

补肾活血法联合主动免疫治疗同种免疫型复发性流产对血清 Th1 和 Th2 细胞因子及相关激素影响的临床研究

王文娟 陶利利 郭敏 张艳艳

(河南省洛阳市第一中医院妇科, 洛阳, 471000)

摘要 目的: 临床研究补肾活血法联合主动免疫治疗同种免疫型复发性流产, 对血清 Th1 和 Th2 细胞因子及相关激素的影响。方法: 选取 2016 年 11 月至 2017 年 10 月洛阳市第一中医院收治的同种免疫型复发性流产患者 161 例作为研究对象, 随机分为观察组($n=82$)和对照组($n=79$)。观察组采取补肾活血法联合主动免疫同步治疗, 对照组采用单纯给予主动免疫治疗。观察 2 组患者治疗前后血清 Th1、Th2 细胞因子与相关激素水平的变化。结果: 1) Th1、Th2 细胞因子水平: 观察组治疗后 IFN- γ (6.65 ± 2.41) ng/L, IL-2(7.13 ± 2.59) ng/L, IL-4(2.66 ± 0.48) ng/L, IL-6(2.75 ± 0.36) ng/L, 及 Th1/Th2(2.98 ± 0.64)。对照组治疗后 IFN- γ (12.39 ± 2.85) ng/L, IL-2(11.84 ± 3.51) ng/L, IL-4(1.78 ± 0.45) ng/L, IL-6(1.57 ± 0.23) ng/L, 及 Th1/Th2(7.48 ± 2.37)。2) 激素水平: 观察组治疗后 3 周 HCG($116\ 812.36 \pm 762.35$) mIU/mL, P(28.19 ± 3.77) ng/mL, E_2 ($1\ 250.94 \pm 36.27$ ab) ng/L。对照组治疗后 3 周 HCG($106\ 016.28 \pm 725.45$) mIU/mL, P(25.67 ± 2.59) ng/mL, E_2 (905.81 ± 33.02) ng/L。3) 中医证候积分: 观察组治疗前总积分(15.56 ± 0.54)分和治疗后总积分(3.80 ± 0.24)分。对照组治疗前总积分(15.61 ± 0.39)分和治疗后总积分(8.85 ± 0.38)分。结论: 补肾活血法联合主动免疫治疗同种免疫型复发性流产临床效果显著, 有利于改善孕妇的内分泌及免疫调节功能, 降低流产风险, 改善妊娠结局。

关键词 补肾活血法; 主动免疫; 同种免疫型复发性流产; Th 细胞因子; 激素水平; 中西医结合; 免疫反应; 临床研究

Clinical Study on the Effects of Supplementing Kidney and Invigorating Blood Method Combined with Active Immunity on Serum Th1 and Th2 Cytokines and Related Hormones in Patients with Alloimmune Recurrent Abortion

Wang Wenjuan, Tao Lili, Guo Min, Zhang Yanyan

(Gynecology Department of Luoyang No. 1 Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luoyang 471000, China)

Abstract Objective: To clinically study the effects of supplementing kidney and invigorating blood method combined with active immunity on serum Th1 and Th2 cytokines and related hormones in patients with alloimmune recurrent abortion. **Methods:** From November 2016 to October 2017, 161 patients with alloimmune recurrent abortion admitted in Luoyang No. 1 Hospital of TCM were selected as research objects and randomly divided into an observation group($n=82$) and a control group($n=79$). The observation group was given supplementing kidney and invigorating blood method combined with simultaneous active immunity, while the control group was only treated with active immunity. The changes of serum Th1 and Th2 cytokines and related hormones in the 2 groups were observed before and after treatment. **Results:** 1) Levels of Th1 and Th2 cytokines; in the observation group after the treatment, IFN- γ (6.65 ± 2.41) ng/L, IL-2(7.13 ± 2.59) ng/L, IL-4(2.66 ± 0.48) ng/L, IL-6(2.75 ± 0.36) ng/L and Th1/Th2(2.98 ± 0.64); in the control group after the treatment, IFN- γ (12.39 ± 2.85) ng/L, IL-2(11.84 ± 3.51) ng/L, IL-4(1.78 ± 0.45) ng · L-1, IL-6(1.57 ± 0.23) ng/L, and Th1/Th2(7.48 ± 2.37). 2) Hormone levels; in the observation group after the 3-week treatment, HCG($116\ 812.36 \pm 762.35$) mIU/mL, P(28.19 ± 3.77) ng/mL, and E_2 ($1\ 250.94 \pm 36.27$) ng/L; in the control group after the 3-week treatment, HCG($106\ 016.28 \pm 725.45$) mIU/mL, P(25.67 ± 2.59) ng/mL, and E_2 (905.81 ± 33.02) ng/L. 3) TCM syndrome score; the total score before and after treatment in the observation group was(15.56 ± 0.54) and(3.80 ± 0.24) respectively. The total score before and after treatment in the control group was(15.61 ± 0.39) and(8.85 ± 0.38) respectively. **Conclusion:** For recurrent abortion of alloimmune type, the therapy of supplementing kidney and invigorating blood method combined with active immunity is clinically effective in improving endocrine and immunomodulatory function of pregnant women. It can reduce the risk of abortion and improve the outcome of pregnancy.

Key Words Supplementing kidney and invigorating blood method; Active immunity; Alloimmune recurrent abortion; Th cytokine; Hormone level; Integration of Chinese and western; Immune reaction; Clinical study

基金项目: 洛阳市科技计划(医疗卫生)项目(1870003A)——补肾活血法联合主动免疫治疗免疫性不孕症的临床研究

作者简介: 王文娟(1973.09—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 多囊卵巢, 输卵管不孕等, E-mail: wanghongjuan76@163.com

表2 2组患者Th1、Th2细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Th1 细胞因子(ng/L)		Th2 细胞因子(ng/L)		Th1/Th2
	IFN- γ	IL-2	IL-4	IL-6	
观察组($n=82$)					
治疗前	19.25 \pm 4.86	20.85 \pm 5.60	0.75 \pm 0.35	0.68 \pm 0.32	34.27 \pm 10.59
治疗3周	15.36 \pm 4.24 * Δ	16.91 \pm 4.42 * Δ	1.19 \pm 0.54 * Δ	1.08 \pm 0.37 * Δ	25.06 \pm 7.46 * Δ
治疗5周	11.37 \pm 3.95 * Δ	12.99 \pm 3.28 * Δ	1.43 \pm 0.42 * Δ	1.54 \pm 0.29 * Δ	17.66 \pm 3.35 * Δ
治疗7周	6.65 \pm 2.41 * Δ	7.13 \pm 2.59 * Δ	2.66 \pm 0.48 * Δ	2.75 \pm 0.36 * Δ	2.98 \pm 0.64 * Δ
对照组($n=79$)					
治疗前	20.03 \pm 4.58	19.89 \pm 5.73	0.77 \pm 0.31	0.65 \pm 0.39	33.85 \pm 12.53
治疗3周	18.64 \pm 4.31 Δ	18.03 \pm 5.28 Δ	0.94 \pm 0.38 Δ	0.84 \pm 0.32 Δ	28.37 \pm 9.46 Δ
治疗5周	16.79 \pm 4.02 Δ	15.27 \pm 4.35 Δ	1.19 \pm 0.42 Δ	0.91 \pm 0.27 Δ	23.25 \pm 6.43 Δ
治疗7周	12.39 \pm 2.85 Δ	11.84 \pm 3.51 Δ	1.78 \pm 0.45 Δ	1.57 \pm 0.23 Δ	7.48 \pm 2.37 Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组患者激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	绒毛膜促性腺激素 HGG(mIU/mL)	孕酮 P(ng/mL)	雌二醇 E ₂ (ng/L)
观察组($n=82$)			
治疗前	994.25 \pm 108.62	15.95 \pm 1.85	364.27 \pm 40.59
治疗1周	8 528.54 \pm 168.81 * Δ	21.88 \pm 2.23 * Δ	530.85 \pm 37.84 * Δ
治疗2周	65 008.24 \pm 386.27 * Δ	27.64 \pm 2.72 * Δ	780.79 \pm 39.24 * Δ
治疗3周	116 812.36 \pm 762.35 * Δ	28.19 \pm 3.77 * Δ	1250.94 \pm 36.27 * Δ
对照组($n=79$)			
治疗前	993.96 \pm 109.24	15.91 \pm 1.54	365.06 \pm 39.46
治疗1周	7 131.14 \pm 139.21 Δ	20.15 \pm 1.79 Δ	480.65 \pm 30.49 Δ
治疗2周	53 133.25 \pm 402.31 Δ	22.86 \pm 1.94 Δ	654.75 \pm 30.42 Δ
治疗3周	106 016.28 \pm 725.45 Δ	25.67 \pm 2.59 Δ	905.81 \pm 33.02 Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

表4 2组患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	腰膝酸软	脉沉弦涩	头晕耳鸣	夜尿频多	舌质淡紫	总积分
对照组($n=79$)						
治疗前	3.29 \pm 0.53	3.45 \pm 0.61	2.88 \pm 0.19	3.36 \pm 1.14	2.63 \pm 1.27	15.61 \pm 0.39
治疗后	1.96 \pm 0.35	2.29 \pm 0.41	1.27 \pm 0.22	1.47 \pm 0.41	1.56 \pm 0.35	8.85 \pm 0.38
观察组($n=82$)						
治疗前	3.38 \pm 0.44	3.48 \pm 0.53	2.84 \pm 0.22	3.27 \pm 1.28	2.59 \pm 1.64	15.56 \pm 0.54
治疗后	0.57 \pm 0.13	1.15 \pm 0.26	0.53 \pm 0.15	0.69 \pm 0.23	0.86 \pm 0.25	3.80 \pm 0.24

2 结果

2.1 Th1、Th2 细胞因子水平 如表2所示,治疗前组间Th1、Th2细胞因子水平具有可比性,治疗后3个时间点的指标值,观察组IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6及Th1/Th2指标均显著优于对照组患者($P < 0.05$)。

2.2 观察组与对照组激素水平 如表3所示,2组患者经过治疗激素水平都得到较为明显的提升($P < 0.05$)。治疗后3个时间点的指标值差异均有统计学意义,观察组显著高于对照组患者。

2.3 中医证候积分 如表4所示,2组与治疗前比较各项中医证候积分均得到改善,组间比较后发现,各个方面观察组都有显著优势(P 均 < 0.05)。

3 讨论

复发性流产属于中医“滑胎”范畴,病因病机多为肾气亏损,气血虚少,冲任二脉失其所系,失其气血之所养,导致冲任不固,胎元不安或胚胎受损,不能成形而屡孕屡堕,临床上常分为肾虚、脾肾虚弱、气血虚弱、血热、血瘀五证,孕前治宜补肾健脾、益气养血、调理冲任为主,孕后即积极进行保胎治疗。古人云:胞脉者系于肾。冲任二脉皆起于胞中。胎儿居于母体之内,全赖母体肾以系之,冲任以固之。若母体肾气健壮,冲任通盛,则胎固母安,反之若母体肾虚或者多次流产冲任受损,癥瘕积聚,瘀血留滞胞宫,影响胞膜血运,胞膜营养不足,可使种植窗不

能适时开放,或土壤贫瘠不能种植,或种植后营养补给不足导致胎元不固而滑胎。近年来临床发现滑胎多见肾虚血瘀型。现代医学认为复发性流产的病因非常复杂,发现临床上约40%~65%的复发性流产与免疫功能的紊乱相关^[2]。免疫因素引起的复发性流产约有2/3表现为封闭抗体(Blocking Antibody, BA)缺乏。封闭抗体相关细胞因子CD4⁺T细胞可分为Th1和Th2细胞, Th1细胞可分泌白细胞介素-2(IL-2)、干扰素 γ (IFN- γ)等因子,这些因子可与TLX发生反应,抑制滋养层细胞生长并直接或间接对滋养层细胞产生排斥反应,导致对胚胎的免疫杀伤,引起流产。Th2细胞则分泌IL-4、IL-6等,能够促进抗体形成,抑制免疫炎症反应,减少过度损伤。Th2细胞产生的细胞因子能阻止Th0细胞到Th1细胞的诱导作用,从而起到维持妊娠的作用^[7-8]。同时患者内分泌激素水平变化与妊娠结局关系密切,尤其是HCG、P、E₂与早期流产密切相关;HCG是由合体滋养细胞合成并分泌的一种糖蛋白,HCG的定性、定量、倍增时间等具有相应的临床意义,可以动态反应滋养细胞绒毛功能状态,还直接关系到黄体以及胎盘功能发育的正常与否;P是衡量妊娠是否正常的指标之一,孕酮可以上调人白蛋白抗原G(HLA-G)表达,避免胚胎受到母体的排斥,维护母胎免疫平衡,减少子宫收缩;E₂在妊娠6-8周时,主要由黄体分泌,10周以后主要由胎盘分泌,早孕期E₂水平的高低,反映卵巢黄体的功能以及卵泡的质量,随着妊娠周数的增加,滋养细胞分裂增生旺盛,E₂水平逐渐增高,以促进胚胎正常发育。综上所述,妊娠早期联合动态监测HCG、P、E₂的水平变化可以预测先兆流产患者妊娠结局,可作为早期先兆流产保胎疗效评估和预后判断的重要指标^[9-10]。同种免疫型复发性流产西医主要采用主动免疫治疗,其作用机制为:通过反复皮内注射小剂量的淋巴细胞,刺激母体产生具有胚胎保护性的封闭抗体,降低其与胚胎父系HLA的相容性,防止胚胎滋养层父系抗原被母体免疫系统识别和攻击,胚胎得到保护并生长发育;提高其免疫记忆有利于下次妊娠的成功。

本次研究观察组患者在对照组治疗基础上联合补肾活血中药进行治疗。方用麒麟丸,药物组成:菟丝子、枸杞子、覆盆子、丹参、郁金、墨旱莲、淫羊藿、山药、桑椹、黄芪、白芍、制何首乌、锁阳、党参、青皮。功效:补肾填精,益气活血养血。菟丝子、枸杞子、覆盆子补肾、填精,使肾气旺盛,冲任得固,有类激素样

作用,能提高激素水平,补充激素前提物质和遗传物质,改善子宫内膜容受性;郁金、丹参活血化瘀,可以调整下丘脑垂体功能,从而调整内分泌,并改善内血流充盈度及孕囊血供,促进胚胎发育。白芍、墨旱莲、锁阳、淫羊藿、桑椹、制首乌阴阳双补,能改善受体功能,双向调节激素水平。青皮、黄芪、山药、党参有健脾理气的作用,“补先后两天之脾与肾,正所以固胞胎之气与血”。有学者对滑胎患者从内分泌角度进行研究,发现此类患者血清中HCG、P、E₂含量明显低于同期正常妊娠者,麒麟丸补肾填精,益气活血养血,使用麒麟丸后消除临床症状,上述指标也随之升高,使安胎成功^[11-15]。近代药理研究认为补肾活血中药能调整母胎免疫,诱导封闭抗体产生,促进妊娠黄体和绒毛发育,提高内分泌功能,补肾活血联合主动免疫治疗能够改善、维持妊娠条件下母体免疫平衡,加强胚胎生存的保障,降低母体对于胚胎的免疫排斥,从而提高妊娠成功率^[16-18]。

经过临床研究证实,观察组患者各项指标均显著优于单纯给予主动免疫疗法的对照组, $P < 0.05$ 。补肾活血法联合主动免疫治疗免疫型复发性流产临床效果显著,改善Th细胞因子水平,调节内分泌,加强母体封闭抗体作用,保护胎儿在母体内的生长发育,提高胎儿存活率,减少流产的发生。我院推荐本次研究的中西医结合方法用于临床治疗同种免疫型复发性流产,因为患者的特殊性,需在医生指导下合理服药。

参考文献

- [1]乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008,1:8-10.
- [2]余江,李大金,朱影. 反复自然流产免疫病因分型及意义[J]. 中国免疫学杂志,2015,18(2156):117-119.
- [3]景苏玉,归绥祺. “保胎冲剂”提高反复自然流产患者免疫功能的临床观察[J]. 上海中医药杂志,2015,255(264):23-24.
- [4]高汉义,陶恩学,王燕,等. 调免3号对封闭抗体缺乏型反复自然流产免疫调节作用[J]. 中国中西医结合杂志,2018,32(214):766-769.
- [5]卫爱武. 补肾活血法联合主动免疫治疗原因不明反复性自然流产32例[J]. 中医研究,2007,20(9):20-22.
- [6]张永占,刘占彦. 补肾中药对女性生殖系统功能的影响[J]. 河南中医学院学报,2017,21(1):85-88.
- [7]Rein DT, Schondorf T, Gohring UJ et al. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T-helper cells in patients with preeclampsia[J]. J Reprod Immunol,2015,54(1-2):133.
- [8]Kheshtchin N, Gharagozloo M, Andalib A et al. The expression of Th1 and Th2-related chemokine receptors in women with recurrent miscarriage: the impact of lymphocyte immunotherapy[J]. Am J Reprod Immunol,2016,64(2):104.

松性脊柱压缩性骨折,可明显抑制骨丢失,改善骨代谢,促进骨折愈合,改善临床症状,提高总体治疗效果,临床疗效优于 PKP 单独治疗。

参考文献

- [1] 乔芳,常静. 骨质疏松流行病学调查分析[J]. 中国实用医药, 2012,7(30):271-272.
- [2] 邢兰坤. 骨质疏松脊柱压缩性骨折的微创治疗进展[J]. 中国现代药物应用,2012,6(6):51-52.
- [3] 邹戟,赵红卫,陈卫东,等. 经皮椎体成形术与经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松脊柱压缩性骨折的临床对比分析[J]. 中国老年学杂志,2012,32(24):5581-5582.
- [4] 印飞,孙振中,宋升,等. 单双侧经皮椎体后凸成形术治疗中位胸椎骨质疏松性压缩骨折对比研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2016,30(1):77-81.
- [5] 谭斌,刘雄文,刘刚,等. 经皮椎体后凸与经皮椎体成形术修复骨质疏松椎体压缩性骨折:随机分组比较[J]. 中国组织工程研究, 2016,20(4):539-543.
- [6] 黄建华,黄建武,李慧辉,等. 加味左归丸对绝经后骨质疏松症肝肾不足证患者骨密度的影响[J]. 中医正骨,2013,25(11):19-21.
- [7] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2000,6(1):1-3.
- [8] 刘志雄. 骨科常用诊断分类方法和功能结果评定标准[M]. 北京:北京科学技术出版社,2005:335-336.
- [9] Kim GD, Kim YJ, Chae SU, et al. Analysis of Clinical Features of Hip Fracture Patients with or without Prior Osteoporotic Spinal Compression Fractures[J]. J Bone Metab,2013,20(1):11-15.

- [10] 邓秀珍. 脊柱微创手术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折术中危险因素分析与护理对策[J]. 医药前沿,2012,2(14):75-76.
- [11] Chotigavanich C, Sanpakit S, Wantthanaapisith T, et al. The surgical treatment of the osteoporotic vertebral compression fracture in the elderly patients with the spinal instrumentation[J]. J Med Assoc Thai, 2009,92 Suppl5:S109-115.
- [12] 黄卫国,李玉民,海涌. PKP 治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折的中期临床疗效分析[J]. 实用骨科杂志,2015,21(2):105-109.
- [13] 陈惠国,张喆,梁海萍,等. 椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体骨折中期疗效及并发症的临床观察[J]. 中国骨伤,2010,23(10):743-745.
- [14] 李建鹏,谢雁鸣. 从肾虚血瘀论治绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 世界中医药,2012,7(2):179-180.
- [15] 许永超. 骨痿灵胶囊治疗绝经后骨质疏松症(肝肾不足型)的临床观察[D]. 长春:长春中医药大学,2016.
- [16] 许静,张晶晶,郭非非,等. 淫羊藿黄酮类主要成分促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞增殖分化作用及机制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(14):113-120.
- [17] 徐展望,刘国岩. 骨碎补提取液培养 BMSCs 移植对模型大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. 山东中医杂志,2013,32(9):51-53.
- [18] 胡向阳,李小芳. 壮骨汤治疗老年性骨质疏松脊柱压缩性骨折临床研究[J]. 中医临床研究,2014,6(5):8-10.
- [19] 肖恩,孟萍. 骨质疏松骨代谢生化指标的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2008,14(3):212-216,147.

(2018-12-21 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1261 页)

- [9] 周荣琴. 复发性流产孕激素水平与免疫应答类型的相关性研究[J]. 医学信息(中旬刊),2015,36(7):3251-3252.
- [10] 韩文莉. 血清雌孕激素水平及蜕膜中相应受体的表达与早期流产的相关性研究[J]. 山西医科大学,2016,8(27):1174-1179.
- [11] 刘银姣. 补肾活血汤治疗复发性流产 50 例[J]. 陕西中医, 2015,29(3):279.
- [12] 黄雪坤,冯月枝,贺玲,等. 麒麟丸联合芬吗通对薄型子宫内膜厚度、血流和妊娠率的影响[J]. 生殖与避孕,2016,36(2):95-99.
- [13] 徐晨,王亮,李文,等. 麒麟丸对卵巢储备功能减退患者体外受精-胚胎移植的影响[J]. 发育医学(连续型电子期刊),2016,4(3):158-161.
- [14] 邹会莲. 宫腔粘连子宫内中整合素 α VB3、LIF 的表达及麒麟

丸改善宫腔粘连子宫内中膜容受性的动物研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2016.

- [15] 卫爱武,张文华,胡晓芳. 原因不明复发性流产 300 例中医证候分布规律研究[J]. 中医学报,2015,28(5):712.
- [16] 王文娟,陶利利,刘杰,等. 补肾活血周期疗法联合淋巴主动免疫治疗同种免疫性复发性流产的疗效及对血清封闭抗体的影响[J]. 陕西中医,2018,39(11):1573-1575.
- [17] 李华,傅晓冬,柳怡,等. 补肾调冲方联合常规西药治疗复发性流产肾虚血瘀型疗效及对患者血清 Th1/Th2 细胞因子平衡偏移的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(5):171-175.
- [18] 史晓艳,陈铭,石玉玲. 淋巴细胞主动免疫治疗对封闭抗体阴性复发性流产患者外周血 Th1/Th2/Th17 细胞因子表达水平变化[J]. 陕西医学杂志,2017,46(10):1407-1409.

(2018-10-31 收稿 责任编辑:徐颖)