原滴度的1个级差;无效:服药30d后,抗体效价未减少甚至上升。

1.4.3 免疫功能 治疗前及治疗1个月后,采集患者空腹静脉血2mL,充分混匀后检测T淋巴细胞亚群变化,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺计数,对比2组患者CD4⁺/CD8⁺比值。试剂购自上海汇中细胞生物科技有限公司,严格按照说明书进行操作。

1.5 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,血清抗体水平及治疗效果用频数和率[$n(\%)$]表示,采用卡方检验;免疫功能指标用计量资料($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗组显效54例,有效7例,总有效率95.31%明显高于对照组82.81%($P<0.05$)。见表1。

表1 2组孕妇治疗效果比较[$n(\%)$]					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	64	54(84.38)	7(10.94)	3(4.69)	61(95.31)
对照组	64	40(62.50)	13(20.31)	11(17.19)	53(82.81)
χ^2					5.133
P					<0.05

2.2 血清抗体水平 治疗前,2组孕妇血清抗体水平无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组血清抗体在1:64及以下56例(87.50%),对照组为32例(50.00%),比较差异有统计学意义($\chi^2=19.236, P<0.05$)。见表2。

2.3 免疫功能 治疗前,2组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组CD3⁺、CD8⁺数量明显升高,CD4⁺计数、CD4⁺/CD8⁺比值明显下降,治疗组CD3⁺、CD8⁺数量高于对照组,CD4⁺计数、CD4⁺/CD8⁺比值均低于对照组($P<0.05$)。见表3。

表2 2组孕妇治疗前后血清抗体水平变化比较[$n(\%)$]						
组别	例数	时间	1:512	1:256	1:128	1:64
治疗组	64	治疗前	4(6.25)	21(32.81)	39(60.94)	
		治疗后		2(3.13)	6(9.38)	21(32.81)
对照组	64	治疗前	3(4.69)	23(35.49)	38(59.38)	
		治疗后		11(17.19)	21(32.81)	25(39.06)

表 3 2 组孕妇治疗前后 T 淋巴细胞检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ (u/L)	CD4 ⁺ (u/L)	CD8 ⁺ (u/L)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%)
治疗组	治疗前	1458.25 ± 162.76	868.13 ± 120.24	556.13 ± 62.24	1.50 ± 0.37
	治疗后	1625.83 ± 154.63 * [△]	703.53 ± 106.57 * [△]	723.74 ± 72.45 * [△]	1.28 ± 0.25 * [△]
对照组	治疗前	1432.14 ± 156.14	884.57 ± 115.06	531.22 ± 64.36	1.49 ± 0.36
	治疗后	1506.20 ± 127.08 *	819.46 ± 108.24 *	586.92 ± 66.13 *	1.38 ± 0.24 *

注:与治疗前比较, $t=2.034 \sim 14.039$, * $P < 0.05$;与对照组比较, $t=2.308 \sim 11.158$,[△] $P < 0.05$ 。

3 讨论

ABO 母婴血型不合是一种同种免疫性疾病,是母体与胎儿间因血型不合引起的胎儿流产或新生儿溶血症。一般见于孕妇为 O 型血,而丈夫为 A、B 或 AB 型血,胎儿 RBC 遗传了父亲的 A 或 B 抗原,血型与母体的血型抗原不同,导致母体产生免疫反应,产生相应的免疫性抗体^[5];当高效价($\geq 1:64$)血清免疫性抗体通过胎盘进入胎儿的血液循环中,与胎儿的红细胞抗原相结合,即导致胎儿流产、死胎、死产及新生儿溶血等不良妊娠结局的发生^[6]。因此,对 ABO 母婴血型不合的孕妇应早期进行干预,有效降低母体 IgG 抗体效价,降低对胎儿的危害,减少新生儿溶血反应的发生及程度。

西医一般采取对症支持的方法治疗 ABO 母婴血型不合及新生儿黄疸,如补充大量维生素 C、给氧增加胎盘血氧交换、促进葡萄糖的利用等方法来减少溶血的发生^[7]。中医认为小儿出生后面身深黄为胎疸,皆因娠母脏气湿热,熏蒸于胞胎,发黄的原因与妊母体质、胎热及湿热等因素有关^[8],病位涉及脾、胃、肝、胆,治疗之则当清热利湿退黄。“茵陈蒿汤”出自《伤寒论》,是治疗湿热黄疸之主方^[9],方中茵陈清利湿热、退黄;黄芩、大黄清泄三焦湿热;甘草性平,调和诸药。由于 ABO 母婴血型不合主要是湿热蕴阻胞胎、气血阻滞,孕母表现为脾肾虚损为本、湿热血瘀为标,因此,对湿热兼脾气虚者加党参健脾补气、藿香补气除湿;肾为“先天之本”,对肾气虚者加石斛、菟丝子、五味子补肾^[10]。ABO 母婴血型不合可致新生儿黄疸,现代药理研究表明,方中黄芩的主要成分黄芩甲素可分解出葡萄糖醛酸,后者增加机体内肝脏清除胆红素的能力,有效降低血清胆红素水平^[11],能减轻及预防新生儿溶血及黄疸的发生。

周华友等^[12]动物研究证实,茵陈蒿汤可抑制 ABO 血型抗体的分泌,降低 IgG 型抗-A 抗体的水平。张梅等^[13]研究中,茵陈蒿汤加减方治疗孕期 ABO 溶血的总有效率为 96.23%。本文研究中,治疗组和对照组血清抗体在 1:64 及以下达到 87.50%,有效率为 95.31%,均明显高于对照组,王天元等^[14]也有类似的文献报道,提示茵陈蒿汤加减方剂降低抗体效价的作用较高。

ABO 母婴血型不合是免疫性疾病,RBC 免疫参与了母婴血型不合发生的过程。本研究将 T 淋巴细胞亚群变化作为观察茵陈蒿汤加减方治疗效果的指标,T 淋巴细胞参与并调节机体的免疫功能,ABO 母婴血型不合发生后,孕妇血清抗 A 或抗 B 效价升高,破坏孕母及胎儿的免疫平衡机制,使 CD3⁺、CD8⁺ 水平下降,CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值升高,引起胎儿或新生儿发生溶血反应^[15]。通过茵陈蒿汤为主方进行辨证治疗,联合应用党参、藿香补气健脾,菟丝子、五味子健肾的同时发挥双向免疫调节作用,有效调节机体的免疫功能。禹梅等^[16]研究表明,茵陈蒿汤加减对淋巴细胞有增殖作用,能加强母体的细胞免疫和体液免疫,可升高 CD3⁺、CD8⁺ 水平,降低 CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值。本研究结果也证实了这一观点。

综上所述,茵陈蒿汤加减方有助于降低 ABO 母婴血型不合孕妇抗体滴度,改善母体免疫功能,增强胎儿免疫耐受力,提高治疗效果。本研究仅限于对孕妇的研究,缺乏对胎儿及新生儿溶血及免疫耐受性的观察,可能会对所得结论造成偏倚,有待于今后扩大样本展开研究。

参考文献

[1] Cortey A, Elzaabi M, Waegemans T, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins in the management of neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: a meta-analysis [J]. Arch Pediatr, 2014, 21(9): 976-983.

[2] 蔡夏琴,程慧洁. 加味茵陈蒿汤治疗 ABO 血型不合 50 例临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(4): 267-267.

[3] 王美莲,孙丽洲. 茵陈黄与茵陈蒿汤加减在防治新生儿 ABO 溶血临床疗效比较 [J]. 中医临床研究, 2015, 31: 99-101.

[4] 王淑玉. 实用妇产科诊疗规范 [M]. 南京: 江苏科技出版社, 2003: 182.

[5] Ozgonenel B, Kukerja G, O'Malley B, et al. Neonatal BO Incompatibility Is Associated With a Positive Cord Blood Direct Antiglobulin Test in Infants of Black Ethnicity [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015, 37(8): e453-457.

(下接第 2262 页)

低血钙水平,增加血淀粉酶水平,具有重要研究价值。

参考文献

- [1] 余贤恩. 急性胰腺炎流行病学及严重性预测评估研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(2): 234-237.
- [2] 张金保. 急性胰腺炎的病因与发病机制研究[J]. 当代医学, 2014, 17(2): 88-89.
- [3] 磨庆福. 重症急性胰腺炎的发病原因及发病机制研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(9): 1107-1110.
- [4] 邵建伟, 周伟君, 盛慧球, 等. 血必净注射液对重症急性胰腺炎治疗中炎症因子的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 21(5): 379-382.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治原则草案[J]. 中华外科杂志, 2001, 39(12): 963-964.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 18.
- [7] 郑晓英. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 165.
- [8] 林旭红, 李永渝. 急性胰腺炎发病机制及相关治疗的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(5): 1029-1032, 1040.
- [9] 张代义, 陈卫昌. 免疫细胞在急性胰腺炎发病机制中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2015, 13(1): 35-38.

- [10] 倪炼. 大承气汤联合西医治疗急性胰腺炎 60 例[J]. 中国药业, 2013, 22(4): 62-63.
- [11] 牛晓亚, 许有慧. 加味承气汤治疗急性胰腺炎临床观察[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(16): 2297-2298.
- [12] 董朝晖. 中西医结合治疗急性胰腺炎 54 例的疗效分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(5): 32-34.
- [13] 刘兵, 谢芳芳. 大承气汤治疗急性胰腺炎 48 例[J]. 福建中医药, 2014, 29(3): 39-40.
- [14] 黄诗勤. 加味大承气汤治疗急性胰腺炎 40 例[J]. 河南中医, 2013, 33(7): 1151-1152.
- [15] 董耀, 雷明君, 胡美红, 等. 大承气汤加味联合西药治疗急性胰腺炎 28 例临床观察[J]. 中医杂志, 2012, 53(21): 1827-1830.
- [16] 张敬, 王跃生, 李小芹, 等. 血必净注射液对急性胰腺炎患儿炎症因子及细胞免疫的影响[J]. 河南职工医学院学报, 2013, 25(4): 440-442.
- [17] 刘丕, 朱勇, 徐龙, 等. 加倍生长抑素联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎炎症因子和肠通透性的影响[J]. 山东医药, 2010, 50(25): 6-8.
- [18] 吴月丽, 吕雪. 大黄汤灌肠对急性胰腺炎患者炎症因子的影响[J]. 中医药导报, 2014, 14(8): 46-48.

(2016-02-26 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 2258 页)

- [6] 周晓晔, 李世琴, 赵建春, 等. 孕期高 ABO 血型抗体效价孕妇的药物干预效果观察[J]. 中外医疗, 2013, 32(21): 114-116.
- [7] Kanat M, Goksugur SB, Ozlu T, et al. The effect of feto-maternal blood type incompatibility on development of gestational diabetes mellitus[J]. Clin Ter, 2014, 165(2): e145-147.
- [8] 刘梅, 唐惠英. 茵陈蒿汤治疗新生儿母婴血型不合溶血病 126 例临床观察[J]. 右江医学, 2013, 41(3): 370-371.
- [9] 康庆伟, 闫姝. 茵陈蒿汤的药理作用及临床应用进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2013, 19(4): 473-475.
- [10] 彭华杰. 自拟方药治疗母胎血型不合抗体效价偏高 20 例[J]. 中医临床研究, 2015, 6(11): 114.
- [11] 王磊, 王惠娟, 吴凯, 等. 茵陈蒿汤改善酒精性肝病大鼠肝脏及小肠病变的组织学病理学研究[J]. 环球中医药, 2015, 8(11): 1329-1332.

- [12] 周华友, 于艳涛, 张文, 等. 茵陈蒿汤对免疫小鼠 ABO 血型抗体产生的抑制作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(07): 607-610.
- [13] 张梅, 姚尧, 梁艳, 等. 茵陈蒿汤加减方治疗 106 例孕期 ABO 溶血分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(19): 184-185.
- [14] 王天元, 王红英, 肖仕平. 茵栀黄颗粒治疗 ABO 母婴血型不合的临床效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(12): 1953-1955.
- [15] Oseni BS, Akomolafe OF. The frequency of ABO blood group maternal-fetal incompatibility, maternal iso-agglutinins, and immune agglutinins quantitation in Osogbo, Osun State, South-West of Nigeria[J]. Asian J Transfus Sci, 2011, 5(1): 46-48.
- [16] 禹梅, 刘婕, 张慧君. 茵陈蒿汤辨证治疗母子 ABO 血型不合孕妇外周血 T 淋巴细胞亚群变化的研究[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(7): 977-979.

(2016-01-28 收稿 责任编辑: 洪志强)