中药补肾活血方联合穴位贴敷治疗封闭抗体阴性复发性流产的疗效及对患者IL-10、TGF- β 1 指标的影响

向英¹ 邓阿黎^{1,2} 金晶¹ 王娇³

(1 湖北省中医院妇产科, 武汉, 430074; 2 湖北中医药大学第一临床学院, 武汉, 430061; 3 湖北省中医院检验科, 武汉, 430074)

摘要 目的: 研究中药补肾活血方联合穴位贴敷治疗封闭抗体阴性复发性流产的疗效及对患者 IL-10、TGF- β 1 指标的影响。方法: 选取 2014 年 5 月至 2017 年 5 月湖北省中医院收治的封闭抗体阴性复发性流产患者 100 例作为研究对象, 根据随机数表法分为对照组和观察组, 每组 50 例。对照组患者采用单独的中药补肾活血方治疗, 观察组患者采用中药补肾活血方联合穴位贴敷治疗。比较 2 组患者治疗前后中医证候积分、IL-10、TGF- β 1 表达水平变化及封闭抗体转阳率、妊娠结局。结果: 治疗后 2 组患者的中医证候积分均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗前的血清指标 (IL-10、TGF- β 1) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组患者的血清 IL-10、TGF- β 1 表达水平均高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组患者封闭抗体转阳率 84.0% (42/50) 高于对照组的 62.0% (31/50), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者妊娠成功率 82.0% (41/50) 高于对照组的 62.0% (31/50), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 中药补肾活血方联合穴位贴敷治疗封闭抗体阴性复发性流产的疗效显著, 能有效缓解中医症状, 调节机体的免疫平衡及细胞因子水平, 减轻炎症反应, 提高妊娠成功率, 值得临床推广。

关键词 补肾活血方; 穴位贴敷; 封闭抗体阴性复发性流产; IL-10; TGF- β 1

Effects of Bushen Huoxue Fang Combined with Acupoint Application in Treating Negative Recurrent Abortion with Closed Antibody and Its Effect on IL-10 and TGF- β 1 in Patients

Xiang Ying¹, Deng Ali^{1,2}, Jin Jing¹, Wang Jiao³

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Hubei Provincial Traditional Chinese Medical Hospital, Wuhan 430000, China;

2 First Clinical College of Hubei University of traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 3 Department of Laboratory, Hubei Provincial Traditional Chinese Medical Hospital, Wuhan 430000, China)

Abstract Objective: To study the curative effect of Chinese medicine Bushen Huoxue Fang combined with acupoint sticking in treating closed-antibody-negative recurrent spontaneous abortion and its effect on IL-10 and TGF- β 1 in patients. **Methods:** A total of 100 cases of patients with closed-antibody-negative recurrent spontaneous abortion admitted in our hospital from May 2014 to May 2017 were selected as the research subjects. All the patients were divided into control group and study group according to random number table method, with 50 cases in each group. The patients in the control group were given separate Chinese medicine Bushen Huoxue Fang for treatment, and the patients in the study group were given traditional Chinese medicine Bushen Huoxue Fang combined with acupoint sticking treatment. The TCM symptom score, expression of IL-10 and TGF- β 1, the positive rate of blocking antibody and positive pregnancy rate were compared between two groups before and after the treatment. **Results:** After the treatment, the scores of TCM syndromes in both groups were lower than those before treatment, and the study group was lower than the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$); There was no significant difference in serum index (IL-10, TGF- β 1) between the two groups before treatment ($P > 0.05$); After the treatment, the serum levels of IL-10 and TGF- β 1 in both groups were significantly higher than those before treatment, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of blocking antibody in the study group was 84.0% (42/50), which was higher than that in the control group (62.0%, 31/50). The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The success rate of pregnancy in the study group was 82.0% (41/50), which was significantly higher than that in the control group (62.0%, 31/50) ($P < 0.05$). **Conclusion:** Chinese medicine Bushen Huoxue Fang acupoint sticking treatment of closed antibody negative recurrent spontaneous abortion has significant curative effects, which can effectively relieve symptoms of traditional Chinese medicine, regulate the body's immune

基金项目: 湖北省高等学校优秀中青年科技创新团队项目 (T201708)

作者简介: 向英 (1976.03—), 女, 主治医师, 研究方向: 妇科内分泌疾病及复发性流产的中医药治疗, E-mail: elated2012@163.com

通信作者: 邓阿黎 (1974.05—), 女, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药临床疗效评价及中西医结合妇产科疾病的临床、科研及教学研究, E-mail: 1556635835@qq.com

balance and cytokine levels, reduce inflammation and improve pregnancy success rate, and it is worthy of clinical promotion.

Key Words Bushen Huoxue Fang; Acupoint application; Closed abortion; Negative recurrent abortion; IL-10; TGF- β 1

中图分类号: R242; R245.9; R714.21 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.028

妊娠是一种半同种移植,在母体免疫功能的作用下,确保母体免于外来微生物侵犯,并且对体内胚胎不予排斥,从而保证妊娠的正常进行^[1]。研究发现,母体的血清内免疫封闭抗体(BA)不足能引起流产,而BA为人类的白细胞抗原及滋养层、淋巴细胞交叉反应抗原等相关因素,对母体的免疫系统进行刺激后出现的一类IgG型抗体,在正常妊娠、产后母体血清内存在分布,封闭抗体和反复性流产的关系是临床医学研究的重点、热点^[2-3]。而反复性流产是指连续出现 ≥ 3 次自然流产,发生率较低,但对女性的身心健康及生命质量存在严重影响^[4]。中医学针对BA不足引起的复发性流产尚无明确记载,但认为其与中医滑胎相符,且多认为封闭性抗体不足引起的自然流产病机主要为肾虚,补肾为治疗第一大法,妇女流产是因为冲任瘀阻,使冲任不能畅通,以致胚胎不能从母体得到养分,因而胎动不安,甚至发生滑胎,故在保胎时宜配伍活血养胎^[5]。采用中药治疗为患者提供了方便,节省了投入,同时克服了主动免疫疗法治疗本病时存在的传播传染性疾病、促进肿瘤的移植物抗宿主反应等潜在的风险。基于此,本研究对中药补肾活血方联合穴位贴敷治疗封闭抗体阴性复发性流产的疗效进行分析,探讨其对患者白细胞介素细胞-10(IL-10)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)指标的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年5月至2017年5月期间在我院接受诊治的100例封闭抗体阴性复发性流产患者作为研究对象,根据随机数表法分为对照组、观察组,每组50例。对照组患者年龄22~40岁,平均年龄(28.5 $\pm$ 4.1)岁;自然流产2~6次,平均流产(3.6 $\pm$ 0.8)次。观察组患者年龄21~40岁,平均年龄(28.7 $\pm$ 3.8)岁;自然流产2~6次,平均流产(3.5 $\pm$ 1.0)次。2组患者基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)合并伴有停经史,妊娠早期可能有妊娠反应史,甚至有先兆流产史,但随胚胎的死亡,妊娠初期的怀孕征象逐渐消退等;2)阴道出血,呈暗红色;3)子宫颈口闭合,子宫小于停经月份。

1.3 纳入标准 1)所有入选对象均存在 ≥ 2 次自然流产既往史^[6];夫妻经影像学检查显示染色体核

型正常;2)影像学检查显示子宫的解剖结构正常;机体的内分泌水平表现正常;3)优生4项显示阴性,且宫颈的分泌物衣原体及支原体显示阴性^[7]。

1.4 排除标准 1)其他相关免疫因素异常引起的封闭抗体阴性复发性流产;2)感染性疾病、精神疾病及血液系统疾病;3)伴有药物过敏史,易过敏体质;4)伴有严重的糖尿病、贫血及高血压等相关全身性疾病。

1.5 脱落与剔除标准 非自愿参与本次研究的患者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 对照组患者采用中药补肾活血方治疗,方内组成为:菟丝子、桑寄生、续断、杜仲、白芍、生地黄、当归、川芎、丹参、益母草、白术、黄芪、柴胡、黄芩等药材,服用前水煎煮至200 mL,1剂/d,分为早晚2次服用,持续治疗3个月。

1.6.2 观察组 观察组患者采用中药补肾活血方联合穴位贴敷治疗,其中中药补肾活血方同对照组,而穴位贴敷则是将菟丝子、桑寄生、杜仲、山茱萸及女贞子5味中药材进行加工为细末,每天进行新鲜配制,以蜂蜜作为溶剂入基质,并适当调成糊状,制作成直径约1 cm的药丸,将其贴敷在患者的双侧太冲穴及双侧涌泉穴,2次/d,4~6 h/次,持续治疗3个月。

1.7 观察指标 观察并比较2组患者治疗前后中医症候积分、IL-10、TGF- β 1表达水平变化及封闭抗体转阳率、妊娠结局。1)中医症候积分:参照《中药新药临床研究指导原则》内相关中医证候积分标准进行评估^[8],包括阴道出血、烦躁易怒、头晕耳鸣、小腹坠痛等相关症状,应用0、2、4、6分的等级评分法进行计算,评分越高表示症状越严重。2)IL-10、TGF- β 1:所有患者在治疗前后的早晨空腹状态下抽取3 mL静脉血,经3 000 r/min离心操作10 min,合理分离血清,应用酶联免疫吸附法检测血清IL-10、TGF- β 1表达水平,所有操作均严格参照说明书执行^[9]。3)封闭抗体转阳:所有患者在治疗后接受封闭抗体复查,应用酶联免疫吸附法对封闭抗体进行检测,若封闭抗体3项内出现2项转阳则认为是封闭抗体转阳^[10]。4)妊娠结局:包括稽留流产、胎儿畸形引产、中期流产、早产分娩及足月分娩。

1.8 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》内相关疗效判定标准进行评估,痊愈:治疗后患者的症状及体征基本消失或完全消失,中医证候积分降低 $\geq 95.0\%$;显效:治疗后患者的症状及体征改善显著,中医证候积分降低 $70.0\% \sim 94.0\%$;好转:治疗后患者的症状及体征有所改善,中医证候积分降低 $30.0\% \sim 69.0\%$;无效:治疗后患者的症状及体征无变化或加重,中医证候积分降低 $<30.0\%$ 。

1.9 统计学方法 Excel 建立数据库,采用 SPSS 22.0 软件包校对全组数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,行 t 检验;计数资料用例(n)、占比($\%$)描述,行 χ^2 检验,设置检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候积分 2 组患者治疗前的中医证候积分差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者的中医证候积分均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后中医证候积分比较 $(\bar{x} \pm s, \text{分})$

组别	中医证候积分
对照组 ($n = 50$)	
治疗前	15.7 ± 6.3
治疗后	9.3 ± 3.2
观察组 ($n = 50$)	
治疗前	15.5 ± 6.1
治疗后	$5.2 \pm 2.6^\Delta$

注:与对照组比较, $^\Delta P < 0.05$

2.4 妊娠结局 观察组患者妊娠成功率 82.0% ($41/50$) 高于对照组的 62.0% ($31/50$), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后血清 IL-10、TGF- $\beta 1$ 表达水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	IL-10 (pg/mL)	TGF- $\beta 1$ (g/L)
对照组 ($n = 50$)		
治疗前	7.4 ± 2.3	32.5 ± 4.4
治疗后	$9.6 \pm 2.8^*$	$51.3 \pm 5.5^*$
观察组 ($n = 50$)		
治疗前	7.6 ± 2.5	32.4 ± 4.3
治疗后	$11.9 \pm 3.0^*^\Delta$	$67.4 \pm 5.6^*^\Delta$

注:与对照组比较, $^* P < 0.05$; 治疗后与对照组比较, $^\Delta P < 0.05$

2.2 血清 IL-10、TGF- $\beta 1$ 表达水平 2 组治疗前的血清指标 (IL-10、TGF- $\beta 1$) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组患者的血清 IL-10、TGF- $\beta 1$ 表达水平均高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 封闭抗体转阳率 治疗后对照组患者封闭抗体转阳 31 例, 转阳率是 62.0% ; 观察组患者治疗后封闭抗体转阳 42 例, 转阳率是 84.0% 。治疗后观察组患者封闭抗体转阳率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.139, P = 0.013$)。

3 讨论

复发性流产病因较为复杂, 多认为与染色体异常及免疫功能异常、母体生殖道异常、生殖道感染及母体内分泌异常等因素有关, 且封闭抗体阴性在复发性流产发生过程中具有重要参与, 而封闭抗体阴性主要为免疫失调引起^[11-12]。研究显示, 封闭抗体能抑制自身免疫反应, 将胎盘的滋养细胞、母体淋巴细胞反应关闭预防 T 淋巴细胞对胎儿抗原进行识别, 进而抑制细胞毒性 T 淋巴细胞攻击胚胎免疫, 对胎儿进行保护, 并维持正常妊娠^[13-14]。

正常妊娠为半同种移植过程, 妊娠女性的自身免疫系统易出现适应性改变, 且对宫内胚胎无排斥影响。研究发现, 若孕妇的免疫调节、抑制细胞平衡失调, 母体识别胚胎父系抗原产生异常而出现免疫低反应性, 造成母体的封闭抗体不足, 产生免疫排斥反应, 引起流产^[15]。目前, 临床治疗封闭抗体缺乏引起的复发性流产多以免疫疗法、中西医结合治疗为主, 其中免疫疗法能诱导抗体释放, 进而有效治疗复发性流产, 但疗效欠佳; 且部分患者认为免疫疗法较为痛苦, 治疗后具有较高的复发风险, 故针对反复的多次流产, 仅用单独的治疗方法难以使患者维持良好的形态接受治疗, 需积极寻找联合方法实现治疗效果^[16]。

中医学认为复发性流产属于“滑胎”等范畴, 多由于肾气虚弱、胎失所养、气血两亏及冲任不固等因素有关, 且肾虚无力能引起胎元不固, 造成胎漏及胎动不安等情况, 重者出现滑胎^[17]。而瘀血内阻为滑胎主要原因, 且瘀血贯穿于滑胎全过程病理改变, 是

表 3 2 组患者妊娠结局比较 [例 (%)]

组别	稽留流产	胎儿畸形引产	中期流产	早产	足月分娩	妊娠成功率
对照组 ($n = 50$)	5 (10.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	10 (20.0)	31 (62.0)	31 (62.0)
观察组 ($n = 50$)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.0)	41 (82.0)	41 (82.0)*

注:与对照组比较, $^* P < 0.05$

滑胎的基本病机之一,故冲任损伤及肾虚无力为滑胎之本,治疗需辅以补肾、活血之药。补肾活血方是在复发性流产病因、病机基础上,拟定的存在补肾活血功效的中药方剂,在治疗复发性流产方面具有较高的应用价值。方内菟丝子能平补肝肾及滋阴固阳、益精填髓^[18];而桑寄生能溢血脉、助筋骨,主治妊娠血不止,能令胎牢固;桑寄生与菟丝子两药相随,能提高补肾安胎功效;辅以续断、杜仲,能益母壮胎及补肝益肾,促使冲任得固而安胎;加以益母草及丹参能达到活血散瘀及清热凉血效果;加用当归能补血、活血及安胎,配以川芎能活血祛瘀及行气开郁,而气行则血行,活血祛瘀则胎有所养;再辅以白芍能养血柔肝及调经安胎;而生地黄能补肾及凉血补血、清热解毒;加上白术、黄芩、黄芪及柴胡能益气、安胎;诸药共奏补肾活血、清热安胎及益气养血等功效^[19]。而穴位贴敷能作用在人体相应穴位,通过药物刺激穴位作用,加上药物自身作用,能经多种治疗因素的互相影响及作用、互补,共同发挥治疗作用^[7]。太冲穴是足厥阴肝经的输穴、原穴,是疏肝理气的第一要穴;而涌泉穴是足少阴肾经的井穴,是补肾要穴;辅以菟丝子、桑寄生、杜仲、山茱萸及女贞子等药物,能达到内外兼治作用,进而固肾气、疏肝气,发挥安胎作用^[20]。本研究结果显示,治疗后观察组患者中医证候积分及血清 IL-10、TGF- β 1 改善效果均优于对照组,且封闭抗体转阳率、妊娠成功率均高于对照组;提示中药补肾活血方联合穴位贴敷治疗封闭抗体阴性复发性流产效果显著,不能有效缓解症状及体征,减轻炎性反应,调节机体细胞因子水平,提高妊娠成功率。但本研究存在一定局限性,选取样本量较少,未对患者用药安全性进行分析,且随机分组可能导致研究结果出现一定偏倚,后面可增加样本量进行深入性研究。

综上所述,中药补肾活血方联合穴位贴敷治疗封闭抗体阴性复发性流产的疗效显著,能有效缓解中医症状,调节机体的免疫平衡及细胞因子水平,减轻炎性反应,提高妊娠成功率,值得临床推广。

参考文献

- [1]徐晓冬. 中医与中西医结合治疗封闭抗体阴性复发性流产疗效比较[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(4): 112-113.
- [2]陈晓, 邓国生, 罗宇迪, 等. 复发性流产的免疫治疗及监测分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(29): 17-18, 20.
- [3]Ekkehard S, Gabriele K, Gregor S, et al. Bohlmann, Thorsten Fischer,

- Oana Brosteanu, Rupert Bauersachs, David Petroff. Low-Molecular-Weight Heparin for Women With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss A Multicenter Trial With a Minimization Randomization Scheme [J]. Annals of Internal Medicine, 2015, 162(9): 601-609.
- [4]向卉芬, 刘云云, 宗晨, 等. 复发性流产的病因学研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2016, 44(3): 127-129.
- [5]李倩, 蔡诗莹, 戴煜婷, 等. 补肾活血法治疗复发性流产的临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(8): 677-681.
- [6]宇艳辉, 许常娟. 妇科再造胶囊用于人工流产后患者的临床观察[J]. 中国医药, 2012, 7(6): 762-763.
- [7]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.
- [8]陈海玲, 宁学玲. 抗子宫内膜抗体和抗精子抗体对不孕者和习惯性流产者的检测及临床探讨[J]. 吉林医学, 2013, 34(16): 3091-3092.
- [9]刘芳, 赵可宁. 赵可宁教授治疗免疫性复发性流产的经验[J]. 中医学报, 2016, 44(2): 141-143.
- [10]冯晓玲, 李娜, 时思毛, 等. 补肾活血方对抗心磷脂抗体阳性复发性流产的临床研究[J]. 中医药信息, 2015, 32(2): 34-36.
- [11]刘婷, 侯莉莉. 寿胎丸加减联合西药治疗妊娠早期合并绒毛膜下血肿的先兆流产的疗效[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7): 1492-1494.
- [12]顾秀兰, 黄晓晖, 张燕玲, 等. 血清孕酮、促绒毛膜性腺激素水平检测对先兆流产合并绒毛膜下血肿妊娠结局的预测价值[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(10): 1406-1408.
- [13]党慧敏, 刘艳巧, 刘润侠, 等. 补肾活血方联合地屈孕酮对复发性流产患者临床疗效及 Th1/Th2 型细胞因子的影响[J]. 西安交通大学学报, 2014, 35(6): 832-836.
- [14]李凤中, 陈波, 黄永建, 等. 抗心磷脂抗体检测在孕妇不良妊娠结局中的临床意义[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(1): 69.
- [15]傅旭峰, 杨幼易, 曹晔. 抗心磷脂抗体与自然流产的相关性研究[J]. 河北医药, 2014, 36(1): 103-104.
- [16]田春漫, 陈波. 固肾安胎丸联合黄体酮对先兆流产患者血清 β -HCG, P, E₂ 和 CA125 水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 321-325.
- [17]贺冰, 匡丽君. 寿胎丸加减联合强的松治疗不明原因复发性流产的临床观察[J]. 中国民族民间医药杂志, 2013, 22(16): 75.
- [18]黄琳, 胡素云, 黄丽娟, 等. 脂肪乳替代免疫球蛋白在自然杀伤细胞升高导致复发性流产孕妇中的疗效观察[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(5): 406-409.
- [19]刘娟, 梁瑞宁, 范培. 补肾活血法对多囊卵巢综合征并复发性流产患者早期自然流产影响的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(12): 1150-1151.
- [20]梁海亚, 周建平, 赵珊琼. 中药穴位贴敷联合心理干预对复发性流产妊娠患者焦虑情绪的影响[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(6): 432-433.