

寿胎丸合四物汤联合孕酮片对原因不明复发性流产患者细胞免疫因子的影响

李丽娟¹ 梁虹¹ 王爱丽¹ 符吉芬¹ 郝彦强²

(1 海口市中医医院妇产科,海口,570216; 2 广东省妇幼保健院,广州,511400)

摘要 目的:研究寿胎丸合四物汤联合孕酮片对原因不明复发性流产患者的细胞免疫因子的影响。方法:选取于 2015 年 2 月至 2016 年 2 月收治的 84 例原因不明复发性流产患者为研究对象,按随机数字表均分到观察组和对照组,对照组患者采用孕酮片治疗,观察组在此基础上加服寿胎丸合四物汤,观察 2 组患者临床疗效和妊娠情况,测定 2 组患者炎症反应因子水平,并比较 2 组患者的中医症候评分。结果:观察组痊愈 21 例,有效 19 例,总有效率 95.24%,妊娠成功 35 例,再次流产率 93.02%;对照组痊愈 10 例,有效 17 例,总有效率 64.29%,妊娠成功 12 例,再次流产率 71.43%,2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后中医症状评分(5.86 ± 1.24)分;对照组为(8.67 ± 1.48)分,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经过治疗后,2 组患者 D-二聚体、IL-10 和 TNF- α 水平与治疗前均有所变化;观察组患者治疗后 D-二聚体和 TNF- α 水平降低程度更明显,而 IL-10 水平显著上升,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:寿胎丸合四物汤联合孕酮片治疗原因不明复发性流产安全有效,可显著改善细胞免疫因子水平,增加妊娠成功率。

关键词 寿胎丸;四物汤;孕酮片;复发性流产;细胞免疫因子

Effect of Shoutai Pill and Siwu Decoction Combined with Progesterone Tablet on the Immune Factors of Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion

Li Lijuan¹, Liang Hong¹, Wang Aili¹, Fu Jifen¹, Hao Yanqiang²

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medicine Hospital of Haikou, Haikou 570216, China;

2 Guangdong Women and children hospital, Guangzhou 511400, China)

Abstract Objective: To study the effects of Shoutai Pill and Siwu Decoction combined with progesterone tablet on the immune factors of patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. **Methods:** A total of 84 cases of unexplained recurrent abortion patients who were admitted in our hospital from February 2015 to February 2016 were chosen as the research object, and divided into observation group and control group according to the random number table. The control group was treated with progesterone tablets, and the observation group were treated with Shoutai Pill and Siwu Decoction on the basis of the observation group. The clinical curative effect and pregnancy rate of two groups were observed, and the level of inflammatory factors was determined. TCM symptom score of 2 groups were compared. **Results:** In the observation group, 21 cases were cured, and 19 cases were effective with the total efficiency of 95.24%. 35 cases were successful pregnancy with repeated abortion rate of 93.02%; In the control group, 10 cases were cured and 17 cases were effective with total efficiency of 64.29%. 12 cases were successful pregnancy with repeated abortion rate of 71.43%. The differences between 2 groups were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, TCM symptoms score was 5.86 ± 1.24 in observation group and 8.67 ± 1.48 in control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, levels of D dimer, IL-10 and TNF- α of 2 groups were changed compared with before treatment; the decrease of D-dimer and TNF-levels in observation group was more significant, and the level of IL-10 increased significantly. The difference between 2 groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shoutai Pill and Siwu Decoction combined with progesterone tablets in the treatment of unexplained recurrent abortion is safe and effective, which can significantly improve the cell immune factor level and increase the success rate of pregnancy.

Key Words Shoutai Pill; Siwu Decoction; Progesterone tablet; Recurrent spontaneous abortion; Cellular immune factor

中图分类号:R289.9;R714 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.037

复发性流产指连续 2 次或以上自然流产,该病影响了育龄期女性的心理生理健康^[1]。由于本病有着复杂多因素导致的发病机制,因此选择适宜有效的治疗方法一直是临床上备受重视的话题,现有研

究认为复发性流产患者的免疫异常对本病的病机有着重要影响^[2-3]。本研究探讨了寿胎丸合四物汤联合孕酮片对原因不明复发性流产患者的细胞免疫因子的影响,现报道如下。

基金项目:海南省卫生厅科学研究课题(1421000320A878784)

作者简介:李丽娟(1978.03—),女,本科,主治医师,研究方向:中医妇科疾病,E-mail:lmj8583@qq.com

通信作者:郝彦强(1982.03—),男,研究生,检验技师,研究方向:床旁快速检测方法的研究,E-mail:271198345@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取从 2015 年 1 月至 2016 年 1 月本院收治的 84 例原因不明复发性流产患者患者作为本次研究试验对象按随机数字表均分到观察组和对照组。患者签署了知情同意书,并经过我院伦理委员会的批准。其中观察组 42 例,年龄 23 ~ 35 岁,平均年龄(27.52 ± 3.69)岁,平均流产(2.32 ± 1.61)次,平均孕周(54.72 ± 4.96) d,中医证候积分(12.16 ± 2.74)分;对照组 42 例,年龄 22 ~ 38 岁,平均年龄(28.15 ± 3.62)岁,平均流产(2.52 ± 1.19)次,平均孕周(55.23 ± 4.65) d,中医证候积分(12.22 ± 2.56)分。2 组患者一般临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 符合西医《妇产科学》诊断标准和《中医妇科学》辨证标准。妊娠早期发生复发性流产 2 次及以上者,复发性流产与常发生于同一妊娠月份,有停经史,有或无阴道流血,伴或不伴腹痛。B 型超声提示宫内妊娠,可见或未见胚芽及原始心血管搏动。停经后若阴道流出肉样组织,常规病理检查为宫内绒毛组织或胎儿胎盘组织。

1.3 纳入标准 纳入标准:符合西医《妇产科学》诊断标准和《中医妇科学》辨证标准;年龄 22 ~ 40 岁;停经 30 ~ 40 d,血 β -HCG 提示早孕,有复发性流产史的早孕女性;无药物过敏史,未服用过免疫调节药物。

1.4 排除标准 夫妻双方有染色体异常;患者内分泌功异常生殖器有器质性病变;有感染者或外伤流产;男方精液异常者;有原发性心脑血管、肝肾、造血系统疾病者。

1.5 脱落与剔除标准 患者未能完成整个研究;患者调差数据不完整;中途停止治疗或转院。

1.6 治疗方法 对照组:地屈孕酮(批准文号:国药准字 H20090470)。10 mg/次,2 次/d;观察组:在对照组的基础上加服寿胎丸合四物汤。菟丝子 30 g、桑寄生 30 g、续断 20 g、杜仲 20 g、阿胶 12 g、当归 12 g、丹参 12 g、白芍 10 g、熟地黄 10 g、甘草 6 g。水煎服,2 次/d。

1.7 观察指标 分别于治疗前后进行空腹采血,共

2 mL 静脉血,检测 D-二聚体、IL-10、TNF- α 水平;观察患者治疗后的临床疗效及妊娠情况,对其中医临床症状候进行评分比较。

1.8 疗效判定标准 疗效评定:妊娠成功:12 周之后患者超声检查胎儿发育正常;妊娠失败:再次流产、胚胎停止发育、胎儿宫内死亡。中医症状标准:痊愈:中医症状消失, $N \geq 80\%$;有效:中医症状有所减轻, $80\% > N \geq 30\%$;无效:中医症状无改善或加重, $N < 30\%$ 。注: $N = [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] \times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,评分及炎症反应因子水平采用平均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并用 t 检验进行比较,妊娠情况的比较采用 χ^2 检验,临床疗效的比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组痊愈 21 例,有效 19 例,无效 2 例,总有效率 95.24%;对照组痊愈 10 例,有效 17 例,无效 15 例,总有效率 64.29%,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 2 组患者妊娠情况比较 观察组妊娠成功率,再次流产率与对照组妊娠比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者妊娠情况比较[例(%)]

组别	妊娠成功	再次流产
观察组($n=42$)	35(83.33)*	7(16.67)*
对照组($n=42$)	27(64.29)	15(35.71)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2 组患者中医症状评分比较 观察组治疗后中医症状评分明显小于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组颈椎病患者中医症状评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后
观察组($n=31$)	12.23 ± 3.27	5.86 ± 1.24*
对照组($n=34$)	11.75 ± 3.62	8.67 ± 1.48*
t	0.637 7	9.431 8
P	0.525 5	0.000 0

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 3 2 组患者治疗前后炎症反应因子情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)		IL-10(pg/mL)		TNF- α (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=30$)	1.67 ± 0.35	0.69 ± 0.25* Δ	466.27 ± 133.65	726.79 ± 135.02* Δ	446.32 ± 132.56	269.82 ± 58.47* Δ
对照组($n=30$)	1.64 ± 0.30	0.92 ± 0.23*	465.43 ± 134.36	479.86 ± 135.24*	445.41 ± 133.57	324.28 ± 62.51*

注:与同组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2 组患者治疗前后炎性反应因子的变化 经过治疗后,2 组患者 D-二聚体、IL-10 和 TNF- α 水平与治疗前均有所变化;观察组患者治疗后 D-二聚体和 TNF- α 水平降低程度更明显,而 IL-10 水平显著上升,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

复发性流产多出现于孕 12 周以前。一般女性自然流产的发生率约 50%,但随着社会的进步,自然环境的恶化及社会环境的压力使得女性复发性流产的发生率日渐增加^[4]。遗传、免疫、感染、内分泌等因素都可能是复发性流产的引发原因。但更多的患者出现复发性流产的原因尚没有十分明确。有研究指出复发性流产是因为胎盘血管出现微血栓而造成胎盘血液循环障碍,使得胎儿血氧供应出现问题引发流产^[5]。复发性流产属中医理论“滑胎”“胎漏”“胎动不安”等范畴。中医基础理论认为肾为先天之本,肾主藏精、生殖,而人体生殖、藏精功能都与女子怀孕有着重大联系^[6]。肾能通过人体经络连于女子胞,而女性子宫的正常生理功能与肾精、肾阴、肾阳、肾气都有着密切的关系^[7]。女性先天不足,后又出现房劳过度等伤及肾气;或气血两虚、气血不通、外邪入侵等导致血瘀都会引发女性出现复发性流产。故中医理论多认为复发性流产与患者出现肾虚和血瘀有关,肾虚血瘀,则冲任不固。《素问》提出“肾者,主蛰封藏之本,精之处也”^[8]。精生气血,是胎孕重要的物质基础。肾主生殖藏精,与胎不牢固有莫大联系。因而不论是何种原因多引发的流产,都可归纳为胎元失养、冲任不固。多数医家认为本病的最大致病机制即为肾虚。肾气不固则胎元不固^[9]。也有医者认为本病机制在于母体气虚血瘀,致使胎失所养。

孕激素是调节免疫和内分泌系统的重要激素,现代免疫学认为在母体与胎儿共存的状态受到妊娠期间子宫局部的免疫调节影响^[10]。正常妊娠是一种特殊的 Th2 现象,而当 Th2 型细胞因子受到抑制就会引发流产。临床使用孕激素治疗原因不明复发性流产虽然获得了部分妊娠成功率,但并没有成为有效的保胎手段。TNF- α 是一种重要的 Th1 细胞因子,有研究指出 TNF- α 会抑制胎盘滋养层细胞的增殖分化,对蜕膜血管造成一定损伤。若子宫内 TNF- α 出现过量表达,则会对胚胎产生细胞毒性而对胚胎发育造成损伤。IL-10 属于 TH2 型细胞因子,可通过阻碍 TH1 型细胞因子的分泌来减小炎症反应。IL-10 还可以促进 B1 的发育,能够起到维持妊娠的

作用。研究表明复发性流产患者体内的 IL-10 较低^[11-12]。D-二聚体能够体现继发性纤溶活性的强弱,若机体 D-二聚体出现含量升高则提示有纤溶现象,则机体目前处于血栓前状态^[13]。经过治疗后,2 组患者 D-二聚体、IL-10 和 TNF- α 水平与治疗前均有所变化;观察组患者治疗后 D-二聚体和 TNF- α 水平降低程度更明显,而 IL-10 水平显著上升($P < 0.05$)。本研究中患者的 TNF- α 、D-二聚体水平明显升高,IL-10 水平则下降;经治疗后均有显著改善。

中医治疗该病多以固肾安胎为主,一般中药中起补肾作用的药材在现代药理学研究中多被证明其有效成分对机体免疫功能具有一定作用。寿胎丸中菟丝子、川续断、丹参活血补肾,桑寄生补肾安胎,固冲护任,山药、山茱萸填精生髓,阿胶补血止血,以养胎元。白芍中的白芍总苷及黄酮等化合物有抗炎镇痛保肝等作用。熟地黄能补血活血,并有调节免疫、抗氧化的作用^[14]。丹参中的丹参酮、丹参脂有抗炎抗菌、抗血栓等作用,补血活血,为妇科常用药。阿胶补血,可改善造血微环境;川续断中的生物碱能松弛子宫平滑肌,对抗催产素。菟丝子含黄酮类成分可以影响下丘脑-垂体-性腺轴。当归补血活血,能够促进凝血,改变血流变学。现代药理学理论通过寿胎丸的研究分析,认为其可对下丘脑-垂体-性腺轴进行调节,促使母体分泌相应激素来纠正免疫失衡。通过现代药理学对四物汤的研究,发现其可以抑制血小板凝集,改善微循环、血液流变学和子宫肌收缩。本研究中观察组总有效率大于对照组($P < 0.05$)。观察组妊娠成功率大于对照组,再次流产率小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后中医症状评分小于对照组($P < 0.05$)。

随着现代药学方法在中药研究中的深入应用,多种保胎中药都被证实具有缓解痉挛、抑制宫缩、调节患者神经体液内分泌、增加孕妇血清激素的分泌和改善患者盆腔内环境等作用。因此中药针对流产的治疗,除了可以调节患者体内激素水平和卵巢功能,又可以抑制子宫平滑肌的收缩^[15-16]。补肾安胎药中含有较多维 E,其有效成分能抑制子宫平滑肌的收缩,帮助维持子宫内安静平稳状态,同时还可以调节内分泌,保持体内激素的正常水平;某些成分还具有雌激素样活性,可促进子宫的生长发育;同时中药方剂注重追根溯源,可改善患者的整体体质,补弱驱邪。中医理论注重整体观及辨证论治,充分考虑了患者的个体差异,在此基础上进行了整体诊疗。

(下接第 2719 页)

和维生素C^[9]。中药处方主要包含党参、白术、茯苓、鸡内金、山药及麦冬等中药,其中党参补中益气健脾,白术益气固表,山药益气补脾,麦冬养阴清心,诸药合用共奏健脾生血、益气养阴之功效。中医认为,脾为后天之本,气血生化之源。脾虚则导致气血生化无源,因此健脾生血片采用中西医结合用药,体现了标本兼治。方中还添加了硫酸亚铁和维生素C,其作用是加强铁的来源和提高铁剂的生物利用度,从而提高疗效。

本研究比较观察健脾生血片和蛋白琥珀酸铁口服溶液治疗妊娠期缺铁性贫血的临床疗效,对照组给予蛋白琥珀酸铁口服溶液治疗,观察组给予健脾生血片治疗。结果显示2组在3个月治疗后,患者临床血生化指标,RBC、Hb、HCT和MCV均比治疗前提升($P < 0.05$),铁代谢指标比较均有统计学意义($P < 0.05$),并优于同时刻的对照组($P < 0.05$),且观察组在服药后1个月即见效;观察组临床疗效总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。2组患者不良反应率均较低,无统计学意义($P > 0.05$)。本研究结果显示,健脾生血片治疗妊娠期贫血的临床疗

效好,起效更快、改善铁代谢指标方面更佳,安全可靠值得临床医师推广使用。

参考文献

- [1]白松涛. 妊娠期缺铁性贫血不同治疗方法及疗效研究进展[J]. 医学综述,2012,18(8):1198.
- [2]Habib F,Ala bdin EH,A lenazy M,et al. Compliance to iron supplementation during pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol,2009,12(6):487-492.
- [3]Abrams S A. New approaches to iron fortification:role of bioavailability studies[J]. Am J Clin Nutr,2004,80(12):1104-1105.
- [4]严芳芝. 健脾生血颗粒联合富马酸亚铁治疗小儿缺铁性贫血90例疗效观察[J]. 中医儿科杂志,2014,10(4):42-45.
- [5]中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J]. 中华围产医学杂志,2014,17(7):451-454.
- [6]张之南,杨天樾,郝玉书. 血液病学. 上册[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:385,398.
- [7]张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京:科学技术出版社,1998:10~15.
- [8]陆小平,叶新武,王林,等. 蛋白琥珀酸铁口服溶液中的铁含量测定[J]. 中国实用医药,2010,5(15):87-88.
- [9]熊霖,何粒立,施映映. 健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血34例临床观察[J]. 云南中医中药杂志,2013,34(11):49-51.

(2017-10-21 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第2715页)

中药大多采用纯天然植物动物药,因此比西药不良反应更小。中西药的联合运用,正对中“证”西“病”进行协同互补,相比单一用药,可以在减轻不良反应的基础上更快更好的治疗。

参考文献

- [1]郭兰娇,王孟丽,兰芳. 主动免疫治疗对复发性流产患者血液相关指标的影响研究[J]. 中国妇幼保健,2016,31(9):1934-1936.
- [2]付雪梅,王丹,郝鹏轸. 阿司匹林联合低分子肝素治疗血栓前状态致复发性流产84例临床分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(8):1681-1683.
- [3]帅志容,曾玖芝,马蓉宁,等. 复发性流产诊治中检测生殖免疫抗体的临床意义[J]. 实用医院临床杂志,2015,12(6):50-51,52.
- [4]Gaskins AJ,Rich-Edwards JW,Hauser R,et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth[J]. Obstet Gynecol,2014,124(1):23-31.
- [5]张晓,余洁. 孕育口服液防治复发性流产脾肾两虚证[J]. 吉林中医药,2015,35(11):1122-1125.
- [6]李莉. 小剂量阿司匹林联合肝素与地屈孕酮片治疗复发性流产的效果[J]. 中国医药,2015,10(11):1660-1662.
- [7]张高,程玲慧. 低分子肝素联合小剂量阿司匹林对复发性流产患者激素水平、免疫功能的影响[J]. 中国生化药物杂志,2015,

(11):67-69.

- [8]Uñates DR,Guidobaldi HA,Gatica LV,et al. Versatile action of picomolar gradients of progesterone on different sperm subpopulations[J]. PLoS One,2014,9(3):e91181.
- [9]曾志玲. 寿胎丸和穴位贴敷结合免疫治疗对不明原因复发性流产的效果[J]. 中国妇幼保健,2016,31(4):850-852.
- [10]林丽虹,李继红. 复发性流产病因分析及免疫治疗效果观察[J]. 吉林医学,2015,(13):2733-2734.
- [11]张璐,杨菁. Th17/Treg免疫失衡与原因不明复发性流产关系的研究进展[J]. 生殖医学杂志,2015,24(11):960-964.
- [12]陈丹,孟昱时. Th17和Treg细胞在不明原因复发性流产中的研究进展[J]. 中国生育健康杂志,2016,27(3):296-297,300.
- [13]郑艳萍,杨菁. 原因不明性复发性流产患者Th17/Treg细胞失衡及主动免疫治疗效果[J]. 医学分子生物学杂志,2015,37(5):267-271.
- [14]王力,闻姬,韩彩艳. 寿胎丸调节原因不明复发性自然流产患者免疫失衡机制[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(11):781-785.
- [15]张慧珍,张晓芬. 寿胎丸合补中益气汤治疗脾肾两虚型早期先兆流产38例[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(16):329-331.
- [16]何慧. 补中益气汤合寿胎丸加减治疗胎盘低置状态[J]. 光明中医,2014,29(3):588-589.

(2016-12-24 收稿 责任编辑:杨觉雄)