

· 临床 ·

# 胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗不明原因复发性流产患者的疗效及其对辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞免疫失衡的影响

宋晓捷<sup>\*</sup>, 周艳艳, 赵莉娜  
(河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** **目的:**探讨胎元饮合寿胎丸加减治疗不明原因复发性流产患者的临床效果及其机制。**方法:**选择 2015 年 1 月至 2016 年 3 月收治的 96 例不明原因复发性流产(URSA)患者,根据随机数表法分为对照组和观察组,每组 48 例。对照组给予主动免疫治疗,观察组采用胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗。比较两组的妊娠成功率及妊娠结局。测定并比较两组外周血 Th17 细胞, Treg 细胞,炎症因子白细胞介素(IL)-4, IL-10, IL-17, Th17, Treg 转录因子维甲酸相关核受体  $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t), FoxP3 mRNA 表达水平。比较两组治疗中不良反应发生情况。**结果:**对照组再次妊娠率 95.8%,与观察组的 97.9% 比较差异无统计学意义。观察组的妊娠成功率 93.8% (45/48),明显高于对照组的 77.1% (37/48) ( $P < 0.05$ )。观察组的足月分娩比例为 95.6%,明显高于对照组的 81.1% ( $P < 0.05$ )。治疗后两组的 Th17/CD4<sup>+</sup>, Th17/Treg 较本组治疗前明显降低, Treg/CD4<sup>+</sup> 较本组治疗前明显升高 ( $P < 0.05$ ),且观察组的变化程度较对照组更加明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组的 IL-4, IL-10 水平均较本组治疗前上升, IL-17 水平降低 ( $P < 0.05$ );治疗后观察组 IL-4, IL-10 水平较对照组高, IL-17 水平较对照组低 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组 ROR $\gamma$ t mRNA 表达水平较本组治疗前降低, FoxP3 mRNA 表达水平较本组治疗前升高 ( $P < 0.05$ );观察组 FoxP3, ROR $\gamma$ t mRNA 变化水平较对照组更加明显 ( $P < 0.05$ )。所有患者均无明显不良反应发生。**结论:**采用胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗不明原因复发性流产疗效确切,其机制可能通过调节炎症因子水平,改善 Th17/Treg 的免疫失衡状态,进而改善妊娠结局,降低流产率,且安全性较高,治疗成本低,值得临床推广应用。

**[关键词]** 复发性流产; 胎元饮合寿胎丸加减; 主动免疫; 辅助性 T 淋巴细胞; 白细胞介素 (IL); 维甲酸相关核受体  $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t)

**[中图分类号]** R22; R242; R287; R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)18-0164-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20181318

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180412.0929.011.html>

**[网络出版时间]** 2018-04-12 10:51

## Efficacy of Taiyuanyin and Shoutaiwan Combined with Active Immunotherapy for Unexplained Recurrent Abortion and Effect on Immune Imbalance of 17/Regulatory T Lymphocytes in Helper T Lymphocytes

SONG Xiao-jie<sup>\*</sup>, ZHOU Yan-yan, ZHAO Li-na

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical efficacy and mechanism of Taiyuanyin and Shoutaiwan in patients with recurrent recurrent spontaneous abortion. **Method:** A total of 96 patients with recurrent recurrent spontaneous abortion (URSA) from January 2015 to March 2016 in our hospital were selected and divided into control group and observation group according to the random number table method, 48 cases in each group. The control group received active immunotherapy, and the observation group was treated with Taiyuanyin and

**[收稿日期]** 20170921(006)

**[基金项目]** 河南省科技厅项目(162102310186)

**[通信作者]** <sup>\*</sup> 宋晓捷, 硕士, 主治医师, 从事妇科肿瘤及生殖医学方面的研究, E-mail: wdmcsk@ sina. com

Shoutaiwan combined with active immunotherapy. The pregnancy success rate and pregnancy outcome were compared between these two groups. The mRNA expression levels of Th17 cells, Treg cells, inflammatory factors interleukin (IL) -4, IL-10, IL-17, Th17, Treg transcription factor ROR $\gamma$ t and FoxP3 were measured and compared between two groups. The incidence of adverse reactions was also compared. **Result:** The repregnancy rate was 95.8% in control group and 97.9% in observation group, with no statistical difference between two groups. The success rate of pregnancy was 93.8% (45/48) in observation group, significantly higher than 77.1% (37/48) in control group ( $P < 0.05$ ). The percentage of term delivery was 95.6% in observation group, significantly higher than 81.1% in control group ( $P < 0.05$ ). The ratios of Th17/CD4<sup>+</sup> and Th17/Treg after treatment were significantly decreased in both groups, and Treg/CD4<sup>+</sup> was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the changes in observation group were more obvious than those in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IL-4 and IL-10 were increased in both groups, and the level of IL-17 was decreased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IL-4 and IL-10 in observation group were higher than those in control group, and the level of IL-17 was lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). The expression level of ROR $\gamma$ t mRNA was reduced and the expression level of FoxP3 mRNA was increased after treatment in both groups ( $P < 0.05$ ), and the changes in observation group were more obvious than those in control group ( $P < 0.05$ ). No adverse reactions were found in any patient. **Conclusion:** Taiyuanyin and Shoutaiwan combined with active immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion has clear efficacy. It can improve the imbalance of Th17/Treg by regulating the level of inflammatory factors, thus improving the outcome of pregnancy and reducing the abortion rate. In addition, it has high safety and low cost, worthy of clinical application.

[ **Key words** ] recurrent abortion; Taiyuanyin and Shoutaiwan; active immunization; helper T lymphocytes; interleukin (IL); retinoic acid-related solitary nucleus receptor  $\gamma$ t

复发性流产是常见的妊娠疾病,大多数出现在怀孕的早期,发病率约为 1% ~ 2%,且近年来仍在不断上升,其中,约超过 50% 的复发性流产患者给予细致的检查后仍无法获知明确的病因,被称为不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)。由于病因不明确,临床尚未达成有效的治疗方案,患者成功妊娠率极低<sup>[1-2]</sup>,为患者及家庭带来巨大的精神和经济压力。因此,如何有效选择治疗方法帮助患者成功继续妊娠,成为生殖医学面临的难题。研究显示,URSA 的发生可能与患者体内的母胎免疫耐受异常密切相关<sup>[3-4]</sup>,而免疫耐受异常与患者体内辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)和调节性 T 淋巴细胞(Treg)的免疫失衡有关<sup>[5-6]</sup>,Treg 介导的免疫抑制可能在母体免疫耐受中起关键作用。因此,部分学者开始在临床上尝试主动免疫治疗 URSA 患者,虽可取得一定疗效,但仍有部分患者治疗失败<sup>[7]</sup>。陈雷宁等<sup>[8]</sup>运用异体淋巴细胞免疫治疗不明原因复发性流产患者 314 例,免疫治疗并未显现出良好的保胎效果,即使给予了异常染色体核型胚胎和致死性大体畸形胎儿进行校正后也未出现明确的促进作用。由于免疫治疗效果仍存在争议,因此,寻找有效治疗方案仍十分

棘手。中医药在调节机体免疫功能上有其独特优势,传统经典方剂胎元饮<sup>[9]</sup>合寿胎丸<sup>[10]</sup>加减,具有良好的保胎益母的作用,河南省中医院自 2015 年以胎元饮合寿胎丸加减治疗 URSA,临床疗效良好,本研究通过观察胎元饮合寿胎丸加减对 URSA 患者机体 Th17/Treg 平衡及妊娠结局的影响,探讨胎元饮合寿胎丸加减治疗的 URSA 的疗效机制,从而为中医药治疗 URSA 提供临床依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 3 月在河南省中医院产科就诊的 URSA 患者 96 例。所有患者均符合以上纳入和排除标准。本研究已获得河南省中医院医学伦理委员会批准进行(编号 20140119),所有患者均知情同意,并签署知情同意书。所有患者均顺利完成整个研究过程,中间无 1 例病例脱落。96 例患者年龄 22 ~ 40 岁,平均(29.53 ± 4.24)岁;体质量 42 ~ 62 kg,平均(53.82 ± 5.13)kg;流产次数 2 ~ 6 次,平均(3.63 ± 1.19)次;流产时孕周 6 ~ 14 周,平均(8.69 ± 2.07)周。将 96 例患者按照随机数字表法分组,均 48 例。对照组年龄 23 ~ 41 岁,平均(29.83 ± 4.66)岁;体质量 42 ~ 61 kg,平均(54.03 ± 5.22)kg;流产次数

2~6次,平均(3.78±1.29)次;流产时孕周6~14周,平均(8.73±2.28)周。观察组年龄22~40岁,平均(29.67±4.29)岁;体质量43~62 kg,平均(52.62±5.11)kg;流产次数2~6次,平均(3.55±1.22)次;流产时孕周6~13周,平均(8.64±2.27)周。两组基础资料符合正态分布且具有均衡性。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准参照《妇产科学》<sup>[11]</sup>中复发性流产相关内容拟定。URSA是指与同一性伴侣连续≥2次出现自然流产,且排除遗传、解剖、内分泌、感染及自身免疫功能异常等病因的流产。中医诊断标准参照《中医妇科学》<sup>[12]</sup>中关于“滑胎”的有关内容拟定,主证为屡孕屡堕,腰膝酸软,手足心热,两颧潮红。次证为足跟痛,头晕耳鸣,大便秘结。舌脉,舌红,少苔,脉细数。以上证候具备主证2项,次证1~2项即可诊断为滑胎的肾精亏虚证。

**1.3 纳入标准** 早期自然流产次数连续发生2次及以上;末次流产发生在1年以内;对本研究药物无过敏史者;男方精液及夫妻双方染色体均正常;自身抗体、抗磷脂抗体等均为阴性;生殖内分泌激素无异常,如性激素、空腹血糖、甲状腺功能等;近3个月未使用激素类药物;年龄22~45岁;患者知情同意并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** 治疗依从性较差,无法遵医嘱用药或治疗中途放弃者;经B超检查显示有生殖道畸形者;存在生殖道感染,如支原体、衣原体及艾滋病毒者;合并肝肾、脑血管、心血管及造血系统等功能异常者;存在心理或精神疾病者,无法正常交流;有免疫治疗禁忌症者。

**1.5 治疗方法** 所有入选者均开展淋巴细胞主动免疫法进行治疗,参照文献<sup>[13]</sup>方法,常规抽取丈夫血液,进行血型、生化、肝功能及血脂等指标的检测,确认无血源性传染性疾病后为患者提供血源实施治疗。若结果显示丈夫存在血源性传染性疾病,则选取健康第三方(与患者无任何关系)提供的血源。抽取供血者空腹静脉血20 mL,肝素抗凝后,按照淋巴细胞分离液(上海恒信化学试剂有限公司)操作说明书进行处理,获取淋巴细胞,调整密度为 $2 \times 10^9 \sim 3 \times 10^9$ 个/L,于患者前臂内侧皮内注射新鲜淋巴细胞,1次/3周,2次为1疗程。在治疗1个疗程后3个月内鼓励患者妊娠。确定妊娠后继续进行免疫治疗,方法同上,直至孕12周。在确定妊娠后继续行主动免疫的同时,对照组给予保胎灵片(吉林省辽源亚东有限公司,国药准字Z22026139)治疗,5片/次,每日3次,口服。观察组给予胎元饮

合寿胎丸加减治疗,方剂组成有党参20 g,黄芪10 g,当归15 g,菟丝子15 g,桑寄生10 g,川续断15 g,山茱萸10 g,山药10 g,阿胶(珠)10 g,香附6 g,甘草10 g。本研究所涉及的中药材均由河南省中医院药学部提供,并经本院赵旭副主任中药师鉴定。根据患者四诊合参辨证论治,加减治疗,若阴道出血过多,加杜仲炭15 g,地榆炭15 g;若腰酸不适明显加杜仲15 g;若大便溏薄加白术10 g,砂仁10 g,阴虚火旺加女贞子10 g,墨旱莲10 g。由河南省中医院制剂室同一批加工制作成汤剂,每袋100 mL,3袋为1剂。早中晚各服用1袋,每日1剂,连续服用15 d为1个疗程,中间间隔1 d,治疗至患者妊娠12周时结束。

## 1.6 评价指标

**1.6.1 妊娠成功率及妊娠结局比较** 比较两组的再次妊娠率及妊娠成功率。其中妊娠成功标准<sup>[3]</sup>,①妊娠≥28周,B超提示宫内活胎,胎儿、胎盘、羊水均未见异常。②已经分娩正常活婴者。比较两组的最终妊娠结局,足月分娩、早产、胎儿生长受限、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病的发生率。

**1.6.2 Th17,Treg细胞的变化** 自孕后治疗开始前、妊娠12周分别采集患者空腹肘静脉血,采用淋巴细胞分离液分离外周血单个核细胞(PBMC),PBMC中Th17/CD4<sup>+</sup>细胞,Th17/Treg,Treg/CD4<sup>+</sup>细胞均利用流式细胞术进行检测。比较对照组、观察组妊娠成功与未成功者上述指标的差异。

**1.6.3 炎症因子** 采集患者治疗前后肘静脉血,分离血清,以酶联免疫吸附法(ELISA)测定治疗前后的血清白细胞介素(IL)-4,IL-10,IL-17水平,IL-17 ELISA试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,批号ML058051);IL-10,IL-4 ELISA试剂盒(上海纪宁实业有限公司,批号分别为N110820,N110861)。

**1.6.4 PBMC中Treg转录因子维甲酸相关核受体 $\gamma$ t(ROR $\gamma$ t),FoxP3 mRNA表达水平** 以实时荧光定量PCR方法检测。抽取外周血400  $\mu$ L,进行抗凝后,与红细胞裂解液1 200  $\mu$ L充分混匀,450 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,获得外周血单个核细胞,采用trizol法提取外周血单个核细胞中的总RNA并检测其在260,280 nm处吸光度A,检测mRNA纯度。采用反转录试剂盒(TaKaRa公司,批号638314)进行cDNA的反转录,抽取cDNA 4  $\mu$ L+SYBR Green PCR master mix进行混匀,上样体积为50  $\mu$ L,进行PCR扩增,反应条件:95  $^{\circ}$ C预变性30 s;95  $^{\circ}$ C变性5 s,55  $^{\circ}$ C退火30 s,72  $^{\circ}$ C延伸31 s,共40

个循环;最后 72 °C 延伸 7 min。2<sup>-ΔΔCt</sup> 进行目的基因相对表达量的计算。引物由上海捷瑞生物工程有限公司设计并合成, RORγt (169 bp): 上游 5'-GGCTCCCTGCATGAATGAAATG-3', 下游 5'-AGGGC AAGGCAGAAAATGTAAAG-3'; FoxP3 (184 bp): 上游 5'-AGTGCACCCCCTTGAACCTAC-3', 下游 5'-GTCTA GACGGATGTAATGG-3'; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH, 202 bp): 上游: 5'-TGTTGCCATCAA TGACCCCTT-3', 下游: 5'-CTCCACGACGACTCA GCG-3'。

**1.6.5 安全性评价** 观察两组治疗期间是否出现与治疗相关的不良反应。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS 21.0 软件包校对全组数据, 临床疗效用频数或%表示, 行  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间均数比较采用两独立样本 *t* 检验, 同组干预前后均数比较采用配对 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者妊娠情况及妊娠结局比较** 与对照组治疗后比较, 观察组的再次妊娠率无明显性差异。但观察组的妊娠成功率明显升高, 再次流产率明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。与对照组治疗后比较, 观察组的足月分娩比例明显升高, 早产比例明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而胎儿生长受限、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病发生率无明显性差异。见表 2。

表 1 两组患者妊娠情况比较

Table 1 Comparison of pregnancy condition between two groups  
例 (%)

组别	再次妊娠	妊娠成功	再次流产	未妊娠
对照	46(95.8)	37(77.1)	9(18.9)	2(4.2)
观察	47(97.9)	45(93.8) <sup>1)</sup>	2(4.2) <sup>1)</sup>	1(2.1)

注: 与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  (表 2 同)。

表 2 两组患者妊娠成功者最终妊娠结局的比较

Table 2 Comparison of final outcome of pregnant women of two groups  
例 (%)

组别	例数	足月分娩	早产	胎儿生长受限	妊娠期高血压	妊娠期糖尿病
对照	37	30(81.1)	7(18.9)	2(5.4)	3(8.1)	2(5.4)
观察	45	43(95.6) <sup>1)</sup>	2(4.4) <sup>1)</sup>	1(2.2)	1(2.2)	3(6.7)

**2.2 两组患者 Th17 细胞, Treg 细胞水平的变化** 与本组治疗前比较, 治疗后观察组和对照组患者 Th17/CD4<sup>+</sup> 细胞比例明显降低, Treg/CD4<sup>+</sup> 细胞比

例明显升高, Th17/Treg 明显下降 ( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较, 观察组 Th17/CD4<sup>+</sup> 细胞比例明显降低, Treg/CD4<sup>+</sup> 细胞比例明显升高, Th17/Treg 明显下降 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者 Th17 细胞及 Treg 细胞水平的变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Changes in Th17 cells and Treg cell levels in both groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Th17/CD4 <sup>+</sup> 细胞/%	Treg/CD4 <sup>+</sup> 细胞/%	Th17 /Treg
对照	47	治疗前	4.92 ± 1.38	4.23 ± 0.58	1.16 ± 0.32
		治疗后	3.53 ± 1.92 <sup>1)</sup>	5.18 ± 0.23 <sup>1)</sup>	0.67 ± 0.14 <sup>1)</sup>
观察	46	治疗前	4.85 ± 1.45	4.21 ± 0.65	1.15 ± 0.28
		治疗后	2.11 ± 1.29 <sup>1,2)</sup>	6.31 ± 0.85 <sup>1,2)</sup>	0.33 ± 0.27 <sup>1,2)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 4 同)。

**2.3 两组患者炎症因子水平比较** 与本组治疗前比较, 观察组和对照组患者治疗后 IL-4, IL-10 水平明显升高, IL-17 水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。治疗后与对照组比较, 观察组 IL-4, IL-10 水平明显升高, IL-17 水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者组炎症因子水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of levels of inflammatory factors of patients in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )  
ng·L<sup>-1</sup>

组别	例数	时间	IL-4	IL-10	IL-17
对照	47	治疗前	28.47 ± 8.97	49.26 ± 9.77	60.39 ± 8.18
		治疗后	32.16 ± 7.13 <sup>1)</sup>	61.78 ± 12.31 <sup>1)</sup>	52.71 ± 8.63 <sup>1)</sup>
观察	46	治疗前	29.11 ± 8.95	50.84 ± 8.41	61.06 ± 9.73
		治疗后	41.54 ± 9.18 <sup>1,2)</sup>	91.62 ± 11.63 <sup>1,2)</sup>	43.54 ± 7.74 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组患者 PBMC 中 Th17/Treg 转录因子 RORγt, FoxP3 mRNA 表达比较** 与本组治疗前比较, 观察组和对照组患者治疗后 RORγt mRNA 水平明显降低, FoxP3 mRNA 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。治疗后与对照组比较, 观察组 RORγt mRNA 水平明显降低, FoxP3 mRNA 水平明显升高 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.5 不良反应** 整个治疗过程中, 所有患者均无明显不良反应。

## 3 讨论

相关数据显示, 复发性流产的发病率在 5% 左右, 其病因较多样, 主要包括遗传、生殖道感染、染色体异常、胎盘畸形、自身免疫性疾病等<sup>[14]</sup>。但仍有部分患者流产的具体病因尚不清楚, 不仅延误疾病

表 5 两组患者 PBMC 中 Th17/Treg 转录因子 ROR $\gamma$ t, FoxP3 mRNA 相对表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of PBMC Th17/Treg transcription factor ROR $\gamma$ t, FoxP3 mRNA relative expression level of patients in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ROR $\gamma$ t	FoxP3
对照	47	治疗前	0.75 $\pm$ 0.18	0.14 $\pm$ 0.09
		治疗后	0.51 $\pm$ 0.14 <sup>1)</sup>	0.21 $\pm$ 0.07 <sup>1)</sup>
观察	46	治疗前	0.80 $\pm$ 0.21	0.12 $\pm$ 0.07
		治疗后	0.38 $\pm$ 0.13 <sup>2,3)</sup>	0.33 $\pm$ 0.08 <sup>1,3)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

的最佳治疗时机,且加大治疗难度,该类型的流产即为 URSA。作为育龄妇女妊娠时间较严重的并发症之一,URSA 患者再次发生自然流产率超过 65%,且临床针对其治疗方案尚未统一,临床治愈率较低,严重降低患者生活质量,导致其身心均受到创伤。以往临床针对该类患者常实施肌注孕酮或人绒毛膜促性腺激素(HCG),并辅以卧床安胎,虽可在一定程度上降低自然流产的风险,但治疗效果仍未取得突破性进展。故如何有效治疗 URSA 是目前临床面临的棘手问题。

主动免疫治疗是临床治疗本病的常见手段<sup>[15]</sup>,其主要通过为患者注射其丈夫或健康者的第三者淋巴注射液,对母体免疫系统产生刺激作用,封闭免疫系统对胚胎的攻击,防止抗原排斥,抑制体液免疫,进而促使胚胎得到保护并健康发育<sup>[16]</sup>。本研究结果发现,单纯使用主动免疫治疗的对照组妊娠成功率达 77.1%,与国内相关研究结果报道一致,然而单纯主动免疫治疗 URSA 的再次流产率仍较高。中医药在调经保胎及调节机体免疫平衡方面的报道较多<sup>[17-18]</sup>,提示在 URSA 中联合中医药治疗有望提高妊娠成功率,降低再次流产的风险。

中医学将 URSA 归属于“滑胎”范畴,认为其主要是由于肾虚,胎元不固,气血不足,无法养胎所致<sup>[19]</sup>。故治疗关键在于益气养血、补肾填精、保元固胎。作为中药剂之一,胎元饮合寿胎丸加减方中党参、黄芪补气固脱,当归补血养血,三药合用以补气养血,为君药;菟丝子可滋补肝肾、固精缩尿,续断可补肝肾、强筋骨,均为臣药;山茱萸可补益肝肾、收敛固涩,桑寄生可强筋骨、补肝肾,均为臣药;阿胶(珠)利于补血止血、滋阴润燥;山药可发挥滋精固肾、健脾补虚功效,香附疏肝解郁、调经止痛,合于诸补益药之中,使补而不滞,上 5 药共为佐药;甘草调

和诸药,为使药。诸多中药联合利于发挥益气养血、补肾填精、保元固胎之效。现代药理研究表明,续断有助于促进患者免疫活性增强及胚胎及子宫的正常发育;菟丝子有利于增强体液免疫,提高造血功能<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,观察组的妊娠成功率明显高于对照组,说明胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗能明显提高 URSA 的妊娠成功率,降低再次流产率。

研究显示,URSA 的发生与妊娠免疫耐受异常、生理性免疫抑制反应减弱有关。Treg 属于一类存在免疫负性调节功能的 CD4<sup>+</sup> 细胞,具有维持自身免疫耐受及抗炎的功效,其主要作用途径为分泌抑制性细胞因子及细胞间接触抑制。在母体免疫耐受中,Treg 所介导的免疫抑制发挥着举足轻重的作用,Treg 在功能及数量上若出现缺陷,则极有可能引发 URSA,故 Treg 是维持母体免疫耐受的关键。Th17 与 Treg 存在复杂的相互关系,促炎作用较明显,且在一定程度上参与免疫性疾病的发生及发展过程中<sup>[21]</sup>。Treg 能特异性表达转录因子 FoxP3,并通过分泌抑制性细胞因子发挥抗炎和维持自身免疫耐受的作用。ROR $\gamma$ t 是 Th17 分化必不可少的转录因子,FoxP3 及 ROR $\gamma$ t 对 Treg,Th17 的分化方向产生决定性作用。临床大量实践证实,Th17/Treg 免疫失衡与 URSA 的发生存在密切相关性,也是保护妊娠及诱导母体免疫耐受的重要关节<sup>[22-24]</sup>。

本研究结果显示,治疗后两组的 Th17/CD4<sup>+</sup> 细胞,Th17/Treg 均较本组治疗前明显降低,提示 Th17 细胞比例的下降与妊娠成功相关,进一步比较两组间差异,观察组 Th17/CD4<sup>+</sup>,Th17/Treg 细胞较对照组降低,Treg/CD4<sup>+</sup> 细胞较对照组高,提示联合使用胎元饮合寿胎丸加减较单纯主动免疫治疗能更好的降低 Th17 水平,升高 Treg 水平,恢复 Th17/Treg 的平衡,调节机体的免疫功能,并进一步影响妊娠结局。治疗后观察组较对照组 IL-4, IL-10, FoxP3 mRNA 高,IL-17,ROR $\gamma$ t mRNA 低,说明主动免疫治疗通过降低 ROR $\gamma$ t mRNA 的表达水平,升高 FoxP3 mRNA 表达水平,进一步通过炎症因子途径调节机体的免疫平衡,并可能进一步影响妊娠结局,而联合胎元饮合寿胎丸加减可增强这一疗效。且治疗过程中两组未出现明显不良反应。

综上,采用胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗 URSA 疗效确切,其机制可能通过调节炎症因子水平,改善 Th17/Treg 的免疫失衡状态,进而改善妊娠结局,降低流产率,且安全性较高,治疗成本低,

值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 刘佳杰,方小武,陈捷,等. 高龄男性精子质量与不明原因复发性流产相关性分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(6):107-109.
- [2] 贾新转,张娜,郭丽娜,等. 不明原因复发性流产患者月经血和外周血NK细胞亚群水平变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(21):60-62.
- [3] ZHU L Y, CHEN X, XU Z Z, et al. Changes and clinical significance of peripheral blood helper T lymphocyte and natural killer (NK) cells in unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) patients after abortion and successful pregnancy[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2015, 42(1):62-66.
- [4] 吴彤华,朱元昌,尹彪,等. 不明原因复发性流产与HLA-DQ相关性的初步研究[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(9):955-959.
- [5] 蒋艳萍,曹来英,洛若愚,等. Th17细胞和Treg细胞与不明原因复发性流产的关系[J]. 武汉大学学报:医学版, 2011, 32(6):773-777.
- [6] 陈静,李慕军,黄千贻,等. 不明原因复发性流产患者外周血及蜕膜组织中Th17细胞相关效应细胞因子的表达及意义[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(9):91-93.
- [7] 吕春红,王连珠. 丙种球蛋白联合淋巴细胞主动免疫治疗复发性流产的疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7):96-98.
- [8] 陈雷宁,裘毓雯,欧湘红,等. 异体淋巴细胞免疫治疗不明原因复发性流产巢式病例对照研究[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(4):295-298.
- [9] 赵伟,秦小佩,方雯,等. 加味胎元饮配合黄体酮治疗早期先兆流产的临床研究[J]. 中医临床研究, 2012, 4(11):90-91.
- [10] 王力,闻姬,韩彩艳,等. 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.
- [11] 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2005:69.
- [12] 欧阳惠卿. 中医妇科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002.
- [13] 黄剑青,陈惠霞,叶敏仪,等. 淋巴细胞主动免疫治疗不明原因复发性流产患者治疗效果观察[J]. 安徽医药, 2014, 18(5):872-873, 874.
- [14] 王晓艳,景军宁,王文弟,等. 淋巴细胞免疫治疗不明原因复发性流产妊娠结局分析[J]. 兰州大学学报:医学版, 2013, 39(1):30-32, 36.
- [15] 毛姝雯,夏天. 复发性流产的免疫性因素研究新进展[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(1):117-119.
- [16] 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.
- [17] 罗振宇,柴冬宁,李萍,等. 复发性流产病因分析及免疫治疗[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(4):782-784.
- [18] 沈华,韩丽娟,张文红,等. 复发性流产的中医治疗进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(6):674-676.
- [19] 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:医学版, 2014, 35(6):832-836.
- [20] 郑加永,张红萍,徐晓敏,等. 人类白细胞抗原DQ基因多态性与不明原因复发性流产的关联分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(1):81-84.
- [21] 陈媛妮,苏慧森. 八珍益母汤治疗闭经一例[J]. 河南中医, 2012, 32(5):653.
- [22] ZHU X M, HUANG Y M, FAN J F, et al. Aberrant frequency of IL-10-producing B cells and its association with the balance of Treg/Th17 in children with inflammatory bowel disease[J]. Die Pharmazie, 2015, 70(10):656-660.
- [23] 高云,王涛,高月平,等. 加味升降散对饮停胸胁型结核性胸膜炎患者胸腔积液ADA,外周血Treg细胞及DC细胞亚群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(12):173-177.
- [24] 李维宏,牟晓玲. 黄体酮保胎治疗对不明原因复发性流产患者外周血辅助性T淋巴细胞17/调节性T淋巴细胞免疫失衡的影响研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(36):4444-4449.

[责任编辑 张丰丰]