

加味参芪寿胎汤治疗早期先兆流产合并亚临床甲减的临床疗效及其对外周血中 HMGB1、RAGE 细胞因子的影响

单其其格¹ 关敬之² 韩晓江³

(1 鄂尔多斯市中心医院妇产科,鄂尔多斯,017000; 2 内蒙古国际蒙医医院药学部,呼和浩特,010065;

3 内蒙古医科大学附属医院中医科,呼和浩特,010050)

摘要 目的:探究加味参芪寿胎汤联合优甲乐治疗早期先兆流产合并亚临床甲减的临床疗效及其对外周血中高迁移率族蛋白 B1(High Mobility Group Box 1 Protein, HMGB1)、晚期糖基化终末产物受体(Receptor for Advanced Glycation end Product, RAGE)的影响。方法:选取 2015 年 3 月到 2016 年 3 月收治早期先兆流产合并亚临床甲减及符合本研究标准的患者 78 例作为观察对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 39 例。观察组给予加味参芪寿胎汤联合优甲乐治疗,对照组给予黄体酮注射液及优甲乐治疗。观察 2 组患者治疗前后血清 β -人绒毛膜促性腺激素、雌二醇、孕酮、促甲状腺激素及外周血 HMGB1 及 RAGE 水平变化。结果:治疗后观察组 HMGB1、RAGE 阳性反应率优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组总有效率为 84.62% 优于对照组 69.23%,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后观察组血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human Chorionic Gonadotrophin, β -HCG)、雌二醇(Estradiol2, E_2)、孕酮(Progesterone, P)及促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)指数优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:加味参芪寿胎汤联合优甲乐治疗早期先兆流产合并亚临床甲减具有显著临床效果,可帮助患者改善临床症状,维持患者黄体,恢复正常妊娠水平,降低促甲状腺激素分泌,改善甲状腺功能,降低外周血中 HMGB1、RAGE 细胞因子指数,帮助机体内该炎性介质因子的分泌,增强机体免疫能力,充分调节机体内体液和细胞免疫,促使机体免疫状态相对平稳。

关键词 早期先兆流产;亚临床甲减;加味参芪寿胎汤;高迁移率族蛋白 B1;晚期糖基化终末产物受体

Curative Effect of Shenqi Shoutai Prescription in the Treatment of Early Phase Threatened Abortion Combined with Subclinical Hypothyroidism and its Effect on Cytokines of HMGB1 and RAGE in Peripheral Blood

Shan Qiqige¹, Guan Jingzhi², Han Xiaojiang³

(1 Obstetrics and Gynecology Department of Erdos Central Hospital, Erdos 017000, China; 2 Pharmaceutical Department of Inner Mongolia International Mongolian Hospital, Hohhot 010065, China; 3 Traditional Chinese Medicine Department, affiliated to Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

Abstract Objective: To observe the curative effect of Shenqi Shoutai prescription combined with euthyrox in treatment of the early phase threatened abortion with subclinical hypothyroidism and its effect on cytokines of HMGB1 and RAGE in peripheral blood.

Methods: A total of 78 cases of patients with early threatened abortion with subclinical hypothyroidism admitted into our hospital from March 2015 to March 2016 meeting the requirement of the research were selected. Then divided into study group and control group with 39 cases in each group. The study group was given Shenqi Shoutai prescription combined with euthyrox for treatment; and the control group was given progesterone Injection and euthyrox for treatment. The level changes of serum β -human chorionic gonadotropin, estradiol, progesterone, TSH and peripheral hematoma HMGB1 and RAGE for patients in two groups were compared.

Results: After treatment, the positive rate of high mobility group protein B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1), advanced glycation end products (receptor for advanced glycation end product receptor, RAGE) was superior to those of the control group and the comparison was of statistical significance ($P < 0.05$). The total efficiency of the study group was 84.62%, which was higher than the 69.23% in the control group. The difference was of statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the index of serum beta human chorionic gonadotropin (beta-Human chorionic gonadotrophin, P-HCG), estradiol (Estradiol2, E_2), progesterone (Progesterone, P) and thyroid stimulating hormone (Thyroid stimulating, hormone, TSH) was better than that of the control group. The comparison was of statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shenqi Shoutai Prescription combined with euthyrox in the

treatment of early threatened abortion with subclinical hypothyroidism has significant clinical effect. It can help patients to improve clinical symptoms, maintain patients' corpus luteum, recover to normal gestation level, reduce thyroid hormone secretion, improve thyroid function, reduce the cytokines indexes of HMGB1 and RAGE in peripheral blood, help the inflammatory medium secretion in the body, enhance immune capacity, fully regulate the body fluid and cellular immunity, and promote the relative balance of body immune state.

Key Words Early phase threatened abortion; Subclinical hypothyroidism; Shenqi Shoutai prescription; HMGB1; RAGE

中图分类号: R289.5; R581 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.023

近年来甲状腺功能减退(甲减)是不良妊娠最主要的因素之一,会引发孕妇出现贫血、妊娠高血压、胎盘早剥、产后出血等症状,其中先兆流产为常见并发症。早期先兆流产结合亚临床甲减临床症状多为妊娠期阴道少量出血,淋漓不断,或伴有腰酸、腹痛、小腹下坠^[1]等。中医将该疾病归纳为胎漏、胎动不安及虚劳等范畴。临床治疗该病多采用西药优甲乐、黄体酮注射液等,但近年来中医研究学者发现^[1],孕妇的甲状腺功能衰退可以采用健脾补肾的中药治疗,因此,本研究为探究加味参芪寿胎汤联合优甲乐治疗期先兆流产合并亚临床甲减的临床疗效及其对外周血中高迁移率族蛋白 B1 (High Mobility Group Box 1 Protein, HMGB1)、晚期糖基化终末产物受体 (Receptor for Advanced Glycationend Product, RAGE) 细胞因子的影响,选取 2015 年 3 月到 2016 年 3 月就诊患该疾病 78 例患者作为研究对象。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2016 年 3 月我院收治的早期先兆流产合并亚临床甲减患者 78 例,随机分为观察组与对照组,每组 39 例。观察组年龄在 28~35 岁,平均年龄 (32.74 ± 13.11) 岁,孕周在 13~17 周,平均孕周 (15.21 ± 1.34) 周;对照组年龄在 27~36 岁,平均年龄 (32.75 ± 13.09) 岁,孕周在 12~17 周,平均孕周 (15.73 ± 1.45) 周。2 组患者年龄、孕周等临床基础资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准^[2]

1.2.1 先兆流产诊断标准 根据人民卫生出版社出版《妇产科学》第 8 版中对先兆流产诊断标准。1) 患者有停经史和早孕反应;2) 阴道出现少量血液,并伴有小腹下坠感或腰膝酸软感;3) 体格检查见子宫颈口未开,无压痛感,子宫体大小与停经咒术符合。4) 实验室检查发现尿妊娠为阳性,血清中 β -HCG、P 指数与停经周数相符;5) 影像学检查:B 型超声显示妊娠囊形态及胚胎与孕周相符。

1.2.2 妊娠期亚临床甲减诊断标准 根据 2008 年中国中医药出版社出版的《西医诊断学》标准如下:

孕早期 $10 \text{ mIU/L} > \text{TSH} > 2.5 \text{ mIU/L}$, FT_4 处于正常范围。

1.2.3 中医辨证诊断标准 根据 2008 年人民卫生出版社出版的《中药新药临床研究指导原则》拟定脾肾亏虚辨证标准:1) 主症:阴道出血、色淡、淋漓不尽、小腹下坠感、腰膝酸软、神疲乏力;2) 少气懒言、肢体畏冷、头晕耳鸣、尿多便溏、纳差;3) 脉舌诊:舌质淡红、苔薄白、脉沉细滑。

1.3 治疗方法 对照组给予黄体酮注射液联合优甲乐治疗:黄体酮注射液(商品名称:仙琚黄体酮注射液,规格:20 mgL/支,10 支/盒,生产企业:浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号:国药准字 H33020829) sig: 停经 42 d 后开始肌肉注射 20 mg,1 次/d;优甲乐(商品名称:左甲状腺素钠片(优甲乐),规格型号:50 $\mu\text{g} \times 100 \text{ s}$,批准文号:H20140052,生产企业:Merck KGaA(德国默克公司))。晨起口服,25 $\mu\text{g/d}$,治疗 14 d 为 1 个疗程。

中药组给予加味参芪寿胎汤联合优甲乐治疗。加味参芪寿胎汤方药组成:菟丝子、桑寄生、川断各 15 g,党参、黄芪各 15 g,阿胶(烊化)11 g,杜仲 12 g、炒白术 9 g,山药、墨旱莲、苎麻根、黄芩炭、白芍、枸杞子各 12 g,炙甘草 6 g。水煎服,早晚分服,1 剂/d。14 d 为 1 个疗程。

1.4 观察指标 观察 2 组患者治疗前后血清 β -人绒毛膜促性腺激素、雌二醇、孕酮、促甲状腺激素及外周血肿 HMGB1 及 RAGE 水平变化。2 组患者均在停经 42 d 和治疗 14 d 后进行空腹静脉血采集各 5 mL。1) 血清中内分泌激素鉴定:研究人员将患者静脉血放置血室温静置,以 4 000 r/min 离心处理后分离血清,用 MAGLUMI 2000 Plus 全自动化学发光免疫分析仪鉴定血清中 β -HCG、P、 E_2 及 TSH 值。试剂盒采用配套应用。2) 外周血血清中 HMGB1、RAGE 细胞因子测定:标本处理需在温室下将血液自然凝固,离心 20 min。如保存过程中出现沉淀需再次离心。标本处理后应用双抗体夹心法测定标本中 HMGB1、RAGE 细胞因子水平。具体操作按照说明书步骤进行。

1.5 疗效判定标准 1) 治疗有效率^[3]:治愈:患者治疗 5 d 内临床症状消失,阴道流血停止,超声显示子宫大小及胚胎发育与孕周相符,甲状腺功能恢复正常范围,TSH 妊娠早期指数为 0.1 ~ 2.5 mIU/L。有效:治疗 10 d 内临床症状部分消失,阴道流血停止,B 型超声检查子宫大小及胚胎发育与孕周相符,甲状腺功能好转。无效:患者治疗时间超过 10 d 以上,临床症状无消减或加重,阴道出血未止,B 型超声及甲状腺检查未见好转。2) HMGB1、RAGE 在先兆流产患者中多数细胞呈中等阳性或强阳性^[4]。

1.6 统计学方法 采取 SPSS 18.0 统计软件计算 2 组数据,采用“ χ^2 ”检验,t 检验,计数资料用率表示,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后 HMGB1、RAGE 阳性反应率结果 治疗前观察组 HMGB1、RAGE 阳性反应率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组 HMGB1、RAGE 阳性反应率优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后 HMGB1、RAGE 阳性反应[例(%)]

组别	HMGB1 阳性反应	RAGE 阳性反应
观察组($n = 39$)		
治疗前	32(82.05)	31(79.49)
治疗后	6(15.38)	5(12.82)
对照组($n = 39$)		
治疗前	31(79.49)	31(79.49)
治疗后	12(30.77)	12(30.77)

2.2 2 组患者治疗前后 β -HCG、P、 E_2 指数结果 治疗前观察组 β -HCG、P、 E_2 指数与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组 β -HCG、P、 E_2 指数优于对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 β -HCG、P、 E_2 指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	β -HCG(mIU/ mL)	P(ng/ mL)	E_2 (pg/ mL)
观察组($n = 39$)			
治疗前	34 784.12 $\pm$ 34.87	31.32 $\pm$ 1.24	742.12 $\pm$ 11.92
治疗后	31.32 $\pm$ 1.24	34.82 $\pm$ 12.83	692.43 $\pm$ 13.83
对照组($n = 39$)			
治疗前	345 125.21 $\pm$ 32.12	30.78 $\pm$ 3.22	1 283.82 $\pm$ 421.32
治疗后	94 253.12 $\pm$ 53 212.33	29.43 $\pm$ 3.92	895.34 $\pm$ 522.93

2.3 2 组患者治疗前后 TSH 指数比较显示 治疗前观察组 TSH 指数与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组 TSH 指数优于对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后 TSH 指数比较($\bar{x} \pm s$,mIU/L)

组别	TSH 指数
观察组($n = 39$)	
治疗前	4.32 $\pm$ 2.31
治疗后	3.34 $\pm$ 1.02
对照组($n = 39$)	
治疗前	4.82 $\pm$ 1.03
治疗后	4.02 $\pm$ 1.11

2.4 2 组患者治疗后总有效率比较显示 观察组总有效率为 84.62% (33/39) 优于对照组 69.23% (27/39),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

中医将早期先兆流产归纳为胎漏、胎动不安等范畴。临床症状多为阴道少量出血、腰酸、腹痛及小腹下坠为主,亚临床甲减中医可归纳为虚劳、虚损等范畴。有学者认为机体内如出现肾虚器气虚等症状需及时进行补肾益气药物来调整机体,而不是通过调整甲状腺激素或类甲状腺激素来弥补或改善机体的免疫系统功能。更有学者认为中西医结合治疗会大大增强机体自身免疫系统甲状腺共代谢平衡,最终改善甲减引发的临床症状,还可镇静子宫平滑肌,避免子宫收缩造成流产、早产等可能性^[5-6]。本研究运用中医辨证论治的方式,灵活运用加减,将该疾病病机归纳为肾阳虚、脾阳虚、气血两虚等,临床以改善机体免疫状态,提升甲状腺功能,改善临床症状为主。而西医对早期先兆流产发病机制中认为,先兆流产是由胚胎因素、母体因素及父亲因素、环境因素等多种方面引发,50% ~ 60% 与胚胎染色体异常有关。其中母体孕激素分泌不足情况下会引发先兆流产最为多见。此外,黄体分泌孕激素不足会导致子宫内膜发育缓慢,增加子宫平滑肌收缩造成流产^[7]。 β -HCG、P、 E_2 等激素水平的下降也会造成流产的可能^[8]。西医一般对先兆流产合并亚临床甲减患者采用绝对卧床休息,禁止性生活,口服叶酸及多种维生素等一般治疗,必要时给予黄体酮注射液及优甲乐治疗。

妊娠期亚临床甲减是因孕妇下丘脑-垂体-甲状腺轴系统对 β -HCG、P、 E_2 激素指数改变做出的应激反应,因此该疾病患者需尽早给予外源性甲状腺激素补充治疗,左旋甲状腺素是妊娠期母体甲状腺激素首选代替药物,研究显示左旋甲状腺素可改善亚临床甲减患者的妊娠结局,降低早期先兆流产或早产的发生率^[9]。而高迁移率族蛋白是从牛胸腺中提取的一种含量较高的非组蛋白核蛋白^[10],其中

HMGB1 蛋白是存在于一切真核生物中^[11],其定位在多数细胞胞核和胞质中,该物质的生物作用是在细胞核内参与 DNA 合成、调节温定核小体等,它也可以作为一种重要的炎症因子和强大的致炎细胞因子,与 RAGE 受体结合后可刺激巨噬细胞分泌 CRP、IL-1、IL-6 等促炎细胞因子,且这些促炎细胞因子又可反刺激单核巨噬细胞系统分泌更多的 HMGB1,从而造成互相诱导作用维持炎症反应的化学反应。研究发现^[12],早期先兆流产患者中该炎症因子水平呈阳性反应。因此需要医师在治疗过程中将其该炎症因子。本研究选用加味参芪寿胎汤联合优甲乐治疗,其中加味参芪寿胎汤为补肾健脾方药,可药理研究表明,其可以调节神经-内分泌系统,补肾健脾、益气补血,具有很强的免疫调节作用^[13]。因此本研究结果显示治疗后观察组 HMGB1、RAGE 阳性反应率优于对照组 ($P < 0.05$),观察组总有效率优于对照组 ($P < 0.05$),治疗后观察组 β -HCG、P、E₂ 及 TSH 指数优于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述,加味参芪寿胎汤联合优甲乐治疗早期先兆流产合并亚临床甲减具有显著临床效果,可帮助患者改善临床症状及甲状腺功能,降低外周血中 HMGB1、RAGE 细胞因子指数,帮助机体增强免疫能力,促使机体免疫状态相对平稳。

参考文献

[1] 杨永琴,尤昭玲. 中西医结合治疗亚临床甲减妊娠早期的研究进展

[J]. 中国民族民间医药,2015,24(24):27-28.

[2] 杨永琴,尤昭玲. 中西医结合治疗孕早期先兆流产合并亚临床甲状腺功能减退症临床分析[J]. 四川中医,2016,34(7):156-157.

[3] 傅萍,张科群,楼毅云. 先兆流产的中医治疗概述[J]. 中国中医药科技,2008,15(6):487-488.

[4] 何冬梅,雷磊,尤昭玲. 寿胎丸治疗习惯性流产研究进展[J]. 中医药导报,2008,14(12):81-83.

[5] 仇笑笑,何泽现,王健,等. HMGB1 与原因不明复发性流产的关系[J]. 免疫学杂志,2016,32(04):346-350.

[6] 王忠堂,姚咏明,盛志勇. 高迁移率族蛋白 B1 的细胞核外作用[J]. 中国病理生理杂志,2004,20(4):673-678.

[7] 陈硕,高利丽,王二敏,等. 血必净对脂多糖作用下大鼠腹膜间皮细胞 HMGB-1、RAGE 及 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(2):266-270.

[8] 孙晶. 血清孕酮、 β -HCG 联合检测在早期先兆流产中的诊断价值[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(4):94-96.

[9] 秦永章. 左旋甲状腺素治疗甲状腺功能减退的疗效与安全性分析[J]. 医学理论与实践,2017,30(3):377-378.

[10] 敖文杰,邹卓璇,张瑞英. 心力衰竭时高迁移率族蛋白(HMG)B1 和可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)的变化[J]. 心脏杂志,2017,29(3):356-360.

[11] 付冰冰,孙晓鹏,赵阴环. 外源性 HMGB1 对 SLE 外周血单个核细胞自噬影响的研究[J]. 中国免疫学杂志,2014,12(7):942-949.

[12] 赵薇,陆源源,詹群,等. 益肾健脾法治疗早期先兆流产合并亚临床甲状腺功能减退[J]. 吉林中医药,2016,36(9):897-900.

[13] 华苓. 健脾补肾法治疗复发性流产合并亚临床甲状腺机能减退 130 例临床资料分析[J]. 北京中医药,2012,31(7):516-518.

(2017-01-18 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 2956 页)

[29] 卢葱茏. 抗生素联合妇科千金胶囊治疗 50 例慢性盆腔炎的临床效果观察[J]. 中国伤残医学,2016,24(7):83-84.

[30] 吴君兰,吴建华,贾雪梅. 抗生素联合妇科千金软胶囊治疗盆腔炎的效果分析[J]. 中国当代医药,2014,21(20):115-116.

[31] 康喜梅. 妇科千金胶囊联合金刚藤胶囊治疗盆腔炎的效果分析[J]. 中国卫生标准管理,2013(19):17-18.

[32] 王红梅. 金刚藤胶囊联合康妇消炎栓治疗慢性盆腔炎的临床疗效分析[J]. 海峡药学,2013,25(4):58-59.

[33] 吴艳红. 盆腔炎应用妇科千金胶囊联合金刚藤胶囊治疗的疗效观察[J]. 生物技术世界,2014(11):132.

[34] 邹芳. 妇科千金胶囊与金刚藤胶囊联合治疗盆腔炎的效果研究[J]. 中国保健营养(旬刊),2013(12):7320.

[35] 黄兰. 金刚藤胶囊治疗慢性盆腔炎 90 例疗效观察[J]. 临床医学研究与实践,2017,2(7):115-116.

[36] 李海霞. 金刚藤软胶囊联合常规抗菌药物治疗慢性盆腔炎 35 例[J]. 中国药业,2015,24(12):88-89.

[37] 屈云芳. 妇科千金胶囊联合抗生素治疗 60 例慢性盆腔炎的临床疗效[J]. 医疗装备,2016,29(5):146-147.

[38] 郑守辉,李华,郑海霞. 妇科千金胶囊联合康妇消炎栓治疗慢性盆腔炎效果观察[J]. 中国卫生产业,2013(2):165.

(2017-05-15 收稿 责任编辑:张文婷)